

Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií

Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

Plevová P.¹, Novotný J.², Petráková K.³, Palácová M.³, Kalábová R.³, Schneiderová M.³, Foretová L.³

¹ Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava; Ústav patologie & Laboratoř molekulární patologie LF UP Olomouc

² Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši s. r. o., Nová Ves pod Pleší

³ Klinika komplexní onkologické péče, Oddělení radiologie, Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav Brno

Recenze: Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Krutilková V., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Obermannová R., Ostřížková L., Pohreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slavíček L., Šachlová M., Šteková J., Štěpánková V., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědné geny: *BRCA1* – chromozom 17q21, *BRCA2* – chromozom 13q12-13 (*CHEK2* – chromozom 22q12.1)

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní
Genetické testování indikuje klinický genetik.

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ Brno (RNDr. Eva Macháčková, Ph.D., emachack@mou.cz) – mutační analýza genů *BRCA1* a *BRCA2*, *CHEK2*
2. Ústav biologie a lékařské genetiky VFN a 1. LF UK Praha (doc. MUDr. Petr Pohreich, CSc., ppohl@lf1.cuni.cz) – mutační analýza genů *BRCA1* a *BRCA2*, *CHEK2*
3. Onkologické centrum Nový Jičín (Mgr. Spiros Tavandzis, spiros.tavandzis@onkologickecentrum.cz) – mutační analýza genů *BRCA1* a *BRCA2*, *CHEK2*
4. Gennet Praha (RNDr. Martina Putzová, martina.putzova@gennet.cz) – mutační analýza genů *BRCA1* a *BRCA2*

Charakteristika syndromu

Mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* způsobují zvýšené riziko vzniku různých malignit, především pak karcinomu prsu a ovarií. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu se pohybuje u nosiček mutací obou genů od 40 do 85 %. Do 40 let věku onemocní 19 % nosiček mutace genu *BRCA1* a 12 %

nosiček mutace genu *BRCA2*. Riziko sekundárního nádoru prsu dosahuje až 60 %. Celoživotní riziko vzniku karcinomu ovarií činí u nosiček mutace genu *BRCA1* až 60 %, u nosiček mutace genu *BRCA2* je kolem 10–20 %. Významně zvýšené je riziko nádorů vejcovodů. Jedná se o incidenci několikanásobně převyšující incidenci těchto nádorů v běžné populaci. U nosiček *BRCA1* mutace je uváděno i zvýšené riziko nádorů dělohy (2,6krát) a děložního čípku (3,7krát).

U nosičů může být zvýšené i riziko dalších malignit: *BRCA1* mutace – 2–4krát kolorektální karcinom, 3krát karcinom prostaty, uváděno je i vyšší riziko nádorů žaludku (4krát) a slinivky (3krát). *BRCA2* mutace – 4krát kolorektální karcinom, 3krát prostata, 3,5krát slinivka, 5krát žlučník a žlučové vývody, 2,5krát žaludek, 2,5krát melanom. Riziko nádorů prsu je u mužských nosičů mutace v *BRCA2* genu až stonásobně zvýšené (uvádí se 6–7 %), zvýšené však může být i u nosičů *BRCA1* mutací (až padesátinásobně).

U nosičů mutací v obou genech se mohou s vyšší frekvencí objevit i nádory jiného typu, záleží i na dalších rizikových faktorech životního stylu a styku s karcinogenními látkami.

Gen *CHEK2* (testovány dvě mutace) může zvyšovat riziko karcinomu prsu asi 2–4krát. Dále mohou být mírně zvýšená i rizika některých jiných nádorů: štítnice,

Podpořeno MSM 6198959216, MZ0 MOU 2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Fakultní nemocnice Ostrava
Oddělení lékařské genetiky
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: pavlina.plevova@fnspo.cz

plic, ovaria, prostaty, mozku, osteosarkomy (podobné příznaky jako u LFS). U nosiček mutace jsou vhodné preventivní kontroly jako u žen s rizikem nad 20 %. Použití prediktivního testování je možné s vědomím, že mutace v genu *CHEK2* nemusí být jedinou a hlavní příčinou dědičného rizika v rodině. Jedná se o gen se středním rizikem. Proto je vhodné u zdravé ženy negativně testované v rodině s mutací v genu *CHEK2* navrhnout preventivní sledování dle empirického rizika (tak jako v rodině bez zachycené kauzální mutace).

Toto pravidlo by mělo platit i při testování jiných genů středního rizika onemocnění nádorem prsu (např. *ATM*).

Indikace k vyšetření *BRCA* genů

Familiární formy

- alespoň 3 příbuzní (včetně probanda) diagnostikováni s karcinomem prsu a/nebo ovaria (bilaterální karcinom je brán jako dva nádory)
- 2 příbuzní (včetně probanda) prvního stupně (nebo druhého stupně paternálně) s karcinomem prsu a/nebo ovaria, z nichž alespoň jeden byl diagnostikován pod 50 let věku

Sporadické formy

- pacientka s bilaterálním nádorem prsu nebo ovaria s první diagnózou pod 50 let věku nebo pacientka s nádorem prsu a ovaria v jakémkoliv věku
- sporadický výskyt unilaterálního karcinomu prsu nebo ovaria ve věku pod 35 let
- muž s nádorem prsu
- medulární a atypický medulární karcinom prsu (dle laboratoře, vhodné do 50 let)
- karcinom prsu s negativitou estrogenních a progesteronových receptorů a HER2 (dle laboratoře, vhodné do 50 let)

Testování je indikováno genetikem po genetickém poradenství a podepsání informovaného souhlasu.

Prediktivní vyšetření je indikováno po dosažení plnoletosti.

Prenatální diagnostika není indikována.

Preimplantační diagnostika prozatím není rutinně prováděna (je však možná na vybraných pracovištích, např. Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Gennet s. r. o, sanatorium Helios s. r. o.).

Výsledky prediktivního testování

V případě pozitivně testované rodiny může prediktivní testování příbuzných vyloučit vysoké hereditární riziko onemocnění. Dle nových publikací [57] se však empirické riziko onemocnění nádorem prsu u žen s vyloučenou mutací nerovná populačnímu riziku, ale zůstává zvýšené asi dvojnásobně (vysoké procento fenokopí, jiné modifikační geny?). Proto by tyto ženy měly i přes vyloučení hereditárního rizika

zůstat sledovány jako **ženy se středním rizikem nádoru prsu**, viz níže.

Doporučení ke sledování a další možná profylaktická opatření

Žena: dispenzarizace

- samovyšetřování prsů 1krát měsíčně od 18 let
- celkové fyzikální vyšetření onkologem od 25 let (v případě velmi časného výskytu karcinomu prsu v rodině o 10 let dříve, např. – karcinom prsu v rodině v 31 letech, začít v 21 letech, platí i pro začátek UZ a NMR)
- ultrazvukové vyšetření prsů ročně od 25 let (nebo dříve, viz výše)
- NMR prsů (mezi 7. a 17. dnem menstruačního cyklu) 1krát ročně od 25 let (nebo dříve), ve sledování NMR je vhodné pokračovat do věku 60 let, vhodné individuálně posuzovat (zhodnotí radiodiagnostik dle typu žlázy), NMR nelze používat v laktaci a je relativně kontraindikována v prvním trimestru gravidity
- mamografie 1krát ročně od 30 let (možnost zařazení určí radiodiagnostik dle typu žlázy), ve 25 letech vhodná startovní MMG jen v MLO (medio-laterální šikmé) projekci (k vyloučení mikrokalcifikací)
- harmonogram vyšetření – střídat po půlročních intervalech UZ/MMG + NMR
- ultrazvukové vyšetření břicha 1krát ročně od 30 let
- markery – doporučuje se vyšetřování CA125, u ostatních markerů (CEA, CA 15-3, CA 19-9) je jejich přínos v prevenci zpochybňován, záleží však na rozhodnutí onkologa, gynekologa
- gynekologické vyšetření 2krát ročně od 18 let, od 21 let včetně transvaginálního ultrazvuku (dle možnosti v onkogynekologickém centru), screening cervikálních patologií je nedílnou součástí vyšetření)
- test na okultní krvácení do stolice 1krát ročně od 40 let
- kolonoskopie 1krát za 3 roky od 45 let (event. o 10 let dříve než nejčasnější výskyt CRC v RA)
- gastroskopie po 3 letech od 45 let
- u nosiček mutací v genu *BRCA2* kožní a oční vyšetření 1krát ročně od 30 let – riziko melanomu (případy okulárního i kožního melanomu lze vidět i u *BRCA1* nosiček, proto vhodné i u nich)

- po profylaktické mastektomii roční kontroly prsů vhodnou zobrazovací metodou

Možnosti chemoprevence

- dle literatury je možné podávání tamoxifenu na dobu 5 let, především u nosiček *BRCA2* mutace, od 40 let věku; je nutné však zvážit i možné negativní účinky léčby
- podávání raloxifenu bylo také schváleno FDA pro prevenci karcinomu prsu u rizikových žen
- v naší republice není paušálně doporučováno a záleží na zhodnocení všech pro a proti onkologem

Možnosti profylaktických chirurgických výkonů

- bilaterální profylaktická adnexektomie, nejlépe ve věku 35–40 let u nosiček mutací nebo ihned, je-li nosičství mutace prokázáno ve vyšším věku, gynekolog vždy zváží vhodnost i hysterektomie dle nálezu a věku, riziko nádorů dělohy a děložního čípku by mohlo být zvýšené (především u nosiček mutace genu *BRCA1*)
- profylaktická bilaterální mastektomie kdykoliv, kdy o to žena požádá, po konzultaci s onkologem a komplexních preventivních vyšetřeních

Muž: dispenzarizace

- samovyšetřování varlat měsíčně
- samovyšetřování prsů měsíčně
- celkové fyzikální vyšetření onkologem včetně kontroly varlat a prsů 1krát ročně od 30 let
- ultrazvukové vyšetření prsů 1krát ročně od 30 let
- v případě gynekomastie ultrazvuk nebo mamografie (od 40 let) 1krát ročně
- ultrazvukové vyšetření břicha 1krát ročně od 30 let
- markery – dle rozhodnutí onkologa-CEA, CA 19-9 1krát ročně od 45 let
- urologické vyšetření 1krát ročně od 45 let včetně markeru PSA
- test na okultní krvácení do stolice 1krát ročně od 40 let
- kolonoskopie 1krát za 3 roky od 45 let (event. o 10 let dříve než nejčasnější výskyt CRC v RA)
- gastroskopie po 3 letech od 45 let
- u nosičů mutací v genu *BRCA2* kožní a oční vyšetření 1krát ročně od 30 let

(riziko melanomu, případy okulárního i kožního melanomu lze vidět i u *BRCA1* nosičů, proto vhodné i u nich)

Poučení pacienta o příznacích vyskytujících se malignit a o nutnosti odborného vyšetření mimo plánovanou dispenzární kontrolu v případě potíží!

V případě, že se u probandky s karcinomem prsu a/nebo vaječnicků neprokáže nosičství mutace v *BRCA* genech, je pro příbuzné ženy spočítáno empirické riziko vzniku karcinomu prsu podle Clausových tabulek (hodnotí pouze závažnost rodinné anamnézy). V případě zvýšení rizika je těmto ženám doporučováno sledování s ohledem na míru zvýšení rizika karcinomu prsu.

Clausovy tabulky k odhadu empirického rizika: www.linkos.cz.

Ženy s rizikem vzniku karcinomu prsu dle Clausových tabulek do 10% (nízké riziko)

(sledování shodné s běžným populačním screeningem)

- samovyšetřování prsů měsíčně
- mamografie 1krát za 2 roky od 45 let (doporučení je v mnoha zemích od 40 let ročně), u pozitivní RA je vhodné začít se sledováním o deset let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině
- gynekologické vyšetření 1krát ročně včetně TVUZ
- test na okultní krvácení do stolice 1krát ročně od 50 let (nebo dříve, dle výskytu nádorů kolorekta v RA pokud pozitivní, vhodná i koloskopie ve 2–5letých intervalech)
- další vyšetření s přihlédnutím k event. dalším onkologickým onemocněním v rodině

Ženy s rizikem vzniku karcinomu prsu dle Clausových tabulek 10–20% (střední riziko)

- samovyšetřování prsů měsíčně
- klinické vyšetření 1–2krát ročně od 25 let nebo začít o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině
- ultrazvukové vyšetření prsů nebo mamografie 1krát ročně (metodu určí radiodiagnostik podle charakteru prsní žlázy) se začátkem o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině, ne však později než ve 40 letech

- gynekologické vyšetření 1krát ročně včetně TVUZ (event. po půl roce, pokud ovariální karcinom v RA)
- test na okultní krvácení do stolice 1krát ročně od 50 let (nebo dříve, dle výskytu nádorů kolorekta v RA, pokud pozitivní RA, vhodná i koloskopie ve 2–5letých intervalech)
- další vyšetření s přihlédnutím k event. dalším onkologickým onemocněním v rodině, vhodný ultrazvuk břišních orgánů každoročně od 30 let

Ženy s rizikem vzniku karcinomu prsu dle Clausových tabulek 20–30% (vysoké riziko)

- samovyšetřování prsů měsíčně
- klinické vyšetření 2krát ročně od 25 let nebo začít o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině
- vyšetření prsů pomocí zobrazovacích metod 2krát ročně od 25 let nebo o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině, střídát NMR a UZ, od 30 let MMG ročně společně s NMR
- (ve 30 letech provést iniciační mamografické vyšetření, podle typu žlázy určí radiodiagnostik vhodnou zobrazovací metodu ke sledování pacientky)
- gynekologické kontroly každého půl roku včetně TVUZ
- test na okultní krvácení do stolice 1krát ročně od 50 let (nebo dříve, dle výskytu nádorů kolorekta v RA, pokud pozitivní, vhodná i koloskopie ve 2–5letých intervalech)
- další vyšetření s přihlédnutím k event. dalším onkologickým onemocněním v rodině, vhodný ultrazvuk břišních orgánů každoročně od 30 let

Literatura

1. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117–1130.
2. Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E et al. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječnicků a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genů *BRCA1* nebo *BRCA2*. *Klin Onkol* 2003; 16(1): 28–34.
3. Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR et al. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer* 1999; 86 (Suppl 11): 2517–2524.
4. Blanchard DK, Hartmann LC. Prophylactic surgery for women at high risk for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 27–134.
5. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. Cancer risk estimates for *BRCA1* mutation carriers identified in risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1365–1372.

6. Claes K, Poppe B, Machackova E et al. Differentiating pathogenic mutations from polymorphic alterations in the splice sites of *BRCA1* and *BRCA2*. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37: 314–320.
7. Dražan L. Profylaktická mastektomie a její indikace u rizikových žen. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 97–100.
8. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC et al. Prophylactic Surgery in Women With a Hereditary Predisposition to Breast and Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1980–1995.
9. Evans DG, Shenton A, Woodward E et al. Penetrance estimate for *BRCA1* and *BRCA2* based on genetic testing in a clinical cancer genetics service setting: risk of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 2008; 8: 155–164.
10. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 90: 1371–1388.
11. Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676–689.
12. Foretova L, Machackova E, Navrátilová M et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in women with familial or early-onset breast/ovarian cancer in the Czech Republic. *Hum Mutat* 2004; 23(4): 397–398.
13. Foretová L, Navrátilová M, Hanousková D et al. Genetické vyšetření v prevenci nádorů. *Onkologie pro praktické lékaře*. *Postgrad Med* 2003; 6(5): 4–9.
14. Foretová L, Navrátilová M, Vítová H et al. Preventivní péče o ženy s dědičným syndromem nádorů prsu/ovaria – výsledky dotazníkové studie, prevalence na Masarykově onkologickém ústavu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 101–104.
15. Foretova L, Petrakova K, Palacova M et al. Genetic and preventive services for hereditary breast and ovarian cancer in the Czech Republic. *Hered Cancer Clin Pract* 2006; 4(1): 3–6.
16. Foretová L. Genetické vyšetření a klinické sledování u dědičného syndromu nádorů prsu a vaječnicků. *Onkologická péče* 2007; 2: 3–5.
17. Foretová L. Genetické vyšetření v onkologii. In: Vorlíček J et al (eds). *Praktická onkologie: vybrané kapitoly*. Praha: Grada Publishing 2000: 295–303.
18. Foretová L. Genetika nádorů prsu. In: Abrahámová J et al (eds). *Atlas nádorů prsu*. Praha: Grada Publishing 2000: 132–138.
19. Foretova L. Genetika nádorů prsu. *Onkologie* 2008; 1: 39–43.
20. Franková V, Židovská J, Krutílková V et al. Psychosociální faktory spojené s genetickým testováním, některých dědičně podmíněných nádorových onemocnění. *Čas Lék Česko* 2003; 142(10): 599–602.
21. Goetz P, Foretová L, Puchmajerová A. Hereditární etiologie nádorových onemocnění a význam genetického poradenství a testování v onkologii. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 44–47.
22. Goetz P, Krutílková V. Kancerogeneze. *Postgrad Med* 2004; 4: 544–551.
23. Grabick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284: 1791–1798.
24. Hrubá M, Navrátilová M, Foretová L. Genetické vyšetření v prevenci a sledování žen s nádorovým onemocněním prsu a vaječnicků. *Sestra* 2002; 3: 43–44.
25. <http://www.genetests.org>
26. <http://www.nccn.org>
27. Katki HA, Gail MH, Greene MH. Breast – cancer risk in *BRCA*-mutation-negative women from *BRCA*-mutation-positive families. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1042–1043.
28. King MC, Wieand S, Hale K. Tamoxifen use reduces breast cancer risk in *BRCA2* positive women. *JAMA* 2001; 286: 2251–2256.
29. Kirchoff T, Kauff ND, Mitra N et al. *BRCA* mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2918–2921.

30. Kleibl Z, Havranek O, Novotny J et al. Analysis of CHEK2 FHA domain in Czech patients with sporadic breast cancer revealed distinct rare genetic alterations. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(1): 159–164.
31. Kleibl Z, Novotny J, Bezdickova D et al. The CHEK2 c.1100delC germline mutation rarely contributes to breast cancer development in the Czech Republic. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(2): 165–167.
32. Kruťilková V, Havlovicová M, Goetz P. Specializované genetické poradenství u dětských a dospělých onkologických pacientů. *Čas Lék Česk* 2002; 141(1): 23–27.
33. Lindor NM, Greene MH a Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1039–1071.
34. Loman N, Baldström A et al. Cancer incidence in relatives of a population-based set of cases of early-onset breast cancer with a known BRCA1 and BRCA2 mutation status. *Breast Cancer Res* 2003; 5(6): 175–186.
35. Lukešová M, Macháčková E, Vašíčková P et al. Výsledky testování BRCA1 a BRCA2 genů v molekulárně genetické laboratoři Masarykova onkologického ústavu. *Klin Onkol* 2006; 19(Suppl): 55–57.
36. Machackova E, Damborsky J, Valik D et al. Novel germline BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast/ovarian cancer families from the Czech Republic. *Hum Mutat* 2001; 18(6): 545.
37. Machackova E, Foretova L, Lukesova M et al. Spectrum and characterisation of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in high-risk Czech patients with breast and/or ovarian cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 140.
38. Macháčková E, Foretová L, Navrátilová M et al. Vysoká frekvence mutací v genech BRCA1 a BRCA2 s dědičnou formou nádorů prsu a vaječníku. *Čas Lék Česk* 2000; 139(20): 635–637.
39. Macháčková E, Plevová P, Lukešová M et al. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 48–54.
40. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CTM et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015–2020.
41. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159–163.
42. Melichar B, Fridrichová P, Lukesová S et al. Pathological complete response after primary chemotherapy in a mother and daughter with hereditary breast carcinoma: two case reports. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(2): 188–190.
43. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66–71.
44. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G et al. Parity, Oral Contraceptives, and the Risk of Ovarian Cancer among Carriers and Noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235–240.
45. Morrison JM, Hodgson SH, Haites NE. Familial breast and ovarian cancer. Genetics, screening and management. Cambridge: University Press 2002.
46. Munzarová M, Židovská J, Kolcova V. Etika a genetika. *Prakt Lék* 2000; 80(6): 340–344.
47. Narod SA, Risch H, Moslehi R et al. Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 424–428.
48. Petráková K, Paláčová M, Foretová L et al. Algoritmus preventivních vyšetření u geneticky podmíněných malignit. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 88–90.
49. Plevová P, Bouchal J, Fiurásková M et al. PML protein expression in hereditary and sporadic breast cancer. *Neoplasma* 2007; 54(4): 263–268.
50. Plevová P, Šilhánová E, Foretová L. Vzácné hereditární syndromy s vyšším rizikem vzniku nádorů. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 68–75.
51. Pohlreich P, Zikan M, Stribrna J et al. High proportion of recurrent germline mutations in the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer patients from the Prague area. *Breast Cancer Res* 2005; 7(5): 728–736.
52. Rebbeck TR. Inherited genetic predisposition in breast cancer. A population-based perspective. *Cancer* 1999; 86: 2493–2501.
53. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475–1479.
54. Saslow D et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunction to Mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(2): 75–89.
55. Schneiderová M, Bartoňková H. Úloha magnetické rezonance v mammologické prevenci u žen s dědičným rizikem nádoru prsu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 91–96.
56. Smith A, Moran A, Boyd MC et al. Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. *J Med Genet* 2007; 44: 10–15.
57. Svobodník A, Abrahámová J, Foretová L et al. Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu. In: Abrahámová J, Dušek L et al (eds). Možnosti včasného záchytu rakoviny prsu. Praha: Grada 2003: 41–53.
58. Thompson D, Easton DF, BCLC. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1258–1364.
59. Ursin G, Henderson, BE, Haile WR et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997; 57: 3678–3681.
60. Vasiczkova P, Machackova E, Lukesova M et al. High occurrence of BRCA1 intragenic rearrangements in hereditary breast and ovarian cancer syndrome in the Czech Republic. *BMC Med Genet* 2007; 8: 32.
61. Vašíčková P, Macháčková E, Lukešová M et al. Varianty neznámého významu a intragenová přeskupení v genech BRCA1 a BRCA2. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 58–62.
62. Walsh T, Casadei S, Coats KH et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295(12): 1379–1388.
63. Warner E, Plewes DB, Shumak RS. Comparison of Breast Magnetic Resonance Imaging, Mammography, and Ultrasound for Surveillance of Women at High Risk for Hereditary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3524–3531.
64. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789–792.
65. Zikan M, Foretova L, Cibula D et al. Hereditary ovarian cancer- Review. *Ceska Gynekol* 2006; 71(3): 246–251.
66. Zikán M, Jančárková N, Pohlreich P et al. Hereditární dispozice ke karcinomu prsu a ovaria. *Čas Lék Česk* 2004; 143(1): 26–30.