

Leitlinie zur Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Hochrisikopatientinnen, insbesondere bei Frauen aus HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) Familien

Christian F. Singer, Muy-Kheng Tea, Gunda Pristauz, Michael Hubalek, Christine Rappaport, Christopher Riedl, Thomas Helbich

Eingegangen: 8. Dezember 2011 / Angenommen: 19. April 2012 / Online publiziert: 28. Mai 2012
© Springer-Verlag Wien 2012

Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in high risk patients, particularly in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families

Summary The Austrian guideline for prevention and early detection of breast and ovarian cancer in high risk patients—particularly in women from hereditary breast and ovarian cancer families—were established with particular consideration of the most recent position paper of the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) by the authors mentioned above. The guideline is aimed at facilitating and standardizing the care and early detection strategies in women with an elevated life time risk for breast and ovarian cancer.

Keywords: BRCA, Hereditary breast and ovarian cancer, Breast cancer early detection, Guideline

C. F. Singer, M.D. (✉) · M.-K. Tea, MD · C. Rappaport, MS
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
MUW/AKH Wien, Wien, Österreich
E-Mail: christian.singer@meduniwien.ac.at

G. Pristauz, MD
Universitätsfrauenklinik Graz, Abt. für Gynäkologie,
Graz, Österreich

M. Hubalek, MD
Universitätsfrauenklinik Innsbruck,
Brustgesundheitszentrum Tirol, Tirol, Österreich

C. Riedl, MD · T. Helbich, MD, MBA
Universitätsklinik für Radiodiagnostik,
MUW/AKH Wien, Wien, Österreich

Zusammenfassung Die vorliegende österreichische Leitlinie zur Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Hochrisikopatientinnen – insbesondere bei Frauen aus HBOC-Familien – wurde unter der besonderen Berücksichtigung des aktuellen EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) Positionspapiers von oben angeführten Experten gemeinsam erstellt. Die Leitlinie soll die Betreuung von Frauen mit einem erhöhtem Lebenszeitrisiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs standardisieren und vereinfachen.

Schlüsselwörter: BRCA, Hereditärer Brustkrebs, Früherkennung, Prophylaktische Operationen

Begriffsbestimmung

Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) Familie

Familien mit mehreren Fällen von Brust- und/oder Eierstockkrebs werden unter dem Begriff HBOC (Hereditary Breast and Ovarian cancer)-Familien zusammengefasst (→ vgl. Hochrisikopatientin).

Breast Cancer Genes (BRCA) 1 und 2

sind Tumorsuppressorgene, die eine wichtige Rolle bei der DNA Reparatur und bei intrazellulären Regulationsprozessen besitzen. Ist eines dieser Gene mutiert („krankheitsauslösend“), so ist das Risiko an Brust- bzw. Eierstockkrebs zu erkranken deutlich erhöht.

Prophylaktische Bilaterale Mastektomie (PBM)

Entfernung des Brustdrüsengewebes beidseits mit eventuell gleichzeitigem Brustaufbau zur Brustkrebsprophylaxe. Kann bei HBOC-Familien bzw. bei Frauen mit einer

BRCA-Mutation zur Reduktion des Brustkrebsrisikos durchgeführt werden.

Prophylaktische Bilaterale Salpingoophrektomie (PBSO)

Vorbeugende Entfernung beider Eierstöcke und des Eileiters zur Senkung des Brustkrebsrisikos und zur Senkung des Eierstockkrebsrisikos.

Polymorphismus

Der Ausdruck Polymorphismus bezeichnet eine „klinisch bedeutungslose Normvariante“. Als Polymorphismus bezeichnet man das Auftreten einer oder mehrerer Genvarianten innerhalb einer Population. Findet man einen oder mehrere Polymorphismen in einem Gen, so ist dieser Umstand nicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden.

Unclassified Variant („UV“)

Als UV wird eine Veränderung bezeichnet, bei der heute noch nicht oder nur eingeschränkt beurteilt werden kann, ob diese mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden ist. Mit fortschreitendem Wissen über die mögliche funktionelle Bedeutung einer UV kann diese zu einem späteren Zeitpunkt als Mutation oder als Polymorphismus reklassifiziert werden.

Hochrisikopatientin

Frau, bei der zumindest eines der folgenden Kriterien vorliegen:

- a) Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken beträgt mehr als 20 %. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn eines der in Tab. 1 („Indikationen zur molekulargenetischen Analyse von BRCA 1/2“) aufgeführten Anamnese-kriterien erfüllt sind
- b) Vorliegen einer gesicherten Mutation oder Vorliegen einer UV in BRCA 1 oder BRCA 2
- c) Zustand nach Mantelfeldbestrahlung vor dem 30. Lebensjahr

Einleitung

Die vorliegende österreichische Leitlinie zur Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Hochrisikopatientinnen – insbesondere bei Frauen aus

Tab. 1. Indikationen zur molekulargenetischen Analyse von BRCA 1/2

Indikationen zur molekulargenetischen Analyse von BRCA 1/2
2 Brustkrebsfälle vor dem 50. Lebensjahr
3 Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr
1 Brustkrebsfall vor dem 35. Lebensjahr
1 Brustkrebsfall vor dem 50. Lebensjahr und 1 Eierstockkrebsfall jeglichen Alters
2 Eierstockkrebsfälle jeglichen Alters
Männlicher und weiblicher Brustkrebs jeglichen Alters

HBOC-Familien – wurde unter der besonderen Berücksichtigung des aktuellen EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) Positionspapiers [1] von oben angeführten Experten gemeinsam erstellt. Die Leitlinie soll die Betreuung von Frauen mit einem erhöhtem Lebenszeitrisiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs standardisieren und vereinfachen.

Grundlagen

Etwa 10 % aller Brustkrebserkrankungen treten familiär gehäuft auf. In wiederum etwa der Hälfte davon (i.e. ca. 5 % aller Brustkrebserkrankungen) sind Mutationen in einem der beiden Brustkrebsgene BRCA 1 (BRCA1) und BRCA 2 (BRCA2) ursächlich für die Erkrankung verantwortlich. Das BRCA1-Gen liegt auf dem langen Arm (q-Arm) von Chromosom 17. Das BRCA2-Gen liegt auf dem langen Arm (q-Arm) von Chromosom 13. Liegt in einem der beiden Gene eine Keimbahnmutation vor, so ist das Risiko an Brustkrebs (BC), aber auch an Eierstockkrebs (OC) zu erkranken, wesentlich erhöht. Die Genmutation wird autosomal-dominant vererbt, das Risiko, das veränderte Allel zu erben, beträgt für Kinder eines betroffenen Elternteils somit 50 %. Bei dem Erbgang genügt es, dass nur eines von 2 Allelen an einem Genort verändert ist, damit der betreffende Phänotyp (Erscheinungsbild eines Merkmals, in diesem Falle Auftreten von Brust und/oder Eierstockkrebs), im Laufe des Lebens mit großer Wahrscheinlichkeit („hoher Penetranz“) zum Ausdruck kommt [2]. Typische Tumorkonstellationen, die auf das Vorliegen einer BRCA-Mutation hindeuten und damit eine Indikation zur Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung darstellen, sind in Tab. 1 aufgeführt. Die nachfolgend aufgeführten Erkrankungsfälle müssen – unabhängig vom Verwandtschaftsgrad – innerhalb einer Linie (väterlicherseits oder mütterlicherseits) aufgetreten sein. Eine molekulargenetische Untersuchung sollte nach Möglichkeit zunächst bei bereits erkrankten Personen durchgeführt werden.

Grundsätzlich können aus einer genetischen Testung 3 Ergebnisse resultieren, aus der sich unterschiedliche klinische Konsequenzen ergeben (Tab. 2):

- 1. Abwesenheit einer funktionell relevanten Mutation von BRCA 1/2 (inclusive Polymorphismen)
- 2. Unklassifizierte Variante (UV)
- 3. Funktionsrelevante Mutation von BRCA 1/2

Bei Vorliegen einer BRCA 1 oder BRCA 2 Mutation sollten betroffenen Frauen in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch folgende Optionen angeboten werden [3]:

- a) intensiviertere Früherkennungsuntersuchungen (s. Intensivierte Früherkennungsuntersuchungen)
- b) prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM) zur Senkung des Brustkrebsrisikos (s. Prophylaktische Bilaterale Mastektomie (PBM))

Tab. 2. Veränderungen in BRCA 1/2 und ihre Konsequenzen

Veränderung	Proteinfunktion	L/in Relevanz	Risiko	Konsequenz
Keine Veränderung oder Polymorphismus	Nicht beeinträchtigt	Keine	a) Wenn in Familie eine BRCA 1/2 Mutation bekannt: Normalbevölkerungsrisiko b) Wenn in Familie keine BRCA 1/2 Mutation bekannt: familiär bedingt erhöhtes Risiko	Früherkennungsuntersuchungen gemäß Empfehlungen der Österr. Krebshilfe Früherkennungsprogramm (Tab. 3)
Unclassified Variant (UV)	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Früherkennungsprogramm (Tab. 3)
BRCA 1/2 Mutation	Beeinträchtigt	Ja	BRCA 1: 85 % BC, 53 % OC BRCA 2: 84 % BC, 27 % OC	Früherkennungsprogramm (Tab. 3) Prophylaktische OP anbieten Früherkennungsprogramm (Tab. 3) Prophylaktische OP anbieten

c) prophylaktische bilaterale Salpingoovarektomie (PBSO) zur Senkung des Eierstockkrebs- und des Brustkrebsrisikos (s. Prophylaktische Bilaterale Salpingoovarektomie (PBSO))

Früherkennungsuntersuchungen

Intensivierte Früherkennungsuntersuchungen

Die Magnetresonanz-Mammographie (MRT), als sensitivste bildgebende Untersuchung für Hochrisikopatientinnen sollte in jedem Fall im Früherkennungsprogramm inkludiert werden. Diese Empfehlung beruht auf den Daten von Kohortenstudien in Hochrisikokollektiven, die aufzeigen konnten, dass Tumore mit einer jährlichen MR-MG in bis zu 81 %, mit der jährlichen Mammographie (MG) in nur 40 % und mit der regelmäßigen Ultraschalluntersuchung (US) in nur 43 % detektiert werden konnten [4–6]. Als sensitivste Detektionsmethode und auch aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung dieser Methode wird die Brust-MRT von europäischen Fachgesellschaften bereits ab dem 25. Lebensjahr empfohlen.

Mammographien sollten bei Mutationsträgerinnen bis zum 34. Lebensjahr aufgrund der erhöhten Strahlensensibilität des Brustgewebes vermieden werden. Des Weiteren ist die MG bei jungen Patientinnen aufgrund des dichteren Drüsengewebes eingeschränkt beurteilbar. Daher wird die Mammographie bei Hochrisikopatientinnen international erst ab dem 35. Lebensjahr empfohlen [7].

Der Benefit einer regelmäßigen Bestimmung des Tumormarkers CA - 125 bzw. einer regelmäßigen Vaginalsonographie zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms konnte bei Mutationsträgern bislang noch nicht gezeigt werden.

Für Hochrisikopatientinnen werden in Österreich folgende Früherkennungsuntersuchungen empfohlen: (s. Tab. 3).

Tab. 3. Früherkennungsuntersuchungen für Frauen mit familiärem Risiko

Art der Untersuchung	Ab 18 LJ	Ab 25 LJ	Ab 35 LJ	Bei Bedarf
Gyn Untersuchung	1 × jährlich			
Ärztl Brustuntersuchung	1 × jährlich			
Mamma Sono ^a				×
Mammographie ^{b,c}			1 × jährlich	
Brust MRT ^{b,c,d,e}		1 × jährlich		
Vaginalsonographie ^{e,f}			1 × jährlich	
TU Marker (CA 125) ^{e,f}			1 × jährlich	

^aFalls eine MRT nicht zur Verfügung steht; außerdem bei einer schwangeren oder stillenden Patientin – in 3-monatlichem Abstand
^bDie jährlichen MG und MRT Untersuchungen können gemeinsam oder alternierend im Abstand von 6 Monaten durchgeführt werden
^cbzw. Beginn der Untersuchung 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsfall in der Familie
^dIst eine prophylaktische Mastektomie geplant, sollte in einem 3-monatigen Zeitraum vor der Operation eine MRT durchgeführt werden, um eventuelle okkulte Karzinome zu entdecken
^eHat eine Patientin gestillt, sollte im Verdachtsfall frühestens 2 Monate nach dem Abstillen eine MR-MG durchgeführt werden
^fwenn gleich der Benefit dieser Untersuchung nicht wissenschaftlich belegt ist

Sonderfälle

Männliche BRCA – Mutationsträger

Auch wenn bislang keine aussagekräftigen Studienergebnisse in Bezug auf die Früherkennung des männlichen Mammakarzinoms bei BRCA 1- oder BRCA 2-Mutations-trägern vorliegen, so wird dennoch eine regelmäßige Selbstuntersuchung empfohlen. Die Durchführung einer Mammographie ist nur bei einem unklaren Palpationsbefund notwendig. Regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen, insbesondere die Durchführung von PSA Kontrollen gemäß den Empfehlungen der Österreichischen Krebshilfe werden dringend empfohlen.

Frauen nach PBSO

Bei Frauen, die sich bereits einer prophylaktischen bilateralen Salpingoovarektomie (PBSO) unterzogen haben, kann auf die jährliche Bestimmung des CA-125-Tumor-

markers und die jährliche Durchführung eines Vaginalultraschalles verzichtet werden.

Frauen nach PBM

Bei Frauen, die sich bereits einer prophylaktischen bilateralen Mastektomie (PBM) unterzogen haben, kann auch die Durchführung einer jährlichen Mammographie verzichtet werden.

Allgemeines Brustkrebs-Früherkennungsschema

Die Empfehlung zum allgemeinen Früherkennungsschema entspricht den aktuellen Früherkennungsempfehlungen der Österreichischen Krebshilfe [8] und gilt für:

- a) Frauen, die aus einer HBOC-Familie stammen, in der bereits eine BRCA-Mutation bei einem oder mehreren Familienmitgliedern diagnostiziert wurde, die jedoch selbst KEINE Mutation oder UV-Veränderung tragen.
- b) Frauen aus Familien OHNE familiäres Brust- und Ovarialkarzinom-Risiko („Normalbevölkerung“).

Keine ausreichenden Beweise existieren für eine Empfehlung zum Hochrisiko-Mammascreeing für Frauen mit einem Lebenszeitrisiko zwischen 15–20 % und für Frauen mit lobulären in-Situ-Karzinomen oder atypischen duktalem Hyperplasien, heterogenem oder extrem dichtem Drüsengewebe in der Mammographie, oder einem Zustand nach Mammakarzinom. Eine Teilnahme am allgemeinen Brustkrebs-Früherkennungsschema für Frauen mit einem Lebenszeitrisiko unter 15 % wird derzeit nicht empfohlen.

Prävention von Brust- und Eierstockkrebskrankungen

Die prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM) und die prophylaktische bilaterale Salpingoovarektomie (PBSO) stellen interventionelle Maßnahmen dar, deren günstiger Effekt in Bezug auf das Brust- und Eierstockkrebsrisiko in einer Reihe von Studien gezeigt werden konnte [9–12].

Prophylaktische Bilaterale Mastektomie (PBM)

Die PBM kann prinzipiell im Sinne einer Primärprävention bei noch nicht an Brustkrebs erkrankten Frauen aus HBOC-Familien bzw. bei Frauen mit nachgewiesener BRCA-Mutation durchgeführt werden. Bei BRCA-Mutationsträgerinnen ist sie mit einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um etwa 95 % verbunden. Auch bei bereits an Brustkrebs erkrankten Frauen kann eine prophylaktische Entfernung des verbliebenen, ipsi- bzw.

kontralateralen Brustdrüsengewebes, zur Risikoreduktion im Sinne einer Sekundärprävention durchgeführt werden [13]. Bei Frauen aus HBOC Familien, bei denen keine BRCA Mutation gefunden wurde, ist der Wert einer vorbeugenden Operation in Hinblick auf eine Senkung der Brustkrebsmortalität nicht nachgewiesen.

Prophylaktische Bilaterale Salpingoovarektomie (PBSO)

Die PBSO führt sowohl bei Frauen mit einer BRCA 1- als auch bei Frauen mit einer BRCA 2-Mutation zu einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um etwa 50 %. Sie führt gleichzeitig zu einer Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos um etwa 80 %. In einer großen Multizenterstudie konnte gezeigt werden, dass die PBSO bei Frauen mit einer BRCA-Mutation nicht nur zu einer signifikanten Reduktion der eierstockkrebs-spezifischen, sondern auch der brustkrebs-spezifischen und der Gesamt mortalität führt [14].

Entscheidung zu prophylaktischen Operationen

Aufgrund von individuellen Unterschieden in der Risikoperzeption aber auch aufgrund der individuellen Lebensplanung, gerade in Hinblick auf Kinderwunsch etc., kann und darf eine generelle Empfehlung zu einer prophylaktischen Operation nicht erfolgen. PBM und/oder PBSO dürfen einer betroffenen Frau nur nach ausführlicher Aufklärung über das alters- und mutationsabhängige Erkrankungs- und Sterberisiko, sowie über den Effekt einer PBSO auf Fruchtbarkeit, Hormonhaushalt etc. non-direktiv angeboten werden.

Rechtliche Rahmenbedingungen

Das österreichische Gentechnikgesetz legt in § 69 fest, dass die genetische Beratung nach der genetischen Analyse die „umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen“ muss. Die Beratung muss weiters nondirektiv erfolgen. Aus diesem Grund ist eine direkte Empfehlung der PBSO nach dem österreichischem Gentechnikgesetz nicht erlaubt.

Die Ergebnisse von Analyseergebnissen von genetischen Untersuchungen ist im Gentechnikgesetz einem besonderen Schutz in Hinblick auf Aufbewahrung und Informationsweitergabe unterworfen. Insbesondere ist die Weitergabe von Daten, die sich auf das Ergebnis einer BRCA 1/2 - Mutationsanalytik beziehen, an Arbeitgeber sowie Versicherungen explizit verboten.

Bezug zu Leitlinien anderer Fachgesellschaften

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [15]

Eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung soll in speziellen Zentren angeboten werden, wenn in der Familie:

- mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind
- mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt ist.

Die Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinien für das sporadische Mammakarzinom. Eine kontralaterale Mastektomie kann zur Reduktion des kontralateralen Zweitkarzinoms durchgeführt werden (LOE3a, Empfehlungsgrad 0). Ebenso kann eine bilaterale Ovariectomie zur Reduktion des Zweitkarzinomrisikos der Brust und der Eierstöcke durchgeführt werden (LOE 3a, Empfehlungsgrad 0)

European Society for Medical Oncology

BRCA in Breast Cancer - ESMO Clinical Recommendations [16]

American Congress of Obstetricians and Gynecologists

ACOG Practice Bulletin #103: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome [17]

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Clinical Management Recommendations for Surveillance and Risk-Reduction Strategies for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Among Individuals Carrying a Deleterious BRCA1 or BRCA2 Mutation [18]

American Cancer Society

American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography [19]

American Society of Breast Surgeons

BRCA Genetic Testing for Patients With and Without Breast Cancer [20]

Disclosures

Die Autoren bestätigen, dass bezüglich dieser Arbeit weder tatsächliche noch potentielle Interessenskonflikte bestehen.

Literatur

1. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010 May;46(8):1296-316.
2. Jatoi I, Anderson WF. Management of women who have a genetic predisposition for breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2008 Aug;88(4):845-61.
3. Sardanelli F, Podo F. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 18;357(16):1663.
4. Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol*. 2007 Apr;17(4):873-87.
5. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004 Sep 15;292(11):1317-25.
6. Riedl CC, Pohnhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Oct 15;13(20):6144-52.
7. Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, Muller SH, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Nov;100(1):109-19.
8. www.krebshilfe.net.
9. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 1;304(9):967-75.
10. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1331-7.
11. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2328-35.
12. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD002748.

13. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15;22(6):1055-62.
14. Metcalfe KA. Oophorectomy for breast cancer prevention in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Womens Health (Lond Engl).* 2009 Jan;5(1):63-8.
15. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Aktualisierung 2008; ISBN 978-3-88603-934-0.
16. Balmaña J, Díez O, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2009 May;20(Suppl 4):19-20.
17. ACOG and SGO Practice Bulletin. Hereditary breast and ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;113:957-65.
18. Horsman D, Wilson BJ, Avar D, Meschino WS, Kim Sing C, Plante M, et al. Clinical management recommendations for surveillance and risk-reduction strategies for hereditary breast and ovarian cancer among individuals carrying a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation. National Hereditary Cancer Task Force. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Jan;29(1):45-60.
19. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007 Mar-Apr;57(2):75-89.
20. <http://www.breastsurgeons.org/statements/brca.php>.