



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Brustkrebsrisiko und Prävention

Brustkrebsrisiko und Prävention

- **Versionen 2003–2018:**
**Schmutzler mit Albert / Blohmer / Fasching / Fehm /
Kiechle / Maass / Mundhenke / Riehm / Rody /
Schmidt / Schmutzler / Stickeler / Thomssen**
- **Version 2019:**
Ditsch / Müller-Schimpfle / Bischoff

Allgemeine Prinzipien in der Prävention

- Frauen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs sind Ratsuchende und nicht Patientinnen.
- Dem Angebot präventiver Maßnahmen geht eine umfassende und ausführliche Beratung mit Nutzen/Risikoabwägung voraus.
- Das Nichtschadensprinzip steht dabei im Vordergrund.

(Primum nil nocere)



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Wer sollte auf Mutationen in den Genen *BRCA1/2* und ggf. weiteren Risikogenen getestet werden? ⁽¹⁾

Oxford LOE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit (je aus einer Familienseite)*


- mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabh. vom Alter
- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Lebensjahr) erkrankt ist
- mindestens einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen

* Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von 21 401 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation bei ≥ 10 %. Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden (inklusive Populations-basierter Untersuchungen) .

1. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33(4):304-11.
2. Fasching PA, Loibl S, Eidtmann H, et al. BRCA mutations, therapy response and prognosis in the neoadjuvant GeparQuinto study. Cancer Res. 2016;76:(4 Suppl):Abstract nr S5-06.
3. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Criteria for families in which the mutation probability exceeds 10%. . personal communication. 2016.
4. Hahnen E, Baumann KH, Heimbach A, et al. Prevalence of somatic mutations in risk genes including *BRCA1/2* in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1 study). J Clin Oncol. 2016;34:(suppl; abstr 5544).
5. Meindl A, German Consortium for Hereditary B, Ovarian C. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides *BRCA1* and *BRCA2* mutation profiles and frequencies for the German population. Int J Cancer. 2002;97(4):472-80.
6. von Minckwitz G., E. Hahnen, P. A. Fasching, et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline *BRCA* (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. J Clin Oncol 2014;32:5s:(suppl; abstr 1005).
7. Harter P, Hauke J, Heitz F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including *BRCA1/2* in consecutive ovarian

cancer patients (AGO-TR1). PLoS One 2017;12:e0186043. - neu

8. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. BMC Cancer BCA-D-17-00805R2 (in revision) - neu
9. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al., Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21.401 families with breast and ovarian cancer. J Med Genet 2016;53:465-71. – neu
10. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation N Engl J Med 2017;377:523-533
11. Couch FJ, Hu C, Hart SN et al.: Age-related breast cancer risk estimates for the general population based on sequencing of cancer predisposition genes in 19,228 breast cancer patients and 20,211 matched unaffected controls from US based cohorts in the CARRIERS study GS2-01, oral presentation, SABCS 2018
12. Manchanda R, Gaba F. Population Based Testing for Primary Prevention: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2018 Nov 5;10(11).



© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Wer sollte auf Mutationen in den Genen *BRCA1/2* und ggf. weiteren Risikogenen getestet werden? (2)

Oxford LOE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit (je aus einer Familienseite)*

- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter unter 50 J. (= vor dem 51. LJ).
- mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Frau unter 35 J.
- mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mindestens einem/einer weiteren Erkrankten an Brust- oder Eierstockkrebs
- Empfohlene Kriterien mit einer Mutationsnachweisrate < 10% im höheren Lebensalter
 - eigene Erkrankung mit triple-negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahren
 - eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom
 - bei therapeutischer Relevanz (e.g. PARPi)

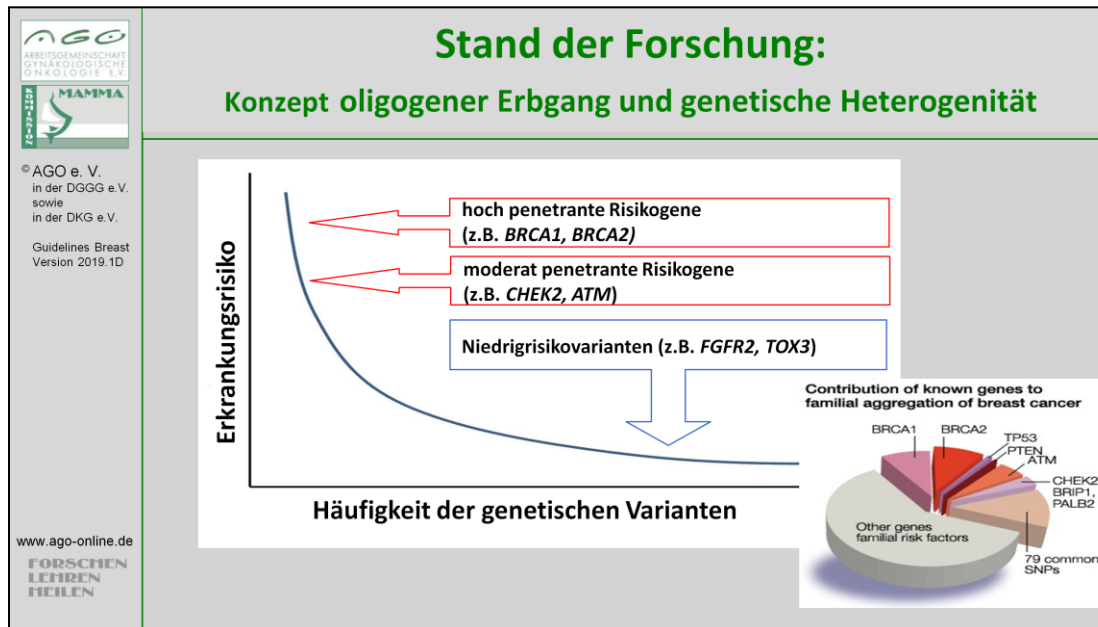
* Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von 21 401 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer BRCA1/2-Mutation bei ≥ 10 %.
Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden (inklusive Populations-basierter Untersuchungen).

1. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33(4):304-11.
2. Fasching PA, Loibl S, Eidtmann H, et al. BRCA mutations, therapy response and prognosis in the neoadjuvant GeparQuinto study. Cancer Res. 2016;76:(4 Suppl):Abstract nr S5-06.
3. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Criteria for families in which the mutation probability exceeds 10%. . personal communication. 2016.
4. Hahnen E, Baumann KH, Heimbach A, et al. Prevalence of somatic mutations in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1 study). J Clin Oncol. 2016;34:(suppl; abstr 5544).
5. Meindl A, German Consortium for Hereditary B, Ovarian C. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. Int J Cancer. 2002;97(4):472-80.
6. von Minckwitz G., E. Hahnen, P. A. Fasching, et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. J Clin Oncol 2014;32:5s:(suppl; abstr 1005).
7. Harter P, Hauke J, Heitz F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian


cancer patients (AGO-TR1). PLoS One 2017;12:e0186043. - neu

8. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. BMC Cancer BCA-D-17-00805R2 (in revision) - neu
9. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al., Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21.401 families with breast and ovarian cancer. J Med Genet 2016;53:465-71. – neu
10. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation N Engl J Med 2017;377:523-533
11. Couch FJ, Hu C, Hart SN et al.: Age-related breast cancer risk estimates for the general population based on sequencing of cancer predisposition genes in 19,228 breast cancer patients and 20,211 matched unaffected controls from US based cohorts in the CARRIERS study GS2-01, oral presentation, SABCS 2018
12. Manchanda R, Gaba F. Population Based Testing for Primary Prevention: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2018 Nov 5;10(11).

* online tool provided by the Ärztekammer Westfalen-Lippe in cooperation with the GC-HBOC based on the inclusion criteria of the GC-HBOC (Kast et al., J Med Genet 2016;53:465-71)
http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche_Belastung_V2016-01-06.pdf



1. Couch F, Shimelis H, Hu C, et al. Breast Cancer risks associated with mutations in cancer predisposition genes identified by clinical genetic testing of 60,000 breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2016:Abstract S2-01.
2. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer JAMA Oncol 2017;3:1190-1196.
3. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. Science. 2014;343(6178):1466-70.
4. Hauke J, Horvath J, Groß E, et al. 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. 2018 Mar 9. doi: 10.1002/cam4.1376.
5. Castera L, Harter V, Muller E. et al.: Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. Genetics in Medicine. Genet Med. 2018 Jul 10. doi: 10.1038/s41436-018-0005-9.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Brustkrebsrisikogene mit moderatem bis hohem Erkrankungsrisiko


Für folgende Gene liegen Risikokalkulationen unterschiedlich starker Evidenz vor. Der klinische Nutzen muss durch die Effektivität präventiver Maßnahmen belegt sein. OR aus Subgruppenuntersuchungen können nicht auf andere Gruppen übertragen werden.

Klinischer Nutzen einer genetischen Untersuchung von	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ BRCA1(#), BRCA2*	1b	A	++[°]
▪ PALB2(#), CDH1, TP53**	3a	C	+/-[°]
▪ ATM, CHEK2, BARD1(#), BRIP1, MSH6, RAD51D***	3a	C	+/-[°]

* BRCA1/2 sind Gene mit hohem Risiko. Des Weiteren gibt es Gene mit mittlerer und geringer Risikoerhöhung.
** Hohe OR lassen die Vermutung zu, dass es sich um Gene mit hohem Risiko handelt. Prospektive und altersabhängige Penetranzen liegen noch nicht vor.
***Diese Gene werden aufgrund der momentanen Datenlage als moderate Risikogene eingestuft.
(#) Diese Gene sind mit einem erhöhten Risiko für triple-negative Mammakarzinome assoziiert.
[°] Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registern wird dringend empfohlen.

1. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med. 2014;371(6):497-506.
2. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. Cancer. 2017.
3. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer JAMA Oncol 2017;3:1190-1196.
4. Couch F, Shimelis H, Hu C, et al. Breast Cancer risks associated with mutations in cancer predisposition genes identified by clinical genetic testing of 60,000 breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2016:Abstract S2-01.
5. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. Science. 2014;343(6178):1466-70.
6. Hauke J, Horvath J, Groß E, et al. 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. 2018 Mar 9. doi: 10.1002/cam4.1376. [Epub ahead of print]
7. Shimelis H, LaDuca, Hu C et al.: Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. J

Natl Cancer Inst 2018 Aug 7.doi:10.1093/jnci/djy106.



© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Gegenwärtige klinische Bedeutung weiterer Risikogene

- Weitere moderat penetrante Genveränderungen und Niedrigrisikovarianten können durch einen oligo- oder polygenen Erbgang übertragen werden.
- Die Penetranz dieser Genveränderungen ist abhängig von der familiären Krebsbelastung und der Eigenanamnese.
- Niedrigrisikovarianten erhöhen das Erkrankungsrisiko nur unwesentlich. Sie scheinen aber multiplikativ zu wirken, so dass die Analyse eines Panels zukünftig von klinischer Relevanz sein kann.
- Derzeit sollten moderat penetrante Gene und Niedrigrisikovarianten daher nur im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien wie der des Deutschen Konsortiums untersucht werden.

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Genetische Analyse von moderaten Risikogenen e.g. Genpanel	3a	B	+/-
Genetische Analyse von Niedrigrisikovarianten	3b	D	--
Zuweisung an spezialisierte Zentren des Konsortiums oder kooperierende Zentren	5	D	+

1. Cuzick J, Brentnall AR, Segal C, et al. Impact of a Panel of 88 Single Nucleotide Polymorphisms on the Risk of Breast Cancer in High-Risk Women: Results From Two Randomized Tamoxifen Prevention Trials. J Clin Oncol. 2016;JCO2016698944.
2. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature. 2007;447(7148):1087-93.
3. Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, et al. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. N Engl J Med. 2008;358(26):2796-803.
4. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. Nat Genet. 2013;45(4):353-61.
5. Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. Nat Genet. 2015;47(4):373-80.
6. Ghoussaini M, Fletcher O, Michailidou K, et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. Nat Genet. 2012;44(3):312-8.
7. Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S, et al. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. Nat Genet. 2013;45(4):392-8.

8. Dunning AM, Michailidou K, Kuchenbaecker KB, et al. Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. *Nat Genet.* 2016;48(4):374-86.
9. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(5).
10. Hauke J, Horvath J, Groß E, et al. 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.* 2018 Mar 9. doi: 10.1002/cam4.1376.
11. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer *JAMA Oncol* 2017;3:1190-1196.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de


FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Nicht BRCA-assoziierte erbliche Krebs syndrome mit erhöhtem Brustkrebsrisiko

Syndrom	Gen	Risiken für Malignome
Li Fraumeni	<i>TP53</i>	Mamma, Endometrium, kolorektal, Dünndarm, Magen, hepato-biliär, Haut, Osteo-/Weichteilsarkom, urogenital, ZNS, adrenocortical, Leukämien, Lymphome, Lunge
Cowden	<i>PTEN</i>	Mamma, Endometrium, Schilddrüse, kolorektal, Niere, Melanom
Hereditäres diffuses Magenkarzinom	<i>CDH1</i>	diffuses Magenkarzinom, lobuläres Mammakarzinom
Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	kolorektal, Dünndarm, Magen, Pankreas, Hoden, Endometrium
Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Endometrium, Ovar, kolorektal, Dünndarm, Magen, hepato-biliär, Pankreas, Niere, ableitende Harnwege, ZNS
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>	Mamma, ALL, NHL, Magen, Melanom, Sarkom
Fanconi Anämie	<i>BRCA2, BRIP1, RAD51C, PALB2</i>	AML, MDS, Plattenepithel (Kopf, Hals, Vulva, anogenital), Medullo-/Nephroblastom, Mamma, Ovar

1. di Masi A, Antoccia A. NBS1 Heterozygosity and Cancer Risk. Curr Genomics. 2008;9(4):275-81.
2. Gao P, Ma N, Li M, et al. Functional variants in NBS1 and cancer risk: evidence from a meta-analysis of 60 publications with 111 individual studies. Mutagenesis. 2013;28(6):683-97.
3. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. Nat Genet. 2010;42(5):410-4.
4. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. J Clin Oncol. 2015;33(26):2901-7.
5. Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. Breast Cancer Res. 2011;13(4):R73.
6. Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. J Clin Oncol. 2012;30(35):4409-15.
7. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin Cancer Res. 2006;12(10):3209-15.
8. Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, et al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. J Med Genet. 2013;50(7):486-9.

9. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400-7.
10. Masciari S, Dillon DA, Rath M, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1125-30.
11. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497-506.
12. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2018 Jan 24;20(1):7. doi: 10.1186/s13058-018-0935-9.
13. Couch FJ et al.: Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncology* 2017, DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.042
14. Hauke J, Horvath J, Groß E, et al. 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.* 2018 Mar 9. doi: 10.1002/cam4.1376.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Brustkrebs-Genpanels (z.B.)

<p>BROCA gene panel (cross-cancer: http://web.la.med.washington.edu/tests/genetics/BROCA)</p>	<p>AKT1 ALK APC ATM ATR AXIN2 BAP1 BARD1 BMPR1A BRCA1 BRCA2 BRIP1 CDH1 CDK4 CDKN2A CHEK1 CHEK2 CTNNA1 EPCAM FAM175A FANCM FH GALNT12 GEN1 GREM1 HDXB13 KIF18 MEN1 MET MITF MLH1 MRE11A MSH2+EPICAM MSH3 MSH6 MUTYH</p>	<p>NBN NF1 NTHL1 PALB2 PALLD PDGFRA PHOXB2 PIK3CA PMS2 POLD1 POLE PRKAR1A PRSS1 PTCH1 PTEN RAD51B RAD51C RAD51D RB1 RECQL RET RINT1 RPS20 SDHB SDHC SDHD SLK4 SMAD4 SMARCA4 TP53 TP53BP1 VHL XRCC2</p>	<p>AMBRY Genetics BreastNext http://www.ambrygen.com/tests/breastnext</p> <p>ATM BARD1 BRCA1 BRCA2 BRIP1 CDH1 CHEK2 MRE11A MUTYH NBN NF1 PALB2 PTEN RAD50 RAD51C RAD51D TP53</p>	<p>CEGAT CANO2: Brust- und Ovarialkarzinom http://www.cegat.de/Tumorerkrankungen_171.html</p> <p>ATM BARD1 BRCA1 BRCA2 BRIP1 CHEK2 EPCAM FAM175A FANCA FANCC FANCD2 FANCE FANCF FANGG HOXB13 MEN1 MLH1 MRE11A MSH2 MSH3 MSH6 MUTYH NBN NF1 PALB2 PMS2 PTCH1 PTEN RAD50 RAD51C RAD51D RINT1 SDHB SDHC SDHD SLK4 STK11 TP53 XRCC2</p>	<p>TruSight™ Cancer (illumina) http://res.illumina.com/documents/products/56data sheets/56data sheet_trusight_cancer.pdf</p> <p>AIP ALK APC ATM BAP1 BLM BMPR1A BRCA1 BRCA2 BRIP1 BRUB1B CDC73 CDH1 CDK4 CDKN1C CDKN2A CEBP5 CEP57 CHEK2 CYLD DDB2 DICER1 DSC12 EGFR EPCAM ERCC2 ERCC3 ERCC4 ERCC5 EXT1 EXT2 EZH2 FANCA FANCB FANCC FANCD2 FANCE FANCF</p>	<p>FANGG FANCI FANCL FANCM FH FLCN GATA2 SMAD4 GPR3 HNF1A HRAS KIT MAX MEN1 MET MLH1 MSH2 MSH6 MUTYH NBN NF1 NF2 NSD1 PALB2 PHOXB2 PMS1 PMS2 PRF1 PRKAR1A PTCH1 PTEN RAD51C RAD51D RB1 RECQL4 RET RHBDF2 RUNX1</p>	<p>SBDS SDHAF2 SDHB SDHC SDHD SLK4 SMAD4 SMARCB1 STK11 SUFU TMEM127 TP53 TSC1 TSC2 VHL WRN WT1 XPA XPC</p>	<p>CENTOGENE Breast https://www.centogene.com/centogene</p> <p>ATM BARD1 BRCA1 BRCA2 BRIP1 CDH1 CHEK2 NBN PALB2 PTEN RAD51C STK11 TP53</p>	<p>MYRIAD myRISK Panel</p> <p>APC ATM BARD1 BMPR1A BRCA1 BRCA2 BRIP1 CDH1 CDK4 CDKN2A CHEK2 EPCAM GREM1 MLH1 MSH2 MSH6 MUTYH NBN PALB2 PMS2 POLD1 PTEN RAD51C RAD51D SMAD4 STK11 TP53</p>
--	--	--	--	---	---	--	--	---	--

1. Kurian AW, Idos G, Culver J, et al. Safety of multiplex gene testing for inherited cancer risk: Interim analysis of a clinical trial. J Clin Oncol. 2016;34:(suppl; abstr 1503).



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Aktuelle Version TruRisk® BC/OC Genpanel des Dt. Konsortiums

ATM	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDH1	CHEK2	PALB2	RAD51C
RAD51D	TP53	EPCAM	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	BARD1

GenSelektion:

10 BC/OC 'Kerngene' (Daten zur Risikoerhöhung)

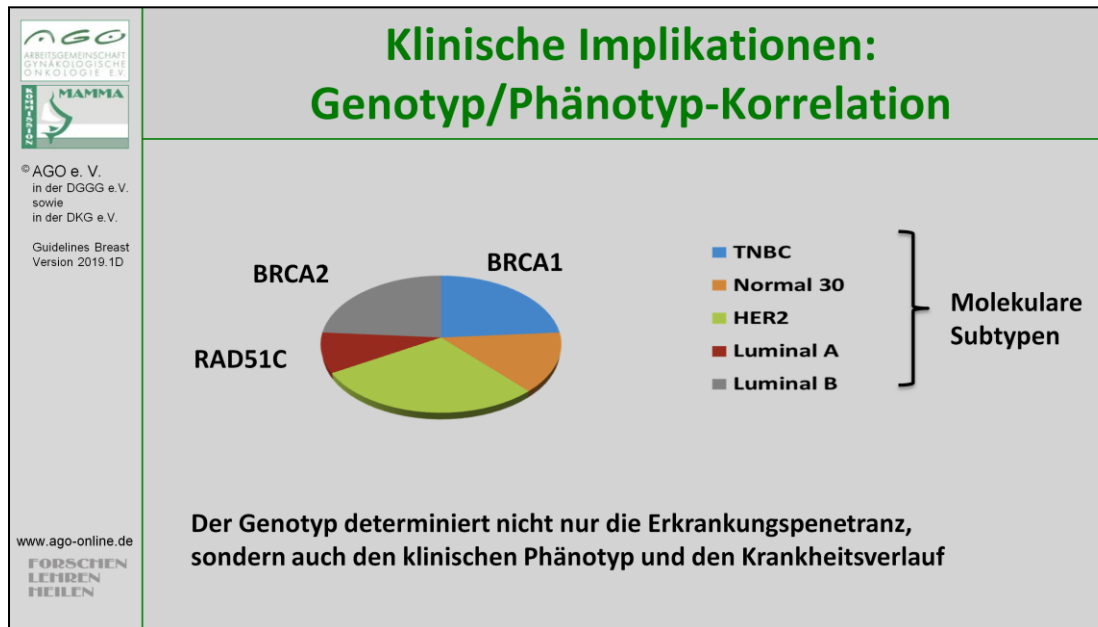
5 HNPCC Gene (Lynch)

Weitere Syndrom-assoziierte Gene (z.B. Cowden, Peutz-Jeghers)

19 BC/OC Gene aus wissenschaftlichen Projekten (Validierung im
Konsortium)


Strategie:

- Validierung in prospektiver Kohorte, ständige Expansion und Verbesserung



1. Gevensleben H, Garcia-Murillas I, Graeser MK, et al. Noninvasive detection of HER2 amplification with plasma DNA digital PCR. Clin Cancer Res. 2013;19(12):3276-84.
2. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. Nat Genet. 2010;42(5):410-4.
3. Gevensleben H, Bossung V, Meindl A et al., Pathological features of breast and ovarian cancers in RAD51C germline mutation carriers Virchows Arch, 2014;465(3):365-69.

3



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**


Distinkte genetische Subtypen definieren distinkte Tumorentitäten

**Distinkte genetische Subtypen weisen distinkte klinische Merkmale auf.
Daher sollten vor der Einführung klinischer Maßnahmen folgende
Fakten geklärt werden:**

- altersabhängige Krankheitspenetranz
- histologische Charakteristika
- Sensitivität des Screening-Verfahrens
- besseres Überleben bei früher Diagnosestellung
- natürlicher Krankheitsverlauf
- Ansprechen auf Antitumorthherapie

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen
müssen vor Durchführung klinischer Maßnahmen bekannt sein

1. Pirie A, Guo Q, Kraft P, et al. Common germline polymorphisms associated with breast cancer specific survival. Breast Cancer Res. 2015;17(1):58.
2. Mulligan AM, Couch FJ, Barrowdale D, et al. Common breast cancer susceptibility alleles are associated with tumour subtypes in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Breast Cancer Res. 2011;13(6):R110.
3. Fasching PA, Pharoah PD, Cox A, et al. The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. Hum Mol Genet. 2012;21(17):3926-39.
4. Broeks A, Schmidt MK, Sherman ME, et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet. 2011;20(16):3289-303.
5. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, et al. CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. J Clin Oncol. 2012;30(35):4308-16.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

VUS: Probleme und Fragen

- „Eine Variante unklarer Signifikanz (VUS IARC class 3) ist eine genetische Variante, deren klinische Relevanz nicht bekannt ist.“ (Plon et al. Hum Mutat 2008)
- Die meisten VUS sind selten (in > 80% der Familien werden ≤ 3 VUS identifiziert).
- Die Klassifikation der Sequenzvarianten sollte entsprechend der IARC Klassifikation erfolgen.
- Die Häufigkeit der VUS (IARC class 3) steigt mit der Zahl der getesteten Gene an.
- Die VUS Klassifikation und klinische Entscheidungsfindung sind bisher nicht standardisiert.
- In silico Vorhersageprogramme (e.g. PolyPhen2, SIFT, Mutation taster) sind für die klinische Entscheidungsfindung nicht adäquat bzw. nicht ausreichend.
- Es sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, e.g. Spleißanalysen, funktionelle Analysen, Segregationsanalysen, co-occurrence Analysen, große Fall/Kontrollstudien

1. Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Human mutation. 2008;29(11):1282-91.
2. Ernst C, Hahnen E., Engel Ch, Nothnagel M, Weber J, Schmutzler RK, Hauke J. Performance of in silico prediction tools for the classification of rare BRCA1/2 missense variants in clinical diagnostics. BMC Medical Genomics.

Klassifikation der Varianten nach IARC (Plon et al., Human Mutation, 2008)

Proposed Classification System for Sequence
Variants Identified by Genetic Testing

Class	Description	Probability of being pathogenic
5	Definitely pathogenic	> 0,99
4	Likely pathogenic	0,95 – 0,99
3	Uncertain	0,05 – 0,949
2	Likely not pathogenic or of little clinical significance	0,001 – 0,049
1	Not pathogenic or no of clinical significance	< 0,001

Nur Klasse 4 und 5 Varianten gelten als klinisch relevant.

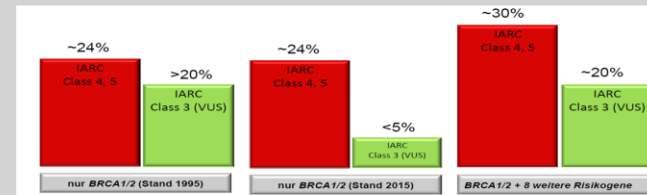
1. Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Human mutation. 2008;29(11):1282-91.

Klassifikation der IARC Klasse 3 Varianten

Die Klassifikation der IARC Klasse 3 Varianten erfordert weitere Informationen und Analysen, z.B.


- Daten in großen Datenbanken
- Segregationsanalysen
- Funktionsanalysen etc.

Daten sollten in großen Studiengruppen (z.B. ENIGMA) zusammengeführt werden.



Reduktion der IARC Klasse 3 Klassifikation in der Deutschen Population
durch Forschung des Dt. Konsortiums

1. Spurdle AB, Healey S, Devereau A, et al. ENIGMA--evidence-based network for the interpretation of germline mutant alleles: an international initiative to evaluate risk and clinical significance associated with sequence variation in BRCA1 and BRCA2 genes. Human mutation. 2012;33(1):2-7.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Voraussetzungen für die Einführung neuer prädiktiver diagnostischer genetischer Marker

- Das Risikokollektiv ist durch klinisch-anamnestische Risikokriterien eindeutig identifizierbar.
- Der positive prädiktive Wert der Risikokriterien im Hinblick auf das Vorliegen des genetischen Risikofaktors ist bekannt.
- Der Schwellenwert für eine genetische Testung ist in einem transparenten Konsensusprozess festgelegt worden.
- Der genetische Test ist valide und reliabel.
- Ein Spektrumbias wurde ausgeschlossen bzw. definiert.
- Es existiert eine klinische Präventionsstrategie, die zur Mortalitätsreduktion durch Früherkennung oder Verhütung im Risikokollektiv führt.

Gem. dem Positionspapier zur risikoadjustierten Krebsfrüherkennung des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit
<http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/querschnittsthema-risiko-adaptierte-krebsfrueherkennung.html>

1. Schmutzler RK, et al. Risikoadaptierte Früherkennung, Ein Papier der Unterarbeitsgruppe „Risikoadaptierte Früherkennung der AG1 „Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung“ des Nationalen Krebsplans.
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Zielepapier_zum_Querschnittsthema_Risiko-adaptierte_Krebsfrueherkennung.pdf. 2011.

Nicht-direktive Beratung vor der Durchführung präventiver Maßnahmen

- Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes
- Berücksichtigung des Medizin-
produktegesetzes (e.g. Risikokalkulation)
- Anwendung von Software zur Risikokalkulation erfordert ein
professionelles Training und Erfahrung
- Kommunikation absoluter Erkrankungsrisiken in einem überschaubaren
Zeitraum
- Kommunikation von Risiko und Nutzen der intensivierten Früherkennung
- Kommunikation von Risiko und Nutzen präventiver Maßnahmen
- Kommunikation konkurrierender Risiken, e.g. Rezidiv- und Metas-
tasierungsrisiko im Vergleich zum Zweitkarzinomrisiko bei bereits
erkrankten Frauen
- Angemessene Bedenkzeit vor prophylaktischen Operationen

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++

1. Phi XA, Houssami N, Hooning MJ et al., Accuracy of screening women at familial risk of breast cancer without a known gene mutation.. Eur J of Cancer 2017;85:31-38
2. Aktualisierte Empfehlungen nach Bewertung von Gdablagerungen im Gehirn und anderen Geweben (08.01.2018) durch EMA und BfArM

8. Ellen Warner: Screening BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers for Breast Cancer. Review. Cancers 2018, 10, 477;
doi:10.3390/cancers10120477
9. Bick U., Endel C, Krug B et al.:High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer ; Breast Cancer Res Treat, 2019, accepted

High risk screening including MRI

- A cohort of 4,573 high-risk, previously unaffected women (954 BRCA1 carriers, 598 BRCA2 carriers, 3,021 BRCA1/2 non-carriers) participated.
- Screening outcomes for 14,142 screening rounds with MRI between 2006 and 2015 were analyzed and stratified by risk group, type of screening round, and age.
- A total of 221 primary breast cancers (185 invasive, 36 in situ) was detected.
- 84.5% (174/206, 15 unknown) were stage 0 or I.
- Program sensitivity was 89.6% (95%CI 84.9–93.0) with no significant differences in sensitivity between risk groups or by age.
- Of all cancers, only 1,4 % were symptomatic interval cancers.
- The rate of MRI-only- detected cancers was 15/71 in BRCA 1 carriers (21%), 17/47 in BRCA 2 carriers (36%), and 29/80 high risk BRCA 1,2 non carriers (36%).
- The rate of MG-only detected cancers was 7/198 cases, the rate of US-only cancers 2/198 cases (BRCA 1 carriers in the 6 month interval of first round).

Bick U., Endel C, Krug B et al.: High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer ; Breast Cancer Res Treat, 2019, accepted


Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm

Table 6. Detection performance of annual multimodality screening rounds with MRI by risk group, type of screening round and age

	No. of Rounds	No. of Cancers	Detection Rate		Sensitivity		Specificity		PPV	
			%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
BRCAl-carriers	2,760	83	26.6	20.2 to 32.0	84.3	75.0 to 90.6	90.1	88.9 to 91.2	21.0	17.0 to 25.7
first rounds	954	24		12.8 to 30.9	79.2	59.5 to 90.8	86.2	83.9 to 88.3	12.9	8.4 to 19.3
subsequent rounds	1,796	59		21.7 to 37.1	86.4	76.5 to 93.0	92.2	90.9 to 93.4	27.4	21.5 to 34.2
< 30 years	247	3	8.1	2.2 to 29.0	66.7	20.8 to 93.9	94.3	90.6 to 96.6	12.5	3.5 to 36.0
30 - 39 years	579	28	43.2	29.4 to 63.0	89.3	72.8 to 96.3	89.1	86.2 to 91.4	29.4	20.8 to 39.8
40 - 49 years	642	17	21.8	13.0 to 36.3	82.4	59.0 to 93.8	93.4	91.2 to 95.1	25.5	15.8 to 38.3
≥ 50 years	328	11	30.6	16.6 to 55.2	90.9	62.3 to 98.4	93.7	90.5 to 96.9	33.3	19.2 to 61.2
BRCAD-carriers	1,724	53	27.8	21.1 to 36.7	90.8	79.7 to 96.9	90.2	88.7 to 91.6	22.7	17.6 to 28.9
first rounds	598	27	43.5	29.8 to 62.9	96.3	81.7 to 99.3	85.1	82.0 to 87.8	23.4	16.5 to 32.1
subsequent rounds	1,126	26	19.5	12.9 to 29.4	84.6	66.5 to 93.8	92.9	91.2 to 94.3	22.0	15.0 to 31.1
< 30 years	119	0	0.0	0.0 to 31.3			89.1	82.2 to 93.5	0	0.0 to 22.8
30 - 39 years	309	9	22.7	11.0 to 46.0	77.8	45.3 to 93.7	92.3	88.8 to 94.8	23.3	11.8 to 40.9
40 - 49 years	452	12	24.3	13.6 to 43.0	91.7	64.6 to 98.5	93.4	90.7 to 95.4	27.5	16.1 to 42.8
≥ 50 years	246	5	16.3	6.3 to 41.1	80.0	37.6 to 96.4	94.6	91.0 to 96.8	23.5	9.6 to 47.3
BRCAl/2 non-carriers with high risk	9,668	85	8.3	6.7 to 10.3	94.1	87.0 to 97.5	88.5	87.9 to 89.2	6.8	5.5 to 8.4
first rounds	3,021	41	19.8	10.0 to 18.4	100	91.4 to 100	84.1	82.7 to 85.3	7.9	5.9 to 10.6
subsequent rounds	6,647	44	5.9	4.3 to 8.0	88.6	76.0 to 95.0	90.6	89.8 to 91.2	5.9	4.3 to 8.0
< 30 years	481	0	0.0	0.0 to 7.9			93.6	91.0 to 96.4	0	0.0 to 11.0
30 - 39 years	2,089	6	2.9	1.3 to 6.3	100	61.0 to 100	90.2	88.8 to 91.4	2.8	1.3 to 6.1
40 - 49 years	3,254	28	7.4	5.0 to 11.0	85.7	68.5 to 94.3	89.7	88.6 to 90.7	6.8	4.6 to 9.9
≥ 50 years	823	10	10.9	5.8 to 20.7	90.0	59.6 to 98.2	93.1	91.2 to 94.7	13.8	7.6 to 24.3
Total	14,142	221	14.0	12.2 to 16.1	89.6	84.9 to 93.0	89.1	88.5 to 89.6	11.5	10.1 to 13.1

Abbreviations: CI, confidence interval; PPV, positive predictive value

Bick U., Endel C, Krug B et al.: High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer ; Breast Cancer Res Treat, 2019, accepted



© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**


Multimodales Nachsorgeprogramm für das kontralaterale Mammakarzinom bei Frauen mit *BRCA1/2* Mutation nach primärer Mammakarzinom-Erkrankung*

		Oxford	LoE	GR	AGO
■ Multimodales intensiviertes lebenslanges Früherkennungsprogramm					
■ Zum Nachweis früher Tumorstadien					
■ Ärztliche Tastuntersuchung	> = 25 Jahre		2a	B	++
■ Ultraschall	> = 25 Jahre				
■ Mammographie	> = 40 Jahre				
■ Kernspintomographie	> = 25 Jahre				
■ Zur Mortalitätsreduktion					
			3a	C	+/-*

* Die Nachsorge sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.

1. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet. 2005;365(9473):1769-78.
2. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 2004;351(5):427-37.
3. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19(15):3524-31.
4. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology. 2000;215(1):267-79.
5. Meindl A, Ditsch N, Kast K, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(19):323-30.
6. Albert US, Schreer I; Arbeitsgruppe der Stufe-3-Leitlinie Mammakarzinom. S3 guideline breast cancer: update on early detection, and mammography screening. Radiologe. 2019 Jan;59(1):13-18. doi: 10.1007/s00117-018-0473-6.
7. Yao K et al.: Contralateral prophylactic mastectomy: current perspectives: Int J Womens Health 2016, 8:213-23. doi: 10.2147/IJWH.S82816

8. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J et al.: Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 5;4:CD002748. Review



© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Früherkennungsprogramm für Männer mit *BRCA1/2* Mutationen*

Für BRCA1 Mutationsträger gilt ein der Allgemeinbevölkerung entsprechendes Erkrankungsrisiko für Brustkrebs (ca. 1%), ein 1.8- bis 3.75-faches Risiko für ein Prostatakarzinom ≤ 65 Jahren.
BRCA2 Mutationsträger haben ein 5–7%iges Lebenszeitrisiko für Brustkrebs, ein 2.5- bis 8.6-faches Risiko für ein Prostatakarzinom ≤ 65 Jahren


	Oxford LoE	GR	AGO
Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm			
▪ Für Brustkrebsprävention: Selbstuntersuchung und Watchful waiting*	5	D	+
▪ Für Prostatakarzinomprävention: Studienbeteiligung möglich	3b	C	+

* Früherkennung wie Nachsorge in diesem Kollektiv sollten im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.

1. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet. 2005;42(9):711-9.
2. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. Br J Cancer. 2011;105(8):1230-4.
3. Breast Cancer Linkage C. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 1999;91(15):1310-6.
4. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2002;94(18):1358-65.
5. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. Br J Cancer. 2012;106(10):1697-701.
6. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. Eur Urol. 2014;66(3):489-99.
7. Bancroft EK, Eeles RA, authors. Corrigendum to "Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study" [Eur Urol 2014;66:489-99]. Eur Urol. 2015;67(6):e126.
8. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer

Res. 2010;16(7):2115-21.

9. Mikropoulos C, Hutten Selkirk CG, Saya S, et al. Prostate-specific antigen velocity in a prospective prostate cancer screening study of men with genetic predisposition. *Br J Cancer*. 2018 Mar 6. doi: 10.1038/bjc.2018.11. [Epub ahead of print].
10. Mikropoulos C, Selkirk CGH, Saya S, et al. Prostate-specific antigen velocity in a prospective prostate cancer screening study of men with genetic predisposition. *Br J Cancer*. 2018 Jan;118(2):266-276. doi: 10.1038/bjc.2017.429. Epub 2018 Jan 4. Erratum in: *Br J Cancer*. 2018 Mar 06.
11. Albert US, Schreer I; Arbeitsgruppe der Stufe-3-Leitlinie Mammarkarzinom. S3 guideline breast cancer: update on early detection, and mammography screening. *Radiologe*. 2019 Jan;59(1):13-18. doi: 10.1007/s00117-018-0473-6.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN


Modifiziertes Früherkennungsprogramm bei Frauen aus BRCA1/2-negativen Familien mit erhöhtem Risiko oder Überlebenden nach Morbus Hodgkin

Rationale:

- Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen nach Mantelfeldbestrahlung wegen Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter (9-18 Jahre)
- Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen aus BRCA-negativen Risikofamilien, welches jedoch niedriger ist als für Frauen aus BRCA-positiven Familien
- Überweisung an die Zentren des GC-HBOC oder kooperierende Zentren zur Evaluation der Früherkennung und des Follow-up

1. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet. 2005;365(9473):1769-78.
2. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 2004;351(5):427-37.
3. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19(15):3524-31.
4. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology. 2000;215(1):267-79.
5. Veit-Rubin N, Rapiti E, Usel M, et al. Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma. Oncologist. 2012;17(6):783-91.
6. Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Kazkaz GA, et al. Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. BMC Cancer. 2012;12:197.
7. Darrington DL, Vose JM. Appropriate surveillance for late complications in patients in remission from Hodgkin lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2012;7(3):200-7.

8. Meindl A, Ditsch N, Kast K, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(19):323-30.



© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN


Chirurgische Prävention

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+*

■ Eine sekundär Risiko-reduzierende unilaterale oder bilaterale Mastektomie ist ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren nicht indiziert

* Studienteilnahme empfohlen

1. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan TH, et al. Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998-2011. JAMA. 2014;312(9):902-14.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Chirurgische Prävention bei gesunden **BRCA1/2 Mutationsträgerinnen**

	Oxford LoE	GR	AGO
■ Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO) <ul style="list-style-type: none"> ■ reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität ■ reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität ■ reduziert die Gesamtmortalität 	2c	B	* +/-* ++* ++*
■ Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRM) <ul style="list-style-type: none"> ■ Reduziert die Brustkrebsinzidenz 	2a	B	+*

Die RRSO wird nach Abschluss der Familienplanung empfohlen.
Die Ablate nach RRM zeigen eine erhöhte Rate an prämaligen Läsionen.

* Studienteilnahme empfohlen

1. Sitzmann JV, Wiebke EA. Risk-reducing appendectomy and the elimination of BRCA1-associated intraperitoneal cancer. JAMA Surg. 2013;148(3):285-91; discussion 91.
2. Hoogerbrugge N, Bult P, Bonenkamp JJ, et al. Numerous high-risk epithelial lesions in familial breast cancer. Eur J Cancer. 2006;42(15):2492-8.
3. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HAT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004;22(6):1055-62.
4. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2001;345(3):159-64.
5. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2006;7(3):223-9.
6. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010(11):CD002748.
7. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA. 2010;304(9):967-75.


8. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-22.
9. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1609-15.
10. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al: Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Sep 6;109(1). doi: 10.1093/jnci/djw177. Print 2017 Jan.
11. Heemskerk-Gerritsen BAM, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al.: Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015) 107(5): djv033
12. Ye-Lei Xiao, Kang Wang, Qiang Liu, et al.: Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 19, No. 1, e48-65

Risiko-reduzierende Interventionen bei <u>erkrankten</u> BRCA1/2 Mutationsträgerinnen			
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RSO) <ul style="list-style-type: none"> reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz) ■ Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität ■ Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz) ■ Indikationsstellung für PCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen. ■ Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom 	2b	B	+*
	2b	B	+*
	2b	B	+/-*
	2a	B	++*
	4	C	+/-**


* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, Studienteilnahme empfohlen
 ** in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO I/II), rezidivfreier Zeit (≥ 5 Jahre), Alter

- Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7(3):223-9.
- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-75.
- Evans DG, Ingham SL, Baidam A, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(1):135-42.
- Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5887-92.
- Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer.* 2015;136(3):668-77.
- Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014;348:g226.
- Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, et al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):306-13.

8. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2328-35.
9. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1093-7.
10. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2437-43.
11. Rhiem K, Engel C, Graeser M, et al. 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*. 2012;14(6):R156.
12. Domechek SM, Jhaveri K, Patil S et al. Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation associated ovarian cancer. *Cancer* 2013;119:1344-8.
13. McGee J, Giannakeas V, Karlan B, et al. Risk of breast cancer after a diagnosis of ovarian cancer in BRCA mutation carriers: is mutation carriers: is preventive mastectomy warranted? *Gynecol Oncol*. 2017 May;145(2):346–351.
14. Jacobson M, Narod SA: Does oophorectomy reduce breast cancer mortality for BRCA mutation carriers after breast cancer? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Apr;18(4):305-306
15. Heemskerk-Gerritsen BAM, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al.: Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015) 107(5): djv033
16. Ye-Lei Xiao, Kang Wang, Qiang Liu, et al.: Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 19, No. 1, e48-65



ARBEITSGEMEINSCHAFT
GYNAKOLOGISCHE
ONKOLOGIE e.V.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Improved Overall Survival After Contralateral Risk-reducing Mastectomy in *BRCA1/2* Mutation Carriers

Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in *BRCA1/2* mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis.

Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON, Hoening MJ, Seynaeve C.
Int J Cancer. 2015 Feb 1;136(3):668-77. doi: 10.1002/ijc.29032.
Epub 2014 Jul 8.

See table 3: Efficacy of contralateral risk-reducing mastectomy on overall survival

We conclude that CRRM is associated with improved overall survival in *BRCA1/2* mutation carriers with a history of PBC. Further research is warranted to develop a model based on age at diagnosis and tumour and treatment characteristics that can predict survival benefit for specific subgroups of patients, aiming at further personalized counselling and improved decision making.

1. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in *BRCA1/2* mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(3):668-77.

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit vor			
▪ Brusterhaltende Operation: Adäquate lokale Tumorkontrolle (~10 Jahre Follow-up)	2a	B	+
▪ Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards	3a	B	+
▪ gBRCA1 Mutationsstatus ist ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Chemotherapie bei TNBC	2b	B	+
▪ Carboplatin (vs. Docetaxel) bei metastasiertem Mammakarzinom	2b	B	+
▪ PARP-Inhibitor bei metastasiertem Mammakarzinom	1b	A	+

1. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. J Clin Oncol. 2008;26(22):3785-90.
2. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010;376(9737):245-51.
3. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature. 2005;434(7035):913-7.
4. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28(3):375-9.
5. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. 2005;434(7035): 917-21.
6. Fasching PA, Loibl S, Eidtmann H et al. BRCA mutations, therapy response and prognosis in the neoadjuvant GeparQuinto study. Cancer Res. 2016;76:(4 Suppl):Abstract nr S5-06.
7. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med. 2009;361(2):123-34.


8. Hallam S, Govindarajulu S, Hockett B, et al. BRCA1/2 Mutation-associated Breast Cancer, Wide Local Excision and Radiotherapy or Unilateral Mastectomy: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(9):527-35.
9. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2328-35.
10. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1093-7.
11. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol*. 2005;96(1):222-6.
12. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2437-43.
13. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res*. 2004;6(1):R8-R17.
14. Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):17079-84.
15. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235-44.
16. von Minckwitz G., E. Hahnen, P. A. Fasching, et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. *J Clin Oncol* 2014;32:5s:(suppl; abstr 1005).
17. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation *N Engl J Med* 2017;377:523-533.
18. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):753-763.
19. Meisner E, Rollins R, Ensor J et al.: Efficacy of olaparib monotherapy in patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) with germline BRCA mutation (gBRCAm) or lesional BRCA mutation (lBRCAm). *J Clin Oncol* 2018, 36 (suppl; abstr 1074)

20. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M et al.: Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA-mutated Her2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open 2018, 3:e000361
21. Somlo G, Frankel PH, Arun BK, et al: Efficacy of the PARP Inhibitor Veliparib with Carboplatin or as a Single Agent in Patients with Germline BRCA1- or RCA2-Associated Metastatic Breast Cancer: California Cancer Consortium Trial NCT01149083. Clin Cancer Res. 2017 Mar 29. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2714
22. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657
23. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S et al.: Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018 May;24(5):628-637. doi: 10.1038/s41591-018-0009-7. Epub 2018 Apr 30.

SABCS:

Robson - OlympiAD

Litton SABCS - EMBRACA



© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

	Oxford LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN	1a	A	+*
■ Raloxifen für postmenopausale Frauen Reduktion des invasiven MaCa	1b	A	+*
■ Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen	1b	A	+ [#]

[#] Signifikante Risikoreduktion unter Anastrozol für Ovarial- und Endometriumkarzinome, sowie Haut-, Kolorektal-, Schilddrüsen-, Harnwegskarzinome und hämatologische Tumoren


Chemopräventive Therapien sollten nur nach individueller und umfassender Beratung angeboten werden. Der Nutzen hängt vom Risikostatus, Alter und vorbestehenden Risiken für Nebenwirkungen ab.

- Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1.66% in 5 Jahren)

1. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA. 2006;295(23):2727-41.
2. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 2001;286(18):2251-6.
3. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med. 2011;364(25):2381-91.
4. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. J Natl Cancer Inst. 2007;99(4):272-82.
5. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2013;381(9880):1827-34.
6. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383(9922):1041-8.
7. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast

cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):67-75.

8. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10021):866-73.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Risikoreduktion für das ipsi- und kontralaterale Mammakarzinom

**Frauen nach Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko für ein
kontralaterales Zweitkarzinom**

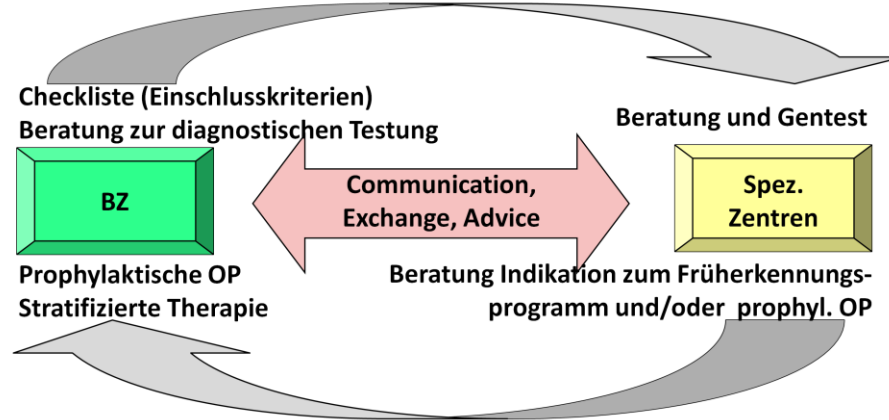
- Tamoxifen*
- Aromatasehemmer*
- GnRHa + Tamoxifen*

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	+
1a	A	+
1b	B	+

* Nur für das HR positive sporadische MaCa belegt

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Dowsett M, Forbes JF, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
2. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-2.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
4. Breast International Group 1-98 Collaborative Group, Thurlimann B, Keshaviah A, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2747-57.
5. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1081-92.
6. Baum M, Budzar AU, Cuzick Jet al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9324):2131-9.

Kooperation von Brustzentren (BZ) mit spezialisierten Zentren des DK-FBEK*



* Transsektoraler Vertrag zur integrierten Versorgung nach § 140a SGB V seit 2015