

Personalisierte Medizin in der Gynäko-Onkologie

# Fortschritte bedingen neue Herausforderungen

Die molekulargenetische Diagnostik mittels „next generation sequencing“ ist heute deutlich umfassender als noch vor einigen Jahren. Inzwischen erfüllen mehr als 30 % der Patientinnen mit Brustkrebs die Einschlusskriterien für die Keimbahntestung. Eine Einordnung.

Die Idee der personalisierten Medizin ist alt. Das Hippokrates-Zitat „Es ist wichtiger zu wissen, welche Art von Person eine Krankheit hat, als zu wissen, welche Art von Krankheit eine Person hat“ wird im Kontext der personalisierten Medizin häufig verwendet und könnte wohlwollend als ihre Erstbeschreibung gedeutet werden. Eine allgemein akzeptierte Definition der personalisierten Medizin existiert nicht. Die EU-Kommission hat sich 2013 in einem Arbeitspapier in Bezug auf neue „-omics“-Technologien auf die folgende Definition geeinigt: „Personalisierte Medizin bezieht sich auf ein medizinisches Modell, das molekulares Profiling verwendet, um die richtige therapeutische Strategie

für die richtige Person zur richtigen Zeit zu bestimmen und/oder die Veranlagung für Krankheit zu bestimmen und/oder rechtzeitig und gezielt zu verhindern.“

Diese etwas holprig klingende Definition lässt bereits erahnen, warum die personalisierte Medizin boomt – es geht primär um das „molecular profiling“ zur Verbesserung der individualisierten Therapie und der Krankheitsprävention. Insbesondere neue Next-generation-sequencing-(NGS-)Technologien haben die Entwicklungen in der personalisierten Medizin in den letzten Jahren enorm beschleunigt.

Mittels NGS können alle bekannten Risikogene für Brust- und Eierstockkrebs und solche, die an der Tumorentstehung und -progres-

sion beteiligt sind, parallel, schnell und vergleichsweise kosteneffizient analysiert werden. Die molekulargenetische Diagnostik ist heute umfassender als noch vor einigen Jahren.

## Kriterien für die diagnostische Keimbahntestung erweitert

Seit der Entdeckung der wichtigsten Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs (BRCA1 und BRCA2) Mitte der 1990er-Jahre werden Patientinnen mit diesen Tumorentitäten auf Keimbahnmutationen in beiden Genen getestet, sofern eine familiäre Risikokonstellation vorliegt. Die durch das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs erstellten Einschlusskriterien wurden

TABELLE

**Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs und Erkrankungsrisiken für Mutationsträgerinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung**

Gen	Lebenslanges Erkrankungsrisiko für Mutationsträgerinnen		Referenzen
	Brustkrebs, in %	Eierstockkrebs, in %	
Allgemeinbevölkerung (♀)	12 %	1,4 %	
<b>Mutationsträgerinnen</b>			
ATM	27 %	Leicht erhöht (< 5 %)	(20, 36)
BRCA1	70 %	40 %	(36, 42, 43)
BRCA2	70 %	20 %	(36, 42, 43)
BRIP1	Nicht signifikant erhöht	Erhöht (~ 10 %)	(19, 21, 44)
CDH1	53 %	Unklar	(36)
CHEK2	23–29 %	Nicht erhöht	(36, 45)
MSH2	Nicht signifikant erhöht	Erhöht (> 10 %)	(19, 46)
MSH6	Gegebenenfalls erhöht	Erhöht (~ 10 %)	(19)
NBN	Nicht signifikant erhöht	Leicht erhöht (< 5 %)	(20, 36)
PALB2	45 %	Leicht erhöht (< 5 %)	(36)
RAD51C	Nicht signifikant erhöht	Erhöht (~ 10 %)	(10, 12, 19)
RAD51D	Gegebenenfalls erhöht	Erhöht (~ 10 %)	(8, 19)

Zusätzlich zu den gelisteten Genen sind seltene, autosomal-dominant erbliche Tumordispositionserkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs assoziiert, darunter das Peutz-Jeghers-Syndrom (STK11), das Li-Fraumeni-Syndrom Typ 1 (TP53) sowie das Cowden-Syndrom (PTEN). Für weitere Risikogene, z. B. XRCC2, BARD1, MRE11A, FANCM und RAD50 (10, 36–41) steht die genetische und klinische Validierung noch weitgehend aus. Die altersabhängigen Erkrankungsrisiken müssen in qualitativ hochwertigen prospektiven Kohortenstudien ermittelt werden, die eine wesentliche Aufgabe des Konsortiums sind. Sämtliche Risikogene werden im Rahmen der TruRisk®-Paneldiagnostik des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs untersucht.

zwischenzeitlich umfassend evaluiert (1) und gingen in die S3-Leitlinie ein (2). Erst kürzlich wurden die Einschlusskriterien für die diagnostische Gentestung erweitert – diese basieren auf einer Mutationsnachweisrate von mindestens 10 % (1, 2).

Eine Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. gemeinsam mit unserem Zentrum ergab, dass 21 % aller Patientinnen mit Eierstockkrebs ursächliche Mutationen in den Risikogenen BRCA1/2 tragen (3). Bei Patientinnen mit einer familiären Risikokonstellation lag die Mutationsnachweisrate mit 32 % erwartungsgemäß höher. Allerdings wurden auch bei 11 % der Patientinnen ohne eine auffällige Familien-

anamnese BRCA1/2-Mutationen nachgewiesen.

Auf der Grundlage dieser Studie bietet das Deutsche Konsortium Patientinnen mit Eierstockkrebs nun unabhängig von der familiären Risikokonstellation eine humangenetische Aufklärung und eine genetische Testung an. Mit einem Anteil von etwa 5 % sind BRCA1/2-Mutationen bei Brustkrebs deutlich seltener als bei Eierstockkrebs (1, 4). Eine Ausnahme stellt der triple-negative Brustkrebs dar, ein Tumorsubtyp, der insbesondere mit Mutationen im BRCA1-Gen assoziiert ist (5).

Eine Studie des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs gemeinsam mit der GBG Forschungs GmbH zeigte ei-

ne BRCA1/2-Mutationsprävalenz > 10 % bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs und einem Erkrankungsalter vor dem 51. Lebensjahr, auch wenn in der Familie kein weiterer Fall von Brust- oder Eierstockkrebs aufgetreten ist (6).

Die Einschlusskriterien für die genetische Testung wurden innerhalb des Konsortiums entsprechend um diese Patientengruppe erweitert. Zur Konsolidierung der neuen Einschlusskriterien für Brust- und Eierstockkrebs ist die Untersuchung eines größeren Kollektivs erforderlich. Daher werden diese Testungen derzeit nur im Rahmen einer Kooperation mit dem Konsortium angeboten, die allen zertifizierten Brustzentren und gynäkologischen Krebszentren im Rahmen spezialisierter Verträge mit Konsortialzentren offensteht.

Derzeit erfüllen mehr als 30 % der Patientinnen mit Brustkrebs diese Einschlusskriterien für die Keimbahntestung. Dies ergab eine Versorgungsstudie des Zentrums Köln zusammen mit seinen kooperierenden Organzentren anhand von konsekutiv rekrutierten Patientinnen mit primärem Brustkrebs (7).

**Erweiterung der Diagnostik auf alle bekannten Risikogene**

Durch die Etablierung von NGS-Verfahren können heute neben BRCA1 und BRCA2 im Rahmen einer „Multigenanalyse“ oder „Paneldiagnostik“ weitere bekannte Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs untersucht werden (Tabelle). Das Deutsche Konsortium hat das TruRisk®-Genpanel etabliert, das sämtliche heute bekannten Risikogene umfasst sowie zusätzliche Gene, die im Verdacht stehen, an der Entstehung von Brust- und/oder Eierstockkrebs beteiligt zu sein.

Diese weiteren Risikogene sind deutlich seltener mutiert als BRCA1/2, aber immerhin zeigen in Deutschland mehr als 5 % der Risikofamilien ursächliche Veränderungen in einem der weiteren Risikogene – die alleinige BRCA1/2-Testung ist also nicht mehr zeitgemäß.

Neben BRCA1/2 prädisponieren insbesondere Mutationen in den

Genen BRIP1, RAD51C, RAD51D sowie MSH2 und MSH6 (Lynch-Syndrom) für Eierstockkrebs und die Gene ATM, CHEK2, PALB2 und CDH1 für Brustkrebs (8–21). Sofern bekannt, sind für diese Gene die altersabhängigen Erkrankungsrisiken für Brust- und/oder Eierstockkrebs niedriger als für BRCA1/2 beschrieben (Tabelle).

Nach einer aktuellen Studie des Konsortiums tragen in Deutschland 2,5 % aller Inpatientinnen mit familiärem Brustkrebs pathogene Mutationen im CHEK2-Gen, gefolgt von ATM-Gen (1,5 %) und PALB2-Gen (1,2 %) (20). Problematisch in puncto altersabhängige Penetranzen bleiben jedoch sehr selten mutierte Risikogene wie das TP53-Gen, das für das Li-Fraumeni-Syndrom prädisponiert.

Zur Berechnung dieser altersabhängigen Erkrankungsrisiken für selten veränderte Gene sind hohe Fallzahlen notwendig, die nur in Zusammenarbeit mit internationalen Forschungsverbänden (ENIGMA, BRIDGES, PERSPECTIVE) in einem angemessenen Zeitraum erreicht werden können.

### Mutationsstatus und Ansprechen der Therapie

Nahezu alle bekannten Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs sind DNA-Reparaturgene, und deren Inaktivierung im Tumor bedingt eine erhöhte Sensitivität gegenüber DNA-schädigenden Substanzen (22–24). Insbesondere der BRCA1/2-Mutationsstatus wird zunehmend als robuster Biomarker für das Therapieansprechen gewertet.

So zeigten über 60 % der BRCA1/2-positiven Brustkrebspatientinnen eine pathologische Komplettremission („pathological complete response“, pCR) nach Platin-Monotherapie, während bei BRCA1/2-negativen Patientinnen die pCR-Raten mit < 30 % deutlich geringer ausfielen (23, 25). Eine Sekundäranalyse der GeparSixto-Studie zeigte generell höheres Therapieansprechen bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs auf der Grundlage einer BRCA1/2-Keimbahnmutation im Vergleich zu Patientinnen ohne BRCA1/2-Mutation (26).



Foto: eil/sasakidaba.com

Die höhere Sensitivität BRCA1/2-defizienter Tumoren gegenüber DNA-schädigenden Substanzen führte zur Zulassung des ersten PARP-Inhibitors (Olaparib) zur Behandlung des platin sensitiven, rezidivierendem Eierstockkrebses (27, 28). Auch der PARP-Inhibitor Niraparib zeigte eine bessere Wirksamkeit bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen mit platin sensitivem, rezidivierendem Eierstockkrebs im Vergleich zu Patientinnen ohne eine ursächliche BRCA1/2-Mutation (29). Kürzlich hat die FDA erstmals einen PARP-Inhibitor (Olaparib) für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen mit metastasiertem Brustkrebs zugelassen, dem eine langjährige Studienphase vorausging (30–32).

### Möglichkeiten der Krankheitsprävention

„To identify a woman as a carrier only after she develops cancer is a failure in cancer prevention“ (33). Diese Aussage von Mary-Claire King, einer Mitentdeckerin des BRCA1-Gens, findet breite Zustimmung. Es stellt sich allerdings die Frage, wie die Prävention von Brust- und Eierstockkrebs bei Mutationsträgerinnen vollumfänglich erreicht werden kann. Die BRCA1/2-Mutationsprävalenz liegt in der europäischen Allgemeinbevölkerung bei etwa 0,5 % (34), ein Screening der Allgemeinbevölkerung erscheint gegenwärtig nicht realistisch.

Die Krankheitsprävention beruht vielmehr darauf, dass das Ergebnis der genetischen Testung bei der Inpatientin familienintern kommuniziert wird. Liegt bei der Inpatientin eine krankheitsverursachende Keimbahnmutation vor, dann können im Rahmen einer prädiagnostischen Testung gesunde Angehörige auf das Vorliegen der familientypischen Genmutation getestet werden. Eine Pilotstudie des Instituts für Humangenetik Würzburg ergab, dass rund drei Viertel der BRCA1/2-positiven Inpatientinnen alle Risikopersonen der Familie über das Testergebnis informierten.

Ist die prädiagnostische Testung gesunder Familienangehöriger negativ, besteht kein erhöhtes Erkrankungs-

risiko. Ist die prädiagnostische Testung positiv, werden mit den Ratsuchenden die präventiven Optionen von intensiverer Früherkennung bis prophylaktischer Operation im nicht direktiven Gespräch erörtert.

Während die klinischen Konsequenzen für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen weitgehend etabliert sind, werden diese gegenwärtig für die weiteren Risikogene erarbeitet und validiert. Die aktuellen Konsensempfehlungen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs sind unter <http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/> abrufbar.

### Umgang mit unklaren genetischen Varianten

Die „Genpaneldiagnostik“ oder „Multigenanalyse“ ist umfassend etabliert, aber im Vergleich zur alleinigen BRCA1/2-Testung mit neuen Herausforderungen behaftet. In den meisten Fällen kann geklärt werden, ob eine Ratsuchende eine pathogene Mutation in den Risikogenen BRCA1/2 trägt oder lediglich harmlose Normvarianten. In nur etwa 5 % aller Fälle hingegen werden „variants of unknown significance“ (VUS) in BRCA1 oder BRCA2 identifiziert, also genetische Veränderungen, die bezüglich ihrer Pathogenität noch nicht eingeordnet werden können und weiter erforscht werden müssen.

Bei der Multigenanalyse verschärft sich diese Situation. Viele der Risikogene (Tabelle) sind weniger gut charakterisiert als BRCA1/2 und VUS in diesen Genen zahlreicher – mehr als 20 % der Ratsuchenden sind bei der Multigenanalyse in Deutschland von einem unklaren Genbefund betroffen (20).

Ein molekulargenetischer Befund spiegelt lediglich die Datenlage zum Zeitpunkt der Befunderstellung wider. Verbessert sich nach der Befunderstellung die Datenlage durch neue Erkenntnisse aus der Forschung, dann sollten Ratsuchende darüber informiert werden. Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs hat für diese Fälle ein „Recall“-System etabliert: Ändert sich die Datenlage zu einer genetischen Variante, dann

werden die Ratsuchenden auf Wunsch benachrichtigt. Firmen und kleinere Labore bieten diesen „Recall“-Service meist nicht an – die Zusammenarbeit endet mit der Befunderstellung.

### Datensicherheit durch das Gendiagnostikgesetz strikt geregelt

Im Rahmen der Keimbahndiagnostik werden heute üblicherweise nur wenige Gene (meist < 100), die zu einer spezifischen Erkrankung in Bezug stehen, untersucht. Die personalisierte Medizin ist technologiegetrieben und die Paneldiagnostik nur eine Übergangstechnologie. Für viele Labore wird es zunehmend attraktiver, gleich alle etwa 24 000 Gene des Menschen zu untersuchen („Exomsequenzierung“), das heißt: eine „One-for-all“-Analyse für alle genetischen Fragestellungen. Auch die Analyse des gesamten Genoms mit 3,2 Milliarden Bausteinen ist nur noch eine finanzielle Herausforderung.

Eine derart umfassende genetische Untersuchung lässt Rückschlüsse über Herkunft einer Person, Krankheitsveranlagungen und Verwandtschaftsverhältnisse zu – Daten, die potenziell missbräuchlich verwendet werden könnten. In Deutschland wird die genetische Testung durch das Gendiagnostikgesetz vergleichsweise strikt geregelt. Bei internationalen Anbietern sollte sichergestellt sein, dass die erhobenen Daten nur für die spezifische Fragestellungen genutzt und nicht ohne Zustimmung der Ratsuchenden an Dritte weitergegeben werden.

### Aktuelle Herausforderungen sind die Niedrigrisikovarianten

Aufgrund der Preisentwicklung im Bereich der neuen Sequenzierverfahren ist es wahrscheinlich, dass die Einschlusskriterien für die Multigenanalyse erweitert werden – dies sollte jedoch im Rahmen einer wissensgenerierenden Versorgung erfolgen. Die Etablierung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und klinischen Empfehlungen für Ratsuchende mit Mutationen in nur selten veränderten Genen erfordert prospektive Kohortenstudien, um

einen Nutzen für Ratsuchende abzuleiten und zu evaluieren.

Zudem sind die Erkrankungsprevalenzen abhängig von der familiären Risikokonstellation. So sind die Erkrankungsrisiken für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen mit einer familiären Belastung höher als für solche, die durch ein populationsbasiertes Screening identifiziert wurden. Hierfür ursächlich sind weitere genetische Faktoren (Niedrigrisikovarianten), die in Zusammenarbeit mit dem Konsortium bereits identifiziert wurden (35). Derzeit wird geprüft, ob die zusätzliche Untersuchung der Niedrigrisikovarianten eine Präzisierung des individuellen Erkrankungsrisikos erlaubt.

Weiterhin ist es notwendig, die Ausprägungen der Krebserkrankung (Phänotyp) in Bezug auf die Tumorbiologie, den intrinsischen Krankheitsverlauf, das Ansprechen auf Therapien und den Nutzen präventiver Maßnahmen zu untersuchen. Diese Daten können im Rahmen großer prospektiver Kohortenstudien generiert werden sowie in Registern umfassend und zum ge-

### Britische Studie zu Kosteneffektivität

Wenn alle Frauen im Alter von 30 Jahren auf Mutationen in sechs Risikogenen (BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2) getestet würden, könnten in Großbritannien 64 500 Frauen vor Brustkrebs und 17 500 vor Eierstockkrebs bewahrt und 12 300 Todesfälle verhindert werden. Eine Studie im Journal of the National Cancer Institute (2018; 110: djx265) hält das Screening für kosteneffektiv. Hierbei wurden in einem entscheidungsanalytischen Modell die Kosten mit dem möglichen Nutzen verglichen, der in Gewinn zusätzlicher Lebensjahre in guter Lebensqualität (quality-adjusted life year oder QALY) besteht. Dabei betrug die inkrementale Kosteneffektivität ICER 21 600 Pfund/QALY. Der durchschnittliche Anstieg der Lebenserwartung in der gescreenten Bevölkerung würde 9,34 Tage betragen. Das erscheint wenig. Da Mammakarzinom und Ovarialkarzinom jedoch häufig in einem jungen Lebensalter auftreten und das Ovarialkarzinom fast immer tödlich ist, kann der Vorteil für die betroffenen Frauen enorm sein. Die ICER liegt zudem unter der Grenze von etwa 30 000 Pfund/QALY, bis zu der das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) derzeit eine Kostenübernahme durch den National Health Service zustimmt.

rme

meinsamen Nutzen zur Verfügung gestellt werden.

Um das Ziel der Wissen generierenden Versorgung von Menschen mit erblichen Tumorerkrankungen beziehungsweise Erkrankungsrisiken zu erreichen, sind interdisziplinäre und sektorenübergreifende Kooperationen in neu zu schaffenden translationalen Versorgungsnetzwerken zu gründen. Im April findet in Köln zu diesem Thema die 7. PerMediCon Kongressmesse zur personalisierten Medizin statt ([www.permedicon.de](http://www.permedicon.de)).

### Fazit

- Die aktuelle Datenlage unterstreicht den Stellenwert der Keimbahndiagnostik für die Prävention, die Prognose und auch die Therapiewahl.
- Insbesondere kostengünstige Sequenzierverfahren werden die personalisierte Medizin in der Gynäko-Onkologie weiter vorantreiben und zu einer Verbesserung der Prävention und Therapie des Brust- und Eierstockkrebses führen.
- Dies gilt ebenso für die Tumorgenetik, die darauf abzielt, therapierelevante somatische Mutationen/Epimutationen nachzuweisen, die auf die Tumorzellen beschränkt sind.
- Zunehmend finden im Zuge der personalisierten Medizin auch nichtgenetische Faktoren Beachtung, die das individuelle Erkrankungsrisiko modulieren können.
- Eine effektive personalisierte Versorgung erfordert daher eine sektorenübergreifende Zusammenarbeit im Rahmen neu zu schaffender translationaler Versorgungsnetzwerke.

*Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Eric Hahnen MBA, Priv.-Doz. Dr. med. Kerstin Rhiem, Prof. Dr. med. Rita Schmutzler, Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Uniklinik Köln*

**Interessenkonflikt:** Priv.-Doz. Hahnen erhielt Beraterhonorare, Prof. Schmutzler und Priv.-Doz. Rhiem als Honorarverantwortliche Gelder für klinische Studien jeweils von der Firma Astra Zeneca.

Dieser Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit0718](http://www.aerzteblatt.de/lit0718)  
oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 7/2018, zu:

Personalisierte Medizin in der Gynäko-Onkologie

# Fortschritte bedingen neue Herausforderungen

Die molekulargenetische Diagnostik mittels „next generation sequencing“ ist heute deutlich umfassender als noch vor einigen Jahren. Inzwischen erfüllen mehr als 30 % der Patientinnen mit Brustkrebs die Einschlusskriterien für die Keimbahntestung. Eine Einordnung.

## Literatur

- Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al.: German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC): Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2016; 53 (7): 465–71.
- AWMF, DKG, DKH: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammarkarzinoms. Kurzversion 4.0 – November 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html> (last accessed on 30 January 2018).
- Harter P, Hauke J, Heitz F, et al.: Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS one* 2017; 12 (10): e0186043.
- Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490 (7418): 61–70.
- Hahnen E, Hauke J, Engel C, Neidhardt G, Rhiem K, Schmutzler RK: Germline Mutations in Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Care* 2017; 12 (1): 15–9.
- Engel C, Rhiem K, Hahnen E, et al.: Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer* 2018; in press.
- Rhiem K, Richters L, Hahnen E, Schmutzler RK: Benchmarking of the DKG check list for inclusion criteria of BRCA testing. *Oncol Res Treat* 2016; 39 (Suppl 1): 59–5954, 0434.
- Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al.: Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature genetics* 2011; 43 (9): 879–82.
- Wickramanyake A, Bernier G, Pennil C, et al.: Loss of function germline mutations in RAD51D in women with ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology* 2012; 127 (3): 552–5.
- Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al.: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010; 42 (5): 410–4.
- Osorio A, Endt D, Fernandez F, et al.: Prevalence of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Human molecular genetics* 2012; 21 (13): 2889–98.
- Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al.: Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012; 44 (5): 475–6; author reply 476.
- Coulet F, Fajac A, Colas C, et al.: Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clin Genet* 2013; 83 (4): 332–6.
- Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al.: Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (44): 18032–7.
- Schnurbein G, Hauke J, Wappenschmidt B, et al.: RAD51C deletion screening identifies a recurrent gross deletion in breast cancer and ovarian cancer families. *Breast cancer research : BCR* 2013; 15 (6): R120.
- Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, Da Silva L, Chen X, Spurdle AB, Terry MB, Daly MJ, Buys SM, Southey MC, et al.: Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13 (4): R73.
- Gao P, Ma N, Li M, Tian Q-B, Liu D-W: Functional variants in NBS1 and cancer risk: evidence from a meta-analysis of 60 publications with 111 individual studies. *Mutagenesis* 2013; 28 (6): 683–97.
- Antoniou AC, Foulkes WD, Tischkowitz M: Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014; 371 (17): 1651–2.
- Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al.: Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017; 147 (2): 375–80.
- Hauke J, Horvath J, Groß E, et al.: Gene panel testing of 5,589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: Results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med* 2018; in press.
- Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, et al.: BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018; in press.
- Rhiem K, Wappenschmidt B, Bosse K, Koppler H, Tutt AN, Schmutzler RK: Platinum sensitivity in a BRCA1 mutation carrier with advanced breast cancer. *Clin Oncol* 2009; 21 (6): 448–50.
- Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al.: Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147 (2): 401–5.
- Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al.: Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (3): 764–75.
- Tutt A, Ellisa P, Kilburn L, et al.: TNT: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer. 37. Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9–13, 2014. Doi: 10.1158/1538-7445.SABCS14-S3-0.
- Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al.: Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3 (10): 1378–85.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8): 852–61.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al.: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (9): 1274–84.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (22): 2154–64.
- Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al.: Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376 (9737): 245–51.
- Tutt A, Robson M, Garber JE, et al.: Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet (London)* 2010; 376 (9737): 235–44.
- Robson M, Im SA, Senkus E, et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients

- with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377 (6): 523–33.
33. Levy-Lahad E, Lahad A, King MC: Precision medicine meets public health: population screening for BRCA1 and BRCA2. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (1): 420.
  34. Maxwell KN, Domchek SM, Nathanson KL, Robson ME: Population Frequency of Germline BRCA1/2 Mutations. *J Clin Oncol* 2016; 34 (34): 4183–5.
  35. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, et al.: Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (5). pii: djv036.
  36. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al.: Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med* 2015; 372 (23): 2243–57.
  37. Walsh CS: Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 2015; 137 (2): 343–50.
  38. Park DJ, Lesueur F, Nguyen-Dumont T, et al.: Rare mutations in XRCC2 increase the risk of breast cancer. *Am J Hum Genet* 2012; 90 (4): 734–9.
  39. Ruark E, Snape K, Humberg P, et al.: Mosaic PPM1D mutations are associated with predisposition to breast and ovarian cancer. *Nature* 2013; 493 (7432): 406–10.
  40. Thompson ER, Doyle MA, Ryland GL, et al.: Exome sequencing identifies rare deleterious mutations in DNA repair genes FANCC and BLM as potential breast cancer susceptibility alleles. *PLoS genetics* 2012; 8 (9): e1002894.
  41. Neidhardt G, Hauke J, Ramser J, et al.: Association between loss-of-function mutations within the FANCM gene and early-onset familial breast cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3 (9): 1245–8.
  42. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, et al.: The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008; 98 (8): 1457–66.
  43. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al.: Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama* 2017; 317 (23): 2402–16.
  44. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al.: Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (11). pii: djv214.
  45. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, et al.: Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2\*1100delC Carriers. *J Clin Oncol* 2016; 34 (23): 2750–60.
  46. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al.: Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3 (9): 1190–6.