

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

## Brustkrebsrisiko und Prävention

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

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Brustkrebsrisiko und Prävention

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- **Versionen 2003–2019:**  
**Schmutzler mit Albert / Bischoff / Blohmer / Ditsch / Fasching / Fehm / Kiechle / Maass / Müller-Schimpfle / Mundhenke / Rhiem / Rody / Schmidt / Schmutzler / Stickeler / Thomssen /**
- **Version 2020:**  
**Fasching / Rhiem**

# 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?

(Teil 1 von 2)

**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  $\geq 10\%$ .**

**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).**



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

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

(Teil 2 von 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
- Weitere empfohlene Kriterien
  - eigene Erkrankung mit triple-negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter  $\leq 60$  Jahre
  - 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  $\geq 10$  %.

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).



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Checkliste nach gesetzlicher Krankenversicherung (GKV)\*

8350379533 Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust-und/oder Eierstockkrebs (Mamma-Ca incl. DGS)

Name der Patientin: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

A. Patientin oder Patient und deren Eltern/Geschwister/Kinder	ggf. Anzahl <small>(wie angegeben)</small>	Gewicht- ung	Er- gebnis
<b>Auftreten</b>			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einem Patienten (mHL)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Vätern/Neffen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
<b>Summe Patientin und deren Eltern/Geschwister/Kinder</b>	<b>A</b> <input type="text"/>		
<b>B. Weitere mütterliche Linie</b>	<b>Anzahl</b> <small>(wie angegeben)</small>	<b>Gewicht- ung</b>	<b>Er- gebnis</b>
<b>Auftreten</b>			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
<b>Summe weitere mütterliche Linie</b>	<b>B</b> <input type="text"/>		
<b>C. weitere väterliche Linie</b>	<b>Anzahl</b> <small>(wie angegeben)</small>	<b>Gewicht- ung</b>	<b>Er- gebnis</b>
<b>Auftreten</b>			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
<b>Summe weitere väterliche Linie</b>	<b>C</b> <input type="text"/>		
<b>D. Der höhere Wert aus B und C</b>	<b>D</b> <input type="text"/>		
<b>E. Summe aus A und D = Risiko-Score</b>	<b>A+D</b> <input type="text"/>		

Version: 06. Januar 2016 (C) Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs. Formel-Design: AKWL/Höbers, Version 2.1

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

\* 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)

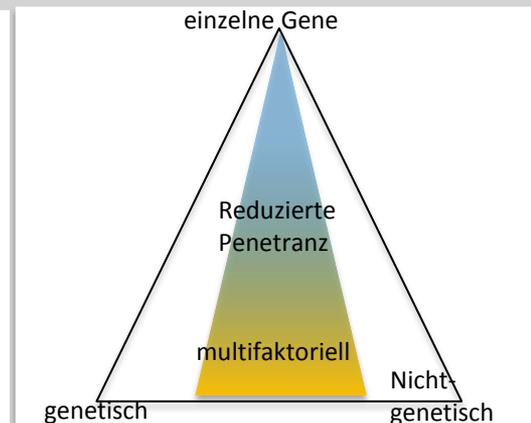
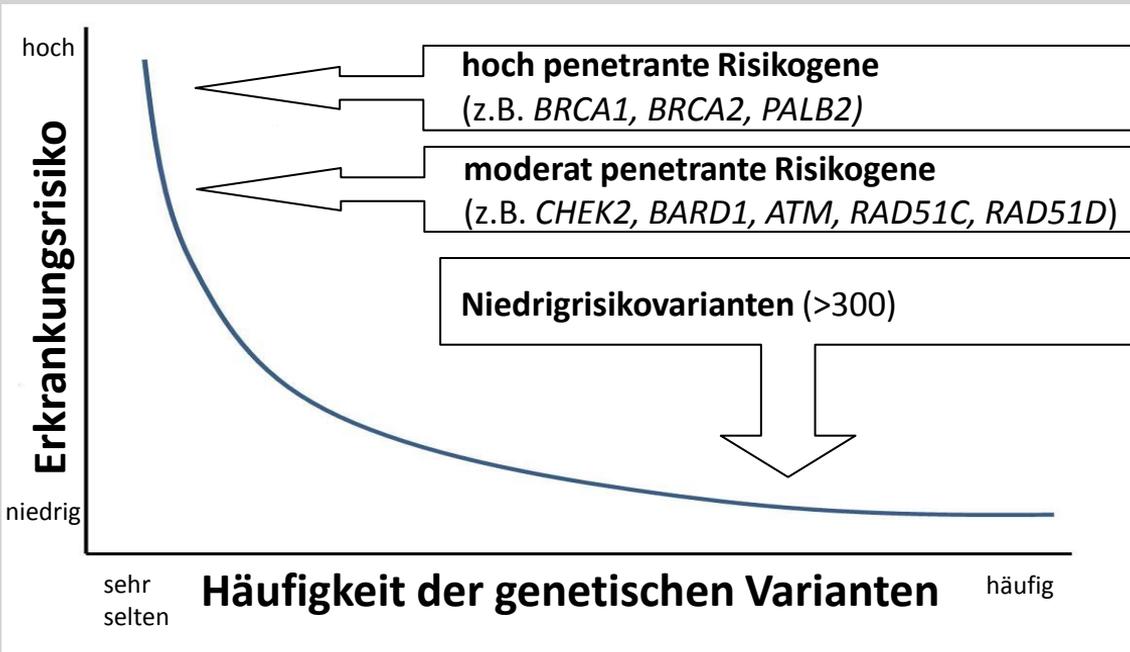
<https://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/2018-07-17-CL-Genetik.pdf>

# Stand der Forschung:

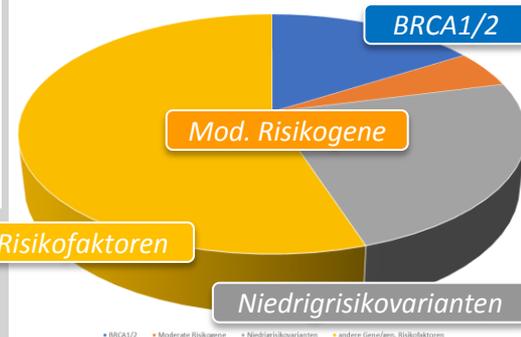
## Bedeutung genetischer und nicht-genetischer Risikofaktoren

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D



Beitrag bekannter genetischer Risikofaktoren zur familiären Häufung von Brustkrebs



# 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. Odds ratios aus Studien mit selektierten Populationen können nicht auf andere Populationen übertragen werden.

Klinischer Nutzen einer genetischen Untersuchung von	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ <i>BRCA1</i> (#), <i>BRCA2</i> *	1b	A	++ <sup>°</sup>
■ <i>PALB2</i> (#), <i>CDH1</i> , <i>TP53</i> **	3a	B	+/- <sup>°</sup>
■ <i>ATM</i> , <i>CHEK2</i> , <i>BARD1</i> (#), <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> ***	3a	B	+/- <sup>°</sup>

\* *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.

<sup>°</sup> Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registern wird dringend empfohlen.

# Gegenwärtige klinische Bedeutung weiterer Risikogene



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- Weitere moderat penetrante Genveränderungen und Niedrigrisikovarianten können oligo- oder polygen einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben.
- Die Penetranz dieser Genveränderungen ist abhängig von der eigenen und familiären Krebsbelastung
- Einzelne Niedrigrisikovarianten erhöhen das Erkrankungsrisiko nur unwesentlich. Sie scheinen aber multiplikativ zu wirken, so dass die Analyse multipler Genregionen 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.

- Genetische Analyse von moderaten Risikogenen  
e.g. Genpanel
- Genetische Analyse von Niedrigrisikovarianten
- Zuweisung an spezialisierte Zentren des Konsortiums oder kooperierende Zentren

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	3a	B	+/-
	3b	D	--
	5	D	+

# 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

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

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

<i>ATM</i>	<i>BARD1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CDH1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>PALB2</i>
<i>RAD51C</i>	<i>RAD51D</i>	<i>TP53</i>	<i>EPCAM</i>	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
<i>PTEN</i>	<i>STK11</i>	<i>APC</i>	<i>FAM175A</i>	<i>FANCC</i>	<i>FANCM</i>	<i>HOXB13</i>	<i>MEN1</i>
<i>MRE11A</i>	<i>MUTYH</i>	<i>NBN</i>	<i>NF1</i>	<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>RAD50</i>	<i>RECQL</i>
<i>SMARCA4</i>	<i>XRCC2</i>						

## Genselektion:

- **11 BC/OC 'Kerngene'** (Daten zur Risikoerhöhung)
- **7 weitere Syndrom-assoziierte Gene** (Lynch, Cowden, Peutz-Jeghers) mit vermuteter BC/OC Assoziation
- **16 BC/OC Kandidatengene** aus wissenschaftlichen Projekten (Validierung im Konsortium)

## Strategie:

- Validierung in prospektiver Kohorte, ständige Expansion und Verbesserung

# Distinkte genetische Subtypen definieren distinkte Tumorentitäten

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

**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**

# VUS: Probleme und Fragen

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- „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  $\leq 3$  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.

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

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

## 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.**



# 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.**

**\*Die meisten Klasse 3 Varianten können durch diese Analysen in die klinisch nicht relevanten Klassen 1 oder 2 heruntergestuft werden. Wenige werden in die klinisch relevanten Klassen 4 oder 5 hochgestuft. Jedwede Neubewertung der IARC Klasse sollte den Getesteten mitgeteilt werden (siehe beispielsweise Konzept der Betreuung in Zentren des Dt. Konsortiums).**

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Voraussetzungen für die Einführung neuer prädiktiver diagnostischer genetischer Marker

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- **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.**

# Nicht-direktive Beratung vor der Durchführung präventiver Maßnahmen

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++

- Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes
- Berücksichtigung des Medizinproduktegesetzes (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 Metastasierungsrisiko im Vergleich zum Zweitkarzinomrisiko bei bereits erkrankten Frauen
- Angemessene Bedenkzeit vor prophylaktischen Operationen



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

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

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm\*

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

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

\* Das multimodale intensivierte Früherkennungsprogramm sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.

# High risk screening including MRI

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- 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).

# Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm

**Table 5** 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
<i>BRCA1</i> carriers	2,750	83	25.5	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	19.9	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	28.4	21.7 to 37.1	86.4	75.5 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	30.5	16.6 to 55.2	90.9	62.3 to 98.4	93.7	90.5 to 95.9	33.3	19.2 to 51.2
<i>BRCA2</i> carriers	1,724	53	27.8	21.1 to 36.7	90.6	79.7 to 95.9	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
<i>BRCA1/2</i> 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	13.6	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 95.4	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	7.5 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

CI confidence interval, PPV positive predictive value

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

Bick U, Engel 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;175(1):217–228. doi:10.1007/s10549-019-05152-9

# 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 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO
<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
halbjährlich		
halbjährlich		
1–2 jährlich		
jährlich		
<b>3a</b>	<b>C</b>	<b>+/-*</b>

- **Multimodales intensiviertes lebenslanges Früherkennungsprogramm**
- **Zum Nachweis früher Tumorstadien**
  - **Ärztliche Tastuntersuchung** > = 25 Jahre
  - **Ultraschall** > = 25 Jahre
  - **Mammographie** > = 40 Jahre
  - **Kernspintomographie** > = 25 Jahre
- **Zur Mortalitätsreduktion**

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

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

Für *BRCA1* Mutationsträger gilt ein der Allgemeinbevölkerung entsprechendes Erkrankungsrisiko für Brustkrebs (ca. 1%), ein ca. 1.8- bis 3.75-faches Risiko für ein Prostatakarzinom  $\leq 65$  Jahren.

*BRCA2* Mutationsträger haben ein ca. 5–7%iges Lebenszeitrisiko für Brustkrebs, ein ca. 2.5- bis 8.6-faches Risiko für ein Prostatakarzinom  $\leq 65$  Jahren.

Oxford		
LoE	GR	AGO

**Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm**

- Für Brustkrebs:  
Selbstuntersuchung und Watchful waiting\*
- Für Prostatakarzinom:  
Vergleiche Empfehlung zum Prostatakarzinom  
([https://www.prostatakrebs-bps.de/images/DGU-Stellungnahme\\_PSA\\_Pressemappe\\_2019.pdf](https://www.prostatakrebs-bps.de/images/DGU-Stellungnahme_PSA_Pressemappe_2019.pdf))

5	D	+
3b	C	+

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

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



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

## 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**

# 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 weil sie zu keiner Mortalitätsreduktion führt.

\*Studienteilnahme empfohlen

# Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO)**</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität</li> <li>reduziert die Gesamtmortalität</li> </ul> </li> </ul>	2a	B	*  ++* ++*
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRM)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>reduziert die Brustkrebsinzidenz</li> <li>reduziert die Mortalität bei <i>BRCA1</i> Mutationsträgerinnen***</li> </ul> </li> </ul>	2a  2b	B  B	+*  +*

- Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO)\*\***
  - reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität
  - reduziert die Gesamtmortalität
- Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRM)**
  - reduziert die Brustkrebsinzidenz
  - reduziert die Mortalität bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen\*\*\*

\* Studienteilnahme empfohlen

\*\* Die RRSO wird ab ca. 35 Jahren für *BRCA1* und ab ca. 40 Jahren für *BRCA2* Mutationsträgerinnen unter Berücksichtigung des Erkrankungsalters in der Familie und des Familienplanungs-Status empfohlen.

\*\*\* Für *BRCA2* Mutationsträgerinnen konnte keine Mortalitätsreduktion gezeigt werden. RRM Beratung sollte individualisiert durchgeführt werden.

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

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

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

\* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, Studienteilnahme empfohlen

\*\* in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO I/II), rezidivfreier Zeit (≥ 5 Jahre), Alter

# 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, Hooning 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.**

# Therapie des *BRCA1/2*-assoziierten Mammakarzinoms



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit vor

- **Brusterhaltende Operation: Adäquate lokale Tumorkontrolle (~10 Jahre Follow-up)**
- **Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards**
- **gBRCA Mutationsstatus ist ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Chemotherapie bei TNBC**
- **Carboplatin (vs. Docetaxel) bei metastasiertem Mammakarzinom**
- **PARP-Inhibitor bei metastasiertem Mammakarzinom**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	2a	B	+
	3a	B	+
	2b	B	+
	2b	B	+
	1b	B	+

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tamoxifen für Frauen &gt; 35 Jahre Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN</li> </ul>	1a	A	+*
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Raloxifen für postmenopausale Frauen 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) oder nach <sup>#</sup>Tyrer-Cuzick-Modell (IBIS-II).

# 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

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

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

