

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Brustkrebsrisiko und Prävention

Brustkrebsrisiko und Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Versionen 2003–2020:**
Schmutzler mit Albert / Bischoff / Blohmer / Ditsch / Fasching / Fehm / Kiechle / Maass / Müller-Schimpfle / Mundhenke / Rhiem / Rody / Schmidt / Schmutzler / Stickeler / Thomssen
- **Version 2021:**
Park-Simon / Witzel

Allgemeine Prinzipien in der Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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)

Indikation für eine genetische Testung in den Genen BRCA 1/2 und ggf. weiteren Risikogenen

(Teil 1 von 2 – Testung nach Familienanamnese)

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. Geburtstag) 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
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. Geburtstag
- mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Geburtstag
- mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mindestens einem/einer weiteren Erkrankten an Brust- oder Eierstockkrebs

* 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).

Indikation für eine genetische Testung in den Genen BRCA 1/2 und ggf. weiteren Risikogenen

(Teil 2 von 2 – Testung nach Erkrankung)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

- **Weitere empfohlene Kriterien**
 - Eigene Erkrankung mit triple-negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahre
 - Eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom
 - Bei therapeutischer Relevanz (z.B. PARPi)

Checkliste nach gesetzlicher Krankenversicherung (GKV)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

8744106550 UNIKLINIK KÖLN Institut Familien-Brust- und Eierstockkrebs

Checkliste zur Erfassung einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs (incl. DCIS & Borderline)

Name der/des Patientin/Patienten: Geburtsdatum:

A. Patientin, Patient, Geschwister, Kinder

	Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewichtung	Ergebnis
Auftreten bei Patientin/Patient:			
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 36. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines triple-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1	1	<input type="checkbox"/>
eines Mammakarzinoms bei einem Patienten (männlich)	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-Tuberkarzinoms oder eines primären Peritonealkarzinoms bei der Patientin	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwerm/Töchter/Nichten vor dem 36. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwerm/Töchter/Nichten vor dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilat. Mammakarzinoms bei Schwerm/Töchter/Nichten, das erste vor dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilat. Mammakarzinoms bei Schwerm/Töchter/Nichten nach dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mammakarzinoms bei Brüder/Schwägerinnen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-Tuberkarzinoms oder eines primären Peritonealkarzinoms bei Schwerm/Töchter/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Patientin/Patient und deren Geschwister/Kinder			A

B. Mütterliche Linie (incl. Mutter)

	Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewichtung	Ergebnis
Auftreten			
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-Tuberkarzinoms oder eines primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe mütterliche Linie			B
C. Väterliche Linie (incl. Vater)			
Auftreten			
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-Tuberkarzinoms oder eines primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe väterliche Linie			C
D. Der höhere Wert aus B und C			D
E. Summe aus A und D = Risiko-Score (erbliche Belastung ab Score von 2)			A+D

V2_05.08.2020, unternimmt: gemäß § 96 Abs. 1 Nr. 1 S. 1 des Bundesgesetzes (BfG) über das Deutsche Konsortium Familien-Brust- und Eierstockkrebs.
Diese Checkliste dient: gemäß der Kooperation: mit den Zentren des Deutschen Konsortiums Familien-Brust- und Eierstockkrebs.

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

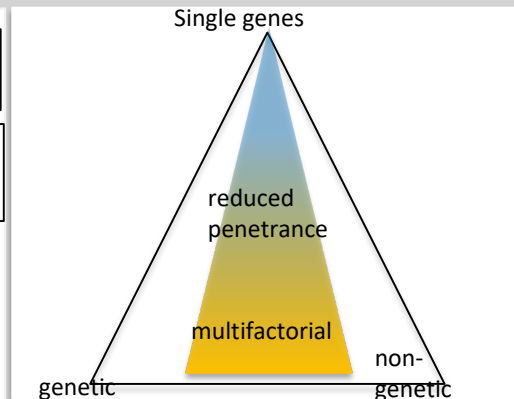
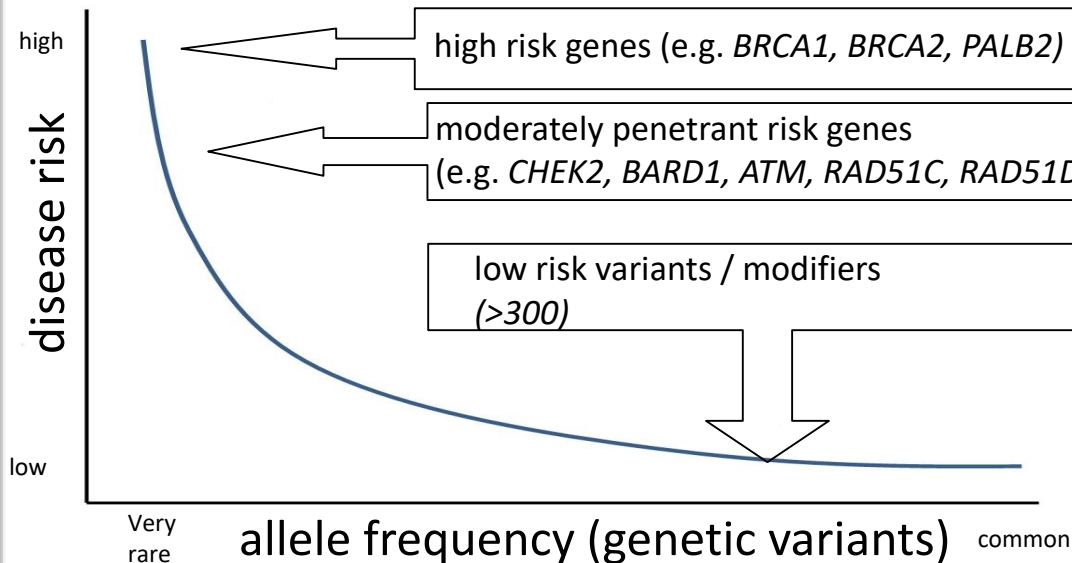
online tool provided by the GC-HBOC , V2_05.08.2020

<https://familaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de/informationen/downloads>

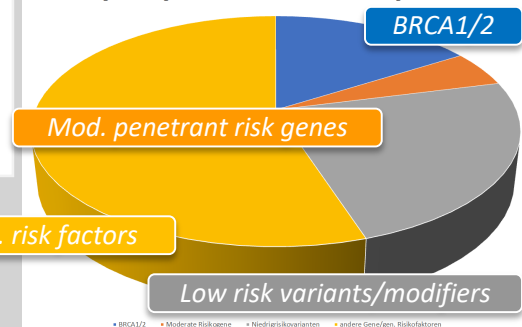
State of research: Relevance of genetic and non-genetic risk factors

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D



Beitrag bekannter genetischer Risikofaktoren zur familiären Häufung von Brustkrebs



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Gene mit moderatem bis hohem Erkrankungsrisiko für Brustkrebs

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Kumulatives Erkrankungsrisiko für Brustkrebs

- hoch: *BRCA1, BRCA2, PALB2*
- moderat erhöht: *ATM, CHEK2, BARD1, RAD51C, RAD51D*

Klinischer Nutzen* einer genetischen Untersuchung

- *BRCA1, BRCA2*
- *PALB2*
- *ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C, RAD51D*

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
1b	B	+
1b	A	++ [°]
3a	B	+ [°]
3a	B	+/- [°]

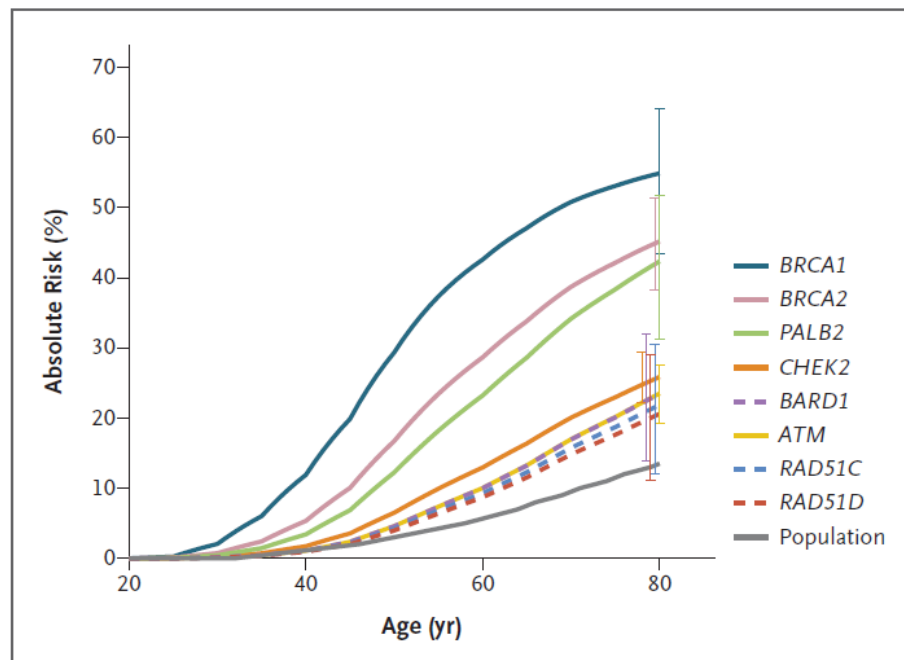
* Effektivität präventiver Maßnahmen

° Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registern wird dringend empfohlen.

Estimated Cumulative Risk of Breast Cancer with Protein-Truncating Variants in 8 Genes

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D



Shown are cumulative risks of breast cancer through 80 years of age for protein-truncating variants in 8 genes that had significant evidence of an association with breast cancer overall, on the basis of estimated odds ratios from population-based studies. Baseline absolute risks were derived from population incidences in the United Kingdom in 2016. The I bars indicate 95% confidence intervals.

Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast-Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. January 20, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa1913948

Gegenwärtige klinische Bedeutung weiterer Risikogene

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- 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.

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Genetische Analyse von moderaten Risikogenen e.g. Genpanel	1b	B	+
■ Genetische Analyse von Niedrigrisikovarianten (Polygenic risk score)	2b	B	+/-*
■ Zuweisung an spezialisierte Zentren des Konsortiums oder kooperierende Zentren	5	D	+

Non BRCA-associated Hereditary Cancer Syndromes with Increased Risk for Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Syndrome	Gene	Risk for malignancy
Li Fraumeni	<i>TP53</i>	Breast, endometrium, colorectal, small intestine, stomach, hepato biliary, skin, osteosarcoma, soft tissue sarcoma, urogenital, CNS, ACC, leukemia, lymphoma, lung
Cowden	<i>PTEN</i>	breast, endometrium, thyroid, colorectal, kidney, melanoma
Hereditary diffuse gastric cancer syndrome	<i>CDH1</i>	Hereditary diffuse gastric cancer, lobular invasive breast cancer
Peutz-Jeghers Syndrome	<i>STK11/LKB1</i>	Colorectal, small intestine, stomach, pancreas, testicle, endometrium
Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Endometrium, ovary, colorectal, small intestine, stomach, hepato biliary, pancreas, kidney, urogenital, CNS
Ataxia telangiectasia (AT-Syndrome)	<i>ATM</i>	breast cancer, leukemia, stomach, melanoma, sarcoma
Fanconi Anämie	<i>BRCA2, BRIP1, RAD51C, PALB2</i>	AML, MDS, SCC, medulloblastoma, neuroblastoma, breast, pancreas, ovary

Current version of the TruRisk® BC/OC* Gene Panel by the German Consortium (GC-HBOC)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

<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>						

Selection of genes:

11 BC/OC 'core genes' (Data on risk increase)

7 other syndrome-associated genes (Lynch, Cowden, Peutz-Jeghers) with suspected BC/OC association

16 BC/OC candidate genes from scientific projects (validation in the GC-HBOC)

Strategy: Validation in prospective cohort, continuous expansion and improvement

*BC=breast cancer, oc=ovarian cancer

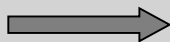
Distinct Genetically Subtypes Defines Distinct Tumor Entities

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Distinct genetic subtypes of breast cancer may show distinct clinical features. Prior to the offer risk reducing clinical procedures the following facts and data should be addressed:

- Age related disease penetrance?
- Typical histopathological features?
- Sensitivity to current screening modalities?
- Better survival of early detected tumors?
- Natural disease course?
- Response to anti-tumor therapy?



Genotype-phenotype-correlations must be known before performing preventive clinical measures

VUS: Problems and Questions

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- „A Variant of Unknown Significance (VUS IARC class 3) is a genetic variant with unknown clinical relevance.“ (Plon et al. Hum Mutat 2008)
- Most VUS are extremely rare (≤ 3 variants in $>80\%$ of families)
- Classification of sequence variants should be performed according to the IARC classification system
- Frequency of VUS (IARC class 3) increases with numbers of tested genes
- Clinical interpretation and decision making depending on the IARC classification system is not standardized yet
- In silico prediction tools (PolyPhen2, SIFT) are not adequate or sufficient for clinical decision making
- Additional analyses are required, e.g. in vitro splicing assay, functional assay, segregation analysis, co-occurrence analysis, large case / control studies

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 2021.1D

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.

Classification of IARC Class 3 Variants

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Requires additional information and analyses, e.g.

- **Co-occurrence data from large data banks**
- **Segregation analysis**
- **Functional analysis etc.**
- **Data should be pooled in large study groups (e.g. ENIGMA)**

*Most class 3 variants can be downgraded to clinically irrelevant classes 1 or 2 by these analyses. Few are upgraded to the clinically relevant classes 4 or 5. Any re-evaluation of the IARC class should be communicated to the tested persons (see for example the concept of supervision in centres of the German Consortium/GC-HBOC).

Requirements for the Introduction of New Diagnostic or Predictive Genetic Testing*

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- The risk collective is clearly defined by risk criteria.
 - The positive predictive value of risk criteria with respect to the identification of the genetic risk factor is known.
 - The cut-off values for genetic testing evolved through a transparent consensus process.
 - The genetic test is valid and reliable.
 - A spectrum bias is excluded or defined.
 - A clinical prevention strategy exists that leads to early detection or prevention and mortality reduction of the genetically defined subset of the disease.
- * Acc. to the position paper on risk-adjusted early detection of cancer of the German National Cancer Plan developed under the Federal Ministry of Health, e.g. "Präventive Gendiagnostik - Hoffnung und Fluch der Genanalyse", Heft 26 des Deutschen Ärzteblattes vom 29.06.2012; Dtsch. Ärztebl. 2012; 109(26): A-1371 / B-1183 / C-1163)

Nicht-direktive Beratung vor der Durchführung präventiver Maßnahmen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- | | Oxford | | |
|---|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| ▪ Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes | | | |
| ▪ Berücksichtigung des Medizin-
produktegesetzes (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 Metas-
tasierungsrisiko im Vergleich zum Zweitkarzinomrisiko bei bereits
erkrankten Frauen | | | |
| ▪ Angemessene Bedenkzeit vor prophylaktischen Operationen | | | |

Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm*

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

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

High-risk breast cancer surveillance with MRI

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	30-39 years		40-49 years		≥50 years	
	Detection rate (‰)	PPV (%)	Detection rate (‰)	PPV (%)	Detection rate (‰)	PPV (%)
BRCA1	43.2	29.4	21.8	25.5	30.5	33.3
BRCA2	22.7	23.3	24.3	27.5	16.3	23.5
BRCA1/2-non carriers with high risk	2.9	2.8	7.4	6.8	10.9	13.8

PPV: Positive predictive value

Detection performance of annual multimodality screening rounds with MRI by risk group and age

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 2021.1D

			Oxford		
			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			3a	C	+/-*

* 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 ≤ 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 ≤ 65 Jahren.

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm			
■ Für Brustkrebs: Selbstuntersuchung und Watchful waiting*	5	D	+
■ Für Prostatakarzinom: vgl. Empfehlung zum Prostatakarzinom S3-Leitlinie	5	D	+

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

Modified Surveillance Program for *BRCA*-neg. Women at Moderate to High Risk or Survivors of Hodgkin Disease

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Rationale:

- Increased risk of breast cancer after chest irradiation because of Hodgkin lymphoma in childhood (9–18 years)
- Increased risk of breast or ovarian cancer in women from *BRCA*1/2 negative families at risk that is, however, lower than in women from *BRCA*1/2 positive families
- Referral to centres of the GC-HBOC or cooperating centres for the evaluation of structured surveillance and follow-up

Chirurgische Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Eine sekundär Risiko-reduzierende, unilaterale oder bilaterale Mastektomie ist ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren nicht indiziert weil sie zu keiner Mortalitätsreduktion führt.

Oxford

LoE	GR	AGO
2a	B	+

Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO)**

- reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität
- reduziert die Gesamtmortalität

■ Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRBM)

- reduziert die Brustkrebsinzidenz
- reduziert die Mortalität bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen***

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	*
		++*
		++*
2b	B	+
2b	B	+

* 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. RRBM 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 2021.1D

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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Analysis ^a	Group	Person years of observation	Deaths	Mortality ^b (95% CI)	HR (95% CI)
(a)	Surveillance	3007	65	21.6 (16.9-27.6)	Ref
	CRRM	1975	19	9.6 (6.1-15.1)	0.43 (0.26-0.72) ^c 0.49 (0.29-0.82) ^d
(b)	Surveillance	2673	56	21.0 (16.1-27.2)	Ref.
	CRRM	1837	18	9.8 (6.2-15.5)	0.46 (0.27-0.79) ^c 0.55 (0.32-0.95) ^d

^a Analysis (a) is the main analysis with start of observation being either the date of primary breast cancer (PBC) diagnosis or the date of DNA diagnosis, whichever came first. In the additional analysis (b), the observation starts either 2 years after PBC or at the date of DNA diagnosis, whichever came first, to exclude patients who presented with distant metastases or died within 2 years after PBC diagnosis ($n = 17$).

^b Per 1000 person years of observation.

^c Univariate analysis.

^d Multivariate analysis, adjusted for risk-reducing salpingo-oophorectomy. The following variables did not meet the criteria for incorporation in the multivariate Cox model as described in the Methods section, and were therefore not included in the multivariate analysis: type of mutation, year of birth, age at DNA diagnosis, age at PBC diagnosis, T-status, presence of positive lymph nodes, differentiation grade, hormone receptor status, HER2 status and treatments administered for PBC. Abbreviations: CRRM, contralateral risk-reducing mastectomy; HR, Hazard ratio; CI, confidence interval.

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 *Keimbahnmutations*-assoziierten Mammakarzinoms

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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
 - BRCA1/2
 - PALB2

Oxford

LoE GR AGO

2a B +

3a B +

2b B +

2b B +

1b B +

2b B +/-

Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN	1a	A	+*
■ Raloxifen für postmenopausale Frauen Reduktion des invasiven MaCa	1b	A	+*
■ Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen	1b	A	+ [#]
<p>[#] 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.</p>			
<p>* Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1.66% in 5 Jahren) oder nach [#]Tyrer-Cuzick-Modell (IBIS-II).</p>			

Risikoreduktion für das ipsi- und kontralaterale Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Frauen nach Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom

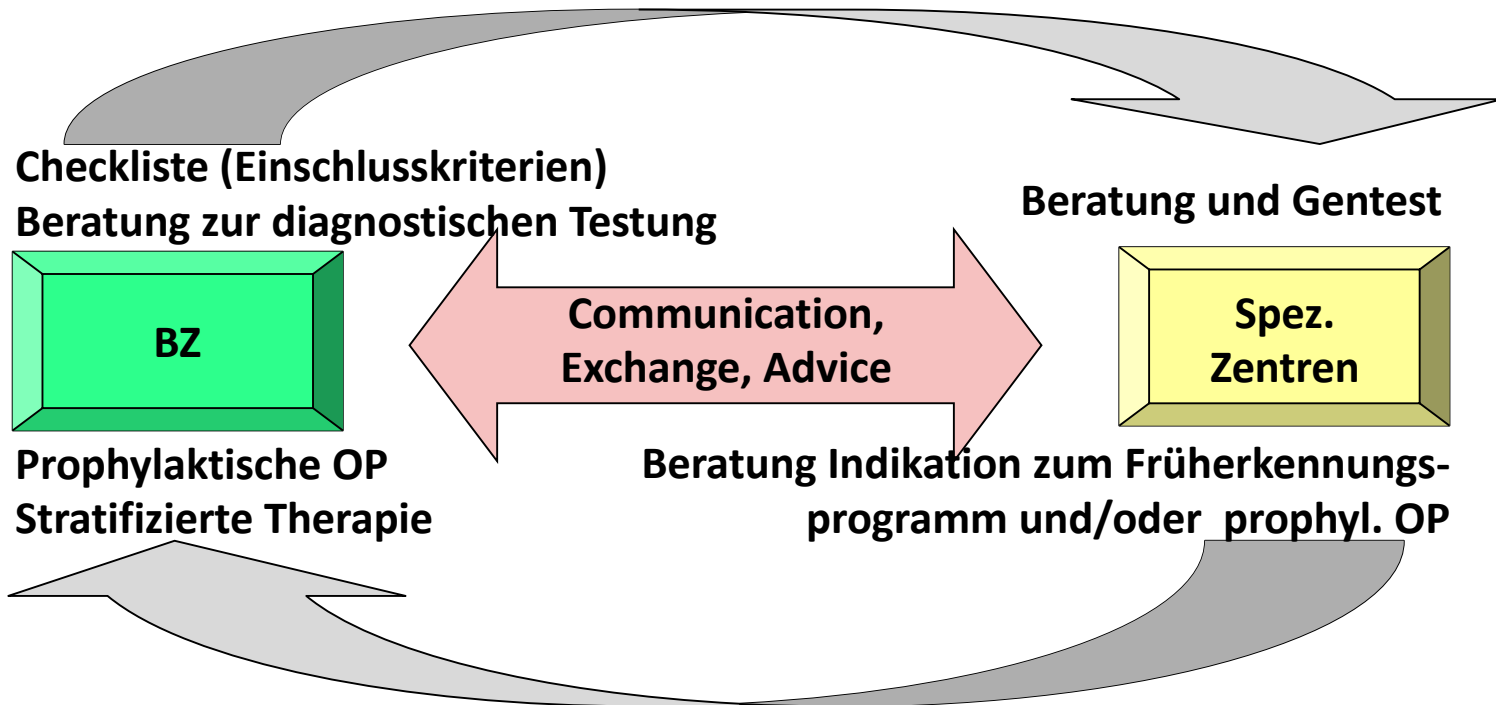
- Tamoxifen*
- Aromatasehemmer*
- GnRHa + Tamoxifen*

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*



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