



## Beratung junger Frauen mit hereditärer Belastung für Brust- und Eierstockkrebs

Bei nur etwa einem Drittel aller an Mamma- und Ovarialkarzinomen Erkrankten liegt der Verdacht auf eine erbliche Disposition nahe. Dieser ergibt sich aus der Häufung familiärer Erkrankungsfälle. Familiäre Risikokonstellationen, die mit einer mindestens 10%igen Nachweisrate für Mutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen einhergehen und bei deren Vorliegen eine erbliche (Mit-)Verursachung in Betracht gezogen werden sollte, wurden erstmals anhand empirischer Daten vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (<http://www.konsortium-familiärer-brustkrebs.de/>) Mitte der 1990er Jahre normativ festgelegt [11].

### Einschlusskriterien für die genetische Beratung und Testung

Einschlusskriterien zur Identifikation von Menschen mit einem erhöhten erblichen Erkrankungsrisiko müssen va-

liedert sein. Hierzu liegen im Konsortium Ergebnisse von über 21.000 getesteten Familien und damit die bestevaluierten Einschlusskriterien vor [5]. Die Kriterien wurden mittlerweile in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Ärztekammer Westfalen-Lippe zu einer vereinfachten und standardisierten Identifikation von Betroffenen in einer Checkliste zusammengefasst (<http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche-Belastung-V2013-08-07.pdf>). Diese Checkliste ist in die Erhebungsbögen für zertifizierte Brustkrebszentren und gynäkologische Krebszentren eingegangen. Zur Erweiterung der Einschlusskriterien wurde innerhalb des Konsortiums im Rahmen zweier Studien in Kooperation mit der Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) und der German Breast Group (GBG) Forschungs GmbH Hinweisen nachgegangen, dass bei Frauen mit speziellem Brustkrebssubtyp, triple-negativem Mammakarzinom ( $n = >800$ ) und Ovarialkarzinom ( $n = >500$ ) Mutationen in den *BRCA*-Genen besonders häufig auftreten. Die Ergebnisse hierzu werden in Kürze publiziert. Die Ergebnisse beider Studien führten nach intensiven Verhandlungen mit dem Verband der Ersatzkassen (vdek) zu einer Akzeptanz angepasster und erweiterter Einschlusskriterien für die genetische Beratung und Testung. Weiterführenden bzw. noch offenen Fragen wird im Rahmen der etablierten Kooperationen durch eine gemeinsame prospektive Datenerfassung und Auswertung in Zusammenarbeit mit dem vdek nachgegangen.

### Voraussetzungen für den Gentest

Die Belange rund um eine genetische Untersuchung von Menschen auf Keimbahnmutationen werden im Gendiagnostikgesetz (GenDG) geregelt, das 2010 in Kraft getreten ist. In dem Gesetz wird u. a. für die Aufklärung (§ 9) zur Gentestung gefordert, über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung sowie über die Bedeutung der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften für eine Erkrankung zu informieren. Für die bereits seit Mitte der 1990er Jahre bekannten Gene *BRCA1* und *BRCA2* liegen diese Informationen weitestgehend vor. Für die „neuen“ Gene stehen relevante Daten von der verlässlichen Einordnung von Sequenzvarianten über evidenzbasierte Daten zu altersspezifischen Inzidenzen bis hin zur Wirksamkeit präventiver Maßnahmen nicht zur Verfügung.

### » *BRCA1* und *BRCA2* sind am häufigsten in den belasteten Familien mutiert

Die beiden Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* liegen mit ca. 25 % am häufigsten in den belasteten Familien mutiert vor. Sie sind in die DNA-Doppelstrang-Reparatur involviert und werden autosomal-dominant vererbt. 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 Getesteten die Mutation ausgeschlossen werden. Die bisher identifizier-

#### • Autor



**Prof. Dr. R. Schmutzler**  
 Universitätsklinikum Köln,  
 Köln

#### • Autor



**PD Dr. med. K. Rhiem**  
 Universitätsklinikum Köln,  
 Köln

ten Risikogene für das familiäre Mammarkarzinom erklären aber nur etwa 30 % der Fälle. Für die übrigen genetisch bedingten Erkrankungen sind die verursachenden Gene noch nicht identifiziert worden („missing heritability“). Für diese Gene wird derzeit angenommen, dass neben den wenigen Hochrisikogenen einige moderat penetrante Risikogene und eine Vielzahl von Niedrigrisikovarianten für die erblich bedingten Erkrankungen verantwortlich sind, die vermutlich im Rahmen eines oligo- bzw. polygenen Erbgangs miteinander interagieren.

Durch die Etablierung der nächsten Generation der DNA-Sequenzierungstechnologie („next generation sequencing“, NGS) werden heute neben *BRCA1* und *BRCA2* weitere Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs routinediagnostisch untersucht („Panel-diagnostik“). Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs hat für die umfassende molekulargenetische Diagnostik das TruRisk™-Genpanel etabliert, das sämtliche aktuellen Risikogene berücksichtigt und jeweils an den aktuellen Kenntnisstand angepasst wird. In den überwiegenden Fällen kann die Untersuchung der Gene *BRCA1/2* klären, ob Betroffene eine pathogene Mutation oder lediglich eine harmlose Normvariante tragen. Aufgrund intensiver Forschung und umfangreicher Datensammlungen des Konsortiums und internationaler Kooperationspartnern liegt die Rate unklarer Varianten („variant of unknown significance“, VUS; [13]), die nicht sicher eingeordnet werden können, lediglich bei 4–5 %.

Für die „neuen“ Gene ist mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 30 % mit einem nicht sicher einzuordnenden Analyseergebnis (VUS IARC-Klasse 3) zu rechnen. Damit sind Fehlinterpretationen, die möglicherweise zu Fehlindikationen für folgenreiche chirurgische Eingriffe führen, vorprogrammiert. Erste juristische Auseinandersetzungen zu solchen Fehlindikationen gibt es bereits. Im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs wurde eine Expertenkommission zur Erforschung und Bewertung der VUS etabliert. Außerdem wurde ein bisher einzigartiges Recall-System in den spezialisierten Zentren eingeführt,

FORUM 2017 · 32:37–41 DOI 10.1007/s12312-017-0212-3  
© Springer Medizin Verlag Berlin 2017

R. Schmutzler · K. Rhiem

## Beratung junger Frauen mit hereditärer Belastung für Brust- und Eierstockkrebs

### Zusammenfassung

Der Bedarf an genetischen Beratungen und Testungen steigt aufgrund der Identifikation weiterer Risikogene, die auf sich rasant entwickelnden technischen Hochdurchsatzverfahren basiert. Im Zeitalter der stratifizierten Medizin werden so immer mehr Ärzte aller Fachrichtungen mit Fragen zu genetischen Risiken, der Interpretation genetischer Testergebnisse sowie möglichen Konsequenzen konfrontiert. Die Beratung soll Menschen mit genetisch erhöhten Erkrankungsrisiken unter Berücksichtigung der medizinischen, psychologischen und lebenssituativen Implikationen unterstützen. Erfahrungen aus unserem Zweitmeinungsangebot vor prophylaktischen Operationen

bei Vorliegen einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen zeigen eklatante Mängel in der Risiko- und genetischen Kompetenz seitens sowohl der Betroffenen als auch der Ärzteschaft. Diese Lücken gilt es dringend im Rahmen strukturierter Fortbildungen und Patientenentscheidungshilfen zu schließen, um den Betroffenen eine lebenslang tragbare Entscheidung über Präventionsmaßnahmen zu ermöglichen.

### Schlüsselwörter

Gesundheitskompetenz · Genetische Beratung · *BRCA1*-Gen · *BRCA2*-Gen · Präventivmaßnahmen

## Counselling of young women with hereditary risks for breast and ovarian cancer

### Abstract

Modern high throughput sequencing technologies are leading to the identification of new risk genes and an increasing demand for genetic counselling and testing; therefore more and more physicians from all subspecialties are faced with questions concerning genetic risks, interpretation of genetic test results and potential clinical consequences. Genetic counselling should support individuals with increased genetic risks considering medical, psychological and social implications. Recent results of our second opinion concept for *BRCA1*

and *BRCA2* gene mutation carriers before prophylactic mastectomy show a significant lack of risk and genetic literacy on the part of the patients and the medical counsellors. Structured education programs and decision aids should be developed to close these gaps and to enable affected individuals to come to a lifelong acceptable decision-making on drastic radical preventive measures.

### Keywords

Health literacy · Genetic counselling · *BRCA1* gene · *BRCA2* gene · Preventive measures

über das Betroffene proaktiv und zeitnah über Neubewertungen von VUS und sich daraus möglicherweise ergebende veränderte klinische Konsequenzen informiert werden.

## Was muss die Ratsuchende wissen?

### Altersabhängige Erkrankungsrisiken

Trägerinnen der *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen-Mutation haben ein lebenslang erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mamma- bzw. Ovarialkarzinoms. Aktu-

elle prospektive Analysen zeigen deutlich niedrigere lebenslange Erkrankungsrisiken verglichen mit älteren Untersuchungen [9]. Mavaddat et al. konnten bei 978 *BRCA1*- und 909 *BRCA2*-Mutations-trägerinnen ein mittleres Erkrankungsrisiko bis zum 70. Lebensjahr für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen von 60 % (95%-Konfidenzintervall: 44–75 %) für Brustkrebs und 59 % (95%-CI: 43–76 %) für Eierstockkrebs zeigen. Die Risiken betragen bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen ca. 55 % (95%-CI: 41–70 %) für Brustkrebs und 16,5 % (95%-CI: 7,5 % bis 34 %) für Eierstockkrebs [9]. Im Rahmen der Beratung ist es essenziell, absolute al-

tersabhängige Risiken in überschaubaren Zeiträumen einschließlich der Konfidenzintervalle verständlich zu kommunizieren. Für die moderaten Risikogene scheint es hingegen korrekter zu sein, von Unsicherheiten statt von Risiken zu sprechen. Risiken ergeben sich definitivgemäß aus logischen und empirisch belegten Zusammenhängen. Alles andere sind Unsicherheiten.

### » Die Risikoberatung sollte sachlich und evidenzbasiert erfolgen

Der Risikobegriff impliziert eine Vorhersagewahrscheinlichkeit, was beim vermuteten multifaktoriellen Geschehen der moderaten Risikogene nicht der Fall ist. Sofern wir für die moderaten Gene eine Risikovorhersage treffen möchten, bedarf es dringend prospektiver Daten, denn der Umgang mit solchen Unsicherheiten ist keinesfalls aus der Situation des Vorliegens einer pathogenen *BRCA*-Mutation zu extrapolieren. Es sollten alle Anstrengungen für eine sachliche und evidenzbasierte Risikoberatung unternommen werden.

### Datenlage zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation und prophylaktischen Mastektomie

In die umfangreiche Betrachtung einer Risikosituation aufgrund einer Genveränderung sollten Informationen zum Phänotyp des sich möglicherweise entwickelnden Karzinoms einfließen. So sind z. B. *BRCA1*-assoziierte Mammakarzinome charakteristischerweise triple-

negativ und damit trotz einer Diagnose im Frühstadium, die im Rahmen der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung möglich ist, meist chemotherapiepflichtig [8]. Mammakarzinome von *BRCA2*-Mutationsträgerinnen zeigen überwiegend einen Luminal-B-Phänotyp, sind mittelgradig differenziert und hormonrezeptorpositiv. Moderate Risikogene, wie z. B. *RAD51C*, sind mit einer Mutationshäufigkeit von ca. 1 % selten in den belasteten Familien nachzuweisen [12]. So liegen erst 4 Jahre nach der Identifizierung dieses Gens erste Phänotypdaten vor, die dem *RAD51C*-assoziierten Mammakarzinomen vermutlich einen Luminal-A-Phänotyp zuordnen [4], bei dem möglicherweise im Fall einer Diagnose im Frühstadium auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann. Diese Informationen können die Wahl der präventiven Optionen beim Mammakarzinom beeinflussen. Hierzu noch ein weiteres Beispiel: Die Berechnung für *PALB2* als Hochrisikogen (ca. 45%iges Lebenszeitrisko für Brustkrebs) beruht auf einer Untersuchung von nur knapp 150 Familien [1]. Bei einer Nachweisrate der *PALB2*-Mutation von etwa 1 % wurden zuvor über 15.000 Indexpatientinnen getestet, um diese Familien zu identifizieren. Eine Untersuchung an einem größeren Kollektiv von 573 Familien, zu dem das Konsortium eine der größten Kohorten beisteuerte, wird derzeit ausgewertet. Für seltener mutierte Gene ist die Analyse noch größerer Kohorten notwendig, die nur von Forschungsverbänden über längere Zeiträume realisiert werden können. Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs arbeitet hierzu mit internationalen

Studiengruppen zusammen, z. B. dem Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA), Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing (BRIDGES etc.).

Basis der Prävention ist das Nichtschadensprinzip. So werden *BRCA*-Mutationsträgerinnen über den Nutzen und Schaden der präventiven Optionen von der intensivierten Früherkennung bzw. Nachsorge bis hin zu den risikoreduzierenden Operationsverfahren und Alternativen intensiv aufgeklärt. Prophylaktische Operationen zur Entfernung des gesunden Brustdrüsengewebes (prophylaktische Mastektomie, PM) sowie der Eierstöcke und Eileiter (prophylaktische bilaterale Salpingoophorektomie, PBO) haben bei gesunden und einseitig an Brustkrebs erkrankten *BRCA*-Mutationsträgerinnen ihren Stellenwert. Die Eingriffe senken die krebspezifischen Erkrankungsrisiken und -mortalitäten (PM und PBO) bzw. die Gesamt mortalität (PBO) bei gesunden *BRCA*-Mutationsträgerinnen [3, 10].

### » Basis der Prävention ist das Nichtschadensprinzip

Die meisten Frauen, die den Wunsch nach einer prophylaktischen Entfernung der gesunden Brust (prophylaktische kontralaterale Mastektomie, PCM) äußern, tun dies im Zusammenhang mit der Diagnose und Behandlung einer unilateralen Brustkrebserkrankung. Dabei entscheiden sich längst nicht nur *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit einem erhöhten Risiko, an einem kontralatera-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

len Brustkrebs zu erkranken, für diesen Eingriff, sondern auch eine zunehmende Anzahl von Frauen ohne eine solche Risikoerhöhung. Allerdings ist für Letztere ein Effekt auf das Überleben nicht belegt [6, 7]. Anhand einer umfangreichen Untersuchung des Konsortiums konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine kontralaterale Erkrankung vom jeweils veränderten Gen und individuellen Erst-erkrankungsalter abhängt [2, 14]. Das höchste Erkrankungsrisiko weisen demnach *BRCA1*-Mutationsträgerinnen auf, 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 1000 nichtinformativ getesteten Familien mit erhöhtem Krebsrisiko, dass das Risiko einer kontralateralen Erkrankung für diese Frauen gegenüber altersgleichen Patientinnen ohne familiäre Belastung nur geringgradig erhöht ist.

Für die moderaten Risikogene stehen Informationen zu (altersabhängigen) Inzidenzen, Phänotyp usw. meist höchstens aus Fall-Kontroll-Studien (Oxford Levels of Evidence-based Medicine Levels of Evidence 3a/b) zur Verfügung. Eine solche Datenlage kann keine Grundlage für die Indikationsstellung zu einer drastischen Maßnahme wie einer PM darstellen. In den spezialisierten Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs werden diese Daten prospektiv gesammelt und für Frauen mit *BRCA1/2*-Gen-Mutationen, Mutationen in moderaten Risikogenen und statistisch erhöhtem Risiko risikoadaptierte Früherkennungsprogramme evaluiert.

### Risikokommunikation und Risikoperzeption

Die nichtdirektive Beratung im Rahmen des präferenzsensitiven Entscheidungsprozesses bezüglich präventiver Maßnahmen ist anspruchsvoll. Während beispielsweise die Betroffenen das Risiko für einen kontralateralen Brustkrebs häufig überschätzen [15], ist das Rezidiv- bzw. Metastasierungsrisiko weniger bekannt. Nicht selten übersteigt allerdings die Wahrscheinlichkeit, einen

Rückfall der Erkrankung zu erleiden, die Wahrscheinlichkeit einer kontralateralen Neuerkrankung deutlich. Eine in einem frühen Stadium diagnostizierte Brustkrebserkrankung ist in den meisten Fällen heilbar, während eine Metastasierung der Brustkrebserkrankung für die Patientin eine palliative Behandlungssituation darstellt.

Risikokommunikation und -perzeption stehen im Mittelpunkt der Verbundprojekte MoreRisk und SYSKON zum strukturierten Beratungskonzept, die vom Bundesministerium für Gesundheit und Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert werden. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde u. a. eine „sehr hohe“ Zufriedenheit der Beratenen (93 %) mit dem Konzept beobachtet. Allerdings zeigte sich bei einem Teil der *BRCA*-Mutationsträgerinnen ein signifikanter Unterschied zwischen den kommunizierten statistischen Erkrankungsrisiken und der emotionalen Risikoperzeption, was sich in den Entscheidungen der Betroffenen für die Inanspruchnahme der prophylaktischen Mastektomie widerspiegelt. Die Erfassung und Erforschung der emotionalen Risikoperzeption stehen daher im Fokus weiterer Untersuchungen.

### Fazit für die Praxis

- Es besteht steigender Bedarf nach genetischen Beratungen und Tests aufgrund einer Vielzahl neuer Risikogene, die mit modernen Hochdurchsatzverfahren identifiziert werden.
- Erfahrungen aus unserem Zweitmeinungsangebot vor prophylaktischen Operationen bei Vorliegen einer pathogenen *BRCA*-Mutation zeigen einen Bedarf an Risiko- und genetischer Kompetenz seitens der Betroffenen und der Ärzteschaft.
- Aufgrund dieser Erfahrungen haben wir ein strukturiertes Fortbildungskonzept entwickelt und bereits 9 Veranstaltungen erfolgreich durchgeführt.
- Die Akzeptanz dieser Veranstaltungen ist sehr hoch und in den durchgeführten Wissenskontrollen zeigt

sich eine deutliche Verbesserung der genetischen- und Risikokompetenz.

- Gemeinsam mit der DKG soll dieses strukturierte Fortbildungskonzept nun deutschlandweit angeboten werden.
- Die Suche nach neuen Genen im Rahmen von Multigenanalysen muss in ein Konzept der Dokumentation und Evaluation eingebunden sein, um eine evidenzbasierte Risikoberatung zu gewährleisten.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. R. Schmutzler

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 34, 50931 Köln, Deutschland  
rita.schmutzler@uk-koeln.de

#### PD Dr. med. K. Rhiem

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

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** R. Schmutzler und K. Rhiem erhielten Honorare für die Teilnahme an Advisory-Board-Treffen sowie Vortragshonorare von AstraZeneca. R. Schmutzler erhielt des Weiteren Honorare für die Teilnahme an Advisory-Board-Treffen von Sanofi Aventis und Eisai, Teilnahmegebührenerstattung für den ASCO-Kongress von AstraZeneca, Roche, Sanofi Aventis, GlaxoSmithKline, Vortragshonorare von Sanofi Aventis und Roche sowie Gelder für klinische Studien von AstraZeneca, Sanofi Aventis, Siemens Medical Solutions und Amgen.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

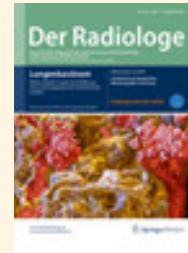
### Literatur

1. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T et al (2014) Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *N Engl J Med* 371(6):497–506
2. van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hoening MJ, Cornelissen S, Broeks A, Rutgers EJ, Smit VT, Cornelisse CJ, van Beek M, Janssen-Heijnen ML, Seynaeve C, Westenend PJ, Jobsen JJ, Siesling S, Tollenaar RA, van Leeuwen FE, Schmidt M (2016) Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in *BRCA1/2* Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 34(5):409–418. doi:10.1200/JCO.2015.62.3942
3. 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



## Lungenkarzinomscreening

Trotz aller therapeutischen Fortschritte ist das Lungenkarzinom der am häufigsten zum Tode führende maligne Tumor weltweit. Nur früh erkannte asymptomatische Stadien haben eine deutlich bessere Prognose.



In *Der Radiologe* 9/2016 gibt der Schwerpunkt "Lungenkarzinomscreening" in folgenden Beiträgen einen Überblick über alle relevanten Aspekte die im

Zusammenhang mit der Einführung einer Lungenkarzinomfrüherkennung berücksichtigt werden sollten:

- Pathologie des Lungenkarzinoms
- Voraussetzungen für ein erfolgreiches Lungenkrebscreeningprogramm
- Lungenkarzinomscreening mit Röntgenthorax oder CT
- Bronchialkarzinomscreening – Risikostratifizierung
- Abklärung von Lungenrundherden
- Früherkennung von Lungenkrebs bei asbestexponierten Arbeitnehmern

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 49- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center, Kundenservice Zeitschriften  
Tel.: +49 6221-345-4303  
E-Mail: [leserservice@springer.com](mailto:leserservice@springer.com)

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med – dem Kombi-Abo von Springer Medizin – können Sie schnell und komfortabel in über 600 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos unter [springermedizin.de/eMed](http://springermedizin.de/eMed)

- JL, Rebbeck TR (2010) Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304:967–975
4. 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
  5. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, Zarghooni V, Herold N, Ditsch N, Kiechle M, Braun M, Fischer C, Dikow N, Schott S, Rahner N, Niederacher D, Fehm T, Gehrig A, Mueller-Reible C, Arnold N, Maass N, Borck G, de Gregorio N, Scholz C, Auber B, Varon-Manteeva R, Speiser D, Horvath J, Lichey N, Wimberger P, Stark S, Faust U, Weber BH, Emons G, Zachariae S, Meindl A, Schmutzler RK, Engel C, German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC) (2016) Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103672
  6. 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(16):2158–2164. doi:10.1200/JCO.2010.29.4041
  7. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan TH, Nelson DO, Clarke CA, Gomez SL (2014) Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998–2011. *JAMA* 312(9):902–914. doi:10.1001/jama.2014.10707
  8. 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, Laloo 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
  9. 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
  10. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluyers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG (2001) Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345(3):159–164
  11. 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
  12. 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, Muller-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* 42:410–441
  13. Plon S, Eccles D, Easton D, Foulkes W, Genuardi M, Greenblatt M, Hogervorst F, Hoogerbrugge N, Sprudle A, Tavtigian S, IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008) Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29(11):1282–1291
  14. Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M, Ditsch N, Janni W, Mundhenke C, Golatta 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
  15. 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