

Das Mammakarzinom und die genetische *BRCA1/2*-Testung in der klinischen Routine: warum, wann und für wen?

Breast Cancer and Genetic *BRCA1/2* Testing in Routine Clinical Practice: Why, When and For Whom?



Autorinnen/Autoren

Michael P. Lux¹, Peter A. Fasching²

Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Kliniken, Paderborn, Paderborn, Germany
- 2 Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, *BRCA1/2*-Diagnostik, Therapieplanung, PARP-Inhibitoren, Talazoparib, Olaparib

Key words

breast cancer, *BRCA1/2* diagnostics, therapy planning, PARP inhibitors, talazoparib, olaparib

eingereicht 2.12.2022

akzeptiert 6.12.2022

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 310–321

DOI 10.1055/a-1929-2629

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Michael P. Lux
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus,
Salzkotten, St. Vincenz Kliniken, Paderborn
Husener Straße 81
33098 Paderborn, Germany
M.Lux@vincenz.de

English version at:
<https://doi.org/10.1055/a-1929-2629>.

ZUSAMMENFASSUNG

Pathogene Varianten der Tumorsuppressorgene *BRCA1* und *BRCA2* sind für den Großteil der hereditären Mammakarzinome verantwortlich und gewinnen zunehmend an Bedeutung für die Bestimmung der Eignung einer zielgerichteten Therapie mit Inhibitoren der Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARPi). Patient*innen mit einem HER2-negativen Mammakarzinom und *BRCA1/2*-Keimbahnmutation können deutlich von einer PARPi-Therapie profitieren, und die Ergebnisse der Zulassungsstudien OlympiAD und EMBRACA aus der fortgeschrittenen Therapiesituation wurden kürzlich mit den aktuellen OlympiA-Daten für die Therapie von Patient*innen mit frühen Krankheitsstadien und hohem Rezidivrisiko erweitert.

Somit ist die *BRCA1/2*-Keimbahnstestung zur Therapieplanung nun auch für Patient*innen mit Mammakarzinom im Frühstadium und damit direkt für das Überleben der Erkrankten relevant. Daten aus der Versorgungsforschung zeigen jedoch, dass die *BRCA1/2*-Testraten stark geprägt sind von Familienanamnese, Subtyp (insbesondere triple-negativ) und Erkrankungsalter (insbesondere jüngere Erkrankte) – trotz vorliegender klarer Empfehlungen für eine *BRCA1/2*-Keimbahnstestung zur Indikationsstellung einer PARPi-Therapie.

Dieser Artikel beschreibt die klinischen Implikationen der Identifizierung einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation für Patient*innen mit einem Mammakarzinom, die aktuellen Empfehlungen zur molekularen Diagnostik sowie deren praktische Umsetzung. Die Behandlung der an einem Mammakarzinom Erkrankten hat in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt und bietet nun individuelle Therapiekonzepte, welche nur durch die gezielte Identifikation von Einzelparametern zur Anwendung kommen können.

Da der Nachweis einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation für die individuelle Therapieplanung von entscheidender Bedeutung ist, ist diese bei entsprechender Indikation so früh wie möglich zu veranlassen. Nur so können für eine PARPi-Therapie geeignete Patient*innen identifiziert und eine bestmögliche Therapie garantiert werden. Dies gilt auch für Patient*innen mit negativer Familienanamnese, HR-positiver Erkrankung und höherem Erkrankungsalter.

ABSTRACT

Pathogenic variants of the tumor suppressor genes *BRCA1* and *BRCA2* are responsible for the majority of hereditary breast cancers; they are also becoming increasingly important to identify whether patients are suitable for targeted therapy with poly ADP-ribose polymerase inhibitors (PARPi).

Patients with HER2-negative breast cancer and *BRCA1/2* germline mutations can benefit significantly from PARPi therapy, and the findings of the OlympiAD and the EMBRACA phase III clinical trials for regulatory approval were recently expanded by the addition of the most recent OlympiA data on the treatment of patients with early disease and a high risk of recurrence.

This means that *BRCA1/2* germline testing to plan patient therapy is now also relevant for patients with early breast cancer and therefore has a direct impact on survival. Healthcare research data shows, however, that *BRCA1/2* testing rates are strongly affected by familial history, cancer subtype (particularly triple-negative subtypes), and patient age at onset of dis-

ease (especially with regards to younger patients with breast cancer), despite the existing clear recommendations for *BRCA1/2* germline testing to identify whether PARPi therapy is indicated.

This article presents the clinical implications of identifying *BRCA1/2* germline mutations in patients with breast cancer, the current recommendations on molecular diagnostics, and their implementation in practice. The treatment of patients with breast cancer has progressed greatly in recent years and now offers individual treatment concepts which can only be implemented after the targeted identification of individual parameters.

As detection of a *BRCA1/2* germline mutation is essential for planning individual therapy, where indicated, testing should be arranged as early as possible. It is the only way of identifying patients suitable for PARPi therapy and ensuring they receive the best possible treatment. This also applies to patients with a negative familial history, HR-positive disease, or who are older at onset of disease.

Einleitung

Das Mammakarzinom als heterogene Erkrankung erfordert individuelle, zielgerichtete Therapiekonzepte. Biologisch distinkte Tumortypen korrelieren mit genetischen Varianten, die nicht nur Relevanz für die Risikoabschätzung der Entwicklung eines Mammakarzinoms haben, sondern zunehmend prädiktiv für medikamentöse Therapiestrategien sind. Pathogene Varianten der Brustkrebs-Suszeptibilitätsgene *BRCA1* und *BRCA2* (*BRCA1/2*) sind zum einen vor allem für diese Krankheitsdisposition verantwortlich und zum anderen der wichtigste prädiktive Faktor für das Ansprechen auf eine zielgerichtete Therapie mit Inhibitoren der Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARP) [1, 2, 3].

Es obliegt den behandelnden Onkolog*innen sowie Gynäkolog*innen, die Indikation zur genetischen Testung zu erfassen und die *BRCA1/2*-Keimbahntestung bei Indikation anzubieten und zu veranlassen.

Der Schwerpunkt dieses Artikels liegt in der Darstellung der praktischen Umsetzung einer *BRCA1/2*-Keimbahntestung bei Patient*innen mit einem Mammakarzinom, um eine bestmögliche Therapie zu gewährleisten. Der Nachweis einer pathogenen *BRCA1/2*-Keimbahnmutation ist entscheidend für die Therapie mit einem PARP-Inhibitor (PARPi), welche nun nicht mehr auf die fortgeschrittene Situation begrenzt ist, sondern basierend auf der aktuellen Zulassungserweiterung auch für die frühe Situation klinisch relevant ist [4, 5].

Hereditäres Mammakarzinom**Bedeutung der Risikogene**

Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms beträgt bei Frauen etwa 13%. Etwa 1% aller Neuerkrankungen betrifft Männer [6, 7]. Liegt eine pathogene Keimbahnmutation in den Hochrisikogenen *BRCA1* oder *BRCA2* vor, ist das Lebenszeit-

risiko stark erhöht und beträgt ca. 40–60%. Daneben sind *PALB2*, *CDH1*, *PTEN*, *TP53* und *STK11* mit einem hohen, und *ATM*, *CHEK2*, *BARD1*, *RAD51C* und *RAD51D* mit einem moderaten Risiko für ein Mammakarzinom assoziiert [1, 8, 9, 10].

Der Großteil der Mutationen in etablierten Brustkrebs-Prädispositionsgenen betrifft *BRCA1/2*. Schätzungsweise tragen etwa 5% aller an einem Mammakarzinom Erkrankten eine pathogene *BRCA1/2*-Keimbahnmutation [8, 11, 12, 13]. In der heterogenen Gruppe des Mammakarzinoms variiert die Mutationsfrequenz je nach Tumortyp. Im Allgemeinen führen pathogene Mutationen in *BRCA1/2* zu einer aggressiveren Pathologie (triple-negativer Subtyp, höheres Grading). Die stärkste Assoziation besteht zwischen *BRCA1* und triple-negativem Brustkrebs (TNBC). Da das für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 negative (HER2-) und den Hormonrezeptor positive (HR+) Mammakarzinom jedoch der weitaus häufigste Subtyp ist, weist numerisch der Großteil der Mutationsträgerinnen eine HR-positive Pathologie auf [11, 14]. Auch wenn ein familiär gehäuftes Auftreten von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen und/oder ein frühes Erkrankungsalter charakteristisch für ein hereditäres Mammakarzinom sind und die *BRCA1/2*-Mutationsfrequenz bei TNBC am größten ist, so sind klinische Parameter wie Familienanamnese, Alter oder Tumortyp nur mit einem Teil der Mutationen assoziiert.

Besonderheiten bei der Behandlung von Tumoren mit *BRCA1/2*-Mutation

Der Großteil der Prädispositionsgene für Brust- sowie Eierstockkrebs spielt eine Rolle in der DNA-Reparatur durch homologe Rekombination, die eine Schlüsselfunktion in der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen hat. Wird die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen durch Inhibition des Enzyms PARP1 blockiert, kommt es in Folge vermehrt zu Doppelstrangbrüchen, die in Zellen mit defizienter homologer Rekombination nur durch weniger

effiziente und fehleranfällige nicht homologe Rekombination (nicht homologes Endjoining, NHEJ) repariert werden können. Durch die biallelische Inaktivierung der *BRCA1/2*-Gene in den Tumorzellen wird bei gleichzeitiger Inhibition von PARP1 die genomische Integrität der Tumorzellen so weit beeinträchtigt, dass diese absterben (synthetische Letalität) [15, 16].

Relevanz der *BRCA1/2*-Testung in der gesunden und erkrankten Population

Die *BRCA1/2*-Keimbahnmutation zur Abschätzung des Erkrankungsrisikos für ein Mamma- und/oder Ovarialkarzinom

Die molekulare Diagnostik von Mutationen in den Genen *BRCA1/2* bietet die Möglichkeit der Risikoabschätzung für die Entwicklung eines Mamma- und/oder Ovarialkarzinoms und umfasst neben der Testung von bereits Erkrankten auch die Testung von Gesunden, insbesondere von Familienangehörigen von Erkrankten mit bereits nachgewiesener Mutation, zur frühzeitigen Erkennung genetischer Risiken. Der Nachweis einer pathogenen *BRCA1/2*-Variante ermöglicht bei noch nicht Erkrankten eine intensiviertere Früherkennung, um neu auftretende Karzinome in einem möglichst frühen Stadium zu detektieren (sekundäre Prävention). Zudem können präventive Maßnahmen wie die operative oder medikamentöse Prävention zum Einsatz kommen (primäre Prävention). Auch für bereits Erkrankte besteht die Möglichkeit einer intensivierten Nachsorge sowie von risikoreduzierenden Interventionen (operativ oder medikamentös) aufgrund des erhöhten Risikos für eine Zweiterkrankung (kontralaterales Mamma- und/oder Ovarialkarzinom) [1].

Die *BRCA1/2*-Keimbahnmutation als prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen

BRCA1/2-Mutationen beeinflussen das Ansprechen auf bestimmte Medikamente und sind damit für die individuelle Therapieplanung für Erkrankte von entscheidender Bedeutung [1, 2, 3, 17]. Der Nachweis einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation ermöglicht eine Therapie mit einem PARPi und damit eine längerfristige Krankheitskontrolle. Erkrankte mit nachgewiesener pathogener *BRCA1/2*-Keimbahnmutation können seit 2019 von Olaparib bzw. Talazoparib als Monotherapie in der HER2-negativen, fortgeschrittenen Therapiesituation profitieren, und seit August 2022 zudem von Olaparib als (postneo-)adjuvante Therapie in der HER2-negativen, frühen Situation bei hohem Rezidivrisiko [4, 5]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass *BRCA1/2*-Mutationen prädiktiv für das Ansprechen einer Chemotherapie in der neoadjuvanten Therapiesituation sind [18, 19, 20]. Eine erhöhte Platinsensitivität wurde zudem bei Vorliegen einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation in der fortgeschrittenen, triple-negativen Situation gezeigt [21], wobei mittlerweile die Zunahme von Platin bei allen triple-negativen Mammakarzinomen in der neoadjuvanten Situation Standard geworden ist [22, 23].

Daten aus dem Versorgungsalltag aus der Zeit vor Zulassung der PARPi zur Behandlung des Mammakarzinoms zeigen die Notwendigkeit für zielgerichtete und gut verträgliche Therapien für Patient*innen mit einem *BRCA1/2*-mutierten Mammakarzinom

auf. Frauen mit einer HR-positiven Erkrankung erhielten trotz der Möglichkeit einer endokrinen Therapie signifikant häufiger eine Chemotherapie bei Metastasierung, wenn eine *BRCA1/2*-Mutation vorlag. Nebenwirkungen waren häufiger und die Lebensqualität war niedriger bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen im Vergleich zu Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation [24, 25, 26].

Indikationen zur Verwendung von PARP-Inhibitoren

Als erster PARPi wurde Olaparib für Europa im Dezember 2014 für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv und Ansprechen auf eine vorherige platinhaltige Chemotherapie durch die EU-Kommission zugelassen. Darauf folgten die Zulassungen von Niraparib und Rucaparib in dieser Indikation. Seit 2019 ist Olaparib neben Talazoparib auch zur Behandlung des HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms mit einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation zugelassen. Die Zulassung von Olaparib wurde kürzlich (EU: August 2022, US: März 2022) für Patient*innen mit HER2-negativem Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien erweitert. Einzelheiten zu den Indikationen zur Verwendung von PARPi sind in ► **Tab. 1** dargestellt.

Zulassungsstudien für PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen und frühen Mammakarzinom mit einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation: OlympiAD, EMBRACA und OlympiA

Effektivität

In der Substanzklasse der PARPi zeigte eine Monotherapie mit Olaparib (OlympiAD) oder Talazoparib (EMBRACA) eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um etwa 3 Monate gegenüber einer Standard-Chemotherapie beim HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit einer nachgewiesenen *BRCA1/2*-Keimbahnmutation. Dies entspricht einer Reduktion des Progressionsrisikos um mehr als 40%. Die Ansprechrate war in der mit einem PARPi behandelten Gruppe etwa doppelt so hoch wie in der mit einer Standard-Chemotherapie behandelten Gruppe (► **Tab. 2**). Die Zeit bis zum Ansprechen auf Olaparib bzw. Talazoparib war vergleichbar mit dem einer Chemotherapie [28, 29]. Die Effektivität von Olaparib bzw. Talazoparib blieb unabhängig vom Ort der Metastasierung und zeigte sich sowohl bei viszeraler als auch ZNS-Metastasierung [29, 30]. In der verlängerten Nachbeobachtung der OlympiAD-Studie zeigte Olaparib keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (medianes OS: 19,3 vs. 17,1 Monate; HR 0,90; 95%-KI 0,66–1,23; $p = 0,513$). Ein möglicher Benefit in Bezug auf das OS zeigte sich jedoch bei Verabreichung von Olaparib vs. Chemotherapie in der Erstlinientherapie (medianes OS: 22,6 vs. 14,7 Monate; HR 0,51; 95%-KI 0,29–0,90; $p = 0,02$) [31].

► **Tab. 1** Zulassungsstatus von PARP-Inhibitoren für Europa.

HER2-negatives Mammakarzinom	
Frühstadium	
Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie (CT) bei hohem Rezidivrisiko	Olaparib bei <i>BRCA1/2</i> -Mutation in der Keimbahn
Fortgeschrittenes Stadium	
Monotherapie	Olaparib und Talazoparib bei <i>BRCA1/2</i> -Mutation in der Keimbahn
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom	
Erstlinientherapie	
Erhaltungstherapie in der Erstlinie (FIGO III/IV) bei Ansprechen auf platinbasierte CT	Olaparib bei <i>BRCA1/2</i> -Mutation (Keimbahn und/oder somatisch); in Kombination mit Bevacizumab bei Status HRD-positiv* Niraparib ohne Einschränkung hinsichtlich des <i>BRCA1/2</i> -Status
Rezidivtherapie**	
Erhaltungstherapie bei platin-sensitivem Rezidiv bei Ansprechen auf platinbasierte CT	Olaparib, Niraparib und Rucaparib ohne Einschränkung hinsichtlich des <i>BRCA1/2</i> -Status
Metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas	
Erhaltungstherapie bei fehlender Progredienz nach mind. 16-wöchiger platinhaltiger CT in der Erstlinie	Olaparib bei <i>BRCA1/2</i> -Mutation in der Keimbahn
Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom	
Monotherapie bei Progredienz nach Behandlung mit einer neuen hormonellen Substanz	Olaparib bei <i>BRCA1/2</i> -Mutation (Keimbahn und/oder somatisch)
Für weitere Einzelheiten zur Indikation, siehe jeweilige Fachinformation.	
* Positiver Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) def. durch <i>BRCA1/2</i> -Mutation und/oder genomische Instabilität.	
** Rucaparib sollte nicht mehr als Monotherapie bei Patientinnen mit <i>BRCA1/2</i> -mutiertem (Keimbahn und/oder somatisch) fortgeschrittenem Ovarialkarzinom angewendet werden, die mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten CT-Linien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige CT tolerieren. In der randomisierten kontrollierten klinischen Post-Approval-Studie CO-338-043 (ARIEL4) wurden nachteilige Auswirkungen von Rucaparib auf das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur CT-Kontrolle festgestellt (HR 1,31; 95%-KI 1,00–1,73), woraufhin ein Rote-Hand-Brief herausgegeben wurde [27].	

► **Tab. 2** Zulassungsstudien von PARP-Inhibitoren beim HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit nachgewiesener *BRCA1/2*-Keimbahnmutation: OlympiAD und EMBRACA.

	OlympiAD (Olaparib vs. CT)	EMBRACA (Talazoparib vs. CT)
medianes PFS	7,0 vs. 4,2 Monate	8,6 vs. 5,6 Monate
HR (95%-KI)	0,58 (0,43–0,80); p < 0,001	0,54 (0,41–0,71); p < 0,001
Ansprechrate	59,9% vs. 28,8%	62,6% vs. 27,2%

CT = Standard-Chemotherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben

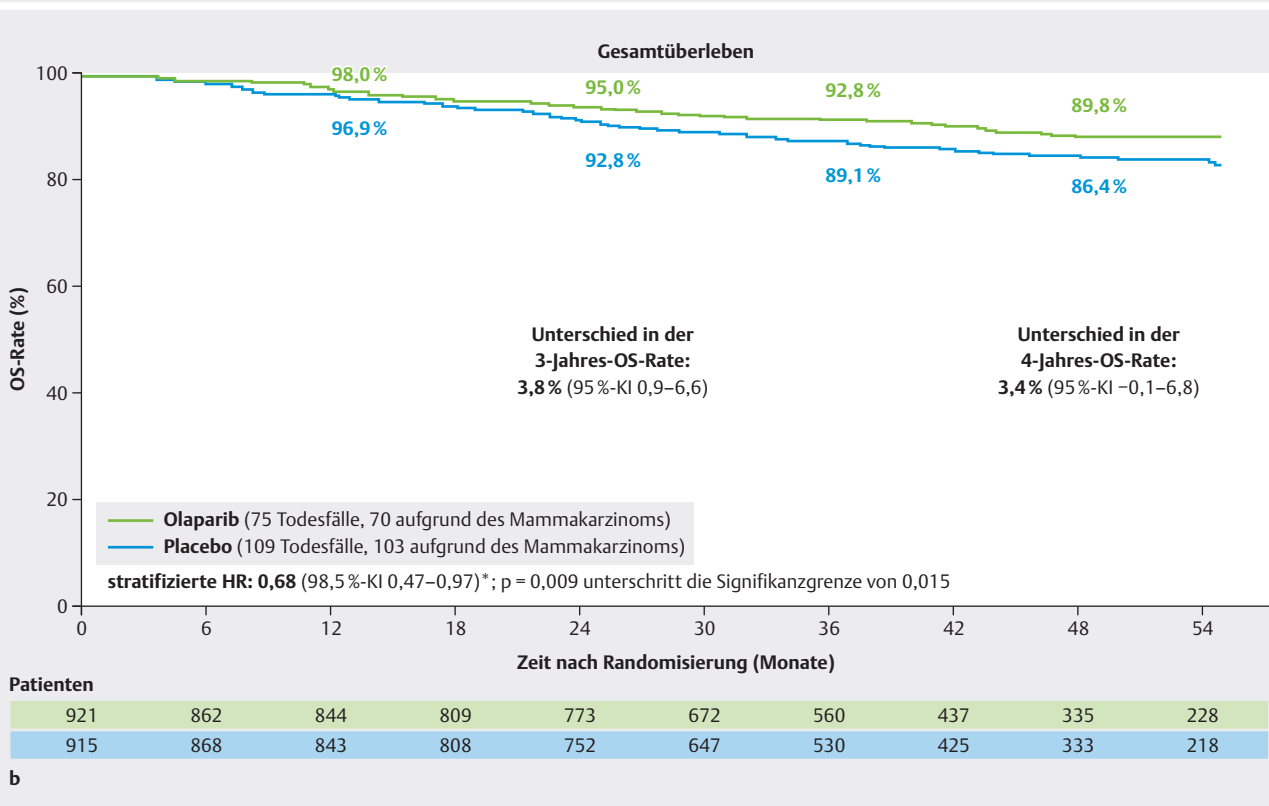
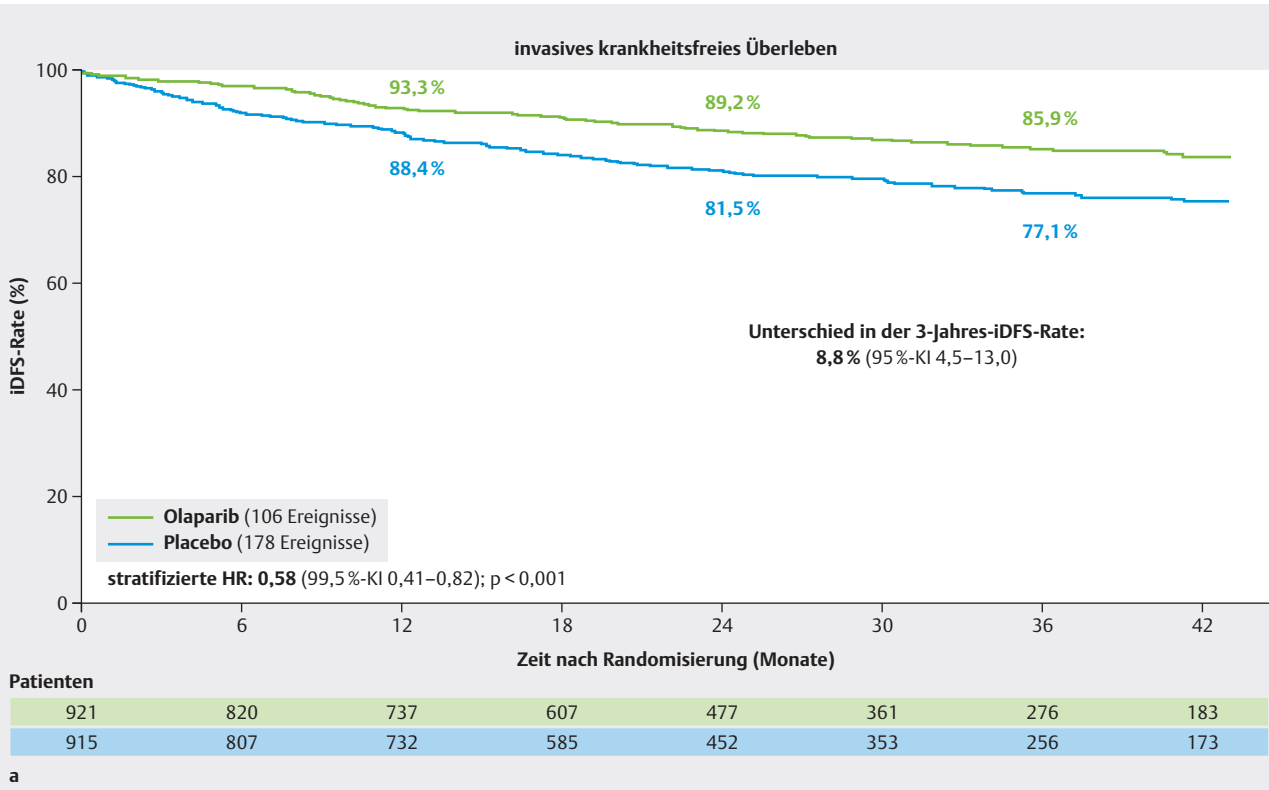
In der frühen Therapiesituation zeigte eine (postneo-)adjuvante Therapie mit Olaparib gegenüber Placebo eine signifikante Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS), des fernmetastasenfreien Überlebens (ddFS) und – wie aktuelle 4-Jahres-Daten der OlympiA-Studie zeigen – des Gesamtüberlebens (OS) beim HER2-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko und nachgewiesener *BRCA1/2*-Keimbahnmutation. Die Olaparib-Therapie senkte statistisch signifikant das Risiko für ein iDFS-Ereignis um 42% und das Mortalitätsrisiko um 32% (► **Abb. 1**). Die Heterogenitätsanalysen der Subgruppen (nach Hormonrezeptorstatus, vorherige Platintherapie ja vs. nein, vorherige Chemotherapie adjuvant vs. neoadjuvant) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen, wenn auch einige der Subgruppen kleine Todesfallzahlen aufwiesen. Eine ZNS-Metastasierung lag bei 2,4% der mit Olaparib versus 3,9% der mit Placebo Behandelnden als erstes iDFS-Ereignis vor [32, 33, 34].

► **Abb. 2** präsentiert das Studiendesign der OlympiA-Studie. Daraufhin empfahl die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Olaparib für die (postneo-)adjuvante Behandlung bereits vor Zulassung durch die EU-Kommission für alle HR+/HER2- und TNBC-Patient*innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation entsprechend der Population der OlympiA-Studie (für weiterführende Informationen s. Kapitel **Leitlinien und Empfehlungen zur molekularen Diagnostik und Therapie**) [17].

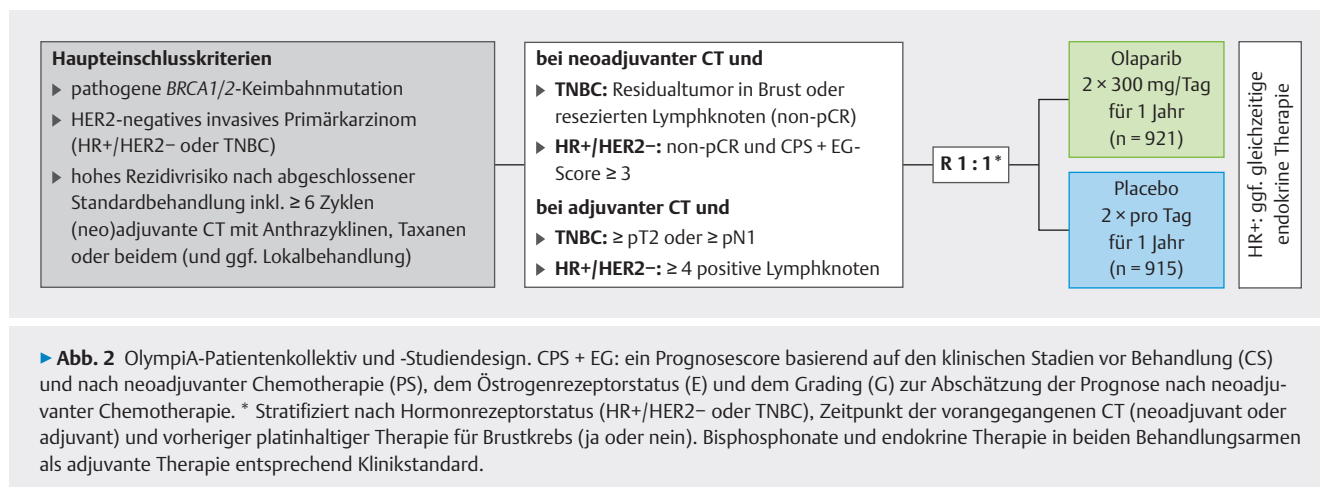
Lebensqualität

PARPi überzeugen nicht nur hinsichtlich der Effektivität, sondern auch bei der Erhaltung der Lebensqualität. Im Gegensatz zu Chemotherapie verbesserte sich in der fortgeschrittenen Therapiesituation unter Olaparib bzw. Talazoparib die Lebensqualität. Einzig wurden gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Übelkeit und Erbrechen, unter einer PARPi-Therapie genauso belastend oder insbesondere in der frühen Behandlungsphase belastender wahrgenommen als unter Chemotherapie, in Übereinstimmung mit dem Nebenwirkungsprofil der PARPi. Weitere Symptome, insbesondere die Subskalen Fatigue, Schmerzen und Appetitverlust, wurden unter PARPi von den Studienteilnehmenden weniger belastend empfunden als unter Chemotherapie [36, 37]. Der Einfluss

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



► **Abb. 1** Zulassungsstudie OlympiA zu Olaparib beim HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko und nachgewiesener *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (modifiziert nach [33, 35]): signifikante Verbesserung der 3-Jahres-iDFS-Rate (p < 0,001) (a) sowie der 4-Jahres-OS-Rate (p = 0,009) (b) nach einer 1-jährigen (postneo-)adjuvanten Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo nach (neo)adjuvanter Chemotherapie. HR = Hazard Ratio; iDFS = invasives krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben; * Angabe des 98,5%-KI, da ein p < 0,015 für die statistische Signifikanz erforderlich ist.



auf die Lebensqualität resultierend aus sowohl Nebenwirkungen als auch Therapieeffekt ist damit deutlich geringer im Vergleich zu einer Chemotherapie.

Auch in der frühen Therapiesituation blieb die Lebensqualität während der (postneo-)adjuvanten Olaparib-Therapie weitestgehend erhalten. Es kam zwar zu einer statistisch signifikanten Verschlimmerung der Fatigue-Symptomatik während der Olaparib-Therapie, jedoch lag die Veränderung des FACIT-Fatigue Scores unter dem klinisch bedeutsamen Unterschied von 3 Punkten [38]. Auch trat eine Verschlimmerung in der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen während der Therapie auf, die zwar signifikant aber nur von geringem Ausmaß war [39]. Die Symptome erholten sich unmittelbar nach Beendigung der Therapie wieder, sodass die zusätzliche (postneo-)adjuvante Therapie mit Olaparib die Erholung nach (neo)adjuvanter Standardbehandlung nicht bedeutsam beeinträchtigt [40].

PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Mammakarzinom im Routineeinsatz

Daten aus der klinischen Routine bzw. der Real World bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olaparib und Talazoparib bei Patient*innen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom und *BRCA1/2*-Keimbahnmutation. In der Phase-IIIb-LUCY-Studie betrug die mediane Behandlungsdauer mit Olaparib 8 Monate. Das mediane PFS betrug 8,2 Monate und das mediane OS betrug 24,9 Monate (27,4 Monate bei Verabreichung von Olaparib in der Erstlinie vs. 22,7 Monate in späteren Therapielinien). Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren selten (4,3%) [41]. Erste Ergebnisse der Phase-IV-VITAL-Studie zeigen eine mediane Behandlungsdauer mit Talazoparib von 9 Monaten und ebenfalls eine geringe Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen (8,0%) [42].

Leitlinien und Empfehlungen zur molekularen Diagnostik und Therapie

In ihren im Jahr 2022 aktualisierten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome hat die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische

Onkologie e. V. (AGO) erneut den höchsten Empfehlungsgrad für die Durchführung einer *BRCA1/2*-Genuntersuchung erteilt bei:

1. jeder therapeutischen Relevanz (z. B. PARPi) und
2. möglicher erblicher Belastung für ein Mamma- und/oder Ovarialkarzinom entsprechend der Familienanamnese und Eigenanamnese (einschließlich TNBC vor dem 60. Geburtstag und Ovarialkarzinom-Erkrankung) gemäß der Checkliste der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. [43]

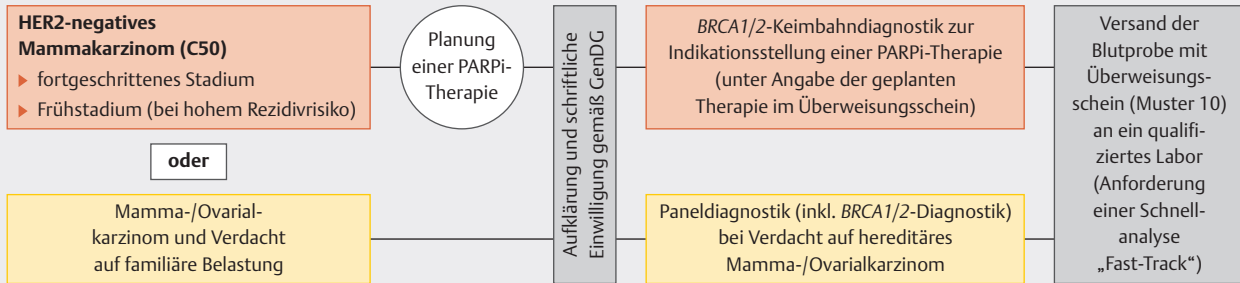
Bei positiver Familienanamnese und Verdacht auf ein hereditäres Mamma-/Ovarialkarzinom ist zudem eine Analyse weiterer Risikogene empfohlen (z. B. Paneltest, inklusive *BRCA1/2*-Diagnostik) [1].

Eine Empfehlung wird ebenso weiterhin für den Einsatz eines PARPi (Olaparib oder Talazoparib) bei nachgewiesener *BRCA1/2*-Keimbahnmutation im (HER2-negativen) metastasierten Setting erteilt und erstmals (seit April 2022) – bereits vor entsprechender Zulassungserweiterung – für den (postneo)adjuvanten Einsatz von Olaparib bei nachgewiesener *BRCA1/2*-Keimbahnmutation im (HER2-negativen) Frühstadium bei hohem Rezidivrisiko nach abgeschlossener Standardbehandlung [44].

Die Testung zur Therapieplanung ist damit unabhängig von der Abschätzung des familiären Risikos bei allen Patient*innen, die im Rahmen der entsprechenden Zulassung für eine PARPi-Therapie in Frage kommen, empfohlen. Dieses umfasst die Testung zur Planung:

1. der systemischen Therapie mit einem PARPi (Olaparib, Talazoparib) bei erwachsenen Patient*innen mit einem HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom bei entsprechender Indikation und
2. der adjuvanten Therapie mit Olaparib nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie bei erwachsenen Patient*innen mit einem HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Bei kurativer Therapieintention sollte bei Indikation zur Chemotherapie diese insbesondere bei triple-negativer Erkrankung neoadjuvant erfolgen. Bei Vorliegen einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation ist Olaparib bei entsprechender Indikation postneoadjuvant empfohlen, ggfs. unter Hinzunahme einer endokrinen Therapie (HR+) [17].



▶ **Abb. 3** Veranlassung und Durchführung der *BRCA1/2*-Keimbahndiagnostik in Deutschland: Die *BRCA1/2*-Keimbahndiagnostik zur Therapieplanung basiert auf der Zulassung der PARP-Inhibitoren beim HER2-negativen Mammakarzinom im fortgeschrittenen sowie frühen Stadium und kann bei allen Patient*innen, die für eine entsprechende Therapie in Frage kommen, von den behandelnden Ärzt*innen veranlasst werden. Bei Verdacht auf eine familiäre Belastung kann bereits bei Diagnosestellung eine Paneldiagnostik (inkl. *BRCA1/2*-Diagnostik) anstatt einer Einzeltestung erfolgen. Nach Aufklärung der zu untersuchenden Person und deren schriftlicher Einwilligung gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) wird die Blutprobe mit dem Überweisungsschein für Laboruntersuchungen als Auftragsleistung (Muster 10) an ein qualifiziertes Labor der Humangenetik oder eines Konsortialzentrums versandt. Ab 01.01.2023 ist die Abrechnung für die frühe Therapiesituation auch über den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) möglich. Die Abrechnung erfolgt über das Testlabor.

Die ESMO-Leitlinie zum metastasierten Mammakarzinom empfiehlt ebenso eine Therapieplanung basierend auf dem *BRCA1/2*-Keimbahnstatus bei HER2-negativer Erkrankung, wohingegen die neuen Forschungsergebnisse zur frühen Therapiesituation noch nicht in die ESMO-Leitlinie zum frühen Mammakarzinom integriert sind [45, 46]. Darüber hinaus unterstützen die aktualisierten Leitlinien des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* für Brustkrebs ebenso die Testung zur Therapieplanung im fortgeschrittenen Setting sowie erstmals (seit Dezember 2021) auch im Frühstadium bei hohem Rückfallrisiko [3].

Veranlassung des *BRCA1/2*-Keimbahntests in der ambulanten Versorgung

Voraussetzungen für eine Testung

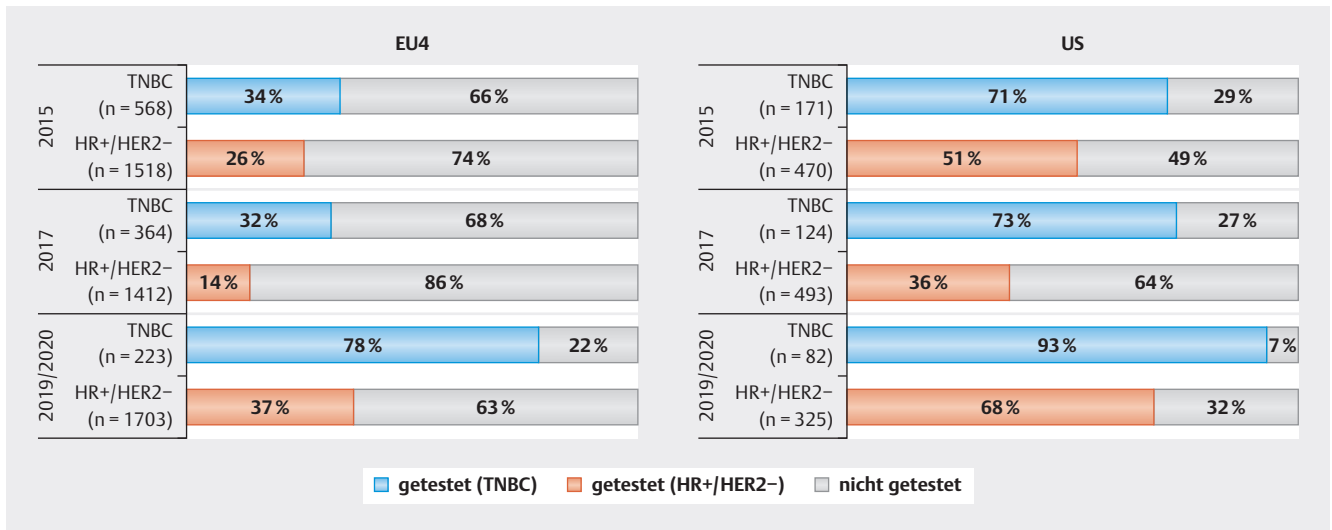
BRCA1/2-Keimbahnmutationen werden anhand einer Blutprobe nachgewiesen, da sie in allen eukaryotischen Körperzellen vorkommen; somatische Mutationen hingegen kommen nur in Tumorzellen vor und werden daher im Tumorgewebe nachgewiesen (s. auch ▶ **Tab. 1** zum Zulassungsstatus von PARPi im Hinblick auf den *BRCA1/2*-Mutationsstatus). Die genetische Analyse einer Keimbahnmutation unterliegt in Deutschland dem Gendiagnostikgesetz (GenDG, Abschnitt 2) und erfordert eine Aufklärung der zu untersuchenden Person mit einer Erhebung der Eigen-/Familienanamnese sowie deren schriftliche Einwilligung (§ 8 + 9). Als diagnostischer Test zur Therapieplanung darf die Untersuchung von allen approbierten Ärzt*innen beauftragt werden. Die Indikation zur Testung treffen die behandelnden Ärzt*innen mit der entsprechenden Qualifikation nach eigenem Ermessen. Für eine prädiktive Diagnostik bei gesunden Risikopersonen muss hingegen eine humangenetische Qualifizierung vorliegen sowie eine genetische Beratung vor und nach der Untersuchung angeboten werden (§ 7 + 10) [47]. Die Veranlassung der Keimbahndiagnostik bei Erkrankten zur Therapieplanung bzw. bei Verdacht auf ein hereditäres Mammakarzinom ist in ▶ **Abb. 3** dargestellt.

Durchführung der Ergebnismitteilung

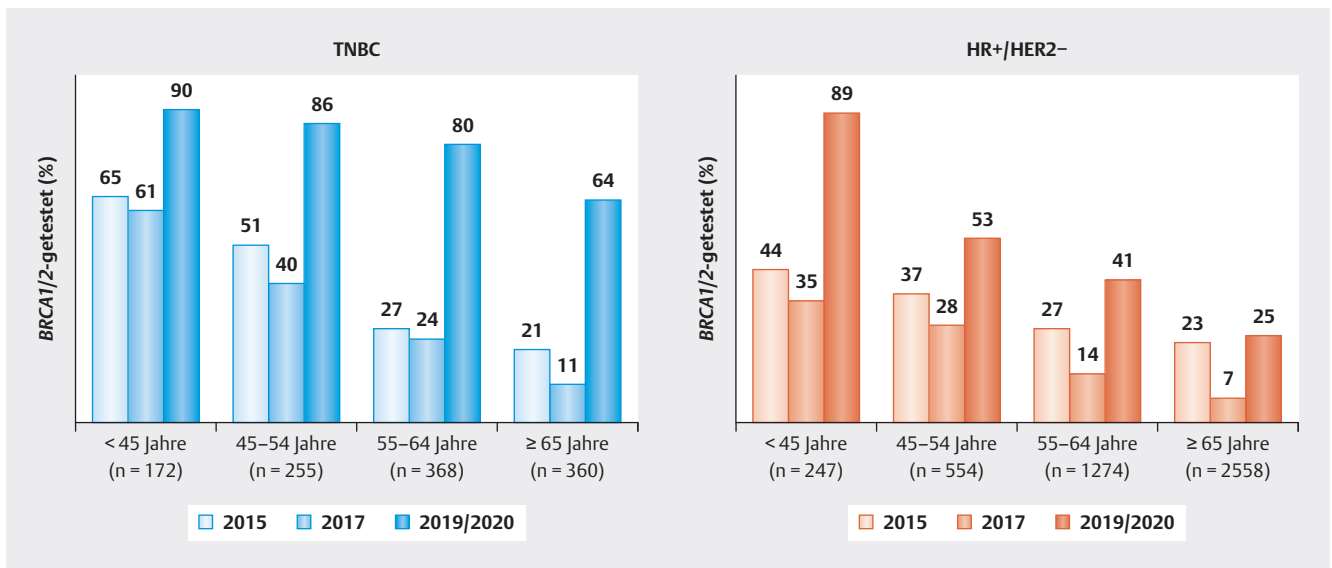
Eine schnelle Diagnostik ist wichtig. Ergebnisse einer deutschen Studie zur diagnostischen Testung zeigen jedoch, dass das molekulargenetische Gutachten zum Nachweis oder Ausschluss von *BRCA1/2*-Genmutationen im Durchschnitt erst 4 Wochen nach Veranlassung der Testung bei den auftraggebenden Ärzt*innen vorliegt. Nur 24% der Auftraggebenden erhielten das Testergebnis bereits nach 2 Wochen [48]. Bei dem Großteil der Laboratorien ist demzufolge eine Prozessoptimierung notwendig. Die Sequenzvarianten mit klinischer Relevanz werden als pathogen, wahrscheinlich pathogen oder nicht pathogen eingestuft (bei einer Variante mit unklarer Signifikanz als unklar) [49]. Bei Nachweis einer (wahrscheinlich) pathogenen Variante ist der untersuchten Person eine genetische Beratung durch Ärzt*innen mit entsprechender Qualifizierung anzubieten (§ 10 GenDG) [47].

Testverhalten

Daten aus dem Versorgungsalltag zeigen, dass trotz breiter und klarer Empfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien für eine genetische Testung von *BRCA1/2* bei möglicher erblicher Belastung und bei Diagnose eines HER2-negativen Mammakarzinoms im Verlauf der metastasierten Erkrankung unabhängig von der Familienanamnese, die Testraten je nach Land sehr stark variieren und in den meisten Ländern trotz Verfügbarkeit von PARPi in der klinischen Routine niedrig sind. Untersuchungen zu *BRCA1/2*-Testraten in Europa und den USA vor und nach Zulassung von PARPi bei Patient*innen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom zeigen, dass die Testraten in diesem Setting zwischen 2015 und 2017 rückläufig waren – insbesondere bei HR-positiver Erkrankung –, was möglicherweise durch die Verfügbarkeit von CDK4/6-Inhibitoren, die *BRCA*-unabhängig angewendet werden, bedingt ist. In zeitlichem Zusammenhang mit der Verfügbarkeit von PARPi für Patient*innen mit einem Mammakarzinom stiegen die Testraten in 2019/2020 wieder an – sowohl bei triple-negativer als auch HR-positiver Erkrankung –, waren aber insbe-



► **Abb. 4** *BRCA1/2*-Testraten nach Region, Hormonrezeptorstatus und Jahr bei Frauen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom (modifiziert nach [50, 51]): *BRCA1/2*-Testraten bei Frauen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom waren zwischen 2015 und 2017 sowohl in Europa (EU4: Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien) als auch in den USA bei HR-positiver Erkrankung rückläufig. Mit der Verfügbarkeit von PARPi stiegen die Testraten in 2019/2020 wieder an (sowohl bei triple-negativer als auch bei HR-positiver Erkrankung), waren aber insbesondere bei positivem HR-Status und in Europa immer noch gering. Die Erhebung der Testraten erfolgte in 3 zeitlich abgegrenzten Umfragen (Februar bis Mai 2015, März bis Juli 2017 und September 2019 bis April 2020). Onkolog*innen extrahierten dafür jeweils konsekutiv die entsprechenden Daten aus den Patientenakten der nächsten 8–10 Patientinnen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom. In der Erhebung von 2019/2020 waren *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen überrepräsentiert.



► **Abb. 5** *BRCA1/2*-Testraten nach Hormonrezeptorstatus, Jahr und Alter bei Frauen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom in Europa (modifiziert nach [51]): *BRCA1/2*-Testraten bei Frauen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom vor (2015 und 2017) und nach (2019/2020) Zulassung von PARPi in Europa (EU4: Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien) waren stark geprägt vom Alter der Patientin. Ältere Patientinnen erhielten sowohl bei triple-negativer als auch bei HR-positiver Erkrankung deutlich seltener eine Testung. Patientinnen mit HR-positiver Erkrankung erhielten über alle Altersstufen hinweg seltener eine Testung als Patientinnen mit TNBC. Für Einzelheiten zur Erhebung der Testraten siehe Beschreibung zu ► **Abb. 4**.

sondere bei HR-positiver Erkrankung und in Europa mit 37% noch immer zu gering (► **Abb. 4**). Darüber hinaus waren die Testraten altersabhängig: Ältere Frauen erhielten deutlich seltener eine Testung – sowohl bei triple-negativer als auch HR-positiver Erkrankung. Die Testraten waren über alle Altersstufen hinweg bei HR-

positiver Erkrankung deutlich geringer und betragen bei Frauen ≥ 65 Jahre in 2019/2020 nur 25% versus 64% bei TNBC (► **Abb. 5**). Zudem waren die Testraten abhängig von der Familienanamnese: Frauen mit positiver Familienanamnese erhielten deutlich häufiger eine Testung – unabhängig von Subtyp (sowohl bei triple-negati-

ver als auch bei HR-positiver Erkrankung) und Alter (über alle Altersstufen hinweg) [50, 51].

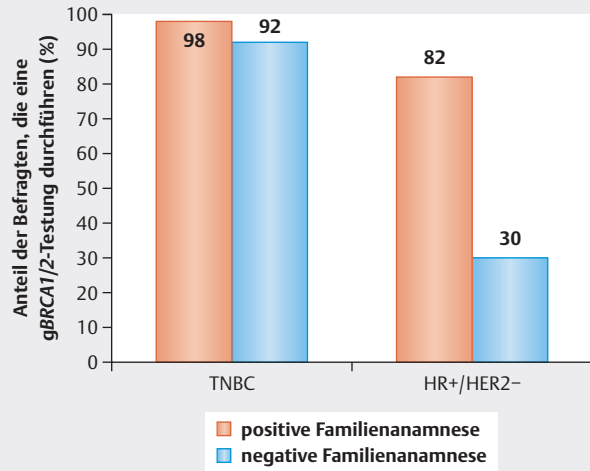
Eine Umfrage zur Durchführung von *BRCA1/2*-Keimbahntestungen in 2019/2020 bei Patientinnen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom in Europa (EU4), USA und Israel ergab signifikante regionale Unterschiede. Fast alle (97%) der befragten Onkolog*innen in Israel gaben an, *BRCA1/2*-Keimbahntestungen durchzuführen – welches die höhere Testbereitschaft in einer Hochrisikogruppe verdeutlicht [52]; in den USA waren es 45% und in Europa nur 26%. In Israel testeten 90% der Befragten alle ihre Patientinnen mit HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom; in den USA waren es 23% und in Europa nur 5%. Innerhalb akademischer Strukturen wurde über alle Regionen hinweg häufiger getestet. Auch wurde bei uneingeschränktem Zugang zu PARPi häufiger getestet [53].

Einer deutschen Studie aus 2019/2020 zufolge ist die Infrastruktur für sowohl eine *BRCA1/2*-Keimbahntestung als auch eine PARPi-Behandlung im ambulanten Sektor vorhanden. Die Mehrheit (84%) der befragten Onkolog*innen bewertete den Zugang zur Testung als sehr gut, gut oder befriedigend. Auch war sich der Großteil der therapeutischen Relevanz einer *BRCA1/2*-Keimbahntestung bewusst, 22% hingegen waren sich dieser nicht ausreichend bewusst. Zudem gaben die befragten Onkolog*innen an, dass eine positive Familienanamnese weiterhin der wichtigste Entscheidungsfaktor für eine Testung bei fortgeschrittener Erkrankung ist. Danach folgten die Leitlinien und Empfehlungen, das Vorliegen einer triple-negativen Erkrankung oder das Erkrankungsalter als Entscheidungsfaktor. Trotz vorhandener Infrastruktur und Bewusstsein über die Leitlinienrelevanz führten jedoch nur 30% der Befragten bei einer fortgeschrittenen, HR+/HER2- Erkrankung eine genetische Testung durch, wenn keine positive Familienanamnese vorlag; bei fortgeschrittener triple-negativer Erkrankung waren es immerhin 92% (► **Abb. 6**) [48].

Schlussfolgerung

Die Identifikation molekularer und prädiktiver Einzelparameter ermöglicht bei der Therapie von Patient*innen mit einem Mammakarzinom eine Vorhersage eines wahrscheinlichen Therapieeffektes. So gehen pathogene *BRCA1/2*-Mutationen nicht nur mit einem stark erhöhten Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom einher, sondern sind auch für die Therapieplanung von entscheidender Bedeutung. Vor jede individuelle Therapie gehört die entsprechende Therapieplanung, i. d. R. in einer interdisziplinären Tumorkonferenz eines zertifizierten Zentrums, und die Durchführung der entsprechenden Testung ist Voraussetzung für die Therapieplanung. Nur eine entsprechende genetische Diagnostik ermöglicht die Verabreichung einer individuellen Therapie und gehört damit an den Anfang der Diagnostik. Die Erkrankten sollten folglich frühestmöglich aufgeklärt werden. Die genetische Testung darf hierbei bei bereits Erkrankten von allen approbierten Ärzt*innen eingeleitet werden. Bei Nachweis einer pathogenen Variante ist eine humangenetische Beratung anzubieten.

An einem HER2-negativen Mammakarzinom Erkrankte konnten sowohl im metastasierten als auch im frühen Setting von einer PARPi-Therapie profitieren. Im metastasierten Setting verlängerte eine Monotherapie mit Olaparib (OlympiAD) oder Talazoparib



► **Abb. 6** Testraten einer *BRCA1/2*-Keimbahntestung nach Rezeptorstatus und Familiengeschichte in Deutschland (modifiziert nach [48]): Das Ergebnis einer Onlinebefragung zur Durchführung einer *BRCA1/2*-Keimbahntestung (*gBRCA1/2*-Testung) bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom zwischen Oktober 2019 und Februar 2020 zeigt, dass der Anteil an befragten, niedergelassenen Onkolog*innen ($n = 50$), die bei HR-positiver Erkrankung mit negativer Familienanamnese eine Testung durchführen, weiterhin sehr gering ist. Als Hauptgrund, diese Patientenpopulation nicht zu testen, gaben die Befragten die Verfügbarkeit anderer Therapieoptionen an, gefolgt von Schwierigkeiten bei der Kostenerstattung.

(EMBRACA) signifikant das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Standard-Chemotherapie [28, 29]. Im frühen Setting bei hohem Rückfallrisiko (OlympiA) verlängerte eine (postneo-)adjuvante Olaparib-Therapie gegenüber Placebo nicht nur signifikant das invasive krankheitsfreie Überleben, sondern auch das Gesamtüberleben [33, 34]. PARPi werden, ein gutes Therapie- und Nebenwirkungsmanagement vorausgesetzt, sehr gut vertragen, und PARPi-assoziierte Nebenwirkungen führen zu keiner bedeutsamen Beeinträchtigung der Lebensqualität [36, 37, 40]. Somit wird nun die genetische Testung nicht nur für die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Verbesserung der Lebensqualität in der metastasierten Situation relevant, sondern direkt für das Überleben der Erkrankten. Daher sollte allen Mammakarzinompatient*innen, die für eine PARPi-Behandlung in Frage kommen, also bei therapeutischer Relevanz, unabhängig von HR-Status, Familienanamnese und Erkrankungsalter standardmäßig eine genetische *BRCA1/2*-Keimbahntestung angeboten werden. Die Erkrankten haben bei therapeutischer Relevanz einen Anspruch auf eine Testung und müssen auch aus rechtlicher Sicht über die Testung und der daraus resultierenden potenziellen Relevanz aufgeklärt werden.

Aktuelle Analysen aus der Versorgungsforschung zeigen jedoch, dass die Testraten auch nach Zulassung von PARPi noch immer von HR-Status, Alter und Familienanamnese abhängig sind: Bei TNBC, niedrigerem Erkrankungsalter und positiver Familienanamnese wurde häufiger getestet [50, 51].

Leitlinien und Empfehlungen (z. B. AGO e. V.) unterstützen die *BRCA1/2*-Keimbahntestung als Grundlage der Therapieentscheidung. Ohne Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation ist eine zielgerichtete Therapie des Mammakarzinoms mit einem PARPi nicht möglich. Dies sollte auch bei HR-positiven Karzinomen, höherem Erkrankungsalter sowie Erkrankten ohne positive Familienanamnese bedacht werden. Es existiert bei entsprechender Indikationsstellung kein Grund nicht zu testen und damit geeigneten Patient*innen die Möglichkeit einer PARPi-Therapie und damit ein längeres Überleben vorzuenthalten.

Fördermittel

| AstraZeneca | <http://dx.doi.org/10.13039/100.004.325>

Danksagung

Mit freundlicher Unterstützung von AstraZeneca GmbH Deutschland. Die Erstellung des Artikels wurde unterstützt durch Dr. Yvonne Holighaus (Alcedis GmbH, Gießen), ebenfalls finanziert von AstraZeneca.

Interessenkonflikt

MPL: Advisory Boards/Advisory für Lilly, AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Exact Sciences, Daiichi-Sankyo, Grünenthal, Gilead, Pierre Fabre, PharmaMar, Sysmex, Samantree, pfm, Hexal und Roche. Vorträge für Boeinger-Ingelheim, Lilly, Roche, MSD, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Daiichi-Sankyo, Grünenthal, Gilead, AstraZeneca, Eisai und pfm. Reisekosten von Roche und Pfizer. Editorial Board für medac. PAF: Grants: BioNTech, Cepheid, Pfizer. Honorare: Novartis, Pfizer, Roche, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Lilly, Eisai, Merck Sharp & Dohme, Pierre Fabre, SeaGen, Agendia, Sanofi Aventis, Gilead, Mylan.

References/Literatur

- [1] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO). Guidelines Breast Version 2022.1D. Breast Cancer Risk and Prevention. Zugriff am 13. April 2022 unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
- [2] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO). Guidelines Breast Version 2022.1D. Prognostic and Predictive Factors. Zugriff am 13. April 2022 unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
- [3] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer, version 3.2022. Zugriff am 07. Mai 2022 unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- [4] AstraZeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg/150 mg Filmtabletten. 2022. Zugriff am 16. Dezember 2022 unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/021996>
- [5] Pfizer. Fachinformation Talzena. 2021. Zugriff am 16. Dezember 2022 unter: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-22631.pdf>
- [6] Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2021. Zugriff am 16. Dezember 2022 unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile
- [7] National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Zugriff am 16. Dezember 2022 unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- [8] Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 440–451. doi:10.1056/NEJMoa2005936
- [9] Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021; 384: 428–439. doi:10.1056/NEJMoa1913948
- [10] Couch F, Hu C, Hart S et al. Age-related breast cancer risk estimates for the general population based on sequencing of cancer predisposition genes in 19,228 breast cancer patients and 20,211 matched unaffected controls from US based cohorts in the CARRIERS study. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4–8; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2019; 79 (Suppl 4): GS2–01
- [11] Fasching PA, Yadav S, Hu C et al. Mutations in *BRCA1/2* and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer -Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1619–1630. doi:10.1200/JCO.20.01200
- [12] O’Shaughnessy J, Brezden-Masley C, Cazzaniga M et al. Prevalence of germline *BRCA* mutations in *HER2*-negative metastatic breast cancer: global results from the real-world, observational BREAKOUT study. *Breast cancer research* 2020; 22: 114. doi:10.1186/s13058-020-01349-9
- [13] Kurian AW, Ward KC, Howlander N et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1305–1315. doi:10.1200/jco.18.01854
- [14] Breast Cancer Association Consortium, Mavaddat N, Dorling L, Carvalho S et al. Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes. *JAMA Oncol* 2022; 8: e216744. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6744
- [15] Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434: 917–921. doi:10.1038/nature03445
- [16] Tutt AN, Lord CJ, McCabe N et al. Exploiting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells in the design of new therapeutic strategies for cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70: 139–148. doi:10.1101/sqb.2005.70.012
- [17] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO). Guidelines Breast Version 2022.2D. Adjuvant Cytotoxic and Targeted Therapy. Zugriff am 11. November 2022 unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
- [18] Wunderle M, Gass P, Häberle L et al. *BRCA* mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171: 85–94. doi:10.1007/s10549-018-4797-8
- [19] Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1378–1385. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1007
- [20] Fasching PA, Loibl S, Hu C et al. *BRCA1/2* Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the Gepar-Quinto Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2281–2287. doi:10.1200/jco.2017.7.2285

- [21] Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; 24: 628–637. doi:10.1038/s41591-018-0009-7
- [22] Geyer CE, Sikov WM, Huober J et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2022; 33: 384–394. doi:10.1016/j.annonc.2022.01.009
- [23] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO). Guidelines Breast Version 2022.1D. Neoadjuvant (Primary) Systemic Therapy. Zugriff am 13. April 2022 unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
- [24] Rider A, Quek RGW, Lewis K et al. Impact of BRCA1/2 mutations status on patient reported outcomes in HER2- advanced breast cancer: Results from a multi-country real-world study. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl 3): iii54–iii55
- [25] Lux MP, Lewis K, Rider A et al. BRCA1/2 status, treatment patterns, and safety outcomes in HER2- advanced breast cancer (ABC): Results from the European component of a multi-country real-world study. In: *Proceedings of the 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2019 Dec 10–14; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res* 2020; 80 (Suppl 4): P2–15–02
- [26] Lux MP, Lewis K, Rider A et al. Treatment Patterns, Safety, and Patient-Reported Outcomes among Adult Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer with or without, or with Unknown BRCA1/2 Mutation(s): Results of a Real-World Study from the United States, United Kingdom, and Four EU Countries. *Breast Care* 2022; 17: 460–469. doi:10.1159/000523970
- [27] Clovis Oncology. Rote-Hand-Brief zu Rucaparib (Rubraca®). Einschränkung der Indikation. München: Clovis Oncology;. Zugriff am 08. August 2022 unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-rubraca2.pdf>
- [28] Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533. doi:10.1056/NEJMoa1706450
- [29] Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763. doi:10.1056/NEJMoa1802905
- [30] Tung NM, Im SA, Senkus-Konefka E et al. Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer (OlympiAD): Efficacy in patients with visceral metastases. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1052. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1052
- [31] Robson ME, Tung N, Conte P et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 558–566. doi:10.1093/annonc/mdz012
- [32] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 2394–2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215
- [33] Tutt A, Garber JE, Gelber RD et al. Prespecified event-driven analysis of overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in germline BRCA1/2 mutation associated breast cancer. *ESMO Virtual Plenary Abstract VP1–2022 Presented March 16, 2022, 2022*. Zugriff am 16. Dezember 2022 unter: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-plenary-resources/olympia-phase-iii-pre-specified-event-driven-analysis-of-overall-survival-of-olaparib-in-gbrcam-breast-cancer>
- [34] Geyer CE jr., Garber JE, Gelber RD et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022; 33: P1250–P1268. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.159
- [35] Tutt A, Garber JE, Kaufman B et al. OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 18): LBA1. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA1
- [36] Robson M, Ruddy KJ, Im SA et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer* 2019; 120: 20–30. doi:10.1016/j.ejca.2019.06.023
- [37] Ettl J, Quek RGW, Lee KH et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 1939–1947. doi:10.1093/annonc/mdy257
- [38] Cella D, Lai JS, Chang CH et al. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 2002; 94: 528–538. doi:10.1002/cncr.10245
- [39] Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139–144. doi:10.1200/jco.1998.16.1.139
- [40] Ganz PA, Bandos H, Spanic T et al. Quality of life results from OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)-adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER-2 negative early breast cancer. In: *Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7–10; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res* 2022; 82 (Suppl 4): GS4–09
- [41] Balmana J, Fasching PA, Delaloge S et al. 174P Clinical effectiveness and safety of olaparib in BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting: Phase IIIB LUCY final analysis. *Ann Oncol* 2022; 33: S205–S206
- [42] Loirat D, de Labarre MD, Essner C et al. Phase IV study evaluating effectiveness and safety of talazoparib in patients with locally advanced or metastatic HER2 negative breast cancer and a BRCA1 or BRCA2 mutation (ViTAL). In: *Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7–10. San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res* 2022; 82 (Suppl 4): P1–18–28
- [43] OnkoZert. Checkliste Erfassung erbliche Belastung. Zugriff am 18. Januar 2022 unter: <https://www.onkozert.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/genetische-beratung-familiaeres-mammakarzinom/>
- [44] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO). Guidelines Breast Version 2022.1D. Therapy algorithms. Zugriff am 13. April 2022 unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
- [45] Gennari A, Andre F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 1475–1495. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019
- [46] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1674. doi:10.1093/annonc/mdz189
- [47] Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz –GenDG) vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672), das zuletzt durch Artikel 15 Absatz 4 des Gesetzes vom 4. Mai 2021 (BGBl. I S. 882) geändert worden ist. Zugriff am 18. Januar 2022 unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/BjNR252900009.html>

- [48] Lux MP, Decker T, Runkel ED et al. Awareness and Availability of Routine Germline BRCA1/2 Mutation Testing in Patients with Advanced Breast Cancer in Germany. *Breast Care (Basel)* 2022; 17: 40–46. doi:10.1159/000513596
- [49] Eccles DM, Mitchell G, Monteiro AN et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol* 2015; 26: 2057–2065. doi:10.1093/annonc/mdv278
- [50] Lux MP, Lewis K, Rider A et al. Real-world multi-country study of BRCA1/2 mutation testing among adult women with HER2-negative advanced breast cancer. *Future Oncol* 2022; 18: 1089–1101. doi:10.2217/fon-2021-1387
- [51] Mahtani R, Niyazov A, Lewis K et al. Real-world (RW) multi-country study of BRCA1/2 mutation (BRCA1/2mut) testing trends among adult patients (pts) with HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl 4): S348–S395
- [52] Roa BB, Boyd AA, Volcik K et al. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 1996; 14: 185–187. doi:10.1038/ng1096-185
- [53] Mahtani R, Niyazov A, Lewis K et al. Germline BRCA1/2 (gBRCA1/2) testing patterns among oncologists (ONC) treating HER2- advanced breast cancer (ABC): Results from a multi-country real-world study. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl 2): S72–S73