Brustkrebsrisiko und Prävention
Brustkrebsrisiko und Prävention

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

- **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 non nocere)


11. Couch FJ, Hu C, Hart SN et al.: Age-related breast cancer risk estimates for the general population based on sequencing of cancer predisposition genes in 19,228 breast cancer patients and 20,211 matched unaffected controls from US based cohorts in the CARRIERS study GS2-01, oral presentation, SABCS 2018


11. Couch FJ, Hu C, Hart SN et al.: Age-related breast cancer risk estimates for the general population based on sequencing of cancer predisposition genes in 19,228 breast cancer patients and 20,211 matched unaffected controls from US based cohorts in the CARRIERS study GS2-01, oral presentation, SABCS 2018


8. Leila Dorling, Sara Carvalho, Jamie Allen et al. Breast cancer risk genes: association analysis of rare coding variants in 34 genes in 60,466 cases and 53,461 controls, submitted


# Aktuelle Version TruRisk® BC/OC

Genpanel des Dt. Konsortiums

<table>
<thead>
<tr>
<th>Gene</th>
<th>ATM</th>
<th>BRCA1</th>
<th>BRCA2</th>
<th>RAD51C</th>
<th>RAD51D</th>
<th>TPS3</th>
<th>FPGAM</th>
<th>MLH1</th>
<th>MSH2</th>
<th>MSH6</th>
<th>PMS2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

**Strategie:**
- Validierung in prospektiver Kohorte, ständige Expansion und Verbesserung


### Proposed Classification System for Sequence Variants Identified by Genetic Testing

<table>
<thead>
<tr>
<th>Class</th>
<th>Description</th>
<th>Probability of being pathogenic</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>5</td>
<td>Definitely pathogenic</td>
<td>&gt; 0.99</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Likely pathogenic</td>
<td>0.95 – 0.99</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Uncertain</td>
<td>0.05 – 0.949</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Likely not pathogenic or of little clinical significance</td>
<td>0.001 – 0.049</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>Not pathogenic or no of clinical significance</td>
<td>&lt; 0.001</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Nur Klasse 4 und 5 Varianten gelten als klinisch relevant.

2. Aktualisierte Empfehlungen nach Bewertung von Gdablagerungen im Gehirn und anderen Geweben (08.01.2018) durch EMA und BfArM


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).


<table>
<thead>
<tr>
<th>Detection performance of annual multimodality screening rounds with MRI by risk group, type of screening round and age</th>
<th>Sensitivity</th>
<th>Specificity</th>
<th>PPV</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>%</td>
<td>95% CI</td>
</tr>
<tr>
<td>HRC1 carriers</td>
<td>276</td>
<td>83</td>
<td>20.1 to 32.6</td>
</tr>
<tr>
<td>Five rounds</td>
<td>150</td>
<td>24</td>
<td>19.0, 33.9 to 30.1</td>
</tr>
<tr>
<td>Subsequent rounds</td>
<td>156</td>
<td>24</td>
<td>19.0, 33.9 to 30.1</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;50 years</td>
<td>212</td>
<td>3</td>
<td>17.2 to 30.8</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;50 years</td>
<td>212</td>
<td>3</td>
<td>17.2 to 30.8</td>
</tr>
<tr>
<td>BRCA2 carriers</td>
<td>100</td>
<td>17</td>
<td>31.3 to 46.3</td>
</tr>
<tr>
<td>Five rounds</td>
<td>100</td>
<td>17</td>
<td>31.3 to 46.3</td>
</tr>
<tr>
<td>Subsequent rounds</td>
<td>100</td>
<td>17</td>
<td>31.3 to 46.3</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;50 years</td>
<td>100</td>
<td>17</td>
<td>31.3 to 46.3</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;50 years</td>
<td>100</td>
<td>17</td>
<td>31.3 to 46.3</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>206</td>
<td>5</td>
<td>16.9 to 24.3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

CI: confidence interval; PPV: positive predictive value


Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence--an observational study with up to 33-year follow-up.

Schellong G¹, Riepenhausen M, German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer et al.


Risiko-reduzierende Interventionen bei erkrankten BRCA1/2 Mutationsträgerinnen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Intervention</th>
<th>Oxford LoE</th>
<th>GR</th>
<th>AGO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO)</td>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+*</td>
</tr>
<tr>
<td>reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>reduziert die Gesamt mortalität (gegenseitige Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität</td>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+*</td>
</tr>
<tr>
<td>Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz)</td>
<td>2a</td>
<td>B</td>
<td>++*</td>
</tr>
<tr>
<td>Indikationsstellung für PCM sollte Alter, Erstkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom</td>
<td>4</td>
<td>C</td>
<td>+/**</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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


19. Meisner E, Rollins R, Ensor J et al.: Efficacy of olaparib monotherapy in patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) with germline BRCA mutation (gBRCAm) or lesional BRCA mutation (lBRCAm). J Clin Oncol 2018, 36 (suppl; abstr 1074)


Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tamoxifen für Frauen &gt; 35 Jahre</th>
<th>Oxford</th>
<th>LoE</th>
<th>GR</th>
<th>AGO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN</td>
<td>1a</td>
<td>A</td>
<td>+*</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Raloxifen für postmenopausale Frauen</td>
<td>1b</td>
<td>A</td>
<td>+*</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Reduktion des invasiven MaCa</td>
<td>1b</td>
<td>A</td>
<td>+#</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen</td>
<td>1b</td>
<td>A</td>
<td>+#</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 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 #Tyrer-Cuzick-Modell (IBIS-II).

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...


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

Checkliste (Einschlusskriterien)
Beratung zur diagnostischen Testung

**BZ**
Prophylaktische OP
Stratifizierte Therapie

Communication, Exchange, Advice

Beratung und Gentest
Beratung Indikation zum Früherkennungsprogramm und/oder prophyl. OP

Spez. Zentren

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