

Der Onkologe

Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Elektronischer Sonderdruck für C. Thomssen

Ein Service von Springer Medizin

Onkologe 2012 · 18:216–223 · DOI 10.1007/s00761-011-2095-8

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

C. Thomssen · D. Wand

Hereditärer Brustkrebs

Hereditärer Brustkrebs

Die Diagnose Brustkrebs bei einer Frau vor dem 40. Lebensjahr ist mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko auch für die Verwandten verbunden. Bei der Stammbaumanalyse findet man in diesen Familien häufig in mehreren Generationen Krebs-erkrankungen. Diese sog. familiäre oder hereditäre Brustkrebsbelastung ist meist auch mit einem erhöhten Risiko für Eierstockkrebs verbunden. Durch den Nachweis von Keimbahnmutationen im Bereich sog. Krebs-suszeptibilitätsgene (wie *BRCA1* und *BRCA2*) kann das Risiko für das einzelne Individuum eingegrenzt werden. Diese Diagnostik ermöglicht im Einzelfall eine optimierte Früherkennung und Prävention und sollte heute mit den Betroffenen diskutiert.

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 57.000 Frauen an einem Mammakarzinom, davon gelten 10% als hereditär. Aufgrund des familiär häufig gemeinsamen Vorkommens von Mamma- und Ovarialkarzinomen spricht man vom „hereditären Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom“ (HBOC).

Seit knapp 20 Jahren sind Keimbahnmutationen von Genen bekannt, die die Empfänglichkeit für das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom erklären. Diese Krebs-suszeptibilitätsgene – *BRCA1* und *BRCA2* – werden autosomal-dominant mit verminderter Penetranz vererbt und kodieren für sog. Tumorsuppressorproteine (■ Tab. 1).

Die Penetranz der Keimbahnmutation folgt grundsätzlich der Two-Hit-Hypothese: Erst die Ausschaltung des zweiten Allels („loss of heterozygosity“, LOH), sei es funktionell oder sei es durch Mutation, führt zur fehlerhaften Translation mit der

Folge genomischer Instabilität und Erleichterung der malignen Transformation einer Zelle. Etwa 25–55% der familiären Erkrankungen können durch Keimbahnmutationen von *BRCA1* und *BRCA2* erklärt werden, etwa 5–10% werden anderen bekannten hereditären Tumordispositionssyndromen zugeschrieben. Die verbleibenden Erkrankungen müssen durch andere, bisher nicht bekannte Gene erklärt werden [31].

Man unterscheidet Gene mit hoher Penetranz wie *BRCA1* und *BRCA2* (aber auch *PTEN*, *TP53*, *LKB1/STK11* und *CDH1*) und solche mit mäßiger und niedriger Penetranz wie *CHEK2*, *TGFβ1*, *CASP8*, *BRIPI*, *PALB2* und *ATM* (■ Tab. 2, [19]). Neu beschrieben wurde die Mutation eines weiteren Suszeptibilitätsgens, *RAD51C* (Chromosom 17q21–24; *BROVCA3*), welches bei hoher Penetranz mit synchron oder metachron auftretenden Doppelkarzinomen (Mamma- und Ovarialkarzinom) assoziiert wird [20].

Viele der beschriebenen Gene kodieren für Genprodukte des BRCA/Fanconi-Anämie-Komplexes [38], welche zentrale Aufgaben bei der DNA-Doppelstrang-Reparatur mittels homologer Rekombination erfüllen und somit als sog. „Caretaker“ wichtige Funktionen für das Über-

leben der Zelle und für die Suppression von Tumoren bekleiden. Das System ist redundant angelegt. Neben der Mutation eines dieser Tumorsuppressorproteine wie *BRCA1* ist wahrscheinlich eine zweite Störung wie der Ausfall von *p53* notwendig, damit die betroffene Zelle überleben und sich als maligne Zelle weiterentwickeln kann. Die Interaktion vieler Proteine im BRCA/Fanconi-Anämie-Komplex erschwert die Interpretation einzelner Mutationen.

Man nimmt an, dass die Funktion des BRCA-Systems auch durch indirekte Änderungen der Proteinexpression oder -funktion wie z. B. durch Hypermethylierung des Promotorbereichs beteiligter Gene gestört werden kann, es wird dann von der „BRCA-ness“ gesprochen [15, 36]. Dies könnte für sporadische Karzinome relevant sein, die phänotypisch dem *BRCA1*-Typ ähneln, bei denen aber keine familiäre Vorgeschichte und auch keine Keimbahnmutation nachgewiesen wurden.

Die Empfänglichkeit für ein hereditär bedingtes Mamma- und Ovarialkarzinom wird somit durch verschiedene Mechanismen beeinflusst:

1. Keimbahnmutation im Bereich eines Suszeptibilitätsgenes (*BRCA1*, *BRCA2*)

Tab. 1 Charakteristika der 3 wichtigsten Suszeptibilitätsgene für HBOC. (Aus [31])

Gen	Gen-Lokus	Proteingröße	Häufigkeit in belasteten Familien
<i>BRCA 1</i>	17q21	1863 AA (24 Exons)	25–55%
<i>BRCA 2</i>	13q13.1	3418 AA (27 Exons)	
<i>BROVCA 3</i> (<i>RAD51C</i>)	17q21–24	376 AA (9 Exons)	1,4–4%

Tab. 2 Suszeptibilitätsgene mit hoher und niedriger Penetranz (Erkrankungsrisiko). (Nach [19, 20])

Hohe Penetranz	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> ; <i>RAD51C</i> ; <i>PTEN</i> , <i>TP53</i> , <i>LKB1/STK11</i> , <i>CDH1</i>
Moderate/niedrige Penetranz	<i>CHEK2</i> , <i>TGFβ1</i> , <i>CASP8</i> , <i>BRIPI</i> , <i>PALB2</i> , <i>ATM</i>

u. a.) mit nachfolgender somatischer Mutation oder Suppression des zweiten Allels,

2. „second hit“ durch zusätzliche Mutationen im Bereich interagierender Gene (*p53*, *RAD51* etc.),
3. Modulation des Effekts durch Aktivitäts- und Expressionsänderungen (Hypermethylierung etc.) beteiligter Proteine („BRCA-ness“ bei sporadischen Karzinomen).

Lebenszeitrisiko bei hereditärem Mamma- und Ovarialkarzinom

Für die Beratung von Frauen aus Familien mit Häufung von Mamma- und Ovarialkarzinom haben diese Erkenntnisse hohe Bedeutung. Bereits ohne Nachweis einer spezifischen Mutation haben Frauen mit hereditär belasteter Anamnese im Vergleich zum sporadischen Mammakarzinom ein 1,5-fach bis 6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko [4].

Bei Nachweis einer Mutation eines der Hochpenetranz-Gene (*BRCA1*, *BRCA2*) steigt das Erkrankungsrisiko für die Betroffene um ein Vielfaches (■ **Tab. 3**). Nach aktuellen Daten tragen 0,1% aller Frauen eine der bisher 5000 bekannten Mutationen des *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gens in sich [25].

Auch ohne familiäre Belastung, aber mit Mutation im *BRCA1*-Gen hat eine Frau etwa 47–66% Risiko, bis zu ihrem 70. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken und etwa 40% Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [1, 25]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit jeder an einem Mammakarzinom erkrankten Angehörigen 1. Grades unter 50 Jahren um etwa das 1,2-Fache für das Mammakarzinom und mit jeder Angehörigen 1. Grades, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt ist, um das 1,6-Fache für das Ovarialkarzinom [21].

Für Frauen mit nachgewiesener *BRCA2*-Mutation ohne familiäre Belastung beträgt das Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom etwa 40–57% und steigt auf knapp 90% bei 2 oder mehr erkrankten Angehörigen (1. Grades unter 50 Jahren), entsprechend einer Risikohöherung um das 1,7-Fache pro erkrankte Angehörige. Das Erkrankungsrisiko für

Onkologe 2012 · 18:216–223 DOI 10.1007/s00761-011-2095-8
© Springer-Verlag 2012

C. Thomssen · D. Wand Hereditärer Brustkrebs

Zusammenfassung

Die Diagnose Brustkrebs vor dem 40. Lebensjahr ist mit einem erhöhten Krebserrkrankungsrisiko auch für die Angehörigen verbunden. Wegen des gemeinsamen Auftretens spricht man dann vom hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom. Etwa 25–55% dieser familiären Erkrankungen werden durch Keimbahnmutationen der Krebs-suszeptibilitätsgene *BRCA1* oder *BRCA2* zugeschrieben, etwa 5–10% anderen bekannten Tumordispositionssyndromen. Die verbleibenden Erkrankungen werden durch bisher nicht bekannte Gene erklärt. *BRCA1* und *BRCA2* sind autosomal-dominante Gene mit verminderter Penetranz und kodieren für sog. Tumorsuppressorproteine. Mutationen dieser Gene führen meist zum Ausfall des Allels. Ausfall auch des zweiten Allels führt zum

Verlust der entsprechenden Proteine und erleichtert die maligne Transformation. Die Kenntnisse über die genetischen Ursachen haben Implikationen für die Beratung und Behandlung der ratsuchenden Frauen. Durch individuell abgestimmte Diagnostik und Eingriffe kann die Früherkennung individuell optimiert und das Erkrankungsrisiko für die einzelne Ratsuchende relevant gesenkt werden. In diesem Review werden die aktuellen Daten sowie das typische Vorgehen bei hereditärem Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinom erläutert.

Schlüsselwörter

Brustkrebs · Eierstockkrebs · Hereditär · Suszeptibilitätsgene · Prävention

Hereditary breast cancer

Abstract

Breast cancer in women under 40 years old is associated with an elevated risk of cancer also in first degree relatives. The term hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) is derived from the frequent occurrence of both forms of cancer in these families. Approximately 25–55% of these hereditary cancers can be explained by germline mutations of the susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2* and 5–10% by other syndromes of cancer susceptibility. The remaining diseases are explained by mutations in other genes. *BRCA1* and *BRCA2* mutations are autosomal dominant with reduced penetrance and coding for tumor suppressor genes. Mutations in these genes often lead

to loss of the allele and loss of the second allele leads to loss of function of the corresponding protein and facilitates malignant transformation. Knowledge about genetic reasons has implications for counselling and therapy of individuals seeking advice. Employing individually adjusted measures, early detection can be optimized and the risk of cancer can be decreased. In this article the current data and recommendations with regard to risk of hereditary breast and ovarian cancer are reviewed.

Keywords

Breast cancer · Ovarian cancer · Hereditary · Susceptibility Genes · Prevention

Ovarialkarzinom steigt bei *BRCA2*-Mutation erst ab dem 50. Lebensjahr [28].

Welche Konsequenzen haben diese Erkenntnisse?

Dem Wissen um ein messbares Erkrankungsrisiko folgt die Frage nach der effektiven Prävention. Bei Mutation eines der Suszeptibilitätsgene als Surrogat für das erhöhte Erkrankungsrisiko kommen als Maßnahmen der Früherkennung und ggf. Prävention eine intensivierte Überwachung (Mammographie, Sonographie, Magnetresonanztomogra-

phie), medikamentöse Prophylaxe (Tamoxifen, Aromatasehemmer) und risiko-reduzierende chirurgische Eingriffe (bilaterale Salpingo-Oophorektomie, bilaterale Mastektomie) in Frage.

Die Folgen eines Befunds in der Gen-Diagnostik gehen allerdings weit über diese die körperliche Integrität beeinträchtigenden Eingriffe hinaus. Potenziell weitreichende soziale Konsequenzen, beispielsweise für Partnerschaft und Familienplanung, aber auch wirtschaftliche Konsequenzen müssen bedacht werden: Der Nachweis einer Keimbahnmutation kann bei Bekanntwerden Einfluss auf Arbeits-

Tab. 3 Lebenszeitrisko für Mamma- und Ovarialkarzinom bei Keimbahnmutationen [8, 25, 34]

	Mammakarzinom (%)	Ovarialkarzinom (%)
Sporadisches Risiko	ca. 8–12	ca. 1,5–2
<i>BRCA1</i>	47–66	28–44
<i>BRCA2</i>	40–57	11–27

verhältnisse, Kreditwürdigkeit, Versicherungsverträge u. a. haben.

Genetische Diagnostik zur Abschätzung eines Erkrankungsrisikos für Mamma- und Ovarialkarzinom ist keine Notfallmaßnahme. Gesetzlich festgelegte Voraussetzung für die Durchführung einer molekularbiologischen Gen-Diagnostik ist eine individuell ausreichend lange Entscheidungszeit mit medizinischer, genetischer, psychologischer und sozialer Beratung. Die Ratsuchenden haben auch das Recht, die genetische Diagnostik zu verweigern (Gen-Diagnostik-Gesetz §§ 9–10; [10]).

► **Befunde aus der Gen-Diagnostik können weitreichende medizinische, aber auch wirtschaftliche und soziale Konsequenzen haben.**

Das Gen-Diagnostik-Gesetz ist zu beachten.

Wer soll tumorgenetisch beraten werden?

Grundsätzlich soll bei jeder Patientin mit der Diagnose Mamma- oder Ovarialkarzinom die Frage nach einer tumorgenetischen Beratung gestellt werden. Hinweise für die Beratungsnotwendigkeit ergeben sich aus dem Alter der Patientin und der systematischen Stammbaumanalyse, der die gesunden und die an Karzinomen erkrankten Familienmitglieder nebst Erkrankungsalter und Verlauf aufweist. Eine genetische Diagnostik wird i. Allg. ab einem Mutationsrisiko von 10% empfohlen. Das empirische Mutationsrisiko kann – basierend auf den Daten des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs – aus **Tab. 4** abgelesen werden. Nach den Empfehlungen der AGO Kommission Mamma [32] soll Ratsuchenden eine tumorgenetische Beratung empfohlen und sie einer gene-

tischen Testung zugeführt werden, wenn folgende Kriterien zutreffen:

- 3 an Brust- und/oder Eierstockkrebs Erkrankte in einer Linie, unabhängig vom Alter,
- 2 an Brustkrebs Erkrankte in einer Linie, davon eine unter 51 Jahren,
- 2 an Eierstockkrebs Erkrankte in einer Linie, unabhängig vom Alter,
- einseitiger Brustkrebs im Alter von 35 Jahren oder früher,
- beidseitiger Brustkrebs mit wenigstens einer Erkrankung im Alter von 50 Jahren oder früher,
- 1 an Brust- und Eierstockkrebs Erkrankte, unabhängig vom Alter,
- 1 an Brust- und eine an Eierstockkrebs Erkrankte in einer Linie, unabhängig vom Alter,
- 1 an Brustkrebs erkrankter Mann und eine weitere an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankte Person in einer Linie.

Bei jeder Patientin mit Mamma- oder Ovarialkarzinom sollte eine subtile Familienanamnese ggf. auch wiederholt erhoben werden, um die hereditäre Entstehungswahrscheinlichkeit der Erkrankung abzuschätzen und ggf. eine tumorgenetische Beratung einzuleiten.

Wie wird untersucht?

Die molekulare Charakterisierung von Keimbahnmutationen im *BRCA1*- und *BRCA2*-Gen erfolgt aus der DNA peripherer Lymphozyten.

» **Im Allgemeinen muss mindestens eines der erkrankten Familienmitglieder genetisch untersucht werden**

Um eine Sequenzierung des gesamten Genoms zu umgehen und der Ratsuchenden eine möglichst sichere Aussage zu erlau-

ben, ist die Kenntnis der krankheitsverursachenden Keimbahnmutation durch Untersuchung der erkrankten Familienmitglieder notwendig. Alternativ – bei fehlender Mutationsanalyse der Indexpatientin – kann nur eine aufwändige Durchsequenzierung der kompletten Gene von *BRCA1* und *BRCA2* bei der Ratsuchenden zusammen mit der sog. MLPA-Analyse („multiplex ligation-dependent probe amplification“) zum Ziel führen, mittels der auch Rearrangierungen größerer Gen-Abschnitte (LGRs, „large genome rearrangements“) dargestellt werden können [6]. Die Analyse weiterer Gene ist aufgrund der geringeren Frequenz oder der unsicheren oder schwächeren Penetranz bisher nicht Standard, obwohl mit den beiden *BRCA*-Genen nur 25–55% aller möglichen genetischen Ursachen abgedeckt werden.

Nur in wenigen, homogenen Populationen existieren sog. Stifter-Mutationen („founder-mutations“), nach denen gezielt gesucht werden könnte. Die deutsche Bevölkerung ist in ihrem Genpool heterogen, die alleinige Analyse typischer krankheitsverursachender Mutationen reicht daher nicht aus. Ohne Kenntnis des Mutationsortes bei der erkrankten Person impliziert die Größe der *BRCA*-Gene daher einen hohen molekularbiologischen Aufwand ohne hinreichende Sicherheit einer definitiven Aussage. Neuere bisher nicht publizierte Daten des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs haben auch in der deutschen Bevölkerung typische Stifter-Mutationen gefunden, wodurch vielleicht ein effektives „Präscreening“ ermöglicht wird [31].

Welche Gene und welche Mutationen werden untersucht?

Die Gene für *BRCA1*- und *BRCA2* sind durch ihre Größe sehr empfindlich und der Austausch einzelner Basenpaare führt meist zu fehlerhafter Transkription und Translation mit Funktionsverlust des Genprodukts. Auch Deletionen, Insertionen und andere Mutationen sind häufig.

Routinemäßig wird derzeit die Untersuchung von *BRCA1* und *BRCA2* empfohlen [32]. Die Mutationsanalyse anderer Gene wird im Rahmen der Primärversorgung nur bei konkretem Hinweis auf

Tab. 4 Mutationsnachweisraten basierend auf 6215 Familien, die 1997–2010 untersucht wurden [32]

Familiäre Konstellation	Mutationsnachweis (%)
≥ 3 MaCa, 2 < 51 Jahre	39,2
≥ 3 MaCa	30,0
2 MaCa < 51 Jahre	15,7
2 MaCa, 1 < 51 Jahre	15,7
≥ 1 MaCa und ≥ 1 OvCa	48,5
≥ 2 OvCa	66,7
1 MaCa < 37 Jahre	17,1
Bilaterales ^a MaCa, erste Erkrankung < 51 Jahre	39,0
≥ 1 männliches MaCa und ≥ 1 weibliches MaCa oder OvCa	42,1

MaCa Mammakarzinom (weibl. Erkrankte wenn nicht anders bezeichnet), OvCa Ovarialkarzinom.^asynchron oder metachron.

spezifische Syndrome oder im Rahmen von Studien empfohlen. Dazu gehören p53 bei Li-Fraumeni-Syndrom, *ATM* bei Ataxia-Teleangiektasia-Syndrom, *PTEN* bei Cowdon-Syndrom oder *STKII/LKB1* bei Peutz-Seghers-Syndrom. Für weitere bekannte Mutationen wird eine niedrige Penetranz angenommen und daher eine Routinetestung nicht empfohlen: *CHEK2*, *MLH1/MSH2* (Lynch-Syndrom: *HNPCC*), *PALPB2*, *BRIPI*.

» In der Primärdiagnostik werden nur die Suszeptibilitäts-gene *BRCA1* und *BRCA2* analysiert

Die Analyse der seltenen, aber hoch penetranten *RAD51C*-Mutationen wird gegenwärtig nur im Rahmen der Validierung der publizierten Daten empfohlen. Bei Doppelkarzinomen (Ovarial- und Mammakarzinom, bilaterale Karzinome) sollte an diese Mutation gedacht werden [20].

Wie lange ist die Entscheidungszeit?

Der genetischen Untersuchung gehen interdisziplinäre Beratungen unter Hinzuziehung von Humangenetikern, Psychologen und Klinikern (in Deutschland meist Gynäkologen) voraus. Eine tumorgenetische Beratung ist keine Notfallsituation, den Ratsuchenden sind individuell ausreichend lange Bedenkzeit (Wochen, Monate) und Möglichkeiten zur Beratung mit den betroffenen Familienangehörigen einzuräumen.

Eine verkürzte Entscheidungszeit kann unter Umständen bei tumor Erkrankten jungen Frauen gegeben sein, wenn ihnen zu einer genetischen Testung geraten wird, um die Risikoanalyse für nicht volljährige Nachkommen und andere nahe Verwandte 1. Grades zu ermöglichen. Dabei würde eine Asservierung von Lymphozyten aus dem peripheren Blut der Erkrankten ausreichen, welche für eine spätere genetische Diagnostik z. B. nach Erreichen der Geschäftsfähigkeit verwendet werden könnten – Einverständnis der Betroffenen vorausgesetzt (Gen-Diagnostik-Gesetz § 8, § 14; [10]).

Ergebnismitteilung

Das Ergebnis darf nur der Ratsuchenden selbst und dem beauftragenden Arzt bzw. der Einrichtung mitgeteilt werden. Es muss mit der Ratsuchenden persönlich hinsichtlich möglicher Konsequenzen erörtert und interpretiert werden. Dabei hat die Ratsuchende auch das Recht auf *Nichtwissen* (Gen-Diagnostik-Gesetz § 13; [10]).

Bei fehlendem Nachweis einer kausalen Mutation muss die Ratsuchende aufgeklärt werden, dass das Risiko für ein sporadisches Karzinom unverändert besteht. Auch muss sie auf mögliche systematische Fehlerquellen der Testung hingewiesen werden. Es könnte z. B. eine Mutation in dem getesteten Gen oder Genabschnitt vorliegen, welche mit aktuellen Testmethoden nicht zu finden ist. Auch sind Mutationen mancher Gene oder Gen-Abschnitte so selten, dass für sie keine validierten Testmethoden verfügbar sind.

Bei Nachweis einer Mutation, die in ihrer Familie schon zur Erkrankung geführt hat oder für die nachweislich eine krankheitsverursachende Bedeutung beschrieben ist, wird die Patientin über die Erkrankungswahrscheinlichkeiten aufgeklärt; auch werden mit ihr die Möglichkeiten der Prävention diskutiert. Als Maßnahmen der Früherkennung und Prävention stehen

- intensivierte Überwachung (Mammographie, Sonographie, Magnetresonanztomographie),
- medikamentöse Prophylaxe (Tamoxifen, Raloxifen, Aromatasehemmer) und
- risikoreduzierende chirurgische Eingriffe (bilaterale Adnexektomie/ Salpingo-Oophorektomie, bilaterale Mastektomie)

zur Verfügung.

Es wird gefordert, Beratung und Analyse speziellen Zentren vorzubehalten, in denen die umfassende Betreuung der ratsuchenden Frauen oder Familien einschließlich psychologischer und sozialer Beratung garantiert ist. In Deutschland bieten die Zentren des Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs diese Betreuung an, darüber hinaus werden über dieses Konsortium auch die Daten der in Deutschland ratsuchenden Familien mit dem Ziel erfasst und ausgewertet, die Datenbasis für die Beratung weiter zu verbessern (http://www.krebsgesellschaft.de/onkoscout_zentren_familie_brustkrebs_85319.html oder <http://www.krebshilfe.de/brustkrebszentren.html>)

Präventive Interventionen

Frauen, für die aufgrund der nachgewiesenen Mutation ein Erkrankungsrisiko von mehr als 30% oder für die ohne Gen-Test aufgrund der familiären Anamnese ein Mutationsrisiko (sog. Heterozygotie-Risiko) von mehr als 20% geschätzt wurde (■ Tab. 3), wird empfohlen, sich im Rahmen des strukturierten Früherkennungsprogramms des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs regelmäßig untersuchen zu lassen. Mehrere Arbeitsgruppen haben die Effektivität der intensivierten Früherkennung

beim hereditär bedingten Mammakarzinom belegen können [7, 16, 30, 33, 40].

Überwachung (Intervalle, Methoden)

Als Überwachungsmethoden sind neben der klinischen Untersuchung die Sonographie und die Mammographie Standard. Beide Methoden haben allerdings beim familiären Mammakarzinomrisiko nur eine beschränkte Sensitivität.

Die Mammographie ist aufgrund der hohen Gewebedichte bei den meist jüngeren Betroffenen häufig von geringer Aussagekraft, sodass aus diesem Grunde die Überwachung mittels der sensitiven Magnetresonanztomographie (MRT) empfohlen wird. In einer Metaanalyse über 11 Studien wurde eine Sensitivität von 77% für die MRT allein gefunden und 94% bei Kombination mit Mammographie [39, 40]. Die Mammographie allein erreichte in dieser Analyse nur 39%. Die Spezifität bei Kombination war mit 77% deutlich geringer als die der Mammographie allein (95%), allerdings verbesserte sich die Spezifität in den folgenden Screening-Runden. Auf dieser Evidenz basierend wird die Kombination von MRT und Mammographie derzeit als Standard für Frauen mit hohem hereditärem Erkrankungsrisiko angesehen.

Die Mammographie erkennt in bis zu 18% Mammakarzinomfälle, die der MRT entgehen [30]. Die Mammasonographie erreicht bei hohem Erkrankungsrisiko eine ähnliche Sensitivität wie die Mammographie. Sie ist daher als effektive komplementäre Methode anzusehen und ebenfalls als Routinemethode der Früherkennung zu empfehlen [2].

In Deutschland werden diese Untersuchungen im Rahmen spezieller Programme empfohlen und von den Kassen finanziert (in den Zentren des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs). Die deutschen Leitlinien empfehlen bei hohem Risiko ein multimodales Früherkennungsprogramm mit folgenden Maßnahmen [32]):

- ab dem 18. Lebensjahr: regelmäßige klinische Selbstuntersuchung,
- ab dem 25. Lebensjahr: ärztlich-klinische Untersuchungen in halbjährlichen Intervallen,

- ab dem 25. Lebensjahr: zusätzlich jährliche MR-Untersuchung,
- ab dem 30. Lebensjahr: zusätzlich jährliche Mammographie.

Die Intervalle müssen ggf. individuell auf das typische Erkrankungsalter in der Familie abgestimmt werden. Die Empfehlung zur regelmäßigen MR-Untersuchung gilt bis zum 55. Lebensjahr bzw. der Involution des Drüsenkörpers (ACR 1 oder 2, [31]).

Chemoprävention

Hinsichtlich der Option einer medikamentösen Risikoreduktion mit Tamoxifen ist nicht bekannt, ob die Daten aus den Chemopräventionsstudien auf das hereditäre Mammakarzinom übertragbar sind. Die großen Präventionsstudien (IBIS1, NSABP-P1) hatten jeweils nur sehr kleine Populationen von Frauen mit hereditärem Risiko eingeschlossen. Die einzige prospektive Studie, die nur Frauen mit familiärem Risiko eingeschlossen hatte, hatte keinen Vorteil von Tamoxifen gegenüber Placebo gezeigt [27]. In einer Subgruppenanalyse fand sich für die Zeit nach der Behandlungsphase eine Reduktion der Inzidenz ER-positiver Mammakarzinome (HR=0,60; p=0,004).

Aus Fall-Kontroll-Studien ist zu schließen, dass mit Tamoxifen zumindest eine Reduktion des kontralateralen Erkrankungsrisikos zu erreichen ist [22, 26].

Zwei prospektiv-randomisierte Studien sollen die Frage klären, ob durch Aromatasehemmer die Erkrankungsrate in einem reinen BRCA1/2-Kollektiv reduziert werden kann (ApreS, [3], LIBER, NCT00673335, Pujol, persönliche Mitteilung 2011).

Risikoreduzierende chirurgische Eingriffe

Für alle risikoreduzierenden Maßnahmen gilt: *Primum nihil nocere!* Mögliche Vorteile – Risikoreduktion – müssen auf der Basis möglichst exakter Zahlen mit den wahrscheinlichen Nachteilen in Sachen Lebensqualität abgewogen werden. Die Ängste der Ratsuchenden müssen bedacht werden. Dem Arzt kommt dabei eine besonders wichtige Funktion als unabhängiger

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

ger und objektiver Berater zu. In die Argumentation müssen das individuelle Erkrankungsrisiko, die familiäre Anamnese, die Alternativen (Früherkennung) sowie die Behandlungsoptionen mit häufig hohen Heilungschancen im Falle einer manifesten Brustkrebskrankung einfließen.

Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie

Als radikale prophylaktische Maßnahme wird seitens der behandelnden Ärzte, aber auch seitens vieler betroffener Frauen die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie (RR-BM, auch prophylaktische bilaterale Mastektomie, PBM) diskutiert. Insbesondere unter dem Eindruck dramatisch erlebter familiärer Situationen wird dieser Eingriff von vielen betroffenen Frauen gewünscht. Unter dem Eindruck von Daten, die eine Risikoreduktion für das Mammakarzinom durch diesen Eingriff belegen [12] hat die Zahl dieser Eingriffe, insbesondere der prophylaktischen kontralateralen Mastektomie v. a. in den USA zugenommen [37]. Verbesserte Methoden der Rekonstruktion haben die Entscheidungsschwelle für viele Frauen und Ärzte sicher auch sinken lassen.

Bei nicht exakter Indikationsstellung impliziert dieser Eingriff eine erhebliche Übertherapie. Die verbesserte individuelle Risikoschätzung kann die Effektivität dieses Eingriffs erheblich steigern. Bei Nachweis einer Risikomutation wird durch die RR-BM eine deutliche Reduktion des individuellen Brustkrebsrisikos erreicht [5]. Im Rahmen einer nichtrandomisierten prospektiven Studie trat während einer nur 3-jährigen Beobachtungsperiode nach RR-BM in der operierten Gruppe kein Brustkrebs auf, während in der nichtoperierten Gruppe bei 8,1% der Frauen ein Brustkrebs diagnostiziert wurde.

Vor- und Nachteile der RR-BM müssen mit der Betroffenen ausführlich und unter Einräumung individuell ausreichend langer Bedenkzeit erörtert werden. Kollegen mit Erfahrung in rekonstruktiven Operationen sollen unbedingt in die Beratung einbezogen werden. Mögliche effektive Alternativen und der beste Zeitpunkt für diesen Eingriff müssen individuell diskutiert und abgestimmt werden.

Beobachtungsstudien suggerieren eine Reduktion der Mortalität, randomisierte Studie zum Beweis fehlen [18].

Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie

Die prophylaktische bilaterale Adnexektomie (risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie, RR-BSO) ist unter 2 Aspekten ein prophylaktisch sinnvoller Eingriff:

1. Durch die frühe RR-BSO kann das Risiko für die Erkrankung an einem BRCA-abhängigen Mammakarzinom etwa halbiert werden. Nach dem 50. Lebensjahr hat die RR-BSO keinen Effekt auf das Brustkrebserkrankungsrisiko.
2. Durch die BSO kann das Risiko für die Entstehung eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms gesenkt werden.

Die Senkung des Brustkrebsrisikos gilt sowohl bei Nachweis einer *BRCA2*-Mutation als auch *BRCA1*-Mutation. Es konnte auch gezeigt werden, dass die RR-BSO auch die Rate an ovarial- und mammakarzinombedingten Todesfällen senken kann (HR=0,4 für die Gesamtmortalität; [5]).

Optimales Alter für risikoreduzierende Maßnahmen

Als Faustregel gilt die Empfehlung, dass für ratsuchende gesunde Frauen die RR-BM etwa 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter der jeweiligen Indexpatientin in einer Familie diskutiert werden sollte, um einen optimalen Schutzeffekt zu erreichen.

Bei Nachweis einer *BRCA2*-Mutation ist das Risiko für ein Ovarialkarzinom geringer als bei *BRCA1*-Mutation. Insbesondere treten Ovarialkarzinome bei *BRCA2*-Mutation selten vor dem 50. Lebensjahr auf, sodass eine frühe RR-BSO (vor dem 45. Lebensjahr) unter dem Aspekt der Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos in Frage gestellt werden muss.

Unklar ist auch das optimale Alter für die RR-BSO. Die Senkung der Gesamtmortalität galt sowohl für Frauen, die bei der Operation jünger als 50 Jahre alt wa-

ren als auch für über 50-Jährige. Gegenwärtig wird die RR-BSO nach Abschluss der Familienplanung, sinnvollerweise spätestens mit dem 45. Lebensjahr empfohlen.

Ist Hormonsubstitution möglich?

Die RR-BSO bei jungen Frauen impliziert postmenopausale Symptome wie Hitzewallungen und Osteoporose. Zur Behandlung bietet sich die Hormonsubstitution an, ihr kurzfristiger Einsatz gilt als unbedenklich und reduziert nicht den präventiven Effekt der RR-BSO [28]. Die Datenbasis für diese Feststellung ist gering, die Beobachtungszeiten liegen unter 4 Jahren. Spätestens mit dem wahrscheinlichen Eintritt der natürlichen Menopause, also etwa dem 50. Lebensjahr, sollte die Hormontherapie beendet werden. Gegenwärtige Überlegungen gehen dahin, eine Prophylaxe des hereditären Mammakarzinoms sogar durch weitere Senkung der Östrogenspiegel mit Hilfe von Aromatasehemmern zu erreichen. Mit den Ergebnissen dieser Studie müssten auch die Empfehlungen zur Hormonsubstitution neu bewertet werden.

Ist orale Kontrazeption sicher?

Die orale Kontrazeption ist allenfalls mit einem geringen Risikoanstieg für Brustkrebs verbunden. Für Frauen mit nachgewiesener *BRCA1/2*-Mutation wird ein gewisser Anstieg des Erkrankungsrisikos für Brustkrebs angenommen. Dieses dürfte aber durch den Benefit hinsichtlich eines reduzierten Ovarialkarzinomrisikos (Ovarprotektion) aufgehoben werden [8].

Behandlung des hereditären Mammakarzinoms

Histopathologische Manifestationen

Das Karzinom bei *BRCA1*-Mutation wird als „basal-like phenotype“ beschrieben. Oft präsentiert es sich als schlecht differenziertes medulläres Karzinom. Typische Befunde sind das Fehlen tubulärer oder glandulärer Strukturen, ein undifferenziertes Kernbild mit zahlreichen Mitosen und eine ausgeprägte lymphoplasmazytäre Stromainfiltration; typisch ist auch

das Bild sog. „pushing margins“ als Zeichen schnellen Wachstums.

Steroidhormonrezeptoren sind meist nicht exprimiert. Einerseits wird angenommen, dass die Rezeptorexpression über eine Interaktion von BRCA1 mit dem ER α -Promotor reguliert wird. Andererseits scheint auch die Differenzierung aus der ER-negativen Stammzelle zur ER-positiven differenzierten Zelle BRCA1-abhängig zu sein [13, 17, 19].

Bei BRCA2-Mutation findet man typischerweise einen invasiv-duktales Phänotyp. Der Östrogenrezeptor ist in gleicher Frequenz wie bei sporadischen Karzinomen exprimiert. Auffallend sind lymphozytäre Infiltrate, Nekroseherde und „pushing margins“, die aber weniger deutlich als bei BRCA1-Tumoren zu finden sind.

Der Verlust der p53-Funktion ist für die Entwicklung von BRCA1-getriggerten Karzinomen wahrscheinlich essenziell; in einer Studie waren 66–77% der BRCA1-Tumoren für p53 immunhistochemisch positiv. Proliferationsmarker sind meist hoch exprimiert (Ki-67, Cyclin E u. a.), Apoptose-Marker gehemmt (Caspase 3 hoch, BCL-2 niedrig). Eine HER2-Überexpression ist bei BRCA1- und bei BRCA2-Tumoren selten [19].

Primärtherapie

Das BRCA-abhängige hereditäre Mammakarzinom wird wie das sporadische Mammakarzinom behandelt. Bei brusterhaltender Therapie ist die lokoregionäre Rezidivrate geringfügig erhöht. Dies erklärt sich durch eine genetisch bedingte *a priori* höhere Rate an ipsilateralen Zweitkarzinomen.

Adjuvante Radiotherapie und adjuvante systemische Therapie folgen den Regeln der Therapie des sporadischen Mammakarzinoms. Für das Mammakarzinom bei BRCA1-Mutation ergibt sich eine generell erhöhte Chemosensitivität. Ob Platin-komplexe besonders aktiv sind, lässt sich anhand der gegenwärtigen Daten nicht belegen [31].

Sekundäre Prävention (nach Mammakarzinomerkrankung)

Im Rahmen der Diagnose Mammakarzinom stellt sich für viele Patientinnen

– durchaus nachvollziehbar – die Frage einer sekundären Prävention durch bilaterale Mastektomie (unter Mitnahme der gesunden kontralateralen Brust). Die Datenlage ist aber unklar [9, 14], da trotz signifikanter Reduktion ipsi- oder kontralateraler Zweitkarzinome [11, 26] bisher kein Überlebensvorteil durch die radikalere lokale Therapie bewiesen wurde [25]. In die Beratung sollten das möglicherweise erhöhte Zweiterkrankungsrisiko im Vergleich zu Patientinnen mit sporadischem Mammakarzinom, aber auch die erkrankungsbedingte Prognose der einzelnen Patientin und der bisher fehlende Nachweis eines Überlebensvorteils einfließen.

Zukünftige Präventions- und Therapieansätze

PARP-Inhibitoren

Die interessanteste Neuentwicklung betrifft die Inhibition der Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP). Dieses Enzym ist für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen notwendig. Die Blockade dieser Funktion kann insbesondere dann eine Rolle spielen, wenn gleichzeitig auch die homologe Rekombination z. B. durch die BRCA-Proteine (mittels Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen) gestört ist oder durch DNA-interkalierende Substanzen (Platinkomplexe, Alkylanzien) die DNA-Struktur zusätzlich gestört ist. Man spricht von der sog. „synthetischen Letalität“. Erste klinische Studien (Phase 2) haben eindrucksvolle Ergebnisse bei Patientinnen mit tripel-negativem metastasiertem Mammakarzinom gezeigt; diese konnten allerdings, wie anlässlich ASCO 2011 [23, 24] gezeigt wurde, in Phase-III-Studien nicht betätigt werden. Homogene Effekte wurden allerdings beim Ovarialkarzinom gezeigt. Ob die sog. BRCA-ness, also die Downregulation der BRCA-Funktion einen Effekt der PARP-Inhibition sicher vorhersagen kann, ist Thema laufender Untersuchungen.

Aufgrund der hohen Selektivität und des – soweit bisher bekannt – geringen akuten Nebenwirkungsprofils würden sich diese Substanzen u. U. auch für die Dauerprophylaxe eignen. Belege für die Wirksamkeit und der Nachweis für die

Langzeitunbedenklichkeit stehen allerdings noch aus.

Pränatale Diagnostik

Insbesondere bei Mutationen mit sehr hoher Penetranz ergibt sich die Frage, ob diese Mutationen durch eine pränatale Diagnostik oder Präimplantationsdiagnostik frühzeitig erkannt werden können. Dies impliziert den Schwangerschaftsabbruch bzw. das Verwerfen des genetisch belasteten Embryos. Erste Berichte über dieses Vorgehen existieren aus anderen Ländern. In Deutschland war die Selektion eines Embryos auf der Basis eines Präimplantationsbefunds bisher nicht erlaubt (Gen-Diagnostik-Gesetz § 15 Abs. 2; [10]) und wird nach Stand der Diskussion für die BRCA-Mutation angesichts der Möglichkeiten der Prävention und den hohen Heilungschancen wohl auch beim frühen Mammakarzinom wohl auch nicht erlaubt werden.

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose Brustkrebs vor dem 40. Lebensjahr ist mit einem erhöhten Krebserrkrankungsrisiko auch für die Angehörigen verbunden. Wegen des gemeinsamen Auftretens spricht man in diesem Fall vom hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom.
- Etwa 25–55% dieser familiären Erkrankungen werden durch Keimbahnmutationen der Krebs susceptibilitygene *BRCA1* oder *BRCA2* und etwa 5–10% anderen bekannten Tumordispositionssyndromen zugeschrieben. Die verbleibenden Erkrankungen werden durch bisher nicht bekannte Gene erklärt.
- *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen werden autosomal-dominant mit verminderter Penetranz vererbt und kodieren für sog. Tumorsuppressorproteine. Mutationen dieser Gene führen meist zum Ausfall des Allels. Ausfall auch des zweiten Allels führt zum Verlust der entsprechenden Proteine und erleichtert die maligne Transformation.
- Die Kenntnisse über die genetischen Ursachen haben Implikationen für die Beratung und Behandlung der ratsuchenden Frauen. Durch individuell abgestimmte Diagnostik und Ein-

griffe kann die Früherkennung individuell optimiert und das Erkrankungsrisiko für die einzelne Ratsuchende relevant gesenkt werden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. C. Thomssen
 Universitätsklinik und Poliklinik
 für Gynäkologie, Martin-Luther-
 Universität
 Ernst-Grube-Straße 40,
 06120 Halle (Saale)
 christoph.thomssen@medizin.
 uni-halle.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. med. Christoph Thomssen ist als Referent und in Advisory Boards für die Firmen Sanofi-Aventis, Pfizer, Novartis, Astra-Zeneca tätig.

Literatur

- Antoniou A, Pharoah P, Narod S et al (2003) 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* 72:1117–1130
- Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al (2008) Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 299(18):2151–2163
- Bevilacqua G, Silingardi V, Marchetti P on behalf of ApreS Group, Italy (2001) Exemestane for the prevention of breast cancer in post-menopausal unaffected carriers of BRCA1/2 mutations: Aromasin Prevention Study (ApreS). *Breast Cancer Res Treat* 69:226. Abstract 139
- Brandt A, Lorenzo Bermejo J, Sundquist J et al (2010) Breast cancer risk in women who fulfill high-risk criteria: at what age should surveillance start? *Breast Cancer Res Treat* 121(1):133–141
- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF et al (2010) Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304(9):967–975
- Engert S, Wappenschmidt B, Betz B et al (2008) MLPA screening in the BRCA1 gene from 1,506 German hereditary breast cancer cases: novel deletions, frequent involvement of exon 17, and occurrence in single early-onset cases. *Hum Mutat* 29(7):948–958
- FH01 collaborative teams (2010) Mammographic surveillance in women younger than 50 years who have a family history of breast cancer: tumour characteristics and projected effect on mortality in the prospective, single-arm, FH01 study. *Lancet Oncol* 11(12):1127–1134
- Gadducci A, Biglia N, Cosio S et al (2010) Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 26(8):568–77. Review
- Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD et al (2009) Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol* 16(12):3380–3387
- Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen. Gendiagnostikgesetz. *GenDG*. Bundesgesetzblatt, Jahrgang 2009 Teil I Nr. 50. ausgegeben zu Bonn am 4. August 2009, S. 2529–2538. [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=/*\[@attr_id='bgbl109s2529.pdf](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=/*[@attr_id='bgbl109s2529.pdf) (Download Juli 2011)
- Graeser MK, Engel C, Rhiem K et al (2009) Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 10:27(35):5887–5892
- Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al (1999) Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 340(2):77–84
- Hosey AM, Gorski JJ, Murray MM et al (2007) Molecular basis for estrogen receptor alpha deficiency in BRCA1-linked breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99(22):1683–1694
- Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B et al (2010) Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 120(1):119–26. Review
- Konstantinopoulos PA, Spentzos D, Karlan BY et al (2010) Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 28(22):3555–3561
- Lee JM, McMahon PM, Kong CY et al (2010) Cost-effectiveness of breast MRI imaging and screen-film mammography for screening BRCA1 gene mutation carriers. *Radiology* 254:793–800
- Liu Y, West SC (2002) Distinct functions of BRCA1 and BRCA2 in double-strand break repair. *Breast Cancer Res* 4(1):9–13. Epub 2001 Nov 20
- Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J (2010) Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10(11):CD002748. Review
- Mangia A, Malfettone A, Simone G et al (2011) Old and new concepts in histopathological characterization of familial breast cancer. *Ann Oncol* 22 (Suppl 1):i24–i30
- Meindl A, Hellebrand H, Wiek C et al (2010) Germ-line mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 42(5):410–414
- Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HAT, Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group et al (2010) Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 102(24):1874–1878
- Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group et al (2000) Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 356(9245):1876–1881
- O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA et al (2011) A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 29(suppl); abstr 1007
- O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE et al (2011) Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 364(3):205–214
- Paradiso A, Formenti S (2011) Hereditary breast cancer: clinical features and risk reduction strategies. *Ann Oncol* 22(Suppl 1):i31–i6. Review
- Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR et al (2006) Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 24(16):2437–2443
- Powles TJ, Ashley S, Tidy A et al (2007) Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 99(4):283–2890
- Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, PROSE Study Group et al (2005) Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 23(31):7804–7810
- Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM (2009) Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101(2):80–87
- Scheuer L, Kauff N, Robson M et al (2002) Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 20(5):1260–1268
- Schmutzler R, Meindl A (2011) Das hereditäre Mammakarzinom: Genetik, Prävention und Therapie. In: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Kommission Mamma, Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of the Art 2011. W. Zuckschwerdt, München, 2011a. S. 8
- Schmutzler R, Breast Cancer Risk and Prevention. In: Empfehlungen Gynäkologische Onkologie AGO Kommission Mamma Kapitel 16. (Version 11.1.0, Juli 2011b; http://www.ago-online.de/index.php?lang=en&site=mamma_guide_topical&topic=mamma_guide (download Juli 2011)
- Schmutzler RK, Rhiem K, Breuer P et al (2006) Outcome of a structured surveillance programme in women with a familial predisposition for breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 15(6):483–489
- Stuckey A (2011) Breast cancer: epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 54(1):96–102
- Tischkowitz M, Xia B (2010) PALB2/FANCN: recombining cancer and fanconi anemia. *Cancer Res* 70(19):7353–73539
- Turner N, Tutt A, Ashworth A (2004) Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 4:814–819
- Tuttle TM, Abbott A, Arrington A, Rueth N (2010) The increasing use of prophylactic mastectomy in the prevention of breast cancer. *Curr Oncol Rep* 12(1):16–21. Review
- Wang W (2007) Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. *Nat Rev Genet* 8(10):735–48. Epub 2007 Sep 4. Review
- Warner E, Messersmith H, Causer P et al (2008) Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 148:671–679
- Warner E (2011) Impact of MRI surveillance and breast cancer detection in young women with BRCA mutations. *Ann Oncol* 22 (Suppl 1):i44–9