

Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs

Brustkrebsrisiko und Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Brustkrebsrisiko und Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

- **Versionen 2003–2016:**
**Schmutzler with Albert / Blohmer / Fehm /
Kiechle / Maass / Mundhenke / Rody /
Schmidt / Stickeler / Thomssen**

- **Version 2017:**
Schmutzler / Fasching

Allgemeine Prinzipien in der Prävention

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

- **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)

Wer sollte auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 getestet werden?

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 vor dem 51. Lebensjahr (LJ) erkrankt ist
- mindestens einer 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. LJ
- mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 36. LJ
- mindestens ein an Brustkrebs erkrankter Mann und mindestens ein/e weitere/r Erkrankte/r an Brust- oder Eierstockkrebs

Empfohlene Kriterien mit einer Mutationsnachweisrate <10% im höheren Lebensalter

- eigene Erkrankung mit tripel negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahren
- eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom

*Einschlusskriterien (EK) des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von ca. 25.000 Familien, getestet bis 2015; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer 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.

Checkliste nach gesetzlicher Krankenversicherung (GKV)*

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

8350379533 Checkliste 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>(Bitte ankreuzen)</small>	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1	1	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einem Patienten (incl.)	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Vätern/Neffen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Müttern/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Patientin und deren Eltern/Geschwister/Kinder	A <input type="text"/>		
B. Weitere mütterliche Linie	Anzahl <small>(Bitte ankreuzen)</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	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	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	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	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe weitere mütterliche Linie	B <input type="text"/>		
C. weitere väterliche Linie	Anzahl <small>(Bitte ankreuzen)</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	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	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	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	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	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	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> >7 A+D <input type="text"/>		

Version: 06. Januar 2016 (© Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erläuterung und Epidemiologie) Formelabgabe: GKV, Hübner, Version 2.1

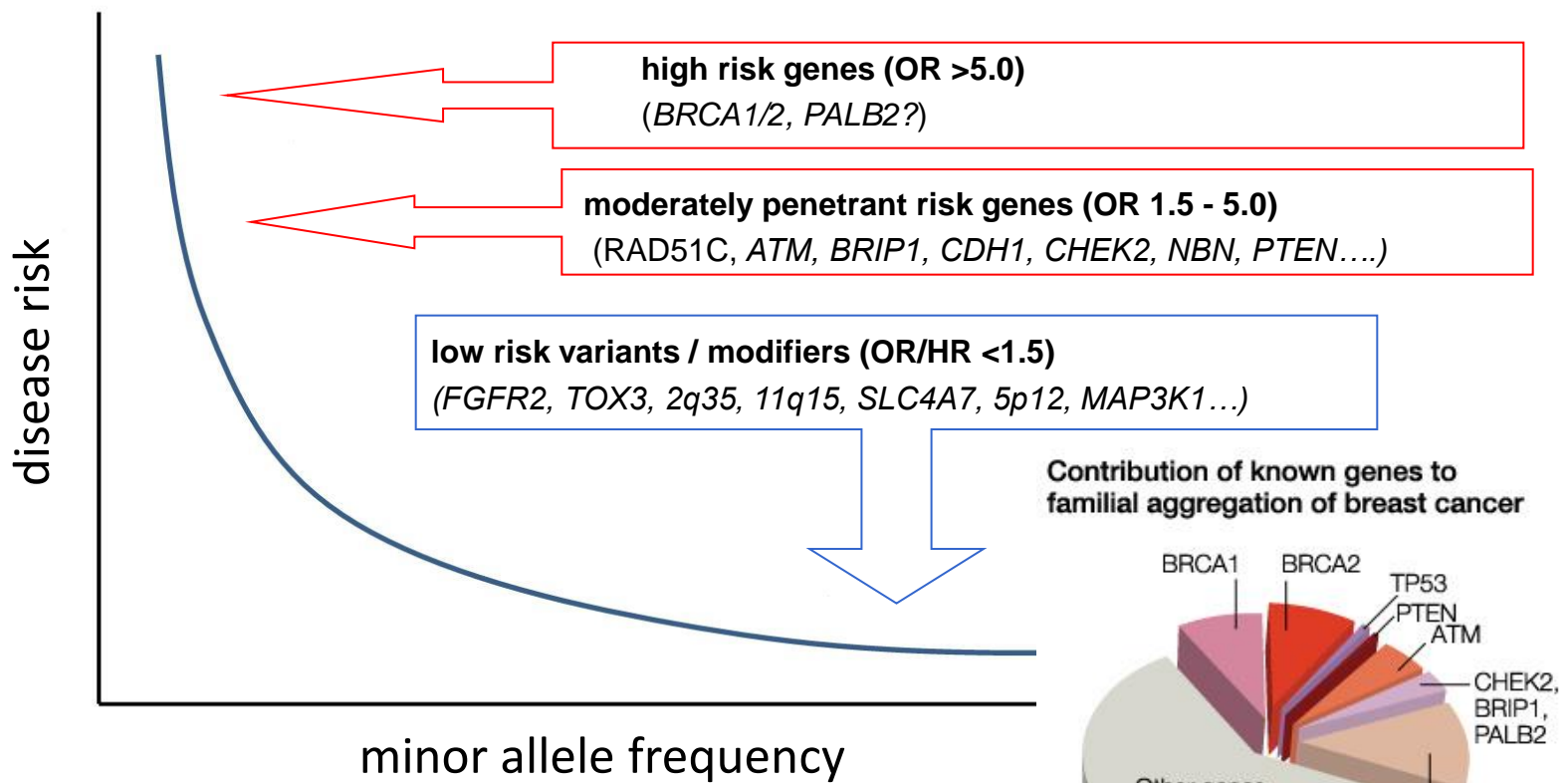
www.ago-online.de

*online tool provided by the Ärztekammer Westfalen-Lippe in cooperation with the GC-HBOC based on the inclusion criteria of the GC-HBOC, http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche_Belastung_V2016-01-06.pdf

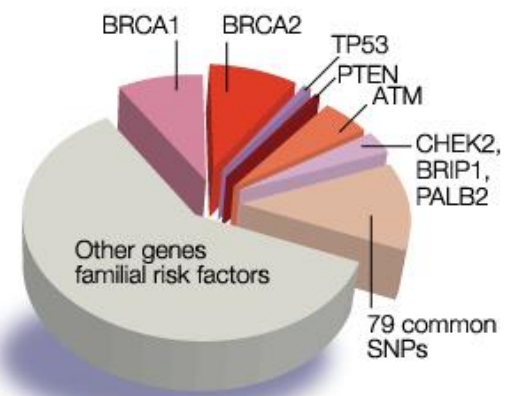
Stand der Forschung: Oligogenetischer Erbgang und genetische Heterogenität

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D



Contribution of known genes to familial aggregation of breast cancer



Brustkrebsrisikogene mit hohem* Erkrankungsrisiko

Beurteilt werden nur Gene mit einer Mutationsfrequenz von mindestens 0,5% in Brustkrebspopulationen.

	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ BRCA1, BRCA2	2a	A	++
➤ PALB2	3a	B	+/-
➤ ATM**	3a	C	-
➤ CHEK2**	3a	C	-

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

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

Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registern wird dringend empfohlen.

Nicht BRCA-assoziierte erbliche Krebs syndrome mit erhöhtem Brustkrebsrisiko

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

Guidelines Breast
Version 2017.1

www.ago-online.de

Further
Information

References

Syndrome	Gene Alteration	Lifetime Risk BC
Li Fraumeni	p53	~ 50 % ¹
Cowden	PTEN	~ 25 % ²
Hereditary diffuse gastric cancer syndrome	CDH1	~40-50 % (lobular) ³
Peutz-Jeghers Syndrome	STK11/ LKB1	~45-50 % ⁴ Ovary: ~20 % Cervix: ~10 % Uterus: ~10 %
Lynch	mismatch repair MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	up to twofold increased risk compared to general population ⁵ Endometrial: ~ 25-60 % Ovary: up to 25 %
Ataxia telangiectasia (AT-Syndrome)	ATM	20-40 % ⁶
Franconi Anämie	RAD51C / D PALB2	Ovary: ~ 10 % ^{7,8} > 30 % ⁹
Nijmegen-Breakage Syndrome	NBN	20-30 % ^{10,11} for slavic founder mutation 657del5

Empfehlung: genetische Beratung: GCP

Klinisch nicht validierte Brustkrebs-Genpanels

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

www.ago-online.de

Further
Information

References

BROCA 40 gene panel (cross-cancer, <http://web.labmed.washington.edu/tests/genetics/BROCA>)

APC
ATM
ATR
BAP1
BARD1
BMPR1A
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CDK4
CDKN2A
CHEK1
CHEK2
EPCAM
FAM175A
GALNT12
GEN1
GREM1
HOXB13
MLH1
MRE11A
MSH2
MSH6
MUTYH
NBN
PALB2
PMS2
PRSS1
PTEN
RAD50
RAD51
RAD51C
RAD51D
RET
SMAD4
STK11
TP53
TP53BP1
VHL
XRCC2

AMBRY Genetics BreastNext (16 genes) <http://www.ambrygen.com/tests/breastnext>

ATM
BARD1
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CHEK2
MRE11A
MUTYH
NBN
PALB2
PTEN
RAD50
RAD51C
STK11
TP53

CEGAT CAN02: Brust- und Ovarialkarzom (30 genes) http://www.cegat.de/Tumorerkrankungen_171.html

ATM
BARD1
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CHEK2
EPCAM
FANCA
FANCC
FANCD2
FANCE
FANCF
FANGC
MEN1
MLH1
MRE11A
MSH2
MSH3
MSH6
NBN
PALB2
PMS1
PMS2
PTCH1
PTEN
RAD50
RAD51C
STK11
TP53

TruSight™ Cancer (Illumina) [http://res.illumina.com/documents/products/products%5Cdatabasesheet_trusight_cancer.pdf](http://res.illumina.com/documents/products/products%5Cdatabases%5Cdatabasesheet_trusight_cancer.pdf)

AIP
ALK
APC
ATM
BAP1
BLM
BMPR1A
BRCA1
BRCA2
BRIP1
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
FANGC
FANCI
FANCL
FANCM
FH
FLCN
GATA2
GPC3
HNF1A

HRAS
KIT
MAX
MEN1
MET
MLH1
MSH2
MSH6
MUTYH
NBN
NF1
NF2
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
TSC1
TSC2
VHL
WRN
WT1
XPA
XPC

CENTOGENE BC/OC panel (16 genes) <https://www.centogene.com/centogene>

ATM
BARD1
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CHEK2
MRE11A
MSH6
NBN
PALB2
PTEN
RAD51
RAD51C
STK11
TP53

MYRIAD myRISK Panel (25 genes)

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

TruRisk[®] BC/OC Genpanel (34 Gene) des Dt. Konsortiums

ATM <i>core gene</i>	BRCA1 <i>core gene</i>	BRCA2 <i>core gene</i>	CDH1 <i>core gene</i>	CHEK2 <i>core gene</i>	NBN <i>core gene</i>	PALB2 <i>core gene</i>	RAD51C <i>core gene</i>
RAD51D <i>core gene</i>	TP53 <i>core gene</i>	MLH1 <i>Lynch syndrome</i>	MSH2 <i>Lynch syndrome</i>	MSH6 <i>Lynch syndrome</i>	PMS2 <i>Lynch syndrome</i>	EPCAM <i>Lynch syndrome</i>	19 weitere Forschungsgene

Genselektion: **10 BC/OC 'Kerngene'** (Daten zur Risikoerhöhung)
 5 HNPCC Gene
 19 BC/OC wiss. Gene (Validierung im Konsortium)

Strategie:

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

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

www.ago-online.de

Further
Information

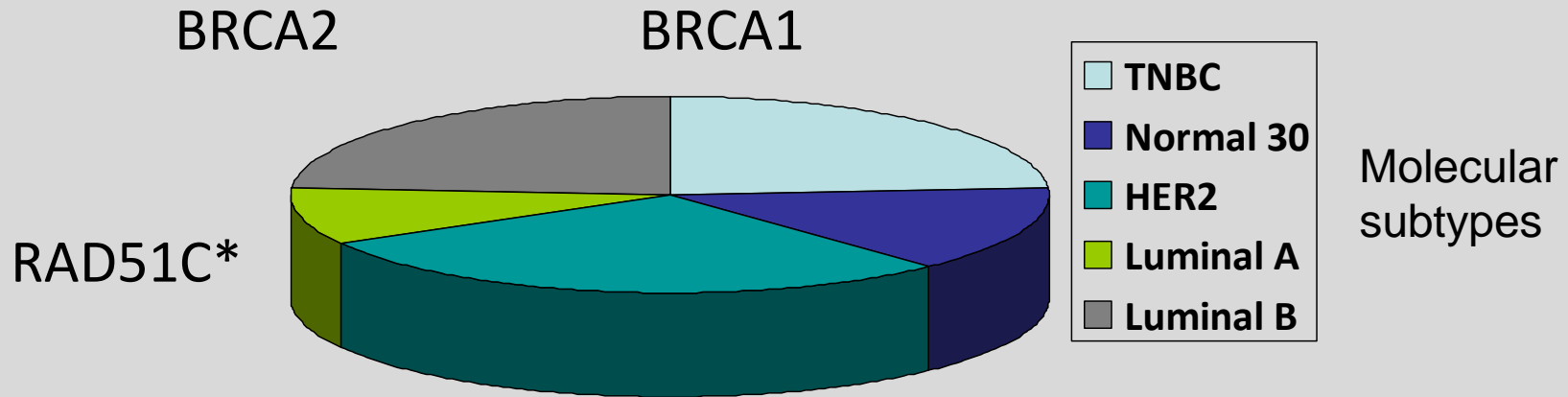
References

Klinische Implikationen:

Genotyp/Phenotyp-Korrelation

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D



*Meindl et al. Nat. Genet 2010

Gevensleben et al. 2014

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

Genetisch definierte Subtypen sind distinkte Tumorentitäten

Distinkte genetische Subtypen weisen distinkte klinische Merkmale auf. Daher sollten vor der Einführung klinischer Maßnahmen folgende Fragen geklärt werden:

- Krankheitspenetranz?
- Histologische Charakteristika?
- Sensitivität der Screening-Verfahrens?
- Besseres Überleben bei früher Diagnosestellung?
- Natürlicher Krankheitsverlauf?
- Ansprechen auf Antitumorthherapie?

➔ **Genotyp-Phenotyp-Korrelationen müssen bekannt sein**

VUS: Probleme und Fragen

- „Eine **Variante unklarer Signifikanz (VUS)** ist eine genetische Variante, deren klinische Relevanz nicht bekannt ist.“ (Plon et al. Hum Mutat 2008)
- Die meisten VUS sind selten (≤ 3 , $>80\%$)
- Es sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, e.g. Spleißanalysen, funktionelle Analysen, Segregationsanalysen, co-occurrence Analysen, große Fall/Kontrollstudien
- *in silico* Vorhersageprogramme (e.g. PolyPhen2, SIFT, Mutation taster) sind für die klinische Entscheidungsfindung nicht adäquat bzw. nicht ausreichend
- Die Klassifikation der Sequenzvarianten sollte entsprechend der IARC Klassifikation erfolgen
- Die VUS Klassifikation und klinische Entscheidungsfindung sind bisher nicht standardisiert

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 2017.1

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 of no clinical significance	< 0.001

Nur Klasse 4 und 5 Varianten gelten als klinisch relevant

www.ago-online.de

Further Information

References

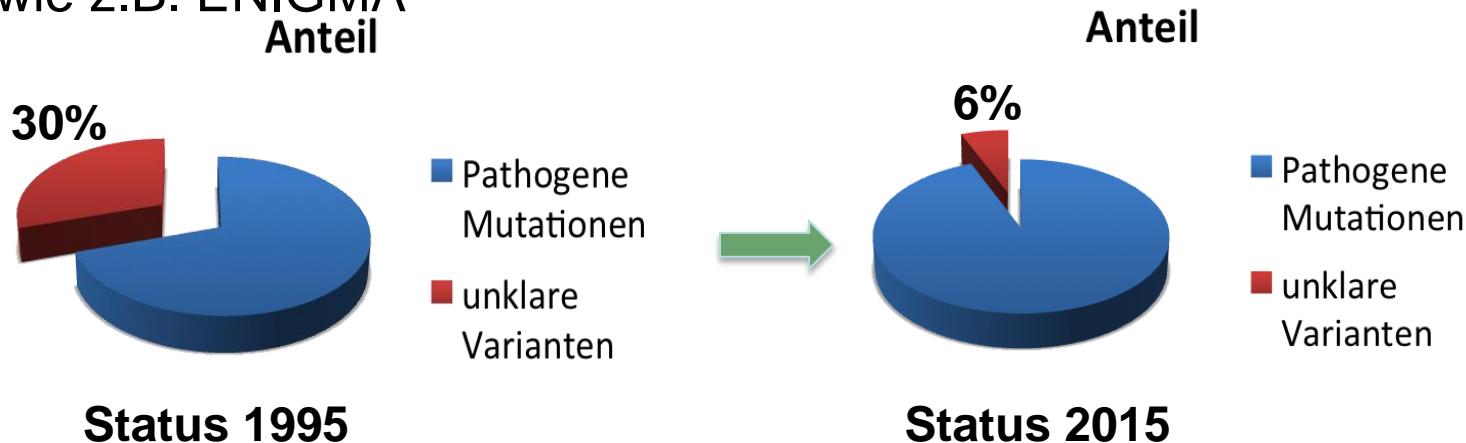
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Klassifikation der IARC Klasse 3 Varianten

erfordert weitere Informationen und Analysen, z.B.

- Ko-aufretens Daten von großen Datenbanken
- Segregationsanalysen
- Funktionsanalysen etc.

Sollten zusammengeführt werden in großen Studiengruppen wie z.B. ENIGMA



Verbesserung der IARC Klasse 3 Klassifikation in der Deutschen Population durch das Dt. Konsortium

Voraussetzungen für die Einführung neuer prädiktiver oder diagnostischer genetischer Marker

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

- Das Risikokollektiv ist durch klinisch-anamnestische Risikokriterien eindeutig identifizierbar
- Der positive prädiktive Wert der Risikokriterien im Hinblick auf das Vorliegen des genetische 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

www.ago-online.de

Further
Information

References

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
<http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/querschnittsthema-risiko-adaptierte-krebsfrueherkennung.html>

Gegenwärtige klin. Bedeutung weiterer Risikogene



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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Weitere moderate und niedrig penetrante Gene und Allele werden vermutlich durch einen oligo- oder polygenen Erbgang übertragen

Moderate Risikogene sind selten mutiert und scheinen mit spezifischen Tumorsubtypen assoziiert zu sein

Niedrigrisikovarianten erhöhen das Risiko nur unwesentlich. Sie scheinen aber multiplikativ zu wirken, sodass die Analyse eines Panels zukünftig von klinischer Relevanz werden kann.

Derzeit sollten moderate und niedrig penetrante Gene und Allele daher nur im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien wie der des deutschen Konsortiums untersucht werden.

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Genetische Analyse von moderaten Risikogenen e.g. Genpanel	3b	B	+/-
➤ Genet. Analyse von Niedrigrisikoallelen	3b	D	--
➤ Zuweisung an spezialisierte Zentren des Konsortiums oder kooperierende Zentren	5	D	+

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Nicht-direktive Beratung vor der Durchführung präventiver Maßnahmen

Oxford / AGO

LoE / GR

GCP C ++

- **Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes**
- **Berücksichtigung des Medizinproduktegesetzes, e.g. Risikokalkulation mittels Software-Programmen erfordert ein professionelles Training und Erfahrung**
- **Kommunikation absoluter Risiken in einem überschaubaren Zeitraum**
- **Kommunikation konkurrierender Risiken, e.g. Rezidiv- und Metastasierungsrisiko im Vergleich zum Zweitkarzinomrisiko bei bereits erkrankten Frauen**
- **Angemessene Bedenkzeit vor prophylaktischen Operationen**

Definition von Frauen mit moderatem und hohem Erkrankungsrisiko

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Oxford / AGO LOE / GR

- | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mutation in den Genen BRCA1, BRCA2
 ➤ Erhöhtes Risiko (Mutationsrisiko $\geq 10\%$ ODER Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ ODER verbleibendes Lebenszeitrisiko $\geq 30\%$) mit einem validierten Berechnungs-Algorithmus
 ➤ Überlebende nach kindlichen Tumoren mit therapeutischer Radiatio der Brustwand (z.B. M. Hodgkin)
 ➤ *Cave/Problem: Aktuelle Risikoprädiktionsprogramme sind möglicherweise nicht ausreichend validiert. | <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top; padding-bottom: 20px;">1a</td> <td style="vertical-align: top; padding-bottom: 20px;">A</td> <td style="vertical-align: top; padding-bottom: 20px;">++</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding-bottom: 20px;">2b</td> <td style="vertical-align: top; padding-bottom: 20px;">B</td> <td style="vertical-align: top; padding-bottom: 20px;">+</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">2a</td> <td style="vertical-align: top;">B</td> <td style="vertical-align: top;">++</td> </tr> </table> | 1a | A | ++ | 2b | B | + | 2a | B | ++ |
| 1a | A | ++ | | | | | | | | |
| 2b | B | + | | | | | | | | |
| 2a | B | ++ | | | | | | | | |

Multimodales Früherkennungsprogramm bei Frauen mit BRCA1/2 Mutation*

Oxford / AGO
LOE / GR

➤ Multimodales intensiviertes lebenslanges Früherkennungsprogramm

➤ Zum Nachweis früher Tumorstadien

2a **B** **++**

- | | | |
|------------------------------|------------|--------------|
| ➤ Ärztliche Tastuntersuchung | >=25 Jahre | halbjährlich |
| ➤ Ultraschall | >=25 Jahre | halbjährlich |
| ➤ Mammographie | >=40 Jahre | 1-2jährlich |
| ➤ Kernspintomographie | >=25 Jahre | jährlich |

➤ Zur Verbesserung des metastasenfrien Überlebens

3a **B** **+**

*Die Früherkennung sollte in ein Qualitätssicherungsprogramm eingebettet sein, das die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umfasst.

Multimodales Nachsorgeprogramm für das kontralaterale Mammakarzinom bei Frauen mit BRCA1/2 Mutation nach primärer Mammakarzinom-Erkrankung*

Oxford / AGO
LOE / GR

- **Multimodales intensiviertes lebenslanges Früherkennungsprogramm**
- **Zum Nachweis früher Tumorstadien**

	2a	B	++
➤ Ärztliche Tastuntersuchung	>=25 Jahre	halbjährlich	
➤ Ultraschall	>=25 Jahre	halbjährlich	
➤ Mammographie	>=40 Jahre	1-2jährlich	
➤ Kernspintomographie	>=25 Jahre	jährlich	
- **Zur Mortalitätsreduktion**

	4	C	+/-*
--	----------	----------	-------------

*Die Nachsorge sollte in ein Qualitätssicherungsprogramm eingebettet sein, das die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umfasst.



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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Früherkennungsprogramm für Männer mit BRCA Mutationen*

BRCA1 Mutationsträger haben ein nahezu normales Erkrankungsrisiko für Brustkrebs und ein 1.8-4.5-faches Risiko für ein Prostatakarzinom $\leq 65y$.

BRCA2 Mutationsträger haben ein 5-7% Lebenszeitrisiko für Brustkrebs und ein 2,5- bis 8,6-faches Risiko für ein Prostatakarzinom $\leq 65y$.

Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm

➤ **Für Brustkrebsprävention:**

Selbstuntersuchung und Watchful waiting

**Oxford / AGO
LoE / GR**

5 D +

➤ **Für Prostatakarzinomprävention:**

Studienbeteiligung möglich

3b C +

*Das Früherkennungsprogramm sollte an den Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC) oder kooperierenden Zentren durchgeführt werden.

*Die Nachsorge sollte in ein Qualitätssicherungsprogramm eingebettet sein, das die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umfasst.

Modifizierte Früherkennungsprogramm bei Frauen aus BRCA-neg. 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 2017.1D

Rationale:

- **Erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen nach Mantelfeldbestrahlung wegen Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter (8-18 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**

www.ago-online.de

Further
Information

References

Chirurgische Prävention

Oxford / AGO
LoE / GR

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

2a **B** **+***

Chirurgische Prävention bei gesunden BRCA1/2 Mutationsträgerinnen



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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Oxford / AGO
LOE / GR

- **Prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO)**
- Reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität
- Reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität
- Reduziert die Gesamtmortalität
2c B ++*
- **Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie (RRM)** **2c B +***
- Reduziert die Brustkrebsinzidenz

Die PBSO wird nach Abschluss der Familienplanung empfohlen

Die Ablate nach PBM zeigen eine erhöhte Rate an prämaligen Läsionen

* **Studienteilnahme empfohlen**

Risiko-reduzierende Interventionen bei erkrankten BRCA1/2 Mutation Trägerinnen



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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bilaterale Salpingo-Oophorectomy (RR-BSO) reduziert OvCa Inzidenz und Mortalität reduziert Brustkrebsmortalität reduziert Gesamtmortalität (gegensätzlich Ergebnisse bezgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz) 	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kontralaterale Mastektomie (PBM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität 	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tamoxifen (reduziert kontralat. BrCa inzidenz) 	2b	B	+/-*
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Indikationsstellung für PBM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen 	2a	B	++*

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, **Studienteilnahme empfohlen**

Improved Overall Survival After Contralateral Risk-reducing Mastectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers

Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis.

Heemskerk-Gerritsen BA1, 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+

Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit vor

Oxford / AGO
LOE / GR

- **Brusterhaltende OP:**
Adäquate lokale Tumorkontrolle (~10 Jahre Follow-up) **2a B +**
- **Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards** **3a B +**
- **gBRCA1 Mutationsstatus ist ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Chemotherapie bei TNBC** **2b B +**
- **Carboplatin (vs. Docetaxel) bei metastasiertem Mammakarzinom** **2b^a B +**
- **PARP-Inhibitoren bei metastasiertem Mammakarzinom** **2a B +/-***

+ Gesamtprognose muss berücksichtigt werden

* Studienteilnahme empfohlen

Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

Oxford / AGO
LOE / GR

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre
Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN ➤ Raloxifen für postmenopausale Frauen
Reduktion des invasiven MaCa ➤ Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen | <hr style="border: 1px solid green;"/> <p>1a A +*</p> <p>1b A +*</p> <p>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.

***Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1.66% in 5 Jahren)**

Risikoreduktion für das ipsi- und kontralaterale Mammarkarzinom

Frauen nach Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom

➤ **Tamoxifen***

➤ **Aromatasehemmer***

➤ **GnRHa + Tamoxifen***

**Oxford / AGO
LOE / GR**

1a A +

1a A +

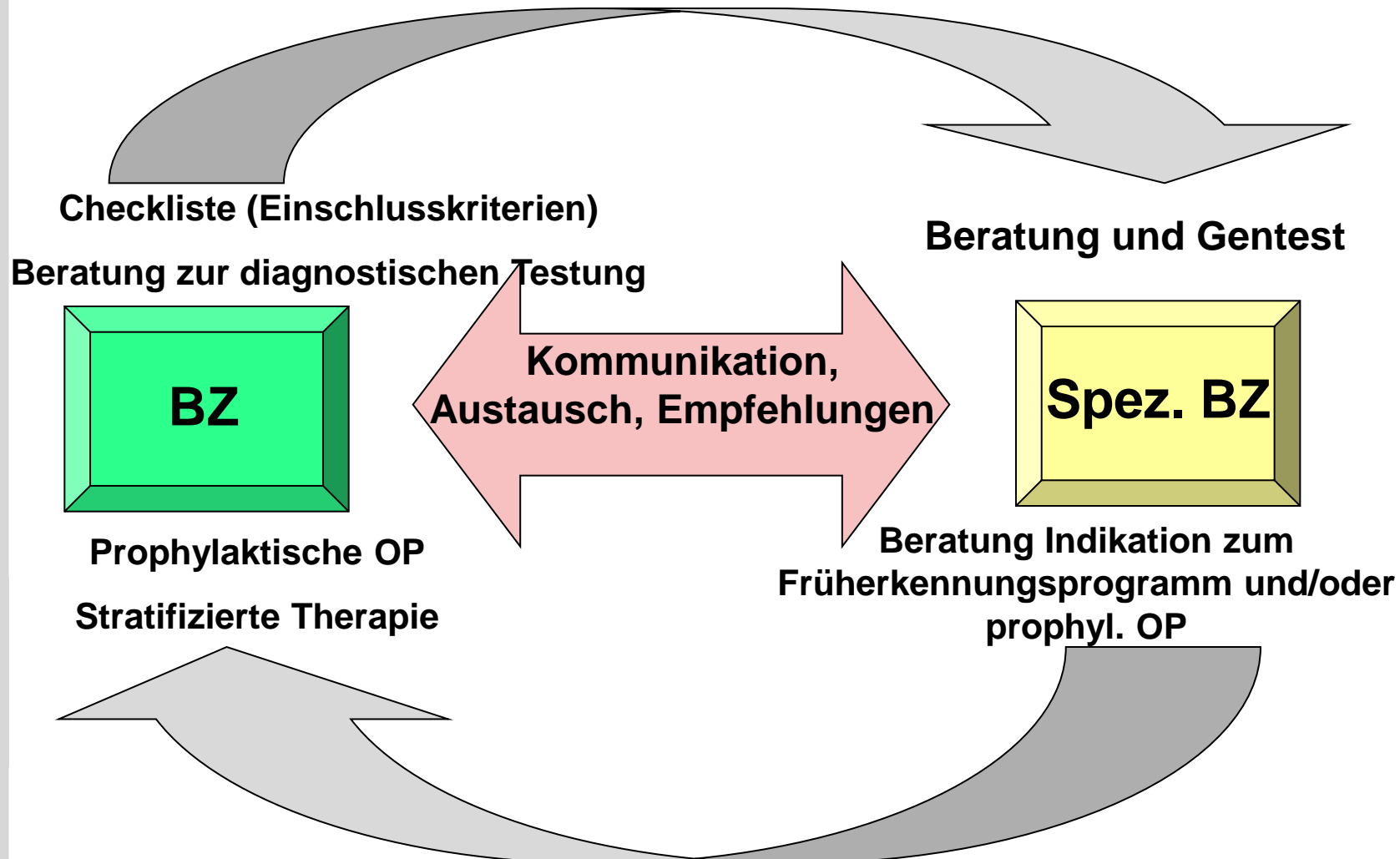
1b B +

***Nur für das HR positive sporadische MaCa belegt**

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

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D



www.ago-online.de

Further
Information

References

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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