

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Brustkrebsrisiko und Prävention

Brustkrebsrisiko und Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Versionen 2003–2018:**
Schmutzler mit Albert / Blohmer / Fasching / Fehm / Kiechle / Maass / Mundhenke / Riehm / Rody / Schmidt / Schmutzler / Stickeler / Thomssen
- **Version 2019:**
Ditsch / Müller-Schimpfle / Bischoff

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? (1)

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 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Wer sollte auf Mutationen in den Genen *BRCA1/2* und ggf. weiteren Risikogenen getestet werden? (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
- Empfohlene Kriterien mit einer Mutationsnachweisrate < 10% im höheren Lebensalter
 - eigene Erkrankung mit triple-negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahren
 - eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom
 - bei therapeutischer Relevanz (e.g. PARPi)

* Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums 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 ≥ 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 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Checkliste nach gesetzlicher Krankenversicherung (GKV)*

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

Name der Patientin: _____ Geburtsdatum: _____

A. Patientin oder Patient und deren Eltern/Geschwister/Kinder	ggf. Anzahl <small>(0 bis 3 Personen)</small>	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
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-/Tubenkarzinoms 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 (m/f)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Mutter/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/Mutter/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/Mutter/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/Mutter/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/Vater/Neffen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Mutter/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
Summe Patientin und deren Eltern/Geschwister/Kinder	A		<input type="text"/>
B. Weitere mütterliche Linie	Anzahl <small>(0 bis 3 Personen)</small>	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
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-/Tubenkarzinoms 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"/>
Summe weitere mütterliche Linie	B		<input type="text"/>
C. weitere väterliche Linie	Anzahl <small>(0 bis 3 Personen)</small>	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
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-/Tubenkarzinoms 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"/>
Summe weitere väterliche Linie	C		<input type="text"/>
D. Der höhere Wert aus B und C	D		<input type="text"/>
E. Summe aus A und D = Risiko-Score	A+D		<input type="text"/>

Version: 06. Januar 2016 (C) Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Technische Kommission für Chromosomen-Struktur- und -Zusammensetzung

Formularbeleg AEWL108bmk, Version 2.1

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

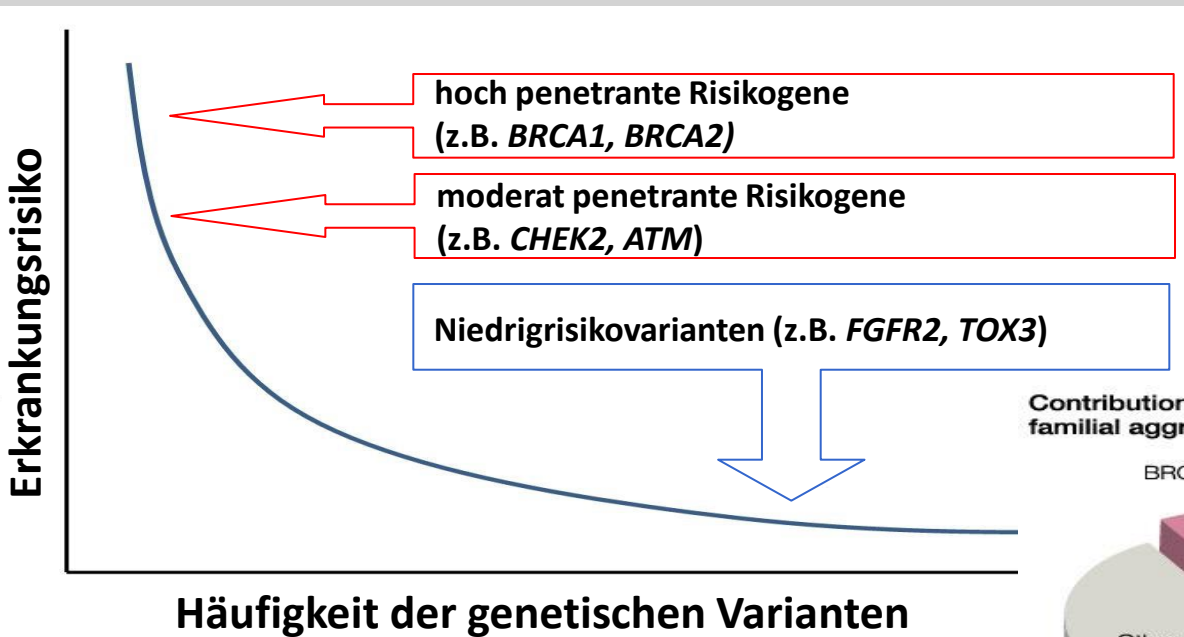
* online tool provided by the Ärztekammer Westfalen-Lippe in cooperation with the GC-HBOC based on the inclusion criteria of the GC-HBOC (Kast et al., J Med Genet 2016;53:465-71)
http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetsicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche_Belastung_V2016-01-06.pdf

Stand der Forschung:

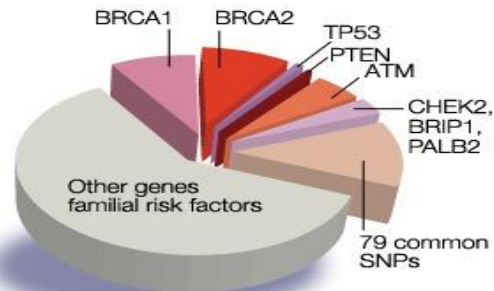
Konzept oligogener Erbgang und genetische Heterogenität

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D



Contribution of known genes to familial aggregation of breast cancer



Brustkrebsrisikogene mit moderatem bis hohem Erkrankungsrisiko

Für folgende Gene liegen Risikokalkulationen unterschiedlich starker Evidenz vor. Der klinische Nutzen muss durch die Effektivität präventiver Maßnahmen belegt sein. OR aus Subgruppenuntersuchungen können nicht auf andere Gruppen übertragen werden.

Klinischer Nutzen einer genetischen Untersuchung von	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ <i>BRCA1</i> (#), <i>BRCA2</i> *	1b	A	++ [°]
■ <i>PALB2</i> (#), <i>CDH1</i> , <i>TP53</i> **	3a	C	+/- [°]
■ <i>ATM</i> , <i>CHEK2</i> , <i>BARD1</i> (#), <i>BRIP1</i> , <i>MSH6</i> , <i>RAD51D</i> ***	3a	C	+/- [°]

* *BRCA1/2* sind Gene mit hohem Risiko. Des Weiteren gibt es Gene mit mittlerer und geringer Risikoerhöhung.

** Hohe OR lassen die Vermutung zu, dass es sich um Gene mit hohem Risiko handelt. Prospektive und altersabhängige Penetranzen liegen noch nicht vor.

*** Diese Gene werden aufgrund der momentanen Datenlage als moderate Risikogene eingestuft.

(#) Diese Gene sind mit einem erhöhten Risiko für triple-negative Mammakarzinome assoziiert.

[°] 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 2019.1D

- Weitere moderat penetrante Genveränderungen und Niedrigrisikovarianten können durch einen oligo- oder polygenen Erbgang übertragen werden.
- Die Penetranz dieser Genveränderungen ist abhängig von der familiären Krebsbelastung und der Eigenanamnese.
- Niedrigrisikovarianten erhöhen das Erkrankungsrisiko nur unwesentlich. Sie scheinen aber multiplikativ zu wirken, so dass die Analyse eines Panels zukünftig von klinischer Relevanz sein kann.
- Derzeit sollten moderat penetrante Gene und Niedrigrisikovarianten daher nur im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien wie der des Deutschen Konsortiums untersucht werden.

- 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 2019.1D

Brustkrebs-Genpanels (z.B.)

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

BROCA gene panel

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

AKT1
ALK
APC
ATM
ATR
AXIN2
BAP1
BARD1
BMPR1A
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CDK4
CDKN2A
CHEK1
CHEK2
CTNNA1
EPCAM
FAM175A
FANCM
FH
GALNT12
GEN1
GREM1
HOXB13
KIF1B
MEN1
MET
MITF
MLH1
MRE11A
MSH2+EPCAM
MSH3
MSH6
MUTYH

NBN
NF1
NTHL1
PALB2
PALLD
PDGFRA
PHOXB2
PIK3CA
PMS2
POLD1
POLE
POT1
PRKAR1A
PRSS1
PTCH1
PTEN
RAD51B
RAD51C
RAD51D
RB1
RECQL
RET
RINT1
RPS20
SDHB
SDHC
SDHD
SLX4
SMAD4
SMARCA4
TP53
TP53BP1
VHL
XRCC2

AMBRY Genetics BreastNext

<http://www.ambrygen.com/tests/breastnext>

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

CEGAT CAN02: Brust- und Ovarialkarzinom

http://www.cegat.de/Tumorerkrankungen_171.html

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

TruSight™ Cancer (Illumina)

http://res.illumina.com/documents/products/5cdatasheets/5cdatasheet_trusight_cancer.pdf

AIP
ALK
APC
ATM
BAP1
BLM
BMPR1A
BRCA1
BRCA2
BUB1B
CDC73
CDH1
CDK4
CDKN1C
CDKN2A
CEBPA
CEP57
CHEK2
CYLD
DDB2
DICER1
DIS3L2
EGFR
EPCAM
ERCC2
ERCC3
ERCC4
ERCC5
EXT1
EXT2
EZH2
FANCA
FANCB
FANCC
FANCD2
FANCE
FANCF

FANCG
FANCI
FANCL
FANCM
FH
FLCN
GATA2
GPC3
HNF1A
HRAS
KIT
MAX
MEN1
MET
MLH1
MSH2
MSH6
MUTYH
NBN
NF1
NSD1
PALB2
PHOX2B
PMS1
PMS2
PRF1
PRKAR1A
PTCH1
PTEN
RAD51C
RAD51D
RB1
RECQL4
RET
RHBDF2
RUNX1

SBDS
SDHAF2
SDHB
SDHC
SDHD
SLX4
SMAD4
SMARCB1
STK11
SUFU
TMEM127
TP53
VHL
WRN
WT1
XPA
XPC

CENTOGENE Breast

<https://www.centogene.com/centogene>

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

MYRIAD myRISK Panel

APC
ATM
BARD1
BMPR1A
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CDK4
CDKN2A
CHEK2
EPCAM
GEM1
MLH1
MSH2
MSH6
MUTYH
NBN
PALB2
PMS2
POLD1
POLE
PTEN
RAD51C
RAD51D
SMAD4
STK11
TP53

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

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

<i>ATM</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>BARD1</i>

Genselektion:

10 BC/OC 'Kerngene' (Daten zur Risikoerhöhung)

5 HNPCC Gene (Lynch)

Weitere Syndrom-assoziierte Gene (z.B. Cowden, Peutz-Jeghers)

19 BC/OC Gene aus wissenschaftlichen Projekten (Validierung im Konsortium)

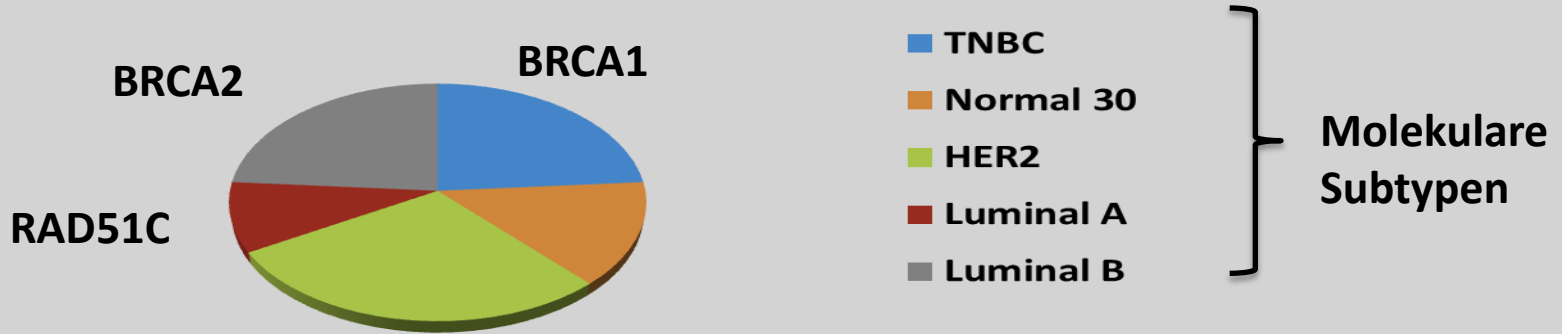
Strategie:

- Validierung in prospektiver Kohorte, ständige Expansion und Verbesserung

Klinische Implikationen: Genotyp/Phänotyp-Korrelation

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D



**Der Genotyp determiniert nicht nur die Erkrankungspenetranz,
sondern auch den klinischen Phänotyp und den Krankheitsverlauf**

Distinkte genetische Subtypen definieren distinkte Tumorentitäten

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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 2019.1D

- „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 ≤ 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)

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

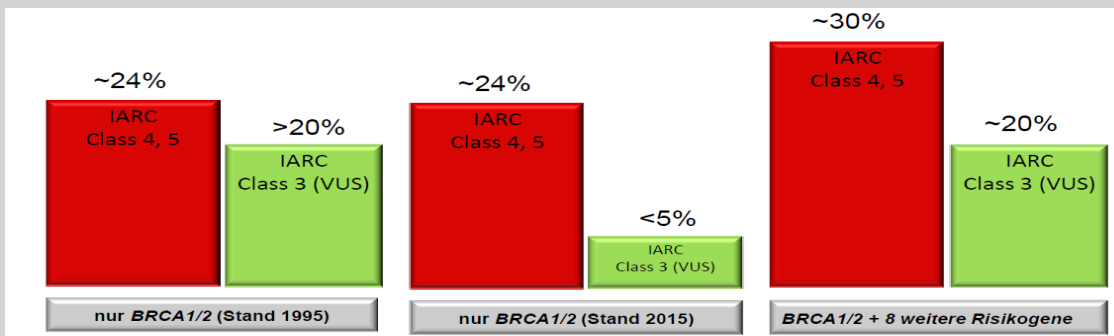
Nur Klasse 4 und 5 Varianten gelten als klinisch relevant.

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.



Reduktion der IARC Klasse 3 Klassifikation in der Deutschen Population durch Forschung des Dt. Konsortiums

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 2019.1D

- **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

- 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

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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 2019.1D

		Oxford		
		LoE	GR	AGO
■	Früherkennungsprogramm bei <i>BRCA</i>-Mutation			
■	Zum Nachweis früher Tumorstadien	2b	B	++
■	Ärztliche Tastuntersuchung > = 25 Jahre	halbjährlich		
■	Ultraschall (im Intervall) > = 25 Jahre	jährlich		
■	Mammographie > = 40 Jahre	1-2 jährlich		
■	Kernspintomographie > = 25 Jahre	jährlich		
■	Zur Verbesserung des metastasenfremen 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 screening including MRI

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- 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

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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
BRCA1-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
BRCA2-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
BRCA1/2 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 15.1	89.6	84.9 to 93.0	89.1	88.5 to 89.6	11.5	10.1 to 13.1

Abbreviations: CI, confidence interval; PPV, positive predictive value

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 2019.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Multimodales intensiviertes lebenslanges Früherkennungsprogramm 				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zum Nachweis früher Tumorstadien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ärztliche Tastuntersuchung > = 25 Jahre ▪ Ultraschall > = 25 Jahre ▪ Mammographie > = 40 Jahre ▪ Kernspintomographie > = 25 Jahre 		2a	B	++
		halbjährlich		
		halbjährlich		
		1–2 jährlich		
		jährlich		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 1.8- bis 3.75-faches Risiko für ein Prostatakarzinom \leq 65 Jahren.

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

Oxford		
LoE	GR	AGO

Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm

- Für Brustkrebsprävention:
Selbstuntersuchung und Watchful waiting*
- Für Prostatakarzinomprävention:
Studienbeteiligung möglich

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 2019.1D

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

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- Eine sekundär Risiko-reduzierende unilaterale oder bilaterale Mastektomie ist ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren nicht indiziert

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+*

* Studienteilnahme empfohlen

Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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

- reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität
- reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität
- reduziert die Gesamtmortalität

- **Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRM)**

- Reduziert die Brustkrebsinzidenz

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO)	2c	B	*
reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität			+/-*
reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität			++*
reduziert die Gesamtmortalität			++*
Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRM)	2a	B	+*

Die RRSO wird nach Abschluss der Familienplanung empfohlen.

Die Ablate nach RRM zeigen eine erhöhte Rate an prämaligen Läsionen.

* **Studienteilnahme empfohlen**

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	+*
2b	B	+*
2b	B	+/-*
2a	B	++*
4	C	+/-**

- **Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO)**
 - reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität
 - reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität
 - reduziert die Gesamtmortalität
(gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz)
- **Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)***
reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität
- **Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz)**
- **Indikationsstellung für PCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen.**
- **Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom**

* 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

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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 2019.1D

Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit vor

- **Brusterhaltende Operation: Adäquate lokale Tumorkontrolle (~10 Jahre Follow-up)**
- **Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards**
- **gBRCA1 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	A	+

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

	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	+ [#]

- Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre
Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN
- Raloxifen für postmenopausale Frauen
Reduktion des invasiven MaCa
- Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen

- # 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)

Risikoreduktion für das ipsi- und kontralaterale Mammakarzinom

Frauen nach Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom

- Tamoxifen*
- Aromatasehemmer*
- GnRHa + Tamoxifen*

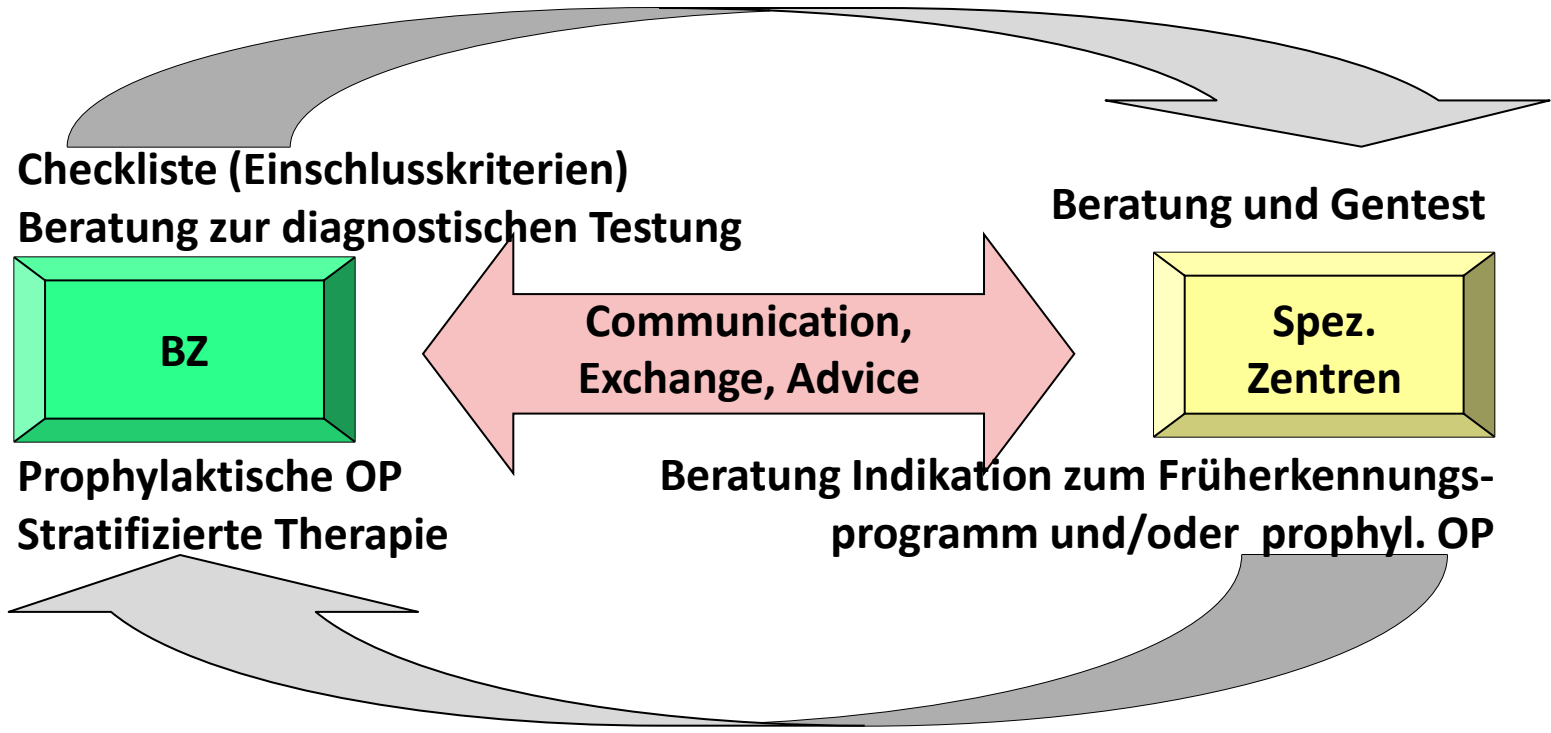
Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	+
1a	A	+
1b	B	+

* 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 2019.1D



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