

Gynäkologie 2020 · 53:259–264
<https://doi.org/10.1007/s00129-020-04572-9>
 Online publiziert: 28. Februar 2020
 © Der/die Autor(en) 2020

Redaktion

T. Fehm, Düsseldorf
 L. Kiesel, Münster
 R. Kimmig, Essen



Anne S. Quante¹ · Christoph Engel² · Marion Kiechle¹ · Rita K. Schmutzler³ ·
 Christine Fischer^{3,4}

¹ Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Technische Universität München, München, Deutschland
² Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
³ Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland
⁴ Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierete Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs

Rund 30 % der Brustkrebspatientinnen erfüllen die Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums (DK) Familiärer Brust- und Eierstockkrebs [1]. Das DK betreut seit 1995 in mittlerweile 20 Zentren deutschlandweit >40.000 solcher Familien (<https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>). In diesen werden in rund 25 % Mutationen in den Hochrisikogenen *BRCA1/2* („breast cancer gene 1/2“) nachgewiesen sowie in rund 5 % Mutationen in weiteren überwiegend moderaten Risikogenen [2, 3]. Frauen, die familiär bedingt ein deutlich höheres Brustkrebsrisiko als die Allgemeinbevölkerung haben, werden umfangreichere Maßnahmen der Früherkennung angeboten, denn das reguläre Brustkrebscreening ist aufgrund des frühen Erkrankungsalters und der dort angewendeten Untersuchungsmethodik nicht ausreichend [4, 5].

Daher wurde ein strukturiertes intensiviertes Nachsorge bzw. Früherkennungsprogramm (INFP) für die Brust einschließlich Mamma-MRT (Magnetresonanztomographie), Mammographie und Ultraschall eingeführt, das von den Krankenkassen im Rahmen von Verträgen zur „besonderen Versorgung“ finanziert wird [4]. Das Erkrankungsrisiko kann durch die Familienanamnese und die Ergebnisse der molekulargenetischen

Untersuchungen konkretisiert werden. Liegt eine pathogene Mutation in bekannten Risikogenen für Brustkrebs vor, wird allen Familienangehörigen, welche die Mutation tragen, die Teilnahme am INFP angeboten [5]. Wenn in einer Familie keine Veränderung in einem der bisher bekannten Brustkrebsgene gefunden wird, kann das Erkrankungsrisiko mit einem standardisierten und computerbasierten Risikokalkulationsprogramm berechnet werden. Konkret wurde bisher Frauen mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von mehr als 30 % oder einem Heterozygotenrisiko von mehr als 20 % nach Cyrillic im DK eine Teilnahme am INFP angeboten. Eine aktuelle und umfassende Auswertung des DK mit INFP-Daten von >4500

Frauen ergab, dass nicht alle Frauen vom INFP profitieren [4]. Die meisten Frauen aus der rechnerischen Risikogruppe erkranken erst nach dem 50. Lebensjahr (Abb. 1; [4, 6]). Unter den 30- bis 39-jährigen Frauen mit einem auffälligen MRT-Befund hatten nur 2,8 % tatsächlich Brustkrebs (positiv prädiktiver Wert, PPV; [4]), bedingt durch die niedrigere prospektive Tumorzinzidenzrate in dieser Altersgruppe.

Die bisherige Risikoberechnung mit Cyrillic basiert auf dem erweiterten Claus-Modell, das ein autosomal-dominantes Gen mit altersabhängigen Penetranzen modelliert [7]. Da Cyrillic jedoch inhaltlich und technisch überholt ist, soll in Zukunft das BOADICEA-Modell [8, 9] angewendet werden, das an der

	< 30 Jahre		30 - 39 Jahre		40 - 49 Jahre		≥ 50 Jahre	
	Detektionsrate (‰)	ppv (%)	Detektionsrate (‰)	ppv (%)	Detektionsrate (‰)	ppv (%)	Detektionsrate (‰)	ppv (%)
BRCA1	8.1	12.5	43.2	29.4	21.8	25.5	30.5	33.3
BRCA2	0.0	0.0	22.7	23.3	24.3	27.5	16.3	23.5
Hochrisiko*	0.0	0.0	2.9	2.8	7.4	6.8	10.9	13.8

Abb. 1 ▲ Brustkrebsdetektionsraten in Abhängigkeit von Risikokonstellation und Alter. *BRCA1/2* „breast cancer gene“ 1/2; *ppv* „positive predictive value“

Tab. 1 Beschreibung der Personengruppen, die von der Umstrukturierung des Risikoberechnungsverfahrens betroffen sind

Personengruppe	Beschreibung
1	Gesunde Ratsuchende aus Familien mit unauffälliger Genuntersuchung Frage: intensivierete Früherkennung ja/nein
2	Erkrankte Ratsuchende aus Familien mit unauffälliger Genuntersuchung Frage: intensivierete Nachsorge ja/nein
3	Gesunde Ratsuchende aus Familien, bei denen keine erkrankte Person (Index) zur Genuntersuchung zur Verfügung steht Frage: genetische Untersuchung ja/nein

Tab. 2 Daten aus DK

Brustkrebs Erkrankungsalter (Jahre)	Cyrillic Heterozygotenrisiko		
	<20 %	≥20 %	Summe
20–44	1983	2209	4192
45–49	731	1396	2127
Summe	2714	3605	6319

Universität Cambridge etabliert wurde und stetig weiterentwickelt wird. Das BOADICEA-V3-Modell berücksichtigt *BRCA1/2*-Mutationen und erklärt die restliche familiäre Häufung durch eine polygene Komponente. Weiterhin können molekulargenetische Testergebnisse und die Tumorpathologie berücksichtigt werden. Das BOADICEA-V3-Modell konnte bereits an verschiedenen prospektiven Kohorten validiert werden [9–11]. Eine vergleichende Auswertung von 7352 Familien aus dem DK ergab für BOADICEA V3 eine bessere Diskriminierung und Kalibrierung bezüglich der Bestimmung der Mutationswahrscheinlichkeiten als Cyrillic [12].

» Durch Umstellung des Berechnungsverfahrens lässt sich die Effizienz des INFP weiter verbessern

Da die Brustkrebsrisiken beider Programme abweichend sind, hat ein Wechsel des Berechnungsverfahrens zur Folge, dass die Gruppe der Frauen, die fortan das Angebot zur Teilnahme am INFP bekommen, umstrukturiert werden muss [13]. Die Umstellung des Berechnungsverfahrens soll genutzt werden, um die Effizienz des INFP weiter zu steigern.

Umstrukturierung des Risikoberechnungsverfahrens

Von der Umstrukturierung der Risikoberechnung sind 3 zu unterscheidende Personengruppen betroffen. Diese werde in den folgenden Abschnitten gesondert besprochen (■ Tab. 1).

Gruppe 1 – Gesunde Ratsuchende aus Familie mit unauffälliger Genuntersuchung

Für eine gesunde Ratsuchende aus einer Familie, welche die Einschlusskriterien des Konsortiums erfüllt, jedoch bei dem betroffenen Familienangehörigen (Index) keine Veränderung in einem der bisher bekannten Brustkrebsgenen gefunden wurde, richtet sich die Empfehlung der intensivierten Früherkennung nach dem errechneten Erkrankungsrisiko (■ Abb. 2; [5]). Bisher wurde dieses Risiko mit Cyrillic berechnet, und allen Frauen mit einem verbleibendem Lebensrisiko von mehr als 30 % oder einem Heterozygotenrisiko über 20 % wurde die intensivierete Früherkennung angeboten. Zur Verbesserung der informierten Entscheidungsfindung werden künftig anstelle von verbleibenden Lebensrisiken 10-Jahres-Risiken kommuniziert, die einen überschaubaren und damit besser planbaren Zeitraum darstellen [10, 14].

In der Zusammenschau aller Daten kam das DK zu folgenden Empfehlungen: Zukünftig wird eine Frau in die Ri-

sikogruppe eingeordnet, wenn das 10-Jahres-Risiko $\geq 5\%$ beträgt. Hierbei hat sich das DK an vergleichbare Empfehlungen aus der NICE (The National Institute for Health and Care Excellence)-Guideline (United Kingdom) angelehnt [15]. Diesen Frauen wird vom 30. bis zum 50. Lebensjahr das INFP angeboten. Ab dem 50. Lebensjahr erfolgt die weitere Früherkennung entsprechend den allgemeinen Leitlinien.

Grundlage für die Festlegung des Grenzwertes ist, dass das 10-Jahres-Risiko von $\geq 5\%$ etwa über dem 2-fachen Wert einer 50-jährigen Frau aus der Allgemeinbevölkerung liegt (■ Abb. 3).

» Durch die Umstellung wird sich das Risikokollektiv verändern, die Brustkrebsprävalenz wird höher

Die neuen Regeln wurden an 6809 gesunden Frauen aus Familien mit unauffälligem Genbefund des DK evaluiert. Rund 50 % (1992/3887) Frauen, die jetzt das Risikokriterium für das INFP erfüllen, werden nach der neuen Regel weiterhin zur Risikogruppe gehören. Etwa 23 % (672/2922) der Frauen, die nach den jetzigen Regeln nicht in der Risikogruppe sind, werden zusätzlich in die Risikogruppe eingestuft werden. Das Risikokollektiv wird sich durch die Umstellung und die Einführung der neuen Regeln verändern und die Brustkrebsprävalenz wird dadurch höher sein. Wichtig ist es, die Daten weiterhin prospektiv zu dokumentieren, um den Effekt dieser Umstellung im Rahmen der regelmäßig durchgeführten Ergebnisanalysen des DK zu messen und so dazu beizutragen, das INFP in Zukunft optimal zu gestalten (■ Abb. 4).

Gruppe 2 – Betroffene Ratsuchende aus Familien mit unauffälliger Genuntersuchung

Für eine erkrankte Ratsuchende aus einer Familie, welche die Einschlusskriterien des DK erfüllt, bei der jedoch keine Veränderung in einem der bekannten Brustkrebsgene gefunden wurde, richtet sich die Empfehlung der intensivierten

Nachsorge nach dem errechneten Risiko (Abb. 5). Bisher wurde dieses Risiko mit Cyrillic berechnet, und allen Frauen, bei denen ein verbleibendes Lebensrisiko >30 % bzw. eine Heterozygotenwahrscheinlichkeit >20 % vorliegt, wurde die intensivierete Nachsorge angeboten.

Die Empfehlung einer intensivierten Nachsorge gilt zukünftig für alle an Brustkrebs erkrankten Frauen mit einem Ersterkrankungsalter ≤45 Jahre. Die Entscheidung hierfür basiert auf einer Auswertung der Daten des DK, die zeigen, dass das kontralaterale Risiko einer Brustkrebserkrankung signifikant vom Ersterkrankungsalter abhängig ist, auch bei Frauen, bei denen keine pathogene *BRCA1/2*-Genveränderung nachgewiesen werden konnte [16]. Hierdurch wird sich das Risikokollektiv folgendermaßen verändern: Momentan wird etwa 57 % (3605/6319) der betroffenen Frauen die intensivierete Nachsorge empfohlen, nach der Umstrukturierung werden ca. 66 % (4192/6319) diese Empfehlung bekommen (Tab. 2). Auch diese Empfehlung wird im DK im Rahmen der prospektiven empirischen Datenerhebung überprüft werden.

Gruppe 3 – Gesunde Ratsuchende aus Familien, in denen keine erkrankte Person (Index) zur Genuntersuchung zur Verfügung steht

Wenn in einer Familie keine erkrankten Familienangehörigen und kein Tumormaterial zur Verfügung stehen, dann richtete sich das Angebot für die genetische Untersuchung einer gesunden Ratsuchenden bisher nach dem errechneten Risiko (Abb. 6). Nach Cyrillic wurde allen Frauen die Testung angeboten, bei denen ein Heterozygotenrisiko ≥20 % vorliegt. Zukünftig wird gesunden Angehörigen die Testung angeboten, wenn die empirische Mutationswahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA1/2*-Mutation ≥10 % liegt. Die empirischen Mutationswahrscheinlichkeiten basierend auf Familienkonstellationen wurden auf der Basis von 21.401 Familien mit Brust- und Eierstockkrebs des DK ermittelt und stellen somit die am besten validierten klinischen Ein-

Gynäkologe 2020 · 53:259–264 <https://doi.org/10.1007/s00129-020-04572-9>
© Der/die Autor(en) 2020

A. S. Quante · C. Engel · M. Kiechle · R. K. Schmutzler · C. Fischer

Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierete Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs

Zusammenfassung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Bei etwa 30 % der Betroffenen liegt eine familiäre Belastung entsprechend der Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums (DK) Familiärer Brust- und Eierstockkrebs vor. Frauen aus diesen Familien, bei denen eine Mutation in einem der bekannten Krebsgene nachgewiesen wird, erhalten u. a. das Angebot der Teilnahme am intensivierten Nachsorge- bzw. Früherkennungsprogramm (INFP). Wird in einer Familie allerdings keine Veränderung gefunden, basiert das Angebot auf einer Risikoberechnung. Erste Ergebnisse des DK legen es nahe, das INFP effizienter zu gestalten und diese Strategie weiter wissenschaftlich auszuwerten. Bisher wurde im DK das Risikoberechnungsprogramm Cyrillic verwendet. Da Cyrillic inhaltlich und technisch jedoch überholt ist, wird das DK die Risikoberechnung auf das Programm

BOADICEA umstellen. BOADICEA wurde aus folgenden Gründen ausgewählt: (i) Es ist wissenschaftlich auf dem aktuellsten Stand, (ii) es liefert genauere Risikoberechnungen unter Einbezug neuer Risikogene und (iii) es wurde anhand von Daten des DK und weiterer Populationen entwickelt und validiert. Die Veränderung des Risikoberechnungsverfahrens beinhaltet, dass für die betroffenen Frauen abweichende Brustkrebsrisiken errechnet werden. Daher müssen neue Regeln zur Risikoklassifikation definiert werden, um die Effizienz des bisherigen INFP zu prüfen und ggf. weiter zu steigern.

Schlüsselwörter

Risikoadaptiertes Screening · Risikomodelle · Risikofaktoren · Mutation · Partizipative Entscheidungsfindung

Changes in risk calculation for the intensified surveillance programme of the German Consortium for Breast and Ovarian Cancer

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women. About 30% of breast cancer patients have a family history of breast cancer and fulfil the inclusion criteria of the German Consortium (DK) Familial Breast and Ovarian Cancer. Women from these families in whom a mutation in one of the known cancer genes is detected are offered, among other things, the opportunity to participate in the intensified surveillance programme (INFP). However, if no mutation is found in a family, the decision to recommend intensified surveillance is based on the calculated risk. Preliminary results of the DK suggest that there is a need to improve the efficiency of the INFP and to continue the evaluation. So far, the risk calculation program Cyrillic has been used by the DK. However, as Cyrillic is outdated in terms of

content and technology, DK will use the BOADICEA program in the future. BOADICEA was chosen for the following reasons: (i) it is scientifically up to date, (ii) it provides more accurate risk calculations taking into account new risk genes and (iii) it has been developed and validated using data from the DK and other populations. The change in the risk calculation procedure implies that different breast cancer risks are calculated for the women concerned. Therefore, new rules for risk classification have to be defined in order to improve the efficiency of the current INFP.

Keywords

Risk adapted screening · Risk model · Risk factors · Mutation · Decision making, shared

schlusskriterien für das Angebot einer genetischen Untersuchung auf Mutationen in den Genen *BRCA1/2* dar [3]. Die Prävalenz von pathogenen *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen lag bei rund 25 %. Die höchste Mutationswahrscheinlich-

keit von ca. 42 % zeigte sich in Familien mit 2 Eierstockkrebserkrankungen, gefolgt von Familien mit Brust- und Eierstockkrebs. Dies bedeutet eine empirische Mutationswahrscheinlichkeit von >21 % für gesunde Angehörige ers-

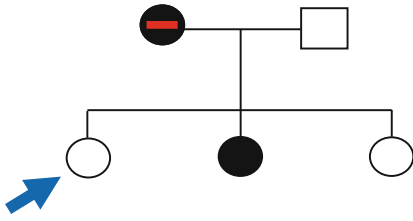


Abb. 2 ▲ Gesunde Ratsuchende aus BRCA („breast cancer gene“)-negativer Familie

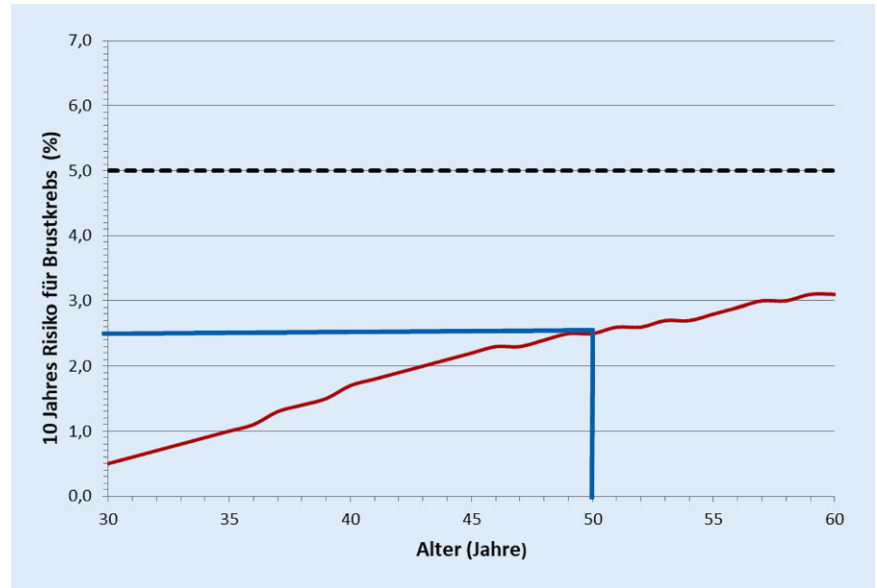


Abb. 3 ▲ 10-Jahres-Risiko für Brustkrebs in der Allgemeinbevölkerung. Rote Linie altersabhängiges 10-Jahres-Risiko in der Allgemeinbevölkerung, blaue Linie 10-Jahres-Risiko für eine 50-jährige Frau aus der Allgemeinbevölkerung, gestrichelte Linie 10-Jahres-Risiko von 5 % als Schwellenwert für das INFP (intensiviertes Nachsorge bzw. Früherkennungsprogramm)

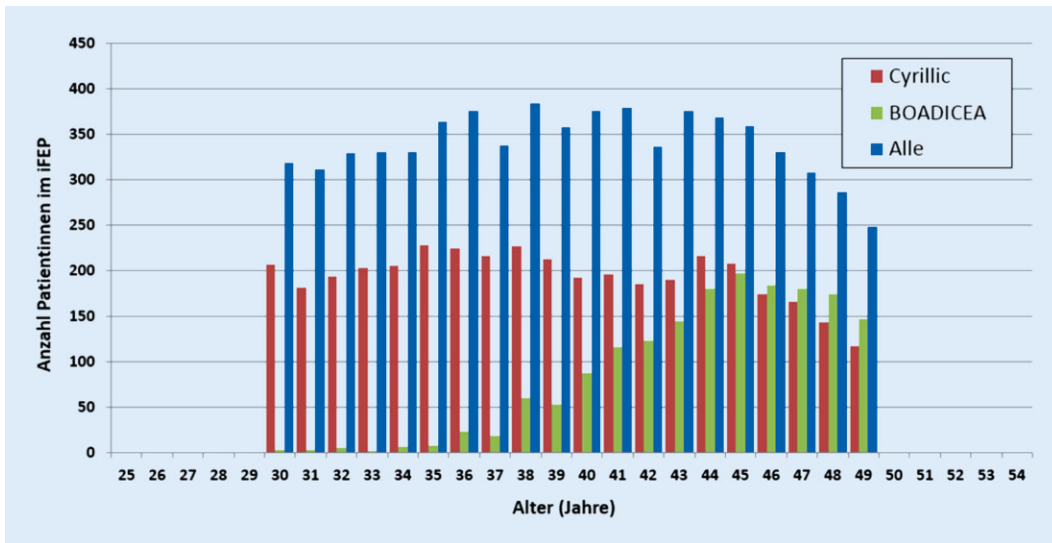


Abb. 4 ◀ Gesamtanzahl gesunder Frauen aus BRCA („breast cancer gene“)-negativen Familien im Alter von 30–50 Jahren im Deutschen Konsortium (DK) Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (blau); Frauen, die das Risikokriterium nach jetzigen Regeln erfüllen (rot); Frauen, die das Risikokriterium nach zukünftigen Regeln erfüllen (grün)

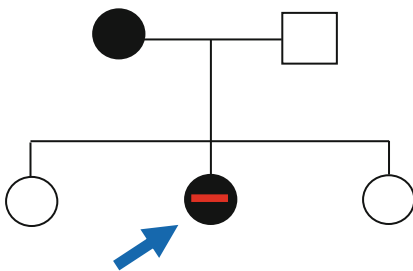


Abb. 5 ▲ Betroffene Ratsuchende aus BRCA („breast cancer gene“)-negativer Familie

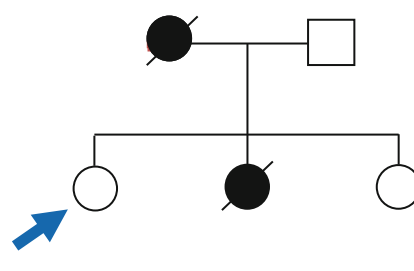


Abb. 6 ▲ Gesunde Ratsuchende mit Frage BRCA („breast cancer gene“)-Testung

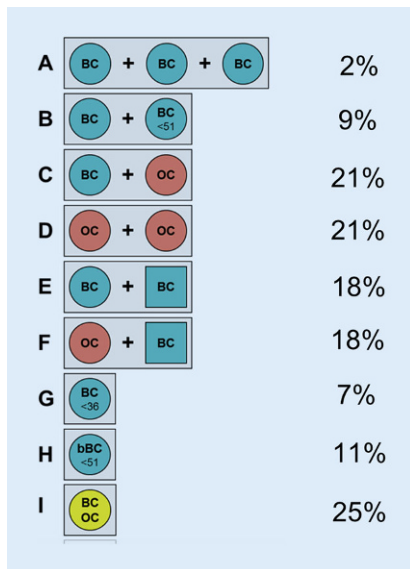


Abb. 7 ▲ Mutationsuche bei empirischer Mutationswahrscheinlichkeit von $\geq 10\%$. (Mod. nach [3], mit freundl. Genehmigung von BMJ Publishing Group Ltd)

ten Grades (Abb. 7). Auch gesunde Angehörige ersten Grades von Frauen mit triple-negativem Brustkrebs <50 Jahre und von Frauen mit Eierstockkrebs haben eine empirische Mutationswahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation $\geq 10\%$ [17, 18].

Praktische Umsetzung

Das DK betreut mittlerweile deutschlandweit >40.000 Familien. Das DK hat beschlossen, die Risikoberechnung unter Berücksichtigung der aktuellen Ergebnisse aus dem Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm sowie der Weiterentwicklung der Risikokalkulationsprogramme umzustrukturieren.

Ein Risikoberechnungsprogramm ist ein Medizinprodukt, für das eine europäische CE (Conformité Européenne)-Kennzeichnung erforderlich ist. Damit wird die Einhaltung der gesetzlichen Mindestanforderungen dokumentiert. Vor kurzem erhielt die aktuelle Version, BOADICEA V5, eine europäische CE-Kennzeichnung; Einzelheiten sind auf der Webseite <https://www.canrisk.org/> zu finden. Daher wird im Konsortium auf diese Version umgestellt. Die Brustkrebsrisiken von BOADICEA V5 stimmen mit denen von BOADICEA V3 überein, wenn dieselben Eingabedaten

und Einstellungen verwendet werden. BOADICEA V5 beinhaltet zusätzliche Risikofaktoren wie Brustdichte, empirische Risikofaktoren und einen sog. polygenen Risikoscore (PRS). Der PRS wird aus über 300 genetischen Varianten als Score zusammengesetzt [19].

Klinische Validierungen fanden bisher ausschließlich mit dem BOADICEA-V3-Modell statt [9–11]. Ob die zusätzlichen Risikofaktoren einen klinischen Nutzen erzeugen, wird derzeit in großen Studien untersucht.

Fazit für die Praxis

- Der Wechsel des Risikoberechnungsverfahrens für Frauen mit familiärer Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs hat zur Folge, dass sich die berechneten Krebsrisiken ändern werden. Dadurch sollen die intensivierete Nachsorge und die Früherkennung für diese Zielgruppe effizienter gestaltet werden.
- Das hier vorgestellte Konzept bedarf einer Schulung der beratenden Ärzte. Im DK fanden dazu bereits 2 Fortbildungen statt, deren Teilnahme verbindlich war.
- Zu beachten ist ferner, dass alle Risikokalkulationsprogramme eine prospektive Validierung erfordern und dass die errechneten Risiken derzeit lediglich Annäherungswerte an die tatsächlichen Inzidenzen darstellen. Dies muss im Rahmen eines umfassenden Beratungsgesprächs verständlich und nachvollziehbar erklärt werden. Dazu gehören neben der Erklärung von Grundlagen und Limitationen der Risikoberechnung auch die potenziellen Nachteile einer Teilnahme am INFP (intensivierten Nachsorge- bzw. Früherkennungsprogramm), wie Überdiagnose und falsch-positive Befunde, damit die Ratsuchende eine informierte Entscheidung treffen kann.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Anne S. Quante
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde,
Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München,
Deutschland
anne.quante@tum.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. S. Quante, C. Engel, M. Kiechle, R. K. Schmutzler und C. Fischer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Rhiem K, Bucker-Nott HJ, Hellmich M, Fischer H, Ataseven B, Dittmer-Grabowski C et al (2019) Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort. *Breast J* 25(3):455–460
2. Hauke J, Horvath J, Gross E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K et al (2018) Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med* 7(4):1349–1358
3. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B et al (2016) Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 53(7):465–471
4. Bick U, Engel C, Krug B, Heindel W, Fallenberg EM, Rhiem K et al (2019) High-risk breast cancer

surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 175(1):217–228

5. Schmutzler R (2017) Konsensempfehlung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zum Umgang mit Ergebnissen der Multigenanalyse. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 77:733–739
6. Engel C, Fischer C, Zachariae S, Bucksch K, Rhiem K, Giesecke J et al (2020) Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. *Int J Cancer* 146(4):999–1009
7. Claus EB, Risch N, Thompson WD (1994) Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 73(3):643–651
8. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA et al (2008) The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 98(8):1457–1466
9. Maclnnis RJ, Bickerstaffe A, Apicella C, Dite GS, Dowty JG, Aujard K et al (2013) Prospective validation of the breast cancer risk prediction model BOADICEA and a batch-mode version BOADICEACentre. *Br J Cancer* 109(5):1296–1301
10. Quante AS, Whittemore AS, Shriver T, Hopper JL, Strauch K, Terry MB (2015) Practical problems with clinical guidelines for breast cancer prevention based on remaining lifetime risk. *J Natl Cancer Inst* 107(7).pii:djv124. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv124>
11. Terry MB, Liao Y, Hopper JL, Maclnnis RJ (2019) Performance of BCRAT in high-risk patients with breast cancer—authors' reply. *Lancet Oncol* 20(6):e286
12. Fischer C, Kuchenbacker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A et al (2013) Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet* 50(6):360–367
13. Quante AS, Strahwald B, Fischer C et al (2018) Individualisiertes Brustkrebsrisiko – wie berechnen, wie bewerten und wie besprechen? *Gynäkologe* 51:397–402
14. Meier F, Ried J, Harney A, Rhiem K, Neusser S, Neumann A et al (2017) Entitlement to prophylactic treatment in cases of genetic predisposition for breast cancer : Interdisciplinary perspectives. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(10):1102–1108
15. Evans DGR, Warwick J, Astley SM, Stavrinou P, Sahin S, Ingham S et al (2012) Assessing individual breast cancer risk within the UK National Health Service Breast Screening Program: a new paradigm for cancer prevention. *Cancer Prev Res* 5(7):943–951
16. Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M et al (2012) The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 14(6):R156
17. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S et al (2018) Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *Bmc Cancer* 18(1):265

18. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marme F et al (2017) Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PlosOne* 12(10):e186043
19. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, Lush M, Fachal L, Lee A et al (2019) Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet* 104(1):21–34

In eigener Sache

TRAINEE GESUCHT!

KARRIERE BEI
SPRINGER MEDIZIN



 Springer Medizin

Verstärkung für die Redaktion Fachzeitschriften

Blicken Sie hinter die Kulissen von
SpringerMedizin

Das 12-monatige Trainee-Programm in der Abteilung Fachzeitschriften von Springer Medizin, Heidelberg ist eine fundierte und abwechslungsreiche Ausbildung zum Associate Editor. Sie erhalten einen umfassenden Überblick über die moderne Verlagsarbeit und die vielfältigen Aufgaben eines Journal Editors print und online.

- Bringen Sie Ihr medizinisches Know-How ein und betreuen Sie eigenständig Zeitschriften, E-Learning-Module sowie digitale Projekte
- Vernetzen Sie sich mit Fachautoren, Herausgebern und Vertretern von medizinischen Fachgesellschaften und Verbänden
- Lernen Sie die verschiedenen ärztlichen Zielgruppen kennen und unterstützen Sie diese durch maßgeschneiderte Verlagsangebote

Wir freuen uns auf Sie!

Hier geht's zum Bewerbungsportal mit weiteren Infos:

<https://bit.ly/2uHtH2h>

