

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention

[www.ago-online.de](http://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 2024.1D

- **Versionen 2003–2023:**  
**Albert / Bischoff / Blohmer / Dall / Ditsch / Fasching / Fehm / Gerber / Kiechle / Maass / Müller-Schimpfle / Mundhenke / Park-Simon / Rhiem / Rody / Schmidt / Schmutzler / Schütz / Stickeler / Thomssen / Witzel**
- **Version 2024:**  
**Gluz / Untch**

# gBRCA-Diagnostik mit therapeutischer Konsequenz

**Oxford LoE: 1b    GR: A    AGO: ++**

**gBRCA-Testung bei therapeutischer Konsequenz (unabh. von der  
familiären Risikokonstellation)**

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

# Therapie des *Keimbahnmutations*-assoziierten Mammakarzinoms



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

|  | Oxford                   |                      |                            |
|--|--------------------------|----------------------|----------------------------|
|  | LoE                      | GR                   | AGO                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Brusterhaltende Therapie nach den allgemeinen Standards (adäquate lokale Tumorkontrolle in Langzeitbeobachtungen, Follow-up ca. 10 Jahre)</li> </ul>  | 2a                       | B                    | +                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards                             <ul style="list-style-type: none"> <li><i>gBRCA1/2</i> Mut. sind prädiktiv für Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie bei eTNBC</li> <li><i>gBRCA1/2</i> Mut. sind prädiktiv für Carboplatin-Effekt (vs. Docetaxel) beim mBC</li> </ul> </li> </ul>  | 3a<br>2b<br>1b           | B<br>B<br>B          | +<br><br>                  |
| <b>PARP-Inhibitor (HER2-negative Karzinome):</b>   |                          |                      |                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>eBC high-risk                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Olaparib (bei <i>gBRCA1/2</i>-Mutation)*</li> </ul> </li> <li>mBC                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Olaparib, Talazoparib bei <i>gBRCA1/2</i>-Mutation (Keimbahnmutation)</li> <li>Olaparib bei <i>sBRCA1/2</i>-Mutation (somatische Mutation)</li> <li>Olaparib bei <i>PALB2</i>-Keimbahnmutation</li> </ul> </li> </ul> | 1b<br><br>1b<br>2b<br>2b | A<br><br>A<br>B<br>B | ++<br><br>++<br>+/-<br>+/- |

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

# 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 unabhängig vom Alter
- zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen (eine Erkrankung vor dem 51. Geburtstag)  
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 (eine vor dem 51. Geburtstag)
- einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Geburtstag
- einem Mann erkrankt an Brustkrebs

\* Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von 21 401 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation bei  $\geq 10\%$ . Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden (inklusive populations-basierter Untersuchungen).

# Indikation für eine genetische Testung in den Genen *BRCA 1/2* und ggf. weiteren Risikogenen (Teil 2 von 2 – Testung nach Familienanamnese )

Oxford LoE: 2b    GR: B    AGO: ++

## ■ Weitere empfohlene Kriterien

- Eigene Erkrankung mit triple-negativem Brustkrebs mit Erkrankungsalter vor dem 60. Geburtstag
- Eigene Erkrankung mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag
- Bei therapeutischer Relevanz (z. B. PARPi; nur *gBRCA1* und *gBRCA2*; ggf. *gPALB2*)

# Erweiterte Indikation für eine genetische Untersuchung in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PALB2*, *CDH1*, *PTEN*, *STK11* und ggf. weiteren Risikogenen

## Eine genetische Untersuchung kann auch durchgeführt werden bei

- Erkrankungsalter  $\leq 65$  Jahre ohne fam. Anamnese
- Triple-negativer Histologie und Erkrankungsalter  $> 60$  Jahre, insbesondere bei Vorhandensein eines weiteren Mammakarzinoms in der Familie (unabhängig vom Erkrankungsalter)
- Invasiv lobulärer Histologie und Vorhandensein von diffusem Magenkarzinom in der Familie
- Vorhandensein von weiteren Fällen von Pankreaskarzinomen und Hochrisiko-Prostatakarzinomen in der Familie
- Personen der Ashkenazi-jüdischer Abstammung

Cave: hohe Anzahl von VUS, erniedrigte Penetranz



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# 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 2024.1D

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        |
| <b>Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern</b>  |          |            |          |
| 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        |
|   | <b>A</b> |            | <b>0</b> |

### 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        |
| <b>Summe mütterliche Linie</b>  |          |            |          |
|   | <b>B</b> |            | <b>0</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        |
| <b>Summe väterliche Linie</b>   |          |            |          |
|   | <b>C</b> |            | <b>0</b> |

### 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 Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores  $\geq 3$  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 Wissen generierenden Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgaben des EBM.  
Version: 11. Januar 2022 (C)  
Ärztammer Westfalen-Lippe,  
Deutsche Krebsgesellschaft,  
Deutsche Gesellschaft für Senologie,  
Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

## Online Tool zur Checkliste Familiärer Brust- und Eierstockkrebs:



Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.



# Risikoabschätzung für syndromassoziierte Mammakarzinome (non-BRCA)

Oxford

| LoE | GR | AGO |
|-----|----|-----|
| 2b  | B  | ++  |

## Eigen- und Familienanamnese über mindestens drei Generationen (mit Angabe des Ersterkrankungsalters)

- **Typische Erkrankungen:**
  - Mamma- und Ovarialkarzinom
- **Weitere Erkrankungen, insbesondere:**
  - Pankreas-, Schilddrüsen-, Kolorektal-, Magenkarzinom, hepato-biliäres und urogenitales Karzinom, Melanom, Osteosarkom, Leukämie, Lymphom, Lungenkarzinom
  - Nierenzellkarzinom
  - Hodenkarzinom
  - Endometriumkarzinom
  - Prostatakarzinom



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# 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 2024.1D

| 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  |

# 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 2024.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Gegenwärtige klinische Bedeutung weiterer Risikogene

- Moderat penetrante Genveränderungen und Niedrigrisikovarianten können oligo- oder polygen einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben.
- Penetranz dieser Genveränderungen abhängig von der eigenen und familiären Krebsbelastung.
- Einzelne Niedrigrisikovarianten erhöhen das Erkrankungsrisiko nur unwesentlich. Sie wirken multiplikativ; Analyse multipler Genregionen (Polygener Risiko Score, PRS)

|  | Oxford |    |     |
|--|--------|----|-----|
|  | LoE    | GR | AGO |
| ▪ Analyse von moderaten Risikogenen z. B. Genpanel               | 1b     | B  | +   |
| ▪ Analyse von Niedrigrisikovarianten (Polygenic risk score, PRS) | 2b     | B  | +*  |
| ▪ Zuweisung an spezialisierte Zentren                            | 5      | D  | +   |

\* Derzeit sollten moderat penetrante Gene und Niedrigrisikovarianten nur im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien untersucht werden.

# Pathogene Genvarianten mit moderatem bis hohem Erkrankungsrisiko für Brustkrebs

Oxford

LoE

GR

AGO

## Erkrankungsrisiken für Brustkrebs

- hoch und häufig: *BRCA1, BRCA2, PALB2*
- hoch und selten: *CDH1, PTEN, TP53, STK11*
- moderat und selten: *ATM, CHEK2*
- moderat erhöht: *BARD1, NF1, RAD51C, RAD51D*

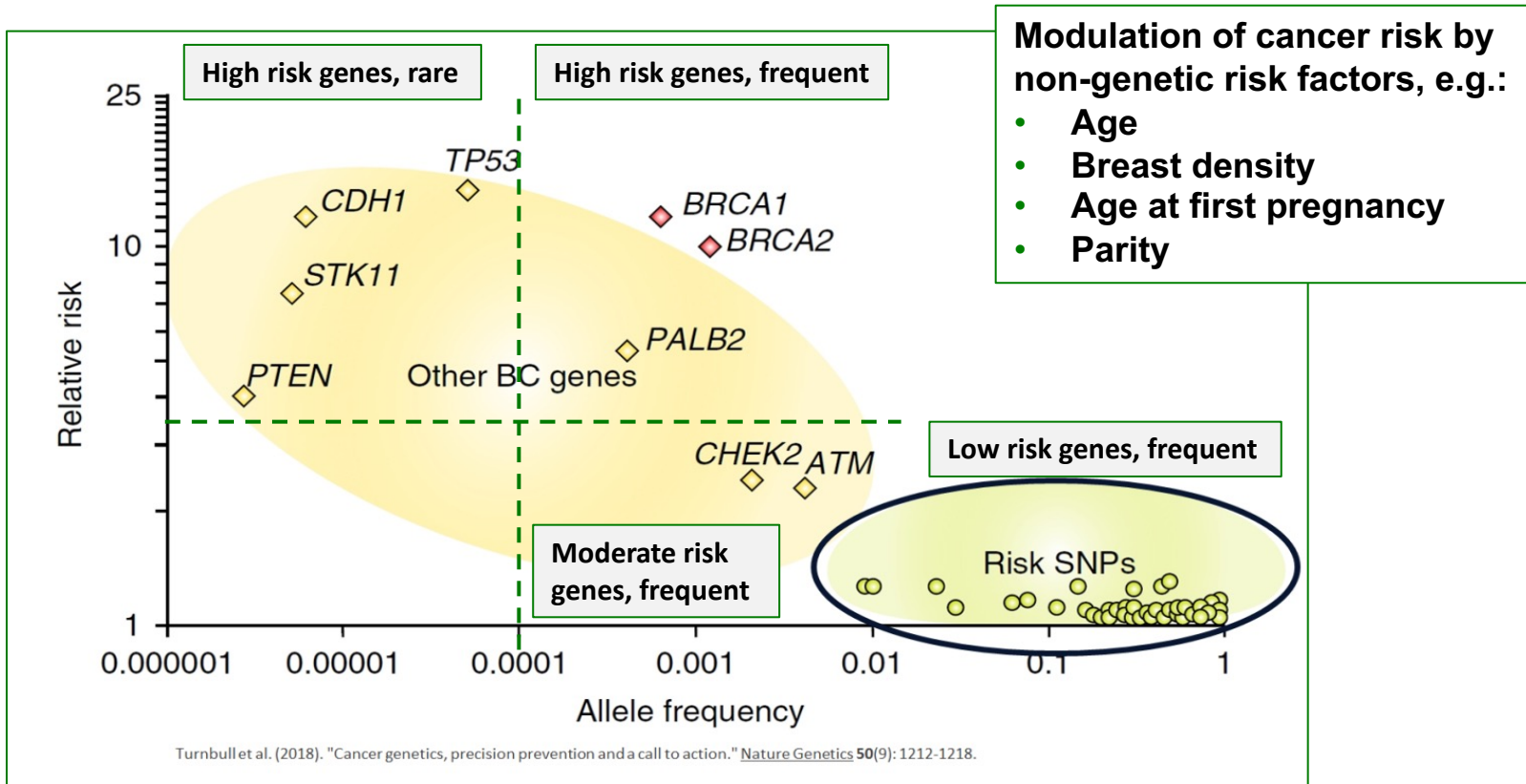
## Klinischer Nutzen\* einer genetischen Untersuchung

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

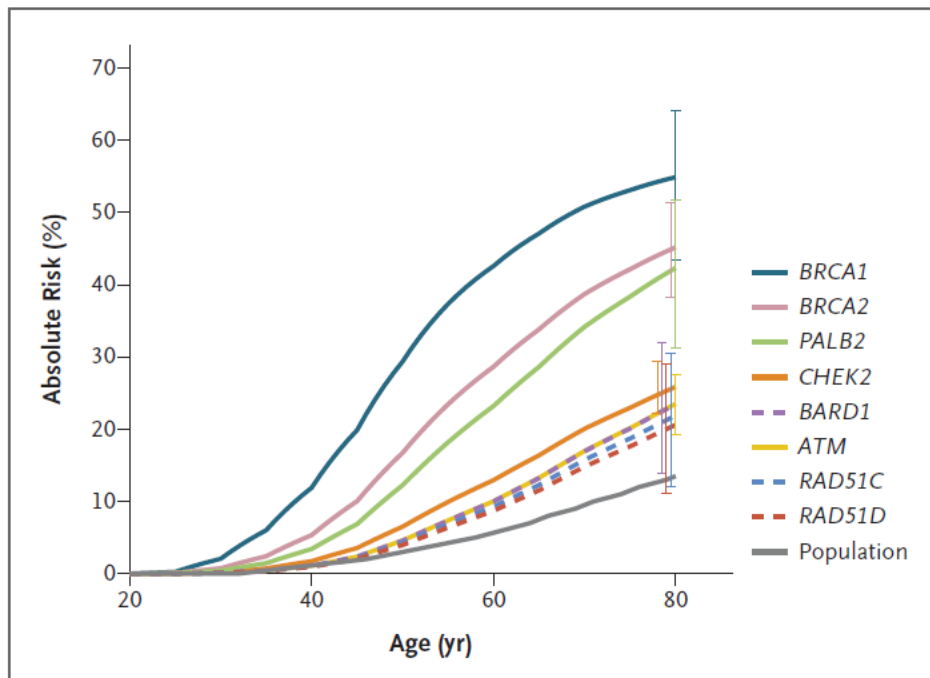
\* Effektivität präventiver Maßnahmen sowie konkurrierende Erkrankungsrisiken bei klinischen Entscheidungen berücksichtigen

<sup>o</sup> Eine Teilnahme an prospektiven Studien oder Registerdokumentation wird empfohlen.

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



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



Shown are cumulative risks of breast cancer through 80 years of age for protein-truncating variants in 8 genes that had significant evidence of an association with breast cancer overall, on the basis of estimated odds ratios from population-based studies. Baseline absolute risks were derived from population incidences in the United Kingdom in 2016. The I bars indicate 95 % confidence intervals. Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast-Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. January 20, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa1913948

# Breast Cancer Risk Category

## Definition of Moderate / High Risk for Breast Cancer

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

### 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%            |



# IARC - Classification of Sequence Variants (Plon et al., Human Mutation, 2008)



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## 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                         |

Only class 4 and class 5 variants are considered clinically relevant.  
Class 3 are considered as Variants of Unknown Significance (VUS).

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Variant of Unknown Significance (VUS): Problems and Questions

- „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 ( $\leq 3$  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

# Multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm (IFNP)\*

Oxford

LoE GR AGO

- **Früherkennungsprogramm am Beispiel nicht an BC-erkrankter BRCA1/2-Mutationsträgerinnen**

- **Zum Nachweis früher Tumorstadien**

- **Ärztliche Tastuntersuchung** ≥ 25 Jahre
- **Ultraschall** ≥ 25 Jahre
- **Mammographie** ≥ 40 Jahre
- **Kernspintomographie** ≥ 25 Jahre

**2b**      **B**      **++**  
halbjährlich  
halbjährlich  
alle 1-2 Jahre\*\*  
jährlich

- **Zur Verbesserung des metastasenfrenen Überlebens**

**2b**      **B**      **+**

- **Z. n. therapeutischer Radiatio der Brustwand im Kindes- und Jugendalter (z. B. M. Hodgkin, siehe S3-Leitlinie M. Hodgkin)**

**2a**      **B**      **++**

\* 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;

\*\* Laut SOP FBREK-Konsortium 2022: In Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Drüsenparenchymdichte und den mammographischen Vorbefunden alle 1-2 Jahre ab einem Alter von 40-45 Jahren, unter 40 Jahren nur nach strenger individueller Indikationsstellung

# High-Risk Breast Cancer Surveillance with MRI

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

|                                     | 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.**

Bick U, Engel C, Krug B, et al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(1):217–228. doi:10.1007/s10549-019-05152-9



# 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 2024.1D

## Rationale:

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

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

## Oxford

| LoE | GR | AGO |
|-----|----|-----|
|-----|----|-----|

- **Multimodales intensiviertes Nachsorgeprogramm\***

- **Zum Nachweis früher Tumorstadien**

- Ärztliche Tastuntersuchung
- Ultraschall
- Mammographie
- Kernspintomographie

|           |          |           |
|-----------|----------|-----------|
| <b>2a</b> | <b>B</b> | <b>++</b> |
|-----------|----------|-----------|

halbjährlich

halbjährlich

alle 1-2 Jahre\*\*

jährlich

- **Zur Mortalitätsreduktion**

|           |          |            |
|-----------|----------|------------|
| <b>3a</b> | <b>C</b> | <b>+/-</b> |
|-----------|----------|------------|

\* Die Nachsorge sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.

\*\* Laut SOP FBREK-Konsortium 2022: In Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Drüsenparenchymdichte und den mammographischen Vorbefunden alle 1-2 Jahre ab einem Alter von 40-45 Jahren, unter 40 Jahren nur nach strenger individueller Indikationsstellung.

# Früherkennungsprogramm für Männer mit *BRCA1/2* Mutationen\*

Oxford

LoE GR AGO

## Aktuell kein spezifisches Früherkennungsprogramm → Krebsfrüherkennungsuntersuchung im Rahmen der Regelversorgung

- |  |   |   |    |
|--|---|---|----|
| ■ Bei <i>BRCA1/2</i> -Mutation: Aufklärung über Erkrankungsrisiken auch für männliche Familienangehörige | 5 | D | ++ |
| ■ Für Brustkrebs: Selbstuntersuchung   | 5 | D | +  |
| ■ Für Prostatakarzinom: siehe S3-Leitlinie Prostatakarzinom  | 5 | D | +  |

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.

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

# Chirurgische Prävention

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

- **Risiko-reduzierende, unilaterale oder bilaterale Mastektomie (RRME) ohne Vorliegen von genetischen Risikofaktoren (führt nicht zu einer Mortalitätsreduktion)**
- **Axilladisektion oder Sentinel-Lymphknoten Exzision bei RRME**

## Oxford

| LoE | GR | AGO |
|-----|----|-----|
| 2a  | B  | -*  |
| 2a  | B  | --  |

\* Studienteilnahme empfohlen



# Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

Oxford

LoE GR AGO

■ **Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RR-BSO)\*\***

- 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 RR-BSO 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 2024.1D

|   | Oxford |    |       |
|---|--------|----|-------|
|   | LoE    | GR | AGO   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO, RR-BSO)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität</li> <li>reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz)</li> </ul> </li> </ul> | 2b     | B  | +*    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)*</b><br/> reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität </li> </ul>  | 2b     | B  | +*    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz)</b> </li> </ul>  | 2b     | B  | +/-*  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Indikationsstellung für RRCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen.</b> </li> </ul>   | 2a     | B  | ++*   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom</b> </li> </ul>   | 4      | C  | +/-** |

\* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, Studienteilnahme empfohlen,

\*\* in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO I/II), rezidivfreier Zeit (≥ 5 Jahre), Alter

# Improved Overall Survival After Contralateral Risk-reducing Mastectomy in *BRCA1/2* Mutation Carriers with a History of Unilateral Breast Cancer: A Prospective Analysis

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

| Analysis <sup>a</sup> | Group        | Person years of observation | Deaths | Mortality <sup>b</sup> (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) <sup>c</sup><br>0.49 (0.29-0.82) <sup>d</sup> |
| (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) <sup>c</sup><br>0.55 (0.32-0.95) <sup>d</sup> |

<sup>a</sup> 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 ( $n = 17$ ).

<sup>b</sup> Per 1000 person years of observation.

<sup>c</sup> Univariate analysis.

<sup>d</sup> 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.**

# Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

|   | Oxford |    |     |
|---|--------|----|-----|
|   | LoE    | GR | AGO |
| ■ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre<br>Risiko-Reduktion für invasives MaCa, DCIS und LN | 1a     | A  | +*  |
| ■ Raloxifen für postmenopausale Frauen<br>Risiko-Reduktion für invasives 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.