

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

Version 4.0 – Dezember 2017
AWMF-Registernummer: 032-045OL

3.3. Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs

3.14.	Evidenz-/ konsensbasierte Empfehlung
	Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung
Empfehlungsgrad B	<p>Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht.</p> <p>Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind • mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr • mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind • mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind • mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist • mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist

	<ul style="list-style-type: none">• mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist• mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind <p>Es ist eine angemessene Bedenkzeit vor Durchführung der Diagnostik zu beachten.</p>
EK/ 2a für Mutations- wahrscheinlichkeit	Quelle: (Moyer 2014)
	Konsens

Quelle:

Moyer, V. A. (2014). "Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement." Ann Intern Med **160**(4): 271-281.

3.15.

Evidenz-/ konsensbasierte Empfehlung

Risikokommunikation

Die Beratung soll eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen. Diese setzt eine umfassende Information der Frau und die Klärung und Einbeziehung der Präferenzen der Frau in den Entscheidungsprozess voraus. Evidenzbasierte Entscheidungshilfen können die Entscheidungen der Frauen verbessern.

Bei der Risikoberatung vor genetischer Testung sollten insb. folgende Inhalte berücksichtigt werden:

- ·Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation
- ·Erkrankungsrisiken bei positivem Befund
- ·Nutzen und Schaden präventiver und therapeutischer Optionen einschließlich der Option nichts zu tun
- ·Wahrscheinlichkeit falsch negativer Befunde
- ·Bedeutung der genetischen Testung für die Familienangehörigen

Nach Erhalt des Genbefundes sollten bei der Risikoberatung vor dem Angebot präventiver Maßnahmen insbesondere folgende Inhalte vertieft werden:

- · Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom genetischen Befund, Alter und Begleiterkrankungen (natürlicher Verlauf)
- · Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Testergebnisse der intensivierten Früherkennung
- · Nutzen der präventiven Optionen (intensivierte Früherkennung, prophylaktische Operationen, medikamentöse Therapien) hinsichtlich Mortalitätsreduktion, Morbiditätsreduktion und Lebensqualität
- · Risiken der präventiven Optionen einschließlich Langzeitfolgen
- · Konkurrierende Risiken, Prognose und Therapierbarkeit im Falle eines Krankheitseintrittes ohne präventive Maßnahmen unter Berücksichtigung des spezifischen Erscheinungsbildes des genetisch definierten Tumorsubtyps
- · Ggf. Risiken für assoziierte Tumoren
- · Psychoonkologische Beratungsangebote

**EK/
1a**

für Verbesserung
der Entscheidung

Quellen: (Stacey, Samant et al. 2008, Mühlhauser and Steckelberg 2009, Kopke and Gerlach 2012, Legare, Stacey et al. 2014, Stacey, Legare et al. 2014, Lühnen J, Albrecht M et al. 2017)

Konsens

Quellen:

Stacey, D., R. Samant and C. Bennett (2008). "Decision making in oncology: a review of patient decision aids to support patient participation." CA Cancer J Clin **58**(5): 293-304.

Mühlhauser, I. and A. Steckelberg (2009). "Evidenzbasierte Patienteninformation: Wünsche der Betroffenen." Deutsches Ärzteblatt **106**(51-52): A-2554-A-2556.

Kopke, S. and A. Gerlach (2012). "[Informed decisions]." Pflege Z **65**(4): 220-223.

Legare, F., D. Stacey, S. Turcotte, M. J. Cossi, J. Kryworuchko, I. D. Graham, A. Lyddiatt, M. C. Politi, R. Thomson, G. Elwyn and N. Donner-Banzhoff (2014). "Interventions for improving the adoption of shared decision making by healthcare professionals." Cochrane Database Syst Rev(9): Cd006732.

Lühren J, Albrecht M, Mühlhauser I and S. A. (2017). "Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation. ." from <http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/>.

3.16.	Evidenzbasiertes Statement/ Konsensbasierte Empfehlung
	Pathologie des BRCA1-assoziierten Mammakarzinoms
	<p>a.) BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • invasives Karzinom mit medullären Eigenschaften • G3-Morphologie • Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Negativität (triple-negativ)
Level of Evidence 2a für histopath.Charakteristika	Quellen: (Honrado, Osorio et al. 2006, Lakhani, Ellis et al. 2012)
	Starker Konsens
EK	b.) Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Quellen:

Honrado, E., A. Osorio, J. Palacios and J. Benitez (2006). "Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations." Oncogene 25(43): 5837-5845.

Lakhani, S. R., I. Ellis, S. Schnitt, P. H. Tan and M. Van de Vijver (2012). WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon, IARC Press.

3.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B/O	<p data-bbox="423 425 1763 496">Intensivierte Früherkennung bei Vorliegen einer BRCA1/2 Mutation oder eines verbleibenden Lebenszeitrisikos > 30%</p> <ul data-bbox="469 554 1763 929" style="list-style-type: none"> • Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1/2-Mutation (IARC class 4/5) sollte und bei Patientinnen mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von $\geq 30\%$ kann eine intensivierte Früherkennung unter Hinzunahme des MRT nur im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen. • Die zusätzliche Mammographie ab dem 40. Lebensjahr sollte im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.
	Quellen: (Evans, Lennard et al. 2009, Passaperuma, Warner et al. 2012, Evans, Kesavan et al. 2014, NICE 2015, Robays, Stordeur et al. 2015, (ASC) 2016, Phi, Saadatmand et al. 2016)
	Starker Konsens

Quellen:

Evans, D. G., F. Lennard, L. J. Pointon, S. J. Ramus, S. A. Gayther, N. Sodha, G. E. Kwan-Lim, M. O. Leach, R. Warren, D. Thompson, D. F. Easton and R. Eeles (2009). "Eligibility for magnetic resonance imaging screening in the United Kingdom: effect of strict selection criteria and anonymous DNA testing on breast cancer incidence in the MARIBS Study." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **18**(7): 2123-2131.

Passaperuma, K., E. Warner, P. A. Causer, K. A. Hill, S. Messner, J. W. Wong, R. A. Jong, F. C. Wright, M. J. Yaffe, E. A. Ramsay, S. Balasingham, L. Verity, A. Eisen, B. Curpen, R. Shumak, D. B. Plewes and S. A. Narod (2012). "Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations." Br J Cancer **107**(1): 24-30.

Evans, D. G., N. Kesavan, Y. Lim, S. Gadde, E. Hurley, N. J. Massat, A. J. Maxwell, S. Ingham, R. Eeles, M. O. Leach, A. Howell and S. W. Duffy (2014). "MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis." Breast Cancer Res Treat **145**(3): 663-672.

NICE. (2015). "Familial Breast Cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer.", from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>.

Robays, J., S. Stordeur, F. Hulstaert, T. Van Maerken, K. Claes, N. Janin, G. Matthijs, D. t Kint de Roodenbeke, M. Berlière and H. Wildiers (2015). "Oncogenetic testing and follow-up for women with familial breast/ovarian cancer, Li-Fraumeni syndrome and Cowden syndrome." KCE Report **236**.

Quellen:

ASC, A. C. S. (2016). Breast cancer early detection and diagnosis. American Cancer Society screenings recommendation for women at higher than average risk.

Phi, X. A., S. Saadatmand, G. H. De Bock, E. Warner, F. Sardanelli, M. O. Leach, C. C. Riedl, I. Trop, M. J. Hooning, R. Mandel, F. Santoro, G. Kwan-Lim, T. H. Helbich, M. M. Tilanus-Linthorst, E. R. van den Heuvel and N. Houssami (2016). "Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis." Br J Cancer **114**(6): 631-637.

3.18.	Evidenzbasierte Statements
	Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms
	<p>a.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die operative Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom. • Die Mastektomie hat keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie. • Die medikamentöse Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.
	Quellen: (Byrski, Gronwald et al. 2010, Turner and Tutt 2012, Liu, Mo et al. 2013, Audeh 2014, Byrski, Huzarski et al. 2014, Telli 2014)
	Starker Konsens
	b.) Es gibt Hinweise darauf, dass eine platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie zu einem besseren Therapieansprechen führen kann.
	Quellen: (Byrski, Gronwald et al. 2010, Turner and Tutt 2012, Liu, Mo et al. 2013, Audeh 2014, Byrski, Huzarski et al. 2014, Telli 2014)
	Konsens

Quellen:

Byrski, T., J. Gronwald, T. Huzarski, E. Grzybowska, M. Budryk, M. Stawicka, T. Mierzwa, M. Szwiec, R. Wisniowski, M. Siolek, R. Dent, J. Lubinski and S. Narod (2010). "Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy." J Clin Oncol **28**(3): 375-379.

Turner, N. C. and A. N. Tutt (2012). "Platinum chemotherapy for BRCA1-related breast cancer: do we need more evidence?" Breast Cancer Res **14**(6): 115.

Liu, M., Q. G. Mo, C. Y. Wei, Q. H. Qin, Z. Huang and J. He (2013). "Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis." Oncol Lett **5**(3): 983-991.

Audeh, M. W. (2014). "Novel treatment strategies in triple-negative breast cancer: specific role of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition." Pharmgenomics Pers Med **7**: 307-316.

Byrski, T., T. Huzarski, R. Dent, E. Marczyk, M. Jasiowka, J. Gronwald, J. Jakubowicz, C. Cybulski, R. Wisniowski, D. Godlewski, J. Lubinski and S. A. Narod (2014). "Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients." Breast Cancer Res Treat **147**(2): 401-405.

Telli, M. (2014). "Optimizing chemotherapy in triple-negative breast cancer: the role of platinum." Am Soc Clin Oncol Educ Book: e37-42.

3.19.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2a	<p data-bbox="421 304 1731 382">Risiko-reduzierende Operation bei gesunden BRCA1/2 Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): prophylaktische Mastektomie</p> <ul data-bbox="465 434 1773 1021" style="list-style-type: none"> • Gesunde Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2 Mutation haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. • Bei gesunden Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die beidseitige prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert. • Daher setzt eine Einzelfallentscheidung für oder gegen eine bilaterale prophylaktische Mastektomie stets fallbezogen eine umfassende Aufklärung und ausführliche multidisziplinäre Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs mit Berücksichtigung der möglichen Alternativen voraus.
	Quellen: (Meijers-Heijboer, van Geel et al. 2001, Rebbeck, Friebel et al. 2004, Domchek, Friebel et al. 2010, Lostumbo, Carbine et al. 2010, Evans, Ingham et al. 2013, Heemskerk-Gerritsen, Menke-Pluijmers et al. 2013, Lindor, Goldgar et al. 2013, De Felice, Marchetti et al. 2015, NICE 2015, Li, You et al. 2016)
	Starker Konsens

Quellen:

Meijers-Heijboer, H., B. van Geel, W. L. van Putten, S. C. Henzen-Logmans, C. Seynaeve, M. B. Menke-Pluymers, C. C. Bartels, L. C. Verhoog, A. M. van den Ouweland, M. F. Niermeijer, C. T. Brekelmans and J. G. Klijn (2001). "Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation." N Engl J Med **345**(3): 159-164.

Rebbeck, T. R., T. Friebel, H. T. Lynch, S. L. Neuhausen, L. van 't Veer, J. E. Garber, G. R. Evans, S. A. Narod, C. Isaacs, E. Matloff, M. B. Daly, O. I. Olopade and B. L. Weber (2004). "Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group." J Clin Oncol **22**(6): 1055-1062.

Domchek, S. M., T. M. Friebel, C. F. Singer, D. G. Evans, H. T. Lynch, C. Isaacs, J. E. Garber, S. L. Neuhausen, E. Matloff, R. Eeles, G. Pichert, L. Van t'veer, N. Tung, J. N. Weitzel, F. J. Couch, W. S. Rubinstein, P. A. Ganz, M. B. Daly, O. I. Olopade, G. Tomlinson, J. Schildkraut, J. L. Blum and T. R. Rebbeck (2010). "Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality." Jama **304**(9): 967-975.

Lostumbo, L., N. E. Carbine and J. Wallace (2010). "Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer." Cochrane Database Syst Rev(11): Cd002748.

Evans, D. G., S. L. Ingham, A. Baildam, G. L. Ross, F. Laloo, I. Buchan and A. Howell (2013). "Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer." Breast Cancer Res Treat **140**(1): 135-142.

Quellen:

Heemskerk-Gerritsen, B. A., M. B. Menke-Pluijmers, A. Jager, M. M. Tilanus-Linthorst, L. B. Koppert, I. M. Obdeijn, C. H. van Deurzen, J. M. Collee, C. Seynaeve and M. J. Hooning (2013). "Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis." Ann Oncol **24**(8): 2029-2035.

Lindor, N. M., D. E. Goldgar, S. V. Tavtigian, S. E. Plon and F. J. Couch (2013). "BRCA1/2 sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management." Oncologist **18**(5): 518-524.

De Felice, F., C. Marchetti, A. Musella, I. Palaia, G. Perniola, D. Musio, L. Muzii, V. Tombolini and P. Benedetti Panici (2015). "Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis." Ann Surg Oncol **22**(9): 2876-2880.

NICE. (2015). "Familial Breast Cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer.", from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>

Li, X., R. You, X. Wang, C. Liu, Z. Xu, J. Zhou, B. Yu, T. Xu, H. Cai and Q. Zou (2016). "Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review." Clin Cancer Res **22**(15): 3971-3981.

3.20.	Evidenzbasiertes Statement Risiko-reduzierende Operation bei gesunden BRCA1/2 Mutations-trägerinnen (IARC class 4/5): prophylaktische Adnexektomie
Level of Evidence 2a	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit einer pathogenen BRCA1 oder BRCA2 Mutation haben ein lebenszeitlich erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und/oder ein primäres Peritonealkarzinom. • Bei gesunden Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Ovarialkarzinominzidenz und der Gesamtmortalität. • Daher soll die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie fallbezogen im Rahmen einer umfassenden, multidisziplinären Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs und unter Berücksichtigung fehlender effektiver Früherkennungsmöglichkeiten diskutiert und empfohlen werden.
	De novo-Recherche: (Kauff, Domchek et al. 2008, Evans, Clayton et al. 2009, Domchek, Friebel et al. 2010, Fakkert, Mourits et al. 2012, Lindor, Goldgar et al. 2013, Li, You et al. 2016, Kotsopoulos, Huzarski et al. 2017)
	Starker Konsens

Quellen:

Kauff, N. D., S. M. Domchek, T. M. Friebel, M. E. Robson, J. Lee, J. E. Garber, C. Isaacs, D. G. Evans, H. Lynch, R. A. Eeles, S. L. Neuhausen, M. B. Daly, E. Matloff, J. L. Blum, P. Sabbatini, R. R. Barakat, C. Hudis, L. Norton, K. Offit and T. R. Rebbeck (2008). "Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study." J Clin Oncol **26**(8): 1331-1337.

Evans, D. G., R. Clayton, P. Donnai, A. Shenton and F. Lalloo (2009). "Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk." Eur J Hum Genet **17**(11): 1381-1385.

Domchek, S. M., T. M. Friebel, C. F. Singer, D. G. Evans, H. T. Lynch, C. Isaacs, J. E. Garber, S. L. Neuhausen, E. Matloff, R. Eeles, G. Pichert, L. Van t'veer, N. Tung, J. N. Weitzel, F. J. Couch, W. S. Rubinstein, P. A. Ganz, M. B. Daly, O. I. Olopade, G. Tomlinson, J. Schildkraut, J. L. Blum and T. R. Rebbeck (2010). "Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality." Jama **304**(9): 967-975.

Fakkert, I. E., M. J. Mourits, L. Jansen, D. M. van der Kolk, K. Meijer, J. C. Oosterwijk, B. van der Vegt, M. J. Greuter and G. H. de Bock (2012). "Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers." Cancer Prev Res (Phila) **5**(11): 1291-1297.

Quellen:

Lindor, N. M., D. E. Goldgar, S. V. Tavtigian, S. E. Plon and F. J. Couch (2013). "BRCA1/2 sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management." Oncologist **18**(5): 518-524.

Li, X., R. You, X. Wang, C. Liu, Z. Xu, J. Zhou, B. Yu, T. Xu, H. Cai and Q. Zou (2016). "Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review." Clin Cancer Res **22**(15): 3971-3981.

Kotsopoulos, J., T. Huzarski, J. Gronwald, C. F. Singer, P. Moller, H. T. Lynch, S. Armel, B. Karlan, W. D. Foulkes and S. L. Neuhausen (2017). "Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." JNCI: Journal of the National Cancer Institute **109**(1).

3.21.	Evidenzbasiertes Statement Risiko-reduzierende Operation bei bereits unilateral an Brustkrebs-erkrankten BRCA1/2 Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5): Kontralaterale Mastektomie und prophylaktische Adnexektomie
Level of Evidence 2a	<ul style="list-style-type: none"> • Bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen mit einer pathogenen BRCA1 oder BRCA2 Genmutation haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kontralateralen Mammakarzinoms. Dieses Risiko hängt u. a. ab vom betroffenen Gen und dem Ersterkrankungsalter und ist bei der Beratung zu berücksichtigen. • Bei Frauen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden. • Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Genmutation führt die prophylaktische Adnexektomie zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.
	Quellen: (Metcalfe, Lynch et al. 2004, Plon, Eccles et al. 2008, Graeser, Engel et al. 2009, Rhiem, Engel et al. 2012, Marchetti, De Felice et al. 2014, Moyer 2014, Heemskerk-Gerritsen, Rookus et al. 2015, Metcalfe, Lynch et al. 2015, van den Broek, van 't Veer et al. 2016)
	Starker Konsens

Quellen:

Metcalf, K., H. T. Lynch, P. Ghadirian, N. Tung, I. Olivotto, E. Warner, O. I. Olopade, A. Eisen, B. Weber, J. McLennan, P. Sun, W. D. Foulkes and S. A. Narod (2004). "Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." J Clin Oncol **22**(12): 2328-2335.

Plon, S. E., D. M. Eccles, D. Easton, W. D. Foulkes, M. Genuardi, M. S. Greenblatt, F. B. Hogervorst, N. Hoogerbrugge, A. B. Spurdle and S. V. Tavtigian (2008). "Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results." Hum Mutat **29**(11): 1282-1291.

Graeser, M. K., C. Engel, K. Rhiem, D. Gadzicki, U. Bick, K. Kast, U. G. Froster, B. Schlehe, A. Bechtold, N. Arnold, S. Preisler-Adams, C. Nestle-Kraemling, M. Zaino, M. Loeffler, M. Kiechle, A. Meindl, D. Varga and R. K. Schmutzler (2009). "Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." J Clin Oncol **27**(35): 5887-5892.

Rhiem, K., C. Engel, M. Graeser, S. Zachariae, K. Kast, M. Kiechle, N. Ditsch, W. Janni, C. Mundhenke, M. Golatta, D. Varga, S. Preisler-Adams, T. Heinrich, U. Bick, D. Gadzicki, S. Briest, A. Meindl and R. K. Schmutzler (2012). "The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study." Breast Cancer Res **14**(6): R156.

Marchetti, C., F. De Felice, I. Palaia, G. Perniola, A. Musella, D. Musio, L. Muzii, V. Tombolini and P. B. Panici (2014). "Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers." BMC Womens Health **14**: 150.

Quellen:

Moyer, V. A. (2014). "Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement." Ann Intern Med **160**(4): 271-281.

Heemskerk-Gerritsen, B. A., M. A. Rookus, C. M. Aalfs, M. G. Ausems, J. M. Collee, L. Jansen, C. M. Kets, K. B. Keymeulen, L. B. Koppert, H. E. Meijers-Heijboer, T. M. Mooij, R. A. Tollenaar, H. F. Vasen, M. J. Hooning and C. Seynaeve (2015). "Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis." Int J Cancer **136**(3): 668-677.

Metcalfe, K., H. T. Lynch, W. D. Foulkes, N. Tung, C. Kim-Sing, O. I. Olopade, A. Eisen, B. Rosen, C. Snyder, S. Gershman, P. Sun and S. A. Narod (2015). "Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers." JAMA Oncol **1**(3): 306-313.

van den Broek, A. J., L. J. van 't Veer, M. J. Hooning, S. Cornelissen, A. Broeks, E. J. Rutgers, V. T. Smit, C. J. Cornelisse, M. van Beek, M. L. Janssen-Heijnen, C. Seynaeve, P. J. Westenend, J. J. Jobsen, S. Siesling, R. A. Tollenaar, F. E. van Leeuwen and M. K. Schmidt (2016). "Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers." J Clin Oncol **34**(5): 409-418.

3.22.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2a	Risiko-reduzierende Operation bei Risikopersonen ohne nachgewiesene pathogene (IARC class 4/5) BRCA1/2 Mutation Bei Frauen ohne nachgewiesene BRCA1 oder BRCA2 Genmutation ist der Nutzen einer prophylaktischen oder sekundär prophylaktischen kontralateralen Mastektomie nicht nachgewiesen.
	Quellen: (Boughey, Hoskin et al. 2010, Rhiem, Engel et al. 2012, Fayanju, Stoll et al. 2014)
	Starker Konsens

Quellen:

Boughey, J. C., T. L. Hoskin, A. C. Degnim, T. A. Sellers, J. L. Johnson, M. J. Kasner, L. C. Hartmann and M. H. Frost (2010). "Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer." Ann Surg Oncol **17**(10): 2702-2709.

Rhiem, K., C. Engel, M. Graeser, S. Zachariae, K. Kast, M. Kiechle, N. Ditsch, W. Janni, C. Mundhenke, M. Golatta, D. Varga, S. Preisler-Adams, T. Heinrich, U. Bick, D. Gadzicki, S. Briest, A. Meindl and R. K. Schmutzler (2012). "The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study." Breast Cancer Res **14**(6): R156.

Fayanju, O. M., C. R. Stoll, S. Fowler, G. A. Colditz and J. A. Margenthaler (2014).

"Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis." Ann Surg **260**(6): 1000-1010.

3.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Einbindung von (Krebs-)selbsthilfestrukturen Der Kontakt zur Krebsselfhilfe sollte gesunden sowie erkrankten Frauen und Männern mit erhöhten Risiken angeboten werden, um ihrem Wunsch nach weiteren Informationen nachzukommen und sie in ihrem Recht auf Selbstbestimmung zu bestärken. Sie sollen unterstützt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bei Verdacht auf familiäre Belastung • Im Kontext der Gentestung • Vor prophylaktischen Maßnahmen Entsprechende schriftliche Informationsmaterialien sollten vorgehalten werden.
	Starker Konsens