

**Diplomarbeit**

**Retrospektive Datenauswertung der Genetikambulanz  
der Univ. Frauenklinik in Kooperation mit dem Institut  
für Humangenetik der Med. Univ. Graz**

eingereicht von

**Petra Rainer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

Dr.<sup>in</sup> Julia Reisinger

Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Gunda Pristauz-Telsnigg

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Jochen Bernd Geigl

Graz am 23. Juli 2020

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 23. Juli 2020*

*Rainer Petra eh*

## Danksagungen

Der größte Dank gilt meiner Hauptbetreuerin Dr. Julia Reisinger, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, meine Fragen immer sofort beantwortet hat und stets bemüht war mir zu helfen.

Weiters bedanke ich mich bei meinen Zweit – und Drittbetreuern Dr. Gunda Pristauz-Telsnigg und Dr. Jochen Bernd Geigl.

Ein weiteres großes Dankeschön gilt meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden, die mich immer in meinen Vorhaben tatkräftig unterstützt haben.

In dieser Diplomarbeit wird ausschließlich die weibliche Geschlechtsform verwendet, diese bezieht sich aber sowohl auf das männliche als auch auf das weibliche Geschlecht.

# Zusammenfassung

**Einleitung:** Brustkrebs ist die häufigste krebsbezogene Todesursache bei Frauen. Ca. 5% aller Brustkrebspatientinnen weisen eine Mutation in den Tumorsuppressorgenen *BRCA1* oder *BRCA2* auf. Diese Mutationen begünstigen die Entstehung von Mammakarzinomen, Ovarialkarzinomen und weiteren Neoplasien.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Datenauswertung von Patientinnen der Genetikambulanz der Univ. Frauenklinik in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik durchgeführt. Die Daten wurden von 2007 bis 2018 pseudoanonymisiert bearbeitet und mit Excel ausgewertet.

**Ergebnisse:** Zwischen 2007 und 2018 haben 1905 Personen an einer genetischen Beratung teilgenommen. 97% (1841) der Ratsuchenden waren Frauen und 3% (64) Männer. Bei 1325 Personen wurden Blutproben auf erbliche Tumorsyndrome untersucht. Für eine *BRCA1* Mutation wurden 252 Personen (19%) positiv getestet und 91 Personen (7%) für eine *BRCA2* Mutation. 169 Personen (49%) der *BRCA1/2* Positiven hatten bereits zum Zeitpunkt der Testung ein Mammakarzinom. Bei den *BRCA1* positiven Mammakarzinomen überwog der triple negative Subtyp und bei den *BRCA2* positiven der Hormonrezeptor positive Subtyp. Einer prophylaktischen Mastektomie unterzogen sich 110 von 343 *BRCA1/2* Positiven und 155 von 343 *BRCA1/2* Positiven ließen sich die Adnexe oder nur die Eileiter entfernen. 16 Männer wurden *BRCA1/2* positiv getestet. Insgesamt hatten 4 Männer ein Mammakarzinom, 2 davon ein *BRCA1/2* positives.

**Diskussion:** Bei Verdacht auf ein erbliches Tumorsyndrom sollten genetische Beratungen mit anschließender Gentestung durchgeführt werden. Als Konsequenzen ergeben sich prophylaktische Operationen, Früherkennungsprogramme und diverse zielgerichtete therapeutische Möglichkeiten.

## Abstract

**Introduction:** Breast cancer is the leading cause of cancer-related death in women. Approximately 5% of all breast cancer patients have a mutation in the tumor suppressor genes *BRCA1* or *BRCA2*. These mutations favor the development of breast cancer, ovarian cancer and other neoplasms.

**Methods:** A retrospective data analysis of the genetics clinic of the Univ. Women's clinic in cooperation with the Institute of Human Genetics was made. The data was collected pseudo-anonymized from 2007 to 2018 and was evaluated with Excel.

**Results:** 1905 people took part in a consultation, and 1325 of these people underwent blood testing for gynecological inherited diseases. 97% (1841) of all consultants were women and 3% (64) men. 252 persons (19%) were tested positive for *BRCA1* and 91 (7%) for *BRCA2*. 169 (49%) persons with a *BRCA1 / 2* mutation had breast cancer at the time of testing. The triple negative subtype was dominant in the *BRCA1* positive breast cancer, and in the *BRCA2* positive the hormone receptor positive subtype. 110 women of all *BRCA1 / 2* positive underwent a prophylactic mastectomy and 155 people of all positive had the ovaries and the fallopian tubes or only the fallopian tubes removed. 16 men were tested positive for *BRCA1 / 2* mutation. A total of 4 men had breast cancer, 2 of them had a *BRCA1 / 2* positive breast cancer.

**Discussion:** If a *BRCA1 / 2* mutation or other mutations are suspected, genetic counseling and genetic tests should be offered, as this determines prophylactic options such as mastectomies or salpingectomies, as well as targeted therapy for breast cancer that has already occurred.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1 Allgemeines .....	1
1.2 Tumortypen.....	1
1.2.1 Vorstufen .....	1
1.2.2 Invasive Karzinome .....	1
1.2.3 Immunhistochemische Tumortypisierung .....	2
1.2.4 Molekulare Tumortypisierung.....	3
1.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms .....	4
1.4 Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC, Hereditary Breast and Ovarian cancer).....	5
1.4.1 <i>BRCA1</i> .....	5
1.4.2 <i>BRCA2</i> .....	6
1.4.3 <i>TP53</i> -Mutation (Li-Fraumeni Syndrom).....	10
1.4.4 <i>PTEN</i> -Mutation (Cowden-Syndrom) .....	10
1.4.5 <i>STK11</i> -Gen (Peutz-Jeghers Syndrom).....	10
1.4.6 Lynch-Syndrom .....	10
1.4.7 <i>CHEK2</i> -Gen .....	11
1.5 Genetische Beratung .....	11
1.5.1 Unklare Veränderungen, UVs .....	13
1.5.2 Intensivierte Früherkennungsuntersuchungen.....	14
1.5.3 Prophylaktische Mastektomie .....	17
1.5.4 Prophylaktische Adnexektomie.....	17
1.5.5 Früherkennungsmaßnahmen bei Männern .....	18
1.6 Therapien des Mammakarzinoms .....	18
1.6.1 Operationen .....	18

1.6.2	Strahlentherapie .....	19
1.6.3	Chemotherapie.....	20
1.6.4	Anti-Hormontherapie.....	20
1.6.5	Zielgerichtete Therapie.....	21
1.6.6	Therapie bei triple negativem Karzinom .....	21
1.6.7	Therapie bei <i>HER2</i> positivem Karzinom.....	21
1.6.8	Therapie bei Hormonrezeptor positivem Karzinom.....	22
1.7	Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms.....	23
1.7.1	Vielversprechende gezielte Therapiemöglichkeiten.....	23
1.7.2	Operationen .....	23
2	Methoden.....	29
2.1	Datensammlung .....	29
2.2	Erhobene Daten.....	29
2.3	Kernfragen .....	30
2.4	Statistische Auswertung und Textverarbeitung .....	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Anzahl der Beratungen .....	31
3.2	Verteilung der Frauen und Männer.....	32
3.3	Alter .....	33
3.4	Anzahl UVs und anderer Mutationen .....	34
3.5	BRCA1/2 positive Testungen .....	34
3.6	Mammakarzinome .....	36
3.7	Subtypen der BRCA1/2 positiven Mammakarzinome .....	37
3.8	Prophylaktische Operationen.....	38
3.9	Männer .....	39
4	Diskussion .....	41
4.1	„Angelina Effekt“ .....	41
4.2	Alter .....	42
4.3	Mammakarzinome .....	43
4.4	UVs .....	43
4.5	Subtypen .....	43
4.6	Prophylaktische Operationen.....	44
4.7	Ausblick.....	45

## **Glossar und Abkürzungen**

BARD1 *BRCA1-associated RING domain*

BRCA1 *Breast Cancer 1*

BRCA2 *Breast Cancer 2*

BRCT *BRCA1 C Terminus*

CHEK2 *Cell-Cycle Checkpoint Kinase*

DCIS *Ductales Carcinoma In Situ*

DIEP-Lappen *Deep Inferior Epigastric Perforator - Lappen*

DNA *Desoxyribonukleinsäure*

EGF *Epidermal Growth Factor/ epidermale Wachstumsfaktor*

ER *Östrogenrezeptor*

GnRH *Gonadotropin Releasing Hormon*

HBOC *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*

HER2 *Humane Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2*

HNPCC *hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom*

IHC *Immunhistochemie*

MRT *Magnetresonanztomographie*

NCCN *National Comprehensive Cancer Network*

NGS *Next Generation Sequencing*

NSM *Nipple-Sparing Mastectomy/ nippelsparende Mastektomie*

NST *No Specific Type*

pCR *Pathologic Complete Remission, Pathohistologische Komplettremission*

PHTS *PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom*

PR *Progesteronrezeptor*

PTEN *Phosphatase and Tensin Homolog*

RING *Really Interesting New Gene*

SaLCHE *Prophylaktische Salpingektomie bei laparoskopischer Cholezystektomie*

SERD *Selektiver Östrogenrezeptor-Downregulator*

SERM *Selektiver Östrogenrezeptormodulator*

SSM *Skin-Sparing Mastectomy/ hautsparende Mastektomie*

TNBC *Triple Negative Breast Cancer*

TRAM-Lappen *Transvers Rectus Abdominis Myocutaneous Lappen*

UV *Unclassified Variants/ unklare Veränderungen*

WHO *Weltgesundheitsorganisation*

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, <i>BRCA1</i> , <i>Asif HM et al.</i> (12).....	6
Abbildung 2, <i>BRCA2</i> , <i>Asif HM et al.</i> (12).....	7
Abbildung 3, Häufigkeiten der molekularen Subtypen, <i>Larsen et al.</i> (25).....	9
Abbildung 4, Selbstuntersuchung im Liegen (a) und im Stehen (b,c), <i>Kaufmann et al.</i> (11) .....	15
Abbildung 5, TRAM-Lappen-Rekonstruktion; <i>American Cancer Society</i> (61).....	27
Abbildung 6, DIEP-Lappen-Rekonstruktion; <i>American Cancer Society</i> (61).....	27
Abbildung 7, Latissimus dorsi - Lappen- Rekonstruktion, <i>American Cancer Society</i> (61)	28
Abbildung 8, Anzahl der Vorstellungen in der Genetikambulanz .....	31
Abbildung 9, Vorstellungen pro Jahr .....	32
Abbildung 10, Verteilung der Geschlechter bei den Beratungen.....	33
Abbildung 11, Altersverteilung aller Ratsuchenden .....	33
Abbildung 12, Altersverteilung aller <i>BRCA1/2</i> Mutationsträgerinnen .....	34
Abbildung 13, Anteil der <i>BRCA1/2</i> positiven Testungen.....	35
Abbildung 14, Verteilung aller <i>BRCA1/2</i> Getesteten.....	35
Abbildung 15, Anteil Mammakarzinome aller <i>BRCA1/2</i> positiv Getesteten.....	36
Abbildung 16, Verteilung <i>BRCA1/2</i> positiver und negativer Mammakarzinome.....	36
Abbildung 17, Anteil <i>BRCA1/2</i> positiver Mammakarzinome.....	37
Abbildung 18, Subtypen <i>BRCA1</i> positiver Karzinome .....	37
Abbildung 19, Subtypen <i>BRCA2</i> positiver Karzinome .....	38
Abbildung 20, prophylaktische Mastektomien bei <i>BRCA1/2</i> Mutationsträgerinnen .....	39
Abbildung 21, prophylaktische Adnexektomien/ Salpingektomien bei <i>BRCA1/2</i> Mutationsträgerinnen.....	39
Abbildung 22, Verteilung aller Männer .....	40
Abbildung 23, <i>BRCA1/2</i> Verteilung bei Männern .....	40

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Früherkennungsprogramm, <i>Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, Singer et al. (28,34)</i> .....	15
Tabelle 2, Anzahl der Beratungen pro Jahr .....	32

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Brustkrebs ist nicht nur die häufigste Krebserkrankung, sondern auch die häufigste krebsbezogene Todesursache bei Frauen. Weltweit wird jedes Jahr bei über 1,5 Millionen Frauen Brustkrebs diagnostiziert, das entspricht 25% aller Frauen mit Krebs (1). Jede 8. Frau entwickelt im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom (2). Es gibt weltweit große Unterschiede bei den Überlebensraten. In entwickelten Ländern liegt die Überlebensrate bei 80%, in Entwicklungsländern bei 40% oder weniger. Dies liegt an fehlenden Ressourcen den Brustkrebs rechtzeitig zu erkennen, zu diagnostizieren und zu behandeln. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die Grundlage zur Verbesserung der Prognose und der Überlebensraten die Früherkennung des Brustkrebses (3).

Im Jahr 2016 gab es in Österreich 5.558 Neuerkrankungen, davon 88 Männer. 29 Männer und 1588 Frauen verstarben daran. 76.584 Frauen und 684 Männer lebten am Jahresende 2016 mit Brustkrebs (4).

## 1.2 Tumortypen

### 1.2.1 Vorstufen

Neoplasien der Brust werden unterteilt in in situ und in invasive Tumore. Als ductales Carcinoma in situ (DCIS) wird eine neoplastische Proliferation bezeichnet, welche vom Milchgangsepithel abstammt, welches jedoch die Basalmembran noch nicht durchbrochen hat, das heißt innerhalb der anatomischen Grenzen der Milchgänge bleibt.

Bei einem lobulären Carcinoma in situ sind Lobuli und eventuell deren Milchgänge befallen, die Basalmembranen sind aber intakt. Diese gelten als Vorläuferläsionen des invasiven Mammakarzinoms (5–7).

### 1.2.2 Invasive Karzinome

Die WHO klassifiziert den invasiven Brustkrebs in 24 histologische Typen mit ihren Subtypen (8). Jeder invasive Brustkrebs wird routinemäßig in histologische Grade unterteilt. Der Grad wird durch den Grad der Differenzierung (Kernpleomorphismus) von gut bis schlecht und durch die mitotische Zählung eines Tumors bewertet (9).

Der Großteil (80 bis 90%) der Mammakarzinome entsteht im Milchgangsepithel, vorwiegend in den terminalen Ductuli. Infiltriert es das umliegende Gewebe bezeichnet man es als invasives ductales Karzinom, welches wiederum unterteilt wird, mit absteigender Reihenfolge, in invasives ductales Karzinom (no specific type, NST), medulläres Karzinom, Gallertkarzinom, tubuläres Karzinom, papilläres Karzinom und weitere Subtypen (5–7).

Der restliche Teil (10 bis 15%) entwickelt sich aus dem Epithel der Lobuli, die dann als lobuläre Karzinome bezeichnet werden. Wird das umliegende Gewebe infiltriert, spricht man von einem invasiven lobulären Karzinom (5–7).

### **1.2.3 Immunhistochemische Tumortypisierung**

Zur Bestimmung der Typen und Eigenschaften von Mammakarzinomen werden Rezeptoren an der Oberfläche der Tumorzellen bestimmt (7).

Die Bestimmung von Östrogenrezeptoren (ER), Progesteronrezeptoren (PR), dem *humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)* und Ki-67 ist essentiell für die Bestimmung einer geeigneten Therapie in der Praxis. Die Bestimmung erfolgt mittels semiquantitativer Immunhistochemie (IHC)-Analyse an präparierten, formalinfixierten und paraffineingebetteten Gewebeschnitten (10).

#### **1.2.3.1 Hormonrezeptoren**

Der Östrogenrezeptor-Status wird seit Mitte der 1970er Jahre verwendet und war, gemeinsam mit dem Progesteronrezeptor, das erste molekularbiologische Target mit klinischer Relevanz. Er dient sowohl zur Vorhersage des Ansprechens des Tumors auf eine endokrine Therapie als auch als prognostischer Faktor (7,11). Rund 80% aller Mammakarzinome sind Östrogenrezeptor positiv (7). Immunhistochemisch werden ER und PR als Kernfärbung von Tumorzellen exprimiert. Der Anteil und die Intensität positiver Tumorzellen werden gemessen und als Prozentsatz positiver Zellen angegeben. Als Tumore, die mindestens 1% positive Tumorkerne exprimieren, werden als ER- und PR positive Tumore beschrieben (10).

#### **1.2.3.2 HER2**

*HER2* ist ein Protoonkogen, welches am Chromosom 17 lokalisiert ist (12). Er gehört zu der EGF- (epidermale Wachstumsfaktor) Rezeptorfamilie. Eine Überexpression von *HER2* führt zur erhöhten Teilungsrate der Zellen, wie dies bei maligne transformierten Zellen

häufig der Fall ist (11). Der *HER2*-Status wird durch Immunhistochemie (IHC) und/ oder In-situ-Hybridisierung bestimmt. *HER2*-positive Tumore sind solche Tumore, die entweder eine starke periphere Membranfärbung von >10% der invasiven Tumorzellen exprimieren (IHC 3+-Färbung) oder *HER2*-amplifiziert sind (In-situ-Hybridisierung) (10). *HER2* positive Karzinome sieht man bei 13 bis 20% aller invasiven Karzinome und davon sind mehr als die Hälfte Hormonrezeptor negativ. Die *HER2* Überexpression geht unbehandelt mit einer schlechteren Prognose einher, da sie die aggressivste Form der Krankheit ist (7,12).

### **1.2.3.3 Ki-67**

Der IHC-Nachweis des Ki-67-Antigens wird verwendet, um die Wachstumsfraktion in Brustkrebszellen zu bewerten, indem der Prozentsatz von Ki-67-positiven Kernen ausgedrückt wird. Ki-67 hat einen prognostischen Wert, es wurden verschiedene Cutoff-Level vorgeschlagen, um zwischen Tumoren mit niedriger und hoher proliferativer Aktivität zu unterscheiden (10).

### **1.2.4 Molekulare Tumortypisierung**

Die molekulare Charakterisierung von Brustkrebs unter Verwendung von "expression profiling" zeigt verschiedene Muster der Genexpression. Intrinsische Subtypen oder molekulare Subtypen werden wie folgt eingeteilt (7,10):

Hormonrezeptor positive Tumore, die in Luminal A und Luminal B eingeteilt werden, *HER2* positive Tumore und triple negative Tumore (TNBC). Luminal-A Tumore sind gekennzeichnet durch Hormonrezeptorpositivität (ER + und PR +) und niedrige proliferative Rate (Ki-67 <20%). Luminal-B Tumore sind ebenfalls endokrin reaktiv, haben jedoch eine höhere Proliferationsrate und sind mit einer schlechteren Prognose im Vergleich zu Luminal-A Tumoren assoziiert. *HER2* positive Mammakarzinome haben ein aggressiveres biologisches Verhalten, zeigen aber meist ein gutes Ansprechen auf Chemotherapie und anti-*HER2* Therapie. Triple negative Tumore, auch „basale“ Tumore genannt, weisen weder Hormonrezeptoren auf noch eine *HER2* Überexpression und haben für gewöhnlich ein aggressives Verhalten (7,10).

### **1.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms**

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms ist das weibliche Geschlecht mit 99,4%. Der Prozentsatz der Männer beträgt nur 0,6% Männer (11). Abgesehen vom Geschlecht, ist auch das Alter über 60 Jahre ein weiterer Risikofaktor.

Auch reproduktive Faktoren wie frühe Menarche, späte Menopause und höheres Alter (>30 Jahre) bei ausgetragener Erstschwangerschaft, und somit ein langer Östrogeneinfluss, können das Risiko eines Mammakarzinoms erhöhen (1,5,11,13). Pro Jahr verspäteter Menopause erhöht sich das Risiko um 3% und pro Jahr verspäteter Menarche oder jede zusätzliche Geburt senkt das Risiko um 5% bzw. 10% (1).

Außerdem besteht ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die länger als 5 Jahre eine Hormonersatztherapie mit Gestagenen und Östrogenen erhalten (1,5). Neue Erkenntnisse ergaben, dass jede menopausale Hormontherapie, mit Ausnahme von vaginal angewendeten Östrogenen, mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht, welches bereits ab einjähriger Behandlung erhöht ist (14). Das Risiko sinkt nach dem Absetzen wieder, somit ist das Risiko sowohl von der Einnahmedauer als auch von der Dosis abhängig. Auch die Einnahme der Pille erhöht das Risiko, welches jedoch 10 Jahre nach Einnahme nicht mehr nachweisbar ist (1,5).

Des Weiteren gilt auch Alkohol (>24g/Tag) als Risikofaktor, da er die Konzentration des freien Östradiols im Serum erhöht. Außerdem werden Rauchen, fettreiche Ernährung und höheres Körpergewicht ebenfalls als Risikofaktoren angegeben (5,11,13). Auch eine Radiotherapie in der Kindheit oder Pubertät gilt als Risikofaktor für ein Mammakarzinom (5,11).

Bei Zustand nach einem ductalen oder lobulären Carcinoma in Situ oder nach einem Mammakarzinom erhöht sich das Risiko ebenfalls sowohl kontralateral als auch ipsilateral, im Sinne eines Rezidivs, daran zu erkranken (5,11,13).

Zuletzt gilt die genetische Disposition als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms, dabei sind neben anderen, besonders die Mutationen in den *BRCA1*- und *BRCA2*-Genen bekannt (5,11,13).

## **1.4 Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC, Hereditary Breast and Ovarian cancer)**

Sowohl für das Mamma- als auch für das Ovarialkarzinom gibt es nachweisbare Erbgutveränderungen, die dazu führen, dass Mutationsträgerinnen ein höheres Risiko haben als die Normalbevölkerung die Erkrankung zu bekommen. Ca. 5% der Mammakarzinome weisen als Ursache Mutationen bzw. Allelverluste der *BRCA1*- bzw. *BRCA2*-Gene auf. Weiters können Mutationen im *TP53* Gen (Li-Fraumeni-Syndrom), im *PTEN*-Gen (Cowden-Syndrom) und im *STK11*-Gen (Peutz-Jeghers-Syndrom) zu einem Mammakarzinom führen (11). Diese zählen zu den hochpenetranten Genen, das bedeutet, dass das relative Risiko einer Tumorerkrankung größer als 5 ist (15). Neuere Erkenntnisse ergaben, dass auch *PALP2* ein mögliches Hochrisikogen ist (16). Moderat-penetrante Gene weisen ein relatives Risiko von 1,5 bis 5 auf und niedrig-penetrante Gene ein relatives Risiko von ungefähr 1,5. Zu den moderat-penetranten Genen zählen *ATM*, *CHEK2* etc. (15).

### **1.4.1 BRCA1**

Im Jahr 1994 clonierten Forscher ein Gen, welches mit Brustkrebs assoziiert wurde und nannten es *BRCA1* (*Breast Cancer1*) (17,18). Das *BRCA1*-Gen ist lokalisiert auf dem Chromosom 17q21, also auf dem langen Arm dieses Chromosoms (13). Es umfasst 24 Exone und kodiert ein aus 1863 Aminosäuren bestehendes Phosphoprotein. Der C-Terminus beinhaltet zwei BRCT (*BRCA1* C Terminus) -Domänen und der N-Terminus eine RING (Really Interesting New Gene) -Domäne. Diese RING Domäne bindet sich nicht direkt an die DNA, sondern interagiert mit einem strukturell verwandten Protein namens BARD1 (*BRCA1*-associated RING domain). Gemeinsam sind sie an der Reparatur der DNA beteiligt und fungieren zusammen als E3 Ub Ligase. *BRCA1* ist nicht nur an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen via homologe Rekombination beteiligt, sondern auch an der DNA-Schadensmeldung, am Chromatin Umbau und an der Transkription (19).

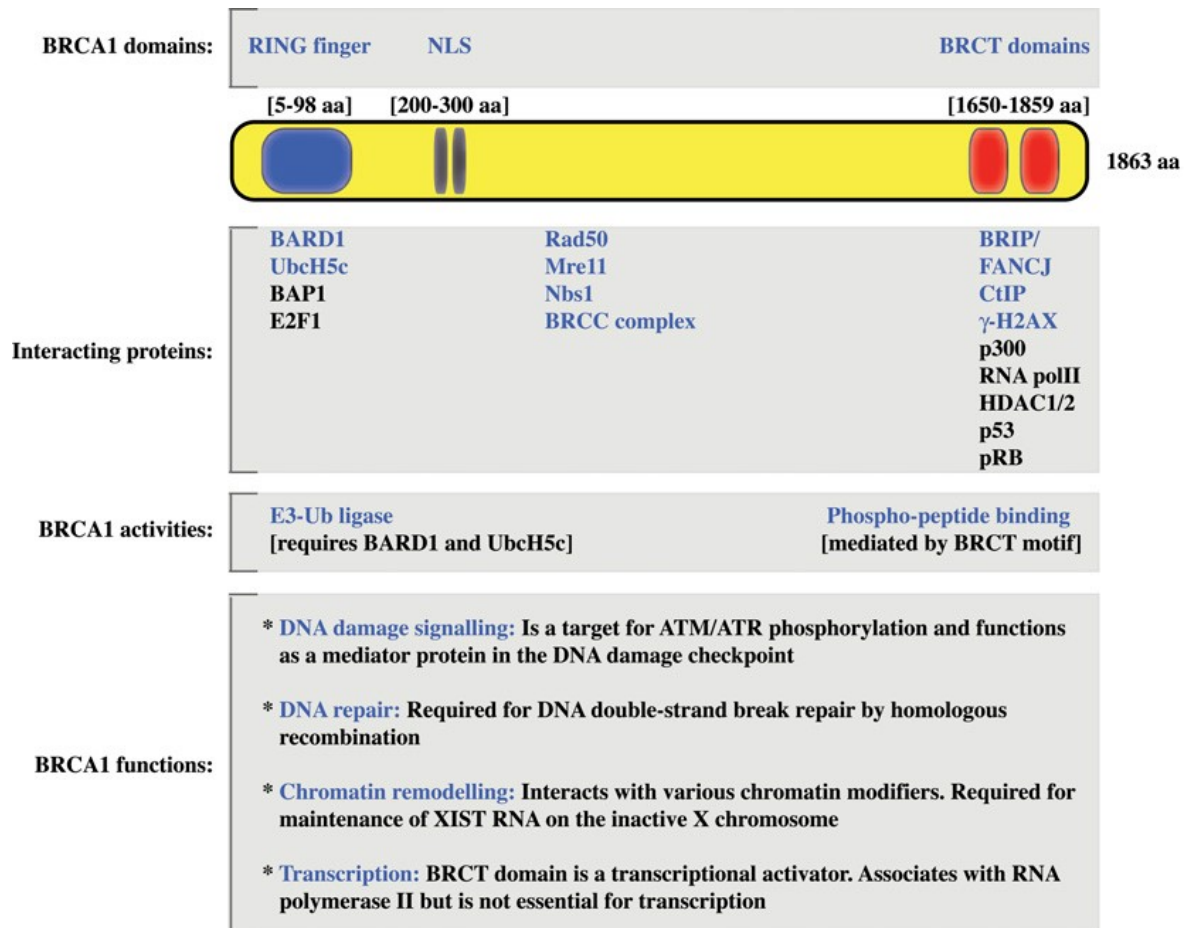


Abbildung 1, *BRCA1*, Asif HM et al. (12)

### 1.4.2 *BRCA2*

Seit 1995 ist das *BRCA2* Gen, welches auf dem langen Arm des Chromosoms 13 (13q12-13) lokalisiert ist, bekannt (13,19). Es kodiert ein aus 3418 Aminosäuren bestehendes Protein, welches eines der längsten Polypeptide im humanen Proteom ist. Es beinhaltet eine BRC Domäne, welche sich direkt an die Rad51 Rekombinase bindet, welche wiederum essentiell für die akkurate Reparatur eines Doppelstrangbruchs via homologe Rekombination ist (19).

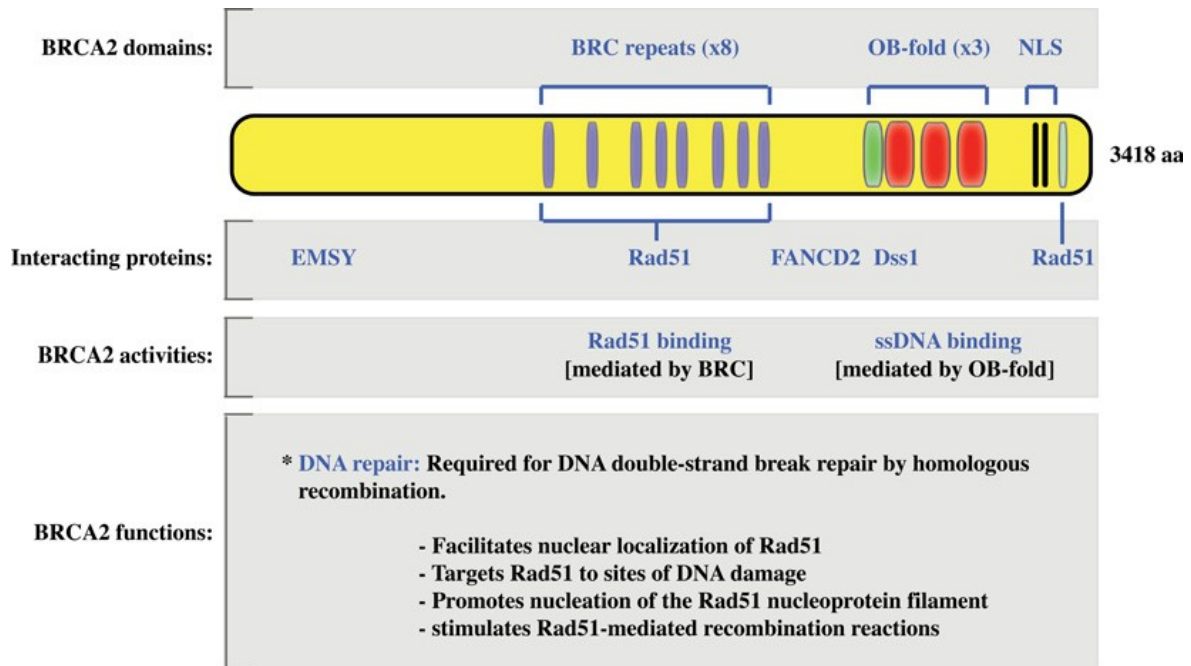


Abbildung 2, *BRCA2*, Asif *HM et al.* (12)

### 1.4.2.1 *BRCA* Mutationen

*BRCA1* und *BRCA2* sind an der Reparatur von Doppelstrangbrüchen, die mittels homologer Rekombination stattfindet, beteiligt. Bei einer Mutation kann die Reparatur der DNA nicht mehr mittels homologer Rekombination stattfinden, sondern mittels nicht-homologer End-zu-End Verknüpfung, dabei werden die Stränge unabhängig von ihrer Sequenz wieder zusammengefügt und somit ist dieser Mechanismus sehr fehleranfällig, weil dadurch genetische Informationen verloren gehen (19,20). Während der Großteil der Zellen daran zugrunde geht, sind einige mutierte Tochterzellen stabil und führen zum Entstehen einer dominanten Zelllinie, die die Fähigkeiten der autonomen Zellteilung und des metastatischen Potentials besitzen, die zwei Kennzeichen eines Karzinoms (20). Die Folge davon ist eine Disposition zur malignen Entartung von Zellen (11).

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, welche ein durchschnittliches Lebenszeitrisiko von 12% hat an Brustkrebs zu erkranken, haben Frauen mit einer *BRCA* Mutation ein viel höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken (2). Bis zu 80% beträgt das Risiko für Frauen mit einer *BRCA1* Mutation an einem Mammakarzinom im Laufe ihres Lebens zu erkranken und 45% bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen (2,13). Während der ersten 20 Jahre nach Erstdiagnose eines Mammakarzinoms besteht bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen ein Risiko von 40% und bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen ein Risiko von 26% ein zweites primäres Mammakarzinom kontralateral zu entwickeln (21).

*BRCA* Mutationsträgerinnen haben bis zum 80. Lebensjahr ein erhöhtes Lebenszeitrisiko ein Ovarialkarzinom zu entwickeln, bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen ist dies bei 44% und bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen bei 17% (21).

Auch Männer haben als *BRCA* Mutationsträger ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinome, bei *BRCA1* Mutationen ist das Lebenszeitrisiko bei 1,2% und bei *BRCA2* Mutationen bei 6,8%. Zusätzlich haben sie ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome, *Leongamornlert et al.* beschreiben, dass bei *BRCA1* Mutationsträgern das relative Risiko bei 1,8 bis 3,75 ist bis zum 65. Lebensjahr daran zu erkranken und bei *BRCA2* Mutationsträgern besteht ein 8,6-faches Risiko bis zum 65. Lebensjahr im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung daran zu erkranken (22).

Weitere *BRCA* Mutation assoziierte Karzinome sind z.B. das Tubenkarzinom, das primäre Peritonealkarzinom, das Kolorektalkarzinom (OR von 1,5 bei *BRCA1* Mutationen) und das Pankreaskarzinom (2,11).

Mehr als 3500 Mutationen des *BRCA* Gens sind identifiziert worden und nicht alle Veränderung gehen mit dem gleichen Risiko einher, abhängig von der Position der Mutation, der studierten Population, Umweltfaktoren, Lifestyle und anderen genetischen Faktoren (2).

Man schätzt, dass eine von 400 bis 800 Frauen eine Mutation des *BRCA* Gens aufweist. Die Inzidenz variiert jedoch je nach studierter Population. Diese Mutationen werden autosomal dominant vererbt, das heißt, jede erst-gradige Verwandte einer *BRCA* Mutationsträgerin hat, unabhängig vom Geschlecht, die 50%ige Chance selber ein Trägerin dieser Mutation zu sein (2).

Da die Erkrankung auf Zellebene autosomal-rezessiv ist, müssen beide Allele eines Gens mutiert sein, damit eine Erkrankung auftritt. Dies ist dann der Fall, wenn im Laufe des Lebens das zweite, gesunde Allel im Zielorgan verloren geht (11,23).

Insgesamt werden ca. 20 bis 25% aller hereditären Mammakarzinome und ca. 5% aller Mammakarzinome durch *BRCA1* und *BRCA2* Mutationen verursacht (1).

#### **1.4.2.2 Pathologie des *BRCA* positiven Mammakarzinoms**

Die histopathologischen Subtypen sind bei mehr als 80% der *BRCA* positiven Mammatumore invasiv ductale Karzinome, 2 bis 8% sind invasiv lobulär. Der medulläre Brustkrebs tritt bei weniger als 1% der sporadischen Mammakarzinome auf und bei 19% der *BRCA1* Mutationsträgerinnen. Bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen sind keine erhöhten Häufigkeiten von Karzinomarten bekannt (2).

DCIS bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen sind in etwa gleich häufig wie bei sporadischen Fällen, bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen treten sie jedoch fast nie auf (2).

Primärer bilateraler Brustkrebs kommt selten in der Allgemeinbevölkerung vor: nur 11% der Behandelten entwickeln einen kontralateralen Brustkrebs. Bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen ist das Risiko bei 40% innerhalb von 20 Jahren nach Erstdiagnose des Brustkrebses einen primären, kontralateralen zu entwickeln und bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen bei 26% (21).

Bei Frauen mit einer *BRCA1* Mutation liegt in 69% der Fälle ein triple negativer Subtyp vor (siehe Abbildung 3), verglichen mit der Allgemeinbevölkerung sind es nur 10 bis 20% der Fälle (2). Meist sind diese schlecht differenziert und treten häufig bei jüngeren Frauen auf. Aufgrund dessen wird in einigen Guidelines auch die Gentestung unabhängig von der Familienanamnese bei unter 60-jährigen TNBC Patientinnen empfohlen, da dies therapieentscheidend sein kann (24).

*BRCA2* positive Mammakarzinome sind histologisch vergleichbar mit sporadisch aufgetretenen Mammakarzinomen, mehr als 75% sind Östrogenrezeptor positiv und nur 16% sind triple negativ, jedoch sind sie meist schlechter differenziert als Sporadische (2).

Der in Abbildung 3 bezeichnete „normal-like“ Subtyp wird als weiterer molekularer Tumortyp angegeben und zeigt Ähnlichkeit mit dem normalen Brustepithel (25,26). Der immunhistochemische Status entspricht dem Luminal A Typ, welcher Östrogen- und Progesteronrezeptor positiv ist und eine niedrige proliferative Rate hat (26).

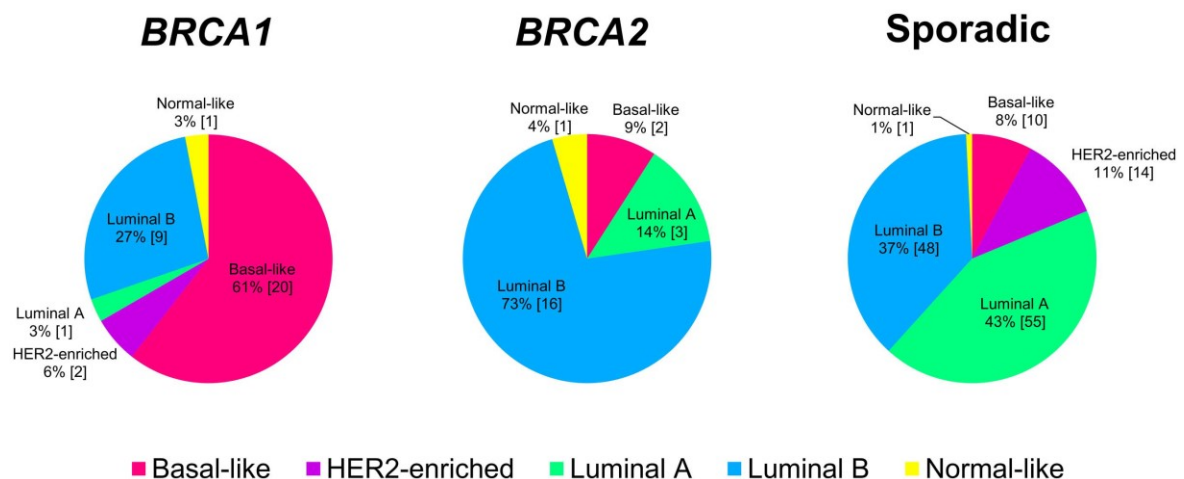


Abbildung 3, Häufigkeiten der molekularen Subtypen, *Larsen et al.* (25)

### **1.4.3 TP53-Mutation (Li-Fraumeni Syndrom)**

*TP53* ist ein Tumorsuppressorgen, welches somit die Entartung einer Zelle verhindert. Es liegt auf dem Chromosom 17. Das Li-Fraumeni Syndrom ist durch multiple Neoplasien gekennzeichnet, dazu zählen Mammakarzinome, Leukämien und Sarkome. Bei einer Mutation erkranken bis zum 30. Lebensjahr 50% an einem Mammakarzinom und 90% bis zum 60. Lebensjahr. Da diese Mutation aber selten ist, ist sie nur zu einem geringen Teil für ein genetisch-bedingtes Mammakarzinom verantwortlich (11).

### **1.4.4 PTEN-Mutation (Cowden-Syndrom)**

*PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog)* liegt auf dem langen Arm des Chromosom 10 und zählt ebenfalls zu den Tumorsuppressorgen, da es das Zellwachstum und die Apoptose reguliert. Tritt eine Mutation im *PTEN*-Gen ein, dann handelt es sich um das Cowden-Syndrom oder auch benannt als *PTEN*-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS). Der seltene autosomal-dominante Defekt führt dazu, dass vermehrt benigne und maligne Tumore in verschiedenen Organen auftreten. Des Weiteren besteht ein lebenslanges Risiko für Mammakarzinome (25 bis 50%), Schilddrüsenkarzinome (10%) und Endometriumkarzinome (5 bis 10%) (11).

### **1.4.5 STK11-Gen (Peutz-Jeghers Syndrom)**

Das *STK11*-Gen, welches auf dem Chromosom 19 liegt, führt bei Mutation zu multiplen intestinalen Polypen und perioralen Pigmentflecken der Haut und der Schleimhäute. Die Symptomatik der seltenen autosomal-dominanten Disposition zeigt sich bereits im Kindesalter. Im Laufe ihres Lebens erkranken sie mit fast vollständiger Penetranz an einem oder mehreren Karzinomen. Sie haben ein hohes Risiko für gastrointestinale Karzinome, Mammakarzinome (54%), Ovarialkarzinome, Uteruskarzinome, Zervixkarzinome und Hodenkarzinome (11,15).

### **1.4.6 Lynch-Syndrom**

Das Lynch-Syndrom, früher bekannt unter dem Namen „Hereditäres Nicht-Polyposis-Assoziiertes Kolorektales Karzinom“ (HNPCC), ist nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Kolonkarzinome und Endometriumkarzinome assoziiert, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome. Patientinnen mit einem Lynch-Syndrom sind Trägerinnen von autosomal-dominant vererbten Mutationen in einem der vier Mismatch-Repair Gene: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*. Diese sind ebenfalls

Tumorsuppressorgene, welche nicht zusammenpassende Basenpaare erkennen und diese reparieren. Etwa 1% aller Ovarialkarzinome sind durch diese Mutationen bedingt (23).

#### **1.4.7 CHEK2-Gen**

Das *CHEK2* (Cell-cycle Checkpoint Kinase) -Gen kodiert ein Protein, welches in der Zellzyklus-Regulation und Tumorsuppression involviert ist. Außerdem spielt es eine wichtige Rolle bei der Reparatur der DNA. Die 1100delC Mutation im *CHEK2*-Gen ist die häufigste gefundene Mutation in Europa. Die Deletion eines einzelnen Cytosins an Position 1100 im Exon 10 resultiert in einem Verlust der Kinase-Aktivität und erhöht somit das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms. Obwohl *CHEK2*\*1100delC Trägerinnen dazu tendieren einen Östrogenrezeptor positiven Tumor zu entwickeln, ist die Überlebensrate schlechter als bei Nicht-Trägerinnen (27).

### **1.5 Genetische Beratung**

Die genetische Beratung ist ein wichtiger Bestandteil der Gynäkologie, sowohl zur Identifikation von Risikopatientinnen für erblich bedingte Tumorsyndrome, als auch um eine risikoadaptierte Früherkennung zu ermöglichen und um eine zielgerichtete Therapie oder Nachsorge zur Verfügung zu stellen. Folgende Voraussetzungen der genetischen Diagnostik sollten gegeben sein:

- die Zuverlässigkeit des Mutationsnachweises oder -Ausschlusses muss gegeben sein
- die Mutation führt zu einem enorm erhöhten Risiko
- praktische Konsequenzen für Früherkennung und Vorsorge sollen aus der Analyse resultieren
- Früherkennungs- und Vorsorgemaßnahmen müssen einen nachweisbaren Nutzen haben
- eine Therapie für die Krankheit sollte zur Verfügung stehen
- die Möglichkeit der Inanspruchnahme einer medizinischen und psychologischen Betreuung muss gewährleistet sein (11).

Die Kosten der genetischen Untersuchung werden in Österreich von der Sozialversicherung getragen, wenn ein mögliches erbliches Risiko festgestellt wird (28). Daher gibt es Einschlusskriterien für eine molekularbiologische Testung auf *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik,

Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms gibt die folgenden Einschlusskriterien an (8).

Diese treffen zu, wenn in einer Linie der Familie

- Mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind
- Mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr
- Mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind
- Mindestens 1 Frau an Brustkrebs und an Eierstockkrebs erkrankt ist
- Mindestens 1 Frau an beidseitigem Brustkrebs vor dem 51. Lebensjahr erkrankt ist
- Mindestens 1 Frau an Brustkrebs vor dem 36. Lebensjahr erkrankt ist
- Mindestens 1 Mann an Brustkrebs und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind (8,11)

Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) geben weitere Einschlusskriterien an (29):

- Diagnose eines triple negativen Mammakarzinoms vor dem 60. Lebensjahr
- Diagnose eines Mammakarzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Diagnose eines Ovarialkarzinoms
- Diagnose eines Mammakarzinoms bei einem Mann
- Die Kombination eines Pankreaskarzinoms und/ oder Prostatakarzinoms (Gleason Score >7) mit Brustkrebs und/oder Eierstockkrebs
- Diagnose eines Mammakarzinoms jeglichen Alters bei ashkenasisch jüdischer Abstammung
- Ein kürzlich *BRCA1/2* positiv identifiziertes Familienmitglied (29)

Am Univ.-Klinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz besteht seit Ende 2006 die Möglichkeit eine genetische Beratung in der Genetikambulanz, die gemeinsam mit der Humangenetik besteht, in Anspruch zu nehmen. Es erfolgt zuerst das Beratungsgespräch, bei dem ein Familienstammbaum erstellt wird, der Aufschluss über bisherige Krebserkrankungen von Angehörigen geben soll. Der Familienstammbaum soll die Erkrankung, die Art der Verwandtschaft und das Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung beinhalten (28,30). Die Konsequenzen eines Gentests bezüglich Therapieentscheidung, Prophylaxe oder Vorsorge für die Patientin und die Angehörigen werden besprochen (30). Eine psychologische Betreuung wird den Ratsuchenden angeboten. Sofort oder nach einer

Bedenkzeit, hat die Patientin die Möglichkeit eine Blutabnahme zur genetischen Untersuchung durchführen zu lassen (28). Grundsätzlich wird die Indexpatientin, also die Ratsuchende selbst, wenn sie erkrankt ist, oder bei gesunden Ratsuchenden jene erkrankten Personen, die am nächsten verwandt sind, getestet. Die Proben werden mittels Sanger-Sequenzierung oder dem Next Generation Sequencing (NGS) analysiert, wodurch es möglich ist mehrere Gene gleichzeitig zu testen (30). Die Wartezeit auf das Untersuchungsergebnis dauert einige Wochen. Die Befundbesprechung erfolgt stets persönlich in der Genetikambulanz oder am Institut für Humangenetik (30). Erneut wird bei der Befundmitteilung eine psychologische Betreuung angeboten (28).

Sollte eine *BRCA* Mutation vorliegen, werden folgende Möglichkeiten bereits beim Beratungsgespräch erläutert:

- Intensivierte Früherkennungsuntersuchungen
- Mögliche Erweiterung der Testung auf Familienmitglieder
- Studienteilnahmen
- Mögliche Targeted Therapien
- Vorbeugende Entfernung des Brustdrüsengewebes
- Vorbeugende Entfernung der Eierstöcke und Eileiter (28)

### **1.5.1 Unklare Veränderungen, UVs**

Bei der Gentestung können Veränderungen gefunden werden, die vorerst nicht beurteilt werden können, sogenannte „unklare Veränderungen“ (UV, unclassified variants) (30). Im Allgemeinen können Sequenzveränderungen in 5 Klassen eingeteilt werden, wobei die Klasse 5 unter „definitiv pathogen“ eingeordnet wird und Klasse 1 unter „nicht pathogen“ eingeordnet wird. Dazwischen liegen „wahrscheinlich pathogen“ (Klasse 4), „unsicher“ (Klasse 3) und „wahrscheinlich nicht pathogen“ (Klasse 2). Diese Einteilung bestimmt die weitere Vorgehensweise. Trägerinnen der Varianten der Klassen 4 und 5 wird ein intensiviertes Früherkennungsprogramm empfohlen. Trägerinnen der Varianten der Klasse 3 sollten die Untersuchungen auf die Familienanamnese basieren und bei Trägerinnen der Varianten der Klassen 1 und 2 erscheint im Befund ein negatives Testergebnis, das bedeutet, dass normale Vorsorgeuntersuchungen empfohlen werden. Genauere bzw. funktionelle Analysen der UVs sind momentan Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen, um die Aussagekraft der Gentests bei prädisponierten Familien zu erhöhen (31).

## 1.5.2 Intensivierte Früherkennungsuntersuchungen

Seit 2014 besteht in Österreich die Möglichkeit, dass sozialversicherte Frauen zwischen 45 und 69 Jahren am Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilnehmen können, dabei werden sie alle zwei Jahre zur Früherkennungs-Mammographie eingeladen und automatisch schriftlich an die Untersuchung erinnert. Auch Frauen zwischen 40 und 44 Jahren und ab 70 Jahren können sich kostenlos, freiwillig für dieses Programm anmelden, ein sogenanntes Opt-in (32,33). Im Falle einer genetischen Veranlagung für Brust- oder Eierstockkrebs wird jedoch ein intensiviertes Früherkennungsprogramm empfohlen (siehe Tabelle 1). Dazu zählen sowohl die gynäkologische Untersuchung inklusive Palpation als auch Mammographie, MRT und Brustultraschall (28). Die jährliche Mammographie kann entweder simultan mit der MRT erfolgen oder abwechselnd halbjährlich durchgeführt werden. Mammographie und MRT sowie der Vaginalultraschall und die Bestimmung des Tumormarkers (CA125) sollten 5 Jahre vor dem Erstdiagnosealter eines Ovarial- oder Mammakarzinoms des jüngsten erkrankten Familienmitgliedes durchgeführt werden. Eine MRT sollte innerhalb von 3 Monaten vor einer prophylaktischen Mastektomie durchgeführt werden, um ein klinisch okkultes Mammakarzinom zu erkennen und bei stillenden Frauen frühestens 2 Monate nach dem Abstillen. Der Vaginalultraschall und die Bestimmung des Tumormarkers zeigten jedoch keinen Vorteil zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms (34).

Untersuchung	Intervall	Beginn
<b>Gynäkologische Untersuchung inkl. Palpation</b>	alle 12 Monate	mit 18 Jahren
<b>Mammographie</b>	alle 12 Monate	mit 35 Jahren
<b>MRT</b>	alle 12 Monate	mit 25 Jahren
<b>Vaginal-Ultraschall</b>	alle 12 Monate	mit 35 Jahren
<b>Tumormarker für Eierstockkrebs</b>	alle 12 Monate	mit 35 Jahren

<b>Brustultraschall</b>	-	bei Bedarf
-------------------------	---	------------

Tabelle 1, Früherkennungsprogramm, *Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, Singer et al. (28,34)*

### 1.5.2.1 Palpation

Das Abtasten der Brust ist ein wichtiger Bestandteil der Frühuntersuchung. Dazu zählen sowohl die Selbstabtastung als auch die Palpation durch einen Arzt. In beiden Fällen wird auf Größenveränderungen, auf Veränderungen der Form, der Haut und der Brustwarzen geachtet. Die Tastuntersuchung sollte ca. 3 bis 7 Tage nach der Menstruation durchgeführt werden. Die Brüste sollen kreisförmig mit unterschiedlichen Drücken entlang den Linien, wie in Abbildung 4, betastet werden. Dabei können Knoten erkannt werden, die in der Mammographie möglicherweise nicht sichtbar sind. Allerdings sollte man dies nur gemeinsam mit der Mammographie einsetzen, um ein bestmögliches Resultat zu bekommen. Durch die Kombination erhöht sich die Anzahl der entdeckten Mammakarzinome um ca. 5 bis 20%. Die regelmäßige Selbstuntersuchung dient der Bewusstseinsbildung, aber sie sollte nicht die klinische Untersuchung durch den Arzt oder die Mammographie ersetzen (11).

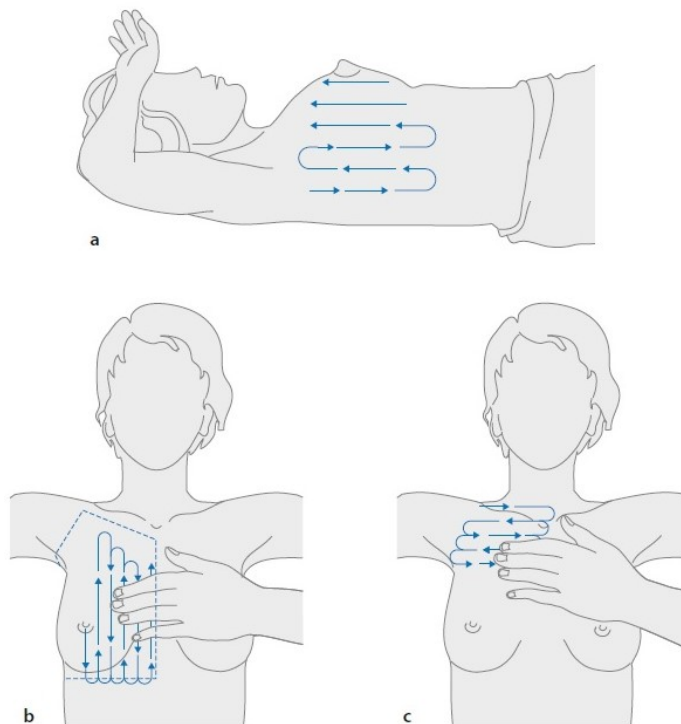


Abbildung 4, Selbstuntersuchung im Liegen (a) und im Stehen (b,c), *Kaufmann et al. (11)*

### **1.5.2.2 Mammographie**

Die Mammographie (in Kombination mit der Selbstuntersuchung und der Palpation durch den Arzt) hat sich in den 90er Jahren zur empfohlenen Screening Untersuchung für das Mammakarzinom und *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen entwickelt (35). Das Hauptziel der Brustkrebsfrüherkennung ist eine Reduktion der Morbidität und Mortalität. Prospektive Studien haben gezeigt, dass Karzinome bei *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen in einem höheren Stadium entdeckt werden. Es werden mehrere Gründe hierfür vermutet: einerseits, weil junge Frauen eine höhere Brustdichte haben, die die Erkennung von Malignomen verhindert, andererseits hat sich gezeigt, dass *BRCA1*-assoziierte Karzinome in der Mammographie schlechter detektierbar sind, weil sie unter anderem weniger Mikroverkalkungen aufweisen. Bei einem *BRCA2*-assoziiertem Karzinom vermutet man, dass die Verdopplungszeit so schnell ist, dass es wahrscheinlicher ist dieses vorher zu tasten als bei der jährlichen Mammographie zu detektieren (35). Zur Steigerung der Sensitivität wird ein MRT (Magnetresonanztomographie) empfohlen. Eine Metaanalyse ergab, dass die Sensitivität der Mammographie zwischen 25% und 59% ist, die Sensitivität der MRT zwischen 68% und 100% und nur in Kombination bei 94% liegt (35). Bei verdächtigen Veränderungen folgt eine Biopsie zur histologischen Abklärung (8,36). Die jährliche Mammographie wird in den NCCN Guidelines ab dem 30. Lebensjahr empfohlen (29) und bei *Singer et al.* ab dem 35. Lebensjahr, da eine europäische Studie ein erhöhtes Risiko für ein strahleninduziertes Brustkarzinom feststellte, wenn Mammographien bereits vor dem 30. Lebensjahr stattfinden (34,37).

### **1.5.2.3 Brust-Ultraschall**

Der Brust-Ultraschall wird meist gemeinsam mit der Mammographie eingesetzt, besonders bei Frauen mit dichtem Brustgewebe. Mit dem Ultraschall werden zwei Drittel aller Läsionen entdeckt, die man auch bei einer MRT entdecken würde. Dadurch ist eine Diagnose einer benignen Läsion wie Zyste oder Fibroadenom möglich, ohne dass eine Biopsie nötig ist (35).

### **1.5.2.4 Brust- MRT**

Die MRT der Brust erkennt Malignome unabhängig von der Dichte der Brust und Kalzifikationen. Um die Sensitivität und Spezifität zu erhöhen, wird die Untersuchung in der zweiten Zykluswoche (7. bis 11. Zyklustag) empfohlen. Mittels Kontrastmittel kann eine verstärkte Vaskularisation sowie eine peritumorale Inflammation erkannt werden, da

Karzinome früher das Kontrastmittel aufnehmen und auch früher wieder ausschwemmen als normales Gewebe. Bei keiner Kontrastmittelaufnahme ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ein invasives Karzinom auszuschließen (35).

Eine MRT ist kontraindiziert bei Personen mit Metall-Implantaten und die Kontrastmittelgabe bei Personen mit Niereninsuffizienz, da sehr selten die Möglichkeit besteht, dass bei niereninsuffizienten Patientinnen eine nephrogene systemische Fibrose durch das Kontrastmittel auftritt (35).

### **1.5.3 Prophylaktische Mastektomie**

Die prophylaktische Entfernung beider Brustdrüsen reduziert das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um über 90% (11,23,38). In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass sowohl die prophylaktische Mastektomie als auch die kontralaterale Mastektomie bei bereits Erkrankten das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken deutlich reduziert (39–41). Auf die Operationsarten wird im Kapitel 1.7.2 näher darauf eingegangen. Besonders nachdem im Mai 2013 veröffentlicht wurde, dass sich Angelina Jolie einer vorsorglichen Mastektomie auf Grund einer *BRCA1*-Mutation unterzog, stieg die Anzahl der genetischen Beratungen und vorsorglichen Operationen. Der sogenannte „Angelina Effekt“ trat ein (42).

### **1.5.4 Prophylaktische Adnexektomie**

Die prophylaktische Entfernung der Eileiter und Eierstöcke reduziert das Risiko eines Ovarialkarzinoms um 97% und senkt in manchen Studien das Brustkrebsrisiko um 50%, wenn sie vor dem 50. Lebensjahr durchgeführt wird. Auch das Risiko eines Zweitkarzinoms der bereits betroffenen Brust wird um 30 bis 50% gesenkt (11). Im Vergleich zu Frauen mit intensivierten Früherkennungsuntersuchungen, haben Frauen mit einer prophylaktischen Adnexektomie ein besseres Gesamtüberleben gezeigt (43).

Das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken unterscheidet sich bei *BRCA1* und *BRCA2* Mutationen. Bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen ist das lebenslängliche Risiko bei 40 bis 60% und bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen bei 20% (44). *BRCA1* Mutationsträgerinnen haben nicht nur ein erhöhtes Risiko an Eierstockkrebs zu erkranken, sondern auch früher daran zu erkranken als *BRCA2* Mutationsträgerinnen. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen ist 50 Jahre und das Risiko daran zu erkranken beginnt mit 35 Jahren und steigt kontinuierlich. Bei *BRCA2*-Trägerinnen ist das durchschnittliche Alter bei 60 Jahren und das Risiko beginnt

mit 50 Jahren (23). Generell empfiehlt man den Frauen nach erfülltem Kinderwunsch oder frühestens ab dem 40. Lebensjahr die Adnexektomie durchführen zu lassen (8,23).

Die Adnexektomie wird laparoskopisch durchgeführt und zählt zu den Verfahren mit einem geringen Komplikationsrisiko. Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie sofort in die Menopause versetzt werden, mit all den einhergehenden Symptomen wie Hitzewallungen, Herzrasen, Stimmungsschwankungen, Scheidentrockenheit, verminderte Libido und Osteoporose (23).

Da diese prophylaktische Maßnahme das Krebsrisiko nicht komplett eliminiert, ist es weiterhin nötig, gynäkologische Kontrolluntersuchungen durchzuführen. Unter anderem besteht trotz Adnexektomie ein Risiko von 1,2 bis 1,7% ein primäres Peritonealkarzinom zu entwickeln (23).

### **1.5.5 Früherkennungsmaßnahmen bei Männern**

Die Früherkennungsmaßnahmen sind bei *BRCA1/2* positiven Männern gemäß den National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinien folgende:

- Monatliche Selbstabtastung der Brust ab dem 35. Lebensjahr
- Klinische Untersuchung bzw. Palpation durch den Arzt ab 35 Jahren alle 12 Monate
- Prostatakrebs Screening für *BRCA2* Mutationsträgern ab 40 Jahren empfohlen und bei *BRCA1* Mutationsträgern ab 40 Jahren in Erwägung zu ziehen (29,45)

## **1.6 Therapien des Mammakarzinoms**

### **1.6.1 Operationen**

Hauptziel der Operation ist das Entfernen des Tumors im Gesunden. Die Technik der operativen Behandlung hängt von der Lokalisation, Größe des Tumors und von der Brustgröße ab (11).

#### **1.6.1.1 Brusterhaltende Therapie**

Die brusterhaltende Therapie beinhaltet ein komplettes Entfernen des Tumors mit tumorfreiem Resektionsrand unter Berücksichtigung der Kosmetik. Gemeinsam mit der adjuvanten Radiotherapie gilt sie als Goldstandard für Patientinnen in einem frühen Stadium des Brustkrebses. Bei Patientinnen in einem frühem Karzinomstadium hat die alleinige Mastektomie keinen Überlebensvorteil gegenüber der brusterhaltenden Therapie in

Kombination mit einer Strahlentherapie. Bei Frauen mit einer ungünstigen Tumor-Brust-Relation kann zuvor eine präoperative Chemotherapie stattfinden, um den Tumor zu verkleinern (46).

Das kosmetische Ergebnis ist stark von der Größe des entfernten Tumors und von der Lokalisation des Tumors abhängig. Ein schlechteres Resultat entsteht bei großen Tumoren, welche zentral, im mittleren oder unteren Pol entfernt werden. Aus diesem Grund haben sich „onkoplastische“ Techniken entwickelt, welche die Entfernung größerer Brustgewebismengen erlauben und dabei die Risiken für ein schlechtere kosmetische Ergebnisse senken. Diese Techniken beanspruchen weniger Zeit als große Rekonstruktionen (46).

### **1.6.1.2 Mastektomie**

Eine Mastektomie sollte bei Patientinnen angestrebt werden, bei denen eine Tumorektomie nicht im Gesunden möglich ist. Eine Mastektomie soll gemäß den S3-Leitlinien bei den folgenden Indikationen durchgeführt werden:

- inkomplette Entfernung des Tumors (inklusive intraductale Komponente), auch nach Nachresektion
- inflammatorisches Mammakarzinom (in der Regel auch bei pathologischer Komplettremission)
- bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei absoluter Indikation zur Bestrahlung
- Wunsch der aufgeklärten Patientin (8)

In den Kapiteln 1.7.2.2.3 und 1.7.2.2.4 wird über die Mastektomie als Haut-sparende und Nippel-sparende Mastektomie im Rahmen einer *BRCA* Veränderung näher eingegangen.

### **1.6.2 Strahlentherapie**

Nach einer brusterhaltenden Therapie ist die Nachbestrahlung Bestandteil des Behandlungskonzeptes, da diese Kombination bei frühen Stadien den gleichen Überlebensvorteil wie eine alleinige Mastektomie hat (46). Bei negativen Lymphknoten wird auf die Bestrahlung der Lymphabflussbahn verzichtet (47). Je nach klinischer Situation kann allerdings auch die Notwendigkeit einer Bestrahlung der axillären Lymphbahnen und Thoraxwand gegeben sein (8,13). Eine postoperative Strahlentherapie der Brustwand senkt nach einer Mastektomie das Risiko eines Rezidivs und verbessert bei lokal fortgeschrittenen und Lymphknoten-positiven Karzinomen das Gesamtüberleben (8).

Die Strahlentherapie wird vier bis sechs Wochen nach Operation durchgeführt (47). Auf eine Strahlentherapie kann nach individueller Beratung und in ausgewählten klinischen Situationen verzichtet werden (8).

### **1.6.3 Chemotherapie**

Eine Chemotherapie kann vor einer Operation (neoadjuvant) oder nach einer Operation (adjuvant) durchgeführt werden. Das Gesamtüberleben ist bei beiden Verfahren gleichwertig, sofern die gleichen Chemotherapeutika, die gleiche Dosis und Zyklenzahl appliziert wird (8). Eine neoadjuvante Chemotherapie wird angewendet, um große Tumoren zu verkleinern und eine brusterhaltende Therapie zu ermöglichen. Außerdem werden neoadjuvante Chemotherapien bei jüngeren Patientinnen angewendet, die einen aggressiven Tumor haben. Eine adjuvante Chemotherapie ist je nach Tumorbiologie und Risikoprofil indiziert. Dafür werden unter anderem Anthrazykline, Cyclophosphamide und taxanhaltige Chemotherapeutika verwendet (5). Auf die einzelnen Therapieschemata soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, aber je nach Subtyp werden unterschiedliche Therapieschemata angeführt, beim triple negativen Mammakarzinomen erhöhen zum Beispiel Platinsalze unabhängig vom *BRCA* Status die pathohistologische Komplettremissions-Rate (pCR) (8). Eine pathohistologische Komplettremission ist ein Fehlen von Karzinomzellen in Gewebeproben nach einer Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie und somit das Ziel einer neoadjuvanten Therapie (48).

### **1.6.4 Anti-Hormontherapie**

Das Wachstum einiger Mammakarzinomzellen wird von Östrogen- und Progesteronrezeptoren reguliert. Daher kann man Hormonrezeptor positive Mammakarzinome mit einer Unterbrechung der Östrogen- und Progesteronzufuhr behandeln. Bei prämenopausalen Frauen verwendet man unabhängig vom *BRCA* Status SERMs (selektive Östrogenrezeptormodulatoren), wie zum Beispiel Tamoxifen und zusätzlich eventuell GnRH-Agonisten (Gonadotropin Releasing Hormon) zur ovariellen Suppression. Auch die Kombination von GnRH-Agonisten und Aromatase-Inhibitoren kommt bei prämenopausalen Frauen mit aggressiveren Tumoren zur Anwendung. Bei postmenopausalen Frauen verwendet man SERMs und zusätzlich eventuell Aromatase-Inhibitoren und SERDs (selektive Östrogenrezeptor Downregulatoren) (5,49).

### 1.6.5 Zielgerichtete Therapie

Es existieren viele zielgerichtete Therapien. Einige davon basieren auf eine Antikörperbindung. Vertreter sind zum Beispiel Trastuzumab und Pertuzumab, monoklonale Antikörper, die bei *HER2* positiven Tumoren unabhängig vom *BRCA* Status eingesetzt werden. Diese greifen nur jene Krebszellen an, die *HER2* Rezeptoren exprimieren, welche mittels Immunhistochemie oder In-Situ Hybridisierung nachgewiesen werden (5,8).

### 1.6.6 Therapie bei triple negativem Karzinom

15% aller Mammakarzinome sind triple negativ, das heißt, sie weisen weder Hormonrezeptoren auf noch eine *HER2* Überexpression und sind daher mit einem schlechteren Outcome assoziiert als die anderen Subtypen. 15 bis 20% aller TNBCs treten bei *BRCA* Mutationsträgerinnen auf. Sie sind meist niedrig differenziert und haben ein höheres Risiko für Metastasen (24). Es wird eine neoadjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklin und Taxan empfohlen. Außerdem wurde nachgewiesen, dass eine zusätzlich Anwendung mit Carboplatin die pCR Rate in Axilla und Brust verbessert. Die weitere Therapie beinhaltet eine Operation der Brust und wenn nötig, eine adjuvante Therapie, eventuell eine Bestrahlung (50).

2019 wurde in Österreich ein vielversprechendes Medikament für ein metastasiertes triple negatives Mammakarzinom zugelassen: Atezolizumab. Dieses ist ein PD-L1 Immuncheckpointinhibitor, welches in den PD1/ PD-L1 Signaling-Pathway eingreift und damit das Tumorwachstum reduzieren kann. Allerdings zeigt sich diese Wirkung erst in Kombination mit dem Chemotherapeutikum nab-Paclitaxel. Indikationen dafür sind PD-L1 positive metastasierte triple negative Mammakarzinome (51,52).

### 1.6.7 Therapie bei *HER2* positivem Karzinom

Der *HER2* Status wird mittels Immunhistochemie oder mit In-Situ-Hybridisierung nachgewiesen. Als *HER2* positiv wird es dann bezeichnet, wenn die Protein-Überexpression einen Score 3+ hat oder eine Genamplifikation nachgewiesen wird. Dies gilt als Voraussetzung für das nachfolgende Therapie-Schema (8). Bei *HER2* positivem Brustkrebs erfolgt zumeist ein neoadjuvante Therapie mit Anthrazyklin gefolgt von einer taxanhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab (8,53), welches im Jahr 2018 zugelassen wurde (54). Trastuzumab und Pertuzumab sind Antikörper, die an die *HER2* Rezeptoren binden und die Überexpression und somit die

vermehrte Zellteilung verhindern. Durch die Kombination mit der Chemotherapie werden die Überlebensrate und das krankheitsfreie Überleben verbessert (53). In 50 bis 70 % der Fälle kommt es unter dieser neoadjuvanten Therapie sogar zur pathohistologischen Komplettremission, das heißt, dass weder in den Lymphknoten noch in der Brust ein invasives Karzinom mehr nachzuweisen ist (47). Die adjuvante Einnahmedauer von Trastuzumab und Pertuzumab sollte ein Jahr betragen (8,53).

### **1.6.8 Therapie bei Hormonrezeptor positivem Karzinom**

Bei Tumoren, die Hormonrezeptoren für Östrogen und/oder Progesteron exprimieren, wird nach der Brust-Operation eine antihormonelle Behandlung empfohlen. Die Anti-Hormontherapie hat den Zweck die östrogen- und/oder progesteronabhängige Stimulation der neoplastischen Zellen zu verhindern. Dies kann durch mehrere Möglichkeiten erreicht werden: entweder man blockiert die Produktion der Hormone oder man blockiert die Östrogen Interaktion mit den Tumorzellen. Die Produktion der Hormone kann man durch eine Adnexektomie verhindern, sowie durch eine adjuvante Therapie mit GnRH-Analoga oder durch Aromatase-Inhibitoren inhibieren. Die Deaktivierung der Östrogenrezeptoren erfolgt mit SERMs oder SERDs (49).

Der wohl bekannteste Vertreter der SERMs ist Tamoxifen. Er wirkt östrogen-antagonistisch bei Hormonrezeptor positiven Brustkrebszellen, agonistisch bei Knochenzellen und teilweise agonistisch an Endometriumzellen, wodurch sich auch das erhöhte Risiko für Endometriumkarzinome erklärt. Außerdem besteht bei der Therapie mit Tamoxifen ein erhöhtes thrombembolisches Risiko. Ein Oxford Review von mehreren randomisierten Studien ergab, dass die adjuvante Therapie mit Tamoxifen das Risiko für ein erneutes Auftreten des Tumors um 41% senkt und das Risiko auf Grund des Mammakarzinoms zu versterben um 34% senkt (49). Die Dosierung von Tamoxifen beträgt 20mg pro Tag und sollte für mindestens fünf Jahre oral verabreicht werden (5,13,49).

Ein Vertreter der SERDs ist Fulvestrant, ein Antiöstrogen, welches monatlich intramuskulär injiziert wird. Fulvestrant ist im metastasierten Setting zugelassen nach der Behandlung mit Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitoren und wirkt besser bei postmenopausalen Frauen (49).

Grundsätzlich gibt es verschiedene Therapieschemata je nach Menopausenstatus (8). Bei prämenopausalen Frauen besteht die Therapie aus Tamoxifen und einer medikamentösen Ovarsuppression mit GnRH-Analoga. Bei postmenopausalen Frauen sollte die Therapie je

nach Risikosituation Tamoxifen oder einen Aromatase-Inhibitor beinhalten, welcher die Umwandlung von Androgenen in Östrogenen verhindert, die bei postmenopausalen Frauen hauptsächlich in Leber, Muskel und Fett stattfindet (5,49).

## **1.7 Therapie des *BRCA*-assoziierten Mammakarzinoms**

Sowohl die operative Therapie des *BRCA*-assoziierten Mammakarzinoms als auch die medikamentöse Therapie richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom (8). Die Therapieplanung ist abhängig von folgenden Kriterien: Tumorgroße, Karzinom-Typ, Grading, Lymphknotenstatus, Östrogen- und Progesteronstatus, *HER2* Status, Alter und Menopausenstatus (11,13).

### **1.7.1 Vielversprechende gezielte Therapiemöglichkeiten**

Bei einer randomisierten Studie hat sich herausgestellt, dass bei metastasierten *BRCA*-assoziierten Karzinomen eine Chemotherapie mit Carboplatin zu einem besseren Therapieansprechen und progressionsfreien Überleben führt als mit Docetaxel (24).

Weitere Therapiemöglichkeiten bei metastasierten *BRCA*-assoziierten Karzinomen sind PARP-Inhibitoren, welche die Wirkung des Enzyms Poly-ADP Ribose Polymerase hemmen. Normalerweise helfen sie bei der Reparatur der Zellen. Werden diese jedoch gehemmt, tritt bei der Krebszelle die sogenannte „synthetische Letalität“ ein, was besonders dann auftritt, wenn *BRCA* Mutationen vorhanden sind (24). Seit Kurzem ist der PARP-Inhibitor Olaparib nicht nur für Eierstockkrebs, sondern auch für einen *HER2*-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit *BRCA* Mutation zugelassen (55).

### **1.7.2 Operationen**

Das chirurgische Management des Brustkrebses hat sich in den letzten 40 Jahren kontinuierlich verändert. Die ästhetische Zufriedenheit von Brustkrebspatientinnen gepaart mit der onkologischen Sicherheit ist heute das Ziel des modernen Brustchirurgen (46).

#### **1.7.2.1 Brusterhaltende Therapie**

Bei *BRCA* positiven Patientinnen werden brusterhaltende Therapien nur auf Wunsch der Patientinnen gemacht. Die Lokalrezidivrate mit adjuvanter Bestrahlung beträgt 20 bis 25%, somit ist eine Mastektomie mit einer Lokalrezidivrate von 5 bis 6% der brusterhaltenden Therapie überlegen (56). Dennoch kann eine brusterhaltende Therapie in Erwägung

gezogen werden, wenn die zu operierende Brust nicht zu klein ist, die Brust-Tumor-Relation günstig ist und der Tumor weder Haut noch Muskulatur infiltriert hat. Intensivierte Vorsorgeuntersuchungen sind danach jedoch unerlässlich, um rechtzeitig Rezidive erkennen zu können (5).

### **1.7.2.2 Totale Mastektomie und „konservative“ Mastektomie**

Wie bereits im Kapitel 1.6.1.2 erwähnt, sollte eine Mastektomie angestrebt werden, wenn eine brusterhaltende Therapie keine adäquate Entfernung und kein gutes kosmetisches Resultat garantieren kann (46). Zusätzlich werden diese Methoden auch für prophylaktische Mastektomien angewendet, um hereditäre Mammakarzinome zu verhindern, da die prophylaktische Entfernung beider Brustdrüsen das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um über 90% reduziert (11,23,38). Es gibt verschiedene chirurgische Methoden eine Mastektomie durchzuführen (46).

#### ***1.7.2.2.1 Radikale Mastektomie***

Bei dieser Methode werden der Brustdrüsenkörper, die darüberliegende Haut, die Pektoralismuskeln, die ipsilateralen axillären Lymphknoten und das axillare Fettgewebe en bloc entfernt (5,57). Die radikale Mastektomie führt häufig zu Einschränkungen der Bewegungen von Schulter und Arm und zu Lymphödemen von Arm und Hand. Da diese Methode keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu anderen Mastektomie Methoden zeigte, wird sie im klinischen Alltag nicht mehr praktiziert (5).

#### ***1.7.2.2.2 Modifizierte radikale Mastektomie***

Bei dieser Technik wird das Brustgewebe, samt Haut und Nippel-Areola-Komplex entfernt (5,46). Diese Methode ist unabhängig vom *BRC A* Status und dann indiziert, wenn der Tumor bereits die Haut befallen hat oder sehr nahe an der Haut ist (46). Im Gegensatz zur hautsparenden und nippelsparenden Mastektomie wird diese Methode nur in Ausnahmefällen als Prophylaxe verwendet, deshalb wird hier nicht näher darauf eingegangen (57).

#### ***1.7.2.2.3 Hautsparende Mastektomie***

Bei der hautsparenden Mastektomie (skin-sparing mastectomy, SSM) und der nippelsparenden Mastektomie (nipple-sparing mastectomy, NSM) werden sowohl die

onkologische Sicherheit als auch ein ästhetisch ansprechendes Resultat mit einer Sofortrekonstruktionen angestrebt.

Bei der SSM wird das Brustgewebe samt Nippel-Areola-Komplex entfernt, der Hautmantel wird belassen. In Kombination mit einer sofortigen Rekonstruktion mit Eigengewebe oder Implantaten ergeben sich gute kosmetische Resultate. Eine Bestrahlung, Rauchen, Diabetes und Adipositas können das Risiko einer Nekrose und Infektion der Haut erhöhen und somit das kosmetische Resultat gefährden, da ein Implantatverlust möglich ist (46).

#### ***1.7.2.2.4 Nippelsparende Mastektomie***

Bei der nippelsparenden Mastektomie wird das Brustgewebe entfernt, wobei der Nippel-Areola-Komplex erhalten bleibt. Diese Methode ist nicht indiziert bei großen Tumoren oder bei Tumoren, die nahe am Nippel-Areola-Komplex oder zentral lokalisiert sind (46,57). Es gibt mehrere Inzisionsmöglichkeiten, die je nach Klinik und Chirurgen favorisiert werden. Dazu zählen circumareolare Inzisionen, periareolare Inzisionen, nippelkreuzende Inzisionen, inferolaterale und inframammäre Inzisionen. In einigen Studien waren die Komplikationsraten besser bei jenen Inzisionen, die entfernt vom Nippel lagen (inferolateral und inframammär) (58). Eine Tumordinfiltration des Nippel-Areola-Komplex muss mittels retromamillären Schnellschnitts intraoperativ ausgeschlossen werden. Sollten Karzinomzellen detektiert werden, muss der Nippel-Areola-Komplex ebenfalls entfernt werden, da sonst keine Entfernung des Tumors im Gesunden möglich ist (R0 Resektion). Mögliche Komplikationen sind eine partielle oder totale Nekrose des Nippel-Areola-Komplexes, Wundinfektionen, Verlust der Sensibilität, Hautverlust oder Implantatverlust (46,57). Präoperative Bestrahlung, Adipositas, Rauchen und BH-Größen größer als C zeigten in einigen Studien ebenfalls mehr Komplikationsraten (58). Bei Frauen mit großen Brüsten oder einer starken Ptosis wird im Rahmen der Rekonstruktion eine Reduktionsmastopexie, also eine Straffung der Brust und bei Bedarf eine Verkleinerung der Brust durchgeführt, allerdings besteht hier ein erhöhtes Risiko für Nekrosen des Nippel-Areola-Komplexes (59).

Die nippelsparende Mastektomie führt zu einer 90%igen Reduktion der Brustkrebsentwicklung, zu einem besseren ästhetischen Ergebnis mit wenigen Narben und somit zu einer besseren Patientenzufriedenheit (58).

### **1.7.2.3 Rekonstruktion**

Die Brust kann entweder mit Eigengewebe oder mit Implantaten rekonstruiert werden (5,60). Welche Methode verwendet wird, ist unter anderem vom Körpertyp abhängig und davon, ob die Patientin eine Bestrahlung bekommen hat oder noch bekommen wird, ob unilateral oder bilateral rekonstruiert werden muss. Risikoreduktion, Symmetrie und Steigerung des Körpergefühls sind Hauptziele der Rekonstruktion (60).

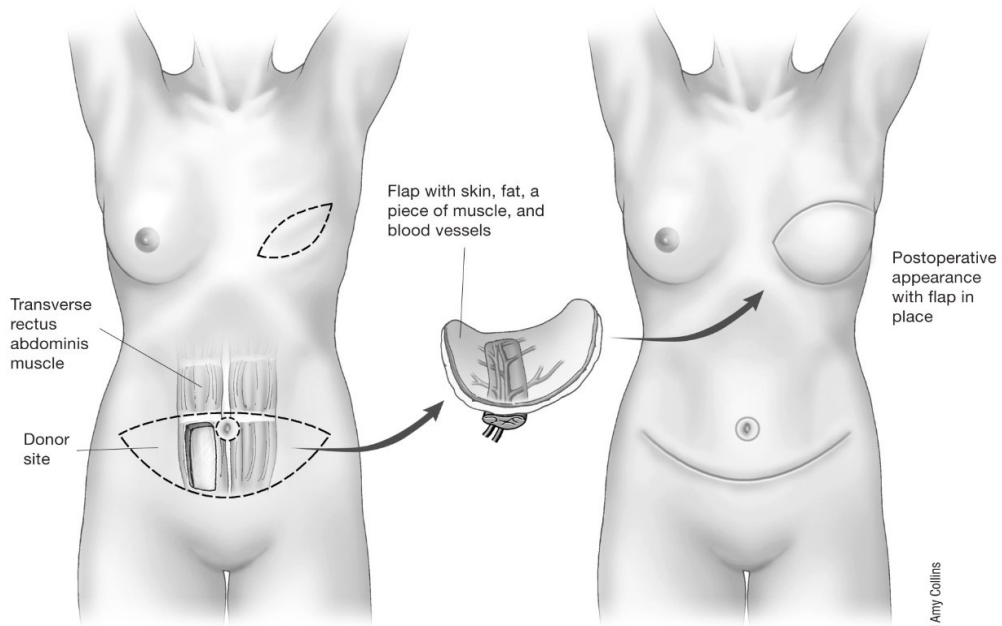
#### ***1.7.2.3.1 Implantatrekonstruktion***

Besonders in den USA werden häufig Silikon-Implantate verwendet, weil keine mikrochirurgischen Techniken nötig sind und sowohl die Operation als auch die Hospitalisation kürzer und somit billiger sind als die Rekonstruktion mit autologem Gewebe. Da es verschiedenste Silikon-Implantate gibt, werden sie nach Inhalt (Silikongel oder Kochsalzlösung), Oberfläche (rau oder glatt) und nach der Form (rund oder anatomisch) unterteilt. Silikongel als Inhalt wirkt viel natürlicher als eine Kochsalzlösung, da es eine weichere Konsistenz besitzt (60). Die Rekonstruktion kann sofort im Rahmen der Mastektomie erfolgen oder nach Abschluss der adjuvanten Therapie (zweizeitige Rekonstruktion). Im Falle einer bereits durchgeführten oder bevorstehenden Bestrahlung sollten Implantate vermieden werden, da es häufiger zu Komplikationen wie Infektionen, Implantatrupturen, Wundheilungsstörungen etc. kommen kann (60).

#### ***1.7.2.3.2 Eigengewebstrekonstruktion***

Für die Eigengewebstrekonstruktion kommen gestielte oder freie Lappen in Frage. Gestielte Lappen haben noch eine eigene Blutversorgung, freie Lappen benötigen eine mikrovaskuläre Anastomose, um mit Blut versorgt zu werden. Am häufigsten wird das Gewebe vom Unterbauch verwendet. Gewebe vom Rücken, Oberschenkel, Flanke und Gesäß können ebenso verwendet werden. Der TRAM-Lappen (transvers rectus abdominis myocutaneous - Lappen), bestehend aus Haut, subkutanem Fett und dem Musculus rectus abdominis, wird als gestielter oder freier Lappen zur Brustregion verlagert (siehe Abbildung 5) (60). Der DIEP-Lappen (deep inferior epigastric perforator - Lappen) lässt den Musculus abdominis intakt und besteht somit aus Haut- und Fettgewebe, welches jedoch mikrochirurgische Gefäßanschlüsse an die thorakodorsalen Gefäßnervenbündel oder an die Vasa thoracicae internaen benötigt (siehe Abbildung 6). Beim Latissimus dorsi Lappen wird am Rücken eine Hautspindel entnommen, welche dann transaxillär nach vorne auf die Brustwand verlagert wird (siehe Abbildung 7) (5).

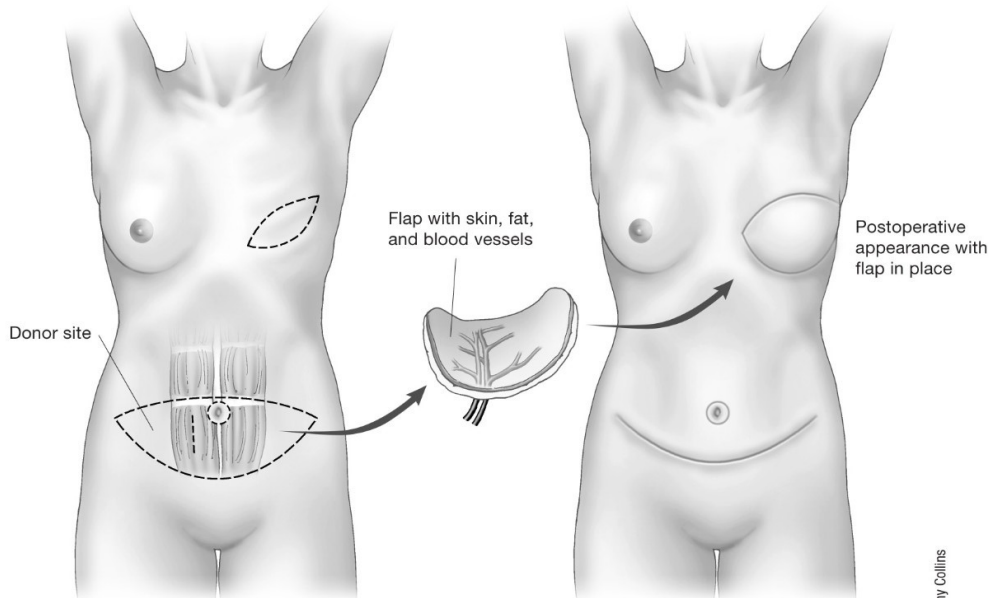
### Transverse rectus abdominis muscle or TRAM flap



The illustration above depicts a free flap, in which the tissue is cut free from its original location and reattached in the chest area.

© Sam and Amy Collins

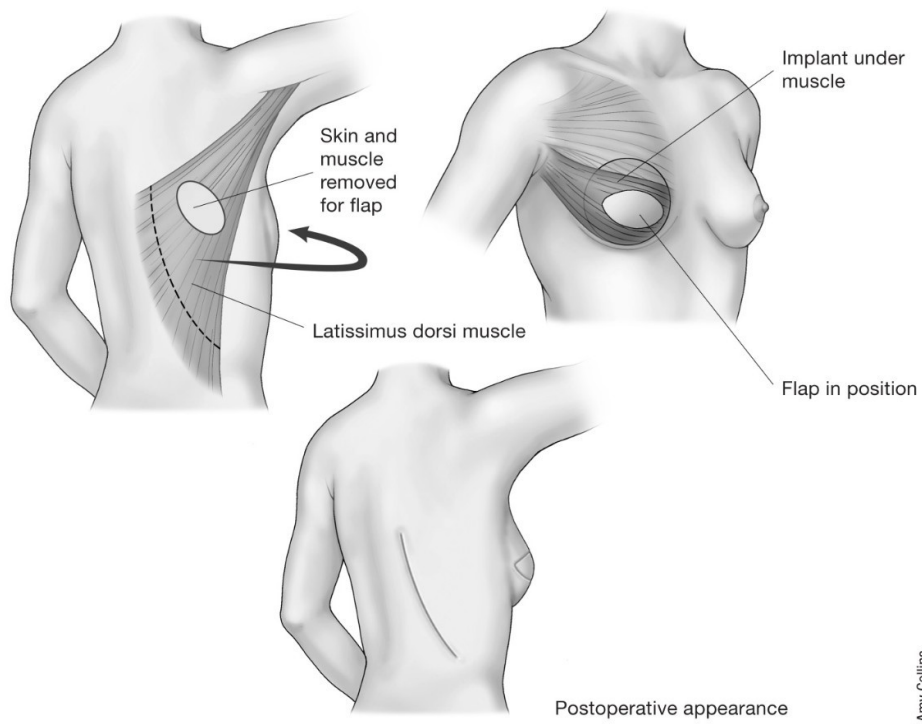
Abbildung 5, TRAM-Lappen-Rekonstruktion; *American Cancer Society* (61)



### Deep inferior epigastric artery perforator or DIEP flap

© Sam and Amy Collins

Abbildung 6, DIEP-Lappen-Rekonstruktion; *American Cancer Society* (61)



© Sam and Amy Collins

### Latissimus dorsi muscle or LAT flap

Abbildung 7, Latissimus dorsi - Lappen- Rekonstruktion, *American Cancer Society* (61)

## **2 Methoden**

### **2.1 Datensammlung**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Datenauswertung von Patientinnen der Genetikambulanz der Univ. Frauenklinik Graz in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik Graz durchgeführt. Die Anzahl der Beratungen ergaben sich durch die Krankengeschichten der Patientinnen und Ratsuchenden zwischen 1.1.2007 und 31.12.2018. Die Genetikambulanz findet einmal wöchentlich statt. Dabei wurden Ratsuchende, Erkrankte und Angehörige durch einen Facharzt für Humangenetik im Beisein einer gynäkologisch-tätigen Kollegin hinsichtlich erblicher Krebserkrankungen beraten und aufgeklärt. Im Rahmen des Erstgesprächs wurde ein Familienstammbaum erstellt und ermittelt, ob eine Indikation zur Testung vorliegt. Wenn die Einschlusskriterien (siehe Kapitel 1.5 „Genetische Beratung“) erfüllt wurden, wurde eine genetische Testung mittels Blutabnahme durchgeführt, sofern dies nach dem Beratungsgespräch noch gewünscht wurde. Idealerweise wird die Indexpatientin, also entweder die Ratsuchende selbst oder bei gesunden Ratsuchenden jene erkrankten Personen, die am nächsten verwandt sind, getestet, da bei einem negativen Testergebnis unnötige Testungen von Kindern und Kindeskindern vermieden werden können..

### **2.2 Erhobene Daten**

Alle Kontakte mit Ratsuchenden in der Genetikambulanz wurden dokumentiert. Bei Ratsuchenden wurden klinische Merkmale aus medizinischen Aufzeichnungen extrahiert, wobei nicht alle Frauen an der Frauenklinik Graz therapiert wurden. Bei erkrankten Ratsuchenden, die nicht an der Frauenklinik Graz behandelt wurden, lagen zur Erkrankung Anamnesedaten vor. Merkmale der Erkrankten umfassten das Alter, das Geschlecht und die Familienanamnese. Bei Diagnose eines Mammakarzinoms wurde das klinische Stadium (Tumorgröße, Lymphknotenstadium) und histologische Merkmale wie Subtyp (Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor – und *HER2*-Status), Proliferationsindex (Ki-67) und Tumorgrad erfasst. Zusätzlich wurde das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms und ob eine Adnexektomie oder eine prophylaktische Mastektomie durchgeführt wurde, erfasst. Die Auswertungen der *BRCA* Mutationen bei Ovarialkarzinomen und die Auswertungen anderer Gene der erfolgten NGS Testungen stellen eine eigene Arbeit dar.

## **2.3 Kernfragen**

Ziel der Studie war es die Beratungen zwischen 1.1.2007 und 31.12.2018 hinsichtlich Personenverteilung, Testungen, Testergebnissen und Erkrankungen auszuwerten.

Folgende Fragestellungen zählen zu den Hauptzielgrößen:

- Wie hoch war die Gesamtanzahl der Beratungen?
- Wie viele wurden insgesamt getestet?
- Wie war die Verteilung der Beratungen bei Frauen und Männern?
- Wie alt waren die Patientinnen bei der Testung?
- Wie war die Verteilung der Gesunden und Erkrankten?
- Wie war die Verteilung der positiven und negativen Testergebnisse?
- Wie viele *BRCA1* und *BRCA2* Mutationen gab es?
- Wie viele andere Mutationen wurden getestet?
- Wie hoch war die Rate an UVs?
- Wie viele Mammakarzinome waren *BRCA1/2* positiv?
- Welche Subtypen hatten die *BRCA1/2* positiven Mammakarzinome?
- Wie viele prophylaktischen Operationen wurden durchgeführt?
- Wie war die Erkrankungsrate bei Männern?

## **2.4 Statistische Auswertung und Textverarbeitung**

Die deskriptive statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2016. Absolute und relative Häufigkeiten, sowie Mittelwerte und Spannweiten wurden damit berechnet. Die Diagramme wurden ebenfalls mit Excel erstellt.

Microsoft Word 2016 diente als Programm zur Texteingabe und Textverarbeitung. Die Literatur wurde mit Zotero (Version 5.0.71) verwaltet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Anzahl der Beratungen

Vom 1.1.2007 bis 31.12.2018 haben insgesamt 1905 Personen an einer Beratung teilgenommen, wobei bei 70% eine Blutabnahme durchgeführt wurde. Somit wurden 1325 Blutproben auf erbliche Tumorsyndrome untersucht.

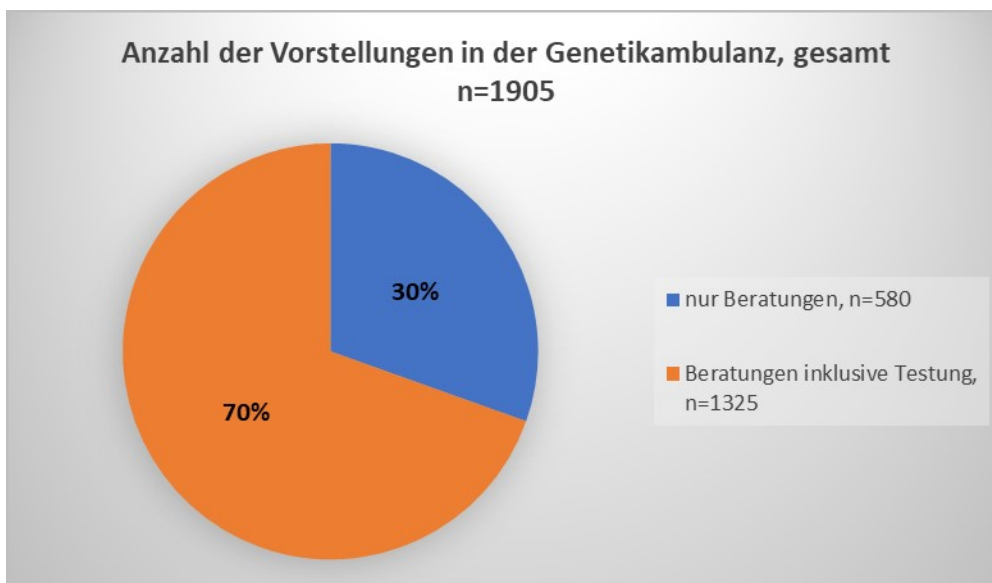


Abbildung 8, Anzahl der Vorstellungen in der Genetikambulanz

Die Anzahl der Beratungen nahm stetig zu, wobei eine besonders starke Zunahme im Jahr 2013 mit 187 Beratungen zu sehen ist (siehe Tabelle 2 und Abbildung 9). In den Jahren 2007 bis 2012 wurden im Durchschnitt 85,5 Personen pro Jahr beraten. In den Jahren 2013 bis 2018 wurden durchschnittlich 232 Personen pro Jahr beraten, dies entspricht der 2,7-fachen Menge im Vergleich zu den Jahren davor. Auf die gestiegene Anzahl der Beratungen wird weiter unten eingegangen.

Jahr	Anzahl der Beratungen	Jahr	Anzahl der Beratungen
2007	69	2013	187
2008	77	2014	229
2009	82	2015	247
2010	82	2016	238
2011	100	2017	250
2012	103	2018	241

Tabelle 2, Anzahl der Beratungen pro Jahr

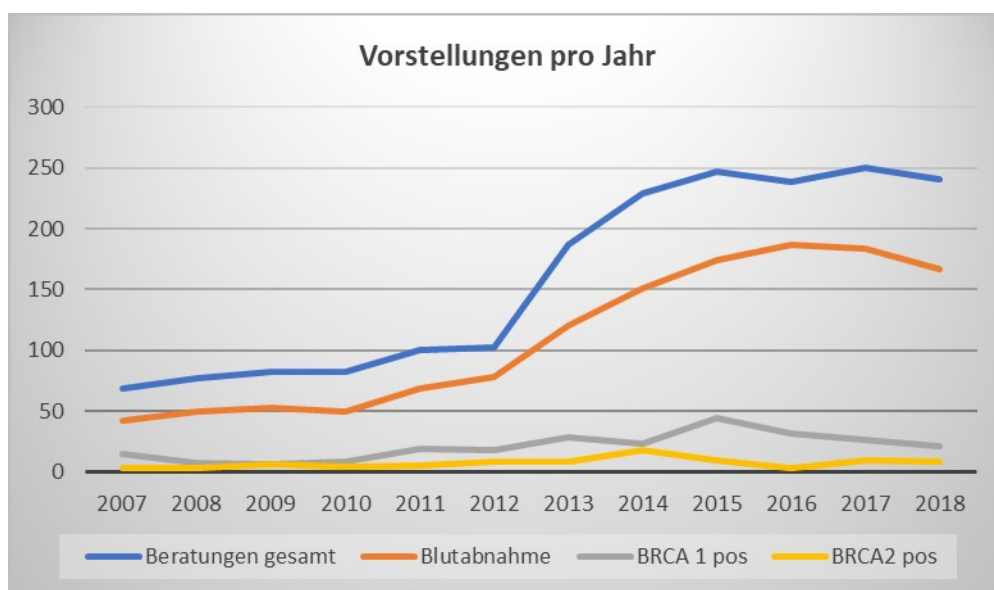


Abbildung 9, Vorstellungen pro Jahr

### 3.2 Verteilung der Frauen und Männer

Von den 1905 Personen, die eine Beratung in Anspruch genommen haben, waren 64 Männer dabei, dies entspricht 3%, und 1841 Frauen (97%).

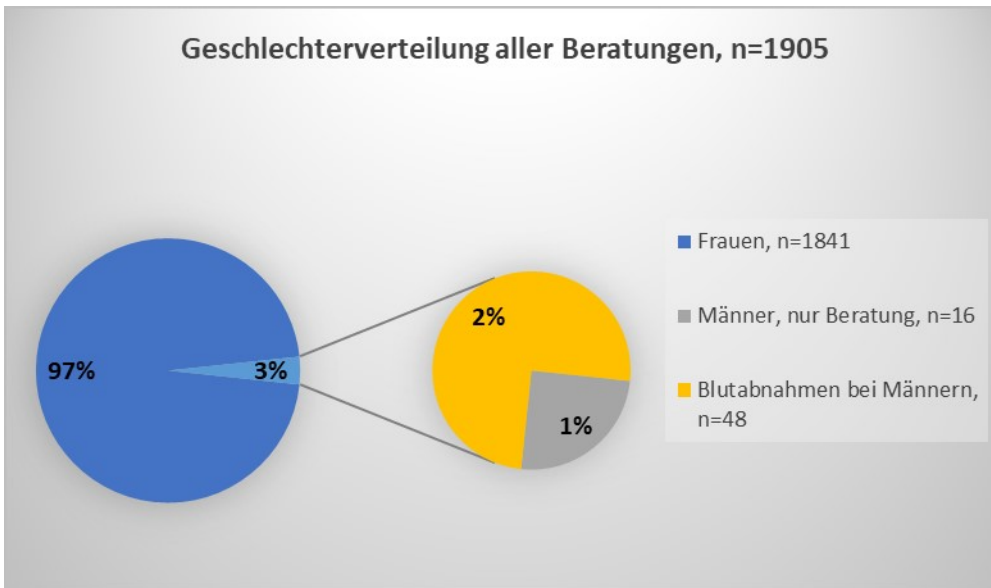


Abbildung 10, Verteilung der Geschlechter bei den Beratungen

### 3.3 Alter

Die jüngste Ratsuchende war 14 Jahre alt und die älteste 87 Jahre. 50% aller Ratsuchenden waren zwischen 36 Jahre und 56 Jahre alt. Das mittlere Alter aller Personen war 47 Jahre, auch der Median liegt bei 47 Jahren.

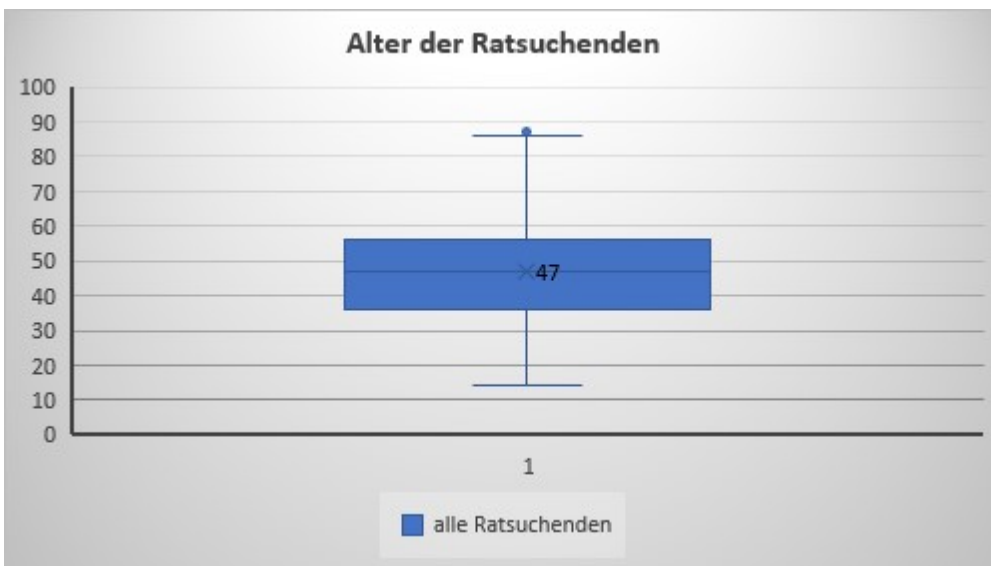


Abbildung 11, Altersverteilung aller Ratsuchenden

Zum Zeitpunkt der Testung lagen sowohl das Durchschnittsalter der *BRCA* Mutationsträgerinnen als auch der Median bei 46 Jahren. Die älteste positiv Getestete war 87 Jahre alt, die jüngste 18 Jahre alt. Die Hälfte aller positiv Getesteten war zwischen 35

und 54 Jahre alt, ein Viertel zwischen 18 und 35 Jahre und das restliche Viertel war zwischen 54 und 82 Jahre alt.

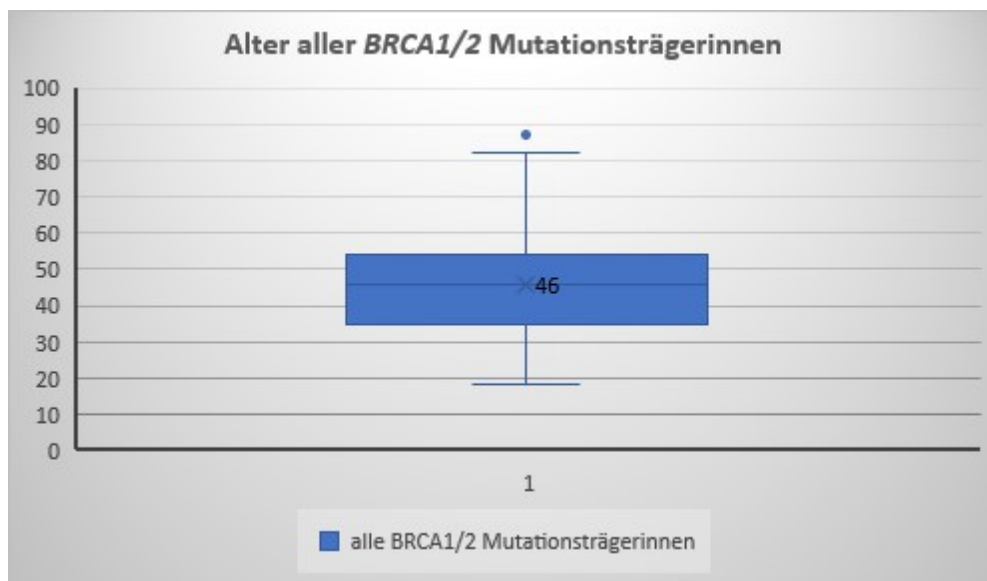


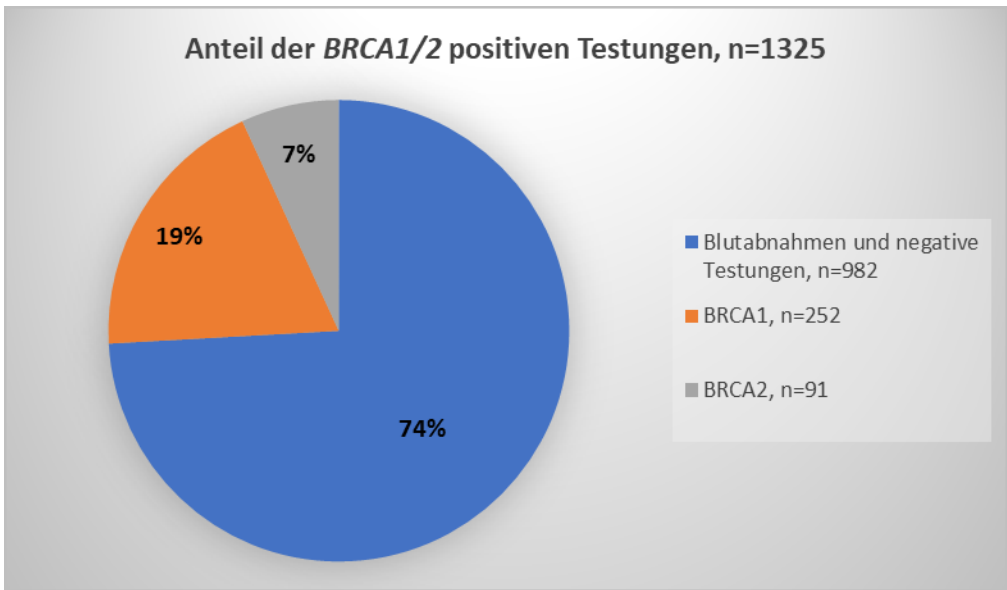
Abbildung 12, Altersverteilung aller *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

### 3.4 Anzahl UVs und anderer Mutationen

89 von 1325 Testungen mussten unter dem Begriff „unknown variant“ in *BRCA1* und *BRCA2* eingeordnet werden. Das bedeutet, dass 7% aller Testungen unbekannte Varianten waren, 50 UVs (56%) im *BRCA2*- und 39 (44%) im *BRCA1*-Gen. 26% (343 Personen) wiesen eine Mutation im *BRCA1/2* Gen auf und 67% (893 Personen) wurden negativ getestet. Bei 120 Personen wurden andere Mutationen mittels NGS entdeckt. Wie oben erwähnt, stellen die Ausarbeitungen der NGS Testungen und Ergebnisse aus der Genetikambulanz eine eigene Arbeit dar.

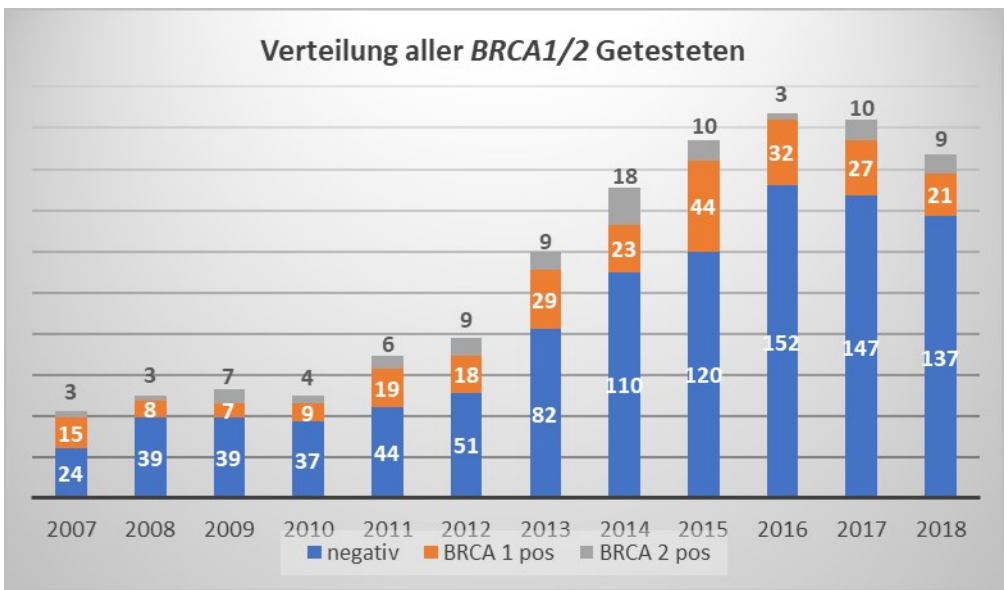
### 3.5 *BRCA1/2* positive Testungen

Von den 1325 getesteten Personen wiesen 252 Personen (19%) eine Mutation im *BRCA1*-Gen und 91 Personen (7%) im *BRCA2*-Gen auf.



**Abbildung 13, Anteil der *BRCA1/2* positiven Testungen**

Die Anzahl der positiven Ergebnisse stieg von Jahr zu Jahr mit der Anzahl der getesteten Personen. Im Jahr 2015 gab es mit 54 *BRCA1/2* (44 *BRCA1* und 10 *BRCA2*) positiven Testergebnissen die höchste Anzahl an positiv getesteten, das sind 25% *BRCA1* positive und knapp 6% *BRCA2* positive Testergebnisse in diesem Jahr. Die niedrigste Anzahl an *BRCA1/2* Positiven war im Jahr 2008 mit 8 *BRCA1* Positiven und 3 *BRCA2* Positiven, dies entspricht 21,5% aller Getesteten in diesem Jahr. Am meisten durchgeführte Tests gab es im Jahr 2016, jedoch waren von den 187 Testungen nur 32 *BRCA* positiv und nur 3 *BRCA2* positiv, das entspricht 17% bzw. knapp 2% aller in diesem Jahr positiv Getesteten (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 14, Verteilung aller *BRCA1/2* Getesteten**

### 3.6 Mammakarzinome

Von den 343 Personen, die *BRCA1/2* positiv getestet wurden, hatten 49% (169 Personen) ein Mammakarzinom, 51 % (174 Personen) waren zum Zeitpunkt der positiven Testung ohne Mammakarzinom.

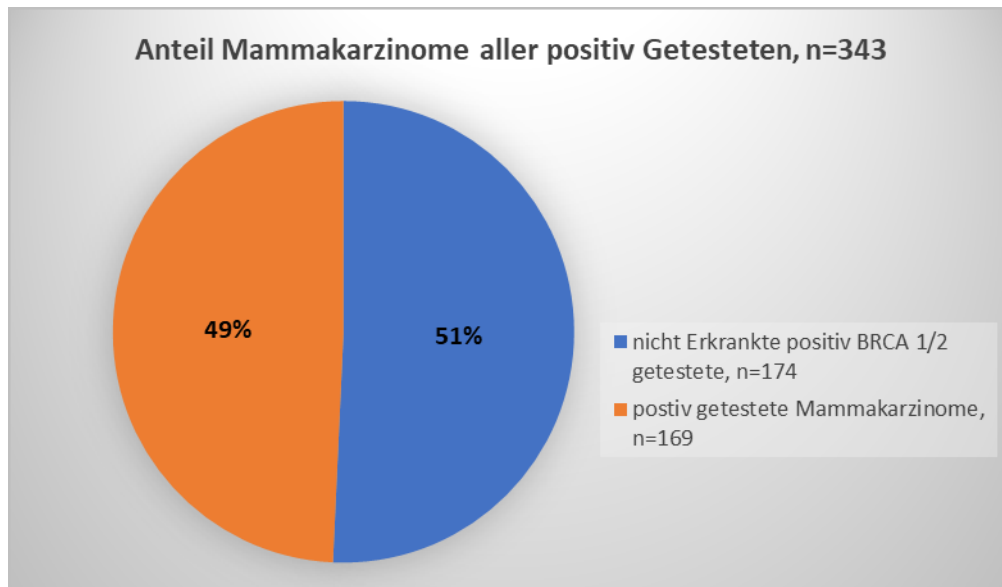


Abbildung 15, Anteil Mammakarzinome aller *BRCA1/2* positiv Getesteten

474 Personen mit einem Mammakarzinom sind *BRCA1/2* negativ getestet worden. Somit hatten 643 der getesteten Personen ein Mammakarzinom und 26% (169 Personen) davon hatten eine *BRCA1/2* Mutation.

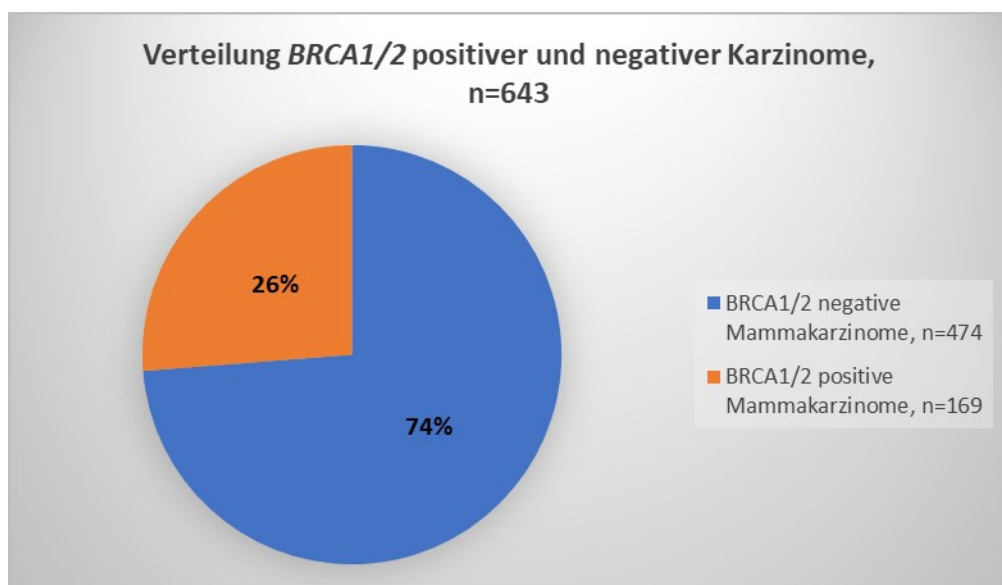


Abbildung 16, Verteilung *BRCA1/2* positiver und negativer Mammakarzinome

Von den 169 *BRCA1/2* positiven Mammakarzinomen sind 125 (19%) *BRCA1* positiv und 44 (7%) *BRCA2* positiv.

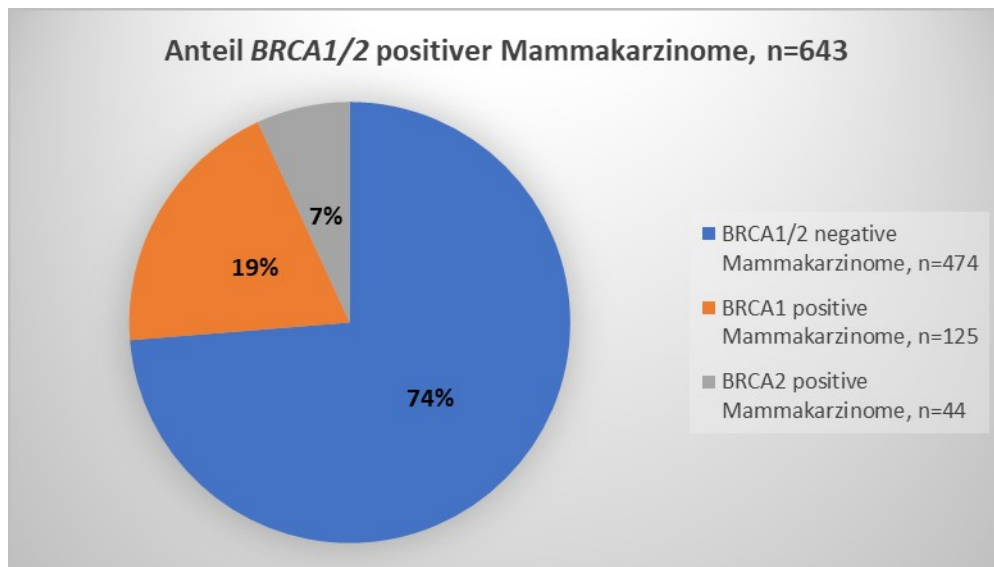


Abbildung 17, Anteil *BRCA1/2* positiver Mammakarzinome

### 3.7 Subtypen der *BRCA1/2* positiven Mammakarzinome

125 aller Getesteten hatten ein Mammakarzinom, das *BRCA1* positiv war. Davon hatten 74 Personen (59%) ein triple negatives Karzinom, 32 Personen (26%) ein Hormonrezeptor positives Karzinom und 9 Personen (7%) ein *HER2* positives Karzinom. Allerdings mussten 10 Personen (8%) als „unbekannter Karzinomtyp“ gereiht werden, da in der ausgezeichneten Anamnese und in der über Medocs abgerufenen Krankengeschichte der Karzinomtyp nicht ausreichend dokumentiert war.

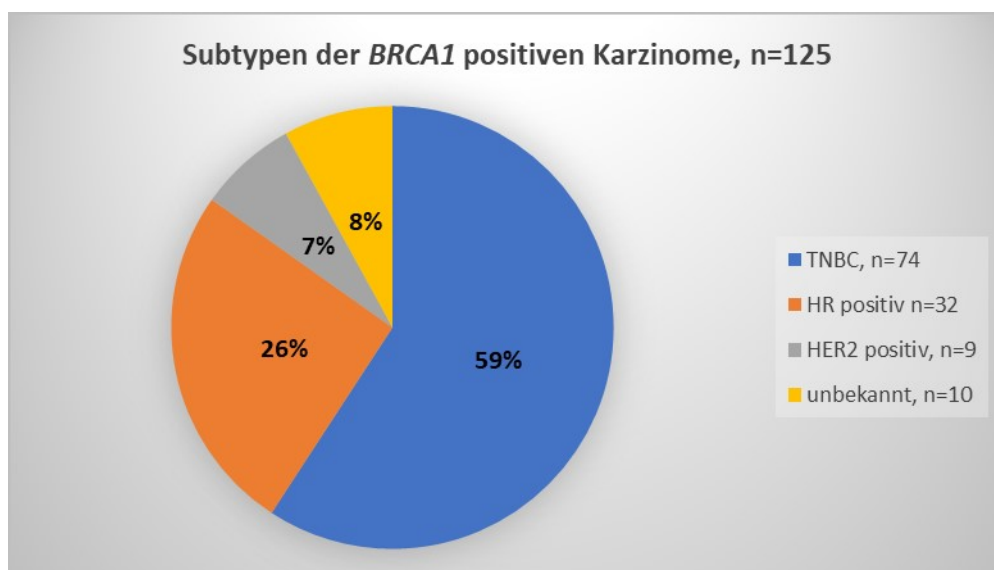


Abbildung 18, Subtypen *BRCA1* positiver Karzinome

Bei den *BRCA2* Mutationsträgerinnen gab es 44 Brustkrebsfälle. Der Großteil und somit 23 der Personen (52%) hatte ein Hormonrezeptor positives Karzinom, 13 Personen (30%) ein triple negatives Karzinom und nur 3 Personen (7%) ein *HER2* positives Karzinom. Bei 5 Personen (11%) konnte kein Karzinomtyp zugeordnet werden, da er in der Anamnese und in der abgerufenen Patientengeschichte nicht ausreichend dokumentiert wurde.

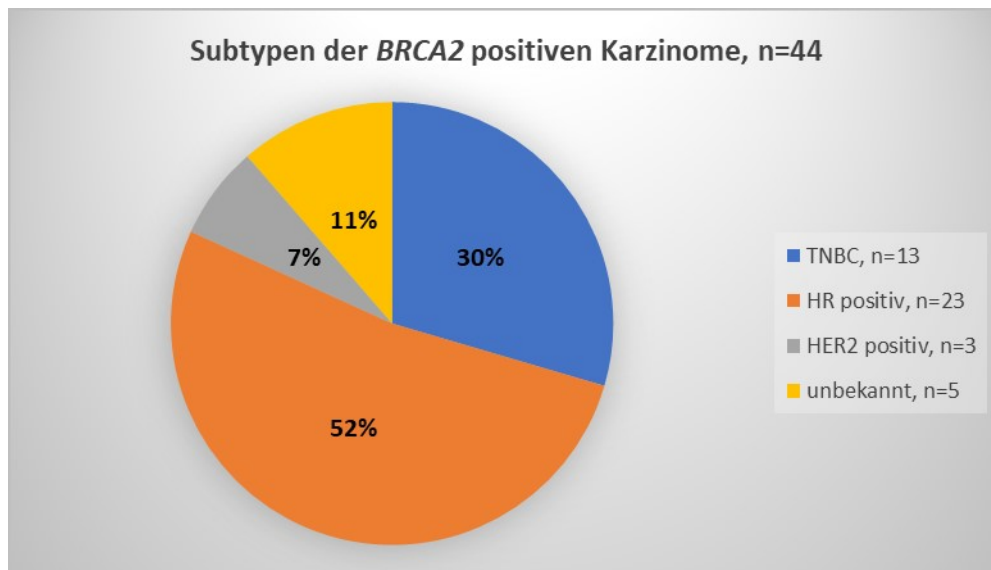


Abbildung 19, Subtypen *BRCA2* positiver Karzinome

### 3.8 Prophylaktische Operationen

Insgesamt unterzogen sich 32% (110 Personen) aller *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen einer prophylaktischen Mastektomie. Bei den *BRCA1* Positiven unterzogen sich 76 von 252 Personen (30%) einer prophylaktischen Brust-Operation und bei den *BRCA2* Positiven 34 von 91 (37%). Gezählt wurde hierbei die prophylaktische Entfernung beider Brüste bei gesunden Trägerinnen als auch die prophylaktische Entfernung der kontralateralen Brust, wenn die andere bereits erkrankt war.

Die beidseitige prophylaktische Mastektomie bei gesunden Trägerinnen wurde bei 52 Frauen durchgeführt, dies entspricht 47% aller prophylaktischen Mastektomien und wurde somit bei 15% aller *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen durchgeführt.

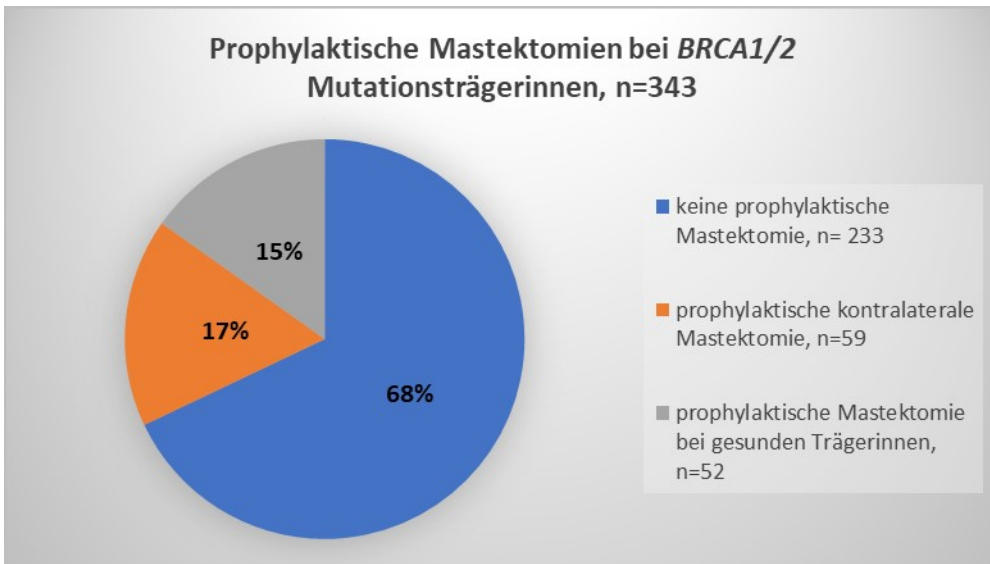


Abbildung 20, prophylaktische Mastektomien bei *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

45% (155 Personen) aller positiven *BRCA1/2* Getesteten führten eine Adnexektomie oder eine Salpingektomie durch.

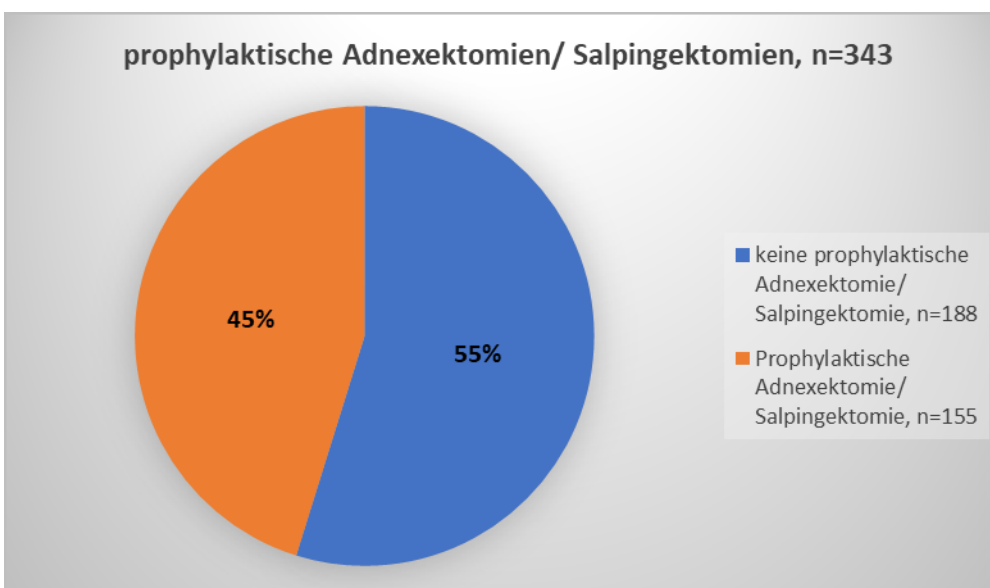


Abbildung 21, prophylaktische Adnexektomien/ Salpingektomien bei *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

### 3.9 Männer

Insgesamt besuchten 64 Männer die Genetikprechstunden. Davon wurden 48 (75%) auf Genmutationen untersucht, wobei 10 Männer (knapp 21%) eine *BRCA1*-Mutation und 6 Männer (12,5%) eine *BRCA2*-Mutation aufwiesen. Insgesamt hatten 4 Männer (6%) ein Mammakarzinom, 2 davon waren *BRCA1/2* positiv. 2 Männer unterzogen sich einer

prophylaktischen Mastektomie. Jedoch wurde keiner davon an der Frauenklinik in Graz behandelt.

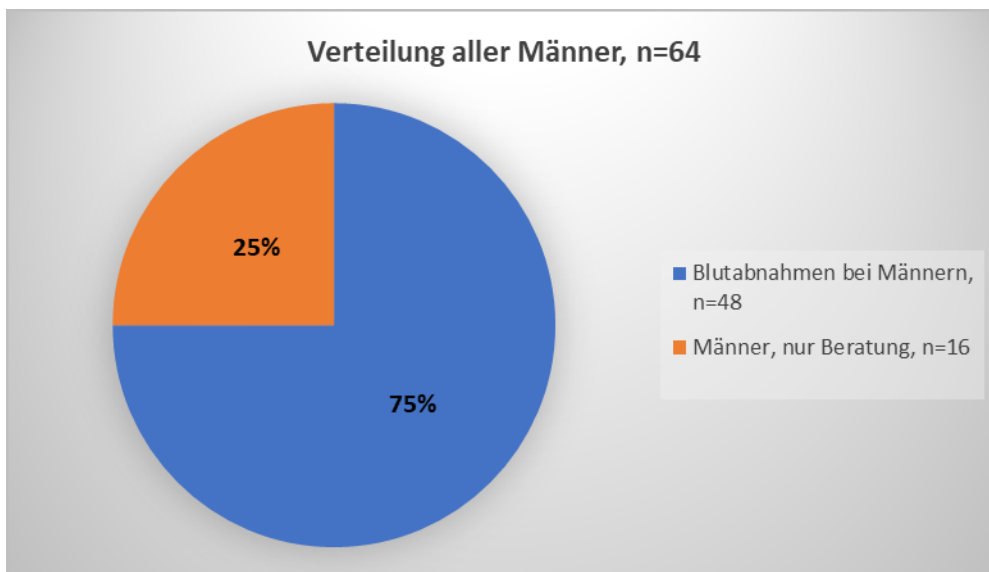


Abbildung 22, Verteilung aller Männer

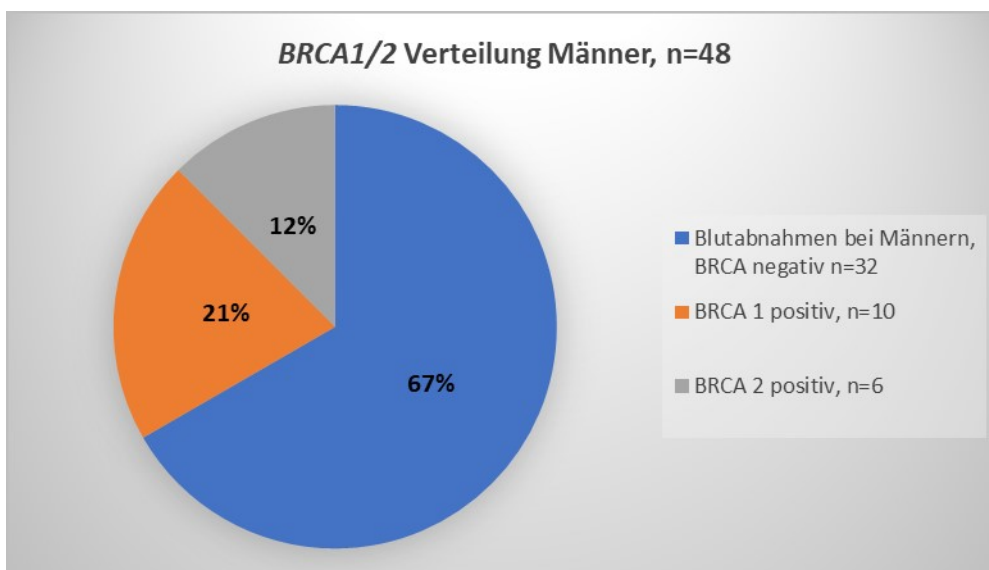


Abbildung 23, BRCA1/2 Verteilung bei Männern

## 4 Diskussion

Diese Diplomarbeit beinhaltet eine retrospektive Datenauswertung von Patientinnen der Univ. Frauenklinik in Graz in Kooperation mit der Humangenetik. Die Daten wurden von 2007 bis 2018 ausgewertet.

Die WHO schätzt, dass im Jahr 2018 weltweit 627.000 Frauen an einem Mammakarzinom gestorben sind, somit ist das Mammakarzinom die häufigste krebsbezogene Todesursache bei Frauen (62). Jede 8. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (2) und ca. 5% aller Mammakarzinom Fälle haben als Ursache Mutationen in den *BRCA1/2* Genen (11). Daher ist eine Genetikambulanz, an der sowohl Beratungen als auch genetische Testungen durchgeführt werden, ein wichtiger Bestandteil von Brustgesundheitszentren geworden. Testungen auf *BRCA1* oder *BRCA2* Mutationen haben bei Brustkrebspatientinnen nicht nur therapeutische Konsequenzen, da diese sensibler auf platinhaltige Chemotherapeutika reagieren und im metastasierten Stadium PARP-Inhibitoren zur Verfügung stehen, sondern diese Tests ermöglichen sowohl die Verhinderung von Zweitmalignomen durch prophylaktische Mastektomien und Salpingektomien bzw. Adnexektomien, als auch Früherkennungsprogramme und prophylaktische Operationen bei Familienmitgliedern bei bekannter Mutation (63). Seit 2006 besteht die Möglichkeit sich an der Univ. Frauenklinik in Graz für gynäkologische Erbkrankheiten beraten zu lassen und sich an der Humangenetik testen zu lassen. Von 2007 bis 2018 nutzten 1905 Frauen und Männer die Gelegenheit zur Beratung und 1325 davon ließen sich testen.

### 4.1 „Angelina Effekt“

Im Mai 2013 gab Angelina Jolie bekannt, dass sie sich einer prophylaktischen bilateralen Mastektomie unterzog, weil sie *BRCA1* Mutationsträgerin ist. Dies führte dazu, dass, wie bei *Lee et al.* und bei *Liede et al.* beschrieben, die Anzahl der genetischen Testungen und prophylaktischen Operationen stark zunahm (42,64).

Auch in der Genetikambulanz in Graz verdreifachte sich fast die durchschnittliche Anzahl der Beratungen im Vergleich zu den Jahren zuvor. Von 2007 bis 2012 waren 513 Personen in der Ambulanz und von 2013 bis 2018 1392 Personen. Allein im Jahr 2013 besuchten bereits 187 Personen die Ambulanz, in den Jahren zuvor war die durchschnittliche Anzahl bei 85,5 Personen pro Jahr, dies waren somit 101,5 Personen mehr als der Durchschnitt.

Eine Befragung an der Medizinischen Universität Graz bestätigte, dass sich Frauen nach der öffentlichen Berichterstattung intensiver mit dem Thema Brustkrebs auseinandersetzen (65).

Somit zeigt sich hervorragend, wie ein Prominenter das Bewusstsein über Krankheiten wecken und sensibilisieren kann, daher bekam dieser Effekt auch den Namen „Angelina Effekt“ (42,64).

## **4.2 Alter**

Zum Zeitpunkt der Testung war das durchschnittliche Alter der *BRCA1/2* positiv getesteten Personen 46 Jahre alt. Der Median lag ebenfalls bei 46 Jahren. Ein Viertel aller positiv Getesteten war zwischen 18 und 35 Jahren alt und die Hälfte der Personen war zwischen 35 und 54 Jahren alt. Das bedeutet, dass bei vielen Frauen gute Chancen bestehen durch Früherkennungsmaßnahmen Karzinome rechtzeitig zu entdecken (sofern der Grund für die Untersuchung nicht schon ein Mammakarzinom war) oder durch prophylaktische Operationen das Risiko verringern zu können.

Das mittlere Erkrankungsalter bei sporadisch auftretenden Brustkrebs liegt bei 65 Jahren (66). Bei familiärer Belastung, Hochrisikopatientinnen, *BRCA* Mutationsträgerinnen ist das Erkrankungsalter jedoch deutlich niedriger: sie erkranken zu 60 bis 80% mit einem mittleren Erkrankungsalter von 45 Jahren (67). Die Auswertung der Beratungen und Ambulanzdaten zeigt mit durchschnittlich 47 Jahren und bei positiver Testung 46 Jahren, dass die Aufmerksamkeit zur Testung gerade für die jüngere Altersgruppe noch nicht gegeben ist. Möglicherweise beschäftigt man sich bis zu einem gewissen Alter nicht mit schwerwiegenden Erkrankungen in der Familie. Wie bei *Lebo et al.* beschrieben, befassen sich Frauen nach diversen öffentlichen Berichterstattungen vermehrt mit dem Thema Brustkrebs, daher würden vielleicht weitere Awarenessprojekte Frauen frühzeitig zu einer Abklärung bewegen (65).

Bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen ist das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung eines Ovarialkarzinoms 50 Jahre und das Risiko daran zu erkranken steigt mit 35 Jahren, bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen ist das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung 60 Jahre (23). Das heißt, dass die Hälfte der positiv getesteten Personen in der Auswertung in diese Altersklasse (von 35 bis 60) fallen und hier besonders durch prophylaktische Adnexektomien und Salpingektomien ein Karzinom verhindert werden kann (11).

### **4.3 Mammakarzinome**

Von den 1325 getesteten Personen hatten 643 Personen bereits zum Zeitpunkt der Testung ein Mammakarzinom und davon waren 169 Personen *BRCA1/2* positiv. Somit sind 26% aller Mammakarzinome in den Auswertungen *BRCA1/2* positiv, was bedeutet, dass die Einschlusskriterien gute Selektionskriterien sind.

Die Universität von Texas untersuchte ebenfalls 491 Frauen mit Mammakarzinomen, die zwischen 1997 und 2006 eine genetische Untersuchung für *BRCA* Mutationen durchführen ließen. 86 Personen zeigten ein *BRCA1* oder *BRCA2* Mutation, dies entspricht 17,5% aller Mammakarzinome (68).

### **4.4 UVs**

89 Testungen ergaben eine „unknown variant“, das entspricht 6,7% aller Testungen. Das bedeutet auch, dass 89 Personen nicht genau wissen, ob sie eine pathologische Variante einer Mutation haben oder nicht. Personen mit nachgewiesener UV wird ebenfalls ein intensiviertes Früherkennungsprogramm empfohlen.

Bei UVs ist es schwierig die Bedeutung für den klinischen Alltag richtig zu interpretieren (69,70). Die Fehlinterpretation kann zu unangemessenen klinischen Konsequenzen und zu unnötigen Operationen führen. Dabei sollen Klassifikationssysteme helfen Risiken vorherzusagen und somit Missinformationen zu verhindern (69). Wie in Kapitel 1.5.1 beschrieben, beinhaltet dieses Klassifikationssystem nicht nur für UVs, sondern für alle Sequenzveränderungen 5 Klassen, wobei jede Klasse spezielle Empfehlungen für das klinische Management beinhaltet (31,69).

Da sich genetische Tests kontinuierlich weiterentwickeln, ist ein regelmäßiges Updaten der Veränderungen essentiell. Wie in *Eccles et al.* jedoch beschrieben, scheint es durchaus sinnvoll zu sein, Patientinnen bzw. deren Ärzte wieder zu kontaktieren und zu neuerlichen Tests einzuberufen, wenn neue Analysemethoden möglich sind (71).

In Graz an der Humangenetik wird Patientinnen mit UVs nach zwei Jahren angeboten ihre Tests aufgrund neuer Daten in der Literatur neu zu bewerten.

### **4.5 Subtypen**

*Lee et al.* beschreiben, dass bei 69% der *BRCA1* Mutationen der Subtyp triple negativ ist und bei *BRCA2* Mutationen sind mehr als 75% Östrogenrezeptor positiv und nur 16%

triple negativ (2). Bei *Larsen et al.* sind 61% der *BRCA1* positiven Mammakarzinome triple negativ, 30% sind Hormonrezeptor positiv und 6% *HER2* positiv. Bei den *BRCA2* positiven Mammakarzinomen sind 87% Hormonrezeptor positiv und 9% triple negativ (25). Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Auswertungen dieser Arbeit wider. 59% (74 Personen) der *BRCA1* Positiven hatten ein triple negatives, 26% (32 Personen) ein Hormonrezeptor positives und 7% (9 Personen) ein *HER2* positives Karzinom. Bei den *BRCA2* positiven Mammakarzinomen gab es folgende Subtypen: 52% hatten ein Hormonrezeptor positives Karzinom, 30% ein triple negatives Karzinom und 7% ein *HER2* positives Karzinom.

#### **4.6 Prophylaktische Operationen**

Die momentan einzigen Möglichkeiten zur Prävention des Brust- und Eierstockkrebses sind die prophylaktische Entfernung beider Brustdrüsen, welches das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um über 90% reduziert (11,23,38), und die prophylaktische Adnexektomie, welche das Risiko eines Ovarialkarzinoms um 97% reduziert, das Brustkrebsrisiko bei prämenopausalen Frauen um 50% senkt und das Risiko eines Zweitkarzinoms um 30 bis 50% senkt (11). Es ist z.B. auch möglich eine prophylaktische Salpingektomie im Rahmen einer laparoskopischen Cholezystektomie (SaLCHE) durchzuführen, dies erspart eine erneute Narkose und einen erneute Operation, wie eine Studie an der Frauenklinik Graz belegte (72).

In der Auswertung entschlossen sich 45% aller *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen die Adnexe oder nur die Eileiter zu entfernen. Bei 15% der gesunden Mutationsträgerinnen wurde eine beidseitige prophylaktische Mastektomie durchgeführt und bei 17% aller Mutationsträgerinnen mit Mammakarzinomen wurde eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie durchgeführt. Somit wurden in Summe bei 32% prophylaktische Mastektomien durchgeführt.

*Metcalfe et al.* haben 2677 Frauen in neun verschiedenen Ländern mit *BRCA1* oder *BRCA2* Mutationen bezüglich deren Präventionsmaßnahmen befragt. 1383 Personen wiesen kein Mammakarzinom in der Vorgeschichte auf. 57% aller Befragten ließen sich die Eierstöcke entfernen und 18% der Frauen ohne Brustkrebs hatten eine beidseitige prophylaktische Mastektomie. Bei 45,8% der Frauen ohne Brustkrebs wurden keine operativen präventiven Maßnahmen durchgeführt. Als Gründe gaben sie unter anderem an, dass sie sich

unzureichend informiert fühlten, um Entscheidungen zu treffen und dass sie sich über ihr Körperbild und ihrer sexuellen Funktion nach einer Operation sorgten (73).

#### **4.7 Ausblick**

Die Auswertung der Testung auf alle Frauen steht derzeit zur Diskussion. Eine Studie behauptet bereits, dass die momentanen Leitlinien zur *BRCA* Testung insuffizient sind, um alle Mutationsträgerinnen zu detektieren. Daher schlagen die Autoren vor, dass die Testung für alle Brustkrebspatientinnen diskutiert werden soll, um die Behandlung zu optimieren, das Überleben zu verbessern und auch um gesunde Mutationsträgerin in der Familie ermitteln zu können (74).

Eine zukünftige therapeutische Alternative zur prophylaktischen Mastektomie ist Denosumab, ein monoklonaler Antikörper, der im Rahmen einer Studie der Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABSCG) eingesetzt wurde, um Osteoporose, welche häufig unter antihormoneller Krebstherapie auftritt, zu behandeln. Dabei und in präklinischen Studien zeigte sich, dass die Anzahl der Rezidiven und Neuerkrankungen unter den Studienteilnehmerinnen sank. 2019 startete eine internationale randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, bei der die Teilnehmerinnen während eines Zeitraums von fünf Jahren alle sechs Monate eine subkutane Injektion mit Denosumab erhalten. Einschlusskriterien waren Frauen mit einer *BRCA1* Mutation im Alter zwischen 25 und 55 Jahren, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung für die Studie gesund waren und sich keiner prophylaktischen Mastektomie unterzogen. Erste Ergebnisse werden in den nächsten Jahren erwartet (75,76).

1. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, u. a. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387–97.
2. Lee MV, Katabathina VS, Bowerson ML, Mityul MI, Shetty AS, Elsayes KM, u. a. *BRCA* -associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *RadioGraphics.* Juli 2017;37(4):1005–23.
3. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res [Internet].* 2. Oktober 2017 [zitiert 11. September 2019];50. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625777/>
4. Brust [Internet]. [zitiert 26. Juli 2019]. Verfügbar unter: [http://www.statistik-austria.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html](http://www.statistik-austria.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html)
5. Weyerstahl T, Stauber M, Herausgeber. *Gynäkologie und Geburtshilfe [Internet].* 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013 [zitiert 30. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-002-94109>
6. Denk H, Böcker W, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Pathologie.* 5. Auflage. Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 1064 S.
7. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch.* Juli 2014;465(1):1–14.
8. AWMF online. Langfassung der Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“. 2018;448.
9. Elston CW, Ellis IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* November 1991;19(5):403–10.
10. Haybäck J. *Mechanisms of Molecular Carcinogenesis - Volume 2.* Springer International Publishing; 2017. 374 S.
11. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Herausgeber. *Die Gynäkologie.* 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2013. 1252 S.
12. Asif HM, Sultana S, Ahmed S, Akhtar N, Tariq M. HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 1. Juni 2016;17(4):1609–15.
13. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfleiderer A, Herausgeber. *Gynäkologie und Geburtshilfe [Internet].* 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008 [zitiert 30. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-001-2141>
14. The Lancet. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet.* September 2019;394(10204):1159–68.

15. Apostolou P, Fostira F. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1–11.
16. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkäs K, Couch F, Tischkowitz M, u. a. *PALB2*, *CHEK2* and *ATM* rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet.* Dezember 2016;53(12):800–11.
17. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, u. a. Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21. *Sci New Ser.* 1990;250(4988):1684–9.
18. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, u. a. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene *BRCA1*. *Sci New Ser.* 1994;266(5182):66–71.
19. Boulton SJ. Cellular functions of the *BRCA* tumour-suppressor proteins. *Biochem Soc Trans.* 1. Oktober 2006;34(5):633–45.
20. Narod SA, Salmena L. *BRCA1* and *BRCA2* Mutations and Breast Cancer. *Discov Med.* 25. November 2011;12(66):445–53.
21. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, u. a. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA.* 20. Juni 2017;317(23):2402.
22. The UKGPCS Collaborators, Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, u. a. Germline *BRCA1* mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer.* Mai 2012;106(10):1697–701.
23. Bercow AS, Eisenhauer EL. Screening and surgical prophylaxis for hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer [Internet]. *Journal of Surgical Oncology.* 2019 [zitiert 5. August 2019]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary-wiley-com-10013b5ew0ca8.han.medunigraz.at/doi/abs/10.1002/jso.25645>
24. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist.* 1. September 2016;21(9):1050–62.
25. Larsen MJ, Kruse TA, Tan Q, Lænkholm A-V, Bak M, Lykkesfeldt AE, u. a. Classifications within Molecular Subtypes Enables Identification of *BRCA1/BRCA2* Mutation Carriers by RNA Tumor Profiling. *PLoS ONE* [Internet]. 21. Mai 2013 [zitiert 14. August 2019];8(5). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660328/>
26. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, u. a. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res.* 15. September 2015;5(10):2929–43.
27. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA, u. a. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for *CHEK2* \*1100delC Carriers. *J Clin Oncol.* 10. August 2016;34(23):2750–60.

28. Zentrum für familiären Brust-und Eierstockkrebs. Information über erblichen Brust- und Eierstockkrebs – Brustgenberatung [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: <http://www.brustgenberatung.at/info/information-ueber-erblicher-brust-und-eierstockkrebs/>
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Genetic/ Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic [Internet]. 2020 [zitiert 3. April 2020]. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
30. Folder der Genetikambulanz.pdf [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: [http://frauenklinik.uniklinikumgraz.at/abt\\_gynaekologie/Patientenbetreuung/Ambulanzen/Documents/Folder%20der%20Genetikambulanz.pdf](http://frauenklinik.uniklinikumgraz.at/abt_gynaekologie/Patientenbetreuung/Ambulanzen/Documents/Folder%20der%20Genetikambulanz.pdf)
31. Radice P, De Summa S, Caleca L, Tommasi S. Unclassified variants in BRCA genes: guidelines for interpretation. *Ann Oncol.* 1. Januar 2011;22(suppl 1):i18–23.
32. Gesundheit.gv. Brustkrebs: Früherkennungsprogramm [Internet]. Gesundheitsportal. [zitiert 28. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/krebs/brustkrebs/frueherkennungsprogramm>
33. Österreichisches Brustkrebs Früherkennungsprogramm. Über „früh erkennen“ [Internet]. früh erkennen. [zitiert 4. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.frueh-erkennen.at/ueber-frueh-erkennen>
34. Singer CF, Tea MK, Pristauz G, Hubalek M, Rappaport C, Riedl CC, u. a. Clinical Practice Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families. *Wien Klin Wochenschr.* Dezember 2015;127(23–24):981–6.
35. Warner E. Screening BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers for Breast Cancer. *Cancers* [Internet]. 30. November 2018 [zitiert 31. August 2019];10(12). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315500/>
36. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, u. a. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers With Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound, Mammography, and Clinical Breast Examination. :9.
37. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, u. a. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *The BMJ* [Internet]. 6. September 2012 [zitiert 2. September 2019];345. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435441/>
38. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg.* Oktober 2016;212(4):660–9.
39. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, u. a. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 11. Februar 2014;348(feb11 9):g226–g226.

40. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI-M, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, u. a. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* Oktober 2019;177(3):723–33.
41. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total Skin-Sparing Mastectomy in BRCA Mutation Carriers. *Ann Surg Oncol.* Januar 2014;21(1):37–41.
42. Lee J, Kim S, Kang E, Park S, Kim Z, Lee MH. Influence of the Angelina Jolie Announcement and Insurance Reimbursement on Practice Patterns for Hereditary Breast Cancer. *J Breast Cancer.* Juni 2017;20(2):203–7.
43. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, u. a. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol.* 20. Mai 2014;32(15):1547–53.
44. King M-C. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 24. Oktober 2003;302(5645):643–6.
45. William Gradishar, Ruddy K. Breast cancer in men - UpToDate [Internet]. [zitiert 7. April 2020]. Verfügbar unter: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz634m38a5.han.medunigraz.at/contents/breast-cancer-in-men?search=BRCA&topicRef=758&source=see\\_link](https://www-1uptodate-1com-1wwbz634m38a5.han.medunigraz.at/contents/breast-cancer-in-men?search=BRCA&topicRef=758&source=see_link)
46. FRANCESCHINI G, SANCHEZ AM, DI LEONE A, MAGNO S, MOSCHELLA F, ACCETTA C, u. a. New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. *Il G Chir.* 28. Dezember 2015;36(4):145–52.
47. Sevelde P, Peters-Engl C, Pfeiler G. Nicht metastasiertes Mammakarzinom. *Österr Ärzteztg.* April 2020;10. April 2020(7):28–32.
48. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [zitiert 9. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
49. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2017;112(4):413.
50. Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA, Fremd C, Gluz O, Kolberg-Liedtke C, u. a. Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) – Recommendations for Daily Routine Practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Juni 2019;79(6):605–17.
51. Erste Krebsimmuntherapie für triple-negativen Brustkrebs zugelassen [Internet]. *medonline.* 2019 [zitiert 9. März 2020]. Verfügbar unter: <https://medonline.at/innere-medizin/digital/n/2019/10036203/erste-krebsimmuntherapie-fuer-triple-negativen-brustkrebs-zugelassen/>
52. Pristauz-Telsnigg G. Individualisierte Therapie bei fortgeschrittenem TNBC. *GYN-Akt.* 2019;5/19:20–1.

53. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 9. Mai 2017;12(2):81–92.
54. Europäische Kommission erteilt Zulassung für Perjeta von Roche zur postoperativen Behandlung von HER2-positivem frühen Brustkrebs mit hohem Rückfallrisiko [Internet]. [zitiert 9. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.roche.com/de/media/releases/med-cor-2018-06-01.htm>
55. Egger A. Erster PARP-Inhibitor für Eierstock- und Brustkrebs zugelassen. *krebshilfe*. Juli 2019;34–5.
56. Pierce LJ, Phillips K-A, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, u. a. Local Therapy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers with Operable Breast Cancer: Comparison of Breast Conservation and Mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. Juni 2010;121(2):389–98.
57. Kwong A, Michael S S. Mastectomy: Indications, types, and concurrent axillary lymph node management - UpToDate [Internet]. [zitiert 7. April 2020]. Verfügbar unter: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz634m38a5.han.medunigraz.at/contents/mastectomy-indications-types-and-concurrent-axillary-lymph-node-management?search=mastectomy%20BRCA&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H374254771](https://www-1uptodate-1com-1wwbz634m38a5.han.medunigraz.at/contents/mastectomy-indications-types-and-concurrent-axillary-lymph-node-management?search=mastectomy%20BRCA&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H374254771)
58. Ashikari AY, Kelemen PR, Tastan B, Salzberg CA, Ashikari RH. Nipple sparing mastectomy techniques: a literature review and an inframammary technique. *Gland Surg*. Juni 2018;7(3):273–87.
59. Pontell ME, Saad N, Brown A, Rose M, Ashinoff R, Saad A. Single Stage Nipple-Sparing Mastectomy and Reduction Mastopexy in the Ptotic Breast. *Plast Surg Int*. 12. März 2018;2018:1–9.
60. Kaya B, Serel S. Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara 06590, Turkey. *Exp Oncol*. 2013;7.
61. American Cancer Society. Breast Reconstruction Using Your Own Tissues (Flap Procedures) [Internet]. [zitiert 7. September 2019]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/reconstruction-surgery/breast-reconstruction-options/breast-reconstruction-using-your-own-tissues-flap-procedures.html>
62. World Health Organisation (WHO). WHO | Breast cancer [Internet]. WHO. World Health Organization; [zitiert 12. April 2020]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
63. Marhold M. Moderne Therapieoptionen: Brustkrebs. *Österr Ärztezg*. 2019;(22a):20–2.
64. Liede A, Cai M, Crouter TF, Niepel D, Callaghan F, Evans DG. Risk-reducing mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect. *Breast Cancer Res Treat*. September 2018;171(2):435–42.

65. Lebo PB, Quehenberger F, Kamolz L-P, Lumenta DB. The Angelina effect revisited: Exploring a media-related impact on public awareness. *Cancer*. 2015;121(22):3959–64.
66. Deutsche Krebsgesellschaft. Wie häufig ist Brustkrebs? - Deutsche Krebsgesellschaft [Internet]. [zitiert 26. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs-definition-und-haeufigkeit.html>
67. Bürki N, Schmutzler R. Das erbliche Mamma- und Ovarialkarzinom stellt eine Subgruppe an Tumoren dar, die nicht nur histopathologische Besonderheiten aufweist, sondern auch spezifische diagnostische und therapeutische Massnahmen erfordert. Betroffene Frauen können sich in spezialisierten Zentren beraten und betreuen lassen. :4.
68. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, u. a. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10. September 2008;26(26):4282–8.
69. Calò V, Bruno L, La Paglia L, Perez M, Margarese N, Di Gaudio F, u. a. The Clinical Significance of Unknown Sequence Variants in BRCA Genes. *Cancers*. 10. September 2010;2(3):1644–60.
70. Murray ML, Cerrato F, Bennett RL, Jarvik GP. Follow-up of carriers of BRCA1 and BRCA2 variants of unknown significance: Variant reclassification and surgical decisions: *Genet Med*. Dezember 2011;13(12):998–1005.
71. Eccles DM, Mitchell G, Monteiro ANA, Schmutzler R, Couch FJ, Spurdle AB, u. a. BRCA1 and BRCA2 genetic testing—pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol*. Oktober 2015;26(10):2057–65.
72. Tamussino K, Tomasch G, Oswald S, Lemmerer M, Uranitsch S, Schütz AM, u. a. Prophylaktische Salpingektomie bei der laparoskopischen Cholezystektomie (SaLCHE): Geht das? In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* [Internet]. Georg Thieme Verlag KG; 2018 [zitiert 27. Mai 2020]. S. P 218. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1671382>
73. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Lynch H, Moller P, u. a. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 14. Januar 2008;122(9):2017–22.
74. Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, Ariansen SL, Mæhle L, Undlien DE, u. a. Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. *BMC Cancer*. Dezember 2017;17(1):438.
75. Studie soll Brust- und Eierstockkrebs verhindern: Teilnahme ab sofort möglich | medonline [Internet]. [zitiert 16. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://medonline.at/innere-medizin/onkologie/krebshilfe/n/2019/10037932/studie-soll-brust-und-eierstockkrebs-verhindern-teilnahme-ab-sofort-moeglich/>
76. Kotsopoulos J, Singer C, Narod SA. Can we prevent BRCA1-associated breast cancer by RANKL inhibition? *Breast Cancer Res Treat*. Januar 2017;161(1):11–6.

