

**Aus dem Institut für Humangenetik
der Universität Würzburg**

Vorstand: Professor Dr. med. Thomas Haaf

**Berechnungen der Lebenserkrankungswahrscheinlichkeit
bei familiärem Brustkrebs – Vergleich von Methoden**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Claudia Weis

aus Kreuzwertheim

Würzburg, November 2010

Referent: Prof. Dr. med. T. Grimm

Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. K. Brehm

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2012

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Fragestellung.....	7
3 Methoden	10
3.1 Grundlagen zur Risikoberechnung.....	10
3.1.1 Chang-Claude	10
3.1.2 Cyrillic Version 2.1.....	16
3.1.3 IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool.....	19
3.2 Vorgehen	20
4 Ergebnisse	22
4.1 Berechnete Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten.....	22
4.2 Grafische Gegenüberstellung der Wahrscheinlichkeitswerte nach den verschiedenen Bestimmungsmethoden, unterschieden nach Alter der Verwandten.....	22
4.3 Auswertung der Daten	30
4.4 Vergleich der Methoden.....	31
4.4.1 Vergleich von Cyrillic 1 und Cyrillic 2.....	31
4.4.2 Vergleich von Cyrillic 1 und IBIS	32
4.4.3 Vergleich von Cyrillic 1 und Chang-Claude	33
4.4.4 Vergleich von Chang-Claude und IBIS.....	34
4.4.5 Vergleich des Erreichens der 30%-Grenze für die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit.....	35
4.5 Einschränkungen	35
4.6 Fazit	36
5 Diskussion.....	37
5.1 Methoden zur Risikoberechnung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs	37
5.1.1 Modell von Gail.....	37
5.1.2 Houlston und Murday	38
5.1.3 Modell von Ford.....	38
5.1.4 BOADICEA.....	38
5.1.5 Modell Jonker	39
5.1.6 Manchester scoring system.....	39

5.1.7	Modell Penn	39
5.1.8	BRCAPRO.....	40
5.1.9	FHAT (Family History Assessment Tool).....	40
5.1.10	Modell Finnish	40
5.1.11	Modell Myriad	40
5.1.12	National Cancer Institute	41
5.2	Vergleiche von Modellen zur Risikoberechnung	41
5.2.1	Amir et al., 2010	41
5.2.2	Amir et al., 2003	41
5.2.3	Parmigiani et al., 2007.....	42
5.2.4	Antoniou et al., 2008	42
5.2.5	Panchal et al., 2008.....	42
5.2.6	Tischkowitz et al., 2000	43
5.2.7	Kang et al., 2006	43
5.2.8	Jacobi et al., 2009	44
5.2.9	Schneegans et al., 2011	44
5.3	Eigene Ergebnisse im Vergleich mit den Literaturuntersuchungen.....	45
5.4	Ausblick	46
6	Zusammenfassung.....	47
7	Anhang.....	48
8	Literatur	59

1 Einleitung

Etwa 10 % der weiblichen Bevölkerung erkranken an Brustkrebs. Mit einem Anteil von fast 25 % der Krebsneuerkrankungen in Deutschland stellt er den häufigsten malignen Tumor unter Frauen dar [13,42]. Bei den ca. 48.000 neuen Brustkrebsfällen pro Jahr in Deutschland handelt es sich in den meisten Fällen um sporadische Erkrankungen, bei 5 bis 10 % liegt ein hereditärer Hintergrund durch Keimbahnmutationen vor [41,44,45,64]. Das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit einer an Brustkrebs erkrankten Verwandten ersten Grades liegt etwa zweifach höher als das der Allgemeinbevölkerung [9,20,61] mit zwei Erkrankten ist es dreifach höher [20]. Das Risiko steigt bei mehreren Brustkrebsfällen in der Familie, bei beidseitigem Brustkrebs, bei jungem Alter bei Erkrankung an Brustkrebs oder bei Vorliegen anderer Karzinomen wie Eierstockkrebs [27]. Neben genetischen Aspekten und der Familiengeschichte gibt es weitere Faktoren, die das Brustkrebsrisiko beeinflussen. Ein erhöhtes Risiko liegt vor bei einem jungen Alter bei Menarche, hohem Alter bei Eintritt der Menopause, bei Nichtgebärenden, langjährigem Einsatz von kombinierter Hormonersatztherapie, Vorliegen eines Carcinoma in situ oder atypischer Hyperplasien der Brust, Adipositas, täglichem Alkoholgenuss und hoher Dichte der Brust in der Mammographie; protektiv wirken ein junges Alter bei der ersten Geburt und lange Stillzeit [20,27]. Bei hereditären Brustkrebserkrankungen liegen bei mindestens 50 % der Fälle [41,64] Veränderungen in den autosomal dominant vererbten Brustkrebsgenen *BRCA1* und *BRCA2* (Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Genes) vor [13,42,45,63]. Bei beiden handelt es sich um Tumorsuppressorgene [15], die auf Chromosom 17 q (*BRCA1*) [33] beziehungsweise auf Chromosom 13 q (*BRCA2*) [70] liegen und durch die Mutation inaktiviert werden. Etwa 0,2 % der weiblichen Bevölkerung tragen eine der beiden Mutationen [12]. Zusätzlich gibt es weitere Gene wie *ATM* [23], *PTEN* [56], *p53* [49], *CHEK2* [51], *BRIP1* [66] oder *PALB2* [62], deren Mutation zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führt [15,53,67] (s. auch Tab. 1). Diese sind aber nur für einen kleinen Teil der erblich bedingten Brustkrebserkrankungen verantwortlich [15]. Im Sommer 2010 wurde ein weiteres Gen identifiziert, das wie *BRCA1* und *BRCA2* hochpenetrant ist - das *RAD51C*-Gen, welches in etwa 1,5 bis 4 % der Brust- und Eierstockkrebsfamilien verändert ist [53,67]. Auch bei einigen erblichen Syndromen ist Brust-

krebs ein Bestandteil; so tritt beispielsweise im Zusammenhang mit dem Li-Fraumeni-Syndrom, dem Cowden's Syndrom, sowie dem Muir-Torre-Syndrom und dem Peutz-Jeghers-Syndrom unter anderem gehäuft ein Mammakarzinom auf. Diese Fälle machen aber ebenfalls nur einen geringen Prozentsatz der Brustkrebsfälle aus [15].

Die folgende Tabelle (Tab. 1) gibt einen Überblick über verschiedene Brustkrebsgene und mit Brustkrebs assoziierte Syndrome sowie ihre jeweilige Risikoerhöhung.

Tab. 1: Risikomodifikation durch Brustkrebsgene [52]

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

Frauen mit einer Mutation in einem der beiden *BRCA*-Gene haben ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Mamma- und Ovarialkarzinoms. Das Lebenszeitrisiko beträgt 80 bis 90 % für Brustkrebs und 30 bis 60 % für Eierstockkrebs [44,64]. Der Brustkrebs tritt in diesen Fällen besonders früh auf, im Mittel mit 40 Jahren (über 50 % erkranken vor dem 50. Lebensjahr). Zudem ist das Wachstum *BRCA*-assoziiierter Mammakarzinome sehr aggressiv und schnell [44] und sie sind häufig schlecht differenziert (G3) und hormonrezeptornegativ [45]. Außerdem führt eine Mutation zu einem erhöhten Risiko für Zweitkarzinome der Brust und Eierstöcke sowie für weitere maligne Tumoren wie Pankreas-, Kolon-

oder Prostatakarzinom [45,48]. Bei Männern erhöht eine Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2* das Risiko für Prostatakrebs sowie in *BRCA2* für Brustkrebs [44,64].

Das übliche Screening für das Mammakarzinom beinhaltet neben der jährlichen Tastuntersuchung der Brust ab dem 30. Lebensjahr eine Mammographie für Frauen ab dem 50. Lebensjahr, das bis zum 69. Lebensjahr alle 2 Jahre angeboten wird. Da bei *BRCA*-Mutationen das Erkrankungsalter wesentlich niedriger liegt, kommt diese bildgebende Untersuchung bei den Betroffenen in der Regel zu spät. Außerdem zeigen *BRCA*-assoziierte Mammakarzinome oft atypische Eigenschaften in den bildgebenden Verfahren; es findet sich seltener Mikrokalk und vor allem die häufiger als in der Normalbevölkerung auftretenden medullären Karzinome [45] können benignen Veränderungen wie Fibroadenomen oder sogar Zysten ähneln (glatte Begrenzung, scheinbar verdrängendes Wachstum, echoarme bis echofreie Binnenstruktur, dorsale Schallverstärkung) [44].

Im Rahmen des intensivierten Früherkennungsprogramms bei Personen mit erhöhtem Risiko ist ab dem 25. Lebensjahr alle 6 Monate eine Tastuntersuchung der Brust durch den Arzt sowie eine sonographische Untersuchung der Brust vorgesehen. Außerdem soll ab dem 30. Lebensjahr, bei hoher Brustdrüsendichte ab dem 35. Lebensjahr, alle 12 Monate eine Mammographie durchgeführt werden. Eine MRT-Untersuchung der Brust wird alle 12 Monate ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie in der Regel bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsenparenchyms angeboten. [52]

Als präventive Maßnahmen für Mutationsträgerinnen stehen zum einen operative Verfahren zur Verfügung. Diese beinhalten die prophylaktische beidseitige Mastektomie, die prophylaktische kontralaterale Mastektomie und die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie [14,52]. Durch eine beidseitige Mastektomie kann das Brustkrebsrisiko um 90 bis 100 % gesenkt werden [35,36,50] und die Brustkrebs-spezifische Letalität um 90 % [50,52]. Die beidseitige Salpingo-Oophorektomie führt neben einer Reduktion des Ovarialkarzinom-Risikos um 97 % zu einer Reduktion des Brustkrebsrisikos um 50 bis 68 % [40,52] und einem um bis zu mehr als 50 % gesenkten Risiko für ein kontralate-

rales Zweitkarzinom [54]. Die Gesamtmortalität sinkt durch diese Maßnahme zudem um etwa 70 % [24].

Auf Grund der oben genannten Probleme bei der Früherkennung sowie der hohen Inzidenz von Brustkrebs, die in den letzten Jahren noch gestiegen ist [1,58], und da *BRCA*-Genträgerinnen im Durchschnitt mit zunehmendem Geburtsjahrgang ein höheres Brustkrebsrisiko haben [5,9,42], scheint es sinnvoll, Familien zu erfassen, bei denen eine molekulare Diagnostik von Bedeutung ist und die wegen einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit von intensivierten Screeninguntersuchungen und präventiven Maßnahmen profitieren würden. Zur Identifizierung dieser Personengruppe sind Genanalysen und Risikoabschätzungen hilfreich. Zum einen kann mit Risikoberechnungen die Wahrscheinlichkeit abgeschätzt werden, in einem bestimmten Zeitabschnitt Brustkrebs zu entwickeln, inklusive der Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit, zum anderen kann die Wahrscheinlichkeit ermittelt werden, *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genträger zu sein.

Das Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe“ fordert eine empirische Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit von mindestens 10 % für eine Gentestung bei Erkrankten aus betroffenen Familien. Dieses Kriterium zur Durchführung einer Genanalyse der Brustkrebsgene *BRCA1* und *BRCA2* bei einer Indexperson (Erkrankten) der Familie wird bei folgenden Konstellationen erfüllt [43]:

- eine Angehörige im Alter von 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt
- eine Angehörige mit beidseitigem Brustkrebs im Alter von 50 Jahren oder jünger
- eine Angehörige mit Brust- und Eierstockkrebs
- eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs und ein männlicher Verwandter mit Brustkrebs
- zwei Angehörige mit Brust- oder Eierstockkrebs, davon mindestens eine Betroffene jünger als 51 Jahre bei der Erstdiagnose
- zwei Angehörige mit Eierstockkrebs
- eine Angehörige mit Brustkrebs und eine Angehörige mit Eierstockkrebs

- drei Angehörige mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter bei Erstdiagnose.

In der folgenden Tabelle (Tab. 2) sind bei verschiedenen Familienkonstellationen mit an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankten Personen die empirischen Mutationswahrscheinlichkeiten für die *BRCA*-Gene angegeben [52].

Tab. 2: Familiäre Konstellation und empirische Wahrscheinlichkeiten pathogener Mutationen in den *BRCA*-Genen (Anteil in Prozent der Indexpatientinnen mit Nachweis einer pathogenen Mutation in Abhängigkeit von der familiären Konstellation; Abweichungen +/- 2 %) [52]

Legende: MaCa = Mammakarzinom, OvCa = Ovarialkarzinom

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

Wenn bei einer Familie keine Mutation bei einer Betroffenen nachgewiesen wird, ist eine prädiktive Testung einer gesunden Ratsuchenden nicht möglich.

Liegt diese Situation vor, wird das statistische Risiko der Ratsuchenden unter Einbeziehung der Familienanamnese ermittelt [52].

Sollte kein Indexpatient für eine molekulargenetische Diagnostik zur Verfügung stehen, empfiehlt das Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe“ die molekulargenetische Untersuchung einer gesunden Angehörigen nur, wenn deren Heterozygotenrisiko für eine Mutation im *BRCA1*- bzw. *BRCA2*-Gen mindestens 20% beträgt, oder eine Wahrscheinlichkeit von mindestens 30% vorliegt, im Laufe ihres restlichen Lebens an Brustkrebs zu erkranken.

Um diese Voraussetzungen (Heterozygotenrisiko und Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit) zu prüfen, müssen Risikoberechnungen durchgeführt werden, für die weltweit mehrere Computerprogramme und Tabellen zur Verfügung stehen. Dies sind unter anderen die Modelle Gail [30], Houlston [37], Claus (Yale University) [17], Cyrillic [22], Ford [28], Murday [55], BOADICEA [8], Chang-Claude [15], IBIS (Tyrer-Cuzick) [68], Jonker [10], Manchester scoring system [26], Penn [21], BRCAPRO [59], FHAT [31], Finnish [69], Myriad [29] und National Cancer Institute [34].

Das Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe“ hat festgelegt, dass in Deutschland für die Risikoberechnung in Familien mit Brust- und/oder Eierstockkrebs das Programm Cyrillic Version 2.1 benutzt werden sollte. Ein Grund für die Empfehlung ist die recht einfache und bequeme Benutzung des Programms beim Erstellen von Stammbäumen sowie der Durchführung von Risikoberechnungen und damit seine Praktikabilität im Alltag der humangenetischen Beratung von Frauen aus Brustkrebsfamilien. Es handelt sich bei Cyrillic um ein unter dem Betriebssystem Windows laufendes Programm, mit dem Stammbäume gezeichnet und zusätzlich Risikoberechnungen für monogene Krankheiten und für Brustkrebs und Eierstockkrebs im Ein-Gen-Modell durchgeführt werden können [11,32]. Für die Risikoberechnungen benutzt Cyrillic Version 2.1 das Programm MLINK aus dem LINKAGE-Paket [47].

2 Fragestellung

Aus der Dokumentation von Cyrillic Version 2.1 ist nicht ersichtlich, wie von der extern mit dem Programm MLINK berechneten Heterozygotenwahrscheinlichkeit die Restlebenszeiterkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs berechnet wird. Auch konnte die englische Firma, die Cyrillic vertreibt, auf Nachfrage keine Auskunft dazu geben. Außerdem lassen sich die im Programm gespeicherten Inzidenzen, die als Parameter für MLINK nötig sind, nicht erkennbar aus den dort vorgegebenen Penetranzen ableiten.

In dieser Arbeit soll geprüft werden, ob die Berechnungen der Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit in Cyrillic Version 2.1, dessen mathematische Basis und Programmschritte weder durchschaubar noch erhältlich sind, mathematisch nachvollziehbare Ergebnisse liefern oder einen Fehler enthalten. Dazu werden die Berechnungsergebnisse des Computerprogramms mit den Ergebnissen anderer Methoden der Risikoberechnung bei Brustkrebs verglichen. Diese Methoden sind die Tabellen von Chang-Claude [15], die wie Cyrillic auf einem Ein-Gen-Modell, dem genetischen Modell von Claus [17], basieren, sowie das Computerprogramm IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool, um zusätzlich ein Drei-Gen-Modell mit einzubeziehen [68]. Dabei handelt es sich um zwei hochpenetrante autosomal dominante Gene (*BRCA1* und *BRCA2*) sowie ein drittes autosomal rezessives Gen mit geringer Penetranz. Da sich, wie oben erwähnt, die im Programm Cyrillic gespeicherten Werte für die Inzidenzen nicht nachvollziehbar aus den ebenfalls dort gespeicherten Werten für die Penetranzen ableiten lassen, werden außerdem bei Cyrillic die Erkrankungswahrscheinlichkeiten zweimal berechnet: sowohl mit den im Programm gespeicherten Angaben für die Inzidenzen als auch mit den anhand der vorgegebenen Penetranzen selbst berechneten Werten.

Die Tabellen von Chang-Claude [15] legen das genetische Modell von Claus [17] zu Grunde, welches ein autosomal dominantes Gen mit altersabhängigen Penetranzen verwendet. Es wird dabei angenommen, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeiten für unterschiedliche krankheitsrelevante Mutationen gleich sind. Grundlage für das Modell von Claus waren die Daten der CASH (Cancer and Steroid Hormone) Study [18], die von den „Centers for Disease Control and

Prevention" der USA durchgeführt wurde. Die Studie umfasste 4730 Patienten mit histologisch gesichertem Brustkrebs im Alter von 20 bis 54 Jahren sowie 4688 Kontrollfälle [16,17,18]. Das Modell berücksichtigt Verwandte ersten und zweiten Grades mit Brust- und Eierstockkrebs. Erfragt werden die Anzahl der erkrankten Verwandten und das Alter bei Diagnosestellung der erkrankten Verwandten sowie das Alter der nicht erkrankten Verwandten. Nichtgenetische Risikofaktoren werden nicht berücksichtigt. Es entspricht dem Modell der Yale University. Es liegt eine Computer- und eine davon abgeleitete Tabellenversion des Modells von Claus vor [1].

Chang-Claude hat die Erkrankungswahrscheinlichkeiten dieses Modells an die deutsche Bevölkerung angepasst und Tabellen erstellt, von denen man die Werte für ausgewählte Familiensituationen ablesen kann, um daraus per Hand die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten zu berechnen. Es sind Konstellationen mit Verwandten ersten und zweiten Grades möglich [15].

IBIS, auch Tyrer-Cuzick-Modell genannt, ist ein unter dem Betriebssystem Windows laufendes Programm, welches das *BRCA1*- und *BRCA2*-Gen sowie ein drittes dominantes Gen mit einer hohen Häufigkeit des Risikoallels, aber einer geringen Penetranz, einbezieht [68]. Dieses Gen steht stellvertretend für den Effekt aller weiteren Gene, die das Brustkrebsrisiko unabhängig vom *BRCA*-Genträger-Status erhöhen. Es hat keine Auswirkung auf das Eierstockkrebsrisiko. IBIS basiert auf Daten der International Breast Intervention Study (IBIS), Daten von Anderson et al. [3] sowie anderen epidemiologischen Daten [27]. Grundlage der Risikoberechnungen sind Methoden der Segregationsanalyse, die auf dem Bayes'schen Theorem basieren. Bei der Berechnung von Heterozygotenrisiko und Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten können individuelle Risikofaktoren wie hormonelle Faktoren und Reproduktionsgeschichte, beidseitiger Brustkrebs, Eierstockkrebs, lobuläres Karzinom, atypische Hyperplasie, Größe und Body Mass Index sowie das Auftreten von männlichen Brustkrebsfällen in der Familie berücksichtigt werden.

Für die Entwicklung des Modells wurden Daten über Brust- und Eierstockkrebszahlen von *BRCA1*- und *BRCA2*-Genträgerinnen sowie der Bevölkerung Großbritanniens gesammelt. Dann wurde ein drittes hypothetisches Gen modelliert, welches das Brustkrebsrisiko erhöht. Im Anschluss wurden Daten gesammelt,

um die Güte der Abbildung der typischen familiären Häufung von Brustkrebs durch dieses Gen zu überprüfen. Es folgten die Festlegung der Inzidenz in der Bevölkerung und in einem iterativen Schritt die Maximierung der Wahrscheinlichkeit des relativen Risikos des dritten Gens, um die familiäre Häufung von Brustkrebs realistischer abzubilden. Danach wurden die relativen Risiken persönlicher Faktoren festgelegt. [2,11,68]

Im Folgenden werden die oben genannten vier Methoden der Berechnung von Wahrscheinlichkeiten für eine Brustkrebserkrankung miteinander verglichen. Anhand der Familienkonstellationen, die durch die Tabellen von Chang-Claude [15] vorgegeben sind, wurden einerseits aus diesen Tabellen die entsprechenden Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten per Hand berechnet und andererseits mit Hilfe der beiden Computerprogramme Cyrillic Version 2.1 und IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool berechnet. In Cyrillic wurden, wie oben erwähnt, zwei verschiedene Einstellungen für die Inzidenzen verwendet. Durch die Überprüfung der Ergebnisse soll untersucht werden, ob Cyrillic Version 2.1, das laut der Richtlinien des Konsortiums „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe“ in Deutschland zur Risikoberechnung bei Brustkrebs eingesetzt werden soll, trotz teilweise unbekanntem Rechenvorgang mit den anderen Programmen vergleichbare Ergebnisse liefert und weiterhin sinnvoll eingesetzt werden sollte. Zusätzlich wird gezeigt, wie weit die vier untersuchten Rechenvorgänge untereinander beim Brustkrebsrisiko sowie beim Erreichen der 30 %-Grenze der Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit Abweichungen zeigen und wie wichtig die Parameterbestimmungen bei MLINK sind (Vergleich von Cyrillic 1 und 2).

Unabhängig davon wird im Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe“ diskutiert, ob es richtig ist, weiterhin mit Cyrillic 2.1 die Risikoberechnungen durchzuführen, da in diesem Programm mit einem Ein-Gen-Modell gerechnet wird und negative Testergebnisse aus der Molekulargenetik nicht berücksichtigt werden können.

3 Methoden

3.1 Grundlagen zur Risikoberechnung

3.1.1 Chang-Claude

Ausgangspunkt für die Familienkonstellationen, die zur Risikoberechnung verwendet wurden, waren die Tabellen von Chang-Claude [15], die auf dem Modell von Claus basieren [17]. Die beiden in der Arbeit verwendeten Tabellen geben die geschätzte kumulative Brustkrebswahrscheinlichkeit für eine Neugeborene mit

- a) zwei an Brustkrebs erkrankten Verwandten ersten Grades (Tab. 3) beziehungsweise
- b) einer an Brustkrebs erkrankten Mutter und einer an Brustkrebs erkrankten Verwandten zweiten Grades mütterlicherseits (Tab. 4)

in Abhängigkeit von deren Erkrankungsalter an.

In den Tabellen 3 und 4 gibt die Zahl in der ersten Zeile das Alter der ersten Verwandten bei Erkrankung an, die zweite Zeile das Erkrankungsalter der zweiten Verwandten. Die Zahl in der ersten Spalte bezieht sich auf das Alter, bis zu dem man die Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine Neugeborene mit dieser Verwandtschaftskonstellation ablesen möchte.

Tab. 3: Geschätzte kumulative Brustkrebswahrscheinlichkeit für eine Frau (in Abhängigkeit von ihrem Alter) mit zwei an Brustkrebs erkrankten Verwandten ersten Grades, nach Erkrankungsalter der Verwandten [15]

		Erkrankungsalter der 1. Verwandten ersten Grades 20 – 29					
		Erkrankungsalter der 2. Verwandten ersten Grades					
		20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,008	0,008	0,007	0,007	0,006	0,005
	39	0,073	0,069	0,064	0,058	0,051	0,043
	49	0,192	0,182	0,170	0,154	0,135	0,115
	59	0,284	0,269	0,252	0,229	0,203	0,174
	69	0,360	0,339	0,317	0,291	0,258	0,224
	79	0,499	0,475	0,445	0,408	0,363	0,314

		Erkrankungsalter der 1. Verwandten ersten Grades 30 – 39				
		Erkrankungsalter der 2. Verwandten ersten Grades				
		30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,008	0,007	0,006	0,005	0,004
	39	0,065	0,059	0,051	0,042	0,034
	49	0,172	0,155	0,135	0,113	0,091
	59	0,255	0,231	0,202	0,170	0,139
	69	0,321	0,293	0,258	0,219	0,182
	79	0,451	0,411	0,361	0,308	0,255

		Erkrankungsalter der 1. Verwandten ersten Grades 40 – 49			
		Erkrankungsalter der 2. Verwandten ersten Grades			
		40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,006	0,005	0,004	0,003
	39	0,051	0,042	0,032	0,025
	49	0,136	0,112	0,088	0,068
	59	0,203	0,169	0,135	0,106
	69	0,259	0,217	0,177	0,142
	79	0,363	0,305	0,248	0,200

		Erkrankungsalter der 1. Verw. 1. Gr. 50 – 59		
		Erkrankungsalter der 2. Verw. 1. Gr.		
		50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,004	0,003	0,002
	39	0,032	0,024	0,018
	49	0,088	0,066	0,050
	59	0,134	0,103	0,080
	69	0,176	0,138	0,111
	79	0,247	0,195	0,156

		Erkr.-alter der 1. Verw. 1. Gr. 60 – 69	
		60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,002	0,001
	39	0,017	0,013
	49	0,049	0,037
	59	0,079	0,062
	69	0,109	0,089
	79	0,154	0,125

		Erkr.-alter der 1. Verw. 1. Gr. 60 – 69	
		60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,001	
	39	0,009	
	49	0,029	
	59	0,049	
	69	0,074	
	79	0,104	

Tab. 4: Geschätzte kumulative Brustkrebswahrscheinlichkeit für eine Frau (in Abhängigkeit von ihrem Alter) mit einer an Brustkrebs erkrankten Mutter (1. Zeile) und einer an Brustkrebs erkrankten Verwandten zweiten Grades mütterlicherseits (2. Zeile), nach Erkrankungsalter der Verwandten [15]

		Erkrankungsalter der Mutter 20 – 29					
		Erkrankungsalter der Verwandten zweiten Grades (mütterl.)					
		20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,008	0,008	0,007	0,007	0,006	0,005
	39	0,067	0,065	0,061	0,057	0,050	0,043
	49	0,177	0,172	0,163	0,150	0,133	0,114
	59	0,263	0,255	0,242	0,224	0,199	0,172
	69	0,331	0,321	0,306	0,284	0,254	0,222
	79	0,464	0,451	0,429	0,399	0,357	0,311

		Erkrankungsalter der Mutter 30 – 39					
		Erkrankungsalter der Verwandten zweiten Grades (mütterl.)					
		20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,007	0,007	0,006	0,006	0,005	0,004
	39	0,064	0,061	0,056	0,049	0,041	0,033
	49	0,170	0,161	0,148	0,130	0,110	0,089
	59	0,252	0,240	0,221	0,196	0,167	0,137
	69	0,318	0,303	0,281	0,250	0,215	0,179
	79	0,446	0,426	0,394	0,351	0,302	0,251

		Erkrankungsalter der Mutter 40 – 49					
		Erkrankungsalter der Verwandten zweiten Grades (mütterl.)					
		20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,007	0,006	0,006	0,005	0,004	0,003
	39	0,060	0,055	0,048	0,040	0,032	0,024
	49	0,159	0,145	0,128	0,107	0,086	0,066
	59	0,236	0,217	0,193	0,163	0,131	0,104
	69	0,299	0,276	0,246	0,210	0,172	0,139
	79	0,419	0,387	0,346	0,295	0,242	0,195

		Erkrankungsalter der Mutter 50 – 59					
		Erkrankungsalter der Verwandten zweiten Grades (mütterl.)					
		20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,006	0,005	0,004	0,003	0,003	0,002
	39	0,054	0,047	0,038	0,030	0,023	0,017
	49	0,142	0,125	0,104	0,082	0,063	0,048
	59	0,212	0,187	0,157	0,127	0,099	0,078
	69	0,270	0,240	0,203	0,167	0,133	0,108
	79	0,379	0,336	0,286	0,234	0,188	0,152

		Erkrankungsalter der Mutter 60 – 69					
		Erkrankungsalter der Verwandten zweiten Grades (mütterl.)					
		20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,005	0,004	0,003	0,002	0,002	0,001
	39	0,045	0,037	0,029	0,022	0,016	0,012
	49	0,121	0,100	0,079	0,060	0,046	0,036
	59	0,182	0,152	0,122	0,095	0,075	0,059
	69	0,233	0,198	0,161	0,129	0,104	0,086
	79	0,327	0,278	0,226	0,181	0,146	0,121

		Erkrankungsalter der Mutter 70 – 79					
		Erkrankungsalter der Verwandten zweiten Grades (mütterl.)					
		20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,004	0,003	0,002	0,002	0,001	0,001
	39	0,036	0,028	0,021	0,015	0,011	0,009
	49	0,097	0,077	0,058	0,044	0,033	0,027
	59	0,147	0,118	0,092	0,071	0,056	0,047
	69	0,191	0,157	0,125	0,100	0,082	0,071
	79	0,268	0,220	0,175	0,140	0,115	0,100

Zum Beispiel beträgt für eine Neugeborene, deren Mutter mit 32 Jahren und deren Tante mit 44 Jahren an Brustkrebs erkrankt ist, das Risiko bis zu ihrem 39. Lebensjahr ebenfalls an Brustkrebs zu erkranken 0,056, also 5,6 % (siehe Tab. 4).

Bei der Beratung einer Ratsuchenden interessiert nun aber nicht das Risiko einer Neugeborenen, sondern das Risiko im weiteren Leben noch zu erkranken, unter der Voraussetzung, dass die Ratsuchende derzeit noch gesund ist. Es

handelt sich also um eine bedingte Wahrscheinlichkeit $P(A|C)$: Die Wahrscheinlichkeit P , dass das Ereignis A eintritt unter der Voraussetzung, dass das Ereignis C bereits eingetreten ist.

In der Wahrscheinlichkeitsrechnung findet man hierzu die Formel:

$$P(A|C) = \frac{P(A \cap C)}{P(C)} \quad (\text{F1})$$

Dabei ist $P(A \cap C)$ die Wahrscheinlichkeit, dass sowohl A als auch C eintreten.

Für den Fall der Risikobeurteilung sind folgende Ereignisse zu betrachten:

A : Neugeborene erkrankt bis zum 79. Lebensjahr

B : Neugeborene erkrankt bis zum Alter x

C : Neugeborene erkrankt nicht bis zum Alter x .

Das Ereignis $A \cap C$ (Neugeborene erkrankt bis zum 79. Lebensjahr und Neugeborene erkrankt nicht bis zum Alter x) bedeutet damit, dass eine Neugeborene zwischen einem Alter x und 79 Jahren erkrankt. Die Wahrscheinlichkeit $P(A \cap C)$ ergibt sich daher als Wahrscheinlichkeit P , dass das Ereignis A eintritt, abzüglich der Wahrscheinlichkeit P , dass Ereignis B (Neugeborene erkrankt bis zum Alter x) eintritt.

Es gilt daher:

$$P(A \cap C) = P(A) - P(B) \quad (\text{F2})$$

Da B das Gegenereignis zu C ist, gilt außerdem:

$$P(C) = 1 - P(B) \quad (\text{F3})$$

Mit den Formeln F1, F2 und F3 ergibt sich für die bedingte Wahrscheinlichkeit:

$$P(A|C) = \frac{P(A \cap C)}{P(C)} = \frac{P(A) - P(B)}{1 - P(B)} \quad (\text{F4})$$

Die Wahrscheinlichkeiten $P(A)$ und $P(B)$ lassen sich den Tabellen 1 und 2 entnehmen.

Beispiel:

Die Ratsuchende ist 45 Jahre alt, ihre Mutter erkrankte mit 55 Jahren an Brustkrebs, ihre Schwester mit 35 Jahren.

Die Tabelle 1 zur geschätzten kumulativen Brustkrebswahrscheinlichkeit für eine Frau (in Abhängigkeit von ihrem Alter) mit zwei an Brustkrebs erkrankten Verwandten ersten Grades, nach Erkrankungsalter der Verwandten, liefert folgende Werte:

		Erkrankungsalter der 1. Verwandten ersten Grades				
		30 – 39				
		Erkrankungsalter der 2. Verwandten ersten Grades				
		30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
Alter der Ratsuchenden	29	0,006
	39	0,051
	49	0,135
	59	0,202
	69	0,258
	79	0,361

Die geschätzte kumulative Wahrscheinlichkeit, bis zum 49. Lebensjahr zu erkranken, beträgt 0,135; bis zum 79. Lebensjahr zu erkranken beträgt sie 0,361.

Mit Formel F4 ergibt sich:

$$P(A|C) = \frac{P(A \cap C)}{P(C)} = \frac{P(A) - P(B)}{1 - P(B)} = \frac{0,361 - 0,135}{1 - 0,135} = 0,261.$$

Die Wahrscheinlichkeit, bis zum Alter von 79 Jahren noch an Brustkrebs zu erkranken, beträgt für die 45-jährige Ratsuchende somit 26,1 %.

Anhand der Tabellen von Chang-Claude [15] wurden für alle möglichen Konstellationen in Bezug auf das Erkrankungsalter der beiden Verwandten und Alter der Ratsuchenden zum Zeitpunkt der Beratung die jeweiligen Risiken berechnet, bis zum Alter von 79 Jahren an Brustkrebs zu erkranken.

Die aus den Tabellen von Chang-Claude entnommenen Familienkonstellationen (Ratsuchende mit zwei an Brustkrebs erkrankten Verwandten ersten Gra-

des (Tab. 3) und Ratsuchende mit einer an Brustkrebs erkrankten Verwandten ersten Grades und einer erkrankten Verwandten zweiten Grades mütterlicherseits (Tab. 4)) wurden für die beiden Computerprogramme Cyrillic Version 2.1 und IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool übernommen, um dort ebenfalls die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten zu berechnen. Dabei wurden die Altersangaben der Personen in 10-Jahres-Schritten von 25 bis 75 eingegeben.

3.1.2 Cyrillic Version 2.1

Da im Computerprogramm Cyrillic nicht ersichtlich ist, wie die dort gespeicherten Inzidenzen sich aus den vorgegebenen Penetranzen ableiten, wurden zusätzlich die Inzidenzen aus den gespeicherten Werten für die Penetranzen berechnet. Daher wurden die Werte mit Cyrillic zweimal berechnet, einmal mit den gespeicherten Einstellungen der Inzidenzen (Tab. 7), später Cyrillic 1 genannt, und ein weiteres Mal mit den selbst berechneten Daten (Tab. 6), Cyrillic 2 genannt. Diese Penetranzen für gesunde Personen (kumulative Krankheitswahrscheinlichkeit bis zu einer Altersklasse für Nicht-Genträgerinnen und Genträgerinnen) sind Tabelle 5 zu entnehmen. „dd“ steht hierbei für Nicht-Genträgerinnen, „dD“ für heterozygote Genträgerinnen und „DD“ für homozygote Genträgerinnen.

Tab. 5: Penetranzen für gesunde Personen (kumulative Krankheitswahrscheinlichkeit bis zu einer Altersklasse für Nicht-Genträgerinnen (dd) und Genträgerinnen (dD bzw. DD)) [22]

	dd	dD	DD	
1	0,00025	0,00973	0,00973	0 – 29 F/ alle Männer
2	0,00240	0,08901	0,08901	30 – 39 F
3	0,01090	0,28814	0,28814	40 – 49 F
4	0,02660	0,50550	0,50550	50 – 59 F
5	0,04680	0,66594	0,66594	60 – 69 F
6	0,07000	0,77705	0,77705	70 – 79 F
7	0,09600	0,85160	0,85160	≥ 80 F

Um die Inzidenzen für Brustkrebs (Erkrankungsrate in der Altersgruppe bei Nicht-Genträgerinnen und Genträgerinnen) zu berechnen, wurde vom Penetranzwert des derzeitigen Lebensalters der Penetranzwert der vorherigen Altersgruppe subtrahiert, da die Frau bisher noch nicht an Brustkrebs erkrankt ist.

Zum Beispiel wurde für die Ermittlung der Inzidenz in der Altersgruppe 40 bis 49 Jahre bei Nicht-Genträgerinnen der Wert aus Zeile 2 (30 – 39 Jahre) von dem Wert aus Zeile 3 (40 – 49 Jahre) subtrahiert (s. Tab. 3): $0,01090 - 0,00240 = 0,00850$.

Die Inzidenz für die Altersgruppe 40 bis 49 Jahre beträgt damit 0,00850 für Nicht-Genträgerinnen (s. Tab. 6, Spalte dd). Bei Genträgerinnen muss der Wert aus der Spalte dD beziehungsweise DD entnommen werden. Ob die Frauen heterozygot oder homozygot sind, spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle, da Brustkrebs autosomal dominant vererbt wird und damit die Erkrankung auch auftritt, wenn nur eine Mutation vorliegt (dD). Die so berechneten Inzidenzen sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tab. 6: Aus den in Cyrillic gespeicherten Penetranzen neu berechnete Inzidenzen für Brustkrebs (Erkrankungsrate in der Altersgruppe bei Nicht-Genträgerinnen (dd) und Genträgerinnen (dD bzw. DD))

	dd	dD	DD	
8	0,00025	0,00973	0,00973	0 – 29 BC
9	0,00215	0,07928	0,07928	30 – 39 BC
10	0,00850	0,19913	0,19913	40 – 49 BC
11	0,01570	0,21736	0,21736	50 – 59 BC
12	0,02020	0,16044	0,16044	60 – 69 BC
13	0,02320	0,11111	0,11111	70 – 79 BC
14	0,02600	0,07456	0,07456	≥ 80 BC

Die im Programm Cyrillic ursprünglich gespeicherten Werte für die Inzidenzen zeigt die folgende Tabelle 7.

Tab. 7: Ursprünglich in Cyrillic gespeicherte Inzidenzen für Brustkrebs (Erkrankungsrate in der Altersgruppe bei Nicht-Genträgerinnen und Genträgerinnen (dD bzw. DD)) [22]

	Dd	dD	DD	
8	0,000030	0,001670	0,001670	0 – 29 BC
9	0,000340	0,012670	0,012670	30 – 39 BC
10	0,001100	0,022450	0,022450	40 – 49 BC
11	0,001480	0,015930	0,015930	50 – 59 BC
12	0,001800	0,010970	0,010970	60 – 69 BC
13	0,002000	0,007320	0,007320	70 – 79 BC
14	0,002390	0,004870	0,004870	≥ 80 BC

Bedienung des Programms Cyrillic Version 2.1 [22]

Um mit Cyrillic Version 2.1 Risikoberechnungen durchzuführen, werden zunächst alle Informationen über eine Familie in das Programm eingegeben. In den erstellten Stammbaum muss bei den einzelnen Personen im Feld ‚Age/Gestation‘ bei gesunden Personen das Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt und bei erkrankten Personen das Erkrankungsalter eingegeben werden. Man muss sich zur Überprüfung der Daten die Liability-Klassen darstellen lassen. Dies erfolgt durch das Aufrufen des Feldes „Format“, danach „Display format“; dort wird das Feld vor „Markers“ und „Age/Gestation“ markiert. Falls diese nicht oder mit falschen Angaben erscheinen, müssen die Daten per Hand korrigiert werden. Dafür wird das Datenfeld über „individual data“ aufgerufen und im Anschluss das Feld „select liability classes“ angeklickt. Dann kann die entsprechende Liability-Klasse ausgesucht und mit „OK“ bestätigt werden. Bei fehlender Liability-Klasse bei einer erkrankten Person kann kein Risiko berechnet werden. Den/die Ratsuchende/n markiert man mit einem Pfeil. Wird nun die Risikoberechnung über das Feld „Data“ und danach „Run BrCa – Breast Cancer Susceptibility“ gestartet, erzeugt Cyrillic automatisch Dateien, die an das Programm LINKAGE (MLINK) zur Berechnung übergeben werden. Dieses Programm benötigt Informationen über die Stammbaumstruktur (Verwandtschaften, Geschlecht, Krankheitszustand) und das genetische Modell, d.h. Allelfrequenz und Mutationsrate, Inzidenzen, Penetranzen usw. Da die Erkrankungswahrscheinlichkeit altersabhängig ist, wird für jede einzelne Altersgruppierung eine eigene Liability-Klasse gebildet (s. Tab. 3). Nach erfolgter Berechnung erscheint auf dem Bildschirm das Feld „Cumulative cancer risk“, in dem

man „Create annotation“ anklicken und anschließend das Feld durch „Close“ schließen muss. Durch Aufziehen eines Feldes auf dem Bildschirm öffnet sich in einem neuen Fenster, in dem „Edit annotation“ erscheint, durch Bestätigung mittels „OK“ das Ergebnis der Berechnungen. Als Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit wird das Risiko ermittelt, bis zum 85. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken. Man kann das Programm bei einseitigem und beidseitigem Brustkrebs sowie Brust- und Eierstockkrebs in Kombination anwenden. Dafür kennzeichnet man bei bilateralem Brustkrebs die betroffene Person als krank mit Brustkrebs und verbindet die beiden Erkrankungsalter mit einem „&“-Zeichen (Alter1&Alter2). Bei Eingabe der Altersangaben wird die Liability-Klasse „monozygotic twins“ ausgewählt und die Penetranz aus dem Produkt der einzelnen Werte der entsprechenden Altersklassen benutzt. Falls kein Alter bekannt ist, wählt man die Klasse „bilateral“. Bei Personen mit Brust- und Eierstockkrebs werden unter „affected“ beide Krebsarten angekreuzt. Bei der Eingabe der Erkrankungsalter wird wie bei beidseitigem Brustkrebs vorgegangen, das Alter für Brustkrebs wird hier zuerst eingegeben.

3.1.3 IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool

Um noch einen weiteren Algorithmus zur Berechnung mit einzubeziehen, wurden die Erkrankungswahrscheinlichkeiten bei den oben genannten Konstellationen außerdem mit dem Programm IBIS ermittelt, das im Gegensatz zu den anderen Methoden ein Drei-Gen-Modell zu Grunde legt (neben dem *BRCA1*- und *BRCA2*-Gen ein weiteres Gen, welches einem autosomal rezessiven Erbgang folgt). [68]

Bedienung des Programms IBIS [25]

Zur Durchführung von Risikoberechnungen mit diesem Programm erscheint nach dem Start ein erstes Fenster, in dem man das Feld „Evaluate“ anklicken muss. Nun öffnet sich ein Fenster mit verschiedenen Eingabemöglichkeiten. Man gibt zunächst im oberen Teil persönliche Angaben wie das Alter der Ratsuchenden, das Alter der Frau bei Eintritt der Menarche, die Anzahl der Geburten sowie das Alter des ersten Kindes, Größe und Gewicht, Informationen über eventuell bekannte Hyperplasien, LCIS oder Eierstockkrebs und über den Eintritt der Menopause ein. Weiterhin kann man im unteren Teil Informationen über

die Familienanamnese eingeben, wie Krebserkrankungen (einseitig oder beidseitig) sowie das Alter bei Erkrankung bei der Mutter, Schwestern, Töchtern sowie Großeltern und Tanten mütterlicher- und väterlicherseits. Es ist auch möglich, Informationen über Halbgeschwister, Cousinen und Nichten einzugeben. Wurde schon eine Genanalyse durchgeführt oder stammt die Ratsuchende von Ashkenazi-Juden ab, in deren Bevölkerung die Prävalenz der Gene *BRCA1* und *2* am höchsten ist, kann man auch dies berücksichtigen lassen. Außerdem gibt es ein Feld, bei dem man Informationen über eventuell vorausgegangene Hormonersatztherapien, wie Zeitpunkt, Dauer und Zusammensetzung, eingeben kann. In einem Kasten erscheint der jeweilige Stammbaum mit Erkrankungs- bzw. Altersangaben, den man sich über das Feld „View family history“ zur Kontrolle vergrößert aufrufen kann. Ist ein Erkrankungsalter nicht bekannt, gibt man „?“ ein. Liegen über einen Verwandten keinerlei Informationen vor, gibt man „u“ ein.

Um die Risikoberechnung zu starten, klickt man das Feld „Calculate risk“ an. Im Anschluss erscheint ein Feld mit den Ergebnissen. Diese zeigen das persönliche 10-Jahres-Risiko und Restlebenszeitrisiko der Ratsuchenden an sowie die jeweiligen Werte für die Allgemeinbevölkerung. Außerdem werden die Wahrscheinlichkeiten angegeben, dass kein *BRCA*-Gen, das *BRCA1*- bzw. das *BRCA2*-Gen vorliegt. Zusätzlich erscheint ein Diagramm mit dem Risikoverlauf vom aktuellen Alter der Ratsuchenden bis zum Lebensende. Benutzt man das Feld „Print preview“, wird ein Kasten mit den Informationen zur Ratsuchenden und den berechneten Risiken erstellt, den man ausdrucken kann.

3.2 Vorgehen

Die auf diese vier Arten berechneten Werte wurden in die Tabellen 8 und 9 (s. Anhang) übertragen und darauf untersucht, ob und inwiefern sich die Ergebnisse der Risikoberechnung der verschiedenen Methoden unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden die Korrelationskoeffizienten mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms bestimmt (s. Tab. 8 und 9).

Der Korrelationskoeffizient r ist ein Maß, ob zwischen zwei unabhängigen Zufallsvariablen ein Zusammenhang besteht, das heißt ob aus den Werten der einen Variablen auf die Werte der anderen geschlossen werden kann.

Der Wertebereich des Korrelationskoeffizienten reicht von -1 bis $+1$, wobei $r = 0$ darauf hinweist, dass kein Zusammenhang zwischen beiden Variablen existiert. $r = +1$ weist auf einen perfekten Zusammenhang der Art „je größer X desto größer Y“ und $r = -1$ auf einen perfekten Zusammenhang der Art „je größer X desto kleiner Y“ hin.

Die berechneten Risiken wurden zusätzlich anhand von Diagrammen (Abb. 1 und 2) von ausgewählten Konstellationen miteinander verglichen. Zusätzlich wurden die Korrelationskoeffizienten der vier Berechnungsmethoden ausgewertet. Die Werte wurden jeweils auf drei Dezimalstellen gerundet.

Bei den Computerprogrammen Cyrillic Version 2.1 und IBIS wurde zudem geprüft, ob sich bei der Konstellation „zwei erkrankte Verwandte ersten Grades (Mutter/Schwester)“ die berechneten Risiken unterscheiden, wenn bei der Eingabe der Altersangaben bei Erkrankung in den gezeichneten Stammbaum das Alter der zwei Verwandten vertauscht wird. So wurde beispielsweise kontrolliert, ob dieselben Risiken resultieren, wenn die Mutter im Alter von 45 Jahren und die Schwester im Alter von 35 Jahren erkrankten und umgekehrt. Da diese Berechnungen zu denselben Werten führten, wurde darauf verzichtet, diese Konstellationen in den Vergleich mit einzubeziehen.

Außerdem wurde an Hand der Ergebnisse überprüft, inwieweit sich die Programme dabei unterscheiden, wie viele der Ratsuchenden in diesen Familienkonstellationen bei Beachtung der Grenze von mindestens 30% Restlebenszeitrisiko in eine molekulargenetische Diagnostik und intensivierete Vorsorgeuntersuchungen eingeschlossen würden.

4 Ergebnisse

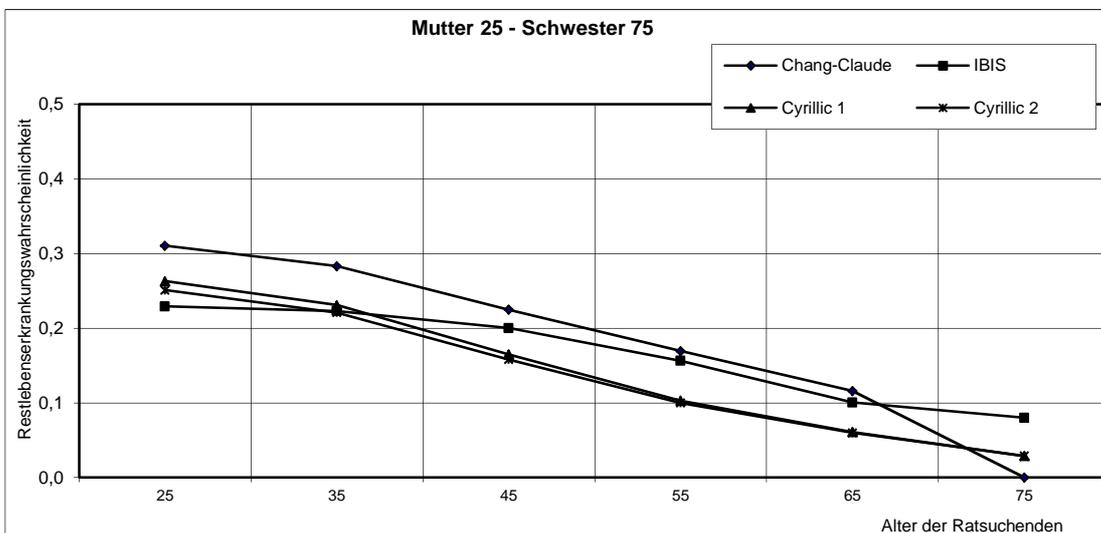
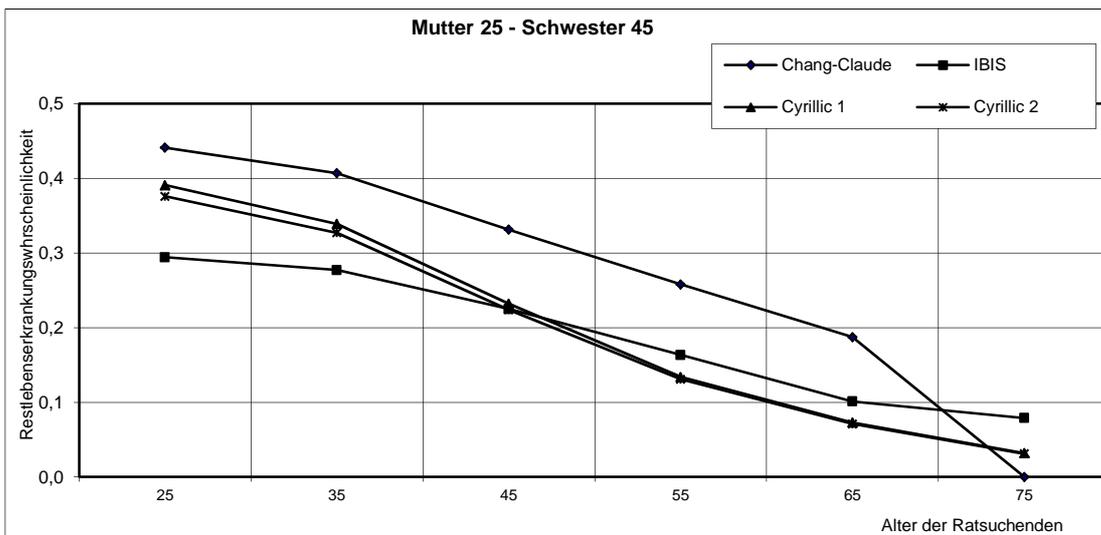
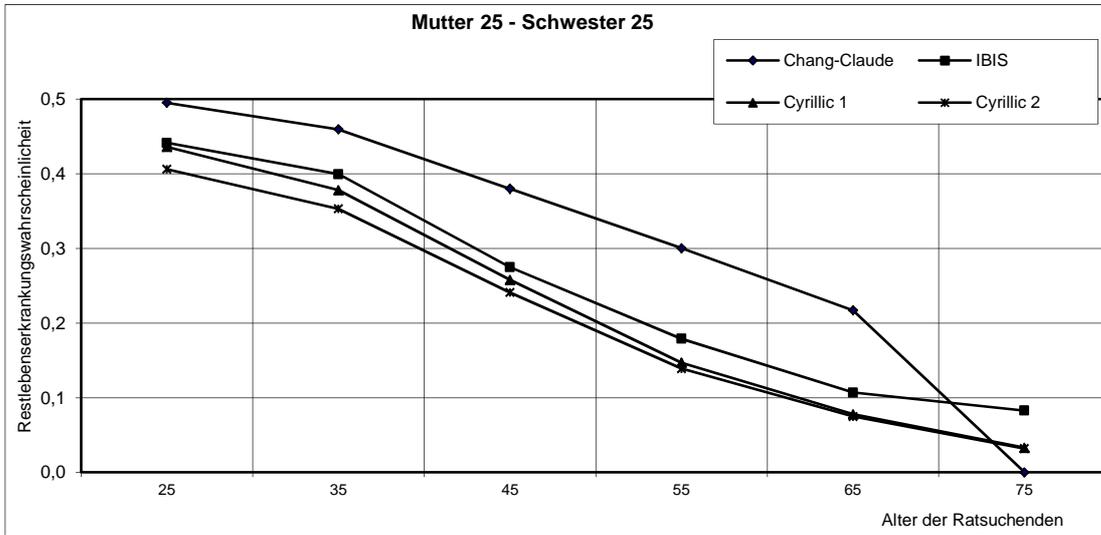
4.1 Berechnete Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten

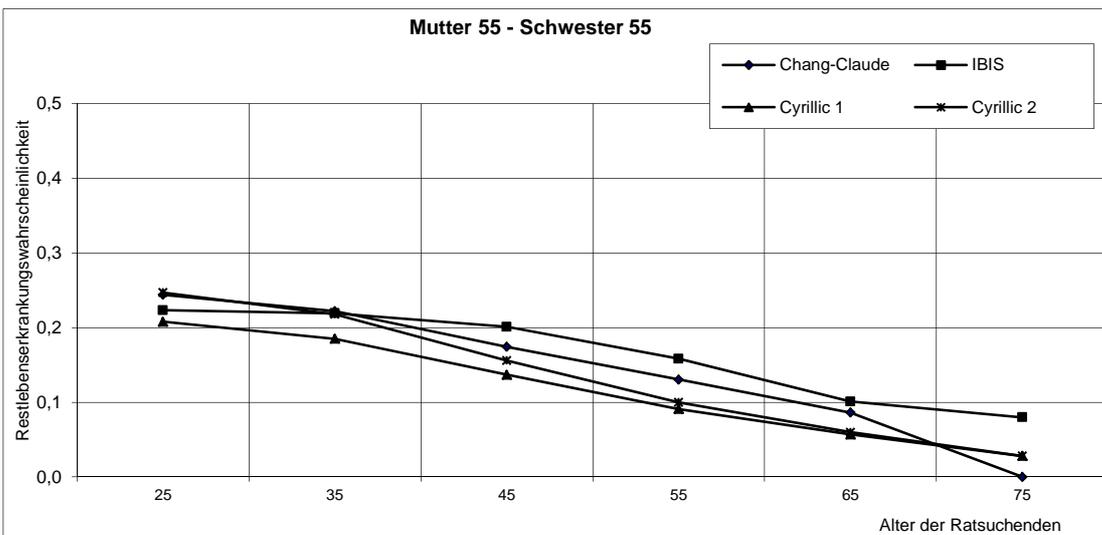
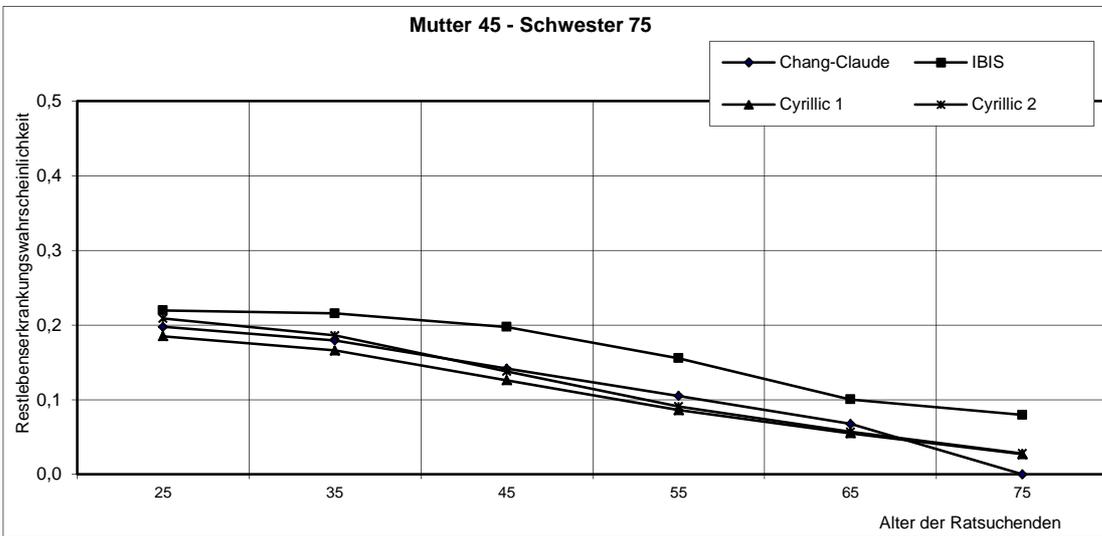
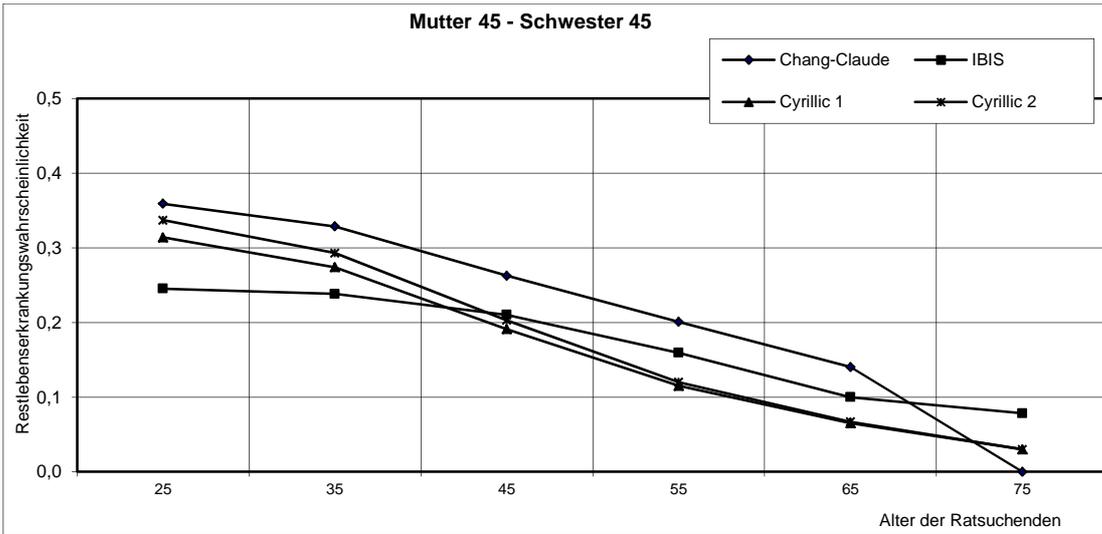
Die Tabellen 8 und 9, die die berechneten Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten und Korrelationskoeffizienten der Programme für die jeweiligen Familienkonstellationen darstellen, befinden sich im Anhang. Die Einteilung richtet sich nach den verschiedenen Methoden sowie dem Erkrankungsalter der betroffenen Familienmitglieder. In Abschnitt 4.2 werden zur Veranschaulichung einige ausgewählte wichtige Konstellationen in Grafiken dargestellt, um die Ergebnisse zu verdeutlichen.

4.2 Grafische Gegenüberstellung der Wahrscheinlichkeitswerte nach den verschiedenen Bestimmungsmethoden, unterschieden nach Alter der Verwandten

In den folgenden Abbildungen (Abb. 1 und 2) werden die berechneten Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Modelle einander grafisch gegenübergestellt. Dafür wurden einige wichtige Konstellationen ausgewählt. Die Aufteilung erfolgt nach dem Erkrankungsalter der beiden Verwandten.

Abb. 1: Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs für eine Frau (in Abhängigkeit von ihrem Alter) mit zwei Verwandten ersten Grades mit Brustkrebs, nach Erkrankungsalter der Verwandten





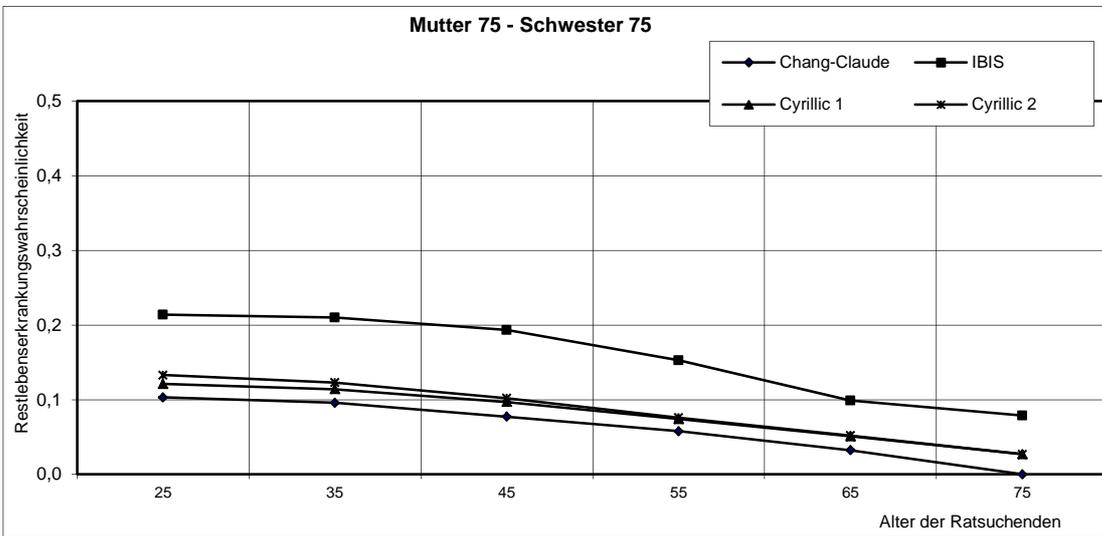
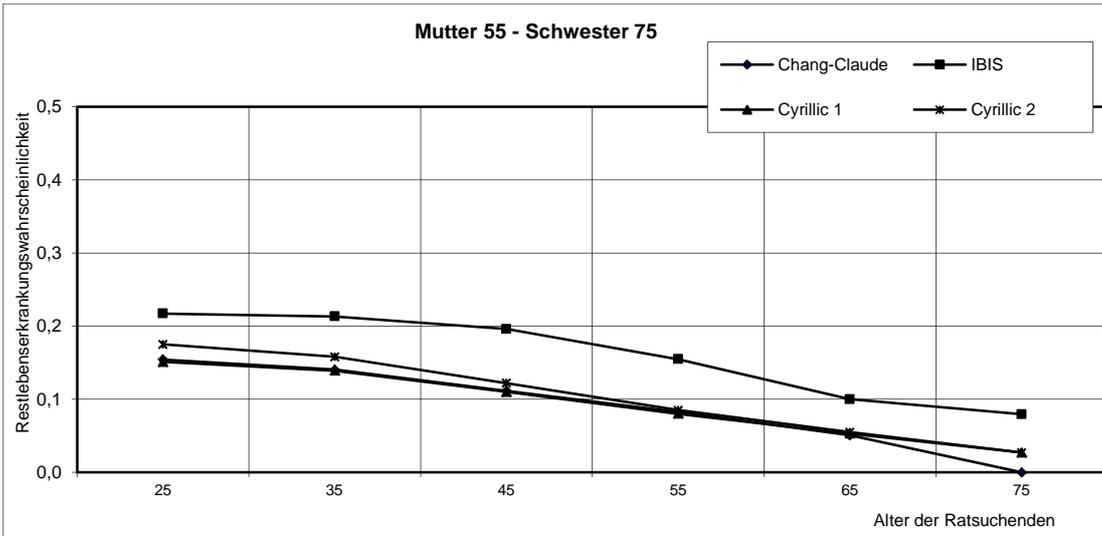
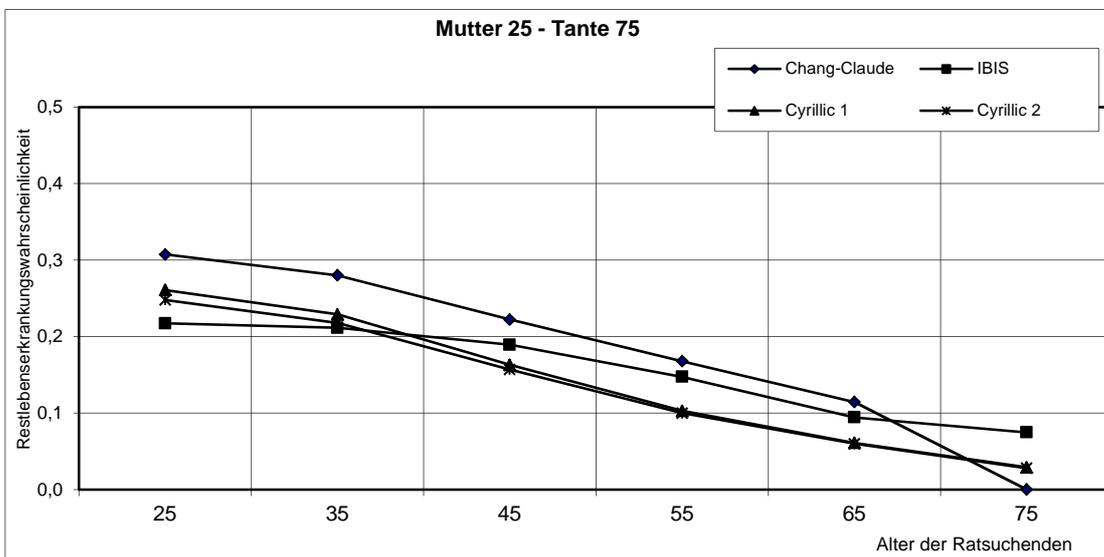
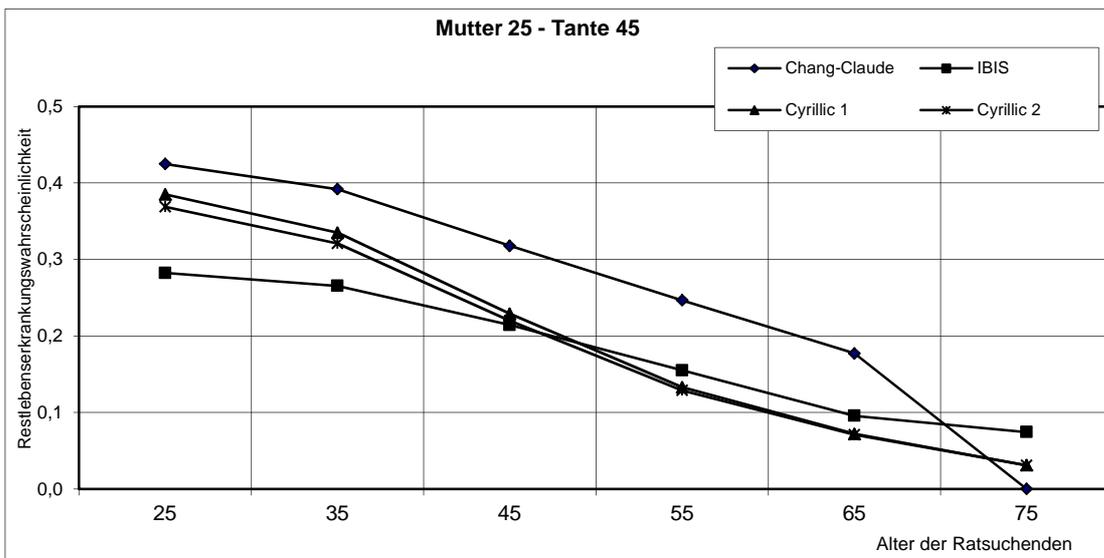
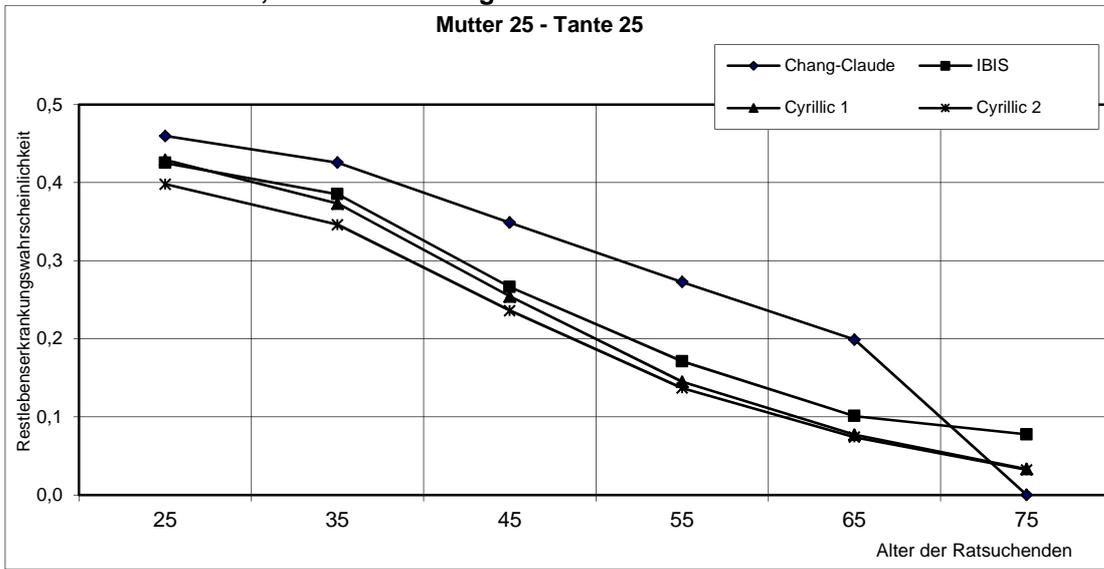
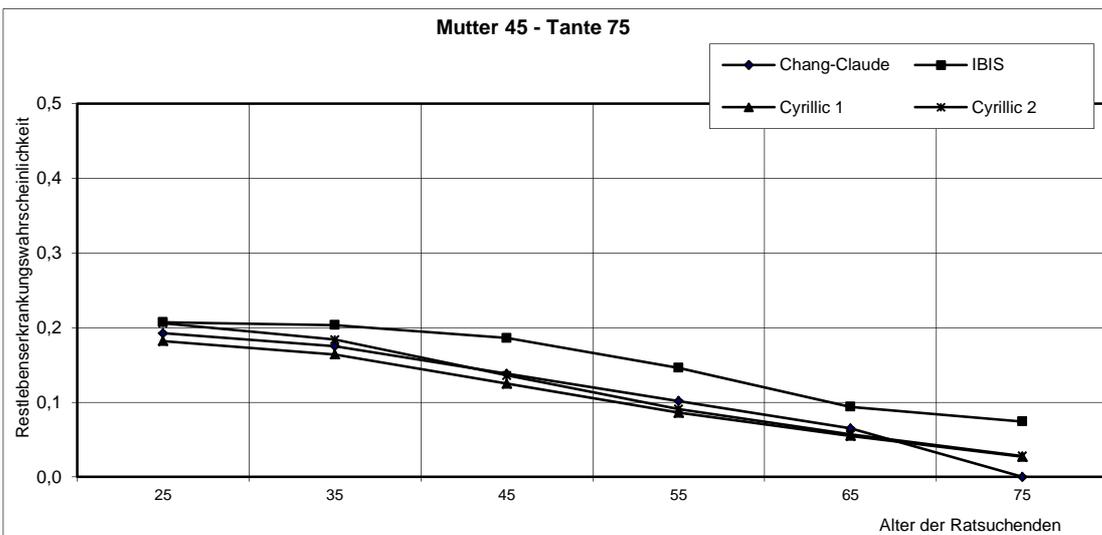
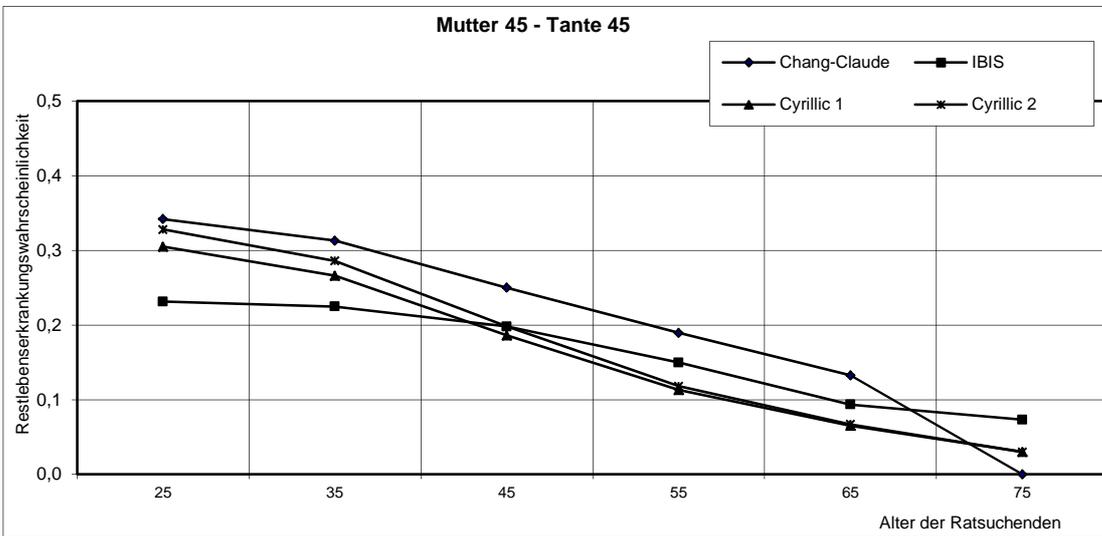
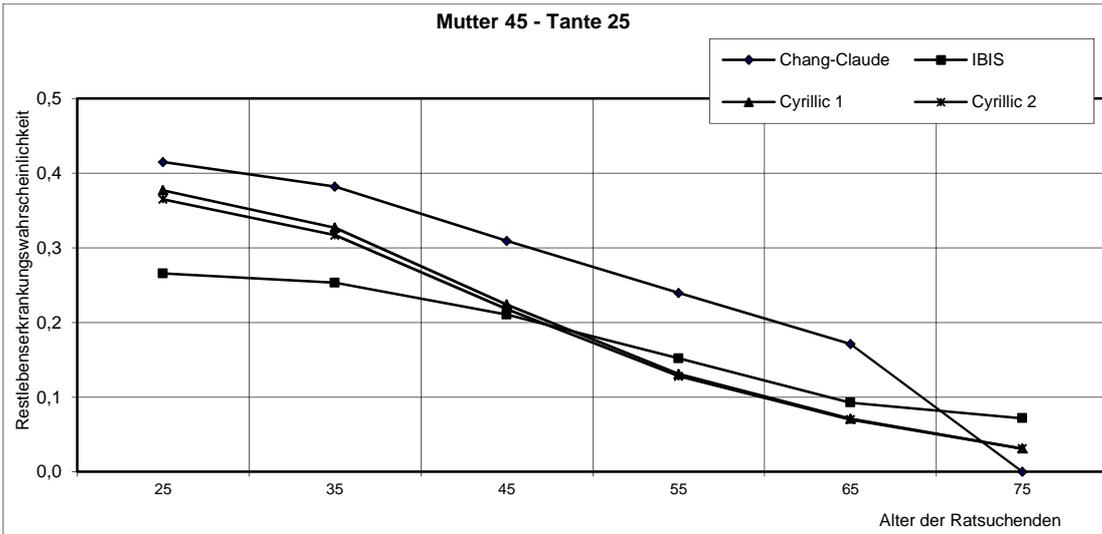
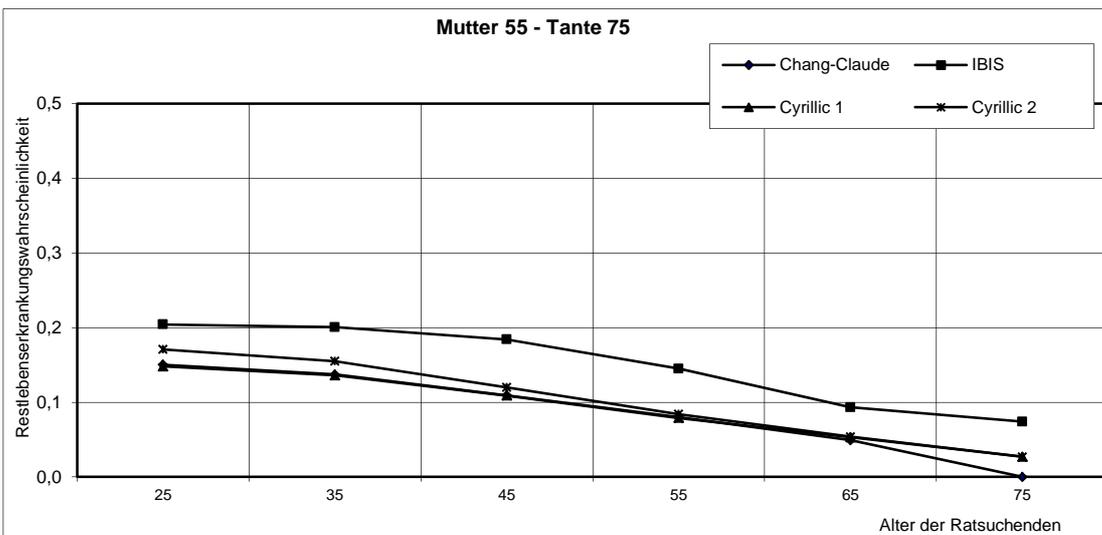
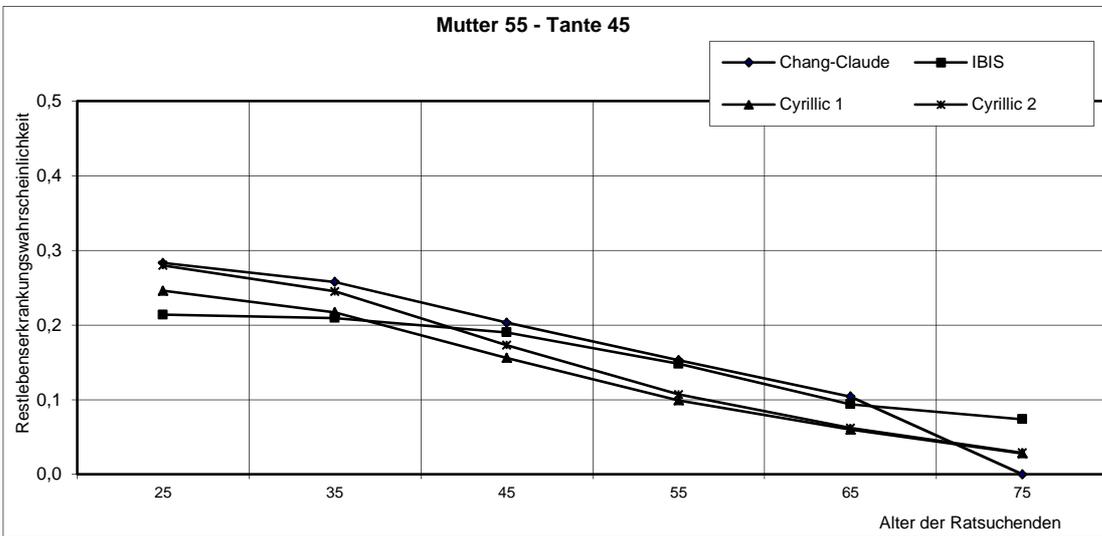
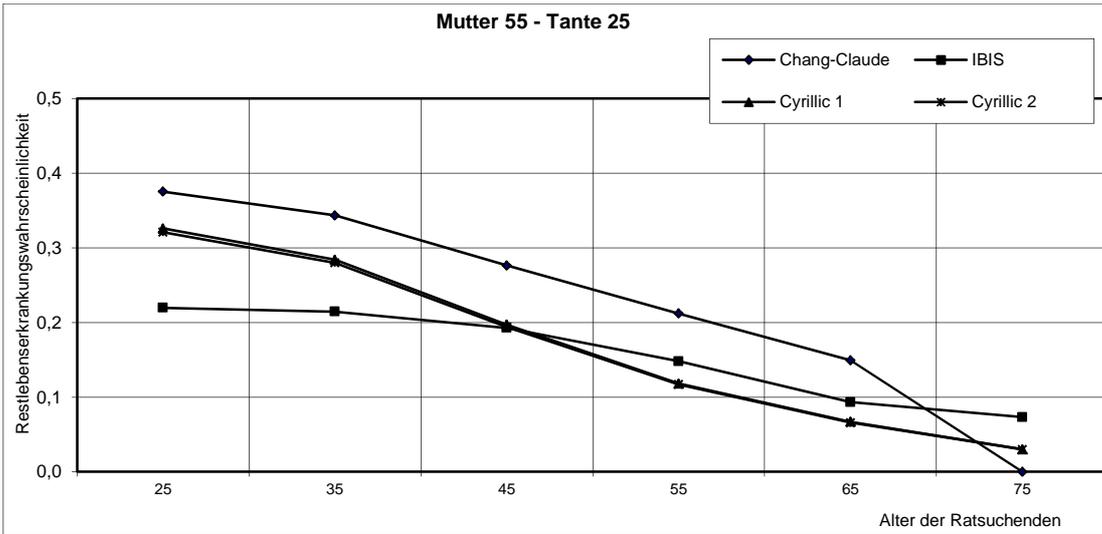
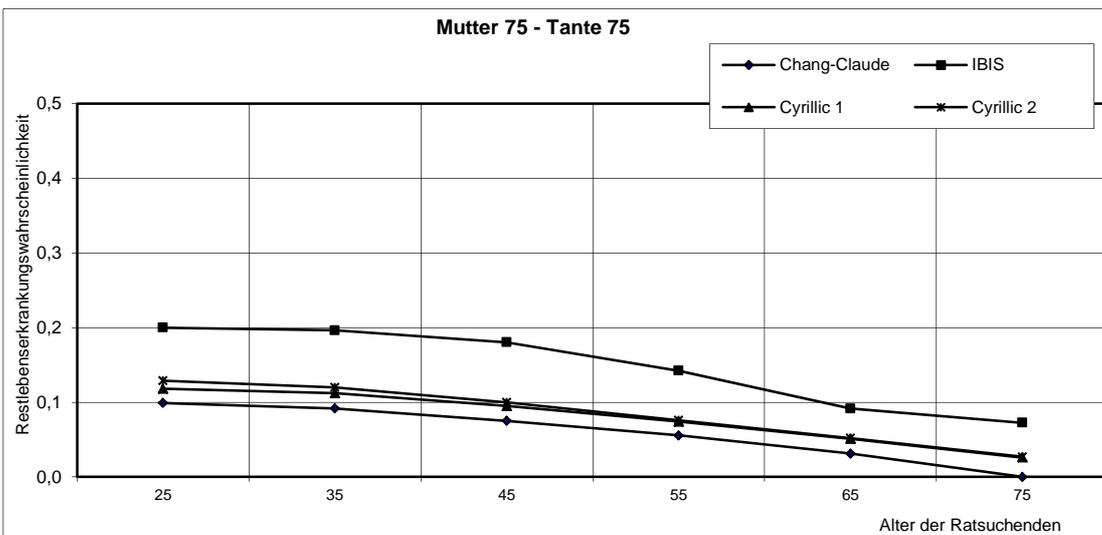
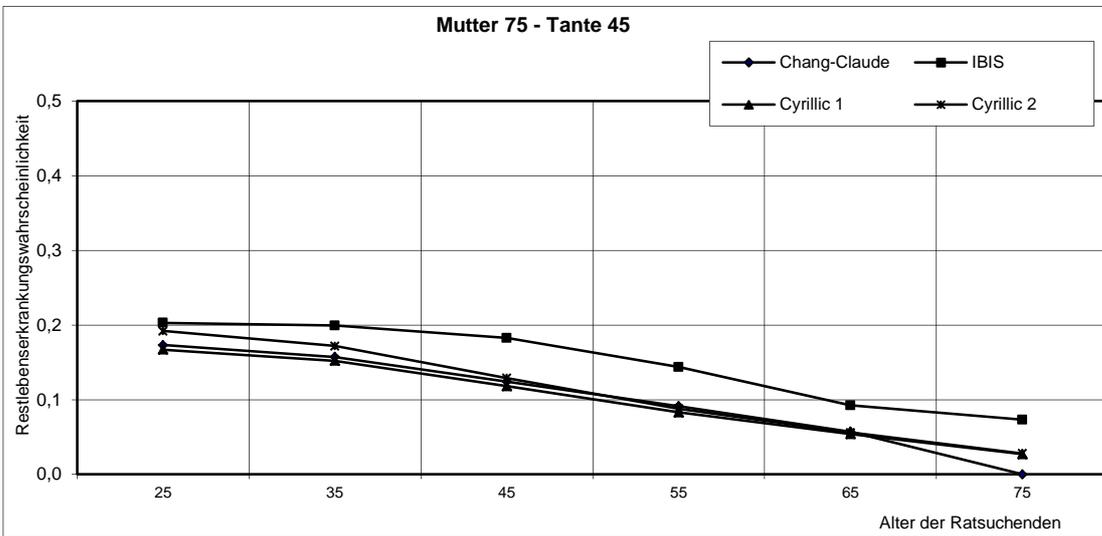
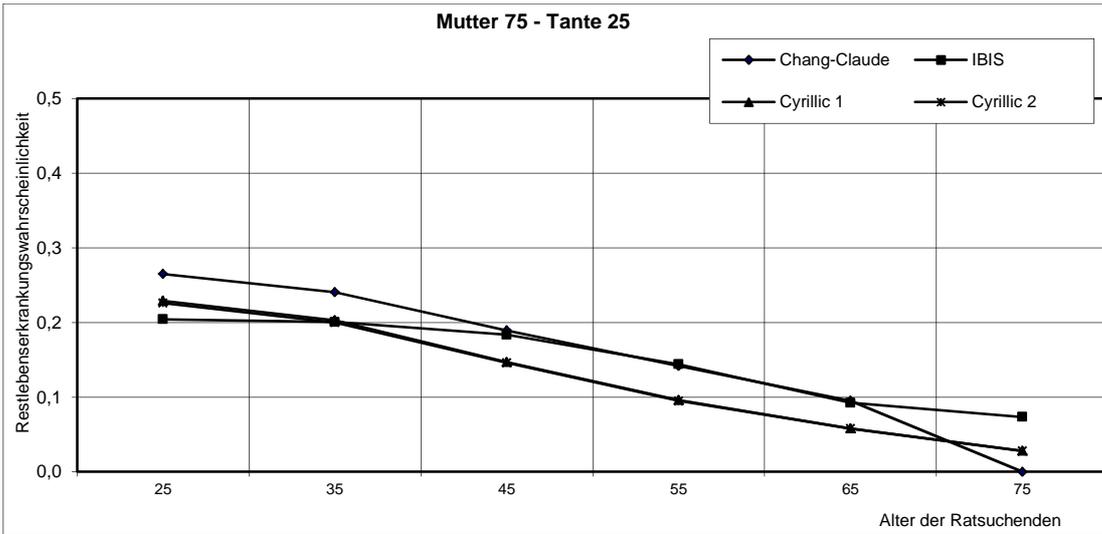


Abb. 2: Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs für eine Frau (in Abhängigkeit von ihrem Alter) mit Mutter und Verwandter zweiten Grades mit Brustkrebs, nach Erkrankungsalter der Verwandten









4.3 Auswertung der Daten

Bei der Auswertung der Daten zeigt sich zunächst, dass die Ergebnisse aller vier Methoden insgesamt gut miteinander korrelieren. Der niedrigste Wert für die einzelnen Korrelationen liegt bei 0,914, er findet sich beim Vergleich der Werte von IBIS und Chang-Claude beim Erkrankungsalter 25 Jahre bei der Mutter und 25 Jahre bei einer weiteren Verwandten ersten Grades, in diesem Fall der Schwester (s. Tab. 8).

Als allgemeine Beobachtung fällt weiterhin auf, dass das Programm IBIS am besten mit Cyrillic 1 korreliert, wenn das Erkrankungsalter der beiden Verwandten der Ratsuchenden niedrig war, bei steigendem Alter nimmt die Korrelation ab bis zum schlechtesten Wert 0,986 bei der Konstellation 75 Jahre bei der Mutter und 75 Jahre bei der weiteren Verwandten ersten Grades (s. Tab. 8). Im Vergleich mit den aus den Tabellen von Chang-Claude errechneten Werten steigt die Korrelation mit IBIS dagegen bei zunehmendem Erkrankungsalter.

Die Korrelation der Werte von Chang-Claude mit Cyrillic 1 und 2 beziehungsweise IBIS ist umso höher, je älter die zwei Verwandten der Ratsuchenden bei Erkrankung waren.

Bei der Berechnung mit dem Computerprogramm IBIS liegt das Risiko im Vergleich zu den Werten von Cyrillic 1 und 2 sowie Chang-Claude deutlich höher, wenn die Mutter und die zweite Verwandte bei Erkrankung ein hohes Alter hatten. Dies liegt bei beiden untersuchten Konstellationen vor, sowohl bei zwei erkrankten Verwandten ersten Grades als auch bei erkrankter Mutter und Verwandter zweiten Grades mütterlicherseits. Am stärksten weichen die Werte nach oben ab, wenn beide Verwandte bei Erkrankung 75 Jahre alt waren (s. Tab. 8 und 9).

Im Gegensatz dazu fallen die aus den Tabellen von Chang-Claude berechneten Werte bei Erkrankung der beiden Verwandten in jungen Jahren höher aus als bei Cyrillic 1 und 2 sowie IBIS.

Bei allen Varianten verlaufen die mit IBIS berechneten Kurven in den meisten Fällen flacher als die restlichen, d. h. das Alter der Ratsuchenden zum Zeit-

punkt der Beratung hat hier einen geringeren Einfluss auf das berechnete Risiko als bei Cyrillic und Chang-Claude (s. Tab. 8 und 9).

4.4 Vergleich der Methoden

Es folgen nun die ausführlichen Vergleiche der einzelnen Methoden untereinander.

4.4.1 Vergleich von Cyrillic 1 und Cyrillic 2

Cyrillic 1 (im Programm gespeicherte Werte für die Inzidenzen) und Cyrillic 2 (selbst berechnete Inzidenzen) korrelieren fast immer mit einem Wert von 1 (s. Tab. 8 und 9), die niedrigsten Werte für die Korrelation finden sich bei der Konstellation Mutter/Schwester 65/75 Jahre Erkrankungsalter mit 0,9988 (s. Tab. 8) sowie bei der Konstellation Mutter/Tante 65/65 Jahre Erkrankungsalter mit 0,99895 (s. Tab. 9). Bei früh erkrankten Verwandten und junger Ratsuchender liegen die berechneten Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten bei Cyrillic 1 etwas höher als bei Cyrillic 2, z.B. bei der Konstellation Mutter/Schwester 25/25 Jahre bei 25 Jahre alter Ratsuchender kommt Cyrillic 1 auf einen Wert von 0,436 und Cyrillic 2 auf 0,406 (s. Tab. 8 und Abb. 1) und bei Mutter/Tante 25/25 Jahre bei 25 Jahre alter Ratsuchender berechnet Cyrillic 1 einen Wert von 0,429 und Cyrillic 2 einen Wert von 0,398 (s. Tab. 9 und Abb. 2). Bei später erkrankter, aber ebenfalls junger Ratsuchender verhält es sich umgekehrt, z.B. bei der Konstellation Mutter/Schwester 55/55 Jahre bei 25 Jahre alter Ratsuchender liegt die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit bei Cyrillic 1 bei 0,208 und bei Cyrillic 2 bei 0,247 (s. Tab. 8 und Abb. 1). Bei Mutter/Schwester 55/55 Jahre und 25 Jahre alter Ratsuchender ergibt sich bei Cyrillic 1 ein Wert von 0,200 und bei Cyrillic 2 ein Wert von 0,238 (s. Tab. 9). Die Parameterveränderungen bei MLINK scheinen daher keinen großen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben. Im Weiteren wird wegen der nahezu identischen Ergebnisse nur noch auf Cyrillic 1 Bezug genommen, um den Überblick zu erleichtern.

4.4.2 Vergleich von Cyrillic 1 und IBIS

Beim Vergleich von Cyrillic 1 mit dem Programm IBIS liegt der beste Wert in Bezug auf die Korrelation bei der Konstellation Mutter/Schwester bei 0,999 beim Erkrankungsalter 25/25 Jahre, der schlechteste bei 0,965 bei der Konstellation Mutter/Schwester und dem Alter 45/55 Jahre (s. Tab. 8). Bei hohem Erkrankungsalter der Verwandten (75/75 Jahre) steigt die Korrelation wieder und liegt bei 0,989 (s. Tab. 8). Bei der Konstellation Mutter/Tante findet sich der beste Wert für die Korrelation bei 0,999 beim Alter 25/25 Jahre, der schlechteste bei 0,962 beim Erkrankungsalter 55/35 Jahre (s. Tab. 9). Auch hier liegt die Korrelation bei hohem Erkrankungsalter der Verwandten wieder höher bis zu einem Wert von 0,989 beim Alter 75/75 Jahre (s. Tab. 9).

Die berechneten Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten liegen bei der Konstellation Mutter/Schwester am weitesten auseinander beim Erkrankungsalter 25/55 Jahre bei junger Ratsuchender (25 Jahre), die Werte sind hier 0,347 bei Cyrillic 1 und 0,246 bei IBIS (s. Tab. 8). Die beste Übereinstimmung der Wahrscheinlichkeiten findet sich bei der Konstellation Mutter/Schwester 25/45 Jahre und Ratsuchende 45 Jahre (jeweils 0,208) sowie Mutter/Schwester 35/65 Jahre und Ratsuchende 35 Jahre (jeweils 0,234 bei Cyrillic 1 und IBIS) (s. Tab. 8). Bei jungen erkrankten Verwandten bei der Konstellation Mutter/Schwester (25/25 Jahre) stimmen die berechneten Wahrscheinlichkeiten besser überein als bei erkrankten Verwandten hohen Alters (75/75 Jahre) und junger Ratsuchender (25 Jahre) (s. Abb. 1).

Bei der Konstellation Mutter/Tante liegen die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten am weitesten auseinander beim Erkrankungsalter 45/25 Jahre und 25 Jahre alter Ratsuchender, und zwar bei 0,377 bei Cyrillic 1 und 0,266 bei IBIS (s. Tab. 9 und Abb. 2). Am besten stimmen die berechneten Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten bei Mutter/Tante 25/35 Jahre und Ratsuchende 45 Jahre überein, sie liegt dort jeweils bei 0,246 bei Cyrillic 1 und IBIS (s. Tab. 9). Auch hier liegen die Wahrscheinlichkeiten bei jung erkrankten Verwandten näher beieinander als bei in hohem Alter erkrankten (s. Abb. 2).

4.4.3 Vergleich von Cyrillic 1 und Chang-Claude

Wird Cyrillic 1 mit den aus den Tabellen von Chang-Claude berechneten Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten verglichen, fällt auf, dass die Werte mit zunehmendem Erkrankungsalter der beiden Verwandten, unabhängig davon, ob die Konstellation Mutter/Schwester oder Mutter/Tante vorliegt, immer besser miteinander korrelieren. Hier liegt der beste Wert für die Korrelation bei der Konstellation Mutter/Schwester bei 0,997 beim Erkrankungsalter von jeweils 75 Jahren, der schlechteste bei einem Wert von 0,927 beim Erkrankungsalter von jeweils 25 Jahren (s. Tab. 8). Bei der Konstellation Mutter/Tante beträgt der beste Wert für die Korrelation 0,999, dieser findet sich ebenfalls beim Erkrankungsalter von jeweils 75 Jahren; der schlechteste Wert liegt bei 0,932 beim Erkrankungsalter von jeweils 25 Jahren (s. Tab. 9).

Die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten stimmen auch insgesamt am schlechtesten bei jung erkrankten Verwandten überein, mit zunehmendem Erkrankungsalter steigt auch die Übereinstimmung. Bei niedrigem Erkrankungsalter der beiden Verwandten und mittlerem Alter der Ratsuchenden (45 bis 65 Jahre) unterscheiden sich die berechneten Werte am meisten (s. Abb. 1 und 2). Die schlechteste Übereinstimmung findet sich bei der Konstellation Mutter/Schwester beim Erkrankungsalter 25/25 Jahre und 55 Jahre alter Ratsuchender mit Werten von 0,300 bei Chang-Claude und 0,147 bei Cyrillic 1 (s. Tab. 8). Die beste Übereinstimmung liegt bei dieser Konstellation beim Erkrankungsalter 75/75 Jahre und 35 Jahre alter Ratsuchender mit Werten von 0,096 bei Chang-Claude und 0,114 bei Cyrillic 1 (s. Tab. 8). Bei der Konstellation Mutter/Tante stimmen die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten ebenfalls am wenigsten beim Erkrankungsalter 25/25 Jahre und 55 Jahre alter Ratsuchender überein, hier liegen die Werte bei 0,273 bei Chang-Claude und 0,145 bei Cyrillic 1 (s. Tab. 9). Hier findet sich die beste Übereinstimmung der Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten beim Erkrankungsalter 75/75 Jahre und 55 Jahre alter Ratsuchender, die Werte sind hier 0,056 bei Chang-Claude und 0,074 bei Cyrillic 1 (s. Tab. 9).

4.4.4 Vergleich von Chang-Claude und IBIS

Beim Vergleich der Tabellen von Chang-Claude mit den Ergebnissen von IBIS liegt bei der Konstellation Mutter/Schwester der beste Wert für die Korrelation bei 0,983 bei jeweils 75 Jahren als Erkrankungsalter, der schlechteste beim Erkrankungsalter von jeweils 25 Jahren mit 0,914 (s. Tab. 8). Bei der Konstellation Mutter/Tante findet sich der beste Wert in Bezug auf die Korrelation ebenfalls beim Erkrankungsalter von jeweils 75 Jahren mit 0,984, der schlechteste Wert bei der Korrelation beim Erkrankungsalter von jeweils 25 Jahren mit 0,920 (s. Tab. 9). Insgesamt steigt die Korrelation bei beiden Familienkonstellationen mit zunehmendem Erkrankungsalter der beiden Verwandten der Ratsuchenden (s. Tab. 8 und 9).

In Bezug auf die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten fällt insgesamt bei beiden Familienkonstellationen auf, dass bei jung erkrankten Verwandten Chang-Claude höhere Risikowerte ausrechnet und bei alt erkrankten IBIS höher liegt (s. Tab. 8 und 9 sowie Abb. 1 und 2). Es findet sich bei der Konstellation Mutter/Schwester die größte Differenz der berechneten Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit beim Erkrankungsalter 25/55 Jahre und 25 Jahre alter Ratsuchender, dort liegt Chang-Claude bei 0,404 und IBIS bei 0,246 (s. Tab. 8). Bei dieser Konstellation findet sich die beste Übereinstimmung der Risiken beim Erkrankungsalter 45/65 und 35 Jahre alter Ratsuchender, hier liegen die Werte bei 0,223 bei Chang-Claude und 0,224 bei IBIS (s. Tab. 8). Bei der Konstellation Mutter/Tante weichen die Werte beim Erkrankungsalter 25/55 und einer 25 Jahre alten Ratsuchenden am weitesten voneinander ab, hier liegen die Werte bei 0,395 bei Chang-Claude und 0,234 bei IBIS (s. Tab. 9). Am besten stimmen die Werte bei dieser Konstellation bei 3 Varianten überein, einmal beim Erkrankungsalter 65/35 Jahre und 45 Jahre alter Ratsuchender. Hier findet sich bei Chang-Claude ein Wert von 0,198 und bei IBIS ein Wert von 0,196 (s. Tab. 9). Außerdem liegt eine gute Übereinstimmung vor bei der Konstellation 75/25 Jahre und 55 Jahre alter Ratsuchender mit Werten von 0,142 bei Chang-Claude und 0,144 bei IBIS sowie bei der gleichen Erkrankungskonstellation und 65 Jahre alter Ratsuchender mit Werten von 0,095 bei Chang-Claude sowie 0,093 bei IBIS (s. Tab. 9).

4.4.5 Vergleich des Erreichens der 30 %-Grenze für die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit

Vergleicht man die Methoden in Bezug auf das Erreichen der Grenze von 30 % Restlebenszeitrisiko für Brustkrebs, ab der Frauen an einer molekulargenetischen Diagnostik und intensivierten Vorsorgemaßnahmen teilnehmen können, fallen einige Unterschiede auf.

Bei der Stammbaumkonstellation mit zwei betroffenen Verwandten ersten Grades (s. Tab. 8) liegen von 126 Ratsuchenden bei den Tabellen von Chang-Claude mit 27 Personen 21,4 % über der 30 %-Grenze, bei IBIS mit 6 Personen 4,8 %, bei Cyrillic 1 mit 15 Personen 11,9 % und bei Cyrillic 2 mit 13 Personen 10,3 %. Damit würden bei Chang-Claude die meisten Ratsuchenden in die oben genannten Maßnahmen eingeschlossen, ca. 4,5 mal mehr als bei IBIS und ca. 2 mal mehr als bei Cyrillic 1 oder 2.

Bei der Konstellation mit einer Verwandten ersten Grades sowie einer Verwandten zweiten Grades mit Brustkrebs (s. Tab. 9) überschreiten von 216 Ratsuchenden bei Chang-Claude 36 Personen und damit 16,7 % die 30 %-Grenze, bei IBIS sind es mit 8 Personen 3,7 %, bei Cyrillic 1 mit 20 Personen 9,3 % sowie bei Cyrillic 2 mit 21 Personen 10,3 %. Auch hier würden bei Chang-Claude die meisten Ratsuchenden das Kriterium erfüllen, die Werte sind vergleichbar mit der ersten Konstellation ca. 4,5-fach höher als bei IBIS und knapp 2-fach höher als bei den beiden Cyrillic-Varianten 1 und 2, die bei beiden Konstellationen insgesamt kaum voneinander abweichen.

4.5 Einschränkungen

Um mit den Tabellen von Chang-Claude die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit für Ratsuchende im Alter von 75 Jahren zu berechnen, bräuchte man die kumulative Brustkrebswahrscheinlichkeit in der Altersklasse von 80 bis 89 Jahren. Da die Tabellen jedoch nur Daten bis zum Bereich 70. bis 79. Lebensjahr umfassen, ergibt sich bei der Risikoberechnung für die für das Alter von 75 Jahren berechneten Werte immer null. Die Werte in dieser Altersgruppe sind daher nicht mit den durch Cyrillic und IBIS berechneten vergleichbar, denn mit diesen Programmen lassen sich auch für dieses Alter Risiken bestimmen.

Die beiden Familienkonstellationen wurden für die Vergleichbarkeit der Tabellen von Chang-Claude mit den Programmen gewählt. Es wurde darauf verzichtet, neben den genannten Standardstammbäumen bei den Berechnungen noch andere reale Stammbäume zu verwenden, weil bei den beiden untersuchten Konstellationen keine deutlichen Unterschiede gefunden wurden.

4.6 Fazit

Insgesamt stimmen die Ergebnisse aller vier Methoden recht gut überein. Allerdings gibt es trotzdem einige Unterschiede in Abhängigkeit von den Familienkonstellationen in Bezug auf das Alter, so dass in Einzelfällen gering abweichende Ergebnisse resultieren, je nachdem, welches Programm genutzt wird. Das Programm Cyrillic Version 2.1 führt jedoch bei den berechneten Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeiten bei keiner der durchgerechneten Familienkonstellationen zu deutlich von den anderen Methoden abweichenden Ergebnissen. Die mit Cyrillic Version 2.1 berechneten Ergebnisse scheinen daher mathematisch nachvollziehbar und der Rechenweg von Cyrillic Version 2.1 keine Fehler zu enthalten.

5 Diskussion

In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurden mehrere Modelle und Computerprogramme entwickelt, um das Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs für Frauen aus belasteten Familien einschätzen zu können. Mit diesen Methoden lässt sich zum einen das Risiko berechnen, eine Mutation in einem der *BRCA*-Gene in sich zu tragen, zum anderen das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Von den mit diesen Methoden berechneten Wahrscheinlichkeiten hängt die Entscheidung für oder gegen eine molekulargenetische Untersuchung, intensivierte Screening und gegebenenfalls prophylaktische Maßnahmen ab.

5.1 Methoden zur Risikoberechnung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs

Einige der verfügbaren Methoden zur Risikoberechnung sind die in der Einleitung erwähnten Modelle Gail [30], Houlston [37], Claus (Yale University) [17], Cyrillic [22], Ford [28], Murday [55], BOADICEA [8], Chang-Claude [15], IBIS (Tyrer-Cuzick) [68], Jonker [10], Manchester scoring system [26], Penn [21], BRCAPRO [59], FHAT [31], Finnish [69], Myriad [29] und National Cancer Institute [34]. In mehreren Arbeiten wurden verschiedene dieser Modelle in Bezug auf die Ergebnisse der Risikoberechnungen verglichen [1,2,67,60,7,57,39,38,65]. Diese werden im Abschnitt 5.2 näher beschrieben. Es stellte sich heraus, dass die Ergebnisse dieser Vergleiche zum Teil deutlich variieren und es bei allen Methoden Vor- und Nachteile gibt.

Die Modelle Cyrillic, IBIS, Chang-Claude und Claus wurden schon in den Abschnitten „Einleitung“ und „Methoden“ beschrieben. Es folgt ein Überblick über die weiteren bisher erwähnten Modelle.

5.1.1 Modell von Gail

Gail et al. [30] entwickelten 1989 anhand von Daten von 284.780 sich jährlich Screeninguntersuchungen unterziehenden Frauen aus einer Fall-Kontroll-Studie, dem BCDDP (Breast Cancer Detection Demonstration Project), ein Modell zur Berechnung von Erkrankungswahrscheinlichkeiten in einem bestimmten Zeitraum. Berücksichtigte Risikofaktoren sind hier Alter bei Menarche, Alter bei

erster Lebendgeburt, Anzahl an vorausgegangenen Biopsien, atypische duktale Hyperplasien und Anzahl an Verwandten ersten Grades mit Brustkrebs. Dieses Modell wurde später modifiziert, indem die Daten aus dem Projekt BCDDP durch Daten aus dem SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Programm, einem zentralen Krebsregister in den USA, ersetzt wurden [19].

5.1.2 Houlston und Murday

Bei der Methode nach Houlston [37] basieren die Risikoberechnungen auf den empirischen Daten von 254 erkrankten Frauen. Sie kann nur bei Fällen mit einem erkrankten Verwandten angewendet werden. Die Methode nach Murday 55 kann bei zwei erkrankten Verwandten eingesetzt werden und basiert auf Daten der CASH-Studie [18].

5.1.3 Modell von Ford

Das Modell von Ford et al. [28] basiert auf Untersuchungen von 33 Familien mit nachgewiesener *BRCA1*-Mutation mit mindestens 4 Mitgliedern, die vor dem 60. Lebensjahr an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten und mindestens mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % *BRCA1*-Träger waren. *BRCA2* wird hier nicht berücksichtigt. Es wurden die Risiken für Brust- und Eierstockkrebs sowie das von anderen Zweitkarzinomen bei Genträgern berechnet. Einbezogen wurden Verwandte ersten Grades, das Geburtsdatum, Krebshäufigkeit, Todesdatum oder das Datum des letzten bekannten Status. Dabei fand sich unter den *BRCA1*-Trägern ein erhöhtes Risiko für Kolon- und Prostatakarzinome.

5.1.4 BOADICEA

Das Modell BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm), das von Antoniou et al. [4,8] entwickelt wurde, bezieht außer den beiden *BRCA*-Genen noch eine polygenetische Komponente mit ein. Basis waren die Daten einer bevölkerungsbasierten Reihe von 1484 Brustkrebsfällen aus der Anglian Breast Cancer (ABC) Study [6], die vor dem 55. Lebensjahr erkrankten, in Kombination mit 156 Hochrisikofamilien mit mindestens 2 Brustkrebsfällen, davon mindestens ein Fall vor dem 50. Lebensjahr und mit mindestens einer vorgenommenen Genanalyse. Es können auch Eierstock-, Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebs berücksichtigt werden sowie

Verwandte bis dritten Grades. Die Analysen laufen über das Programm MENDEL [46]. Es sind Berechnungen der Heterozygoten- und der Lebenserkrankungswahrscheinlichkeit möglich.

5.1.5 Modell Jonker

Das Modell Jonker von van Asperen et al. [10] stellt eine Erweiterung des Modells von Claus [17], kombiniert mit BRCAPRO [59] dar, mit dem Lebenserkrankungswahrscheinlichkeiten für Brustkrebs berechnet werden können. Es handelt sich um ein Drei-Gen-Modell: außer *BRCA1* und *BRCA2* wird ein drittes hypothetisches Gen einbezogen, das *BRCAu* genannt wird. Hier können Verwandte ersten und zweiten Grades, das jeweilige Alter bei Erkrankung, bilateraler und männlicher Brustkrebs sowie Eierstockkrebs, aber keine persönlichen Risikofaktoren berücksichtigt werden.

5.1.6 Manchester scoring system

Das Manchester scoring system wurde von Evans et al. entwickelt [26]. Es stellt ein einfaches Punktesystem für die handschriftliche Abschätzung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit für *BRCA1* und *BRCA2* dar. Es basiert auf der Auswertung von Daten von 422 Familien mit Brust- und/oder Eierstockkrebs, die auf das *BRCA1*-Gen untersucht wurden, davon wurde eine Untergruppe von 318 Familien zusätzlich auf das *BRCA2*-Gen getestet. Ashkenazi-Juden sind ausgeschlossen. Es können Verwandte ersten bis dritten Grades berücksichtigt werden sowie Frauen und Männer mit Brust-, Eierstock-, Prostata- und Pankreaskrebs einbezogen werden [57].

5.1.7 Modell Penn

Couch et al. entwickelten an der Universität von Pennsylvania das Modell Penn [21], um die Heterozygotenwahrscheinlichkeit für das *BRCA1*-Gen zu schätzen. Dazu untersuchten sie DNA-Proben von 263 Frauen mit Brustkrebs. Berücksichtigt werden bei diesem Modell das Alter bei Diagnose, Eierstockkrebs und kombinierter Brust- und Eierstockkrebs bei einem Familienmitglied und Herkunft. Bei der Version Penn II können auch Prostata- und Pankreaskarzinome und Verwandte ersten bis dritten Grades einbezogen werden [57].

5.1.8 BRCAPRO

BRCAPRO [59] ist ein Modell, das die beiden *BRCA*-Gene berücksichtigt. Die Heterozygotenwahrscheinlichkeiten und das allgemeine Brustkrebsrisiko werden nach den Bayes'schen Regeln ermittelt, auf der Basis der Familienanamnese für Brust- und Eierstockkrebs. Es können Verwandte ersten und zweiten Grades einbezogen werden.

5.1.9 FHAT (Family History Assessment Tool)

FHAT [31] ist ein Punktesystem für die Entscheidung, ob Ratsuchende für eine genetische Beratung an spezialisierte Zentren geschickt werden sollten. Der Grenzwert für oder gegen die Weiterleitung wurde für das doppelte Brustkrebsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung festgesetzt. Bei der Entwicklung wurden Daten von 184 Familien einbezogen, die hauptsächlich aus dem Ontario Familial Breast Cancer Registry (OFBCR) stammten. Es werden Verwandte bis dritten Grades und neben Brustkrebs auch Eierstock-, Dickdarm- und Prostatakrebs berücksichtigt.

5.1.10 Modell Finnish

Mit dem Modell Finnish von Vahteristo et al. [69] kann die Heterozygotenwahrscheinlichkeit für *BRCA1* und *BRCA2* in Familien geschätzt werden. Grundlage waren die Daten von 148 Familien in Finnland mit mindestens 3 an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten Verwandten ersten und zweiten Grades sowie 295 Brustkrebsfälle mit einem Verwandten ersten Grades mit Brust- oder Eierstockkrebs. Auch Prostatakrebs wurde in die Untersuchung mit einbezogen.

5.1.11 Modell Myriad

Das Modell Myriad [29] zur Berechnung von Heterozygotenwahrscheinlichkeiten für *BRCA*-Gene basiert auf einer Untersuchung von Frank et al., die die Ergebnisse von 10.000 Genanalysen auswerteten. Davon wurden 7.461 Proben auf *BRCA1* und *BRCA2* untersucht und 2.539 Proben auf drei für Ashkenazi-Juden spezifische Mutationen. Es wurden persönliche und Familienanamnese (Verwandte ersten und zweiten Grades) in Bezug auf Brust-, Eierstockkrebs

und andere Karzinome, Herkunft, invasive und nicht-invasive Neoplasien der Brust sowie das Geschlecht einbezogen.

5.1.12 National Cancer Institute

Das Modell des National Cancer Institute [34] befasst sich mit 3 spezifischen Mutationen der *BRCA*-Gene, die typisch für Ashkenazi-Juden sind. Die Untersuchung wurde an einer Stichprobe von mehr als 5.000 Ashkenazi-Juden aus der Allgemeinbevölkerung des US-Staates Washington, DC, vorgenommen unter Berücksichtigung des Alters bei der Untersuchung, familiärer und persönlicher Krebsanamnese.

5.2 Vergleiche von Modellen zur Risikoberechnung

Der folgende Abschnitt befasst sich mit einigen Arbeiten aus der Literatur, in denen die Ergebnisse der Wahrscheinlichkeitsrechnungen von verschiedenen Modellen verglichen wurden.

5.2.1 Amir et al., 2010

2010 wurde von Amir et al. [1] eine Zusammenfassung von bisher durchgeführten Vergleichen von Methoden zur Risikoberechnung erstellt. Gegenstand waren das Risiko, Träger eines der Brustkrebsgene zu sein, und das Risiko, in einem bestimmten Zeitabschnitt an Brustkrebs zu erkranken. Es handelte sich dabei um Arbeiten von Amir [2], Parmigiani [60], Antoniou [7] und Panchal [57], die im Folgenden zusammen mit weiteren Arbeiten aus der Literatur beschrieben werden.

5.2.2 Amir et al., 2003

In eine prospektive Untersuchung von Amir et al. [2] aus dem Jahr 2003 wurden 1933 Frauen aus dem Family History Evaluation and Screening Programme (South Manchester) einbezogen, von denen 52 an Brustkrebs erkrankten. Dabei wurden das Programm IBIS und die Modelle von Gail, Claus und Ford sowie die Handberechnung nach Tabellen von Claus benutzt. Hierbei schnitt IBIS am besten ab, gefolgt von den Tabellen von Claus. Abgesehen von IBIS wurde das Erkrankungsrisiko mit den anderen Methoden unterschätzt, vor allem bei Frau-

en, die nur eine einzige Verwandte ersten Grades mit Brustkrebserkrankung hatten.

5.2.3 Parmigiani et al., 2007

In einer Arbeit von 2007 untersuchten Parmigiani et al. [60] die Modelle BRCA-PRO, FHAT (family history assessment tool), Finnish, Myriad, National Cancer Institute, Penn und Yale University (Claus) auf die Korrektheit der Berechnungen der Heterozygotenwahrscheinlichkeit. In die Analyse wurden Familien mit Brustkrebs- und/oder Eierstockkrebsfällen, 3 bevölkerungsbezogene Stichproben aus Teilnehmern an Forschungsstudien und 8 Stichproben aus Kliniken für genetische Beratung einbezogen. Je ein Familienmitglied wurde auf das *BRCA1*- und/oder *BRCA2*-Gen untersucht. Das Ergebnis dieser Arbeit war, dass sich die Vorhersagewerte der 7 Modelle unterscheiden. BRCAPRO schnitt hierbei leicht besser als die anderen ab, aber es wurde ersichtlich, dass alle Modelle viele falsch-negative und falsch-positive Ergebnisse liefern, wenn sie nicht bei Hochrisikogruppen eingesetzt werden. Insgesamt stimmten die Vorhersagen und Testergebnisse gut überein.

5.2.4 Antoniou et al., 2008

Antoniou et al. [7] führten eine Bewertung der Programme BOADICEA, BRCA-PRO, IBIS, Myriad und Manchester scoring system in Hinblick auf die Heterozygotenwahrscheinlichkeit für *BRCA1* und *BRCA2* durch. Berechnet wurden die Risiken anhand von 1934 Familien, von denen eine Ratsuchende auf die beiden Mutationen untersucht worden war. Die Daten wurden von 6 Kliniken für Genetik in Großbritannien bezogen. Hierbei lieferten alle Modelle gute Ergebnisse, insgesamt stellte sich BOADICEA als das genaueste Modell heraus, um die Gesamtzahl an Mutationen zu berechnen und auch um zwischen Genträgerinnen und Nicht-Genträgerinnen zu unterscheiden. Auch in dieser Untersuchung wurde von allen Methoden das *BRCA*-Risiko bei Niedrigrisikogruppen unterschätzt.

5.2.5 Panchal et al., 2008

Panchal et al. [57] führten Risikoberechnungen an 200 Nicht-Genträgerinnen und 100 Genträgerinnen für *BRCA* durch. Dabei wurden die Modelle BRCA-

PRO, Manchester, Penn II, Myriad II, FHAT, IBIS und BOADICEA verwendet. BRCAPRO, Penn II, Myriad II, FHAT und BOADICEA lieferten bei Panchal et al. ähnlich gute Werte in der Unterscheidung von Genträgerinnen und Nicht-Genträgerinnen. Manchester und IBIS führten zu etwas schlechteren Ergebnissen. Für ihre Einrichtung in Kanada kamen die Autoren zu dem Schluss, dass das Penn II-Modell am besten geeignet sei, da es eine hohe Sensitivität hatte und einfach und schnell zu bedienen war.

5.2.6 Tischkowitz et al., 2000

Tischkowitz et al. [67] untersuchten unter Einbeziehung von 200 Frauen, die an einem Projekt namens TRACE (trial of genetic assessment in breast cancer) teilnahmen, die berechneten Lebenserkrankungswahrscheinlichkeiten von 3 Methoden, die speziell in Großbritannien benutzt werden: Cyrillic, die Kombination der Methoden Houlston und Murday, sowie eine qualitative Methode, die auf der Anzahl der betroffenen Frauen einer Familie basiert (Grenze für die Einteilung sind hier ≥ 4 Betroffene). Anhand der Ergebnisse wurden die Frauen eingeteilt in die Kategorien „niedriges/moderates Risiko“ bei einem Wert unter 20 % und „hohes Risiko“ bei über 20 %, da diese in Großbritannien die Grenze für genetische Diagnostik und intensiviertes Screening bildet. Bei der Einteilung in die Kategorien fiel ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Methoden auf. Nur bei 53 % der Frauen kamen die Methoden zur gleichen Einteilung in eine Risikogruppe.

5.2.7 Kang et al., 2006

In Australien überprüften Kang et al. [39] die Modelle BRCAPRO, Manchester scoring system, Penn und Myriad in Bezug auf die Bestimmung von *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgern. Dazu verwendeten sie Daten von 380 Familien, bei denen zwischen 1998 und 2004 Genanalysen durchgeführt worden waren. Das Risiko jeder Indexperson wurde mit den vier Modellen von zwei verschiedenen Untersuchern berechnet. Dabei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass keines der Programme die positiv getesteten Personen ausreichend gut als Genträger identifiziert. Für *BRCA1* waren die Ergebnisse vergleichbar, für *BRCA2* schnitt BRCAPRO am schlechtesten ab. Die Diskriminierung zwischen Genträgern und Nicht-Genträgern gelang bei allen Programmen vergleichbar

gut. An der 10 %-Grenze für die genetische Analyse lieferte Penn die besten Werte. Insgesamt kamen die Autoren zu dem Schluss, dass keines der vier getesteten Programme für den Routinegebrauch zu empfehlen ist.

5.2.8 Jacobi et al., 2009

Jacobi et al. [38] verglichen die Modelle Gail-2, das Modell von Claus sowie die Tabellen von Claus, BOADICEA, Jonker, die erweiterte Version von Claus (Claus-Extended Formula) und IBIS (Tyrer-Cuzick). Es wurden Risikoberechnungen für Brustkrebs für gesunde Frauen aus *BRCA1/2*-negativen oder nicht getesteten Familien durchgeführt. Die Lebenserkrankungswahrscheinlichkeiten wurden für zwei 40-jährige Indexpersonen mit variierenden persönlichen Risikofaktoren und variierenden Stammbäumen berechnet. Diese Untersuchung zeigte, dass die Modelle Gail-2 und Claus tendenziell zu niedrige Risiken berechnen. Die Autoren empfehlen den Einsatz von IBIS oder BOADICEA.

5.2.9 Schneegans et al., 2011

Um Modelle auf die Anwendbarkeit auf die deutsche Bevölkerung zu überprüfen, verglichen Schneegans et al. [65] die Programme BRCAPRO, Myriad und BOADICEA. Dafür wurden die Daten von 183 deutschen Familien verwendet, von denen zwischen 1999 und 2009 mindestens ein Mitglied eine Genanalyse auf *BRCA1* und *BRCA2* am Brustzentrum der Universitätsmedizin Göttingen durchführen ließ. Es stellte sich heraus, dass BRCAPRO und BOADICEA bei Mutationsträgern gut miteinander korrelieren, bei Nicht-Trägern etwas schlechter. Myriad zeigte eine schlechte Korrelation mit den beiden anderen Modellen, es berechnete eher niedrigere Risiken. In Bezug auf die 10 %-Grenze für die genetische Analyse zeigten sich Unterschiede zwischen den drei Programmen, die Sensitivität aller Modelle war vergleichbar. Die Unterscheidung zwischen Genträgern und Nicht-Genträgern gelang bei allen Modellen ähnlich gut. Aufgrund des guten Ergebnisses und der unkomplizierten Anwendung kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Einsatz von BRCAPRO auch in Deutschland zu empfehlen ist.

5.3 Eigene Ergebnisse im Vergleich mit den Literaturuntersuchungen

Die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Vergleiche aus der Literatur kommen zum Teil zu unterschiedlichen Ergebnissen. In einigen Arbeiten stimmen die Ergebnisse gut überein, in anderen weichen sie voneinander ab. So wird in manchen Arbeiten etwa IBIS als das geeignetste Programm identifiziert (Amir et al., 2003 [2]; Jacobi et al., 2009 [38]), bei Panchal et al. (2008) [57], schneidet IBIS dagegen eher schlechter ab als die anderen in den Vergleich einbezogenen Methoden. BOADICEA, BRCAPRO und IBIS scheinen insgesamt die besten Ergebnisse zu liefern (Amir et al., 2003 [2]; Antoniou et al., 2008 [7]; Jacobi et al., 2009 [38]; Schneegans et al., 2011 [65]; Parmigiani et al., 2007 [60]). Das Programm Cyrillic Version 2.1, das im Mittelpunkt dieser Arbeit steht, war nur in einer Arbeit, der von Tischkowitz et al. [67], in den Vergleich mit einbezogen.

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Risikoberechnungen zeigen, dass alle 4 Methoden (Cyrillic 1 und 2, IBIS sowie die Tabellen von Chang-Claude) ähnliche Resultate liefern. Es kommt zu keinen deutlichen Abweichungen bei den Ergebnissen der Berechnungen. Das spricht dafür, dass der Rechenweg von Cyrillic Version 2.1 keine Fehler enthält. Dass die Ergebnisse insgesamt sehr ähnlich ausfallen, lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass den Modellen Cyrillic und Chang-Claude als Ein-Gen-Modell derselbe Algorithmus zu Grunde liegt. Daher wurde als zusätzliche Methode das Programm IBIS als Drei-Gen-Modell mit in den Vergleich einbezogen.

Beim Vergleich des Erreichens der 30 %-Grenze für die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit fallen wie oben erwähnt einige Abweichungen zwischen den Programmen auf. Da die berechneten Risiken aber insgesamt nicht stark voneinander abweichen und z.B. IBIS, bei dem bei Einhaltung dieser Grenze die wenigsten Ratsuchenden in die molekulargenetische Diagnostik und intensivierte Vorsorgemaßnahmen eingeschlossen würden, oft knapp unter der Grenze bzw. Chang-Claude oft knapp darüber liegt, sollte außer der starren Einschlussgrenze von 30 % neben zusätzlichen persönlichen Faktoren auch die

Abweichung von dieser Grenze in die Entscheidung mit einfließen, ob eine Ratsuchende an Diagnostik und Vorsorge teilnehmen kann.

5.4 Ausblick

Für die Zukunft scheint wichtig, dass neue Gene in die Programme einbezogen werden, da die meisten Programme mit nur zwei oder sogar nur einem Gen arbeiten. Auch können in einigen Programmen nur wenige Faktoren in die Risikoberechnungen einbezogen werden. Als weitere sinnvoll zu berücksichtigende Faktoren sind Mammographie-Ergebnisse, Hormonspiegel im Blut und Umweltfaktoren zu nennen.

Risikoberechnungen sind wichtig, um Ratsuchende individuell beraten zu können, ob eine molekulargenetische Untersuchung und präventive Maßnahmen bei ihnen sinnvoll sind. Für die Betroffenen hängt davon viel ab, etwa Änderungen des Lebensstils sowie die Entscheidung, ob sie an intensivierten Screeninguntersuchungen teilnehmen sollen oder ob präventive Maßnahmen wie chirurgische Eingriffe oder medikamentöse Therapie durchgeführt werden. Daher ist es wichtig, dass den beratenden Ärzten eine einfach anwendbare Methode zur Verfügung steht, die zuverlässige und mit anderen anerkannten Methoden vergleichbare Ergebnisse liefert.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit ging es darum, zu prüfen, ob das Programm Cyrillic Version 2.1, dessen Einsatz vom Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe“ gefordert wird, im Vergleich mit anderen etablierten Modellen abweichende Ergebnisse in Bezug auf die Restlebenserkrankungswahrscheinlichkeit liefert. Die Heterozygotenwahrscheinlichkeit für *BRCA1* und *BRCA2* wurde hierbei nicht berücksichtigt. Grundlage der Fragestellung war die Tatsache, dass bei Cyrillic nicht vollständig ersichtlich ist, wie das Programm genau rechnet. Bei den anderen in den Vergleich einbezogenen Methoden, den Tabellen von Chang-Claude (wie Cyrillic ein Ein-Gen-Modell) sowie dem Programm IBIS (ein 3-Gen-Modell), ist dies nachvollziehbar. Mit diesen Programmen wurden Risikoberechnungen für eine Ratsuchende mit zwei verschiedenen Familienkonstellationen mit jeweils zwei erkrankten Verwandten bis zweiten Grades durchgeführt, die auf den Tabellen von Chang-Claude [15] basieren. Da die durchgeführten Berechnungen mit allen Methoden vergleichbare Ergebnisse liefern und es somit auch bei der Nutzung von Cyrillic Version 2.1 zu keinen deutlichen Unterschieden kommt, kann Cyrillic Version 2.1 trotz unbekanntem Rechenweg weiterhin verwendet werden, um Ratsuchende in Bezug auf ihr Brustkrebsrisiko zu betreuen, da sich kein Fehler im Rechenweg nachweisen lässt.

7 Anhang

Tab. 8: Lebenszeitrisko für Brustkrebs für eine Frau (in Abhängigkeit von ihrem Alter) mit zwei Verwandten ersten Grades mit Brustkrebs, nach Erkrankungsalter bei den Verwandten

Legende: C-C = Chang-Claude, Cyr1 = Cyrillic (Original), Cyr2 = Cyrillic (umgerechnet)

		25 (Schwester)				35 (Schwester)			
Alter		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2
Ratsuchende	25	0,495	0,441	0,436	0,406	0,471	0,379	0,421	0,404
	35	0,460	0,399	0,378	0,353	0,436	0,347	0,365	0,350
	45	0,380	0,275	0,258	0,241	0,358	0,256	0,249	0,239
	55	0,300	0,179	0,147	0,139	0,282	0,176	0,143	0,138
	65	0,217	0,107	0,078	0,075	0,206	0,106	0,076	0,074
	75	0,000	0,083	0,033	0,032	0,000	0,082	0,032	0,032
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2
C-C		1				C-C	1		
IBIS		0,914	1			IBIS	0,931	1	
Cyr1		0,927	0,999	1		Cyr1	0,930	0,998	1
Cyr2		0,928	0,999	1,000	1	Cyr2	0,930	0,998	1,000
		45 (Schwester)				55 (Schwester)			
Alter		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2
Ratsuchende	25	0,441	0,294	0,391	0,376	0,404	0,246	0,347	0,337
	35	0,407	0,277	0,339	0,327	0,372	0,238	0,302	0,293
	45	0,331	0,225	0,232	0,224	0,300	0,208	0,208	0,203
	55	0,258	0,164	0,134	0,131	0,232	0,160	0,123	0,121
	65	0,187	0,101	0,073	0,071	0,165	0,101	0,068	0,068
	75	0,000	0,079	0,032	0,031	0,000	0,080	0,031	0,030
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2
C-C		1				C-C	1		
IBIS		0,951	1			IBIS 1	0,963	1	
Cyr1		0,936	0,990	1		Cyr1	0,943	0,974	1
Cyr2		0,937	0,991	1,000	1	Cyr2	0,945	0,974	1,000

25
(Mutter)

25 (Mut- ter)		65 (Schwester)					75 (Schwester)				
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,359	0,241	0,302	0,291		0,311	0,229	0,263	0,251
		35	0,329	0,233	0,264	0,255		0,283	0,223	0,231	0,221
		45	0,264	0,207	0,185	0,179		0,225	0,200	0,165	0,158
		55	0,201	0,160	0,112	0,110		0,169	0,156	0,103	0,100
		65	0,142	0,102	0,064	0,063		0,116	0,101	0,061	0,060
		75	0,000	0,080	0,030	0,029		0,000	0,080	0,029	0,029
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,967	1			IBIS	0,970	1			
	Cyr1	0,953	0,971	1		Cyr1	0,963	0,971	1		
Cyr2	0,955	0,972	1,000	1	Cyr2	0,964	0,971	1,000	1		

35 (Mut- ter)		35 (Schwester)					45 (Schwester)				
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,447	0,340	0,402	0,401		0,407	0,272	0,363	0,372
		35	0,413	0,317	0,349	0,348		0,374	0,261	0,316	0,323
		45	0,337	0,253	0,238	0,238		0,303	0,223	0,217	0,222
		55	0,263	0,181	0,138	0,137		0,234	0,166	0,127	0,130
		65	0,191	0,108	0,074	0,074		0,167	0,103	0,070	0,071
		75	0,000	0,082	0,032	0,032		0,000	0,080	0,031	0,031
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,949	1			IBIS	0,961	1			
	Cyr1	0,934	0,992	1		Cyr1	0,943	0,980	1		
	Cyr2	0,934	0,992	1,000	1	Cyr2	0,943	0,980	1,000	1	
			55 (Schwester)					65 (Schwester)			
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,357	0,240	0,313	0,333		0,305	0,241	0,266	0,287
		35	0,327	0,233	0,273	0,290		0,278	0,234	0,234	0,251
		45	0,261	0,209	0,190	0,200		0,220	0,211	0,166	0,176
		55	0,199	0,162	0,115	0,119		0,166	0,164	0,104	0,108
		65	0,139	0,102	0,065	0,067		0,114	0,103	0,061	0,063
		75	0,000	0,080	0,030	0,030		0,000	0,080	0,029	0,029
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,967	1			IBIS	0,970	1			
Cyr1	0,953	0,967	1		Cyr1	0,963	0,967	1			
Cyr2	0,952	0,965	1,000	1	Cyr2	0,960	0,965	1,000	1		

35 (Mutter)	75 (Schwester)					
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,252	0,225	0,229	0,247
		35	0,229	0,220	0,202	0,217
		45	0,180	0,200	0,147	0,156
		55	0,135	0,157	0,096	0,099
		65	0,089	0,101	0,058	0,060
		75	0,000	0,080	0,028	0,028
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				
	IBIS	0,972	1			
	Cyr1	0,972	0,969	1		
Cyr2	0,970	0,966	1,000	1		

45 (Mutter)	45 (Schwester)					55 (Schwester)					
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,359	0,245	0,314	0,337		0,302	0,229	0,259	0,292
		35	0,329	0,238	0,274	0,293		0,275	0,224	0,228	0,256
		45	0,263	0,210	0,191	0,203		0,217	0,203	0,162	0,179
		55	0,201	0,159	0,115	0,120		0,164	0,159	0,102	0,110
		65	0,140	0,100	0,065	0,067		0,112	0,101	0,061	0,064
		75	0,000	0,078	0,030	0,030		0,000	0,080	0,029	0,029
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,966	1			IBIS	0,969	1			
	Cyr1	0,953	0,972	1		Cyr1	0,964	0,965	1		
	Cyr2	0,951	0,971	1,000	1	Cyr2	0,961	0,963	1,000	1	
		65 (Schwester)					75 (Schwester)				
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,245	0,229	0,215	0,246		0,198	0,220	0,185	0,209
		35	0,223	0,224	0,191	0,217		0,179	0,216	0,166	0,186
		45	0,175	0,204	0,141	0,156		0,142	0,197	0,126	0,138
		55	0,131	0,160	0,093	0,099		0,105	0,155	0,086	0,091
		65	0,086	0,101	0,057	0,060		0,068	0,100	0,055	0,057
		75	0,000	0,079	0,028	0,028		0,000	0,080	0,027	0,028
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,972	1			IBIS	0,974	1			
Cyr1	0,975	0,970	1		Cyr1	0,982	0,974	1			
Cyr2	0,971	0,965	1,000	1	Cyr2	0,977	0,969	1,000	1		

55 (Mutter)		55 (Schwester)					65 (Schwester)				
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,244	0,223	0,208	0,247		0,193	0,225	0,173	0,205
		35	0,222	0,219	0,185	0,218		0,175	0,221	0,157	0,183
		45	0,174	0,201	0,137	0,156		0,138	0,203	0,121	0,136
		55	0,130	0,158	0,091	0,100		0,103	0,160	0,084	0,091
		65	0,086	0,101	0,057	0,060		0,066	0,101	0,054	0,057
		75	0,000	0,080	0,028	0,028		0,000	0,079	0,027	0,028
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,971	1			IBIS	0,973	1			
	Cyr1	0,976	0,968	1		Cyr1	0,985	0,975	1		
	Cyr2	0,971	0,963	1,000	1	Cyr2	0,978	0,968	0,999	1	
		75 (Schwester)									
	Ratsuchende		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2
		25	0,154	0,217	0,151	0,175					
		35	0,141	0,213	0,139	0,158					
		45	0,112	0,196	0,110	0,122					
		55	0,083	0,155	0,080	0,085					
		65	0,051	0,100	0,053	0,055					
75		0,000	0,079	0,027	0,027						
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
C-C	1										
IBIS	0,977	1									
Cyr1	0,991	0,981	1								
Cyr2	0,986	0,976	0,999	1							

65 (Mutter)		65 (Schwester)					75 (Schwester)				
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,152	0,228	0,147	0,171		0,124	0,216	0,132	0,149
		35	0,139	0,224	0,136	0,155		0,113	0,213	0,123	0,137
		45	0,110	0,206	0,109	0,120		0,091	0,196	0,102	0,109
		55	0,081	0,163	0,079	0,084		0,067	0,154	0,076	0,079
		65	0,051	0,101	0,053	0,054		0,040	0,100	0,052	0,053
		75	0,000	0,078	0,027	0,027		0,000	0,079	0,027	0,027
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,977	1			IBIS	0,981	1			
	Cyr1	0,992	0,981	1		Cyr1	0,996	0,986	1		
	Cyr2	0,986	0,975	0,999	1	Cyr2	0,991	0,981	0,999	1	

75 (Mut- ter)		75 (Schwester)				
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,103	0,214	0,121	0,133
		35	0,096	0,210	0,114	0,123
		45	0,077	0,193	0,097	0,102
		55	0,058	0,153	0,074	0,076
		65	0,032	0,099	0,051	0,052
		75	0,000	0,079	0,027	0,027
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				
	IBIS	0,983	1			
	Cyr1	0,997	0,989	1		
Cyr2	0,995	0,986	0,999	1		

Tab. 9: Lebenszeitrisiko für Brustkrebs für eine Frau (in Abhängigkeit von ihrem Alter) mit einer Verwandten ersten und einer Verwandten zweiten Grades mit Brustkrebs, nach Erkrankungsalter bei den Verwandten

25 (Mutter)			25 (Tante)				35 (Tante)			
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,460	0,425	0,429	0,398	0,447	0,363	0,415	0,396
		35	0,426	0,385	0,373	0,346	0,413	0,333	0,360	0,344
		45	0,349	0,266	0,254	0,236	0,337	0,246	0,246	0,235
		55	0,273	0,171	0,145	0,137	0,263	0,168	0,141	0,136
		65	0,199	0,101	0,077	0,074	0,191	0,100	0,076	0,073
		75	0,000	0,077	0,033	0,032	0,000	0,077	0,032	0,032
			C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2
	C-C	1				C-C	1			
	IBIS	0,920	1			IBIS	0,935	1		
	Cyr1	0,932	0,999	1		Cyr1	0,934	0,998	1	
	Cyr2	0,933	0,999	1,000	1	Cyr2	0,934	0,998	1,000	
			45 (Tante)				55 (Tante)			
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,425	0,283	0,385	0,369	0,395	0,234	0,342	0,331
		35	0,392	0,266	0,335	0,321	0,363	0,226	0,298	0,288
		45	0,318	0,214	0,229	0,220	0,293	0,197	0,206	0,200
		55	0,247	0,155	0,133	0,129	0,226	0,150	0,122	0,119
		65	0,177	0,096	0,072	0,071	0,161	0,095	0,068	0,067
		75	0,000	0,074	0,031	0,031	0,000	0,075	0,030	0,030
			C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2
	C-C	1				C-C	1			
	IBIS	0,953	1			IBIS	0,964	1		
	Cyr1	0,940	0,991	1		Cyr1	0,946	0,976	1	
Cyr2	0,940	0,991	1,000	1	Cyr2	0,946	0,976	1,000		
		65 (Tante)				75 (Tante)				
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
Ratsuchende	25	0,353	0,228	0,299	0,287	0,308	0,217	0,261	0,248	
	35	0,323	0,221	0,261	0,251	0,280	0,211	0,229	0,218	
	45	0,258	0,196	0,183	0,176	0,222	0,189	0,163	0,157	
	55	0,197	0,151	0,111	0,108	0,168	0,147	0,103	0,100	
	65	0,138	0,095	0,064	0,063	0,114	0,094	0,061	0,060	
	75	0,000	0,075	0,029	0,029	0,000	0,075	0,029	0,028	
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
C-C	1				C-C	1				
IBIS	0,967	1			IBIS	0,971	1			
Cyr1	0,954	0,972	1		Cyr1	0,964	0,971	1		
Cyr2	0,955	0,972	1,000	1	Cyr2	0,966	0,973	1,000		

35 (Mutter)		25 (Tante)					35 (Tante)				
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,442	0,359	0,412	0,395		0,422	0,322	0,394	0,392
		35	0,408	0,330	0,358	0,343		0,389	0,302	0,342	0,341
		45	0,333	0,245	0,244	0,235		0,316	0,242	0,234	0,233
		55	0,259	0,167	0,141	0,136		0,245	0,172	0,135	0,135
		65	0,188	0,100	0,075	0,073		0,176	0,102	0,073	0,073
		75	0,000	0,076	0,032	0,032		0,000	0,076	0,032	0,032
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,938	1			IBIS	0,954	1			
	Cyr1	0,936	0,998	1		Cyr1	0,938	0,991	1		
	Cyr2	0,936	0,998	1,000	1	Cyr2	0,939	0,991	1,000	1	
		45 (Tante)					55 (Tante)				
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,390	0,259	0,356	0,365		0,347	0,227	0,307	0,326
		35	0,358	0,248	0,310	0,317		0,318	0,221	0,268	0,284
		45	0,289	0,211	0,213	0,218		0,254	0,197	0,187	0,197
		55	0,222	0,157	0,125	0,128		0,193	0,152	0,113	0,118
		65	0,157	0,097	0,069	0,070		0,135	0,096	0,065	0,067
		75	0,000	0,075	0,031	0,031		0,000	0,075	0,030	0,030
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,963	1			IBIS	0,968	1			
	Cyr1	0,945	0,981	1		Cyr1	0,954	0,968	1		
	Cyr2	0,946	0,981	1,000	1	Cyr2	0,954	0,967	1,000	1	
		65 (Tante)					75 (Tante)				
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
Ratsuchende	25	0,298	0,228	0,262	0,282		0,248	0,213	0,226	0,243	
	35	0,272	0,222	0,230	0,247		0,225	0,208	0,200	0,215	
	45	0,216	0,199	0,164	0,174		0,178	0,189	0,146	0,154	
	55	0,162	0,154	0,103	0,107		0,132	0,148	0,095	0,099	
	65	0,111	0,096	0,061	0,063		0,088	0,094	0,058	0,060	
	75	0,000	0,075	0,029	0,029		0,000	0,075	0,028	0,028	
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
C-C	1				C-C	1					
IBIS	0,971	1			IBIS	0,973	1				
Cyr1	0,964	0,969	1		Cyr1	0,973	0,970	1			
Cyr2	0,962	0,967	1,000	1	Cyr2	0,971	0,968	1,000	1		

45 (Mutter)		25 (Tante)					35 (Tante)				
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,415	0,266	0,377	0,365		0,383	0,251	0,351	0,361
		35	0,382	0,253	0,327	0,317		0,351	0,242	0,305	0,314
		45	0,309	0,211	0,224	0,218		0,283	0,209	0,210	0,216
		55	0,240	0,152	0,131	0,128		0,217	0,156	0,124	0,127
		65	0,171	0,093	0,071	0,070		0,153	0,095	0,069	0,070
		75	0,000	0,072	0,031	0,031		0,000	0,073	0,031	0,031
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,957	1			IBIS	0,964	1			
	Cyr1	0,941	0,986	1		Cyr1	0,947	0,976	1		
	Cyr2	0,942	0,986	1,000	1	Cyr2	0,947	0,977	1,000	1	
		45 (Tante)					55 (Tante)				
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,342	0,231	0,305	0,328		0,291	0,216	0,252	0,285
		35	0,313	0,225	0,266	0,286		0,266	0,212	0,222	0,250
		45	0,250	0,198	0,186	0,198		0,211	0,191	0,159	0,176
		55	0,190	0,150	0,113	0,118		0,158	0,149	0,101	0,108
		65	0,133	0,094	0,065	0,067		0,108	0,094	0,060	0,063
		75	0,000	0,073	0,030	0,030		0,000	0,074	0,029	0,029
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,967	1			IBIS	0,970	1			
	Cyr1	0,955	0,973	1		Cyr1	0,966	0,968	1		
	Cyr2	0,953	0,971	1,000	1	Cyr2	0,963	0,965	1,000	1	
		65 (Tante)					75 (Tante)				
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
Ratsuchende	25	0,239	0,216	0,211	0,241		0,193	0,207	0,182	0,206	
	35	0,217	0,211	0,188	0,213		0,175	0,203	0,164	0,184	
	45	0,171	0,192	0,139	0,153		0,138	0,186	0,125	0,136	
	55	0,128	0,150	0,092	0,098		0,102	0,146	0,086	0,091	
	65	0,085	0,095	0,057	0,059		0,065	0,094	0,055	0,057	
	75	0,000	0,074	0,028	0,028		0,000	0,074	0,027	0,028	
	C-C	IBIS1	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
C-C	1				C-C	1					
IBIS	0,972	1			IBIS	0,975	1				
Cyr1	0,975	0,971	1		Cyr1	0,984	0,975	1			
Cyr2	0,971	0,966	1,000	1	Cyr2	0,979	0,970	1,000	1		

55 (Mutter)		25 (Tante)					35 (Tante)				
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,375	0,220	0,326	0,321		0,333	0,219	0,295	0,317
		35	0,344	0,215	0,284	0,280		0,303	0,214	0,258	0,276
		45	0,276	0,193	0,197	0,194		0,241	0,194	0,181	0,192
		55	0,212	0,148	0,118	0,117		0,183	0,151	0,110	0,116
		65	0,149	0,093	0,067	0,066		0,126	0,095	0,064	0,066
		75	0,000	0,073	0,030	0,030		0,000	0,074	0,029	0,030
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,964	1			IBIS	0,968	1			
	Cyr1	0,950	0,965	1		Cyr1	0,958	0,962	1		
	Cyr2	0,950	0,965	1,000	1	Cyr2	0,956	0,960	1,000	1	
		45 (Tante)					55 (Tante)				
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,283	0,214	0,246	0,280		0,232	0,210	0,200	0,238
		35	0,258	0,209	0,217	0,245		0,210	0,206	0,179	0,210
		45	0,203	0,190	0,156	0,173		0,166	0,188	0,133	0,152
		55	0,153	0,148	0,099	0,107		0,123	0,148	0,090	0,097
		65	0,104	0,094	0,060	0,062		0,080	0,094	0,056	0,059
		75	0,000	0,074	0,028	0,029		0,000	0,074	0,028	0,028
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,969	1			IBIS	0,972	1			
	Cyr1	0,968	0,966	1		Cyr1	0,979	0,970	1		
	Cyr2	0,963	0,963	1,000	1	Cyr2	0,973	0,964	1,000	1	
		65 (Tante)					75 (Tante)				
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
Ratsuchende	25	0,186	0,211	0,168	0,199		0,150	0,204	0,148	0,171	
	35	0,169	0,208	0,153	0,178		0,137	0,201	0,136	0,155	
	45	0,133	0,190	0,118	0,133		0,109	0,184	0,109	0,120	
	55	0,099	0,149	0,083	0,089		0,080	0,145	0,079	0,084	
	65	0,063	0,094	0,054	0,056		0,049	0,093	0,053	0,054	
	75	0,000	0,074	0,027	0,028		0,000	0,074	0,027	0,027	
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
C-C	1				C-C	1					
IBIS	0,974	1			IBIS	0,978	1				
Cyr1	0,986	0,976	1		Cyr1	0,992	0,982	1			
Cyr2	0,979	0,969	0,999	1	Cyr2	0,987	0,977	0,999	1		

65 (Mutter)		25 (Tante)					35 (Tante)				
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,324	0,215	0,274	0,270		0,275	0,218	0,243	0,266
		35	0,295	0,210	0,240	0,237		0,250	0,214	0,214	0,234
		45	0,234	0,191	0,170	0,168		0,198	0,196	0,154	0,166
		55	0,177	0,149	0,106	0,105		0,149	0,153	0,099	0,104
		65	0,123	0,094	0,062	0,062		0,100	0,095	0,059	0,061
		75	0,000	0,073	0,029	0,029		0,000	0,073	0,028	0,029
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,967	1			IBIS	0,970	1			
	Cyr1	0,961	0,963	1		Cyr1	0,969	0,963	1		
	Cyr2	0,962	0,963	1,000	1	Cyr2	0,965	0,960	1,000	1	
		45 (Tante)					55 (Tante)				
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,224	0,212	0,200	0,231		0,179	0,211	0,164	0,194
		35	0,203	0,208	0,179	0,204		0,163	0,207	0,149	0,174
		45	0,160	0,190	0,133	0,148		0,129	0,190	0,116	0,131
		55	0,118	0,149	0,090	0,096		0,095	0,149	0,082	0,088
		65	0,077	0,094	0,056	0,059		0,060	0,094	0,054	0,056
		75	0,000	0,073	0,028	0,028		0,000	0,073	0,027	0,028
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,972	1			IBIS	0,975	1			
	Cyr1	0,979	0,970	1		Cyr1	0,988	0,977	1		
	Cyr2	0,974	0,965	1,000	1	Cyr2	0,981	0,970	0,999	1	
		65 (Tante)					75 (Tante)				
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
Ratsuchende	25	0,144	0,215	0,142	0,164		0,120	0,203	0,129	0,145	
	35	0,132	0,211	0,131	0,149		0,110	0,200	0,121	0,133	
	45	0,105	0,194	0,106	0,116		0,088	0,183	0,100	0,107	
	55	0,077	0,152	0,078	0,082		0,066	0,144	0,076	0,079	
	65	0,047	0,094	0,052	0,054		0,038	0,093	0,052	0,053	
	75	0,000	0,073	0,027	0,027		0,000	0,073	0,027	0,027	
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
C-C	1				C-C	1					
IBIS	0,978	1			IBIS	0,981	1				
Cyr1	0,993	0,983	1		Cyr1	0,996	0,987	1			
Cyr2	0,988	0,976	0,999	1	Cyr2	0,993	0,982	0,999	1		

75 (Mutter)		25 (Tante)					35 (Tante)				
	Alter	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,265	0,204	0,229	0,226		0,218	0,204	0,202	0,222
		35	0,241	0,201	0,203	0,200		0,198	0,200	0,180	0,197
		45	0,189	0,183	0,147	0,146		0,155	0,183	0,134	0,144
		55	0,142	0,144	0,096	0,095		0,116	0,144	0,090	0,094
		65	0,095	0,093	0,058	0,058		0,075	0,093	0,056	0,058
		75	0,000	0,073	0,028	0,028		0,000	0,073	0,028	0,028
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,970	1			IBIS	0,973	1			
	Cyr1	0,972	0,966	1		Cyr1	0,978	0,970	1		
	Cyr2	0,972	0,967	1,000	1	Cyr2	0,975	0,966	1,000	1	
		45 (Tante)					55 (Tante)				
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	Ratsuchende	25	0,173	0,203	0,167	0,192		0,138	0,202	0,142	0,163
		35	0,157	0,199	0,152	0,172		0,127	0,198	0,131	0,149
		45	0,124	0,183	0,118	0,129		0,100	0,182	0,106	0,116
		55	0,091	0,144	0,083	0,088		0,074	0,143	0,078	0,082
		65	0,057	0,092	0,054	0,056		0,044	0,092	0,052	0,054
		75	0,000	0,073	0,027	0,028		0,000	0,073	0,027	0,027
		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2	
	C-C	1				C-C	1				
	IBIS	0,976	1			IBIS	0,979	1			
	Cyr1	0,988	0,978	1		Cyr1	0,993	0,984	1		
	Cyr2	0,982	0,971	0,999	1	Cyr2	0,989	0,978	0,999	1	
		65 (Tante)					75 (Tante)				
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
Ratsuchende	25	0,114	0,202	0,127	0,142		0,099	0,200	0,118	0,129	
	35	0,105	0,198	0,119	0,131		0,092	0,196	0,112	0,120	
	45	0,085	0,182	0,099	0,106		0,075	0,180	0,095	0,100	
	55	0,063	0,143	0,075	0,078		0,056	0,142	0,074	0,076	
	65	0,036	0,092	0,051	0,052		0,031	0,092	0,051	0,052	
	75	0,000	0,073	0,027	0,027		0,000	0,073	0,026	0,027	
	C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		C-C	IBIS	Cyr1	Cyr2		
C-C	1				C-C	1					
IBIS	0,982	1			IBIS	0,984	1				
Cyr1	0,996	0,988	1		Cyr1	0,999	0,989	1			
Cyr2	0,993	0,984	0,999	1	Cyr2	0,996	0,987	0,999	1		

8 Literatur

- [1] Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG: Assessing women at high risk of breast cancer: A review of risk assessment models. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102: 680-691.
- [2] Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C, Wilson M, Howell A: Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *Journal of Medical Genetics* 2003; 40: 807-814.
- [3] Anderson H, Bladström A, Olsson H, Möller TR: Familial breast and ovarian cancer: a Swedish population-based register study. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152: 1154-1163.
- [4] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, Ponder BJ, Easton DF: A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *British Journal of Cancer* 2002; 86: 76-83.
- [5] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF: Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *American Journal of Human Genetics* 2003; 72: 1117-1130.
- [6] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Ponder BA, Easton D: Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population based study. *Genetic Epidemiology* 2001; 21: 1-18.
- [7] Antoniou AC, Hardy R, Walker L, Evans DG, Shenton A, Eeles R, Shanley S, Pichert G, Izatt L, Rose S, Douglas F, Eccles D, Morrison PJ, Scott J, Zimmern RL, Easton DF, Pharoah PD: Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADI-

- CEA, BRCA1, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *Journal of Medical Genetics* 2008; 45: 425-431.
- [8] Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF: The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 2004; 91: 1580-1590.
- [9] Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Southey MC, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tryggvadottir L, Syrjakoski K, Kallioniemi OP, Eerola H, Nevanlinna H, Pharoah PD, Easton DF: The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: update and extensions. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 1457-1466.
- [10] van Asperen CJ, Jonker MA, Jacobi CE, van Diemen-Homan JE, Bakker E, Breuning MH, van Houwelingen JC, de Bock GH: Risk estimation for healthy women from breast cancer families: New insights and new strategies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2004; 13: 87-93.
- [11] Bickeböller H, Fischer C: Einführung in die Genetische Epidemiologie. *Springer Verlag* 2007.
- [12] Bosse K, Schmutzler R: Genetische Risiken für Krebserkrankungen: Strategien für erblich vorbelastete Frauen. *Gynäkologie + Geburtshilfe* 2006; Sonderausgabe 1: 6-7.
- [13] Burfeind P: Genetik und Krebs. *Chancen bei Krebs* 2006, Tag der Medizin, Universitätsmedizin Göttingen: 6-7.
- [14] Calderon-Margalit R, Paltiel O: Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *International Journal of cancer* 2004; 112: 357-364.
- [15] Chang-Claude J, Becher H, Hamann U, Schroeder-Kurth T: Risikoabschätzung für das familiäre Auftreten von Brustkrebs. *Zentralblatt Gynäkologie* 1995; 117: 423-434.

- [16] Claus EB, Risch N, Thompson WD: Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 1990; 131: 961-972.
- [17] Claus EB, Risch N, Thompson WD: Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 643-651.
- [18] Claus EB, Risch N, Thompson WD: Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *American Journal of Human Genetics* 1991; 48: 232-242.
- [19] Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, Wieand HS: Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 1541-1548.
- [20] Cuzick J: Assessing risk for breast cancer. *Breast Cancer Research* 2008; 10 Suppl 4: S13.
- [21] Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber BL: BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1409-1415.
- [22] <http://www.cyrillicsoftware.com> 19.11.2011
- [23] Dörk T, Bendix R, Bremer M, Rades D, Klöpffer K, Nicke M, Skawran B, Hector A, Yamini P, Steinmann D, Weise S, Stuhmann M, Karstens JH: Spectrum of ATM gene mutations in a hospital-based series of unselected breast cancer patients. *Cancer Research* 200; 61: 7608-7615.
- [24] Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR: Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Journal of the American Medical Association* 2010; 304: 967-975.
- [25] <http://ems-trials.org/riskevaluator/> 19.11.2011.
- [26] Evans DGR, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M, Amir E, Shenton A, Howell A, Lalloo F: A new scoring system for the chances of

- identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *Journal of Medical Genetics* 2004; 41: 474–480.
- [27] Evans DGR, Howell A: Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Research* 2007; 9: 213.
- [28] Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *The Lancet* 1994; 343: 692-695.
- [29] Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, Gumpfer KL, Scholl T, Tavtigian SV, Pruss DR, Critchfield GC: Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 1480-1490.
- [30] Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute* 1989; 81: 1879-1886.
- [31] Gilpin CA, Carson N, Hunter AG: A preliminary validation of a family history assessment form to select women at risk for breast or ovarian cancer for referral to a genetics center. *Clinical Genetics* 2000; 58: 299-308.
- [32] Grimm T, Fischer C: Risikoberechnung in Familien mit Brust- und Eierstockkrebs, 13.05.2006; Akademie Humangenetik in der GfH.
- [33] Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC: Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1689.
- [34] Hartge P, Struewing JP, Wacholder S, Brody LC, Tucker MA: The prevalence of common BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi Jews. *American Journal of Human Genetics* 1999; 64: 963-970.
- [35] Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, Frost MH, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, McDonnell SK, Vockley CW, Deffenbaugh A, Couch FJ, Jenkins RB.: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93: 1633-1637.
- [36] Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins

- RB: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 77-84.
- [37] Houlston RS, McCarter E, Parbhoo S, Scurr JH, Slack J: Family history and risk of breast cancer. *Journal of Medical Genetics* 1992; 29: 154-157.
- [38] Jacobi CE, de Bock GH, Siegerink B, van Asperen CJ: Differences and similarities in breast cancer risk assessment models in clinical practice: which model to choose? *Breast Cancer Research and Treatment* 2009; 115: 381-390.
- [39] Kang HH, Williams R, Leary J; kConFab Investigators, Ringland C, Kirk J, Ward R: Evaluation of models to predict BRCA germline mutations. *British Journal of Cancer* 2006; 95: 914-920.
- [40] Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, Isaacs C, Evans DG, Lynch H, Eeles RA, Neuhausen SL, Daly MB, Matloff E, Blum JL, Sabbatini P, Barakat RR, Hudis C, Norton L, Offit K, Rebbeck TR: Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1331-1337.
- [41] Kiechle M., Schmutzler R: Präventive Strategien bei familiärer Brustkrebsdisposition. *Der Radiologe* 2001; 41: 366-370.
- [42] King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA 1 and BRCA 2. *Science* 2003; 302: 643-646.
- [43] Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kühn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Lück HJ, Madjar H, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Naß-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz KD, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deut-

- sche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und W. Zuckschwerdt Verlag München 2008.
- [44] Kuhl CK: Familiäre Brustkrebserkrankung: Klinische Grundlagen und Früherkennung. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2006; 178: 680-687.
- [45] Kuschel B, Rühl IM, Ditsch N, Schwarz-Böger U, Vodermeier A, Böttcher B, Plattner B, Untch M: Das hereditäre Mammakarzinom. *Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München* 2005.
- [46] Lange K, Weeks D, Boehnke M: Programs for Pedigree Analysis: MENDEL, FISHER, and dGENE. *Genetic Epidemiology* 1988; 5: 471-472.
- [47] Lathrop GM, Lalouel JM, Julier C, Ott J: Strategies for multilocus linkage analysis in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1984; 81: 3443–3446.
- [48] Liede A, Karlan BY, Narod SA: Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 735-742.
- [49] Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, et al.: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250: 1233-1238.
- [50] Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG: Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345: 159-164.
- [51] Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, Hollestelle A, Houben M, Crepin E, van Veghel-Plandsoen M, Elstrodt F, van Duijn C, Bartels C, Meijers C, Schutte M, McGuffog L, Thompson D, Easton D, Sodha N, Seal S, Barfoot R, Mangion J, Chang-Claude J, Eccles D, Eeles R, Evans DG, Houlston R, Murday V, Narod S, Peretz T, Peto J, Phelan C, Zhang HX, Szabo C,

- Devilee P, Goldgar D, Futreal PA, Nathanson KL, Weber B, Rahman N, Stratton MR; CHEK2-Breast Cancer Consortium: Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nature Genetics* 2002; 31: 55-59.
- [52] Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK: Hereditary breast and ovarian cancer – new genes, new treatments, new concepts. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011; 108: 323-330.
- [53] Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederaucher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann HE, Kast K, Deissler H, Engel C, Müller-Myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew CG, Schindler D, Schmutzler RK, Hanenberg H: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD52C as a human cancer susceptibility gene. *Nature Genetics* 2010; 42: 410-414.
- [54] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, Olopade OI, Eisen A, Weber B, McLennan J, Sun P, Foulkes WD, Narod SA: Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 2328-2335.
- [55] Murday V: Genetic counselling in the cancer family clinic. *European Journal of Cancer* 1994; 30A: 2012-2015.
- [56] Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, Coulon V, Goldstein AM, van Reen MM, Easton DF, Eeles RA, Hodgson S, Mulvihill JJ, Murday VA, Tucker MA, Mariman EC, Starink TM, Ponder BA, Ropers HH, Kremer H, Longy M, Eng C: Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nature Genetics* 1996; 13: 114-116.
- [57] Panchal SM, Ennis M, Canon S, Bordeleau LJ: Selecting a BRCA risk assessment model for use in a familial cancer clinic. *BMC Medical Genetics*. 2008; 9: 116.
- [58] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 74-108.
- [59] Parmigiani G, Berry D, Aguilar O: Determining carrier probabilities for breast cancer–susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *American Journal of Human Genetics* 1998; 62: 145–158.

- [60] Parmigiani G, Chen S, Iversen ES Jr, Friebel TM, Finkelstein DM, Anton-Culver H, Ziogas A, Weber BL, Eisen A, Malone KE, Daling JR, Hsu L, Ostrander EA, Peterson LE, Schildkraut JM, Isaacs C, Corio C, Leondaridis L, Tomlinson G, Amos CI, Strong LC, Berry DA, Weitzel JN, Sand S, Dutson D, Kerber R, Peshkin BN, Euhus DM: Validity of Models for Predicting BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Annals in Internal Medicine* 2007; 147: 441-450.
- [61] Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA: Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 1997; 71: 800-809.
- [62] Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A, Reid S, Spanova K, Barfoot R, Chagtai T, Jayatilake H, McGuffog L, Hanks S, Evans DG, Eccles D; Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Easton DF, Stratton MR: PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nature Genetics* 2007; 39: 165-167.
- [63] Roukos DH, Briasoulis E: Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2007; 4: 578-590.
- [64] Schmutzler RK, Beckmann MW, Kiechle M: Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom: Vorschlag für ein strukturiertes Früherkennungsprogramm. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99: A 1372-1378.
- [65] Schneegans SM, Rosenberger A, Engel U, Sander M, Emons G, Shoukier M: Validation of three BRCA1/2 mutation-carrier probability models Myriad, BRCAPRO and BOADICEA in a population-based series of 183 German families. *Familial Cancer* 2011.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10689-011-9498-y> 21.12.2011
- [66] Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, Chagtai T, Jayatilake H, Ahmed M, Spanova K, North B, McGuffog L, Evans DG, Eccles D; Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Easton DF, Stratton MR, Rahman N: Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nature Genetics* 2006; 38: 1239-1241.

- [67] Tischkowitz M, Wheeler D, France E, Chapman C, Lucassen A, Sampson J, Harper P, Krawczak M, Gray J: A comparison of methods currently used in clinical practice to estimate familial breast cancer. *Annals of Oncology* 2000; 11: 451-454.
- [68] Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J: A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statistics in Medicine* 2004; 23: 1111-1130.
- [69] Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Blomqvist C, Nevanlinna H: A probability model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *British Journal of Cancer* 2001; 84: 704-708.
- [70] Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, et al.: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.