

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

## Brustkrebsrisiko und Prävention

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

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

# Brustkrebsrisiko und Prävention

- **Version 2003:**  
**Kiechle, Schmutzler**
- **Version 2004–2009:**  
**Blohmer / Maass / Schmutzler /  
Thomssen**
- **Version 2010:**  
**Schmutzler / Albert / Fehm**

# 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*)**

# Wer sollte auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 getestet werden?

**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 vor dem 51 Lebensjahr (LJ) erkrankt ist**
- **mindestens einer Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau**
- **mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau**
- **mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen**
- **mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. LJ**
- **mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 36. LJ**
- **mindestens ein an Brustkrebs erkrankter Mann und mindestens ein/e weitere/r Erkrankte/r an Brust- oder Eierstockkrebs**

\*Einschlusskriterien (EK) des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstock-krebs basierend auf der genetischen Analyse von rund 5.000 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation bei  $\geq 10\%$

# Andere Risiko-Gene

**Basierend auf der Hypothese, dass Krebs-Disposition durch die Vererbung mehrerer Gene verursacht wird (polygener Erbgang), konnten neue Dispositions-Gene u.a. durch genom-weite Assoziations-Studien identifiziert werden, welche ein niedriges und mittleres Risiko verursachen (z.B. ATM, CHEK2, PALB, FGFR2, TNRC9...).**

**Allerdings erlauben die Risikoprofile der bekannten Varianten bisher keine Risiko-Stratifikation, um klinische Prävention oder Früherkennungsstrategien zu empfehlen**

**Oxford / AGO  
LOE / GR**

---

**Klinische Testung für Varianten niedrigen Risikos**

**3b    D    - -**

# Voraussetzungen für die Einführung neuer prädiktiver oder diagnostischer genetischer Marker



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

Guidelines Breast  
Version 2010. 1.1D

- **Das Risikokollektiv ist durch klinisch-anamnestische Risikokriterien eindeutig identifizierbar**
- **Der positive prädiktive Wert der Risikokriterien im Hinblick auf das Vorliegen des genetische 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**

# Multimodales Früherkennungsprogramm bei hohem Risiko\*

Oxford / AGO  
LOE / GR

## ➤ Zum Nachweis früher Tumorstadien

2a B ++

- Ärztliche Tastuntersuchung >=25 Jahre halbjährlich
- Ultraschall >=25 Jahre halbjährlich
- Mammographie >=30 Jahre jährlich
- Kernspintomographie >=25 Jahre jährlich

## ➤ Zur Mortalitätsreduktion

5 D +

\*Ein hohes Risiko liegt vor bei Nachweis einer pathogenen Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 oder bei einem verbleibenden Lebensrisiko an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken von mindestens 30 % oder bei einem Heterozygotenrisiko von mindestens 20 %, berechnet nach einem validierten Risikokalkulationsmodell;

Das Früherkennungsprogramm sollte nur in den 12 spezialisierten Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs durchgeführt werden (Die Adressen sind über die Deutsche Krebshilfe oder die S3-Leitlinie Früherkennung, Version 2008 erhältlich)

# Chirurgische Prävention bei gesunden Mutationsträgerinnen

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

- **Prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO)**
  - reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität
  - reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität
  - reduziert die Gesamtmortalität
  
- **Prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM)**
  - reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität

2a B ++\*

2a B +\*

**Die PBSO wird ab dem 40. Lebensjahr und nach Abschluss der Familienplanung empfohlen**

**Die Abladate nach PBM zeigen eine erhöhte Rate an prämaligen Läsionen**

\*Studienteilnahme über die 12 Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs empfohlen

# Prophylaktische Interventionen bei Mutationsträgerinnen mit Brustkrebs

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  |           |          |             |
|--|-----------|----------|-------------|
| ➤ <b>Bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO)</b><br>(reduziert die kontralaterale (cl) MaCa Inzidenz und OvCa Inzidenz) | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+*</b>   |
| ➤ <b>Bilaterale Mastektomie<sup>+</sup> (PBM)</b><br>(reduziert die cl MaCa Inzidenz)                                    | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+/-*</b> |
| ➤ <b>Tamoxifen (reduziert die cl MaCa Inzidenz)</b>  | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b>  |
| ➤ <b>Die Indikation für die PBM soll das Alter bei Erstkarzinom und das betroffene Gen berücksichtigen</b>               | <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>++*</b>  |

+ Gesamtprognose muss berücksichtigt werden

\*Mortalitätsreduktion nicht belegt, Studienteilnahme empfohlen

# Therapie des BRCA1/2-assoziierten Mammakarzinoms

Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit vor

Oxford / AGO  
LOE / GR

- **Brust-erhaltende OP:**  
Adäquate lokale Tumorkontrolle (~10 Jahre Follow-up) **2a B +**
- **Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards** **2b B +**
- **Platinum-basierte Regime** **4 C +/-\***
- **PARP-Inhibitoren bei metastasiertem Mammakarzinom** **2b<sup>a</sup> C +/-\*\***

\* **Studienteilnahme empfohlen**  
\*\***nur Phase I und II Studien**

# Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

Oxford / AGO  
LOE / GR

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| <p>➤ <b>Tamoxifen für Frauen &gt;35 Jahre</b><br/>Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN</p> | <p><b>1a A +*</b></p>   |
| <p>➤ <b>Raloxifen für postmenopausale Frauen</b><br/>Reduktion des invasiven MaCa</p>           | <p><b>1b A +*</b></p>   |
| <p>➤ <b>Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen</b></p>                                      | <p><b>5 D +/-**</b></p> |

**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 years)**

**\*\* Studienteilnahme empfohlen**

# Risikoreduktion für das ipsi- und kontralaterale Mammakarzinom

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

	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ <b>Tamoxifen*</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>Aromatasehemmer*</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>GnRHa + Tamoxifen*</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>

➤ **\*nur für das HR positive sporadische MaCa belegt**