



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
Guidelines Breast  
Version 2018.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs

## Brustkrebsrisiko und Prävention

## Brustkrebsrisiko und Prävention

- **Versionen 2003–2017:**  
Schmutzler with Albert / Blohmer / Fasching / Fehm / Kiechle /  
Maass / Mundhenke / Rody / Schmidt / Schmutzler / Stickeler /  
Thomssen
- **Version 2018:**  
Rhiem / Blohmer

## 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 *BRCA1/2* und ggf. weiteren Risikogenen 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
- 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 für Familiären 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.

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

# Checkliste nach gesetzlicher Krankenversicherung (GKV)\*

4350379533 Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs (Mamma & Ekt)

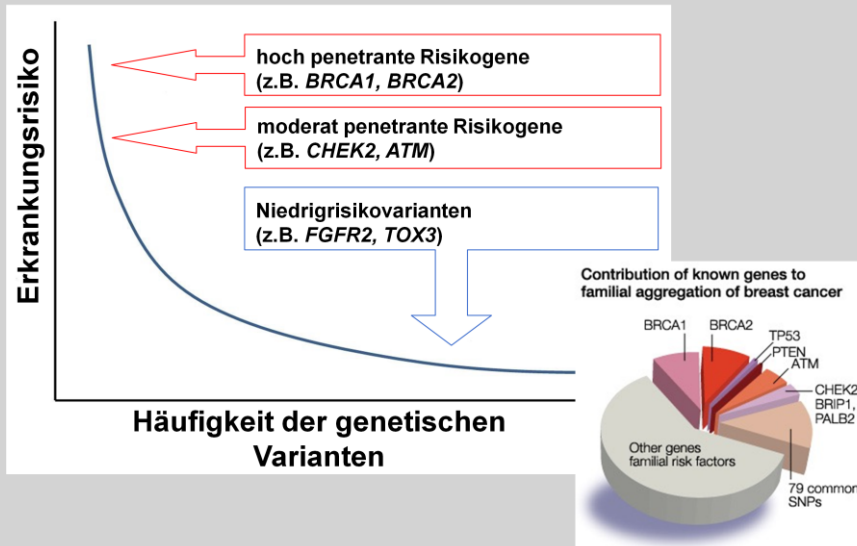
Name der Patientin: Geburtsdatum:

| A. Patientin oder Patient und deren Eltern/Geschwister/Kinder   | ggf. Anzahl<br>Anzahl      | Gewicht-<br>ung.           | Er-<br>gebnis            |
|---|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Auftreten</b>  |                            |                            |                          |
| eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 35. LJ  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines erblichen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines erblichen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 51. LJ   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines un- oder erblichen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 51. LJ                                      | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines Ovarial-Tumors (einschließlich einer primären Peritonealtumoren) bei der Patientin                        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines un- oder erblichen Mamma-Karzinoms bei einem Patienten (m/w)  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines Mamma-Karzinoms bei Schwesern/Töchtern/Mutter/Nachkommen vor dem 35. LJ                                   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines erblichen Mamma-Karzinoms bei Schwesern/Töchtern/Mutter/Nachkommen vor dem 51. LJ                         | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines erblichen Mamma-Karzinoms bei Schwesern/Töchtern/Mutter/Nachkommen nach dem 51. LJ                        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines un- oder erblichen Mamma-Karzinoms bei Schwesern/Töchtern/Mutter/Nachkommen nach dem 51. LJ               | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines Ovarial-Tumors (einschließlich einer primären Peritonealtumoren) bei Schwesern/Töchtern/Mutter/Nachkommen | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| <b>Summe Patientin und deren Eltern/Geschwister/Kinder</b>  |                            |                            | <b>A</b>                 |
| <b>B. Weitere mütterliche Linie</b>   | <b>Anzahl</b>              | <b>Gewicht-<br/>ung.</b>   | <b>Er-<br/>gebnis</b>    |
| <b>Auftreten</b>  |                            |                            |                          |
| eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 35. LJ  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines erblichen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines erblichen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. LJ   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines un- oder erblichen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. LJ                                  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines Ovarial-Tumors (einschließlich einer primären Peritonealtumoren) bei einer Angehörigen                    | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| <b>Summe weitere mütterliche Linie</b>  |                            |                            | <b>B</b>                 |
| <b>C. Weitere väterliche Linie</b>  | <b>Anzahl</b>              | <b>Gewicht-<br/>ung.</b>   | <b>Er-<br/>gebnis</b>    |
| <b>Auftreten</b>  |                            |                            |                          |
| eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 35. LJ  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines erblichen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines erblichen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. LJ   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines un- oder erblichen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. LJ                                  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| eines Ovarial-Tumors (einschließlich einer primären Peritonealtumoren) bei einer Angehörigen                    | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> |
| <b>Summe weitere väterliche Linie</b>   |                            |                            | <b>C</b>                 |
| <b>D. Der höhere Wert aus B und C</b>   |                            |                            | <b>D</b>                 |
| <b>E. Summe aus A und D = Risiko-Score</b>  |                            |                            | <b>A+D</b>               |

Quelle: AGO, 2018. © AGO e.V. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.)  
Krankenkasse AGO, 2018. © AGO e.V. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.)  
Krankenkasse AGO, 2018. © AGO e.V. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.)

\* 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](http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche_Belastung_V2016-01-06.pdf)

## Stand der Forschung: Konzept oligogener Erbgang und genetische Heterogenität



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. [Epub ahead of print]

## 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  |
| ■ <i>BRCA1, BRCA2</i> *                              | 2a/1b  | A  | ++°  |
| ■ <i>PALB2, CDH1, TP53</i> **                        | 3a     | C  | +/-° |
| ■ <i>ATM, CHEK2, BARD1, BRIP1, MSH6, RAD51D</i> ***  | 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.

° 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]



# 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.
- Moderate Risikogene sind selten mutiert und scheinen mit spezifischen Tumorsubtypen assoziiert zu sein.
- 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. [Epub ahead of print]
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  
ARBEITSGEMEINSCHAFT  
GYNAKOLOGISCHE  
ONKOLOGIE E.V.

MAMMA

# Nicht BRCA-assozierte erbliche Krebs syndrome mit erhöhtem Brustkrebsrisiko

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

| 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, Pankreas, Ovar   |
| Nijmegen-Breakage                  | <i>NBN</i>                           | Leukämien, Lymphome   |


www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

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.



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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

## Brustkrebs-Genpanels (z.B.)

**BROCA gene panel**  
(cross-cancer, <http://web.labmed.washington.edu/tests/genetics/BROCA>)

AKT1  
APC  
ATM  
ATR  
AXIN2  
BAP1  
BARD1  
BMPR1A  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CDK4  
CDKN2A  
CHEK1  
CHEK2  
CTNNA1  
EPCAM  
FAM175A  
FANCM  
FH  
GALNT12  
GEN1  
GREM1  
HOXB13  
MEN1  
MET  
MITF  
MLH1  
MRE11A  
MSH2+EPCAM  
MSH6  
MUTYH  
NBN  
NF1  
NTHL1  
PALB2  
PALLD  
PDGFRA  
PIK3CA  
PMS2  
POLD1  
POLE  
POT1  
PRKAR1A

**PRSS1  
PTCH1  
PTEN  
RAD51B  
RAD51C  
RAD51D  
RB1  
RECQL  
RET  
RINT1  
RPS20  
SDHB  
SDHC  
SDHD  
SLX4  
SMAD4  
SMARCA4  
TP53  
TP53BP1  
VHL  
XRCC2**

**AMBRy Genetics BreastNext**  
<http://www.ambrigen.com/tests/breastnext>

ATM  
BARD1  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CHEK2  
MRE11A  
MUTYH  
NBN  
NF1  
PALB2  
PTEN  
RAD50  
RAD51C  
RAD51D  
TP53

**CEGAT CAN02: Brust- und Ovarialkarzinom**  
[http://www.cegat.de/Tumorerkrankungen\\_T1.html](http://www.cegat.de/Tumorerkrankungen_T1.html)

ATM  
BARD1  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CHEK2  
EPCAM  
FAM175A  
FANCA  
FANCC  
FANCD2  
FANCE  
FANCF  
FANCG  
HOXB13  
MEN1  
MLH1  
MRE11A  
MSH2  
MSH3  
MSH6  
MUTYH  
NBN  
NF1  
PALB2  
PMS2  
PTCH1  
PTEN  
RAD50  
RAD51C  
RAD51D  
RINT1  
SDHB  
SDHC  
SDHD  
SLX4  
STK11  
TP53  
XRCC2

**TruSight™ Cancer (Illumina)**  
[http://res.illumina.com/documents/products/55datasheets/55datasheet\\_trusight\\_cancer.pdf](http://res.illumina.com/documents/products/55datasheets/55datasheet_trusight_cancer.pdf)

AIP  
ALK  
APC  
ATM  
BAP1  
BLM  
BMPR1A  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
BUB1B  
CDCT3  
CDH1  
CDK4  
CDKN1C  
CDKN2A  
CEBPA  
CEP57  
CHEK2  
CYLD  
DDB2  
DICER1  
DIS3L2  
EGFR  
EPCAM  
ERCC2  
ERCC3  
ERCC4  
ERCC5  
EXT1  
EXT2  
EZH2  
FANCA  
FANCB  
FANCC  
FANCD2  
FANCE  
FANCF  
FANCG  
FANCI  
FANCL  
FANCM  
FH  
FLCN  
GATA2  
GPC3  
HNF1A

**CENTOGENE Breast**  
<https://www.centogene.com/centogene>

ATM  
BARD1  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CHEK2  
NBN  
PALB2  
PTEN  
RAD51C  
STK11  
TP53

**MYRIAD myRISK Panel**

APC  
ATM  
BARD1  
BMPR1A  
BRCA1  
BRCA2  
BRIP1  
CDH1  
CDK4  
CDKN2A  
CHEK2  
EPCAM  
GREM1  
MLH1  
MSH2  
MSH6  
MUTYH  
NBN  
PALB2  
PMS2  
POLD1  
POLE  
PTEN  
RAD51C  
RAD51D  
SMAD4  
STK11  
TP53

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).

## TruRisk®v2.0 BC/OC Genpanel (34 Gene) des Dt. Konsortiums

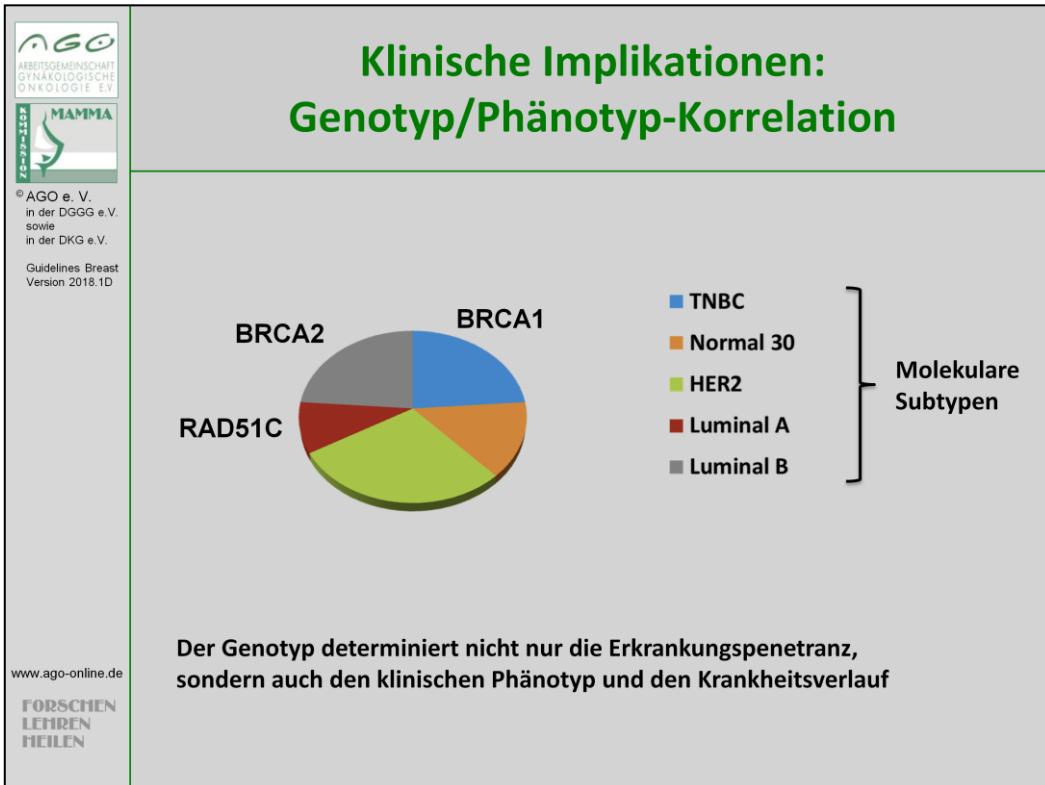
|        |       |       |       |      |       |       |        |
|--------|-------|-------|-------|------|-------|-------|--------|
| ATM    | BRCA1 | BRCA2 | BRIP1 | CDH1 | CHEK2 | PALB2 | RAD51C |
| RAD51D | TP53  | EPCAM | MLH1  | MSH2 | MSH6  | PMS2  | BARD1  |

**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.



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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D


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-Phenotyp-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.



|  |   |
|--|---|
|  <p>© AGO e. V.<br/>in der DGGO e.V.<br/>sowie<br/>in der DKG e.V.</p> <p>Guidelines Breast<br/>Version 2018.1D</p> <p>www.ago-online.de</p> <p><b>FORSCHEN<br/>LEHREN<br/>HEILEN</b></p> | <h2 style="text-align: center; color: green;">VUS: Probleme und Fragen</h2> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Eine Variante unklarer Signifikanz (VUS IARC class 3) ist eine genetische Variante, deren klinische Relevanz nicht bekannt ist.“ (Plon et al. Hum Mutat 2008)</li> <li>▪ Die meisten VUS sind selten (in &gt;80% der Familien werden ≤3 VUS identifiziert).</li> <li>▪ Die Klassifikation der Sequenzvarianten sollte entsprechend der IARC Klassifikation erfolgen.</li> <li>▪ Die Häufigkeit der VUS (IARC class 3) steigt mit der Zahl der getesteten Gene an.</li> <li>▪ Die VUS Klassifikation und klinische Entscheidungsfindung sind bisher nicht standardisiert.</li> <li>▪ In silico Vorhersageprogramme (e.g. PolyPhen2, SIFT, Mutation taster) sind für die klinische Entscheidungsfindung nicht adäquat bzw. nicht ausreichend.</li> <li>▪ Es sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, e.g. Spleißanalysen, funktionelle Analysen, Segregationsanalysen, co-occurrence Analysen, große Fall/Kontrollstudien</li> </ul> |
|--|---|

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 | Discription  | 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.

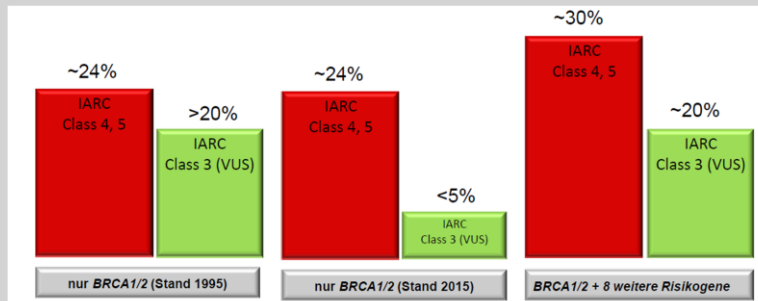
1. Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Human mutation. 2008;29(11):1282-91.

## 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.

## 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](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

|   | Oxford |    |     |
|---|--------|----|-----|
|   | LoE    | GR | AGO |
| ▪ Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes  |        |    |     |
| ▪ Berücksichtigung des Medizinproduktegesetzes (e.g. Risikokalkulation)   | 5      | D  | ++  |
| ▪ 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 Metastasierungsrisiko im Vergleich zum Zweitkarzinomrisiko bei bereits erkrankten Frauen |        |    |     |
| ▪ Angemessene Bedenkzeit vor prophylaktischen Operationen   |        |    |     |

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





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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D


www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm\*

|   |  |             | Oxford       |    |     |
|---|--|-------------|--------------|----|-----|
|   |  |             | LoE          | GR | AGO |
| ■ | Früherkennungsprogramm bei <i>BRCA</i> -Mutation   |             |              |    |     |
| ■ | Zum Nachweis früher Tumorstadien   |             | 2b           | B  | ++  |
|   | ■ Ärztliche Tastuntersuchung   | >= 25 Jahre | halbjährlich |    |     |
|   | ■ Ultraschall (im Intervall)   | >= 25 Jahre | jährlich     |    |     |
|   | ■ Mammographie   | >= 40 Jahre | 1-2 jährlich |    |     |
|   | ■ Kernspintomographie  | >= 25 Jahre | jährlich     |    |     |
| ■ | Zur Verbesserung des metastasenf freien Überlebens   |             | 2b           | B  | +   |
| ■ | Überlebende nach kindlichen Tumoren mit<br>therapeutischer Radiatio der Brustwand<br>(z.B. M. Hodgkin) |             | 2a           | B  | ++  |

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.



ARBEITSGEMEINSCHAFT  
GYNAKOLOGISCHE  
ONKOLOGIE E.V.

MAMMA

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

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D


|   |             | Oxford<br>LoE | GR | AGO  |
|---|-------------|---------------|----|------|
| ■ Multimodales intensiviertes lebenslanges Früherkennungsprogramm |             |               |    |      |
| ■ Zum Nachweis früher Tumorstadien                                |             | 2a            | B  | ++   |
| ■ Ärztliche Tastuntersuchung                                      | >= 25 Jahre | halbjährlich  |    |      |
| ■ Ultraschall   | >= 25 Jahre | halbjährlich  |    |      |
| ■ Mammographie  | >= 40 Jahre | 1-2 jährlich  |    |      |
| ■ Kernspintomographie   | >= 25 Jahre | jährlich      |    |      |
| ■ Zur Mortalitätsreduktion  |             | 4             | C  | +/-* |

\* Die Nachsorge sollte in ein Qualitätssicherungsprogramm eingebettet sein, das die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umfasst.

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

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.



© AGO e. V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.  
 Guidelines Breast  
 Version 2018.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
 LEHREN  
 HEILEN

## Früherkennungsprogramm für Männer mit *BRCA1/2* Mutationen\*

**BRCA1 Mutationsträger haben ein nahezu normales Erkrankungsrisiko für Brustkrebs (ca. 1%) und ein 1.8- bis 3.75-faches Risiko für ein Prostatakarzinom ≤65 Jahren.**  
**BRCA2 Mutationsträger haben ein 5-7%iges Lebenszeitrisiko für Brustkrebs und ein 2.5- bis 8.6-faches Risiko für ein Prostatakarzinom ≤ 65 Jahren.**


|   | Oxford<br>LoE | GR         | AGO        |
|---|---------------|------------|------------|
| <b>Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm</b>   |               |            |            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Für Brustkrebsprävention:<br/>Selbstuntersuchung und Watchful waiting</li> <li>Für Prostatakarzinomprävention:<br/>Studienbeteiligung möglich</li> </ul> | 5<br><br>3b   | D<br><br>C | +<br><br>+ |

\* Das Früherkennungsprogramm sollte an den Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC) oder kooperierenden Zentren durchgeführt werden. Die Nachsorge sollte in ein Qualitätssicherungsprogramm eingebettet sein, das die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umfasst.

- 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.
- 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.
- Breast Cancer Linkage C. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 1999;91(15):1310-6.
- Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2002;94(18):1358-65.
- Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. Br J Cancer. 2012;106(10):1697-701.
- 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.
- 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.
- 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.



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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

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.



ARBEITSGEMEINSCHAFT  
GYNAKOLOGISCHE  
ONKOLOGIE E.V.



MAMMA

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

www.ago-online.de


FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Chirurgische Prävention

|   | Oxford<br>LoE | GR | AGO |
|---|---------------|----|-----|
| ■ Eine sekundär prophylaktische unilaterale oder bilaterale Mastektomie ist ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren nicht indiziert | 2a            | B  | +*  |

\* 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 2018.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
 LEHREN  
 HEILEN

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


|  | Oxford<br>LoE | GR | AGO |
|--|---------------|----|-----|
| <b>■ Prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität</li> <li>reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität</li> <li>reduziert die Gesamtmortalität</li> </ul> | 2c            | B  | ++* |
| <b>■ Prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduziert die Brustkrebsinzidenz</li> </ul>   | 2c            | B  | +*  |

**Die PBSO wird nach Abschluss der Familienplanung empfohlen.  
 Die Ablate nach PBM zeigen eine erhöhte Rate an prämaligen Läsionen.**

\* Studienteilnahme empfohlen

- Sitzmann JV, Wiebke EA. Risk-reducing appendectomy and the elimination of BRCA1-associated intraperitoneal cancer. JAMA Surg. 2013;148(3):285-91; discussion 91.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010(11):CD002748.
- 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.
- 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.



ARBEITSGEMEINSCHAFT  
GYNÄKOLOGISCHE  
ONKOLOGIE e.V.

MAMMA

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Risiko-reduzierende Interventionen bei erkrankten *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

|  | Oxford<br>LoE | GR | AGO   |
|--|---------------|----|-------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität</li> <li>reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität</li> <li>reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bezgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz)</li> </ul> </li> </ul> | 2b            | B  | +*    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Prophylaktische kontralaterale Mastektomie (PCM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität</b> </li> </ul>  | 2b            | B  | +*    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz)</b> </li> </ul>   | 2b            | B  | +/-*  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Indikationsstellung für PCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen.</b> </li> </ul>   | 2a            | B  | ++*   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Prophylaktische bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom</b> </li> </ul>   | 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, Baildam 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.





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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

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 BA1, 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.

## Therapie des *BRCA1/2*-assoziierten Mammakarzinoms

| Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter<br>Nachbeobachtungszeit vor                  | Oxford |    |     |
|---|--------|----|-----|
|   | LoE    | GR | AGO |
| ▪ 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  | +   |
| + Gesamtprognose muss berücksichtigt werden   |        |    |     |

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.

SABCS:

Robson - OlympiaD

Litton SABCS - EMBRACA



AGO e. V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.  
 Guidelines Breast  
 Version 2018.1D

www.ago-online.de  
 FORSCHEN  
 LEHREN  
 HEILEN


## Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

|  | Oxford<br>LoE | GR | AGO            |
|--|---------------|----|----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Tamoxifen für Frauen &gt; 35 Jahre<br/>Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN</li> </ul> | 1a            | A  | +*             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Raloxifen für postmenopausale Frauen<br/>Reduktion des invasiven MaCa</li> </ul>            | 1b            | A  | +*             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen</li> </ul>                                       | 1b            | A  | + <sup>#</sup> |

<sup>#</sup> 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 2018.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
 LEHREN  
 HEILEN

## Risikoreduktion für das ipsi- und kontralaterale Mammakarzinom

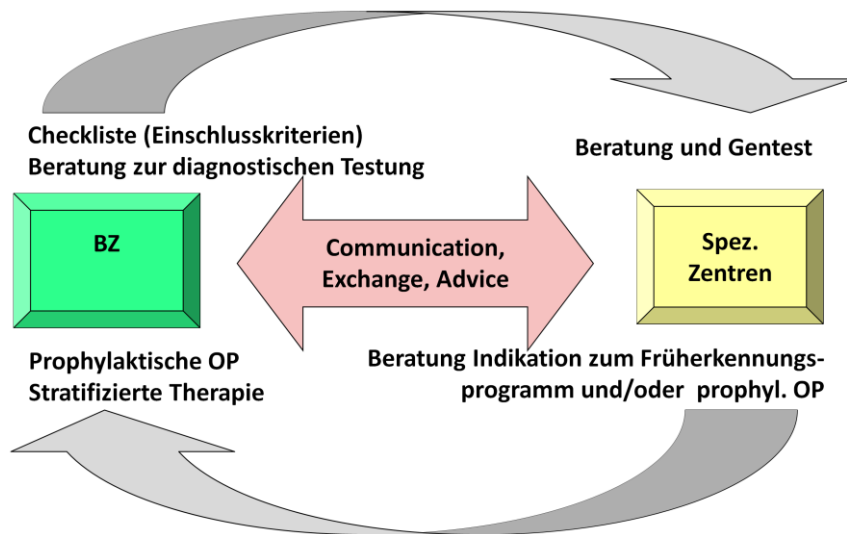
**Frauen nach Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom**

|                      | Oxford<br>LoE | GR | AGO |
|----------------------|---------------|----|-----|
| ▪ Tamoxifen*         | 1a            | A  | +   |
| ▪ Aromatasehemmer*   | 1a            | A  | +   |
| ▪ GnRHa + Tamoxifen* | 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