

**Autor:** Meindl, Alfons/ Ditsch, Nina/ Kast, Karin/ Rhiem, Kerstin/ Schmutzler, Rita K.  
**Seite:** M-323  
**Rubrik:** MEDIZIN: Übersichtsarbeit  
**Gattung:** Zeitschrift  
**Jahrgang:** 108  
**Nummer:** 19  
**Auflage:** 411.790 (gedruckt) 406.778 (verkauft)  
 409.195 (verbreitet)

## Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom: Neue Gene, neue Therapien, neue Konzepte

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung der Frau in Deutschland und Eierstockkrebs der gynäkologische Tumor mit der höchsten Mortalitätsrate (e1). Eine erbliche Krebsbelastung kann bereits vorliegen, wenn zwei oder mehr oder nur eine einzige junge Frau in der Familie erkrankt sind (Tabelle 1 gif ppt). Aktuelle Arbeiten haben gezeigt, dass ein monogener oder polygener Erbgang zugrunde liegen kann, bei dem Gene der DNA-Doppelstrangreparatur mutiert sind (1). Die Therapieverfahren bei sporadischen oder hereditären Mamma- und Ovarialkarzinomen unterschieden sich bisher nicht, allerdings gibt es Hinweise auf die Effizienz einer zielgerichteten Therapie bei Frauen mit BRCA1/2- assoziierten Tumoren (2, 3). Retrospektive Studien belegen eine erhöhte Sensitivität der BRCA-assozierten Tumoren gegenüber Platinderivaten (4), und erste klinische Studien zeigen bei Mutationsträgerinnen mit fortgeschrittenen Mamma- und Ovarialkarzinomen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit für PARP(Poly-ADP-ribose-Polymerase)-Inhibitoren (5, 6). Da diese Substanzgruppe insbesondere bei Tumorzellen von Mutationsträgern wirksam ist, bietet sich hier auch ein möglicher Ansatz zur Chemoprävention. Das multimodale Früherkennungsprogramm ermöglicht bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen eine Brustkrebsdiagnose im Frühstadium (e2, 7). Die Auswahl der optimalen Untersuchungsmethoden und -intervalle sowie deren möglicher Einfluss auf die Mortalität sind Gegenstand aktueller Studien. Effiziente Screeninguntersuchungen für die Früherkennung des Ovarialkarzinoms

existieren bisher nicht (e3). Jedoch konnte der Nutzen risikoreduzierender, prophylaktischer Operationen bei Mutationsträgerinnen bestätigt werden (8). Das Deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs ist deutschlandweit in 12 universitären Zentren organisiert ([http://www.krebsgesellschaft.de/onkoscout\\_zentren\\_familie\\_brustkrebs,85319.html](http://www.krebsgesellschaft.de/onkoscout_zentren_familie_brustkrebs,85319.html) oder <http://www.krebshilfe.de/brustkrebszentren.html>) (eKasten 1 gif ppt). Es bemüht sich in einem multidisziplinären Ansatz um eine strukturierte und validierte Durchführung der genetischen Diagnostik sowie der daraus resultierenden gynäkologischen diagnostischen und therapeutischen Interventionen. Dies wird nicht zuletzt durch die zentrale Erfassung anamnestischer Einschlusskriterien für genetische Testung (eKasten 2 gif ppt), genetischer, histologischer, klinischer und Follow-up-Daten in der Zentralen Datenbank des Konsortiums an der Universität Leipzig (Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie; IMISE) ermöglicht. Genetische Diagnostik

Monogener Erbgang von BRCA1- und BRCA2-Mutationen

Dem familiären Mamma- und Ovarialkarzinom liegt ein autosomal-dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz zugrunde. Populations-basierte Studien schätzen die Penetranz für das Mammakarzinom auf 45 bis 65 % (e4, e5). In familienbasierten Untersuchungen mit einer Auswahl von Familien mit vielen Erkrankungsfällen liegen diese Zahlen aber höher (9). Dies deutet auf den Einfluss von modifizierenden Faktoren und Lebensstil hin. Manchmal

manifestiert sich ein genetischer Defekt ohne belastete Familienanamnese. Dies ist auf die geringe Penetranz bei männlichen BRCA1/2-Mutationsträgern (circa 5 % für Brustkrebs) zurückzuführen (Gender-Effekt).

Die beiden am häufigsten veränderten Gene bei familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom sind die Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2 (Grafik 1 gif ppt). Sie sind bei circa 25 % der familiären und 5 % aller Mammakarzinome mutiert. Es sind Schlüsselgene in der DNA-Doppelstrangreparatur, die als mutierte Allele über einen monogenen Erbgang an 50 % der Nachkommen vererbt werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen ist von bestimmten familiären Konstellationen wie zum Beispiel Erkrankungshäufigkeit, Alter bei Ersterkrankung oder den betroffenen Organen (Brust, Eierstock) abhängig (Tabelle 1). Innerhalb des Deutschen Konsortiums gilt gegenwärtig als Einschlusskriterium für eine Gentestung eine empirische Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit von 10 % (größter Wert Konfidenzintervall). Dieser Wert könnte sich durch neue und kostengünstige Nachweisverfahren wie zum Beispiel massively parallel sequencing (1) und die zunehmende Therapie-relevanz bei Mutationsnachweis verändern und sollte in einem transparenten, nachvollziehbaren und normengeberischen Entscheidungsprozess festgelegt werden (3, e6).

Im Rahmen der prädiktiven BRCA-Diagnostik, also der Mutationsanalyse bei gesunden Ratsuchenden aus Familien mit nachgewiesener pathogener

BRCA1- oder BRCA2-Mutation, kann statistisch gesehen bei 50 % der Ratsuchenden die Mutation ausgeschlossen und sie somit entlastet werden. Wird die Mutation hingegen nachgewiesen, können verschiedene präventive Maßnahmen wie die Teilnahme am multimodalen Früherkennungsprogramm oder prophylaktische Operationen angeboten werden. Wird in der Familie keine Mutation bei einer Betroffenen nachgewiesen, so ist keine prädiktive Testung möglich (nicht-informativer Gentest). In diesen Fällen wird das statistische Risiko der Ratsuchenden mit Hilfe der Familienanamnese ermittelt. Ein hohes bis moderates Risiko liegt vor bei einem verbleibenden Lebensrisiko von mindestens 30 % an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken oder einem Risiko für das Vorliegen einer noch unbekannt Mutation von mindestens 20 %, berechnet nach einem validierten Risikokalkulationsmodell (Cyrillic 2.1, [www.cyrillicsoftware.com/](http://www.cyrillicsoftware.com/)). Auch diesen Frauen wird eine Teilnahme am Früherkennungsprogramm empfohlen. Monogene Erbgänge bei Mutationen des RAD51C-Gens und noch unbekannt, hochpenetranten Genen

Im Sommer 2010 gelang die Identifikation des dritten hochpenetranten Gens für Brust- und Eierstockkrebs (10). Das identifizierte Gen, RAD51C, ist in circa 1,5 bis 4 % aller Brust- und Eierstockkrebsfamilien mit hoch- oder moderat penetranter Wirkung verändert. Es spielt als Tumorsuppressorgen wie BRCA1 und BRCA2 eine zentrale Rolle bei der DNA-Doppelstrangreparatur (Grafik 2 gif ppt). Diese wichtige zelluläre Funktion spiegelt sich auch in der hohen evolutionären Konservierung wieder (10). Vorläufige Untersuchungen in anderen Populationen bestätigen RAD51C als prädisponierendes Gen (Trinidad Caldes, Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spanien: persönliche Mitteilung). Da es aber selten mutiert ist und noch keine ausreichenden Penetranzdaten vorliegen, soll es vorläufig nicht in der Routinediagnostik angeboten werden. Die Zentren des Deutschen Konsortiums bieten aber entsprechenden Familien die Analyse im Rahmen einer prospektiven klinischen Validierungsstudie an.

Moderat- und niedrig-penetrante Genvarianten

Auch wenn ein relevanter Anteil BRCA1/2-negativer Risikofamilien vermutlich Mutationen in noch unbekannt hochpenetranten Genen tragen, ist

wahrscheinlich die kombinierte Wirkung moderat- und niedrig-penetranter Genvarianten für den größeren Teil der Karzinome verantwortlich (11, e7). Möglicherweise gilt dies für 50 % aller familiären beziehungsweise 20 % aller Mammakarzinomfälle (Tabelle 2 gif ppt). Als moderate Risikogene wurden zum Beispiel ATM, CHEK2, BRIP1 und PALB2 mit niedriger Heterozygotenfrequenz identifiziert (11, e7). Wie die oben beschriebenen Hochrisikogene, spielen auch diese eine Rolle in der DNA-Doppelstrangreparatur. Erste Daten aus der Allgemeinbevölkerung wiesen darauf hin, dass Mutationen im CHEK2-Gen zu einem zwei- bis dreifachen (e8), bei Vorliegen einer familiären Belastung zu einem vier- bis fünf-fachen Brustkrebsrisiko ansteigen (12). Dies untermauert die Hypothese, dass die Penetranz von CHEK2-Mutationen in Risikofamilien durch weitere genetische Alterationen und/oder Umweltfaktoren im Sinne eines multifaktoriellen Erbgangs modifiziert wird. In der deutschen Population ist CHEK2 in circa 4 % aller familiären Brustkrebsfälle mutiert; die Hälfte davon ist durch eine bestimmte Gründermutation bedingt (e9). Es wurde auch die Mutationsfrequenz von PALB2, einem weiteren DNA-Reparaturgen, in Mammakarzinomfamilien bestimmt. Die Mutationsprävalenz liegt in der deutschen wie in der englischen Population (e10) bei circa 1 % (Hellebrand et al., Hum Mut, im Druck). Auch die noch zu identifizierenden moderat-penetranten Gene sind also nur selten verändert.

Basierend auf der Hypothese eines multifaktoriellen Erbgangs, der die synergistische Wirkung mehrerer Niedrigrisikovarianten mit moderaten Genmutationen sowie Umweltfaktoren einschließt, wurden genomweite Assoziationsanalysen zur Identifikation neuer Risikogenorte durchgeführt (13, e11). Mehrere Niedrigrisikovarianten mit Lokalisation innerhalb der Introne, also der nicht proteinkodierenden DNA-Abschnitte beziehungsweise regulatorischer Bereiche, wurden in folgenden Genen identifiziert: FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, (2q35, 6q22.33, 8q24) (11, 13). Die Risiken für diese Varianten sind mit relativen Risiken (RR) von circa 1,1 bis 1,3 sehr gering, die Heterozygotenfrequenzen sind jedoch hoch. So tragen zum Beispiel rund 40 % der Bevölkerung ein FGFR2-Risikoallel, welches ein relatives Erkrankungsrisiko von lediglich 1,2 verursacht. Auch für die

Niedrigrisikovarianten im FGFR2-, TOX3- und LSP1-Gen konnte gezeigt werden, dass ihr Effekt in Risikofamilien größer ist als bei sporadischen Fällen. Dies weist auf eine Anreicherung von weiteren Risikofaktoren in den Risikofamilien im Sinne eines multifaktoriellen Erbgangs hin (e12, e13). Der klinische Nutzen des Nachweises solcher Risikovarianten ist ohne Kenntnis weiterer modifizierender und interagierender Faktoren allerdings gering. Daher ist eine Testung derzeit nicht indiziert. Modulation der Erkrankungsrisiken bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen  
Allerdings können solche Niedrigrisikovarianten auch den Erkrankungsbeginn für Brust- oder Eierstockkrebs bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen beeinflussen. Das reale Erkrankungsalter einer BRCA2-Mutationsträgerin wird zum Beispiel von der Niedrigrisikovariante im FGFR2-Gen beeinflusst (14), und das Erkrankungsrisiko von BRCA1-Mutationsträgerinnen von einer Niedrigrisikovariante im MERIT40-Gen mitbestimmt (e14). Außerdem wurde von dieser Gruppe auch der erste Modifier, der das Erkrankungsrisiko für Ovarialkarzinome bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen moduliert, beschrieben (e15). Auch hier gilt, dass weitere Untersuchungen auf synergistische Effekte mit klinisch relevanter Risikoerhöhung abgewartet werden müssen.

Klinische Betreuung

Klinische Charakteristika BRCA1/2-assoziierter Mammakarzinome

Das Ersterkrankungsalter von Mutationsträgerinnen liegt rund 20 Jahre vor dem von Frauen mit sporadischem Mammakarzinom mit einer Spannweite von der 2. bis zur 8. Lebensdekade. BRCA1-assozierte Mammakarzinome sind den sporadischen, tripel-negativen Karzinomen ähnlich (e16). Die Tumoren proliferieren aggressiv, metastasieren überwiegend in den ersten drei Jahren nach der Diagnose und zeigen eine schwache Korrelation von Tumorgöße, Lymphknotenstatus und Überleben (e17). Die 10-Jahres-Überlebensraten von BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen sind den Frauen mit sporadischem Mammakarzinom allerdings ähnlich (e18).

Morphologische Charakteristika BRCA1/2-assoziierter Mammakarzinome

BRCA1-assozierte Mammakarzinome lassen sich durch morphologische, immunhistochemische und molekularge-

netische Charakteristika eindeutig von Karzinomen der BRCA2-Mutationsträgerinnen und altersadaptierten Kontrollen ohne erbliches Risiko unterscheiden (15, e19, e20). Für BRCA2- und Nicht-BRCA1/2-Mammakarzinome ist eine so eindeutige Differenzierung nicht möglich (15).

#### Hohes Zweitkarzinomrisiko

Das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom hängt vom Ersterkrankungsalter und dem betroffenen BRCA-Gen ab. Anhand von 2 020 Patientinnen aus Familien mit BRCA1/2-Mutationen konnte das Deutsche Konsortium zeigen, dass das kumulative Erkrankungsrisiko für die gesunde Brust 47,4 % (95%-KI: 38,8 % bis 56,0 %) beträgt (16). Frauen aus BRCA1-positiven Familien haben ein 1,6-fach höheres Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom als Frauen aus BRCA2-positiven Familien und ebenso geht ein frühes Ersterkrankungsalter mit einem höheren Zweiterkrankungsrisiko einher (16). Mutationsträgerinnen haben kein erhöhtes Risiko für ein ipsilaterales Rezidiv nach brusterhaltender Operation und adjuvanter Radiatio (e21). Limitierte Daten an knapp 400 Patientinnen aus BRCA1/2-negativen Hochrisikofamilien konnten kein nennenswert erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom im Vergleich zu Patientinnen mit sporadischem Mammakarzinom nachweisen (e22). Deshalb findet derzeit eine umfassende Auswertung der Daten des Deutschen Konsortiums statt, um die klinisch relevante Frage nach der Indikation für eine kontralaterale Brustdrüsenentfernung bei BRCA1/2-negativen Risikopatientinnen endgültig zu klären.

#### Prophylaktische Operationen

Als Risiko-reduzierende Operationsverfahren stehen die prophylaktische beidseitige Mastektomie (PBM), die prophylaktische kontralaterale Mastektomie (PCM) und die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO) für Mutationsträgerinnen zur Verfügung (Tabelle 3 gif ppt). Die PBM senkt das Risiko für eine Brustkrebserkrankung um über 95 % und in der Folge die Brustkrebs-spezifische Letalität um 90 % (17, e23, e24). Eine PBM sollte nicht vor dem 25. Lebensjahr durchgeführt werden (e6). Wie oben dargelegt, ist vor einer PCM eine Risikokalkulation erforderlich, die das betroffene Gen, das Ersterkrankungsalter und die Prognose nach Ersterkrankung einbezieht (16). Bei der präoperativen Beratung sollte

die hetero- oder autologe Sofortrekonstruktion unbedingt diskutiert werden. Die PBSO reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97 %. Zusätzlich wird durch die PBSO das Brustkrebsrisiko um 50 % (18) und das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom um 30 bis 50 % gesenkt (e21). Darüber hinaus konnte für die PBSO eine 75%-ige Reduktion der Gesamt mortalität gezeigt werden (8, e24). Empfohlen wird die PBSO per laparoscopiam um das 40. Lebensjahr sowie nach abgeschlossener Familienplanung (e6). Eine Hormonerersatztherapie ist bis zum Alter von circa 50 Jahren indiziert.

#### Risiken für assoziierte Karzinome

Studien gaben Hinweise darauf, dass Keimbahnmutationen in den BRCA-Genen neben einem erhöhten Brust- und Eierstockkrebsrisiko auch ein allgemein erhöhtes Krebsrisiko verursachen (19, e25).

Das Prostatakarzinomrisiko ist bei BRCA2-Mutationsträgern unter 65 Jahren bis zu siebenfach, bei BRCA1-Mutationsträgern bis zu zweifach erhöht (19, e26). Eine erste Auswertung der internationalen Prostata-Screening Studie IMPACT (Identification of Men With a Genetic Predisposition to Prostate Cancer) liegt vor. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde BRCA1/2-Mutationsträgern von 40 bis 69 Jahren jährlich eine PSA-Bestimmung sowie bei einem PSA-Wert > 3ng/mL eine Prostatabiopsie angeboten. Die Studie belegt den hohen positiven prädiktiven Wert (47,6 %) des PSA-Screenings und die signifikant erhöhte Detektionsrate von Prostatakarzinomen bei Mutationsträgern im Vergleich zu Männern ohne Mutation (20).

Die Studien zu BRCA-assoziierten Kolonkarzinomen sind methodisch und bezüglich der untersuchten Kollektive extrem heterogen. Bei Erkrankten aus BRCA-Mutationsträgerfamilien, zum Teil ohne Kenntnis des Mutationsstatus, wurde eine Risikoerhöhung von 2,5 bis 4 (95%-KI 1,026,3 beziehungsweise 2,367,15) beschrieben (e27). Auf dem Boden dieser begrenzten Datenlage sind spezielle Früherkennungsmaßnahmen bisher nicht indiziert.

Rund 10 % der Pankreaskarzinome gelten als familiär bedingt (e28). Eine Studie des BCLC (Breast Cancer Linkage Consortium) ergab ein relatives Risiko (RR) von 2,26 für BRCA1- und von 3,55 für BRCA2-Mutationsträgerinnen (19). Deutlich erhöhte Risiken könnten auch für Mutationen in den Genen

CHEK2 und PALB2 gelten, welche wie BRCA2 in Pankreaskarzinomfamilien verändert sein können (e29, e30). Erste Studien zeigen ein gutes Ansprechen von BRCA2-defizienten Pankreaskarzinomzellen auf PARP-Inhibitoren (e31) und einen Synergismus von Gemcitabin und PARP-Inhibitoren gegen BRCA2-assoziierte Pankreaskarzinome im Tiermodell (21).

Bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation wird vor allem deswegen zur Salpingo-Oophorektomie geraten, da sich die Erkrankungsrisiken nicht nur auf den Eierstock, sondern gleichermaßen auf die Eileiter beziehen (e32).

#### Das strukturierte Früherkennungsprogramm

Aufgrund des jungen Erkrankungsalters müssen Früherkennungsmaßnahmen vor dem Beginn des für die weibliche Allgemeinbevölkerung empfohlenen Mammographiescreenings (ab dem 50. Lebensjahr) starten. Zudem wird der erhöhten Dichte des Drüsengewebes junger Frauen aus Risikofamilien, der spezifischen Tumormorphologie sowie der hohen Tumorpherationsrate im Risikokollektiv in Auswahl von Untersuchungsmethoden und -intervallen im multimodalen Früherkennungsprogramm in den Konsortiumscentren Rechnung getragen (e33) (Kasten gif ppt). Die multimodale Früherkennung sollte die Kernspintomographie der Brust als sensitivste Untersuchungsmethode jährlich zwischen dem 25. und 55. Lebensjahr enthalten (22, 23, e34, e35). Die Kenntnis der speziellen, benignen Tumormorphologie in den bildgebenden Verfahren (e36) kann die Sensitivität insbesondere der jährlichen Mammographie ab dem 30. Lebensjahr und des halbjährlichen Brustultraschalls erhöhen (e37). Die Untersuchung des Einflusses der Früherkennung auf die Mortalität und die Lebensqualität sind Gegenstand aktueller Studien.

#### Platinsensibilität BRCA-assoziiertes Karzinome

Mehrere präklinische Studien weisen auf eine Resistenz BRCA-inkompetenter Zellen auf Spindelgifte, wie Vincalkaloide und Taxane hin (24, e38) und eine erhöhte Sensitivität BRCA-assoziiertes Karzinome auf DNA-interkalierende Substanzen wie Platinderivate hin (4). Die Beobachtung geringer Remissionsraten bildet die Grundlage für eine derzeit in England rekrutierende prospektiv-randomisierte Studie, bei der die Wirksamkeit von Carboplatin versus Docetaxel in der First- oder

Second-line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen überprüft wird ([homepage BRCA-trial UK, http://www.breakthroughresearch.org.uk/clinical\\_trials/the\\_brca\\_trial.html](http://www.breakthroughresearch.org.uk/clinical_trials/the_brca_trial.html)).

**PARP-Inhibitoren und BRCA-Tumoren**  
Die Forschung an BRCA-defizienten Zelllinien brachte die bisher eher unbekannt Substanzklasse der PARP-Inhibitoren (PARPi) (Grafik 3 gif ppt) in die klinische Anwendung (2, e39). Der proof of principle für diese bei in-vitro-Versuchen generierte Theorie konnte mit zwei ähnlich konzipierten Phase-II-Studien bereits geführt werden (3, 5, 6). Mit einer Ansprechrate von circa 40 % über durchschnittlich sechs Monate konnte für mehrfach vorbehandelte Mamma- und Ovariakarzinompatientinnen mit einer pathogenen BRCA-Mutation die Wirksamkeit einer Monotherapie mit dem PARPi AZD2281 belegt werden. Damit sind PARPi die viel versprechendsten zielgerichteten Substanzen seit der Einführung von Trastuzumab für das Her2neu-überexprimierende Mammakarzinom. Eine weitere internationale Phase-II-Studie mit dem PARPi AZD2281 ist seit Oktober 2010 geöffnet (Leitung Prof. Schmutzler, Zentrum Köln). Die molekulargenetische Analyse der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 ist bislang der beste prädiktive Parameter für das Therapieansprechen auf PARPi (25).

**Interessenkonflikt**

PD Rhiem erhielt Honorare für Advisory Board Ovarian Cancer und Astra Zeneca.

Dr. Kast erhielt Kostenerstattung und Vortragshonorare von Roche Pharma, Essex Pharma, Sanofi Aventis, GlaxoSmithKline, Amgen und Novartis.

Dr. Ditsch erhielt Kostenerstattung von Sanofi-Aventis.

Prof. Dr. Meindl erhielt Honorare für Advisory Board Ovarian Cancer und Astra Zeneca.

Prof. Dr. Schmutzler hatte Beratertätigkeit für die Firma Astra Zeneca, erhielt Teilnahmegebührenerstattung für ASCO-Kongress von Astra Zeneca, Roche, Sanofi Aventis, Glaxo, erhielt Vortragshonorare von Astra Zeneca, Sanofi Aventis und Roche, erhielt Honorare für klinische Auftragsstudien von Astra Zeneca, Sanofi Aventis, Siemens Medical Solutions, Amgen und erhielt Gelder für Forschungsvorhaben von Siemens Medical Solutions.

Manuskriptdateneingereicht: 1. 1. 2010, revidierte Fassung angenommen: 14. 3.

2011

Anschrift für die Verfasser Prof. Dr. Alfons Meindl  
Universitätsklinikum der LMU München  
Campus Großhadern  
Marchioninstraße 1581377 München  
alfons.meindl@lrz.tu-muenchen.de

**Summary**

**Hereditary Breast and Ovarian Cancer**  
New Genes, New Treatments, New Concepts

**Background:** Every year, 60000 women in Germany are found to have breast cancer, and 9000 to have ovarian cancer. Familial clustering of carcinoma is seen in about 20% of cases.

**Methods:** We selectively review relevant articles published up to December 2010 that were retrieved by a search in PubMed, and we also discuss findings from the experience of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer.

**Results:** High risk is conferred by the highly penetrant BRCA1 and BRCA2 genes as well as by other genes such as RAD51C. Genes for breast cancer that were originally designated as moderately penetrant display higher penetrance than previously thought in families with a hereditary predisposition. The role these genes play in DNA repair is thought to explain why tumors associated with them are sensitive to platin derivatives and PARP inhibitors. In carriers of BRCA1 and BRCA2, prophylactic bilateral mastectomy and adnexectomy significantly lowers the incidence of breast and ovarian cancer. Moreover, prophylactic adnexectomy also lowers the breast-and-ovarian-cancer-specific mortality, as well as the overall mortality. If a woman bearing a mutation develops cancer in one breast, her risk of developing cancer in the other breast depends on the particular gene that is mutated and on her age at the onset of disease.

**Conclusion:** About half of all monogenically determined carcinomas of the breast and ovary are due to a mutation in one or the other of the highly penetrant BRCA genes (BRCA1 and BRCA2). Women carrying a mutated gene have an 80% to 90% chance of developing breast cancer and a 20% to 50% chance of developing ovarian cancer. Other predisposing genes for breast and ovarian cancer have been identified. Clinicians should develop and implement evidence-based treatments on the basis of these new findings.

**Zitierweise** Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK: Hereditary

breast and ovarian cancer new genes, new treatments, new concepts. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(19): 32330. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0323

@ Mit e gekennzeichnete Literatur: [www.aerzteblatt.de/lit/1911](http://www.aerzteblatt.de/lit/1911)  
The English version of this article is available online: [www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

**Literatur**

1. Walsh T, Lee MK, Casadei S, et al.: Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 1262933. MEDLINE

2. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al.: Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005; 434: 91721. MEDLINE

3. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al.: Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med 2009; 361: 12334. MEDLINE

4. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al.: Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2010; 28: 3759. MEDLINE

5. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010; 24; 376: 24551. MEDLINE

6. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010; 24; 376: 23544. MEDLINE

7. Warner E, et al.: A prospective study of breast cancer incidence and stage distribution in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 2011; in press. MEDLINE

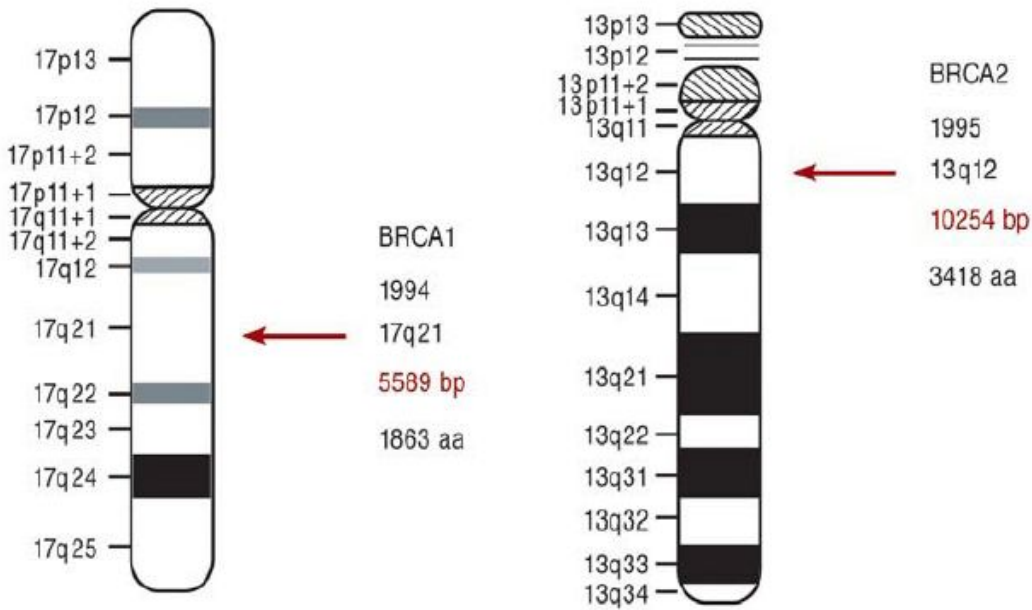
8. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al.: Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010; 304: 96775. MEDLINE

9. King MC, Marks JH, Mandell JB: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003; 302: 6436. MEDLINE

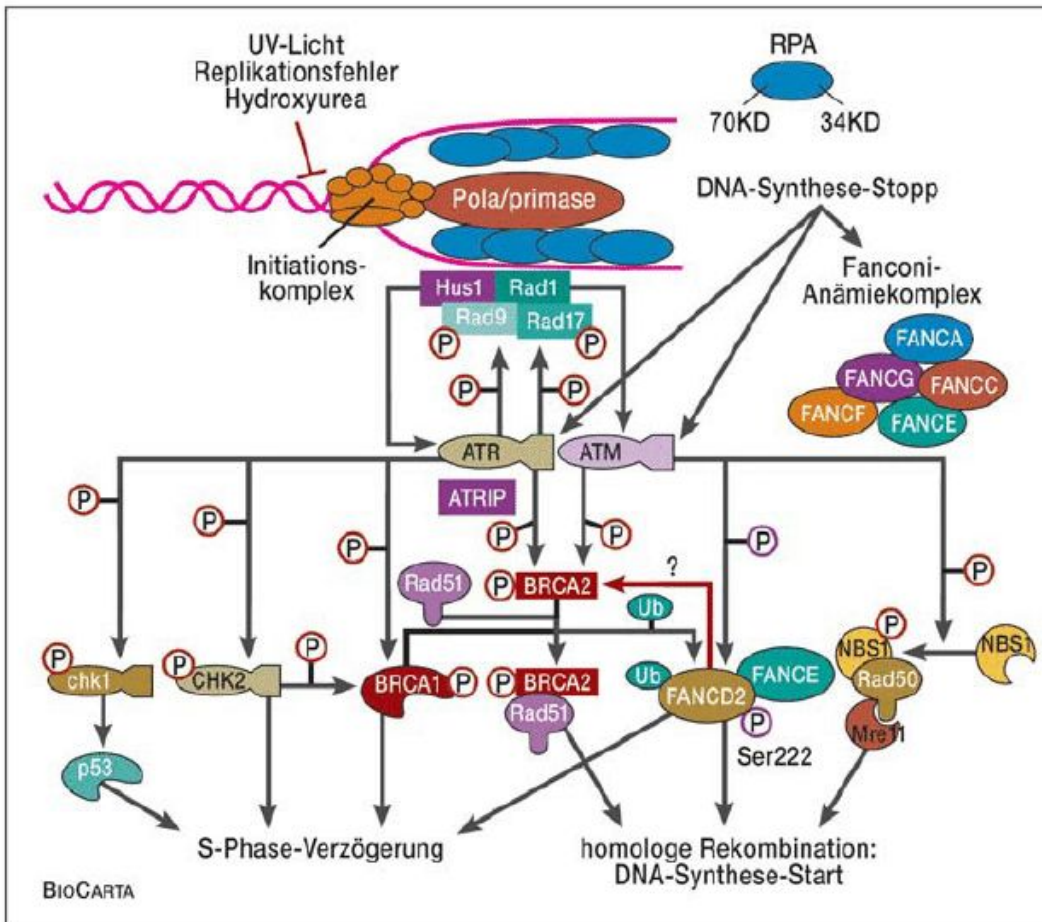
10. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al.: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010; 42: 4104. MEDLINE
11. Turnbull C, Rahman N: Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 32145. MEDLINE
12. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tyboerg-Hansen A, Nordestgaard BG: CHEK2\*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5428. MEDLINE
13. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al.: Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 108793. MEDLINE
14. Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, et al.: Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 93748. MEDLINE
15. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al.: Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 14825. MEDLINE
16. Graeser MK, Engel Ch, Rhiem K, et al.: Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009; 27: 16. MEDLINE
17. 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: 15964. MEDLINE
18. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al.: Risk reducing Salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated Breast and Gynecologic Cancer: A multicenter, prospective Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 13317. MEDLINE
19. Liede A, Karlan BY, Narod SA: Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 73542. MEDLINE
20. Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, et al.: Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int* 2011; 107: 2839. MEDLINE
21. Jacob DA, Bahra M, Langrehr JM, et al.: Combination therapy of poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor 3-aminobenzamide and gemcitabine shows strong antitumor activity in pancreatic cancer cells. *J of Gastro-enterol and Hepatol* 2007; 22: 73848. MEDLINE
22. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al.: Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 42737. MEDLINE
23. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al.: Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365: 176978. MEDLINE
24. Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, et al.: BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63: 62218. MEDLINE
25. De Bono JS, Ashworth A: Translating cancer into targeted therapies. *Nature* 2010; 467: 5439. MEDLINE
- e1. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7th edition. Robert Koch-Institut (ed.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (eds.) 2010, Berlin.
- e2. Schmutzler RK, Rhiem K, Breuer P: Outcome of a structured surveillance programme in women with a familial predisposition for breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15: 4839. MEDLINE
- e3. Bosse K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al.: Screening for ovarian cancer by trans-vaginal ultrasound and serum CA125 measurement in women with familial pre-disposition; a prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2006; 1033: 107782. MEDLINE
- e4. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al.: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 111730. MEDLINE
- e5. Chen S, Iversen ES, Friebel T, et al.: Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large US sample. *J Clin Oncol* 2006; 24: 86371. MEDLINE
- e6. Albrecht U: Stufe-3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, 2008.
- e7. Ripberger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B: Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 72231. MEDLINE
- e8. CHEK2 Breast Cancer Consortium. CHEK2\*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10860 breast cancer cases and 9065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 117582. MEDLINE
- e9. Dufault MR, Betz B, Wappenschmidt B, et al.: Limited relevance of the CHEK2 gene in hereditary breast cancer. *Int J Cancer* 2004; 110: 3205. MEDLINE
- e10. Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, et al.: PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007; 39: 1657. MEDLINE
- e11. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, et al.: Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Genet* 2007; 39: 8659. MEDLINE
- e12. Hemminki K, Müller-Myhsok B, Lichtner P, et al.: Low-risk variants FGFR2, TNRC9 and LSP1 in German familial breast cancer patients. *Int J Cancer* 2010; 126: 285862. MEDLINE
- e13. Turnbull C, Ahmed S, Morrison J, et al.: Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 5047. MEDLINE
- e14. Antoniou AC, Wang X, Fredericksen ZS, et al.: A locus on 19p13 modifies risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with hormone-negative breast cancer in the general population. *Nat Genet* 2010; 42: 88592. MEDLINE
- e15. Ramus SJ, Kartsonaki C, Gayther SA, et al.: Genetic variation at 9p22.2 and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 10516. MEDLINE
- e16. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al.: Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 517580. MEDLINE
- e17. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al.: Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 442934. MEDLINE
- e18. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al.: A combined analysis of outcome following breast cancer: diffe-

- rences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R8-R17. MEDLINE
- e19. Honrado E, Benitez J, Palacios J: The molecular pathology of hereditary breast cancer: Genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol* 2005; 18: 130520. MEDLINE
- e20. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, et al.: BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1218. MEDLINE
- e21. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P: Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22: 232835. MEDLINE
- e22. Tilanus-Linthorst MM, Alves C, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Eggermont AM, Brekelmans CT: Contralateral recurrence and prognostic factors in familial non-BRCA1/2-associated breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 9618. MEDLINE
- e23. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT: Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 105562. MEDLINE
- e24. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al.: Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet* 2006; 7: 2239. MEDLINE
- e25. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al.: Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 16941706. MEDLINE
- e26. Kirchoff T, Kauff ND, Mitra N, et al.: BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 291821. MEDLINE
- e27. Kadouri L, Ayala H, Rotenberg Y, et al.: Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet* 2007; 44: 46771. MEDLINE
- e28. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al.: Diabetes mellitus, other medical conditions and family history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 18307. MEDLINE
- e29. Bartsch DK, Krysewski, Sina-Frey M, et al.: Low frequency of CHEK2 mutations in familial pancreatic cancer. *Fam Cancer* 2006; 5: 3058. MEDLINE
- e30. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al.: Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009; 324: 217. MEDLINE
- e31. McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Martin NM, Smith GC, Ashworth A: BRCA2-deficient CAPAN-1 cells are extremely sensitive to the inhibition of Poly (ADP-Ribose) polymerase: an issue of potency. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 9346. MEDLINE
- e32. Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, et al.: The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 526171. MEDLINE
- e33. Tilanus-Linthorst MM, Kriege M, Boetes C, et al.: Hereditary breast cancer growth rates and its impact on screening policy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 16107. MEDLINE
- e34. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al.: Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 131725. MEDLINE
- e35. Schrading S, Kuhl CK: Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008; 246: 5870. MEDLINE
- e36. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Heindel W, Katalinic A: Imaging studies for the early detection of breast cancer. *Dtsch Arztebl* 2008; 105: 5417. VOLLTEXT
- e37. Rhiem K, Flucke U, Schmutzler RK: BRCA1-associated breast carcinomas frequently present with benign sonographic features. *Am J Roentgenol* 2006; 186: E11E12; author reply E1213. MEDLINE
- e38. Lafarge S, Sylvain V, Ferrara M, Bignon YJ: Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene* 2001; 20: 6597606. MEDLINE
- e39. Bryant H, Schultz N, Thomas H, et al.: Specific killing of BRCA2-deficient tumors with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434: 9136. MEDLINE

**GRAFIK 1**



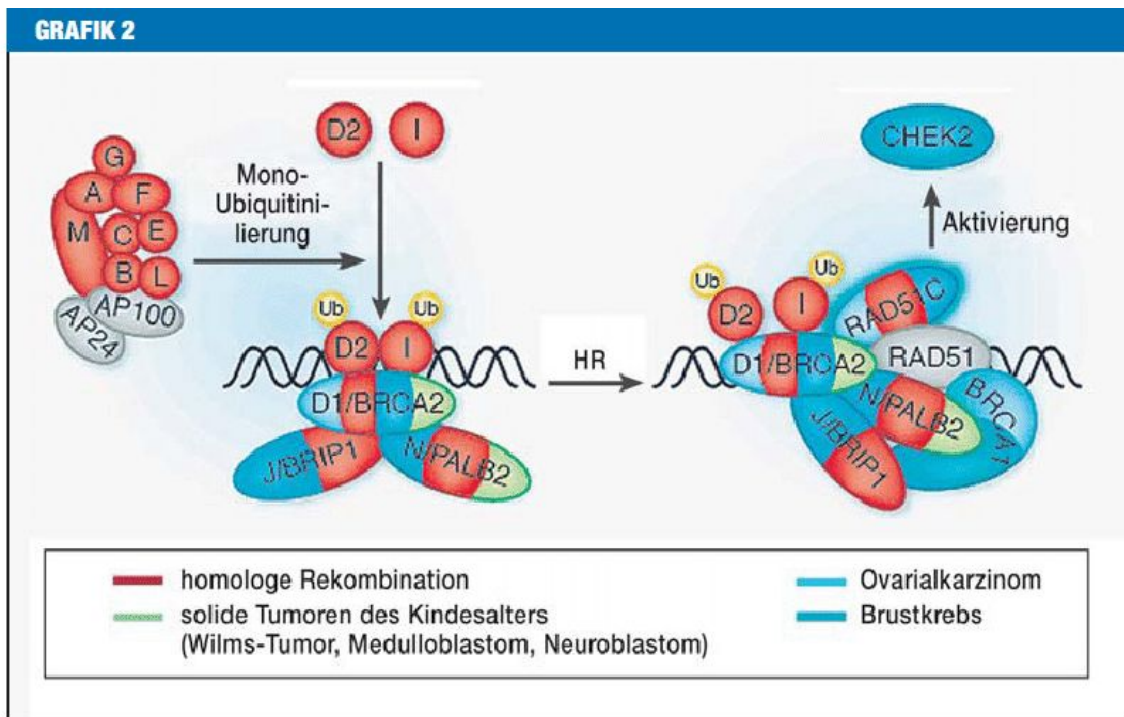
Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2 (nach: Levy-Lahad, Nature Genetic 2010; 5: 368).



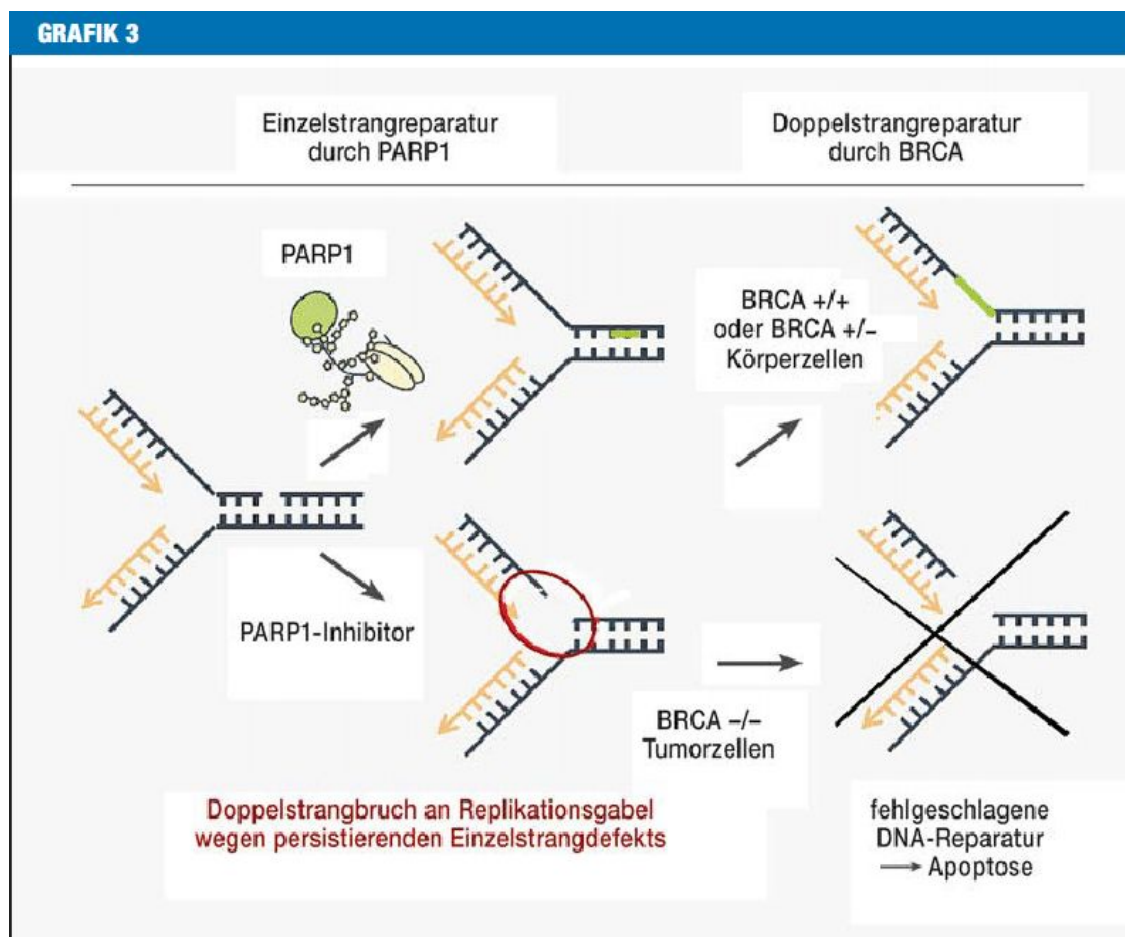
beteiligt an ds-DNS-Reparatur

Grafik 1

RAD51C:  
ein neues  
prädisponierendes  
Gen für Mamma-  
und Ovarialkarzi-  
nom (dominant) und  
Fanconi-Anämie  
(rezessiv),  
(nach:  
Levy-Lahad,  
Nature Genetics  
2010; 5: 368)



Grafik 2



Schädigung von DNA-Einzelstrang und -Doppelstrang mit Reparatur durch die Proteine PARP1 und BRCA: Ein Einzelstrangdefekt wird durch PARP1 repariert. Bei Hemmung von PARP1 führt ein persistierender Einzelstrangdefekt bei nachfolgender Zellteilung in der Replikationsgabel zu einem Doppelstrangbruch, welcher durch BRCA repariert wird. In BRCA-inkompetenten Tumorzellen kann der Defekt jedoch nicht durch Doppelstrangreparatur kompensiert werden und führt zur Apoptose (nach: Helleday et al.: Cell Cycle 2005; 4: 1776–8).

Grafik 3

### **Intensiviertes Früherkennungsprogramm**

- Tastuntersuchung der Brust durch den Arzt alle sechs Monate\*<sup>1</sup>
- Sonographie der Brust alle sechs Monate\*<sup>1</sup>
- Mammographie der Brust alle zwölf Monate\*<sup>2</sup>
- MRT der Brust alle zwölf Monate (zyklusabhängig bei prämenopausalen Frauen!)\*<sup>1</sup> und \*<sup>3</sup>

---

\*<sup>1</sup> ab dem 25. Lebensjahr oder fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie

\*<sup>2</sup> ab dem 30. Lebensjahr, bei hoher Brustdrüsendichte ab dem 35. Lebensjahr

\*<sup>3</sup> MRT-Empfehlung in der Regel nur bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsenparenchyms (ACRI-II)

## KERNAUSSAGEN

- Etwa 5 bis 10 % aller Mammakarzinome sind monogen bedingt.
- Die Beratung bei familiärer Belastung sollte in einem der zwölf spezialisierten interdisziplinären Zentren erfolgen.
- Im Falle einer BRCA1/BRCA2-Mutation beträgt das Risiko für ein Mammakarzinom bis zu 85 % und für ein Ovariakarzinom bis zu 50 %.
- Bei nachgewiesener Mutation, beziehungsweise Hochrisikokonstellation (Heterozygotenrisiko > 20 % oder Lebenszeitrisiko > 30 %), ist ein risikoadaptiertes, intensives Früherkennungsprogramm indiziert.
- Eine Risikoreduktion ist durch prophylaktische Operationen und gegebenenfalls in Zukunft durch medikamentöse Ansätze möglich.

**TABELLE 1**

**Familiäre Konstellation und empirische Wahrscheinlichkeiten pathogener Mutationen in den BRCA-Genen (Anteil in Prozent der Indexpatientinnen mit Nachweis einer pathogenen Mutation in Abhängigkeit von der familiären Konstellation; Abweichungen +/- 2 %)**

Konstellation	empirische Mutationswahrscheinlichkeit
≥ 3 MaCa, davon 2 unter 51 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	30,7 %
≥ 3 MaCa, unabhängig vom Alter kein OvCa, kein männliches MaCa	22,4 %
genau 2 MaCa, beide unter 51 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	19,3 %
genau 2 MaCa davon 1 unter 51 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	9,2 %
≥ 1 MaCa und ≥ 1 OvCa unabhängig vom Alter kein männliches MaCa	48,4 %
2 oder mehr OvCa unabhängig vom Alter kein weibliches oder männliches MaCa	45,0 %
1 MaCa unter 36 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	10,1 %
1 bilaterales MaCa, das erste unter 51 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	24,8 %
≥ 1 männliches MaCa und ≥ 1 weibliches MaCa oder OvCa	42,1 %

Quelle: Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, 2011

**TABELLE 2**

**Risikomodifikation durch Brustkrebsgene**

Risikogene	Risikomodifikation	Gene/Syndrome
hoch penetrante Gene	5- bis 20-fach	BRCA1/BRCA2/RAD51C: hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom-Syndrom TP53: Li-Fraumeni-Syndrom STK11/LKB1: Peutz-Jeghers-Syndrom PTEN: Cowden-Syndrom
moderat penetrante Gene	1,5- bis 5-fach	CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM
Niedrigrisikogene	0,7- bis 1,5-fach	FGFR2, TOX3, MAP3K1, CAMK1D, SNRPB, FAM84B/c-MYC, COX11, LSP1, CASP8, ESR1, ANKLE1, MERIT40 etc.

Tabelle 2

**TABELLE 3**

**Empfehlungen zu prophylaktischen Operationen bei gesunden und an einem unilateralen Mammakarzinom vorerkrankten Hochrisikopatientinnen mit und ohne Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2<sup>\*1</sup>**

BRCA-Mutationsstatus	Eigenanamnese	Prophylaktische Mastektomie	Prophylaktische Salpingoovarektomie
positiv	gesund	indiziert auf Wunsch, ab dem 25. Lebensjahr <sup>*2</sup>	indiziert und ausdrücklich zu empfehlen; um das 40. Lebensjahr <sup>*2</sup>
	unilaterales Mammakarzinom	möglich, insbesondere bei jungen Erkrankten in Abhängigkeit vom betroffenen Gen, dem Ersterkrankungsalter und der Prognose	in Abhängigkeit von der Prognose zu empfehlen
negativ	unilaterales Mammakarzinom	in der Regel nicht indiziert; in Abhängigkeit von Prognose und individuellem Risiko nur im Einzelfall zu erwägen (schlechte Datenlage)	in der Regel nicht indiziert; nur im Einzelfall bei Ovarialkarzinom in der Familie zu erwägen
	gesund	in der Regel nicht indiziert; nur im Einzelfall und bei hohem statistischen Erkrankungsrisiko zu erwägen (schlechte Datenlage)	in der Regel nicht indiziert; nur im Einzelfall bei Ovarialkarzinom in der Familie zu erwägen

<sup>\*1</sup> für RAD51C müssen phänotypische Untersuchungen zum Tumorsubtyp und klinischem Krankheitsverlauf noch abgewartet werden  
<sup>\*2</sup> oder fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter anderer Familienmitglieder

Tabelle 3

## Zentrenübersicht für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“

### ● Berlin:

Charité – Universitätsklinikum Berlin  
Charitéplatz 1, 101117 Berlin  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Ulrich Bick  
Terminvereinbarung: 030 450-564272  
ambulanz-brustzentrum@charite.de

### ● Dresden:

Universitätsklinikum der TU Dresden  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Wolfgang Distler  
Terminvereinbarung: 0351 458-2864  
karin.kast@uniklinikum-dresden.de

### ● Düsseldorf:

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorensstraße 5, 40225 Düsseldorf  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Wolfgang Janni, Dr. Dieter Niederacher  
Terminvereinbarung: 0211 811-7540  
brca@med.uni-duesseldorf.de

### ● Hannover:

Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover  
Zentrumssprecherin: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger  
Terminvereinbarung: 0511 532-4523 oder -4529  
schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de

### ● Heidelberg:

Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neunheimer Feld 366, 69120 Heidelberg  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Claus R. Bartram  
Terminvereinbarung: 06221 565087  
cr\_bartram@med.uni-heidelberg.de

### ● Kiel:

Universitätsklinikum Kiel  
Michaelisstraße 16, 24105 Kiel  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Walter Jonat, Prof. Dr. Norbert Arnold  
Terminvereinbarung: 0431 5972071  
jonat@email.uni-kiel.de  
nkarnold@email.uni-kiel.de

### ● Köln/Bonn:

Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Straße 34, 50931 Köln  
Zentrumssprecherin: Prof. Dr. Rita Schmutzler  
Terminvereinbarung: 0221 478-86509  
zentrum-familiaerer-brustkrebs@uk-koeln.de

### ● Leipzig:

Universitätsklinikum Leipzig  
Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig  
Zentrumssprecherin: Dr. med. Briest  
Terminvereinbarung: 0341-9723800  
simone.reichardt@medizin.uni-leipzig.de  
Kommisarischer Leiter: Prof. Dr. E. Passarge  
Terminvereinbarung: 0341 9723800

### ● München:

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Alfons Meindl  
alfons.meindl@lrz.tu-muenchen.de  
Universitätsklinikum der LMU München  
Campus Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
Terminvereinbarung: 089 7095-757  
fr.genetik@med.uni-muenchen.de  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
Terminvereinbarung: 089 4140-7406  
fam-mammaca-doku@lrz.tum.de

### ● Münster:

Universitätsklinikum Münster  
Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster  
Projektleiter: Prof. Dr. Peter Wieacker  
Terminvereinbarung: 0251 83-55413  
wieacker@uni-muenster.de

### ● Ulm:

Universitätsklinikum Ulm  
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm  
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Rolf Kreienberg  
Terminvereinbarung: 0731 500-58421  
rolf.kreienberg@uniklinik-ulm.de

### ● Würzburg:

Universitätsklinikum Würzburg  
Am Hubland, 97074 Würzburg  
Projektleiter: Prof. Dr. Tiemo Grimm  
Terminvereinbarung: 0931 318-4084  
tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de

## **Kriterien zur Durchführung einer Genanalyse der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 bei einer Indexperson der Familie (S3-Leitlinie, 2008)**

- mindestens zwei Familienangehörige an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt, davon mindestens eine Betroffene jünger als 51 Jahre bei der Erstdiagnose
- mindestens drei Angehörige mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter bei Erstdiagnose
- eine Angehörige im Alter von 36 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt
- eine Angehörige mit beidseitigem Brustkrebs im Alter von 51 Jahren oder jünger
- Familie mit Brust- und Eierstockkrebs bei einer oder mehreren Angehörigen
- ein männlicher Verwandter mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs

eKasten 2

**Wörter:** 4759