

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Aktuelle Aspekte der Beratung, Früherkennung und Therapie

Der hereditäre Brust- und Eierstockkrebs ist in den letzten beiden Jahren zunehmend ins Bewusstsein von Fachleuten und Patientinnen gerückt, was zu einem starken Anstieg der genetischen Beratungen und Mutationsanalysen geführt hat. Eine spezialisierte Betreuung dieser Patientinnengruppe ist aufgrund des hohen Erkrankungsrisikos wichtig. Neben der intensivierten Früherkennung stehen für Betroffene eine Vielzahl mittlerweile evidenzbasierter Optionen der Prävention und Therapie zur Verfügung.

KATHRIN SCHWEDLER, SUSANNE BUCHER

In der Schweiz erkranken jedes Jahr 5250 Frauen an einem Mammakarzinom, dies sind 32% aller weiblichen Krebsneuerkrankungen (1). Der grösste Teil davon gilt als sporadisch, nur knapp 10% sind nachgewiesen hereditärer Genese. Diese erblichen Karzinome sind in bis zu 55% der Fälle durch eine Keimbahnmutation in einem der Tumorsuppressorgene BRCA1 oder BRCA2 bedingt, seltener durch eine Mutation in anderen Krebs susceptibilitäts genen. Sie führen bei den betroffenen Frauen zum sogenannten Hereditären Brust- und Ovarialkarzinom-Syndrom (HBOC), welches mit einem sehr hohen Risiko einhergeht, an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken.

HBOC wird autosomal dominant mit inkompletter Penetranz vererbt. Die Mutation bewirkt durch den Verlust funktionstüchtiger Zellreparaturproteine ein höheres Zellentartungsrisiko: Dies liegt vor, wenn neben der erblichen Funktionsstörung eines Allels durch die Schädigung auch des gesunden Allels (loss of heterozygosity) eine genomische Instabilität und damit der Ausfall der notwendigen Reparaturmechanismen (DNA-Doppelstrang-Reparatur durch homologe Rekombination) eintritt.

Neben den Genen BRCA1 und BRCA2 sind auch noch weitere, seltener Tumordispositionssyndrome durch Mutationen in anderen Genen mit unterschiedlicher Penetranz bekannt.

Erfassung von Risikopatientinnen

Frauen aus Familien, in denen gehäuft Brust- und Eierstockkrebs auftreten, sollte eine genetische Beratung angeboten werden, in der die Möglichkeit besteht, das individuelle Erkrankungsrisiko näher einzuschätzen und gegebenenfalls eine gezielte Mutationssuche in der Familie durchführen zu lassen.

Hierzu ist die korrekte Erfassung der Familienanamnese bei allen Patientinnen zunächst von zentraler Bedeutung. Auch ohne den Nachweis einer BRCA-Mutation haben Frauen mit familiärer Brustkrebsbelastung ein bis zu sechsfach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Frauen mit einer pathogenen Mutation in einem BRCA-Gen haben ein bis zu 80%iges Lebenszeitrisko, an Brustkrebs zu erkranken, und ein bis zu 50%iges Risiko für ein Ovarialkarzinom (Tabelle 1). In Abhängigkeit vom Ersterkrankungsalter, dessen Durchschnitt 20 Jahre vor dem Alter einer sporadischen Erkrankung liegt, beträgt zudem die Wahrscheinlichkeit, an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, bis zu 60% (2, 3).

Um Risikopatientinnen anhand der Familienanamnese korrekt erfassen zu können, gibt es seit geraumer Zeit Tabellen, die bei der Einschätzung des empirischen Mutationsrisikos hilfreich sind. Eine genetische Beratung und Mutationssuche wird allgemein ab einem Mutationsrisiko von 10% empfohlen (Tabelle 2).

Tumorgenetische Beratung und Mutationsanalyse

Diese genetische Beratung ist gemäss dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG 810.12 Abschnitt 2, Art. 5) obligater Bestandteil der Abklärung eines HBOC. Sie ist wesentlich für die betroffenen Patientinnen, denen bei positiver Familienanamnese vorher oft lediglich Grundzüge der Thematik bekannt sind und die häufig aus eigenem Antrieb eine genetische Testung wünschen. Dass ein positives Testergebnis weitreichende, nicht nur medizinische Konsequenzen zur Folge haben kann, sollte thematisiert werden. Ziel der Beratung ist, dass die Patientin sich informiert für

Tabelle 1:

Lebenszeitrisiko für Mammakarzinom beziehungsweise Ovarialkarzinom bei nachgewiesener Mutation

	Mammakarzinom (%)	Ovarialkarzinom (%)
Allgemeines Risiko	ca. 9%	ca. 1,5%
BRCA1-Mutation	45-80%	30-50%
BRCA2-Mutation	40-60%	10-30%

Tabelle 2:

Empirische Mutationsnachweisraten abhängig von der Familienanamnese (Rhiem K et al., 2012)

Familienanamnese	Mutationsnachweis (%)
≥ 3 Mammakarzinome, davon 2 prämenopausal	30,7
≥ 3 Mammakarzinome	22,4
2 prämenopausale Mammakarzinome	19,3
2 Mammakarzinome, davon 1 prämenopausal	9,2
≥ 1 Mammakarzinom und ≥ 1 Ovarialkarzinom	48,4
≥ 2 Ovarialkarzinome	45,0
1 Mammakarzinom ≤ 36. Lebensjahr	10,1
1 bilaterales Mammakarzinom, Ersterkrankung prämenopausal	24,8
≥ 1 viriles Mammakarzinom und ≥ 1 weibliches Mamma- oder Ovarialkarzinom	42,1

Tabelle 3:

Empfehlungen zur multimodalen intensivierten Früherkennung (AGO; S3-Leitlinie)

Untersuchungstechnik	Untersuchungsintervall	Durchführung
Selbstuntersuchung	monatlich	ab 18. Lebensjahr
Ärztliche klinische Untersuchung	alle 6 Monate	ab 25. Lebensjahr
Mammasonografie	alle 6 Monate	ab 25. Lebensjahr
Mammografie	alle 1-2 Jahre	ab 40. Lebensjahr
Mamma-MRI	jährlich	ab 25. bis ca. 50. Lebensjahr
Transvaginalsonografie, CA 125		nicht empfohlen

oder gegen eine genetische Analyse entscheiden kann.

Heute sind in den beiden Genen bereits über 5000 pathogene Mutationen bekannt – dieser Umstand erschwert die Mutationsanalyse deutlich, denn die Diagnostik, die aus der DNA der Leukozyten einer peripheren Blutprobe durchgeführt wird, erfordert damit zunächst eine aufwändige vollständige Sequenzierung beider Gene im Hinblick auf mögliche Fehler der Transkription, der Translation oder auf Deletionen (4). Um einen möglichst hohen Aussagewert einer solchen Analyse zu erhalten, sollte daher zunächst bei einem erkrankten Familienmitglied nach einer krankheitsauslösenden Mutation gesucht werden. Ist der Genlocus bei der sogenannten In-

dexpatientin gefunden, kann eine gezielte Mutationssuche auch bei gesunden Familienmitgliedern erfolgen. In der Schweiz dauert die Analyse in der Regel vier Wochen, ein «fast track»-Verfahren kann aber auf Wunsch zum noch schnelleren Erhalt der Resultate durchgeführt werden.

Im Allgemeinen erfolgt zunächst die Untersuchung des BRCA1- und BRCA2-Gens. Bei negativem Testbefund und entsprechend der auffälligen Familienanamnese kann dann gegebenenfalls in weiteren Schritten die Testung seltenerer Gene wie zum Beispiel RAD51c (welches in etwa 1,5 bis 4% der hereditären Brustkrebskrankungen mutiert ist) oder TP53 durchgeführt werden (5).

Intensivierte Früherkennung

Liegt bei einer Frau ein hohes Risiko für eine Krebserkrankung aufgrund eines positiven Testbefundes oder einer belasteten Familienanamnese vor – dies ist bei fehlender Testung in der Regel bei einer Wahrscheinlichkeit von > 20% für eine heterozygote Angeträgerschaft einer pathogenen Mutation der Fall –, sollte die Durchführung regelmässiger Früherkennungsuntersuchungen der Brust empfohlen werden. Zu den Untersuchungsintervallen gibt es Empfehlungen mehrerer nationaler und internationaler Fachgesellschaften, die hinsichtlich ihres Benefits mittlerweile gut evaluiert sind (Tabelle 3) (6, 7).

Im deutschsprachigen Raum wird die Kombination der bildgebenden Verfahren – Mammografie, Sonografie und Magnetresonanztomografie – für die Überwachung der Brust empfohlen. Die «Triple-Modalität» soll dabei eine grösstmögliche Sensitivität für die Detektion auch kleinster maligner Veränderungen gewährleisten.

Bei den überwiegend prämenopausalen Frauen hat hierbei die Mamma-Magnetresonanztomografie den grössten Stellenwert. Die Sensitivität des MRI liegt für das Hochrisikokollektiv in Studien bei über 95%; durch die Ergänzung mit den anderen bildgebenden Verfahren ist noch eine geringe Steigerung möglich (8, 9). Eine geringe Anzahl an intraduktalen Karzinomen wird lediglich mammografisch detektiert, als alleiniges Screeningverfahren hat die Mammografie bei einer Sensitivität von 50% im Hochrisikokollektiv jedoch keine Bedeutung. Der Ultraschall hat in einem Hochrisikokollektiv junger Frauen mit überwiegend hoher Brustdichte ebenfalls lediglich eine Sensitivität von 52% bei grosser Interobserver-Variabilität. Eine Kombination beider Verfahren bringt hierbei aber einen gewissen Zugewinn (Sensitivität 63%) (10). Allerdings kann die Hinzunahme von Ultraschall und Mammografie die Spezifität der MRI-Diagnostik auch im Hochrisikokollektiv steigern (77% vs. 95%). Bei einem Grossteil der BRCA-assoziierten Brustkrebsfälle kann so die Erkrankung in einem sehr frühen Tumorstadium detektiert werden.

Auf die Durchführung regelmässiger Screening-Mammografien vor dem 40. Lebensjahr sollte bei Mutationsträgerinnen aufgrund des geringen Informationszugewinns und des gesteigerten Karzinogeneserisikos dagegen verzichtet werden (11).

Sehr viel schwieriger ist die Überwachung der Eierstöcke. Hier konnten Studien keine mit der Brust vergleichbare Effektivität belegen. Die jährliche Transvaginalsonografie und Bestimmung des Tumormarkers CA 125 konnte die Detektionsraten früher Ovarialkarzinome nicht steigern und auch die Rate der Intervallkarzinome nicht verringern (12).

Möglichkeiten der Prävention

Medikamentöse Prävention

Aufgrund der positiven Daten mehrerer Chemopräventionsstudien, die einen Nutzen für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko belegen konnten, wird die Option einer präventiven endokrinen Therapie mit Tamoxifen in der Regel auch BRCA-Patientinnen angeboten. Ob die Daten auf das hereditäre Mammakarzinom übertragbar sind, ist allerdings nicht sicher, der Anteil BRCA-mutierter Patientinnen in den Studien war jeweils relativ klein. In der NSABP-P1-Studie konnte eine Tamoxifentherapie das Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom bei Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation um 62% vermindern (13). Tamoxifen scheint dabei einen Schutz vor einer kontralateralen Erkrankung zu bieten und auch zu einer Reduktion hormonrezeptorpositiver Karzinome zu führen. Vor allem bei BRCA1-mutierten Patientinnen finden sich allerdings oft hormonrezeptornegative Karzinome. Für die anderen SERM (= selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren) und auch für den Einsatz von Aromatasehemmern in der Primärprävention liegen bisher nur unzureichende Daten für BRCA-Patientinnen vor (14).

Prophylaktische risikoreduzierende Operationen

Nicht zuletzt durch die Ankündigung der Schauspielerin Angelina Jolie, die als Trägerin einer BRCA1-Mutation eine risikoreduzierende prophylaktische bilaterale Mastektomie (RR-PBM) vornehmen liess, sind die Zahlen prophylaktischer operativer Eingriffe auch in der Schweiz deutlich angestiegen. Dabei sollte in allen Fällen die vorherige sorgfältige Indikationsstellung nach Abwägung der Vor- und Nachteile eines derartigen Eingriffs erfolgen, der auch prinzipiell eine nicht direktive genetische Beratung und den Nachweis einer pathogenen Mutation voraussetzen sollte. Dem Entscheid für eine prophylaktische Operation müssen die Evaluation des individuellen Erkrankungsrisikos, der Ängste der Patientin selbst sowie die Beratung zu möglichen alternativen Optionen vorausgehen. Darüber hinaus sollten eine Untersuchung und ausführliche Beratung durch einen ent-

sprechenden Spezialisten hinsichtlich der optimalen Rekonstruktionsmethode erfolgen. Eine ausreichende Bedenkzeit und die ausführliche Aufklärung auch bezüglich Komplikationen oder kosmetischer Einbussen verstehen sich dabei von selbst.

Die RR-PBM führt bei Mutationsträgerinnen zu einer Reduktion des ipsi- und kontralateralen Brustkrebsrisikos auf zirka 2% und senkt die brustkrebspezifische Mortalität auf weniger als 10% (15). Dabei ist die radikale Mastektomie unter Mitnahme des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) sicherlich das effektivste Verfahren. Methoden wie die Skin-Sparing-Mastektomie (mit Entfernung des MAK) oder die Nipple-Sparing-Mastektomie (ohne MAK-Resektion) stellen kosmetisch wesentlich günstigere Alternativen dar und sind mittlerweile etablierte Verfahren. In Studien konnte vor allem auch für den Mamillenerhalt bei der prophylaktischen Operation keine höhere Rate der Karzinome in der Nachbeobachtung gefunden werden. Dabei ist die onkologische Sicherheit vor allem mit dem Anteil an verbliebenem Drüsengewebe assoziiert. Dieser sollte durch ein postoperatives MRI zur Standortbestimmung evaluiert werden (16).

Darüber hinaus sollten Mutationsträgerinnen über die Option einer risikoreduzierenden prophylaktischen bilateralen Adnexektomie (RR-PBSO) beraten werden, die das Risiko einer Ovarialkarzinomerkrankung um mehr als 90% senkt (17). Wird der Eingriff in der Prämenopause durchgeführt, kann zudem die Erkrankungswahrscheinlichkeit hinsichtlich eines Mammakarzinoms verringert werden. Daten von Rebbeck und Kollegen beschreiben dabei eine Reduktion um die Hälfte (18).

Optimaler Zeitpunkt des Eingriffs

Der optimale Zeitpunkt für einen risikoreduzierenden operativen Eingriff orientiert sich hierbei an der Art der pathogenen Mutation und am Erkrankungsalter betroffener Familienmitglieder. Vor allem bei Nachweis einer BRCA2-Mutation sollte die Entfernung der Eierstöcke und damit die Induktion der Menopause nicht zu früh erfolgen. Aktuelle Empfehlungen sehen den günstigsten Zeitraum für eine RR-PBM 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter der Indexpatientin, für die RR-PBSO zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr bei abgeschlossener Familienplanung. Eine möglichst kurzzeitige Hormontherapie bei gesunden Mutationsträgerinnen, die mit der risikoreduzierenden Operation postmenopausal werden, gilt dabei als unbedenklich und führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität (19).

Sekundäre Prävention nach Mammakarzinom

Vor allem bei jungen Frauen wird mit Diagnosestellung einer Mammakarzinomerkrankung immer öfter im Rahmen einer ablativen operativen Behandlung

die kontralaterale gesunde Brustdrüse mitentfernt. Der Entscheid für ein derartiges operatives Vorgehen sollte dabei neben der Evaluation des kontralateralen Erkrankungsrisikos – in der Regel ist es abhängig vom Alter bei der Ersterkrankung und vom Nachweis einer hereditären BRCA-Mutation – immer auch die Prognose des bereits bestehenden Karzinoms in Abhängigkeit von Tumorstadium und Tumorbiologie berücksichtigen. Das kumulative Risiko einer kontralateralen Erkrankung bei nachgewiesener BRCA-Mutation beträgt 25 Jahre nach der Ersterkrankung bis zu 50% (20). Der Zeitabstand zwischen Ersterkrankung und kontralateralem Karzinom beträgt dabei median 5,7 Jahre (21).

Metcalve und Kollegen konnten nach einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren eine Überlebensrate von 88% bei Mutationsträgerinnen nach kontralateraler prophylaktischer Mastektomie versus 66% in der Gruppe ohne kontralateralen Eingriff feststellen. Die multivariate Analyse der Daten zeigte zudem für Patientinnen mit in einem frühen Tumorstadium diagnostizierter Erkrankung eine 48%ige Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität (22).

Operative Behandlung hereditärer Karzinome

Die operative Therapie BRCA-assoziierter Mammakarzinome unterscheidet sich derzeit nicht von der Behandlung sporadischer Fälle; die Option einer Brust-erhaltung kann dabei prinzipiell jeder Patientin angeboten werden, wenn sie operativ möglich ist (23).

Valachis und Kollegen konnten in einer 2014 publizierten Metaanalyse von 10 Studien keinen signifikanten Nachteil in der onkologischen Sicherheit brusterhaltender Operationsverfahren bei Mutationsträgerinnen aufzeigen (RR = 1,45; 95%-KI: 0,98–2,14). Die Anzahl an Lokalrezidiven war dabei auch in den Studien mit langer Nachbeobachtung relativ gering; im Hochrisikokollektiv traten dabei jedoch öfter Karzinome in anderen Quadranten auf, die möglicherweise Zweitkarzinomen entsprachen. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie und die RR-PBSO waren mit einer signifikanten Reduktion ipsilateraler Rezidive in den Kollektiven assoziiert (24). Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen einer adjuvanten Bestrahlung der Brust in jungem Alter und dem Auftreten kontralateraler Karzinome konnte ausgeschlossen werden (25).

Medikamentöse Behandlung hereditärer Karzinome

Während die BRCA2-assozierten Mammakarzinome in ihrer Tumorbiologie den sporadischen Karzinomen ähneln und überwiegend hormonrezeptorpositiv sind, können BRCA1-assozierte Krebstypen oft mit besonderen histologischen Eigenschaften in Zusammenhang gebracht werden. So finden sich bei

spielsweise in bis zu 75% schlecht differenzierte, triple-negative (basal like) Karzinome mit häufig medullärem Phänotyp, hoher mitotischer Aktivität und hoch exprimierten Proliferationsmarkern wie Ki67 (26). Man schätzt den Anteil BRCA-assoziierter Karzinome bei triple-negativer Tumorentität auf zirka 20%. Eine HER2-Überexpression spricht dabei gegen eine hereditäre Genese eines Mammakarzinoms. Der Anteil hereditärer Ovarialkarzinome liegt bei 15% des Gesamtkollektivs und betrifft vor allem die serösen «high-grade»-Karzinome. Bei den platinresistenten Rezidiven liegt der Anteil mit 38% noch deutlich höher und ist dann vor allem mit BRCA1-Mutationen assoziiert.

Spezielle Regime bei BRCA-assozierten Tumoren

Mittlerweile stehen immer mehr Daten zu spezifischen medikamentösen Behandlungsoptionen für die BRCA-assozierten Tumoren zur Verfügung. BRCA-assozierte Mammakarzinome wiesen in neoadjuvanten Therapiestudien insgesamt eine hohe Chemosensitivität auf und zeigten hohe pCR-Raten von bis zu 40 bis 50% (27). Platinbasierte Therapieregime scheinen dabei hocheffektiv zu sein, die Sensitivität gegenüber Taxanen und Anthrazyklinen ist dagegen möglicherweise vermindert (28, 29).

Für die Behandlung des hereditären platinresistenten Ovarialkarzinomrezidivs ist in der EU seit 12/2014 der PARP-Inhibitor *Olaparib* (*Lynparza*[®]) zugelassen. Die BRCA-Mutation kann hierbei sowohl in der Keimbahn als auch im Tumorgewebe nachgewiesen werden. PARP-Inhibitoren wirken durch die Hemmung eines für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen wichtigen Reparaturenzyms. Durch den Verlust der Reparaturfähigkeit kommt es zur Apoptose der Tumorzelle. Ledermann und Kollegen konnten in der Zulassungsstudie bei Nachweis einer BRCA-Mutation eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 4,3 auf 11,2 Monate durch eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor im Vergleich zu Placebo erzielen (30). ■



Dr. med. Kathrin Schwedler
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
Leitende Ärztin
E-Mail: kathrin.schwedler@luks.ch

Dr. med. Susanne Bucher
Leiterin Brustzentrum

Neue Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16

Interessenkonflikte: keine.

Erstpublikation in Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2016; 1: 6–10.

Quellen:

1. Bundesamt für Statistik: Krebs in der Schweiz. 2011.
2. Riem K, Engel C et al.: The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012; 14(6): R156.
3. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al.: Cancer risk for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 812–822.
4. Paradiso A, Formenti: Hereditary breast cancer: clinical features and risk reduction strategies. *Ann Oncol* 22 (Suppl 1) 2011: 31–36.
5. Meindl A, Hellbrand H, Wiek C et al.: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51c as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010; 42(5): 410–414.
6. AGO Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Mammakarzinom. 2015.
7. Deutsche Gesellschaft für Senologie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2012.
8. Riedl CC, Luft N, Bernhard C et al.: Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless mutation status, age and breast density. *J Clin Oncol* 2015; 33(10): 1128–1135.
9. Bosse K, Graeser M, Grossmann A et al.: Supplemental screening ultrasound increases cancer detection yield in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(3): 663–670.
10. Sardanelli F, Podo F, Santoro F et al.: Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol* 2011; 46(2): 94–105.
11. Warner E, Messersmith H, Causer P et al.: Systematic review using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148: 671–679.
12. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH et al.: No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* May 2007; 7; 96(9): 1335–1342.
13. King Mc, Wieand S, Hale K et al.: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286(18): 2251–2256.
14. Reimers LL, Sivasubramanian PS, Hershman D et al.: Breast Cancer chemoprevention among high-risk women and those with ductal carcinoma in situ. *Breast J* Jul-Aug 2015; 21(4): 377–386.
15. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al.: Breast Cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 and BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159–164.
16. Manning AT, Wood C, Eaton A et al.: Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *Br J Surg* Oct 2015; 102(11): 1354–1359.
17. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609–1615.
18. Rebbeck TR: Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1005–1035.
19. Marchetti C, Iadarola R, Palaia I et al.: Hormone therapy in oophorectomized BRCA 1/2 mutation carriers. *Menopause* 2014; 21(7): 763–768.
20. Graeser M, Engel C, Rhiem K et al.: Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5887–5892.
21. Metcalve K, Gershman S, Lynch H et al.: Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2011; 104: 1384–1392.
22. Metcalve K, Gershman S, Gharidian P et al.: Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014; 348, g226.
23. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B et al.: 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* 2010; 120(1): 119–126.
24. Valachis A, Nearchou AD, Lind P: Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(3): 443–455.
25. Drooger JC, Akdeniz D, Pignol JP et al.: Adjuvant radiotherapy for primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and risk of contralateral breast cancer with special attention to patients irradiated at younger age. *Breast Cancer Res Treat* 2015; Oct 14 (Epub ahead of print).
26. Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J et al.: The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 782–789.
27. Hubert A, Mali B, Hamburger T et al.: Response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer. *Fam Cancer* 2009; 8: 173–177.
28. Byrski T, Huzarski T, Dent R et al.: Response to neoadjuvant chemotherapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 359–363.
29. Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A et al.: BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003; 88: 1285–1291.
30. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852–861.