

# Prophylaktische bilaterale Mastektomie

Assoc.Prof.PD Dr. Daphne Gschwantler-Kaulich

Universitätsfrauenklinik Wien

Abteilung für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie/Senologie

Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

# Über wen sprechen wir?

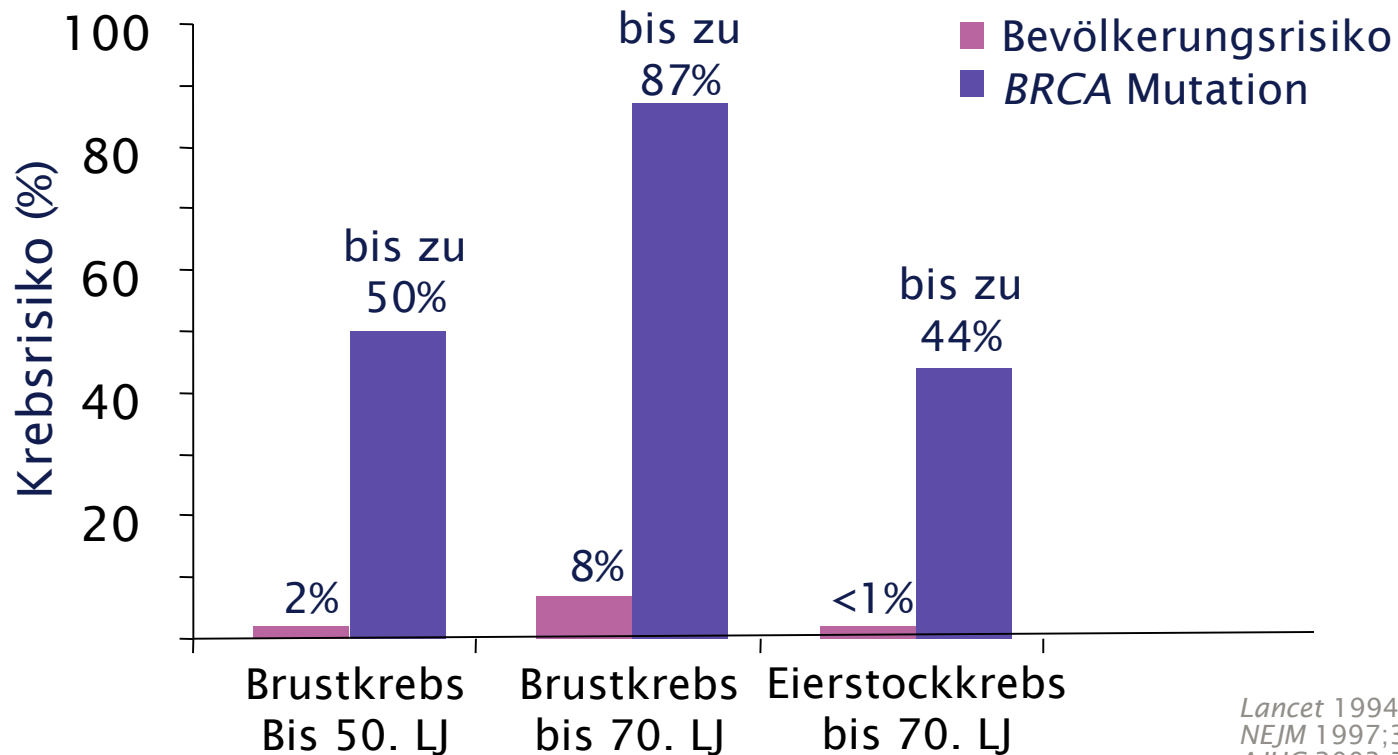
- nachgewiesene BRCA 1/2 Keimbahnmutationsträgerin
  - gesund
  - an Mamma-Ca erkrankt
- Non-BRCA Mutationsträgerin
- gesunde Frau mit pos FA, nicht getestet
- Mamma-Ca Pat ohne Mutation mit Wunsch einer CPM

# PBM bei BRCA 1/2 Mutation

# Risikoreduzierende Mastektomie

# BRCA1/2 Keimbahnmutation

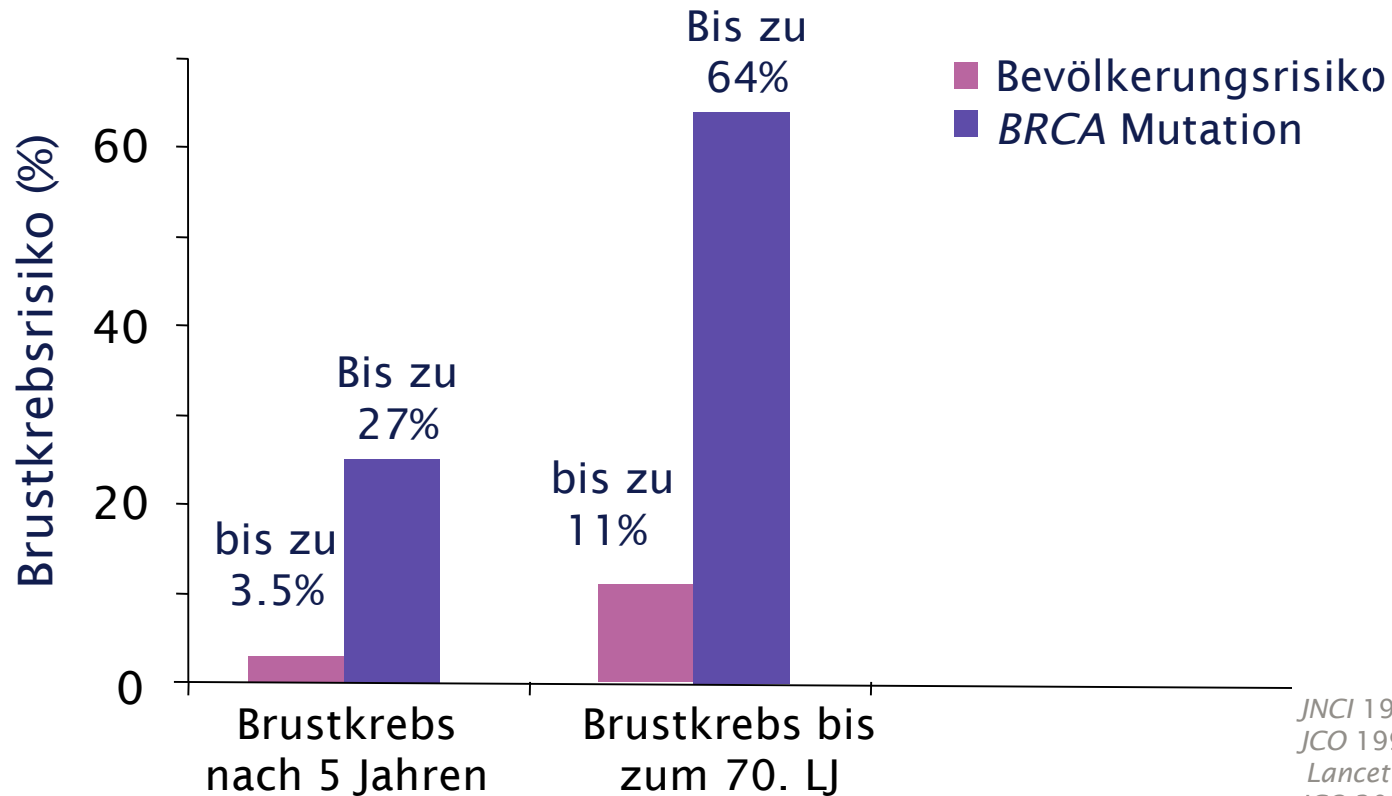
## Erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs



*Lancet* 1994;343:692-695  
*NEJM* 1997;336:1401-1408  
*AJHG* 2003;72:1117-1130  
*AJHG* 1995;56:265-271  
*Science* 2003; 643-646  
*JCO* 2005 23 (8): 1656-63

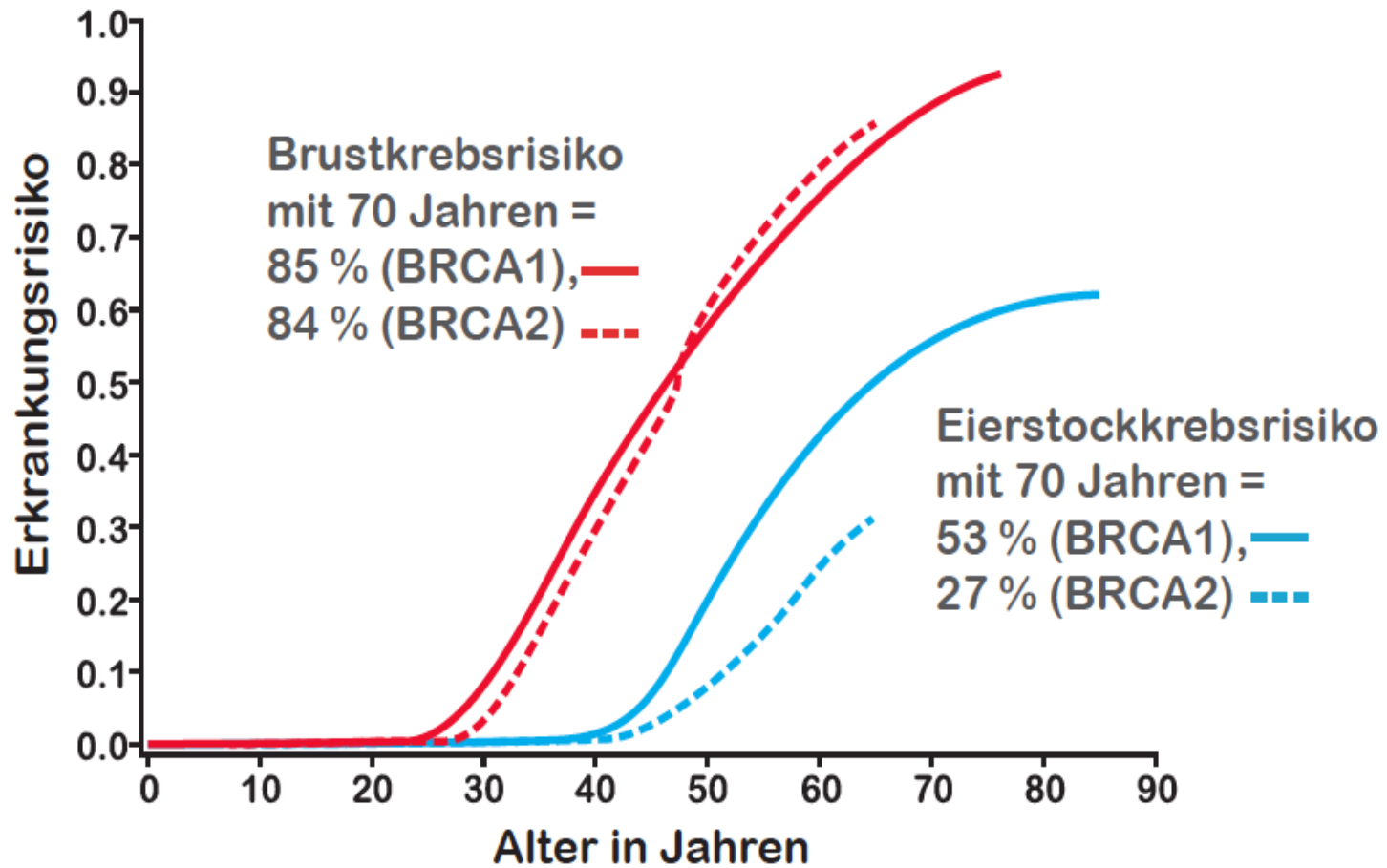
# BRCA1/2 Keimbahnmutation

## Erhöhtes Risiko für Zweitkarzinom



JNCI 1999;15:1310-6  
JCO 1998;16:2417-25  
Lancet 1998;351:316-21  
JCO 2004;22:2328-35  
Lancet 1994;3343:692-5

# BRCA1 and 2 Mutation



# BRCA1/2 Keimbahnmutation

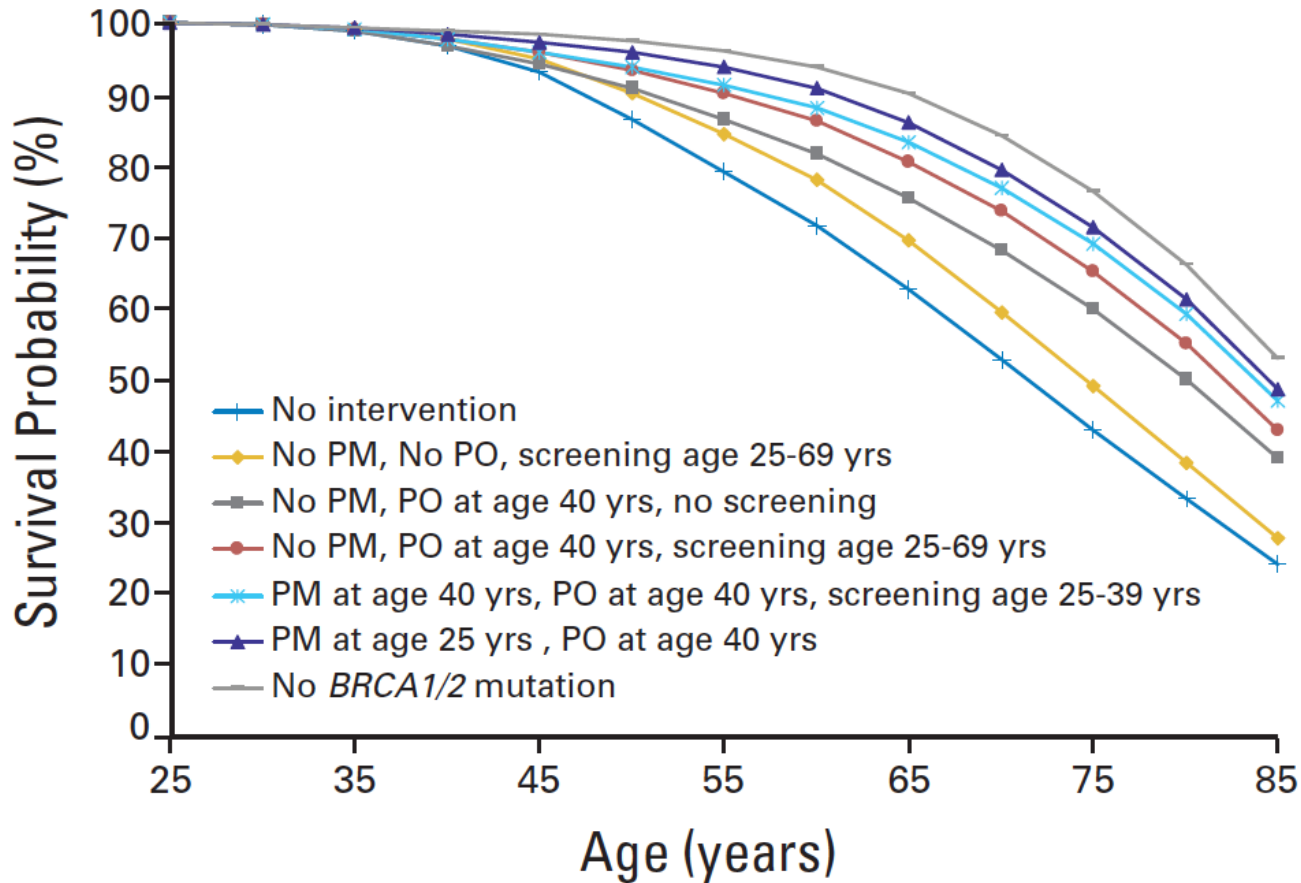
## Krebsfrüherkennung (Leitlinie 2015)

Art der Untersuchung	Ab 18 LJ	Ab 25 LJ	Ab 35 LJ	Bei Bedarf
Gyn Untersuchung	1 x jährlich			
Ärztl Brustuntersuchung	1 x jährlich			
Mamma Sono <sup>a</sup>				x
Mammographie <sup>b, c</sup>			1 x jährlich	
Brust MRT <sup>b, c, d, e</sup>		1 x jährlich		
Vaginalsonographie <sup>c, f</sup>			1 x jährlich	
TU Marker (CA 125) <sup>c, f</sup>			1 x jährlich	

Singer *et al.*, Wiener Klin Wochenschrift 2011

# BRCA1 and 2 Mutations and Survival

## Prophylactic Surgery Saves Lives

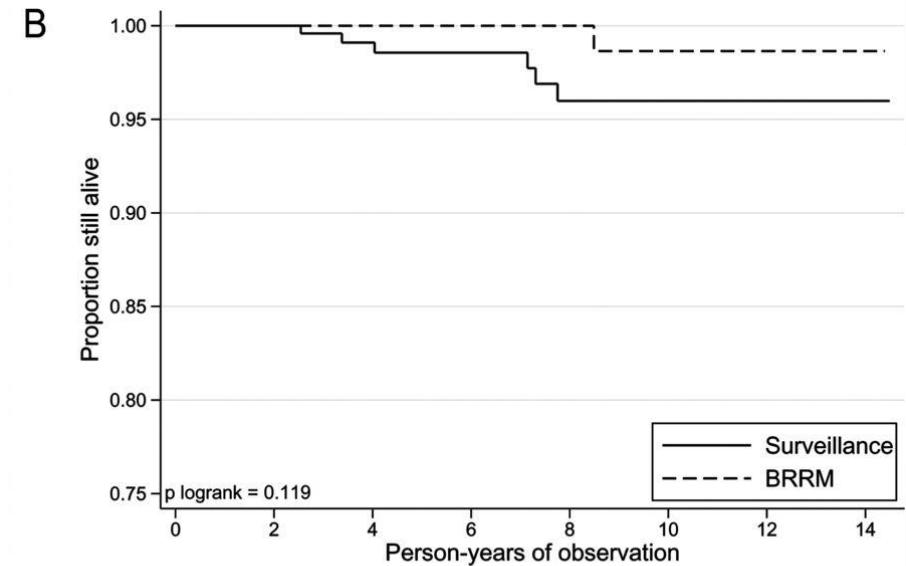
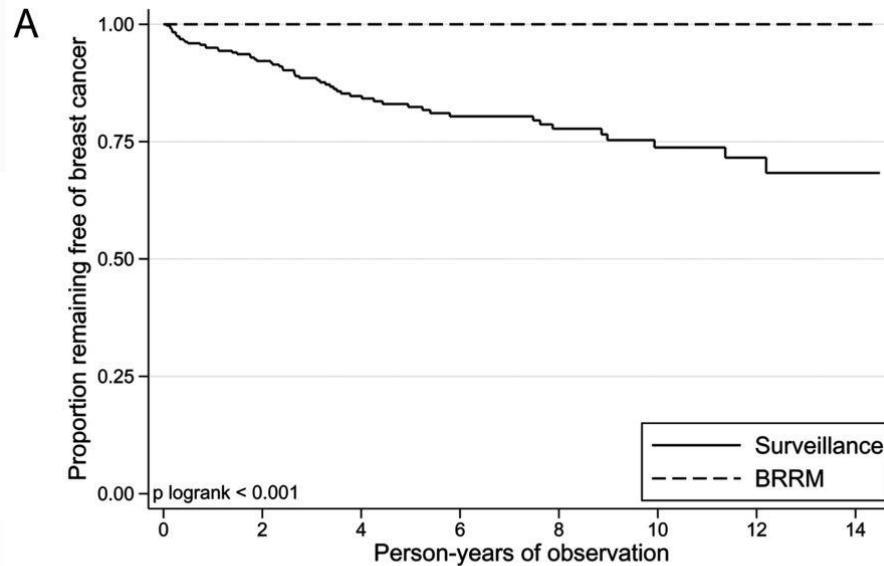




# BRCA1/2 Keimbahnmutation

## Bilaterale Risikoreduzierende Mastektomie

Time to onset of breast cancer (A) or death by all causes (B)



Women at risk

Surveillance	358	251	159	114	84	47	23	4
BRRM	212	172	137	110	85	55	28	6

Women at risk

Surveillance	358	272	183	137	100	59	30	4
BRRM	212	172	138	111	86	55	28	6

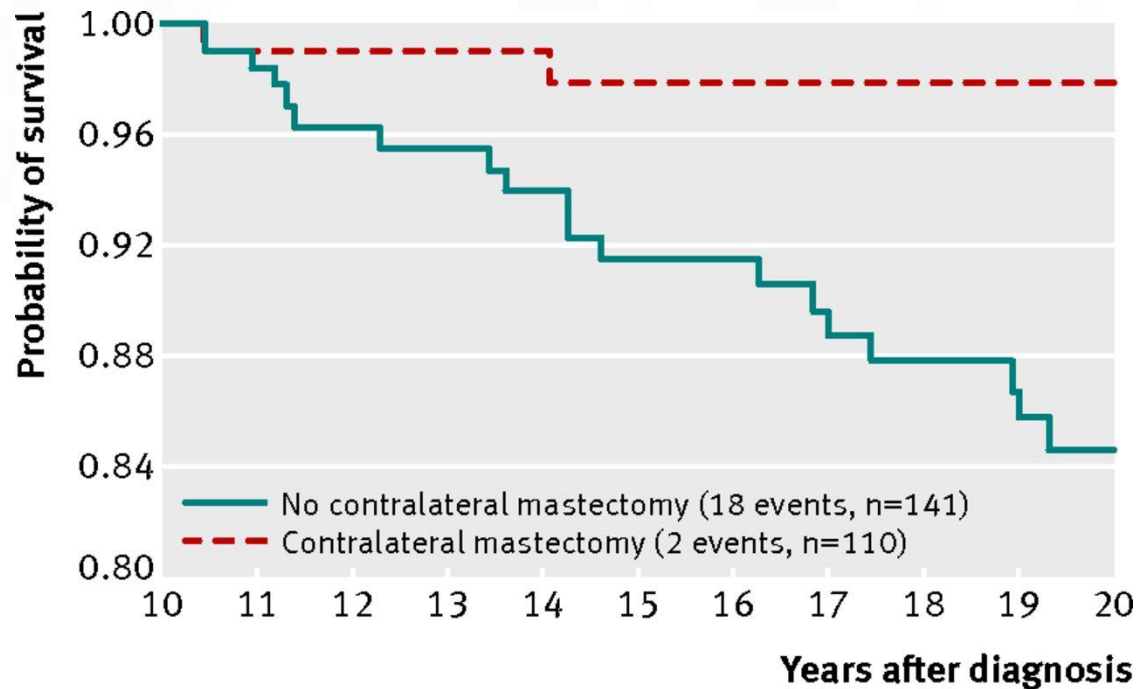
	BC incidence			Mortality			HR (95% CI) <sup>b</sup>	Breast cancer specific mortality rate <sup>a</sup>	HR (95% CI) <sup>b</sup>
	PYO	BC cases	Incidence rate <sup>a</sup>	PYO	Deaths (due to BC)	All cause mortality rate <sup>a</sup>			
Surveillance	2037	57	28	2253	6(4)	2.7	Ref.	1.8	Ref.
BRRM	1379	0	0	1384	1(1)	0.7	0.20 (0.02–1.68)	0.7	0.29 (0.03–2.61)

<sup>a</sup>Per 1000 PYO.

Heemskerk-Gerritsen et al. Ann Oncol 2013

# BRCA1/2 Keimbahnmutation

## Kontralaterale Mastektomie bei BC Patientinnen



### No in study

#### Contralateral mastectomy

110 104 95 92 83 71 61 58 45 42 39

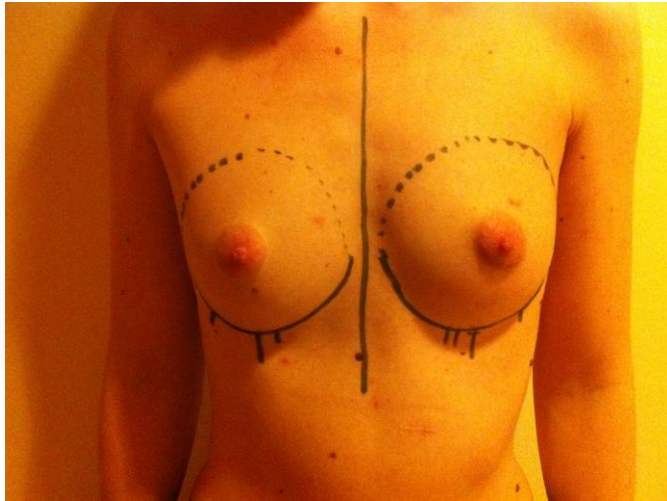
#### No contralateral mastectomy

141 134 127 122 116 108 101 94 87 83 72

Metcalfe K *et al.*, BMJ 2014

# Risk reducing surgery: PBM- SSM/NSM with immediate reconstruction







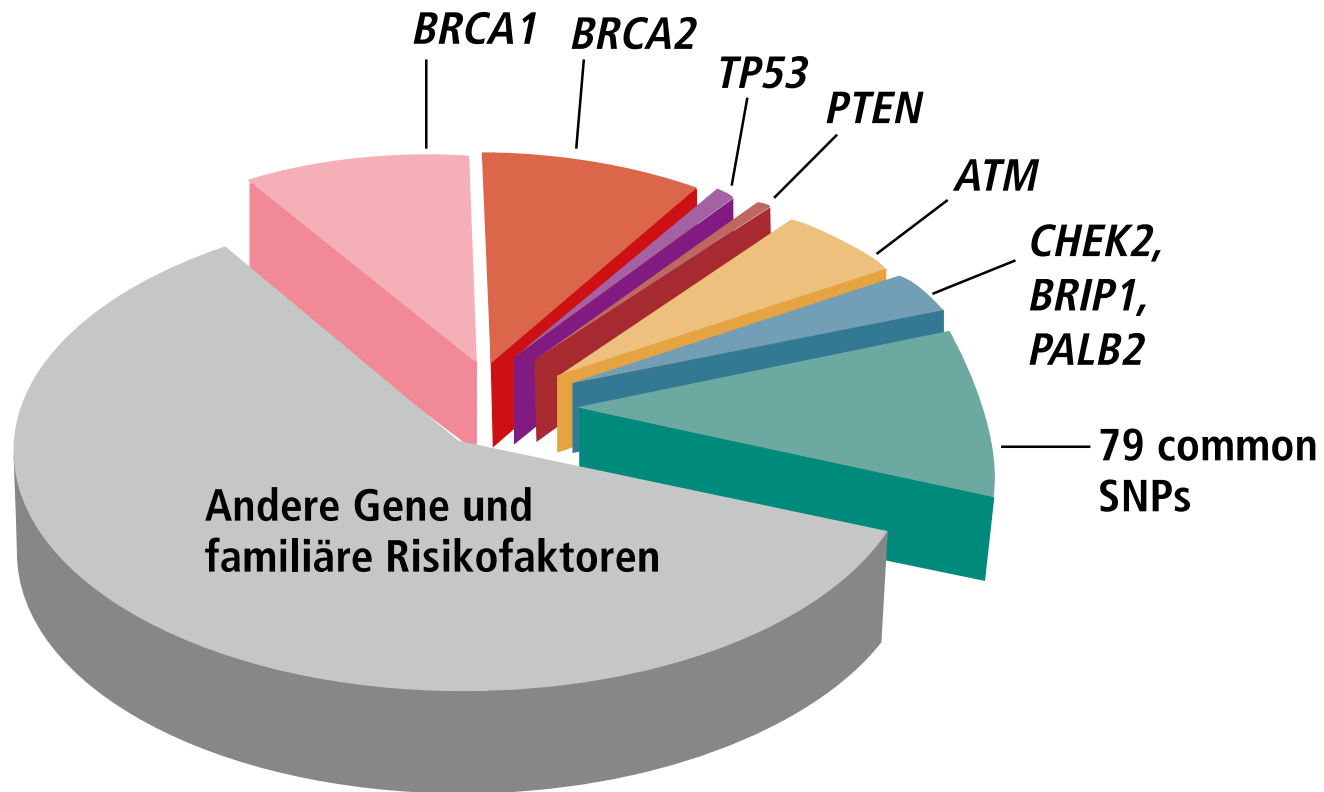




# PBM- Non-BRCA Mutation

# Risikoreduzierende Mastektomie

# Keimbahnmutation und Brustkrebs

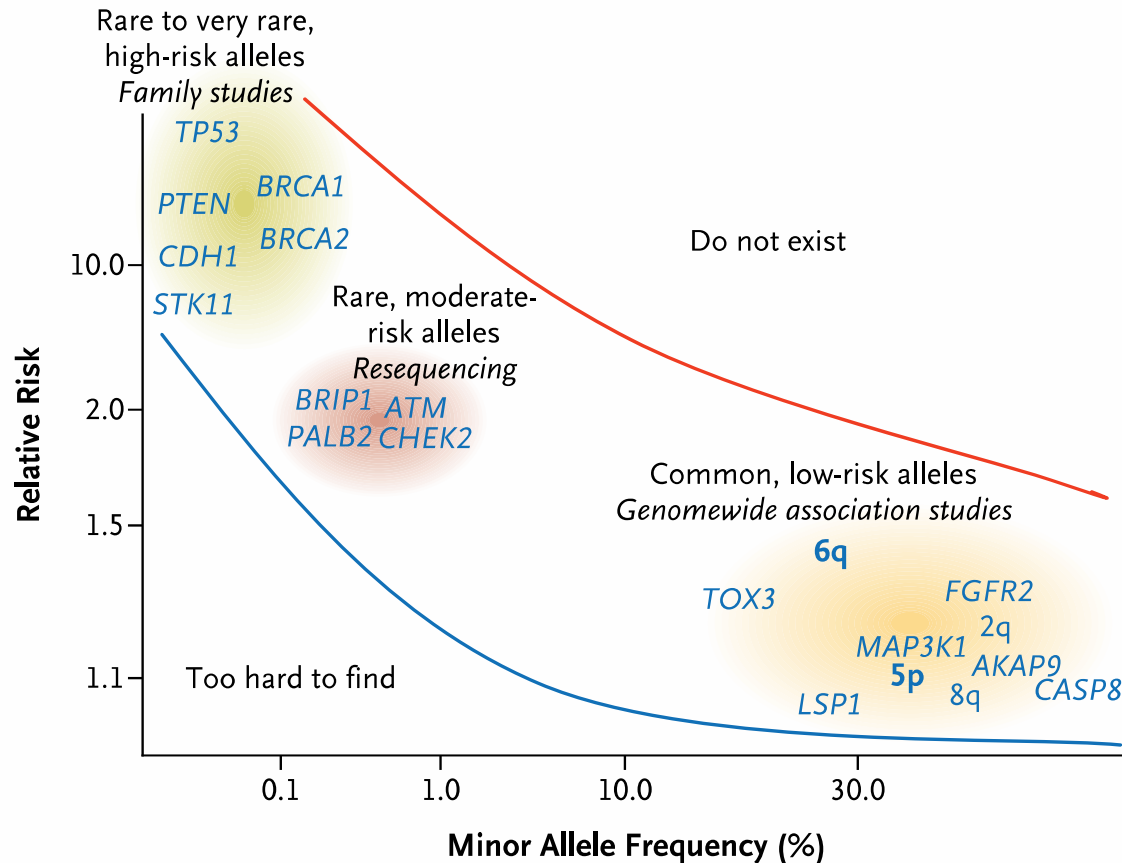


Balmaña J, *et al. Ann Oncol* 2011(Supp 4):iv19–iv20  
Venkitaraman AR. *J Cell Sci* 2001;114:3591–3598



# Hereditäres Mammakarzinom

## Allelfrequenzen und Relative Risiken



# Non-BRCA Keimbahnmutationen

## Klinische Konsequenzen?

Table 3. Deleterious Mutations and Considered Management Changes for Patients and Their Family Members Following Positive Multigene Panel Patient Findings

Gene	Risk Category	Management Change Considered <sup>a</sup>	Considered Change	Family Testing Considered <sup>b</sup>
CDH1 (n=4)	High-risk BR/OV	4 of 4	Prophylactic gastrectomy	4 of 4
TP53 (n=3)	High-risk BR/OV	3 of 3	Increased cancer surveillance	3 of 3
PTEN (n=1)	High-risk BR/OV	1 of 1	Increased cancer surveillance	1 of 1
ATM (n=11) <sup>c</sup>	Mod-/low-risk BR/OV	1 of 11	Increased breast screening	6 of 11
BRIP1 (n=1)	Mod-/low-risk BR/OV	0 of 1	NA	0 of 1
CHEK2 (n=15)	Mod-/low-risk BR/OV	2 of 15	Increased breast screening	4 of 13
NBN (n=2)	Mod-/low-risk BR/OV	0 of 2	NA	0 of 1
PALB2 (n=8)	Mod-/low-risk BR/OV	5 of 8	Increased screening or mastectomy	7 of 7
RAD51C (n=3)	Mod-/low-risk BR/OV	2 of 3	Increased breast screening	3 of 3
MLH1 (n=1)	Lynch syndrome	1 of 1	Increased colorectal/endometrial screening	1 of 1
MSH2 (n=2)	Lynch syndrome	2 of 2	Increased colorectal/endometrial screening	1 of 1
MSH6 (n=2)	Lynch syndrome	2 of 2	Increased colorectal/endometrial screening	2 of 2
PMS2 (n=4)	Lynch syndrome	4 of 4	Increased colorectal screening	4 of 4
APC (n=1)	Other familial cancer	1 of 1	Prophylactic colectomy	1 of 1
BMPRI1A (n=1)	Other familial cancer	1 of 1	Increased gastric cancer screening	1 of 1
CDKN2A (n=3)	Other familial cancer	3 of 3	Increased pancreatic surveillance	3 of 3
MUTYH (n=1)	Other familial cancer	1 of 1	Increased colorectal screening	1 of 1
Total (n=63)	NA	33 of 63	NA	42 of 58

Balmaña J, et al. *JAMA Oncol* 2015

Abbreviations: BR/OV, breast and/or ovarian cancer; Mod, moderate; NA, not applicable.

<sup>a</sup> See Table 2 for analysis criteria.

<sup>b</sup> Family testing recommended if positive result would change management. Only living first-degree relatives and families of same were considered.

<sup>c</sup> One patient had a concurrent deleterious *BARD1* mutation that was not considered in assessing clinical effect.

- Hochrisikoscreening durch Familiäre Disposition/Krebserkrankung ohnehin notwendig!
- Effekt von PBSO / PBM auf Gesamtüberleben bislang in keinem der angeführten Gene nachgewiesen!
- CAVE: relativ hohe Komplikationsrate von PBM mit Rekonstruktion!

# Hoch/Moderat Penetrante Gene

## Kumulatives und Lebenszeit-Erkrankungsrisiko

	Bevölkerung	ATM (RR 2.8)	CHEK2 <sup>1</sup> (1100delC) (RR 3.0)	CHEK2 <sup>2</sup> (1100delC) (RR 2.26)	CHEK2 <sup>3</sup> (I147T) (RR 1.58)	PALB2
Alter	kumulativ	kumulativ	kumulativ	kumulativ	kumulativ	kumulativ
25-29	0.1%	0.1%	0.2%	0.1%	0.1%	0.4%
30-34	0.2%	0.5%	0.6%	0.4%	0.3%	2%
35-39	0.5%	1.4%	1.5%	1.1%	0.8%	4%
40-44	1.1%	3.0%	3.2%	2.4%	1.7%	8%
45-49	2.0%	5.6%	5.9%	4.5%	3.2%	14%
50-54	3.1%	8.5%	9.1%	6.9%	4.9%	20%
55-59	4.4%	11.8%	12.6%	9.6%	6.8%	26%
60-64	6.0%	16.0%	17.0%	13.1%	9.3%	31%
65-69	8.0%	20.8%	22.1%	17.1%	12.3%	35%
70-75	10.0%	25.5%	27.1%	21.2%	15.3%	40%
<b>Kumulatives Lebenszeitrisko</b>	<b>12.0%</b>	<b>30.0%</b>	<b>31.8%</b>	<b>25.0%</b>	<b>18.3%</b>	<b>44%</b>

# Hoch/Moderat Penetrante Gene

## Erkrankungsrisiko in den nächsten 5 Jahren

	Bevölkerung	ATM/NBN (RR 2.7-2.8)	CHEK2 <sup>1</sup> (1100delC) (RR 3.0)	CHEK2 <sup>2</sup> (1100delC) (RR 2.26)	CHEK2 <sup>3</sup> (1147T) (RR 1.58)	PALB2
Alter	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz
25-29	0.04%	0.12%	0.13%	0.10%	0.07%	0.35%
30-34	0.14%	0.38%	0.41%	0.31%	0.21%	1.05%
35-39	0.30%	0.84%	0.90%	0.68%	0.48%	2.50%
40-44	0.61%	1.70%	1.83%	1.38%	0.96%	4.25%
45-49	0.94%	2.64%	2.83%	2.13%	1.49%	6.35%
50-54	1.12%	3.14%	3.36%	2.53%	1.77%	8.00%
55-59	1.33%	3.71%	3.98%	3.00%	2.09%	7.25%
60-64	1.72%	4.81%	5.15%	3.88%	2.71%	7.35%
65-69	2.11%	5.92%	6.34%	4.76%	3.34%	5.95%
70-75	2.2-%	6.17	6.61%	4.98%	3.46%	6.70%

Adaptiert nach Robson M, ASCO 2017

# Hoch/Moderat Penetrante Gene

## Konsequenzen für die Früherkennung

	Bevölkerung	ATM/NBN (RR 2.7-2.8)	CHEK2 <sup>1</sup> (1100delC) (RR 3.0)	CHEK2 <sup>2</sup> (1100delC) (RR 2.26)	CHEK2 <sup>3</sup> (I147T) (RR 1.58)	PALB2
Alter	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz
25-29	0.04%	0.12%	0.13%	0.10%	0.07%	0.35%
30-34	0.14%	0.38%	0.41%	0.31%	0.21%	1.05%
35-39	0.30%	0.84%	0.90%	0.68%	0.48%	2.50%
40-44	0.61%	1.70%	1.83%	1.38%	0.96%	4.25%
45-49	0.94%	2.64%	2.83%	2.13%	1.49%	6.35%
50-54	1.12%	3.14%	3.36%	2.53%	1.77%	8.00%
55-59	1.33%	3.71%	3.98%	3.00%	2.09%	7.25%
60-64	1.72%	4.81%	5.15%	3.88%	2.71%	7.35%
65-69	2.11%	5.92%	6.34%	4.76%	3.34%	5.95%
70-75	2.20%	6.17%	6.61%	4.98%	3.46%	6.70%

BC Früherkennung in Österreich: „opt in“: 40-44, reguläre Einladung ab 45

Adaptiert nach Robson M, ASCO 2017

# Hoch/Moderat Penetrante Gene

## Einfluß der Familiengeschichte auf RR

	Bevölkerung	CHEK2 <sup>1</sup> (1100delC) (RR 3.0)	CHEK2 <sup>2</sup> (1100delC) (RR 2.26)	CHEK2 (1100delC) (1FDR, RR 3.12)	CHEK2 <sup>3</sup> (1100delC) (2FDR, RR 4.17)	CHEK2 (1100delC) („familial“, RR 4.80)
Alter	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz
25-29	0.04%	0.13%	0.10%	0.14%	0.18%	0.21%
30-34	0.14%	0.41%	0.31%	0.42%	0.57%	0.65%
35-39	0.30%	0.90%	0.68%	0.94%	1.26%	1.44%
40-44	0.61%	1.83%	1.38%	1.90%	2.54%	2.92%
45-49	0.94%	2.83%	2.13%	2.94%	3.93%	4.53%
50-54	1.12%	3.36%	2.53%	3.50%	4.68%	5.38%
55-59	1.33%	3.98%	3.00%	4.14%	5.53%	6.36%
60-64	1.72%	5.15%	3.88%	5.36%	7.16%	8.25%
65-69	2.11%	6.34%	4.78%	6.59%	8.81%	10.14%
70-75	2.20%	6.61%	4.98%	6.87% 0.18%	9.19%	10.57%

BC Früherkennung in Österreich: „opt in“: 40-44, reguläre Einladung ab 45

Adaptiert nach Robson M, ASCO 2017

# Mutation in anderen Hochrisikogenen: Klinische Konsequenzen (LL und NCCN 2015)

	MRI empfehlen (>20% BC Risiko)	PBSO anbieten	PBM anbieten
Intervention sinnhaft aufgrund von genetischem Risiko	<i>ATM</i> <i>BRCA2</i> <i>BRCA2</i> <i>CDH1</i> <i>CHEK2</i> <i>PALP2</i> <i>PTEN</i> <i>STK11</i> <i>TP53</i>	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> Lynch Syndrom	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>CDH1</i> <i>PTEN</i> <i>TP53</i>
Insuffiziente Evidenz für Intervention	<i>BARD1</i> <i>BRIP1</i>	<i>BARD1</i> <i>BRIP1</i> <i>PALB2</i> <i>RAD51C</i> <i>RAD51D</i>	<i>ATM</i> <i>BARD1</i> <i>CHEK2</i> <i>PALB2</i> <i>STK11</i>

Gen	Prävalenz	BC-Risiko	OC-Risiko	rrBME	rrBSO	
ATM	1.4%	25-35% <50.LJ 5-8%	-	-	-	
BARD1	0.5%	20-40%	-	-	-	Ewing-Sarkom, Osteosarkom, Neuroblastom
BRIP1	0.1%	<20%	10-15%	-	Option bei Eintritt in Menopause bzw 5 J vor erstem OC Fall	
CDH1	0.1%; bei bil ILC 6%	50%	unbekannt	Einzelfall- Entscheidung	-	Magen-Ca 30-80%
CHEK2	2.5%	2-3 fach erhöht	-	Einzelfall- Entscheidung	-	Prostata, Colon, SD, Magen, Sarkom/Nierenzel l-Ca
PALB2	1%	50%	5%	Einzelfall- Entscheidung	-	Pancreas-Ca bis 5%
PTEN	0.1%	85%	-	Einzelfall- Entscheidung	-	SD, Nieren-Ca, EM-CA, Colorektal-Ca, Melanom
RAD51C	0.2%	20%	10%	-	Option bei Eintritt in Menopause bzw 5 J vor erstem OC Fall	
RAD51D	0.1%	20%	10%	-	Option bei Eintritt in Menopause bzw 5 J vor erstem OC Fall	
TP53	0.3% De novo Mutrate	55%	-	Einzelfall- Entscheidung	-	KI für Irrrad, daher bei BC therapeut



# Non-BRCA Keimbahnmutationen

## Understand Risks to Determine Benefit...

- Risiken von Mutationen anderer Risikogene / Genkonstellationen kaum charakterisiert
- Krebsrisiko/Mortalitätsrisiko wird oft überschätzt
- Benefit von PBSO und PBM damit oft überschätzt
- Chirurgie-assoziierte Morbidität oft unterschätzt (Schmerz, Kosmesis, Komplikationen,...)
- Furcht ist oft primäre Motivation für Operation
- Nihil nocere!

Portschy PR *et al.* Ann Surg Oncol 2015

Heininger L *et al.* J Behav Med 2015

Gschwantler-Kaulich D *et al.* Eur J Surg Oncol 2016

Rosenberg SM *et al.* Ann Surg Oncol 2015

PBM/CPM bei Mamma-Ca-Pat  
ohne Mutation

Risikoreduzierende Mastektomie

# Mamma-Ca, keine Mutation, Wunsch nach CPM

- PBM- Komplikationen? bis zu 30% in der Literatur
- Risiko der Pat für ein Zweit-Ca? 0.3-0.5% pro Jahr
- ME besser als BET?
- Überlebensvorteil für PBM/CPM?
- psychologische Vorteile?

# Daten aus den USA

- CPM verdreifacht von 1998-2012 (3.9% vs 12.7%)
- kein Überlebensvorteil
- ass. mit höheren Kosten
- Pat. überschätzen ihr Risiko- Aufklärung und Zeit!

*Wong et al, 2017 Ann Surg*

*Metcalf et al 2018 J Clin Oncol*

*Billig et al 2018 The Breast*

*Katz et al 2013 JAMA*

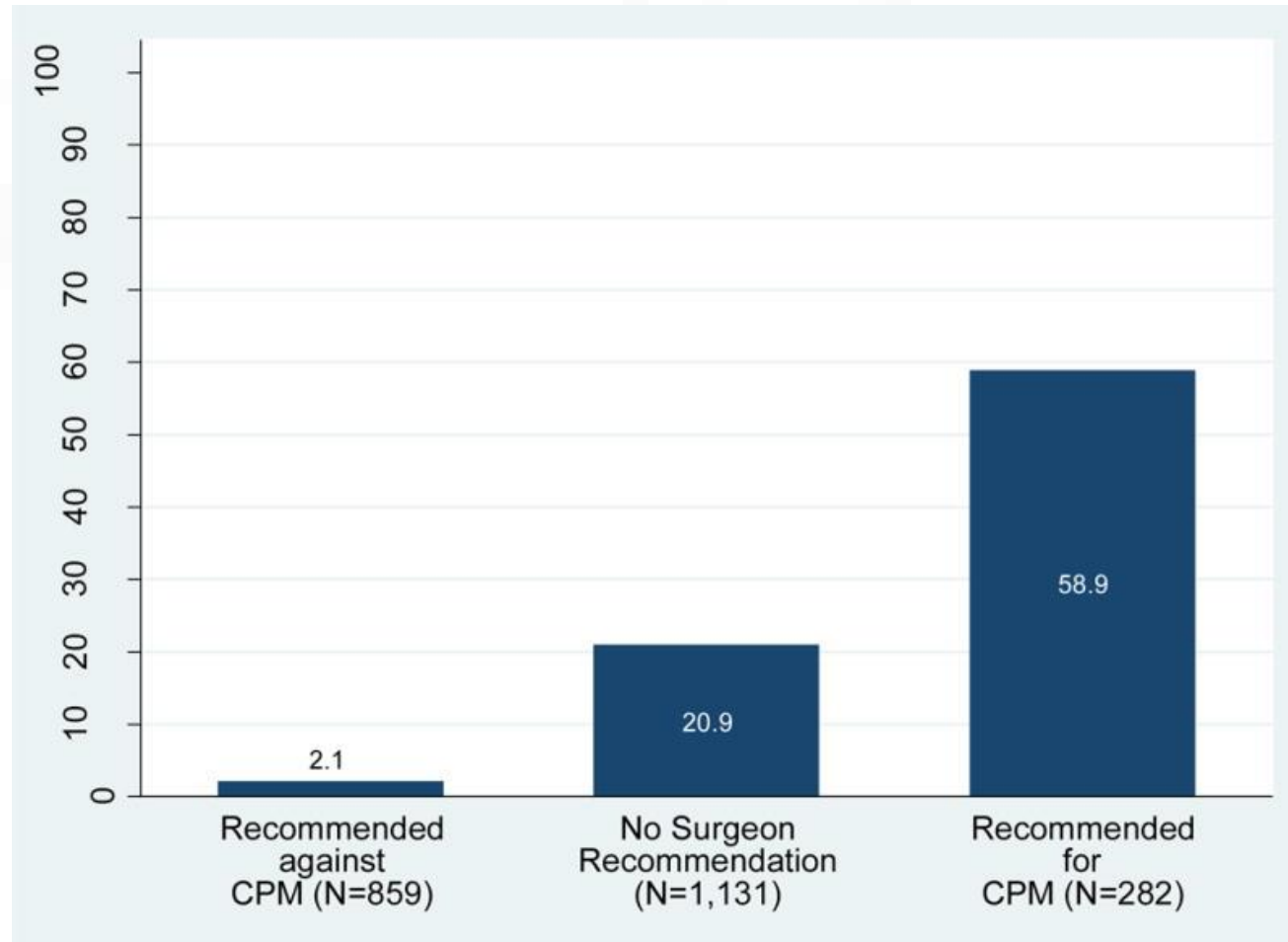
# Arzt/Chirurg hat Einfluß auf die Entscheidung

*Jagsi et al, JAMA 2017*

Umfrage bei 2402 BC-Pat

- pro CPM: 43.9%
  - nur 38.1% wußten, daß CPM Überleben nicht verbessert
  - 1466 (61.6%): BET; 508 (21.2%): unilat ME; 428 (17.3%): CPM
  - CPM: assoz. mit jüngerem Alter, höherem Bildungsgrad, FA, Privatvers.
  
  - 1569 BC-Pat ohne auff. FA bzw getestet ohne Mutation
    - 598 Pat (39.3%): CPM vom Chirurgen abgeraten-> 1.9% CPM
    - 746 Pat (46.8%): keine Empfehlung pro oder contra CPM -> 19% CPM
- ➔ bessere Aufklärung, um Overtreatment zu vermeiden!

# Jagsi et al, JAMA 2017; Figure 3



# Überlebensvorteil von CPM?

Cochrane Review 2018, *Carbine NE et al*

- 61 Studien
- CPM reduziert das Risiko für kontralateralen BC
- kein Überlebensvorteil

*Metcalf et al, BMJ 2014*

*Wong et al, Ann Surg 2017*

*Fayanju et al, Ann Surg 2014*

# ME besser BET?

- BET genauso gut wie ME: lokoreg. Rez, Überleben
- BET sogar besseres Überleben als ME (Urs. Irrad)

*Van Maaren MC et al, Lancet Oncology 2016*

*Agarwal S et al, JAMA Surg 2014*



# CPM pos Einfluß auf QoL?

*Parker PA et al, JCO 2018*

- prospektiv, 288 Mamma-Ca Pat, 50 Pat mit CPM
- CPM-Gruppe:
  - vor CPM: mehr Angst vor Rez, kontralat Ca als Kontrollgruppe; schlechteres body-image
  - nach CPM: body image distress ( $p < 0.001$ )  
schlechtere QoL ( $p = 0.02$ )

QoL ähnlich bei beiden Gruppen vor der CPM,  
aber in der CPM Gruppe Verschlechterung 1 Monat nach CPM  
( $p = 0.05$ )

# PBM/CPM ohne Mutation

- gesunde Frau: PBM abraten
- Mamma-Ca Pat:
  - wenn BET möglich: PBM/CPM abraten
  - wenn ME notwendig: trotzdem keine Indikation für CPM
- mögliche Faktoren, die diese Empfehlungen verändern:
  - sehr junge Pat (<30.Lj)
  - <40Lj. mit hochpos FA; Non-BRCA Mutation (Einzelfallentscheidung, s. Tabelle)
  - <40Lj., hohe Brustdichte

# Take home message

- risikoreduzierende Eingriffe bei entsprechender Indikation
- ABER vorallem bei PBM:
- Aufklärung bzgl Komplikationen inkl worst case szenario
- keine PBM/CPM, wenn nicht klar indiziert
- Pat überschätzen ihr Ca-Risiko und den Benefit einer PBM/CPM
- Pat unterschätzen die möglichen Komplikationen und neg Einfluß auf die QoL
- CAVE: Overtreatment

# Guidelines

- Contralateral prophylactic mastectomy in women with breast cancer without a family history or genetic predisposition  
**Consensus statement from the Austrian Gynecologic Oncology Working Group** of the Austrian Society of Obstetrics and Gynecology  
Wr. Klin. Wochenschrift, März 2019
- American Society of Breast Surgeons: contralateral prophylactic mastectomy (CPM) consensus state- ment from the American Society of Breast Surgeons: data on CPM outcomes and risks.
- Austrian clinical practice guidelines for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from hereditary breast and ovarian cancer (HBOC).
- Consensus recommendation of the German consortium on familial breast and ovarian cancer to deal with the results of the multigene analysis 2017.
- NCCN guidelines; version 2.2019; Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian.
- Interdisciplinary screening, diagnosis, therapy and follow-up of breast cancer. Guidelines of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017).
- AGO Commission Mamma Germany: guidelines of the AGO Breast Committee, version 1.2018.
- Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs- 2020