

Federführende Organisationen



Deutsche Gesellschaft
für Senologie e.V.



DEUTSCHE
KREBSHILFE e.V.

Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008, erschienen am 20.2.2008 als Fortschreibung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, erschienen am 18.8.2003.

Elektronische Subdokumente sind verfügbar über die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Registernummer 077/001 unter <http://www.awmf-leitlinien.de>

Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007. Version 1.1 09/ 2007. US.Albert, KD.Schulz, I.Kopp; Träger: Deutsche Krebshilfe u. Deutsche Gesellschaft für Senologie, Marburg 2007

Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, Version 1.00/August 2007. M. Nothacker, M. Lelgemann, K. Giersiepen, S. Weinbrenner; Herausgeber: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31
<http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, Berlin 2007.

Report über die Entwicklung der Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: methodisches Vorgehen, Ergebnisse und Implikationen. US. Albert, M. Koller, W. Lorenz, KD. Schulz. *Gesundh ökon Qual manag* 2003;8: 39-51.

Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Frauenin-formation. US. Albert, KD. Schulz, D. Alt, V. Beck, J. Doherty, K. Holsteg, E. Kalbheim, J. Müller, I. Naß-Griegoleit, J. Nill, G. Nioduschewski, H. Schulte, A. von Wietersheim, I. Kopp. *Zentralbl Gynaekol* 2003;125, 484-493 (AWMF Reg.Nr. 077/002)

Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

1. Aktualisierung 2008

Herausgeberin:

U.-S. Albert

für die Mitglieder der Planungsgruppe
und Leiter der Arbeitsgruppen

Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung
in Deutschland



W. Zuckschwerdt Verlag München · Wien · New York

- [30] NICE NCCfPC. Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006. NICE, www.nice.org.uk/CG041, 2006.
- [31] SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women. Edinburgh. SIGN, (www.sign.ac.uk), 2005.
- [32] Smith R, Caleffi M, Albert US, Chen T, Duffy S, Franceschi D, Nyström L. Breast cancer in limited-resource countries: Early detection and access to care. *The Breast J* 2006;12:S16-S26.

4.2 Hereditäre Brustkrebserkrankung

R. Schmutzler, B. Schlegelberger, A. Meindl, I. Schreer, S. Heywang-Köbrunner, C. Engel, H. Kreipe

Bei etwa 5 % der an Brustkrebs erkrankten Frauen liegt eine Mutation in den Risikogenen BRCA1 und BRCA2 vor. Bei weiteren 5 % liegen Hinweise auf Mutationen in noch unbekanntem Genen vor. Die Prädisposition für erblichen Brust- und Eierstockkrebs wird autosomal dominant mit inkompletter Penetranz an statistisch gesehen 50 % der Nachkommen vererbt. Das lebenslange Erkrankungsrisiko ist für Trägerinnen einer BRCA-Mutation deutlich erhöht und liegt für Brustkrebs zwischen 50 und 80 % und für Eierstockkrebs zwischen 10 und 40 % [1–4]. Auch das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom ist signifikant erhöht und abhängig vom Ersterkrankungsalter [5, 6]. Bei Ersterkrankung vor dem 50. Lebensjahr entwickeln rund 40 % der Patientinnen nach 10 Jahren ein kontralaterales Mammakarzinom, bei Ersterkrankung nach dem 50. Lebensjahr nur rund 12 %. Zusätzlich besteht für Personen mit einer BRCA1-Mutation ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs, Leukämien, Nieren-, Pankreas- und Gebärmutterkrebs. Bei Personen mit einer BRCA2-Mutation werden als assoziierte Tumoren Darm-, Magen-, Pankreas-, Prostatakrebs und Melanome beschrieben [7, 8]. Die absoluten Risiken sind noch nicht abschließend bewertet und Gegenstand aktueller Untersuchungen.

4.2.1 Genetische Beratung und Risikokalkulation

Der prädiktiven genetischen Testung sollte immer eine interdisziplinäre und nicht direktive Beratung unter Beteiligung von Gynäkologie und Humangenetik mit umfassender Stammbaumanalyse über drei Generationen vorausgehen [2, 9–12]. Zur Beurteilung des Risikos für das Vorliegen einer BRCA-Mutation stehen verschiedene Risikokalkulationsmodelle zur Verfügung, deren Zuverlässigkeit und Treffsicherheit aber bisher nicht ausreichend evaluiert sind [2, 13, 14]. Anhand definierter Kriterien aus der Familienanamnese können Familien identifiziert werden, denen eine molekulargenetische Diagnostik angeboten werden sollte [12]. Im Rahmen der Regelversorgung wird in Deutschland die Indikation für eine genetische Testung der Familie gestellt, wenn mit über 10%iger Wahrscheinlichkeit eine Muta-

tion in den Hochrisikogenen vorliegen könnte. Im Durchschnitt wird bei 25 % der Familien, die diese Einschlusskriterien erfüllen, eine kausale Mutation gefunden (Daten des Dt. Konsortiums an über 4400 Familien).

Bei folgenden familiären Risikokonstellationen wird in mindestens 10 % eine pathogene Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen, wenn

- mindestens 3 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie an Brustkrebs erkrankt sind, unabhängig vom Alter,
- mindestens 2 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr,
- mindestens 2 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie an Eierstockkrebs erkrankt sind,
- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs oder 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt sind,
- mindestens 1 Frau vor dem 36. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt ist,
- mindestens 1 Frau an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist, wobei der erste Brustkrebs vor dem 51. Lebensjahr aufgetreten ist,
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt ist.

Bei Verdacht auf familiäre Belastung, d. h.: mindestens eines der Kriterien der oben genannten Liste trifft zu, wird empfohlen, nach dem Algorithmus (Kapitel 8.1 Abb.: 8.1) vorzugehen.

4.2.2 Genetische Testung

Bei der Auswahl der geeigneten Methode ist das Mutationsspektrum zu berücksichtigen. Da sich die Mutationen in den BRCA1/2-Genen in der deutschen Population über die gesamte Sequenz verteilen, ist eine komplette Analyse beider Gene erforderlich [12, 15]. Die Bewertung der verschiedenen Analyseverfahren ergab, dass Analysestandards und die Überprüfung der eingesetzten Methodik durch regelmäßige Ringversuche notwendig sind [12]. Außerdem muss die Methodik des BRCA-Mutationsnachweises laufend an neue wissenschaftliche Erkenntnisse angepasst werden, wie z.B. den Nachweis größerer Deletionen [16]. Labore, in denen die BRCA1/2-Diagnostik angeboten wird, sollten auch in der Lage sein, weiterführende Untersuchungen zur Klärung der klinischen Bedeutung unklarer Sequenzvarianten durchzuführen. Das Ergebnis der BRCA1/2-Diagnostik sollte von dafür qualifizierten Fachärzten in einem schriftlichen Gutachten mit klinischer Interpretation dokumentiert werden.

4.2.3 Prävention bei gesunden Mutationsträgerinnen

Früherkennung

Für Frauen mit einer erblichen Belastung für Brustkrebs liegen Untersuchungen vor, die den Nutzen einer intensiven Früherkennung bereits vor dem 50. Lebensjahr belegen [17–22].

Im Konsortium wurde daher ein strukturiertes Früherkennungsprogramm etabliert und evaluiert, welches neben der klinischen Untersuchung die Sonographie, Mammographie und Kernspintomographie umfasst. Alle Untersuchungen belegen eine niedrige Sensitivität der Mammographie. Die Kernspintomographie führt zu einer verbesserten Detektionsrate früher Mammakarzinome [23–25]. Da in der Arbeit von *Kriege et al.* [24] jedoch rund 18 % der im Screening detektierten Karzinome nur in der Mammographie auffällig waren, darunter > 50 % präinvasive Läsionen, ist die Mammographie auch weiterhin Bestandteil des Screening-Programms. Der mögliche Nutzen der Mammasonographie als Intervalluntersuchung muss noch belegt werden. Ungeklärt sind bisher auch das optimale Screening-Intervall und die Kombination der bildgebenden Verfahren. Es wird nachdrücklich darauf hingewiesen, dass bisher keine Daten zum rezidivfreien und Gesamtüberleben vorliegen und daher noch keine Aussagen über einen mortalitätsreduzierenden Effekt gemacht werden können. Diese Daten werden in einer prospektiven Kohortenstudie des Deutschen Konsortiums gegenwärtig erhoben.

Das Früherkennungsprogramm wird derzeit Frauen mit nachgewiesener Mutation und Frauen aus BRCA1/2-negativ getesteten Familien mit einem Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von $\geq 30\%$ angeboten. Diese Empfehlung ist an die englische Leitlinie angelehnt [4]. Eine Ausweitung auf Frauen mit niedrigerem Risiko wird entgegen der aktuellen Empfehlung der „American Cancer Society“ auf Grund des niedrigen positiven prädiktiven Wertes in dieser Risikogruppe nicht empfohlen [26].

Strukturiertes Früherkennungsprogramm

Zielgruppen:

- Frauen mit einer nachgewiesenen pathogenen Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2
- Frauen mit einem Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder einem lebenslangen Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$ bei nicht informativen Gentest^a

^a Eine nicht informative molekulargenetische Diagnostik liegt vor, wenn bei dem Indexfall der Familie keine Mutation oder eine nicht eindeutig krankheitsrelevante Mutation (unklassifizierte Variante, UV) in den Genen BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen wurde.

Untersuchungen:

- Regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust nach ärztlicher Einweisung¹
- Tastuntersuchung der Brust alle 6 Monate¹
- Ultraschalluntersuchung der Brust (mind. 7,5 MHz) alle 6 Monate¹

- Mammographie der Brust alle 12 Monate²
- Kernspintomographie der Brust (MRT) alle 12 Monate^{1,3}

Zeitraum:

- ¹ Ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie lebenslang.
- ² Ab dem 30. Lebensjahr lebenslang.
- ³ Die Kernspintomographie endet in der Regel mit dem 55. Lebensjahr oder bei Involution des Drüsenparenchyms (ACR1 oder 2).

4.2.4 Spezialisierte Zentren: Das Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Von 1997 bis Ende 2004 förderte die Deutsche Krebshilfe im Rahmen eines überregionalen Projektes 12 Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, die 2005 in die Regelversorgung überführt wurden. Diese sind an den Universitäten Berlin, Dresden, Düsseldorf, Frankfurt, Hannover, Heidelberg, Kiel, Köln/Bonn, Leipzig, München, Münster, Ulm, Würzburg lokalisiert (s. Kapitel 10.4 Adressen: Spezialisierten Zentren). In diesen Zentren wurde eine standardisierte interdisziplinäre Beratung, eine qualitätsgesicherte molekulargenetische Analyse der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 und ein strukturiertes Präventionsprogramm etabliert.

Da die klinischen Präventionsoptionen bisher nicht abschließend auf ihren mortalitätsreduzierenden Effekt hin untersucht sind, soll eine Betreuung der betroffenen Familien ausschließlich in diesen spezialisierten Zentren stattfinden (s. Kapitel 8.1). In den Zentren erfolgt die Betreuung nach strukturierten und standardisierten Verfahrensanweisungen (SOPs) mit obligater Dokumentation und Nachbeobachtung sowie begleitenden Qualitätsmaßnahmen. Die verschiedenen präventiven Optionen (prophylaktische Operationen, medikamentöse Prävention) müssen in einem ausführlichen und nicht direktiven Beratungsgespräch gegeneinander abgewogen werden. Bei Entscheidungsschwierigkeiten sollte psycho-onkologische Unterstützung angeboten werden. Ggf. kommt eine Kombination verschiedener präventiver Maßnahmen nach standardisierten Behandlungspfaden in Betracht, die im Konsortium nach der besten Evidenz erstellt wurden. Das Gewebe, das bei prophylaktischen Operationen gewonnen wird, sollte von einem Referenzpathologen auf das Vorliegen von Vorstufen oder frühen Tumorstadien durch umfassende Serienschnitte untersucht werden. Die Früherkennungsuntersuchungen erfordern eine begleitende Qualitäts-, Prozess- und Ergebniskontrolle wie sie in den Kapiteln zur Mammographie, Sonographie und MRT dargelegt sind.

Statement

Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 oder mit einem hohen Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$, sollen in den spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten und hinsichtlich einer individuellen Früherkennungsstrategie betreut werden.

Leitlinienadaptation [4], GCP, Empfehlungsgrad A

Literatur

- [1] Antoniou et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130.
- [2] Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2005; 143: 362-379.
- [3] NICE guideline: Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care, 2004 (<http://www.nice.org.uk/CG041>).
- [4] NICE NCCfPC. Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006. NICE 2006.
- [5] Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C et al. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 384-386.
- [6] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2328-2335.
- [7] Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 700-710.
- [8] Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1358-1365.
- [9] American Society of Clinical Oncol (ASCO). Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1730-1736.
- [10] Bundesärztekammer Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Dt Arztebl* 1998; 95: A1396-1403.
- [11] Eisinger F, Alby N, Bremond A et al. Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: The French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998; 9: 939-950.
- [12] Gerhardus A, Schleberger H, Schlegelberger B et al. BRCA-Erblicher Brust- und Eierstockkrebs, Beratung, Testverfahren, Kosten. Springer Verlag, Heidelberg 2005.
- [13] James PA, Doherty R, Harris M et al. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods. *J Clin Oncol* 2006; 24: 707-715.
- [14] Barcnas CH, Hosain M, Arun B et al. Assessing BRCA carrier probabilities in extended families *J Clin Oncol* 2006; 3: 354-360.

- [15] German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer* 2002; 97: 472-480.
- [16] Hogervorst FB et al. (2003) Large Genomic Deletions and Duplications in the BRCA1 Gene Identified by a Novel Quantitative Method: *Cancer Res* 63: 1449-1453.
- [17] Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 924-30.
- [18] Gui GPH, Hogben RKF, Walsh G, Hern RA, Eeles R. The incidence of breast cancer from screening women according to predicted family history risk: does annual clinical examination add to mammography? *Eur J Cancer* 2001; 37: 1668-1673.
- [19] Kollias J, Sibbering DM, Blamey RW. Screening women aged less than 50 years with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 878-883.
- [20] Lalloo F, Boggis CR, Evans DG et al. Screening by mammography, women with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 937-940.
- [21] Scheuer L, Kauff N, Robson M et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1260-1268.
- [22] Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Obdeijn AI, Oudkerk M. Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer* 2000; 36: 514-519.
- [23] Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000; 215: 267-279.
- [24] Warner E, Plewes DB, Shumak RS et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3524-3531.
- [25] Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition: *N Engl J Med* 2004; 351: 427-437.
- [26] Saslow D et al. American Cancer Society guideline for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Ca Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89.

4.3 Lebensqualität, Recht, Ethik

M. Koller, J. von Hassel, J. Marienhagen

Einleitung

Untersuchungen zur Brustkrebs-Früherkennung können erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen haben. Unter diesem Gesichtspunkt stellen sich auch ganz besondere Herausforderungen an die Beurteilung rechtlicher und ethischer Gesichtspunkte. Daher wird der Themenkomplex Lebensqualität, Recht und Ethik in einem Kapitel behandelt.

Lebensqualität

Die Krankheit „Krebs“ ist verständlicherweise mit vielfältigen negativen Emotionen besetzt. Dies gilt nicht nur für die Diagnose, Behandlung und Nachsorge, sondern auch für Früherkennungsmaßnahmen. Die psychischen Reaktionen umfassen Angst, Depression, Ärger und Verdrängung [1].