

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention

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 2022.1D

- **Versionen 2003–2021:**

Albert / Bischoff / Blohmer / Ditsch / Fasching / Fehm / Kiechle / Maass / Müller-Schimpfle / Mundhenke / Park-Simon / Rhiem / Rody / Schmidt / Schmutzler / Stickeler / Thomssen / Witzel

- **Version 2022:**

Dall / Ditsch / Gerber / Rhiem

Allgemeine Prinzipien in der Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **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**
- **zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Geburtstag) erkrankt ist**
- **einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau**
- **einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau**
- **zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen**
- **einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. Geburtstag**
- **einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Geburtstag**
- **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).



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

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 2022.1D

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 zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und / oder Eierstockkrebs

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Name Patientin/Patient: Geburtsdatum:

A. Patientin und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines triple-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50/51* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 50/51* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*		3	0
eines Ovarial-Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei der Patientin		2	0
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 50/51* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 50/51* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen		2	0
eines Ovarial-Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
	A		0

B. Mütterliche Linie (incl. Mutter)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50/51* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50/51* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem Angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe mütterliche Linie			B

C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50/51* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50/51* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem Angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-Tuben-primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie			C

D. Der höhere Wert aus B und C

D 0

E. Summe aus A und D = Risiko-Score

A+D 0

Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

Eine Risikobewertung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen

*Diese Einschlusskriterien gelten nur in Kooperation mit den Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs bzw. mit den zertifizierten FBREK-Zentren, die diese im Rahmen der Wissens generierenden Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgaben des EBM.
Version: 11. Januar 2022 (C)
Ärztekammer Westfalen-Lippe,
Deutsche Krebsgesellschaft,
Deutsche Gesellschaft für Senologie,
Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

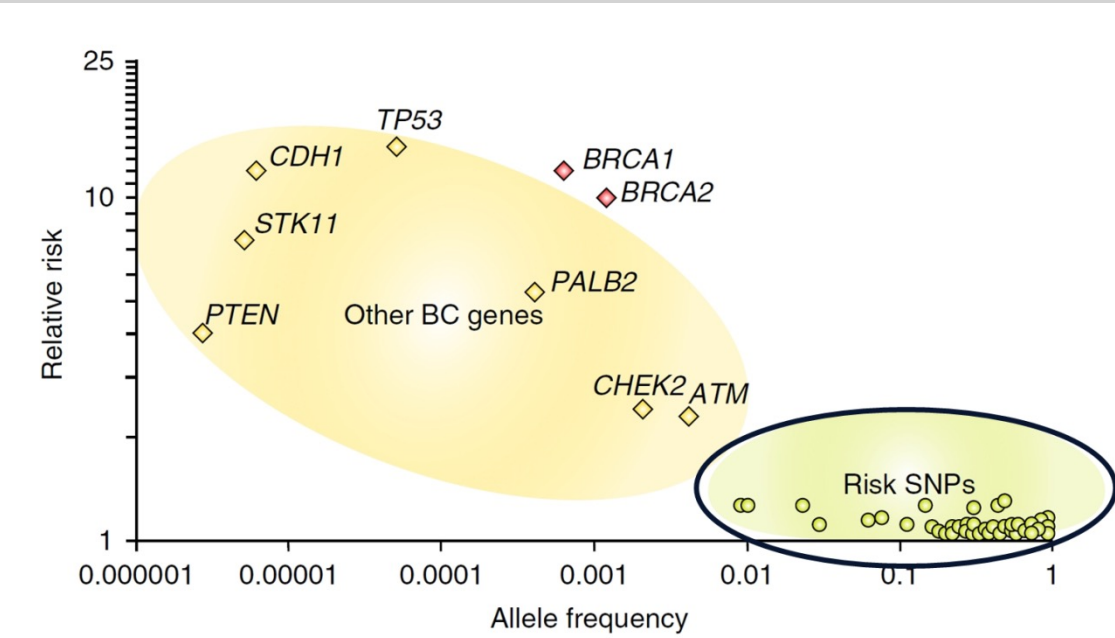
https://www.onkozert.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/checkliste_erbliche_belastung_brust_gyn-210212

online tool provided by the GC-HBOC,
<https://familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de/informationen/downloads/>

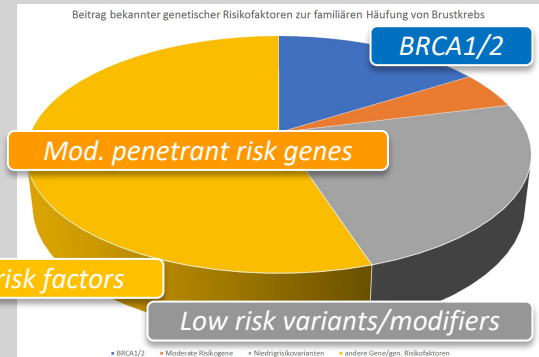
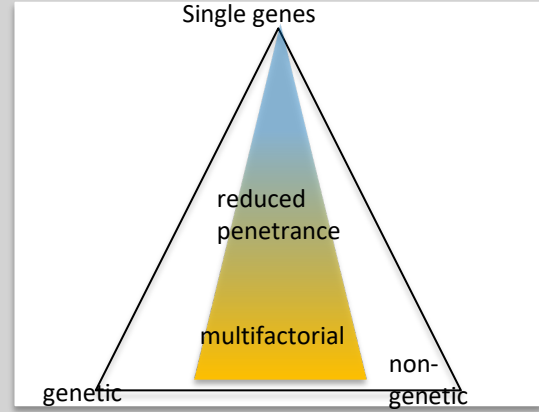
State of research: Relevance of Genetic and non-Genetic Risk Factors

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D



Turnbull et al. (2018). "Cancer genetics, precision prevention and a call to action." *Nature Genetics* 50(9): 1212-1218.



Pathogene Genvarianten mit moderatem bis hohem Erkrankungsrisiko für Brustkrebs

Oxford		
LoE	GR	AGO

Altersabhängige Erkrankungsrisiken für Brustkrebs

- hoch: *BRCA1, BRCA2, PALB2*
- hoch: *CDH1, PTEN, TP53, STK11*
- moderat erhöht: *ATM, CHEK2*
- moderat erhöht: *BARD1, RAD51C, RAD51D*

Klinischer Nutzen* einer genetischen Untersuchung

▪ <i>BRCA1, BRCA2</i>	1b	A	++ ^o
▪ <i>PALB2</i>	3a	B	+ ^o
▪ <i>CDH1, PTEN, TP53, STK11</i>	3b	B	+ ^o
▪ <i>ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C, RAD51D</i>	3a	B	+/- ^o

* Effektivität präventiver Maßnahmen sowie konkurrierende Erkrankungsrisiken bei klinischen Entscheidungen berücksichtigen

^o Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registerdokumentation wird empfohlen.

Breast Cancer Risk Category

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

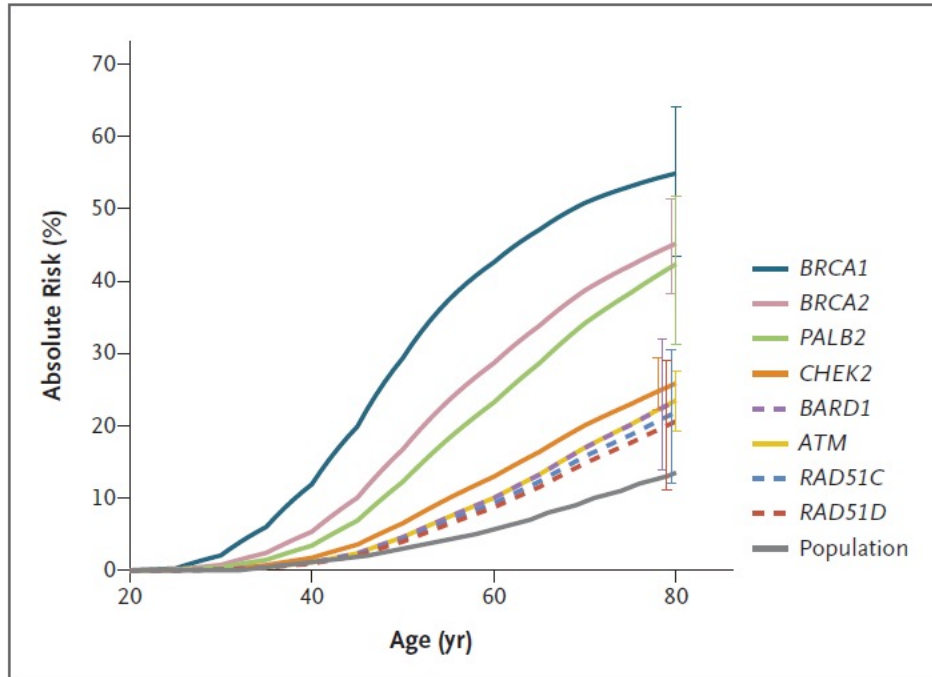
Breast cancer risk category

	Near population risk of breast cancer	Moderate risk of breast cancer	High risk of breast cancer
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	Greater than 17% but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3%	3 to 8%	Greater than 8%

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 2022.1D



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.



Management of Individuals with Germline Variants in PALB2: A Clinical Practice Resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Conclusion:

The recommendations made here have been based on expert opinion using comprehensive literature ascertainment approach, but not systematic review. There is strong evidence that P/LP *PALB2* variants confer a range of breast cancer risks across what is considered moderate to high; consequently, enhanced surveillance and the option of risk-reducing interventions are warranted.

The risk range for this gene underlies the need to move away from compartmentalizing *PALB2* and consider risk to be a continuous variable from high to moderate, influenced by family history, polygenic risk score, and other factors. The same applies to other breast cancer genes.

Changing this paradigm will allow us to move to personalized risk estimates by placing the risk from the P/LP variant in the context of other risk factors and develop strategies to translate this information to enhance medical management. There is reasonable evidence that ***PALB2*** P/LP variants confer a small to moderately increased risk for ovarian cancer that may warrant risk-reducing interventions, albeit their clinical benefit is not sufficiently proven yet with respect to the efficacy of preventive measures to reduce morbidity and mortality. ...

Given the many uncertainties, those at risk for *PALB2*-related cancers, and the health professionals who care for them are encouraged to contribute follow-up data to long term studies, thereby facilitating the generation of prospective cancer risk estimates and the evaluation of prevention measures...

Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD, et al. Management of individuals with germline variants in *PALB2*: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23(8):1416-1423. doi:10.1038/s41436-021-01151-8

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Gegenwärtige klinische Bedeutung weiterer Risikogene



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- 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 wirken multiplikativ, so dass die Analyse multipler Genregionen (Polygener Risiko Score, PRS) zukünftig von klinischer Relevanz ist.

	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	+

* Derzeit sollten moderat penetrante Gene und Niedrigrisikovarianten nur im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien, wie der des Deutschen Konsortiums, untersucht werden, um den klinischen Nutzen zu bewerten.

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 2022.1D

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, nephroblastoma, 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 2022.1D

<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>SMARCA4</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>XRCC2</i>						

Selection of genes:

11 BC (breast cancer) / OC (ovarian cancer) '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

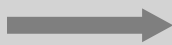
Distinct Genetically Subtypes Defines Distinct Tumor Entities

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 2022.1D

- „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 2022.1D

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 2022.1D

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*

- **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)**



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Nicht-direktive Beratung vor der Durchführung präventiver Maßnahmen

AGO ++

**Berücksichtigung des:
Gendiagnostikgesetzes**

Medizinproduktegesetzes (z. B. Risikokalkulation)

Anwendung von Software zur Risikokalkulation erfordert ein professionelles Training und Erfahrung

Kommunikation von:

absoluten Erkrankungsrisiken in einem überschaubaren Zeitraum

Risiken und Nutzen der intensivierten Früherkennung

Risiken und Nutzen präventiver Maßnahmen

konkurrierenden Risiken, z. B. Rezidiv- / 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 2022.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm*

Oxford

LoE GR AGO

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Früherkennungsprogramm am Beispiel nicht an BC-erkrankter <i>BRCA1/2</i>-Mutationsträgerinnen
 ■ Zum Nachweis früher Tumorstadien <ul style="list-style-type: none"> ■ Ärztliche Tastuntersuchung ≥ 25 Jahre ■ Ultraschall ≥ 25 Jahre ■ Mammographie ≥ 40 Jahre ■ Kernspintomographie ≥ 25 Jahre
 ■ Zur Verbesserung des metastasenfremen Überlebens
 ■ Überlebende nach kindlichen Tumoren mit therapeutischer Radiatio der Brustwand (z. B. M. Hodgkin) | <p>2b B ++</p> <p>halbjährlich</p> <p>halbjährlich</p> <p>1-2 jährlich</p> <p>jährlich</p>
<p>2b B +</p>
<p>2a B ++</p> |
|--|--|

* Das multimodale Früherkennungsprogramm sollte für Frauen mit Mutationsnachweis in Risikogenen und bei erhöhtem rechnerischen Risiko ohne Mutationsnachweis 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 2022.1D

	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

www.ago-online.de

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

Multimodales Nachsorgeprogramm für Frauen mit *BRCA1/2* Mutation nach primärer einseitiger Mammakarzinom-Erkrankung

Oxford

LoE GR AGO

			LoE	GR	AGO
■	Multimodales intensiviertes Nachsorgeprogramm^o				
■	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	+/-*

* bzw. ab Alter bei Erstdiagnose

^o die Nachsorge sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.

Früherkennungsprogramm für Männer mit *BRCA1/2* Mutationen*

Das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs liegt in der männlichen Allgemeinbevölkerung bei 0.1 %. *BRCA1* Mutationsträger haben ein Erkrankungsrisiko für Brustkrebs von 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 →
Krebsfrüherkennungsuntersuchung im Rahmen der Regelversorgung

- | | | | |
|--|---|---|---|
| ■ Für Brustkrebs:
Selbstuntersuchung | 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 2022.1D

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 BRCA1/2 negative families at risk that is, however, lower than in women from BRCA1/2 positive families**
- **Referral to centres of the GC-HBOC or cooperating centres for the evaluation of structured surveillance and 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

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

- reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität ++*
- reduziert die Gesamtmortalität ++*

■ **Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRBM)**

- reduziert die Brustkrebsinzidenz 2b B +*
- reduziert die Mortalität bei *BRCA1* Mutationsträgerinnen*** 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 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO) <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 DGCG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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

Oxford

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) beim metast. MaCa**

PARP-Inhibitor (Her2-negative Karzinome):

- **EBC : Olaparib (bei *gBRCA1/2*-Mutation)***
- **MBC:**
 - *gBRCA1/2*-Mutation
 - **Olaparib**
 - **Talazoparib**
 - **Somatische *BRCA1/2*-Mutation (Keimbahntestung *gBRCA* ist Standard)**
 - **Olaparib**
 - ***PALB2*-Keimbahnmutation**
 - **Olaparib**

LoE	GR	AGO
2a	B	+
3a	B	+
2b	B	+
2b	B	+
1b	B	+
1b	A	++
1b	A	++
2b	B	+/-
2b	B	+/-

EBC: Early Breast Cancer; MBC: Metastatic Breast Cancer; * Einsatz gemäß Studieneinschlusskriterien und Zulassung



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 2022.1D

	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	+**

* Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1.66 % in 5 Jahren) oder nach #Tyrer-Cuzick-Modell (IBIS-II).

** 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.

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

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

