



Kerstin Rhiem

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

Präventive operative Optionen für Frauen mit einer familiären Brust- und Eierstockkrebsbelastung

Hintergrund

Bereits geraume Zeit vor dem „Outing“ von Angelina Jolie, die nach eigener Angabe eine *BRCA1*-Mutation trägt und sich als mehrfache Mutter aufgrund der tragischen Erkrankungsverläufe bei ihren Familienangehörigen für die beidseitige prophylaktische Mastektomie und Salpingo-Oophorektomie entschieden hat, gab es Hinweise auf die Zunahme von prophylaktischen Brustoperationen [1, 2]. Die Datengrundlage aus randomisierten Studien mit einer Follow-up-Zeit von mehr als 20 Jahren zwischen Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Operation inklusive Bestrahlung versus Mastektomie zeigt keine Überlebensunterschiede [3, 4]. Dennoch entscheiden sich zunehmend Patientinnen, insbesondere nach einer einseitigen Brustkrebserkrankung und unabhängig von einem familiär erhöhten Risiko, aus vielfältigen Gründen für eine bilaterale Mastektomie. Einerseits trägt laut Studienlage die zunehmende Durchführung hochsensitiver Kernspintomografien dazu bei, dass aufgrund der relativ niedrigen Spezifität und der konsekutiv zunehmenden Rate an invasiv abklärungsbedürftigen Befunden betroffene Frauen die prophylaktische Operation wählen [1]. Andererseits spielen stark überschätzte subjektive Erkrankungsrisiken sowie neuartige operative Rekonstruktionstechniken zur Optimierung des kosmetischen Operationsergebnisses eine zentrale Rolle bei der Entscheidungsfindung [5, 6]. Es kann abschließend festgehalten werden, dass bislang ausschließlich für gesunde bzw. einseitig erkrankte Frauen mit dem Nachweis einer *BRCA*-Muta-

tion ein Überlebensvorteil durch die prophylaktische Entfernung gesunden Brustdrüsen- bzw. Eierstock-/Eileitergewebes gezeigt werden konnte [7–9].

Die prophylaktische bilaterale Mastektomie als risikoreduzierende Option für gesunde *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen

BRCA1-Mutationsträgerinnen tragen ein mittleres Erkrankungsrisiko bis zum 70. Lebensjahr von ca. 60 % (95 % CI = 44–75 %) für Brustkrebs und von ca. 59 % (95 % CI = 43–76 %) für Eierstockkrebs. Die Erkrankungsrisiken für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen liegen bei ca. 55 % (95 % CI = 41–70 %) für Brustkrebs und ca. 16,5 % (95 % CI = 7,5–34 %) für Eierstockkrebs [10]. Bereits zu Beginn dieses Jahrtausends konnte der risikoreduzierende Einfluss der prophylaktischen bilateralen Mastektomie bzw. Salpingo-Oophorektomie für *BRCA*-Mutationsträgerinnen gezeigt werden [7, 11]. Durch diese Eingriffe kann signifikant die Inzidenz von Brust- und Eierstockkrebs, die spezifische Mortalität für beide Erkrankungen sowie die Gesamtmortalität (durch die beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie) gesenkt werden. In einer ersten prospektiven Studie zur prophylaktischen bilateralen Mastektomie (PBM) unterzogen sich 139 gesunde *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen diesem Eingriff oder nahmen an Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen teil. Während in der Gruppe der Frauen mit PBM ($n=76$) innerhalb der mittleren Beobachtungszeit von 2,9 Jahren bei keiner

Frau Brustkrebs diagnostiziert wurde, erkrankten hingegen 8 von 63 Frauen in der Früherkennungsgruppe (HR 0; 95 % CI 0–0,36; $p=0,003$) [7]. Diese Daten konnten in einer weiteren prospektiven Untersuchung an einem deutlich größeren Kollektiv von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ($n=1372$) bestätigt werden. Während in der Gruppe der Frauen nach einer PBM ($n=247$) keine Brustkrebserkrankung diagnostiziert wurde, sind in der Gruppe von Frauen, die an der Früherkennung teilnahmen ($n=1372$), 7 % ($n=98$) an Brustkrebs erkrankt [8].

Eine alternative Option zur PBM stellt für Frauen mit Nachweis einer *BRCA*-Mutation bzw. mit einem rechnerisch erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs, aber ohne Nachweis einer pathogenen Mutation in einem der bisher bekannten Risikogene, die intensivierete Brustkrebs-Früherkennung dar. An den Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (<http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>) werden aufgrund integrierter Verträge die Kosten für diese Früherkennungsuntersuchungen von den Kassen übernommen [12]. Im Rahmen dieser strukturierten Früherkennung, welche an die spezifischen Patientinnen- (z. B. junges Ersterkrankungsalter, hohe Brustgewebsdichte) und Tumorcharakteristika angepasst ist, werden über 80 % der Karzinome in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert.

Der Stellenwert der prophylaktischen kontralateralen Mastektomie bei einseitig an Brustkrebs erkrankten Frauen mit dem Nachweis einer *BRCA1*- bzw. *2*-Mutation

Die meisten Frauen, die den Wunsch nach einer prophylaktischen Entfernung der gesunden Brust (PCM) äußern, tun dies im Zusammenhang mit der Diagnose und Behandlung einer unilateralen Brustkrebskrankung. Dabei entscheiden sich längst nicht nur *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit einem erhöhten kontralateralen Brustkrebsrisiko für diesen Eingriff, sondern auch eine zunehmende Anzahl von Frauen ohne eine solche Risikoerhöhung [1]. Anhand einer ersten Untersuchung durch das Deutsche Konsortium an rund 2200 bereits erkrankten Mutationsträgerinnen konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein zweites, kontralaterales Mammakarzinom maßgeblich vom Ersterkrankungsalter und dem betroffenen Gen abhängt [13]. Die retrospektive Auswertung ergab ein kumulatives Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr für eine Frau mit einer *BRCA1*-Mutation von 30,4% (95% CI; 23,9–36,9%) und für eine Frau mit einer *BRCA2*-Mutation von 20,1% (95% CI; 12,1–28,1%). Neuere Auswertungen bestätigen die erhöhten Risiken für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen gegenüber *BRCA2*-Mutationsträgerinnen und ergaben darüber hinaus, dass ein junges Ersterkrankungsalter diese Risiken nochmals erhöht [14]. Das höchste kontralaterale Erkrankungsrisiko zeigen demnach *BRCA1*-Mutationsträgerinnen, die vor dem 40. Lebensjahr erkrankt sind (15-Jahres-follow-up: 40,8%; 95% CI, 33,2–48,3 vs. *BRCA2*-Mutationsträgerinnen 20,9%; 95% CI, 9,7–32,1). Diese Untersuchung zeigt überdies an mehr als 7000 *BRCA*-negativ getesteten Frauen mit erhöhtem rechnerischem kontralateralem Krebsrisiko, dass das Erkrankungsrisiko für diese Frauen nur geringgradig über dem von einseitig erkrankten Frauen der Allgemeinbevölkerung liegt. So zeigt sich im 15-Jahres-follow-up in der retrospektiven Analyse für Brustkrebspatientinnen mit einem familiär erhöhten Risiko, aber ohne *BRCA*-Mutationsnachweis, ein

kumulatives kontralaterales Erkrankungsrisiko von 9,9% (95% CI, 8,5–11,4) [14]. Die prospektiven Daten des Deutschen Konsortiums belegen ebenfalls eine deutlich niedrigere Penetranz bei den *BRCA*-negativ getesteten Frauen [Publikation in Bearbeitung].

Die publizierten Daten zum Einfluss einer PCM auf das Überleben der bereits einseitig erkrankten *BRCA*-Mutationsträgerinnen waren bislang uneinheitlich, überwiegend retrospektiv und ließen keine eindeutigen Schlüsse zu (z. B. [15]). Allerdings liegen nun aktuelle Daten aus einer prospektiven Analyse in den Niederlanden vor, die einen Überlebensvorteil für *BRCA*-Mutationsträgerinnen nach einer PCM zeigen [9]. Insgesamt wurden 583 *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit einer einseitigen Erkrankung von 1980 bis 2011 beobachtet. In diesem Zeitraum unterzogen sich 242 Patientinnen (42%) einer PCM und 341 Patientinnen (58%) nahmen an der Nachsorge teil. In der Gruppe der prophylaktisch operierten Frauen erkrankten 4 (2%) an Brustkrebs, während innerhalb der Nachsorge 68 (19%) Frauen erkrankten ($p > 0,001$). Die Mortalität war in der Gruppe der Patientinnen nach einer PCM signifikant geringer, verglichen mit den Patientinnen in der Nachsorgegruppe (9,6/1000 Personenjahre vs. 21,6/1000 Personenjahre; adjustierte HR 0,49; 95% CI, 0,29–0,82). Der Überlebensvorteil war insbesondere für die Patientinnen gegeben, deren Karzinome vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wurden, die ein Grading von 1–2 und keinen triple-negativen Phänotyp aufwiesen. Aber welche zusätzlichen Informationen benötigt eine *BRCA*-Mutationsträgerin für eine so schwerwiegende Entscheidung wie die für oder gegen einen prophylaktischen Eingriff?

Der risikoreduzierende Einfluss der prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen

Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO) stellt für Frauen mit dem Nachweis einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation einen hocheffizienten Eingriff zur Risikoreduktion für einen Eierstock- bzw. Eileiterkrebs dar, unab-

hängig davon, ob sie zuvor eine Brustkrebskrankung durchgemacht haben oder nicht [8]. Die PBSO senkt das Eierstockkrebsrisiko für *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne vorangegangene Brustkrebskrankung auf ein ca. 2–3% iges Restrisiko ab (HR 0,28; 95% CI, 0,12–0,69) und für *BRCA*-Mutationsträgerinnen nach einer Brustkrebskrankung auf ein ca. 1–2% iges Restrisiko ab (HR 0,14; 95% CI, 0,04–0,59) [8]. Da das Peritoneum aus demselben embryonalen Keimblatt entsteht wie die Eierstöcke und Eileiter, verbleibt auch nach vollständiger operativer Entfernung dieser Strukturen ein geringes Restrisiko für ein sogenanntes „extraovarielles Ovarialkarzinom“. Eine effiziente Früherkennung (z. B. transvaginale Sonografie in Kombination mit Bestimmung des Tumormarkers CA 125) des Eierstockkrebses als Alternative zu einer prophylaktischen Operation existiert bislang nicht [16]. Zusätzlich wird durch die PBSO das Brustkrebsrisiko um 50% und das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom der Brust um 30–50% reduziert. Neben der Brust- und eierstockkrebspezifischen Mortalitäts-senkung konnte außerdem eine 75% ige Reduktion der Gesamtmortalität nach einer PBSO gezeigt werden. Empfohlen wird die PBSO nach abgeschlossener Familienplanung bzw. um das 40. Lebensjahr herum [8, 17]. Eine simultane Entfernung der Gebärmutter ist aufgrund einer fehlenden Assoziation von *BRCA*-Mutation und Uteruskarzinom nicht indiziert. Eine hormonelle Substitution bis zum Eintritt in die natürlichen Wechseljahre mit dem ca. 50. Lebensjahr wird empfohlen, da das Brustkrebsrisiko dadurch nicht erhöht wird [17, 18].

Verschiedene Alternativen zur PBSO werden zwischenzeitlich immer wieder (neu) diskutiert. Hierzu gehören sowohl diagnostische, chemopräventive als auch chirurgische Maßnahmen. So wurden verschiedene Serummarkerkombinationen bisher erfolglos auf ihre Tauglichkeit zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms hin untersucht [19]. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva senkt zwar die Inzidenz des Ovarialkarzinoms bei Mutationsträgerinnen (z. B. *BRCA1* positiv: HR 0,52; 95% CI, 0,37–0,73) [20], allerdings verbleibt hier ein deutliches Restrisiko

und damit stellt diese Maßnahme keine akzeptable Alternative zur PBSO dar. Bereits seit geraumer Zeit ist bekannt, dass die high-grade serösen Ovarialkarzinome der *BRCA*-Mutationsträgerinnen häufig ihren Ausgang im Tubengewebe nehmen [21]. Diese Beobachtung wird unterstützt durch die Feststellung einer verringerten Karzinominzidenz nach Tubenligatur. Beides führt nun zu der Überlegung, zunächst lediglich eine Salpingektomie bei den Mutationsträgerinnen durchzuführen [22]. Hierbei ist zu bedenken, dass Ovarialkarzinome dennoch zu einem gewissen Anteil (ca. 23%) auch von den Ovarien ausgehen und fortgeschritten diagnostizierte Ovarialkarzinome trotz der vergleichbar guten Prognose von erkrankten *BRCA*-Mutationsträgerinnen eine in der Regel nicht heilbare Erkrankung darstellen [23]. Außerdem kann sich für Frauen nach einer reinen Salpingektomie aufgrund der noch vorhandenen Hormonproduktion die Risikoreduktion für das Mammakarzinom nicht auswirken. Zusammenfassend ist damit derzeit die Indikation zur PBSO nach abgeschlossener Familienplanung für eine *BRCA*-Mutationsträgerin alternativlos.

Weitere Beratungsinhalte rund um die Inanspruchnahme präventiver Maßnahmen für *BRCA*-Mutationsträgerinnen

Deutliche Belege dafür, dass in Familien mit einem Nachweis von *BRCA1*/*BRCA2*-Mutationen zusätzlich, *BRCA*-unabhängige risikomodifizierende Faktoren eine Rolle spielen, sind die in Abhängigkeit von der familiären Risikosituation erheblichen Unterschiede in Penetranz und Ersterkrankungsalter. Neben genetischen Faktoren zeigt insbesondere die sogenannte „Antizipation“ (Vorverlagerung des Erkrankungsalters in jüngeren Geburtenkohorten) an, dass auch Umwelt-, Lifestyle- und hormonelle/reproduktive Faktoren Einfluss auf die Penetranz der Erkrankung haben. Derzeit wird in den Zentren des Deutschen Konsortiums *BRCA*-Mutationsträgerinnen die Teilnahme an einer Lebensstilinterventionsstudie angeboten. Diese untersucht den Einfluss von mediterraner Ernährung und Bewegung auf die Brustkrebsinzidenz ([http://](http://www.mri.tum.de/node/2400)

medgen 2015 · 27:231–236 DOI 10.1007/s11825-015-0046-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

K. Rhiem

Präventive operative Optionen für Frauen mit einer familiären Brust- und Eierstockkrebsbelastung

Zusammenfassung

Für das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom ist seit der Entdeckung der beiden Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* in den 1990er-Jahren die genetische Testung und die damit einhergehende individuelle Risikobestimmung möglich. In den zurückliegenden 20 Jahren waren im Rahmen der Betreuung von *BRCA*-Mutationsträgerinnen und ihren Familien die Bestimmung der Inzidenz und des Phänotyps der Karzinome sowie der Nachweis der Effizienz von prophylaktischen Operationen, intensivierter Brustkrebsfrüherkennung und zielgerichteter Therapieverfahren möglich. Dies versetzt uns heute in die Lage, bei Ratsuchenden individuelle Risikokalkulationen durchzuführen und sie im Rahmen nicht direkter Beratungsgespräche auf dem Weg zu einer informierten und präferenzsensiblen Entscheidung in Bezug auf die Inanspruchnahme risikoadaptierter Präventionsmaßnahmen zu begleiten. Aktuell und zukünftig gilt es die Herausforderungen z. B. im Zusammenhang mit der Zulassung des ersten PARP-Inhibitors sowie mit der Entdeckung neuer Risikogene zu bewältigen. Schwerpunkt dieses Artikels ist der Nachweis, dass v. a. Frauen mit Mutationen in den Hochrisikogenen *BRCA1/2* von operativen Maßnahmen profitieren.

spräche auf dem Weg zu einer informierten und präferenzsensiblen Entscheidung in Bezug auf die Inanspruchnahme risikoadaptierter Präventionsmaßnahmen zu begleiten. Aktuell und zukünftig gilt es die Herausforderungen z. B. im Zusammenhang mit der Zulassung des ersten PARP-Inhibitors sowie mit der Entdeckung neuer Risikogene zu bewältigen. Schwerpunkt dieses Artikels ist der Nachweis, dass v. a. Frauen mit Mutationen in den Hochrisikogenen *BRCA1/2* von operativen Maßnahmen profitieren.

Schlüsselwörter

Mammakarzinom · Ovarialkarzinom · Prophylaktische Operationen · *BRCA1* · *BRCA2*

Preventive surgery options for women with hereditary breast and ovarian cancer

Abstract

The publication in 1994 and 1995 of articles on the two high-risk genes for hereditary breast and ovarian cancer, *BRCA1* and *BRCA2*, allowed genetic testing in families with the determination of their specific risk. Over the last 20 years, protocols for genetic counseling have been developed, breast and ovarian cancer frequencies and clinical phenotypes have been determined, and the efficiency and rationale for risk adjusted preventive measures and specific clinical interventions have been examined. This enables us to inform patients within non directive counseling about their individual risk and to accom-

pany them to a preference sensitive decision on risk adapted preventive and therapeutic measures. The most recent challenges include the approval of PARP inhibitors and the discovery of new risk genes. This manuscript focusses on the efficacy of risk-reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy mainly in women carrying mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes.

Keywords

Breast cancer · Ovarian cancer · Risk-reducing surgery · *BRCA1* · *BRCA2*

www.mri.tum.de/node/2400). Aufgrund der noch ausstehenden Ergebnisse können bislang noch keine konkreten Aussagen zum Einfluss dieser Parameter auf das Erkrankungsrisiko von *BRCA*-Mutationsträgerinnen in die Beratungen einfließen.

Weiterhin ist es wichtig, in den Beratungen zu den verschiedenen präventiven Optionen den zu erwartenden Phänotyp eines Karzinoms zu berücksichtigen, der sich voraussichtlich aufgrund der jeweils vorliegenden *BRCA*-Mutation entwickelt. *BRCA1*-assoziierte Mammakarzinome sind charakteristischerweise triple-negativ und damit – trotz einer Diagno-

se in einem klinischen Frühstadium, wie es im Rahmen der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung möglich ist – überwiegend chemotherapiepflichtig [24]. Im Rahmen einer solchen Systemtherapie werden mit der Patientin auch die zielgerichtete Behandlungsmöglichkeiten z. B. mit Platinderivaten oder PARP-Inhibitoren im Rahmen von klinischen Studien diskutiert. Mammakarzinome von *BRCA2*-Mutationsträgerinnen zeigen überwiegend einen Luminal B-Phänotyp, sind also meist mittelgradig differenziert und hormonrezeptorpositiv [25]. Gerade für die neuen Gene (z. B. *RAD51C*) mit

einer Mutationshäufigkeit von ca. 1 % in den belasteten Familien ist die Sammlung von Daten in prospektiven Kohortenstudien essenziell, um Informationen zum Phänotyp zu erhalten [26]. So liegen erst seit Ende letzten Jahres Daten vor, die den *RAD51C*-assoziierten Mammakarzinomen einen Luminal A-Phänotyp zuordnen [27].

Eine zentrale Rolle im Beratungsgespräch von *BRCA*-Mutationsträgerinnen, die bereits eine einseitige Brustkrebserkrankung durchgemacht haben, spielt die Prognose der Erkrankung. Während von Betroffenen häufig das kontralaterale Brustkrebsrisiko überschätzt wird [5], wird das Rezidiv- bzw. Metastasierungsrisiko verständlicherweise eher verdrängt. Oftmals übersteigt allerdings die Wahrscheinlichkeit einen Rückfall der Erkrankung zu erleiden (z. B. <https://www.adjuvantonline.com/index.jsp>) die Wahrscheinlichkeit für eine kontralaterale Neuerkrankung deutlich. Zudem ist eine in einem frühen Stadium diagnostizierte Brustkrebserkrankung heilbar und im günstigsten Fall kann auf eine Chemotherapie sogar verzichtet werden. Eine Metastasierung der Brustkrebserkrankung hingegen stellt für die Patientin eine palliative Behandlungssituation dar. Gerade in diesem Zusammenhang sollte im Beratungsgespräch ausführlich die intensivierete Brustkrebsfrüherkennung als alternative Präventionsoption diskutiert werden.

BRCA-Mutationsträgerinnen, die bereits an einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erkrankt waren, haben ein geringeres Brustkrebsrisiko als gleichaltrige gesunde Mutationsträgerinnen. Das Gesamtüberleben der Patientinnen wird trotz der im Vergleich zu Ovarialkarzinompatientinnen der Allgemeinbevölkerung besseren Prognose [23] vom Ovarialkarzinom bestimmt [28].

Weiterhin zeigen erste Ergebnisse einer BMG-geförderten Studie innerhalb der Fördermaßnahmen zum Nationalen Krebsplan (MoreRisk-Studie) des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Köln, dass neben der Risikokommunikation auch psychosoziale Faktoren (z. B. Krankheitserleben in der eigenen Familie) eine erhebliche Rolle im Prozess der partizipativen und präferenzsensiblen Entscheidungsfindung für oder

gegen präventive Maßnahmen spielen. All diese Inhalte fließen in die interdisziplinäre, nicht direktive Beratung zu den individuellen Risiken und den risikoadaptierten Präventionsoptionen ein.

Die individuellen Entscheidungsspielräume nach einer nicht direktiven Beratung

Die Entscheidungen treffen Betroffene nach den nicht direktiven Beratungsgesprächen aus ihrer individuellen Gesamtsituation heraus. Es fließen dabei nicht nur der Wunsch nach Gesundheit, die Angst vor Krebs, sondern auch Familie, Partnerschaft und die allgemeine Lebensplanung ein. Mit dem Wissen eine lebensverändernde Entscheidung zu treffen, wird oft ein starker Druck empfunden und das Ziel eine informierte, langfristig tragfähige Entscheidung zu treffen hochgesteckt. Zusätzlich zur ärztlichen Beratung über Risiken und Nutzen können hierbei die Inanspruchnahme einer psychoonkologischen Beratung und die Diskussion mit Betroffenen aus der Selbsthilfe (*BRCA*-Netzwerk) nützlich sein – und zudem ist jede Entscheidung anders:

Eine 58-jährige gesunde *BRCA2*-Mutationsträgerin ist vor einem Jahr an einem invasiven Karzinom der rechten Brust erkrankt. Sie ist brusterhaltend operiert und adjuvant bestrahlt worden. Sie ist mit dem kosmetischen Ergebnis der Behandlung sehr zufrieden. Ihr Erkrankungsrisiko für die gesunde Brust liegt in den nächsten 5 Jahren bei ca. 3 % (95 % CI 0,9–6,1 %) und 15 Jahre nach der Erstdiagnose bei ca. 15 % (95 % CI 7,8–23,3 %). Sie nimmt regelmäßig am intensivierten Brustkrebs-Früherkennungsprogramm für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in einem der spezialisierten Zentren teil. Angesichts des von ihr auch subjektiv als gering empfundenen kontralateralen Erkrankungsrisikos entscheidet sie sich für die Fortsetzung der intensivierten Früherkennung und gegen eine prophylaktische kontralaterale Mastektomie. Sie lässt die PBSO zeitnah durchführen.

Auch ihre 39-jährige gesunde Tochter, die die Genveränderung geerbt hat, entscheidet sich für die Teilnahme an der intensivierten Früherkennung und gegen eine PBM. Als Grund für die Entscheidung

gegen die Operation gibt sie an, dass sie ihr verbleibendes Erkrankungsrisiko durch die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie, die sie aufgrund ihrer abgeschlossenen Familienplanung nun zeitnah durchführen lassen möchte, halbiert. Eine mögliche Brustkrebserkrankung wird eher hormonrezeptorpositiv sein – wie bei ihrer Mutter – und bei einer Diagnose im Frühstadium ist eventuell der Verzicht auf eine Chemotherapie möglich. Das Angebot zur psychosozialen Begleitung möchten beide Frauen derzeit noch überdenken.

Fazit für die Praxis

- *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen haben deutlich erhöhte lebenslange Erkrankungsrisiken für Brust- und Eierstockkrebs.
- Mit der prophylaktischen beidseitigen Brustgewebs-/Eierstock- und Eileiterentfernung stehen effiziente risikoreduzierende Operationsverfahren für *BRCA1*-/*BRCA2*-Mutationsträgerinnen zur Verfügung.
- Die kontralaterale prophylaktische Mastektomie kann eine Option für bereits einseitig an Brustkrebs erkrankte *BRCA*-Mutationsträgerinnen darstellen und mit einem verbesserten Überleben einhergehen.
- Die Grundlage für eine informierte Entscheidung von Mutationsträgerinnen für bzw. gegen prophylaktische Operationen ist eine Gentestung mit individueller Risikokalkulation, die in ein umfassendes nicht direktives Beratungskonzept mit verständlicher Risikokommunikation (inklusive z. B. Tumorphänotyp, alternative Präventionsoptionen, Prognose einer Erkrankung, Operationsrisiken) eingebettet ist.
- Psychoonkologische Unterstützungsmaßnahmen werden derzeit in prospektiven Studien des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs auf ihre Effizienz im Rahmen des präferenzsensiblen Entscheidungsfindungsprozesses um prophylaktische Operationen überprüft.
- In naher Zukunft wird eine Fülle neuer Risikogene identifiziert werden. Für diese müssen umfangreiche Da-

ten zu Erkrankungsrisiken, Phänotypen und wirksamen risikoadaptierten Präventionsmaßnahmen gewonnen werden. Dafür liegen in den spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs die Strukturen vor.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. K. Rhiem

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 34, 50931 Köln
kerstin.rhiem@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. PD Dr. Rhiem weist auf folgende Beziehungen hin: Sie erhielt Honorare für die Teilnahme an Advisory Board Treffen sowie Vortragshonorare der Firma Astra Zeneca.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

- King TA, Sakr R, Patil S, Gurevich I, Stempel M, Sampson M, Morrow M (2011) Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 29:2158–2164
- Kurian A, Sichtensztajn DY, Kegan TH, Nelson DO, Clarke CA, Gomes SL (2014) Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998–2011. *JAMA* 312:902–914
- Fisher B, Anderson S, Bryant J et al (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347(16):1233–1241
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347(16):1227–1232
- Rosenberg SM, Tracy MS, Meyer ME, Sepucha K, Gelber S, Hirshfield-Bartek J, Troyan S, Morrow M, Schapira L, Come SE, Winer EP, Partridge AH (2013) Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med* 159(6):373–381. doi:10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00003
- Howard-McNatt M, Schroll RW, Hurt GJ, Levine EA (2011) Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients who test negative for BRCA mutations. *Am J Surg* 202(3):298–302
- Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al (2001) Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 and BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345:159–164
- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'Veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR (2010) Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304:967–975
- Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, Gomez Garcia EB, Kets CM, van Leeuwen FE, Meijers-Heijboer HE, Mourits MJ, van Os TA, Vasen HF, Verhoef S, Rookus MA, Hoening MJ, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (2015) Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 107(5). doi:10.1093/jnci/djv033 (pii: djv033 Print 2015 May)
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Izatt L, Eeles RA, Adlard J, Davidson R, Eccles D, Cole T, Cook J, Brewer C, Tischkowitz M, Douglas F, Hodgson S, Walker L, Porteous ME, Morrison PJ, Side LE, Kennedy MJ, Houghton C, Donaldson A, Rogers MT, Dorkins H, Miedzybrodzka Z, Gregory H, Eason J, Barwell J, McCann E, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, EMBRACE (2013) Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 105(11):812–822. doi:10.1093/jnci/djt095
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K (2002) Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346(21):1609–1615 (Epub 2002 May 20)
- Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK (2011) Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int* 108:323–330
- Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, Froster UG, Schlehe B, Bechtold A, Arnold N, Preisler-Adams S, Nestle-Kraemling C, Zaino M, Loeffler M, Kiechle M, Meindl A, Varga D, Schmutzler RK (2009) Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 27:5887–5892
- Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M, Ditsch N, Janni W, Mundhenke C, Gollatta M, Varga D, Preisler-Adams S, Heinrich T, Bick U, Gadzicki D, Briest S, Meindl A, Schmutzler RK (2012) 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* 14:R156
- Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, Kim-Sing C, Eisen A, Foulkes WD, Rosen B, Sun P, Narod SA (2014) Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 348:g226. doi:10.1136/bmj.g226
- Bosse K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hellmich M, Madeja M, Ortmann M, Mallmann P, Schmutzler R (2006) Screening for ovarian cancer by transvaginal ultrasound and serum CA125 measurement in women with a familial predisposition: a prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 103:1077–1082
- Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al (2005) Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 23(30):7491–7496
- Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T 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. *J Clin Oncol* 23(31):7804–7810
- Gadducci A, Sergiampietri C, Tana R (2013) Alternatives to risk-reducing surgery for ovarian cancer. *Ann Oncol* 24(Suppl 8):viii47–viii53
- Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, Cook M, Evans DG, Eeles R, EMBRACE, Nogues C, Favrre L, Gesta P, GENEPSO, van Leeuwen FE, Ausems MG, Osorio A, GEO-HEBON, Caldes T, Simard J, Lubinski J, Gerdes AM, Olah E, Fährhauser C, Olds J, Arver B, Radice P, Easton DF, Goldgar DE (2009) Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(2):601–610. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0546
- Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C et al (2005) Riskreducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 23:127–132
- Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat JP, Taieb S, Adenis C et al (2011) Radical fibrectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ-line mutation of BRCA1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol* 121:472–476
- Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, Lambrechts D, Despiere E, Barrowdale D, McGuffog L, Healey S, Easton DF, Sinilnikova O, Benitez J, Garcia MJ, Neuhausen S, Gail MH, Hartge P, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles R, Godwin AK, Daly MB, Kwong A, Ma ES, Lazaro C, Blanco I, Montagna M, D'Andrea E, Nicoletto MO, Johnatty SE, Kjær SK, Jensen A, Høgdall E, Goode EL, Fridley BL, Loud JT, Greene MH, Mai PL, Chetrit A, Lubin F, Hirsch-Yechezkel G, Glendon G, Andrusil IL, Toland AE, Senter L, Gore ME, Gourley C, Michie CO, Song H, Tyrer J, Whittemore AS, McGuire V, Sieh W, Kristofferson U, Olsson H, Borg Å, Levine DA, Steele L, Beattie MS, Chan S, Nussbaum RL, Moysich KB, Gross J, Cass I, Walsh C, Li AJ, Leuchter R, Gordon O, Garcia-Closas M, Gayther SA, Chanock SJ, Antoniou AC, Pharoah PD, EMBRACE; kConFab Investigators, Cancer Genome Atlas Research Network (2012) Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 307(4):382–390. doi:10.1001/jama.2012.20
- Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, Bishop T, Benitez J, Rivas C, Bignon YJ, Chang-Claude J, Hamann U, Cornelisse CJ, Devilee P, Beckmann MW, Nestle-Kramling C, Daly PA, Haites N, Varley J, Lalloo F, Evans G, Maugard C, Meijers-Heijboer H, Klijn JG, Olah E, Gusterson BA, Pilotti S, Radice P, Scherneck S, Sobol H, Jacquemier J, Wagner T, Peto J, Stratton MR, McGuffog L, Easton DF, Breast Cancer Linkage C (2005) Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 11:5175–5180
- Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I et al (2007) BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol* 31:121–128

26. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann HE, Kast K, Deissler H, Engel C, Müller-Myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew CG, Schindler D, Schmutzler RK, Hanenberg H (2010) Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 42(5):410–414. doi:10.1038/ng.569
27. Gevensleben H, Bossung V, Meindl A, Wappenschmidt B, de Gregorio N, Osorio A, Romero A, Buettner R, Markiefka B, Schmutzler RK (2014) Pathological features of breast and ovarian cancers in RAD51C germline mutation carriers. *Virchows Arch* 465(3):365–369. doi:10.1007/s00428-014-1619-1 (No abstract available)
28. Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, Stopfer JE, Hudis C, Powers J, Stadler Z, Goldstein L, Kauff N, Khasraw M, Offit K, Nathanson KL, Robson M (2013) Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Cancer* 119(7):1344–1348. doi:10.1002/cncr.27842