## Bearbeitungshinweise

Um zur nächsten Folie zu gelangen und um die Darstellung aller Animationen zu gewährleisten, klicken Sie bitte in die "Hauptfolie" und nicht in die Gliederung!

Falls sich dieses Icon auf den Folien befindet, sehen Sie unter "Anhänge" die entsprechenden Inhalte. Die "Anhänge" finden Sie oben rechts.

Falls sich dieses links dargestellte Icon auf den Folien befindet, sehen Sie unter "Notizen" die entsprechenden Foliennotizen des/der Referenten\_in hinterlegt. Sie finden die "Notizen" oben rechts.

Befindet sich neben einer Grafik, einer Tabelle o. ä. das links dargestellte Lupen-Symbol, so erscheint per Klick auf das entsprechende Objekt eine vergrößerte Ansicht bzw. eine Animation!

## Präambel

Die onlinebasierte Fortbildung richtet sich insbesondere an ärztliche Mitarbeitende aus zertifizierten Brustkrebszentren und Gynäkologischen Krebszentren, die eine Kooperation mit einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs anstreben oder bereits abgeschlossen haben. Als Teilnehmende an der onlinebasierten Fortbildung erhalten Sie alle relevanten Informationen und Lerninhalte, die für Ihre Kooperation und Ihre aktive Beteiligung an der Aufklärung zur genetischen Untersuchung Ihrer Patientinnen und Patienten nötig sind.

Die onlinebasierte Fortbildung besteht aus zwei Teilen: aus Online-Vorträgen sowie einer Hospitation in einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs. Im Anschluss an die Vorträge bieten wir Ihnen eine kurze Wissensabfrage an, bei der eine Rate von 70 % richtiger Antworten erforderlich ist. Nach erfolgreicher Teilnahme an den Vorträgen und der Wissensabfrage wird Ihnen innerhalb weniger Tage eine Bestätigung an Ihre E-Mail-Adresse zugesandt. Bitte bringen Sie diese Bestätigung sowie das Formular zum Hospitationsnachweis (auf der Lernplattform zu finden) zur Hospitation in dem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs mit, mit dem Ihre Klinik einen Kooperationsvertrag abschließen möchte bzw. bereits abgeschlossen hat. Die Terminabstimmung für die Hospitationen können Sie selbst flexibel vornehmen (Kontaktdaten der Zentren finden Sie auf der Lernplattform). Im Anschluss an die Hospitation können Sie sich dann mit dem unterschriebenen und eingescannten Dokument "Hospitationsnachweis" bei der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. melden, um das finale Zertifikat zu erhalten, das 2 Jahre gültig ist (Kontaktdaten auf der Lernplattform).

Das Vorliegen eines gültigen Zertifikats bei mindestens einer ärztlichen Mitarbeiterin bzw. einem ärztlichen Mitarbeiter ist eine der Voraussetzungen für den Abschluss bzw. die Aufrechterhaltung eines Kooperationsvertrages mit einem Zentrum für familiären Brustund Eierstockkrebs .

Wir hoffen, dass Ihnen unser neues Lernformat gefällt und wünschen Ihnen eine interessante Fortbildung und viel Erfolg!











Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages

# Klinische Konsequenzen

### **Prof. Dr. Kerstin Rhiem**

FÄ für Gynäkologie und Geburtshilfe Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Universitätsklinikum Köln Unterstützt durch: Prof. Dr. C. Solbach, PD Dr. E. Fallenberg

## Lerninhalte

## Nach erfolgreicher Absolvierung dieses Lernmoduls...

- kennen Sie die validierten Einschlusskriterien des Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBREK).
- verstehen Sie, warum in der Beratung altersabhängige Erkrankungsrisiken und nicht lebenslange Erkrankungsrisiken im Vordergrund stehen.
- kennen Sie Nutzen und Risiken der präventiven Optionen (intensivierte Brustkrebsfrüherkennung, risikoreduzierender Operation) in Abhängigkeit von der Risikosituation.
- wissen Sie, wie im Rahmen der nicht-direktiven Beratung eine individuell strukturierte Nutzen-/Schadenabwägung kommuniziert wird.



# Evidenzbasierte Kriterien bei familiärer Brust- und Eierstockkrebsbelastung des DK-FBREK Konsortiums, in denen eine Keimbahntestung indiziert ist

\*inkl. DCIS und Borderline

Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht.

### Familienanamnestische/ eigenanamnestische Kriterien sind:

- mindestens drei Frauen mit Brustkrebs unabhängig vom Alter,
- mindestens zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstock-/Eileiter-/Peritonealkrebs unabhängig vom Alter oder eine an Brust- und Eierstock-/Eileiter-/Peritonealkrebs erkrankte Frau,
- mindestens zwei Frauen mit Eierstock-/Eileiter-/Peritonealkrebs unabhängig vom Alter,
- mindestens eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag,
- mindestens eine Frau bilateralem Brustkrebs, das erste vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens ein Mann mit Brustkrebs,
- mindestens eine Frau mit triple-negativem Mammakarzinom vor dem 60. Geburtstag\*,
- mindestens eine Frau mit Eierstock-/Eileiter-/Peritonealkrebs vor dem 80. Geburtstag.

## Zur einfachen Abfrage der Kriterien: Checkliste

#### Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs<sup>1</sup>

\*\*Mammakarzinom inkl. DCIS, Ovarialkarzinom inkl. Borderline-Tumore (BOT), primäre Tuben- u. Peritonealkarzinome u. STIC

Name Patientin/Patient:

Geburtsdatum:

A. Patient/in und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 36. Geburtstag
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag\*
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50./51.\* Geburtstag
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 50./51.\* Geburtstag
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50./51.\* Geburtstag
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin onet dem 51. Geburtstag

	_	_
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag	1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)*	3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 80. Geburtstag*	3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin	2	0
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern		
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. Geburtstag	3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 50./51.* Geburtstag	2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 51. Geburtstag	1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen	2	0
eines Ovarialkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten	2	0

#### B. Mütterliche Linie (incl. Mutter)

2. manara 2 mar (manara)			
Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag		2	(
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	(
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	(
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	(
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	(
Summe weitere mütterliche Linie	·	В	(

#### C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie		_	0

Summe väterliche Lini

D. Der höhere Wert aus B und C

E. Summe aus A und D = Risiko-Score

**A+D** 0

Α



#### Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

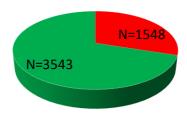
Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen

\*Diese Einschlusskriterien gelten nur in Kooperation mit den zertifizierten FBREK-Zentren , die diese im Rahmen der Wissen generierenden Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgabe des EBM.

Version: 06. Januar 2023 (C) Arztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

### Bedeutung der familiären Belastung



- fam. Belastung
- keine fam. Belastung

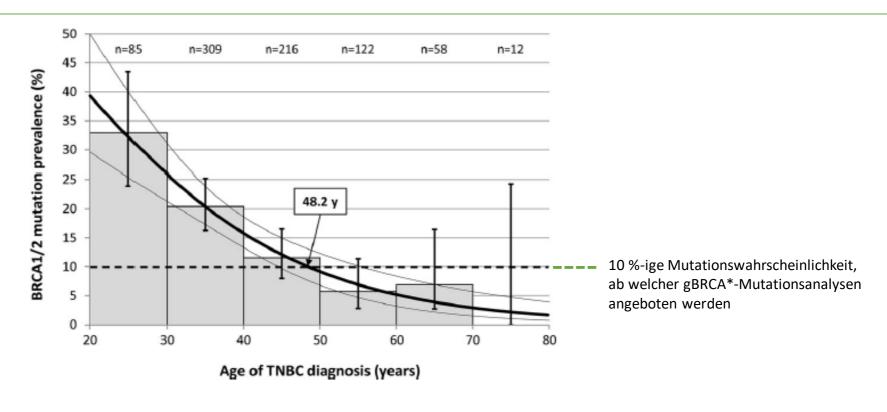
Quelle: Rhiem et al., 2019.

# Prävalenz von *BRCA1/2* Keimbahnmutationen bei 21.401 Familien mit Brustund/oder Eierstockkrebs im DK-FBREK

- Die durchschnittliche Prävalenz von BRCA1/2 –Keimbahnmutationen liegt bei ca. 24 %.
- Die Mutationsprävalenz hängt von der Risikokonstellation ab.
- Die durchschnittliche BRCA1/2-Mutationsprävalenz beträgt z.B.
  - bei Familien mit mind. zwei Fällen von Eierstockkrebs 42 %,
  - bei einem Brustkrebs bei einem Mann und mind. einem Brustkrebs oder Eierstockkrebs einer Frau 36 %,
  - bei einem Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag 14 %.

Quelle: Kast et al., 2016

# Prävalenz pathogener *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen bei 802 Frauen mit einseitigem, triple-negativen Brustkrebs <u>ohne</u> weitere familiäre Belastung



- Zusammenhang zwischen dem Alter bei TNBC-Diagnose und der Prävalenz einer BRCA1/2-Keimbahnmutation
- Je jünger die Patientin bei der Erstdiagnose ist, desto höher ist ihr Risiko für den Nachweis einer BRCA1/2-Mutation.

# Prävalenz pathogener Keimbahnvarianten in Risikogenen bei Patientinnen mit Eierstockkrebs (AGO-TR-1)

Subgroup	n	<i>BRCA1/2</i> positive n (%)	risk genes n (%)	any gene n (%)
All (%)	523	109 (20.8)	138 (26.4)	146 (27.9)
Age*				
< 60 years	268	81 (30.2)	89 (33.2)	94 (35.1)
$\geq$ 60 years	254	27 (10.6)	48 (18.9)	51 (20.1)
Family history				
Positive	225	71 (31.6)	81 (36.0)	82 (36.4)
Negative	289	33 (11.4)	51 (17.6)	58 (20.1)
Histologic subtype*				
High grade serous (HGS)	406	94 (23.2)	118 (29.1)	123 (30.3)
other	108	11 (10.2)	16 (14.8)	18 (16.7)
Within subset of HGS				
Primary diagnosis	203	46 (22.7)	54 (26.6)	57 (28.1)
Relapse	203	48 (23.6)	64 (31.5)	66 (32.5)

- BRCA1/2-Keimbahnmutationen finden sich insgesamt in 20,8 % (109 Patientinnen), Keimbahnmutationen in den anderen Risikogenen (TruRisk® Genpanel) finden sich in 26,4 % (138 Patientinnen), Keimbahnmutationen in sämtlichen Genen (TruRisk® Genpanel) finden sich in 27,9 % (146 Patientinnen).
- Am häufigsten sind pathogene Keimbahnvarianten im *BRCA1*-Gen vorhanden (81 Patienten, 15,5 %), gefolgt vom *BRCA2*-Gen (29 Patienten, 5,5 %), *RAD51C* (13 Patienten, 2,5 %) und *PALB2* (6 Patienten, 1,1 %).
- Pathogene Varianten in allen anderen analysierten Genen wurden in weniger als 1 % der untersuchten Patientinnen identifiziert.

## Zusammenfassung

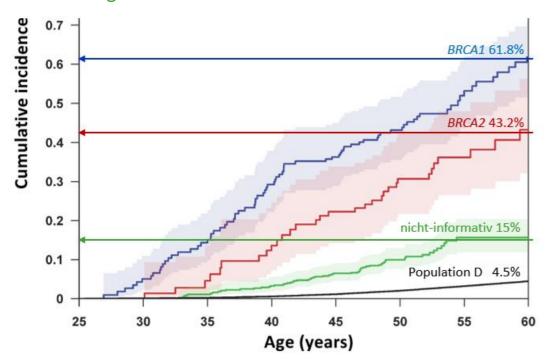
- Rund 30 % der Brustkrebs- und Eierstockkrebspatientinnen in Deutschland erfüllen die Kriterien für eine familiäre Belastung für Brust- und Eierstockkrebs des DK-FBREK.
- Die Kriterien einer familiären Brust- und Eierstockkrebsbelastung des DK-FBREK sind für die Identifizierung einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit an über 21.000 Familien validiert.
- Die Prävalenz pathogener *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen bei einseitigem, triple-negativem Brustkrebs ohne weitere familiäre Belastung liegt bei einer Erstdiagnose vor dem 60. Geburtstag bei mindestens 10 %. Daher kann auch diesen Patientinnen ein Gentest durch die FBREK-Zentren angeboten werden.
- Die Prävalenz pathogener *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen bei Eierstockkrebspatientinnen ohne weitere familiäre Belastung liegt bei einer Erstdiagnose vor dem 80. Geburtstag bei mindestens 10 %. Daher kann auch diesen Patientinnen ein Gentest durch die FBREK-Zentren angeboten werden.

Die Prävelenz pathogener *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen bei Männern mit Brustkrebs liegt bei 23 %.

## **Kumulative Brustkrebsrisiken**

## Die betrachtete Zeitspanne macht den Unterschied in der Beratung

Erkrankungswahrscheinlichkeit im Alter von 25 bis 60 Jahren



### **Beispiel:**

Eine 25-jährige *BRCA1*-Mutationsträgerin hat eine ca. 62 %-ige Wahrscheinlichkeit bis zum Alter von 60 Jahren an Brustkrebs zu erkranken.

### Erkrankungswahrscheinlichkeit in den nächsten 10 Jahren

Alter (Jahre)	BRCA1 % (95 % KI)	BRCA2 % (95 % KI)	nicht-BRCA1/2 % (95 % KI)
25	15.1 (9.9-22.6)	4.6 (1.5-13.6)	1.1 (0.4-2.9)
30	25.4 (18.7-34.0)	13.6 (7.3-24.6)	3.3 (1.9-5.5)
35	25.0 (18.2-33.7)	18.6 (11.2-29.9)	5.5 (3.8-7.8)
40	19.7 (13.5-28.1)	19.8 (10.5-29.6)	6.9 (5.1-9.3)
45	26-5 (17.9-38.0)	17.9 (10.5-29.6)	9.8 (6.5-14.6)
50	32.8 (21.7-47.7)	18.1 (8.7-35.4)	6.4 (3.5-11.5)

### Beispiel:

Eine 25-jährige *BRCA1*-Mutationsträgerin hat eine ca. 15 %-ige Wahrscheinlichkeit in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs zu erkranken.

Quelle: Engel et al., 2019.

## **Kumulative Eierstockkrebsrisiken**

## die betrachtete Zeitspanne macht den Unterschied in der Beratung

Alter (Jahre)	BRCA1 % (95 % KI)	BRCA2 % (95 % KI)
≤ 20	0	0
21-30	0	0
31-40	1.8 (1.0-3.4)	0.3 (0.1-2.4)
41-50	7.0 (4.7-10.4)	0
51-60	13.8 (9.2-20.5)	6.5 (3.7-11.5)
61-70	29.4 (19.7-43.8)	10.3 (5.5-19.1)
71-80	5.7 (4.7-7.2)	2.3 (0.3-16.3)
Lebenslang	44 (36-53)	17 (11-25)

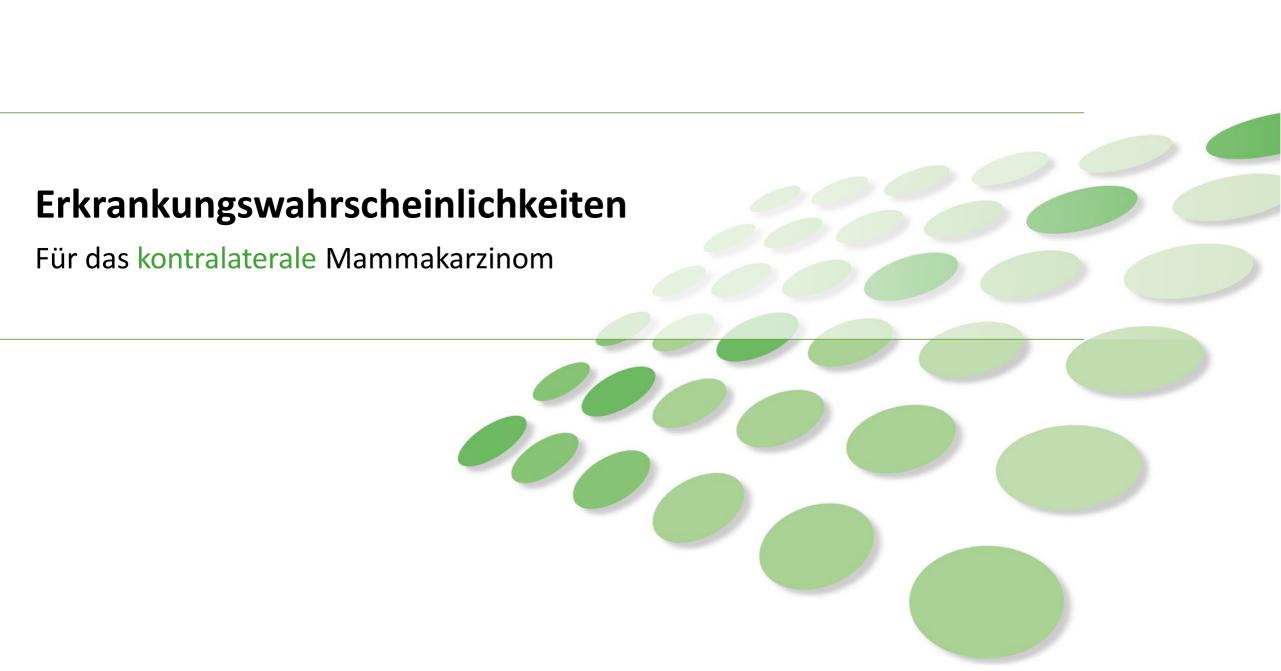
### Beispiele:

- Eine BRCA1-Mutationsträgerin hat eine ca. 45 %-ige
   Wahrscheinlichkeit bis zum Alter von 80 Jahren an Eierstockkrebs zu erkranken.
- Eine 41-jährige *BRCA1*-Mutationsträgerin hat in den nächsten 10 Jahren eine Wahrscheinlichkeit von ca. 7 % an Eierstockkrebs zu erkranken.

Quelle: Kuchenbaecker et al., 2017.

# Erkrankungswahrscheinlichkeiten bei Mutationen in den TruRisk® Genen für Brust- und Eierstockkrebs

TruRisk® Gen	Brustkrebs Kumulativ, lebenslang	Eierstockkrebs Kumulativ, lebenslang
ATM	ca. 20-30 %	Nicht signifikant erhöht
BARD1	ca. 20-30 %	Nicht signifikant erhöht
BRCA1	ca. 70 %	ca. 45 %
BRCA2	ca. 70 %	ca. 17 %
BRIP1	Nicht signifikant erhöht	ca. 6 %
CDH1	ca. 50 %	Nicht signifikant erhöht
СНЕК2	ca. 20-30 %	Nicht signifikant erhöht
PALB2	ca. 50 %	ca. 5 %
RAD51C	ca. 20-30 %	ca. 10 %
RAD51D	ca. 20-30 %	ca. 10 %
TP53	ca. 55 %	Nicht signifikant erhöht



# Retrospektives kontralaterales Brustkrebsrisiko bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen sowie bei *BRCA1/2*-negativ getesteten Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko

	BRCA1	BRCA2	BRCA negative
Age at first breast cancer < 40 years			
5 years after first breast cancer	14.1 (10.1-18.0)	2.9 (0.0-6.3)	4.8 (2.6-6.9)
10 years after first breast cancer	30.1 (24.0-36.2)	18.2 (7.9-28.5)	10.6 (6.8-14.4)
15 years after first breast cancer	40.8 (33.2-48.3)	20.9 (9.7-32.1)	15.3 (10.4-20.3)
25 years after first breast cancer	55.1 (45.4-64.9)	38.4 (18.5-58.2)	28.4 (20.5-36.3)
Age at first breast cancer 40-49 years			
5 years after first breast cancer	9.2 (5.8-12.5)	6.9 (2.7-11.1)	4.2 (2.9-5.5)
10 years after first breast cancer	16.7 (11.7-21.7)	13.4 (7.0-19.8)	8.4 (6.3-10.5)
15 years after first breast cancer	23.2 (16.9-29.6)	22.0 (12.1-31.9)	10.7 (8.1-13.3)
25 years after first breast cancer	44.5 (33.2-55.7)	40.5 (22.4-58.6)	18.1 (13.9-22.3)
Age at first breast cancer ≥ 50 years			
5 years after first breast cancer	7.1 (3.8-10.5)	3.5 (0.9-6.1)	3.6 (2.7-4.5)
10 years after first breast cancer	11.4 (6.5-16.3)	10.4 (4.9-16.0)	5.5 (4.3-6.7)
15 years after first breast cancer	18.7 (11.0-26.3)	15.5 (7.8-23.3)	8.1 (6.3-9.9)
25 years after first breast cancer	21.6 (12.3-30.8)	15.5 (7.8-23.3)	12.9 (8.9-17.0)
Total			
5 years after first breast cancer	10.4 (8.3-12.5)	4.5 (2.5-6.5)	3.9 (3.2-4.6)
10 years after first breast cancer	20.4 (17.1-23.7)	13.2 (9.2-17.2)	7.1 (6.0-8.2)
15 years after first breast cancer	28.7 (24.4-32.9)	19.0 (13.5-24.4)	9.9 (8.5-11.4)
25 years after first breast cancer	44.1 (37.6-50.6)	33.5 (22.4-44.7)	17.2 (14.5-19.9)

- Das Erkrankungsrisiko hängt vom betroffenen Gen und dem Ersterkrankungsalter ab.
- BRCA1-Mutation geht mit den höchsten Erkrankungsrisiken einher.
- Je jünger erkrankt, desto höher das kontralaterale Erkrankungsrisiko.

## Zusammenfassung

- Das lebenslange Erkrankungsrisiko für Brustkrebs liegt für gesunde BRCA1/2-Mutationsträgerinnen bei ca. 70 %.
- Das lebenslange Erkrankungsrisiko für Eierstockkrebs liegt bei ca. 45 % für BRCA1- und bei ca. 17 % für BRCA2-Mutationsträgerinnen.
- Für die Entscheidungsfindung über die Durchführung präventiver Maßnahmen sind Lebenszeitrisiken ungeeignet. Daher sollten die absoluten Erkrankungsrisiken für die kommenden 10 Jahre (überschaubare Zeiträume) kommuniziert werden.
- Das DK-FBREK hat dazu prospektive 10-Jahres Risiken in Abhängigkeit vom Mutationsstatus (BRCA1, BRCA2, BRCA1/2-negativ) und Lebensalter erhoben.
- Das kontralaterale Brustkrebsrisiko ist vom Ersterkrankungsalter und dem betroffenen Gen abhängig.
   Das höchste Risiko tragen BRCA1-Mutationsträgerinnen, die erstmalig jung erkrankt sind.

Quelle: Rhiem et al., 2012.



## Angebote risikoadaptierter Präventionsmaßnahmen

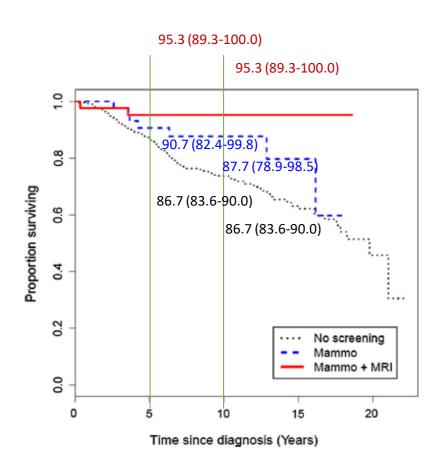
Derzeit abwarten und nichts tun

Intensivierte Früherkennung und Nachsorge

Angebote präventiver Optionen bei *Mutation* in *Hochrisikogenen* 

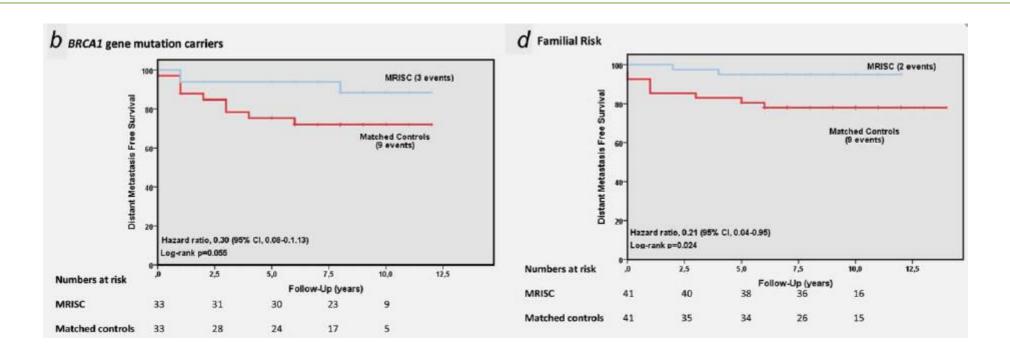
Risikoreduzierende bilaterale/kontralaterale Mastektomie Risikoreduzierende beidseitige Salpingo-Oophorektomie

# Ergebnisse der Brustkrebsfrüherkennung (MRT) bei *BRCA1/2-*Mutationsträgerinnen (MARIBS-Studie): 5- und 10-Jahres-Überleben



- Das 10-Jahres-Überleben zwischen den Frauen ohne Screening (73.7 %) vs. Mammographie/MRT (95.3 %) war signifikant höher: p=0.002
- Die beiden anderen Gruppen zeigten keinen Unterschied im 10-Jahres-Überleben:
  - Mammographie (MG) vs. Mammographie und MRT: p=0.075
  - Kein Screening vs. Mammographie: p=0.1

# Verbessertes metastasenfreies Überleben für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen und Frauen mit erhöhtem Risiko durch MRT-Screening (MRISC Studie)



- Das jährliche Screening mittels MRT und Mammographie verbessert das metastasenfreie Überleben bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen und Frauen mit einer familiären Belastung (nicht das von *BRCA2*-Mutationsträgerinnen).
- Das Gesamtüberleben wird durch das Screening (MRT/MG) nicht signifikant verbessert.

# Frauen, denen eine Teilnahme an der intensivierten multimodalen Früherkennung/Nachsorge in den FBREK-Zentren angeboten wird

Risikogruppe	Beginn-Ende*
BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (Class 4/5)	25-70 Jahre
Mutationsträgerinnen TruRisk® Gene (class 4/5)	Beginn abhängig von betroffenem Gen - 70 Jahre
Genuntersuchung unauffällig, erhöhtes rechnerisches Risiko bei familiärer Belastung	30-50 Jahre

<sup>\*</sup>oder 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter an Brustkrebs in der betroffenen Linie der Familie

Quelle: Deutsches Konsortium 2021.

# Ergebnisse der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung – 10-Jahres-Daten des DK-FBREK

### **Patientencharakteristika**

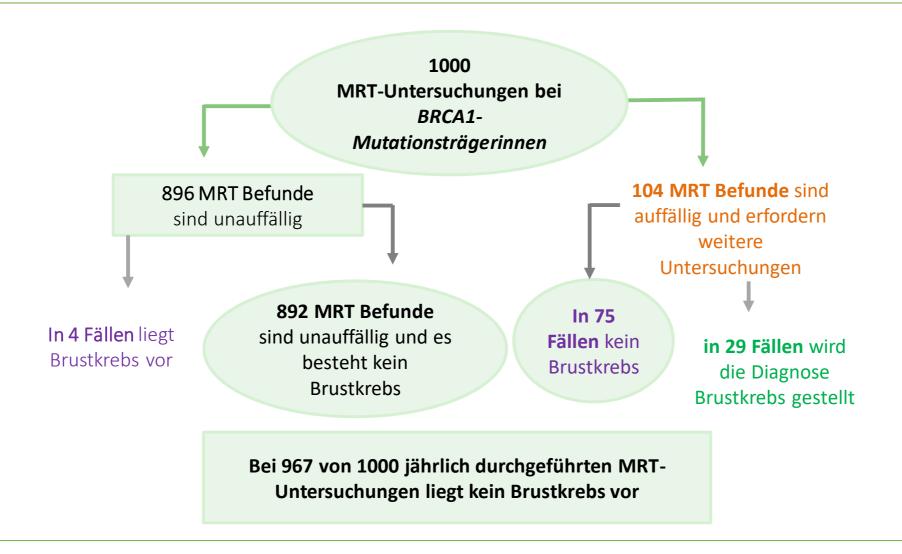
	BRCA1	BRCA2	BRCA1/2- negativ	Alle
Patientenzahl	954	598	3,021	4,573
	(20.9%)	(13.1%)	(66.1%)	(100%)
Mittleres Alter bei Eintritt	35.7	38.3	39.2	38.8
Patientenjahre	2,986	1,882	10,798	12,829
	(19.1%)	(12%)	(68.9%)	(100%)
Neues primäres	96	54	92	242
Mammakarzinom	(10.1%)	(9%)	(3%)	(5.3%)

### Stadienverteilung aller Primärkarzinome, die in der Studie entdeckt wurden

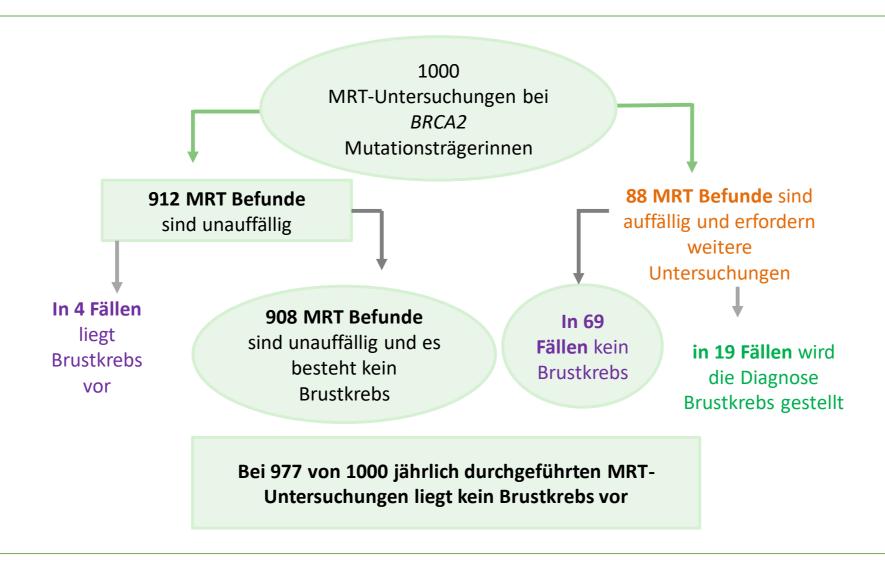
Invasive breast cancers only	BRCA1 carriers		BRCA2 carriers		BRCA1/2 non-ca risk	rrierswith high								
	Prevalent <sup>b</sup>	Incident	Prevalent <sup>b</sup>	Incident <sup>c</sup>	Prevalent <sup>b</sup>	Incident <sup>c</sup>								
	n=76		n = 76 $n = 44$	n = 76 $n = 44$		n = 44		n = 44		n = 44 $n =$		n = 44	n = 65	
	15/76 (20%)	61/76 (80%)	20/44 (45%)	24/44 (55%)	32/65 (49%)	33/65 (51%)								
Tumor size														
T1mi	1/15 (7%)	2/61 (3%)	0/20 (0%)	0/24 (0%)	1/32 (3%)	1/33 (3%)								
T1a	1/15 (7%)	7/61 (11%)	3/20 (15%)	1/24 (4%)	3/32 (9%)	8/33 (24%)								
T1b	6/15 (40%)	19/61 (31%)	5/20 (25%)	12/24 (50%)	9/32 (28%)	14/33 (42%)								
T1c	5/15 (33%)	21/61 (34%)	5/20 (25%)	6/24 (25%)	14/32 (44%)	7/33 (21%)								
T2	0/15 (0%)	9/61 (15%)	5/20 (25%)	1/24 (4%)	4/32 (13%)	2/33 (6%)								
T3	1/15 (7%)	0/61 (0%)	0/20 (0%)	0/24 (0%)	1/32 (3%)	0/33 (0%)								
Unknown	1/15 (7%)	3/61 (5%)	2/20 (10%)	4/24 (17%)	0/32 (0%)	1/33 (3%)								
Lymph node status (inva-	sive cancers)													
N0	11/15 (73%)	55/61 (90%)	13/20 (65%)	18/24 (75%)	28/32 (88%)	32/33 (97%)								
N1	3/15 (20%)	3/61 (5%)	6/20 (30%)	1/24 (4%)	3/32 (9%)	1/33 (3%)								
N2	0/15 (0%)	1/61 (2%)	0/20 (0%)	2/24 (8%)	1/32 (3%)	0/33 (0%)								
Unknown	1/15 (7%)	2/61 (3%)	1/20 (5%)	3/24 (13%)	0/32 (0%)	0/33 (0%)								

- Bei 85 % (*BRCA1*), 95 % (*BRCA2*) bzw. bis 94 % (*BRCA1/2* negativ) wurde die Brustkrebsdiagnose in einem präinvasiven (DCIS) bzw. frühen invasiven Tumorstadium gestellt (T1a-1c=<0,5-2cm).
- Bei 86% (*BRCA2*), 93 % (*BRCA1*) bzw. 97 % (*BRCA1/2* negativ) waren keine axillären Lymphknoten betroffen (N0).

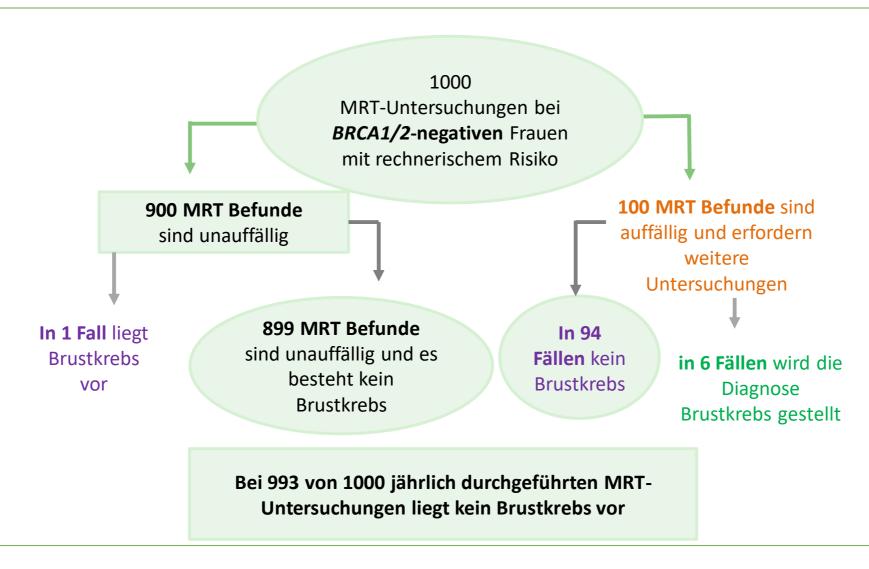
# Nutzen und Schaden der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung am Beispiel der MRT-Untersuchungen bei 954 BRCA1-Mutationsträgerinnen



# Nutzen und Schaden der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung am Beispiel der MRT-Untersuchungen bei 598 BRCA2-Mutationsträgerinnen



Nutzen und Schaden der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung am Beispiel der MRT-Untersuchungen bei 3.021 Frauen mit rechnerisch erhöhtem Risiko bei familiärer Belastung und unauffälliger Genuntersuchung



## Zusammenfassung

- Das 10-Jahres-Überleben von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen ist bei intensivierter Früherkennung signifikant höher als ohne.
- Das Metastasenfreie Überleben bei BRCA1-Mutationsträgerinnen und Frauen mit einer familiären Belastung ist durch intensivierte Früherkennung verbessert. Das Gesamtüberleben dieser Frauen ist nicht signifikant verbessert.
- Die prospektive Studie zur intensivierten Brustkrebsfrüherkennung des DK-FBREK liefert Daten zur Nutzen-Schaden-Abwägung der intensivierten Früherkennung.
- 85 % der *BRCA1-*, 95 % der *BRCA2-*Mutationsträgerinnen und 94 % der *BRCA1/2-*negativen Frauen mit erhöhtem Risiko zeigten im Screening ein frühes Tumorstadium (Tis bis T1c) und negative axilläre Lymphknoten (93 %, 86 %, 97 %).
- Die Rate falsch positiver Befunde der intensivierten Früherkennung konnten in Abhängigkeit vom Mutationsstatus erhoben werden.

# Optionen der risikoadaptierten Prävention

Risikoreduzierende bilaterale/kontralaterale Mastektomie, prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie

# Effektivität von risikoreduzierenden Operationen bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen

Metaanalyse von 15 Studien – prospektive/retrospektive Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien

- Die bilaterale risikoreduzierende Mastektomie (BRRM) ist mit einem verminderten Brustkrebsrisiko bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen verbunden (RR, 0,114; 95 % KI, jeweils 0,041-0,317).
- Darüber hinaus verringerte die kontralaterale risikoreduzierende Mastektomie (CRRM) die kontralaterale Brustkrebsinzidenz bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (RR, 0,072; 95 % KI, 0,035-0,148) signifikant.
- Die prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO) ist mit einer signifikant geringeren Gesamtmortalität bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ohne Brustkrebs (HR, 0,349; 95 % KI, 0,190-0,639) und mit Brustkrebs (HR, 0,432; 95 % KI, 0,318-0,588) verbunden.
- Darüber hinaus war die Gesamtmortalität bei Patienten mit CRRM signifikant niedriger als bei Patienten ohne CRRM (HR, 0,512; 95 % KI, 0,368-0,714).

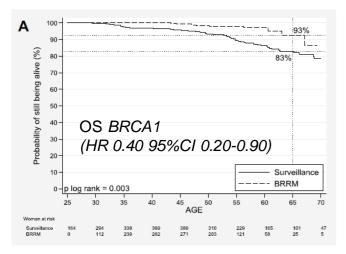
### Zu diesen Studienergebnisse gibt es eine aktuellere Datenlage:

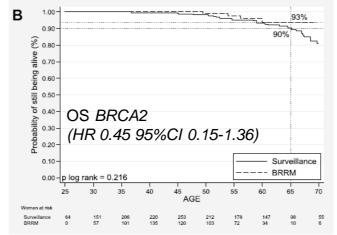
- Die prophylaktische bilaterale Salpingo-Ophorektomie (PBSO) ist mit einem verminderten Brustkrebsrisiko bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen verbunden (RR, 0,552; 95 % KI, 0,448-0,682).
- Die bilaterale prophylaktische Mastektomie (BPM) war jedoch nicht signifikant mit einer reduzierten Gesamtmortalität verbunden. Die Daten waren unzureichend.

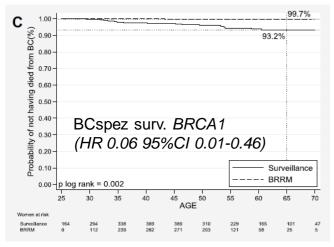
Quelle: Li et al., 2016.

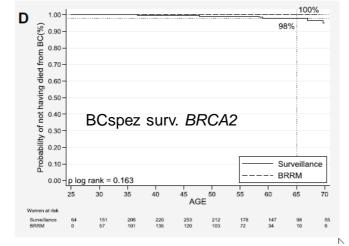
# Überleben gesunder *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen nach risikoreduzierender bilateraler Mastektomie (BRRM)

(Follow up 10.3 Jahre, 1712 BRCA1 (42 %) davon 722 BRRM, 1145 BRCA2 davon 406 BRRM)



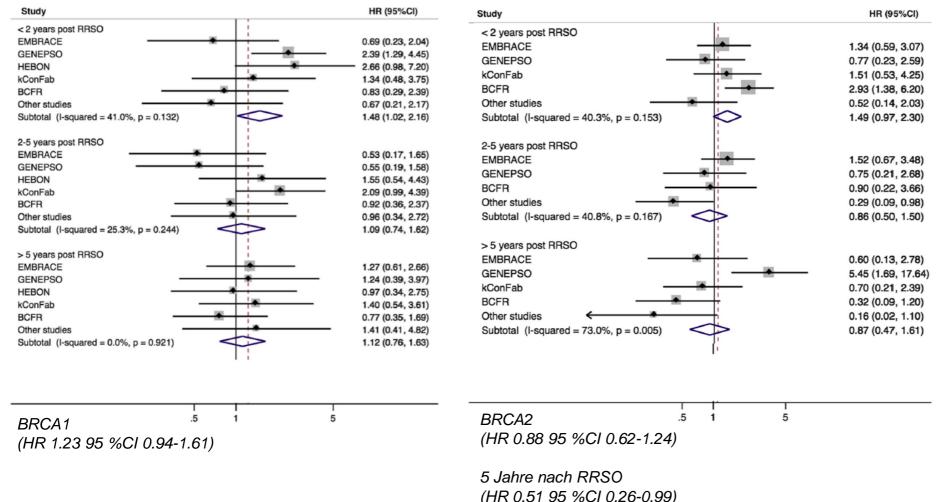






- Erste prospektive Studie, die eine Tendenz zu einer reduzierten Mortalität bei BRRM zeigt.
- Die BRRM ist mit einer geringeren Mortalität bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen assoziiert als die intensivierte Früherkennung.
- Auch die brustkrebsspezifische Mortalität wird durch den Eingriff gesenkt.
- Bei BRCA2-Mutationsträgerinnen ist die BRRM nicht mit einem Überlebensvorteil assoziiert.
- Die BRRM führt zu einem ähnlichen brustkrebsspezifischen Überleben wie die Früherkennung.

# Stellenwert der prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen



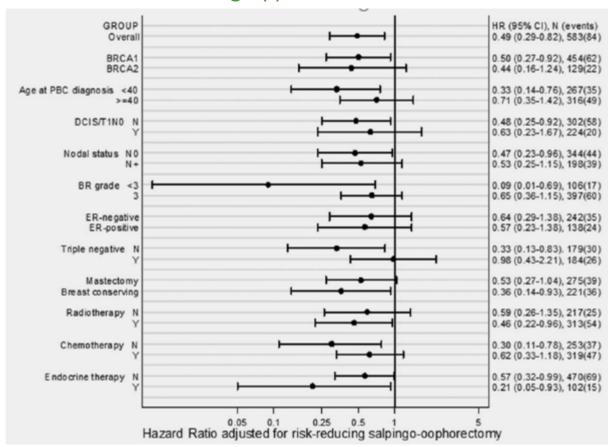
- Die PBSO reduziert das Brustkrebsrisiko bei BRCA1-Mutationsträgerinnen eher nicht.
- Ein potentieller Benefit besteht für BRCA2-Mutationsträgerinnen inbesondere ab 5 Jahre nach der PBSO.

## Effizienz der kontralateralen risikoreduzierenden Mastektomie

(prospektive Analyse, 11.4 Beobachtungsjahre, 242 CRRM, 341 Screening)

- Sowohl in der univariaten (HR 0.43) als auch in der multivariaten Analyse (HR 0.49) zeigt sich ein Gesamtüberlebensvorteil für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nach Durchführung der risikoreduzierenden kontralateralen Mastektomie.
- Der Gesamtüberlebensvorteil zeigt sich für alle untersuchten Gruppen.
- Den deutlichsten Überlebensvorteil zeigen junge Patientinnen (Erstdiagnose <40 Jahre) mit Grading 1 und 2, keinem triple-negativen Phänotyp und ohne adjuvante Chemotherapie.

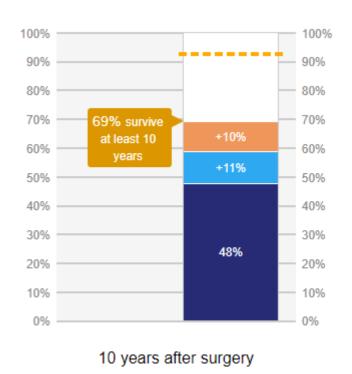
Assoziation zwischen der CRRM und dem Gesamtüberleben für unterschiedliche Risikogruppen



## Konkurrierende Risiken müssen berücksichtigt werden

### Beispiel:

58-jährige *BRCA2*-Mutationsträgerin, pT2 (25mm), pN1 (2/10), G3, ER+, Her2 neg, Ki67 > 10 %, BET und Radiatio, adjuvante Chemotherapie EC-T, AH



- Survival rate excluding deaths from breast cancer.
- All of the below plus chemotherapy brings survival to 69% at 10 years.
- Hormone therapy brings survival to 59% at 10 years.
- Surgery only survival is 48% at 10 years

Press and hold for another decimal place to see how the numbers add up.

Jahre nach Erstdiagnose	Mortalität	Kontralaterales Zweitkarzinomrisiko
5	13 %	4 %
10	31 %	10 %

Konsensusempfehlungen des DK-FBREK: Aktuelle Information über die gegenwärtigen Möglichkeiten im Rahmen von Verträgen mit den Krankenkassen nach § 140a SGB V Besondere Versorgung



# Zusammenfassung

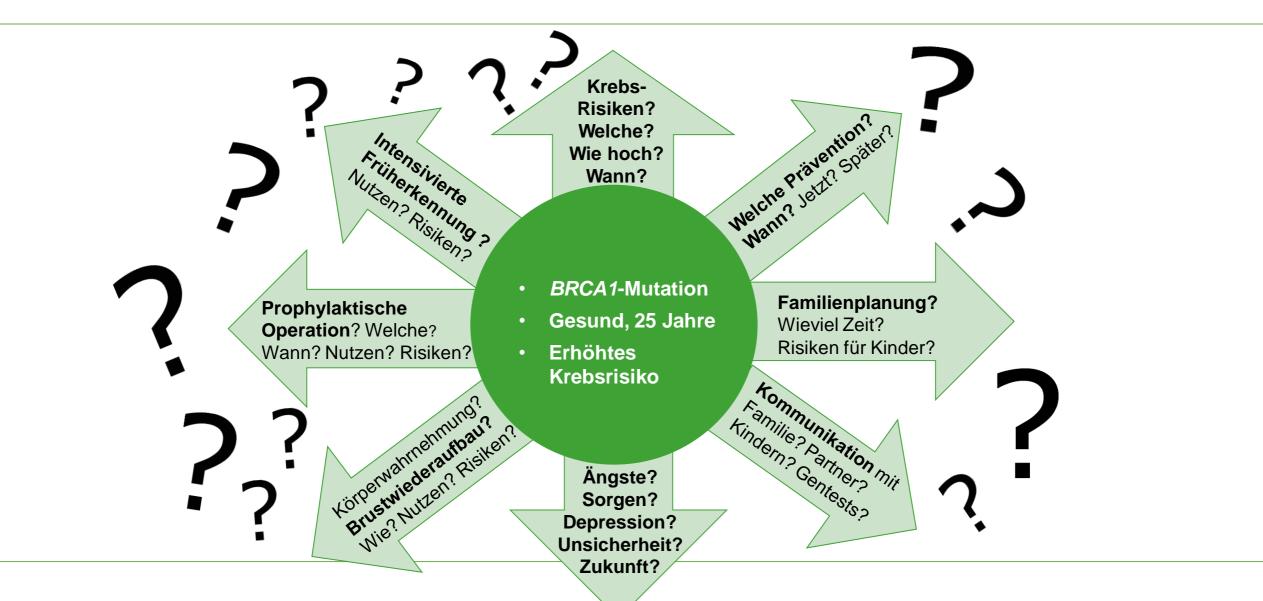
- Die bilaterale Mastektomie reduziert das Brustkrebsrisiko bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen auf ein Risiko von < 5 %. Ein Einfluss auf die Mortalität konnte bisher nicht belegt werden (zu kurze Nachbeobachtungszeit).
- Die kontralaterale risikoreduzierende Mastektomie (CRRM) senkt das Neuerkrankungsrisiko von an Brustkrebs erkrankten BRCA1/2-Mutationsträgerinnen und zeigt einen Gesamtüberlebensvorteil für diese Patientinnen.
- Bei der Indikationsstellung bzw. Risikokommunikation für die CRRM müssen die konkurrierenden Risiken berücksichtigt werden (z.B. Prognose der Erkrankung).
- Die risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO) ist mit einer signifikant geringeren Gesamtmortalität bei *BRCA1/2*-Mutationsträgern mit und ohne Brustkrebs verbunden.
- Der Einfluss der PBSO auf das Brustkrebsrisiko von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen ist als eher gering anzusehen. Hier ist die Datenlage derzeit uneinheitlich.
- Für andere Risikogene gibt es bislang keine Evidenz zum Nutzen risikoreduzierender Maßnahmen.



# Nicht-direktive Beratung als Entscheidungsgrundlage bezüglich präventiver Optionen

- Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes
- Berücksichtigung des Medizinproduktegesetzes (z.B. Risikokalkulation)
- Anwendung von Risikokalkulationsprogrammen erfordert professionelles Training und Erfahrung
- Kommunikation absoluter Erkrankungsrisiken in einem überschaubaren Zeitraum.
- Kommunikation von Risiko und Nutzen präventiver Maßnahmen und konkurrierender Risiken im Vergleich zum Zweitkarzinomrisiko bereits erkrankter Frauen
- Teilnahme an Kommunikationstrainings mit dem Fokus auf partizipativer Entscheidungsfindung
- Angemessene Bedenkzeit vor risikoreduzierenden Operationen
- Angebot psychoonkologischer Unterstützung

# Die Patienten und Ratsuchende haben viele Fragen



## Psychoonkologische Unterstützung

## Patientinnen und Ratsuchende mit einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs ...

- zeigen erhöhte psychosoziale Belastung (Themenfelder Erkrankung und Familie).
- müssen sich mit hochkomplexen medizinischen Informationen auseinandersetzen.
- stehen vor teilweise schwerwiegenden Entscheidungen.
   (z.B. Mastektomie, Entfernung beider Eileiter und Eierstöcke)

### Um sie aus psychologischer Sicht zu unterstützen, können wir ...

- Raum geben für Gefühle, Unsicherheiten und Ängste.
- die Risikokommunikation kontinuierlich an den aktuellen Forschungsstand anpassen und verbessern.

## "Gute Entscheidung": Evidenz und Präferenz

- Informierte Entscheidung = beruht auf bester verfügbarer Evidenz
- Übereinstimmung mit persönlichen Werten und Präferenzen
- Zufriedenheit mit der Entscheidung
  - Verbesserung der Selbstbestimmung
  - Förderung der partizipativen Entscheidungsfindung (SDM)
- Instrumente z.B.: Patienteninformation, Entscheidungshilfen, Entscheidungs-Coaching durch geschulte Entscheidungslotsen, Option grids, Prompt sheets,...

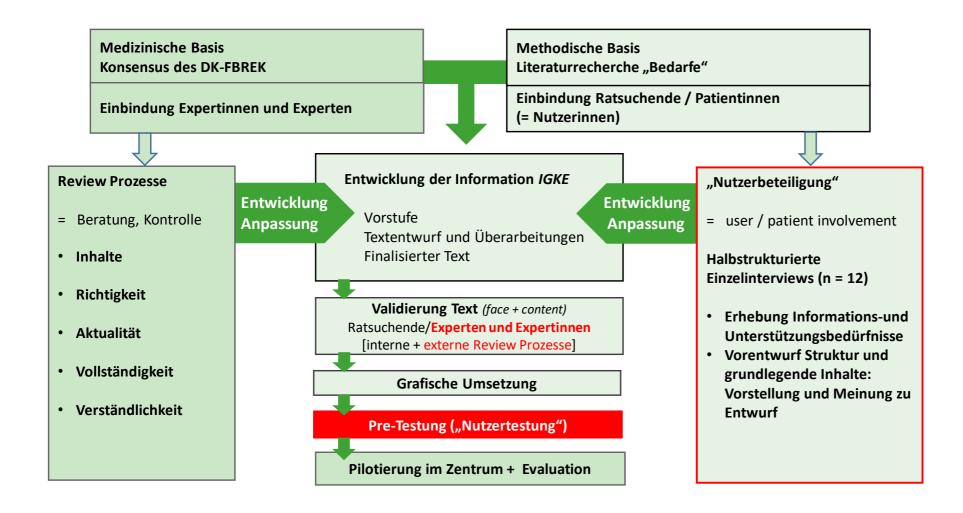
## Warum Entscheidungshilfen?

Unterstützung für Ratsuchende / Patienten, die vor einer diagnostischen, präventiven oder therapeutischen Entscheidung stehen, für die es zwei oder mehreren klinischen Optionen gibt, die präferenzsensibel sind.

- Es gibt NICHT DIE EINE "BESTE" Strategie für alle Betroffenen.
- Die zu wählende Strategie basiert auf den individuellen Werten und Bewertungen der Ratsuchenden/Patienten.

Quelle: Wennberg et al., 2003.

## **Entwicklungsprozess (nach IPDAS)**



## Zusammenfassung

- Ratsuchende mit Risiko für Familiären Brust- und Eierstockkrebs befinden sich in einer komplexen Risikosituation und stehen vor schwerwiegenden medizinischen Entscheidungen.
- Evidenzbasierte Informationen und Entscheidungshilfen verbessern das Wissen, helfen bei der Klärung der eigenen Wertevorstellungen und erhöhen die Zufriedenheit mit der getroffenen Entscheidung.
- Entscheidungshilfen eignen sich, um Ratsuchende mit BRCA1/2- Mutation im Rahmen der präventiven Entscheidungsfindung zu unterstützen.
- An der Uniklinik Köln wurden für gesunde Ratsuchende sowie für Erkrankte mit *BRCA1/2*-Mutation deutschsprachige evidenzbasierte Entscheidungshilfen entwickelt und evaluiert.
- https://www.uk-koeln.de/uniklinik-koeln/aktuelles/detailansicht/online-entscheidungshilfe-fuer-frauenmit-erblicher-brca-mutation/

## Quellenverzeichnis

- Bick, U. et al. (2019), in: Int J Cancer; doi: 10.1002/ijc.32396.
- brca-netzwerk.de [Internet] https://www.brca-netzwerk.de/ [Stand 2021-11-17].
- breast.predict.nhs.uk [Internet] https://breast.predict.nhs.uk/; Stand 07/2019. Stand 10/2021 [Stand 2021-11-17].
- Brundage, 2001.
- Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (2021).
- Engel, C. et al. (2018): Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history, in: BMC Cancer, 18(1): 265.
- Engel, C. et al. (2019), in: Int J Cancer; doi 10.1002/ijc.32396.
- Engel, C. et al. (2020): Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance, in: Int J Cancer, 146(4): 999-1009.
- Evans, D. G. et al. (2014), in: Breast Cancer Res Treat, 15:663-672; doi 10.1007/s10549-2931-9.
- Graeser, M. K. et al. (2009): Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, in: J Clin Oncol, 27(35): 5887-5892.
- Harter, P. et al. (2017): Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1), in: PLoS One, 12:e0186043.
- Heemskerk-Gerritsen, B. A. et al. (2015): Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis, in: Int J Cancer, 136(3): 668-677.
- Heemskerk-Gerritsen, B. A. M. et al. (2019): Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, in: Breast Cancer Research and Treatment, 177: 723-733.Kast, K. et al. (2016): Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer, in: *J Med Genet*, 53(7): 465-471.
- Jacobson et al., 2003.
- Kautz-Freimuth, S. et al. (2021): Development of decision aids for female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making, in: BMC Med Inform Decis Mak, 21(1): 180.
- Kuchenbaecker KB et al.. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers; in: JAMA, 317(23): 2402–2416.
- konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/beratung/[Internet] https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/[Stand 2021-11-17].
- konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung [Internet] https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung [Stand 2021-11-17].
- krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html [Internet] https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html [Stand 2021-11-17].
- Li, X. et al. (2016), in: Clinical Cancer Research
- Mavaddat et al. (2020): Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, 22:8.
- O'Connor et al., 2007.
- Rhiem, K. et al. (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, in: Breast Cancer Res, 14(6):R156.
- Rhiem, K. et al. (2019): Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort, in: Breast J: 25(3): 455-460.
- Rhiem, K. et al. (2021): Consensus Recommendations of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer; doi:10.1159/000516376).
- Saadatmand, S. et al. (2015): Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC) in: IJC, 137(7): 1729-38.
- Stacey et al., 2014.
- Wennberg, 2003.

# Ein Projekt von











Ärztekammer Westfalen-Lippe Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe

#### Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages

## **Impressum**

Die onlinebasierte Fortbildung "Familiärer Brust- und Eierstockkrebs" wurde – mit Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages durch die Bundesregierung – durch die DKG e. V. und das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (Projektleitung: PD Dr. Wesselmann, DKG e. V. und Prof. Dr. Rita Schmutzler, Koordinatorin Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs) konzipiert.

Die Inhalte des Curriculums wurden durch die Arbeitsgemeinschaft Curriculum des Deutschen Konsortiums entwickelt, basierend auf den Vorarbeiten am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln unter der Leitung von Prof. Dr. Rita Schmutzler und Prof. Dr. Kerstin Rhiem.

- © Schulungsinhalte: Universitätsklinikum Köln, UKK (für das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, DK)
- © elearning Format: UKK (für DK) und DKG e. V.

Die Inhalte dieser Präsentation sind urheberrechtlich geschützt. Jegliche Verwendung und/oder Weiterverarbeitung der geschützten Inhalte ist untersagt bzw. bedarf der Genehmigung der Urheber.

## Mitlieder der Arbeitsgemeinschaft Curriculum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Prof. Dr. rer. nat. Norbert Arnold

Dr. med. Barbora Cierna

PD Dr. Eva Maria Fallenberg

Dr. sc. hum. Christine Fischer

Dr. med. Sabine Grill

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm

PD Dr. med. Ines Gruber

Andrea Hahne

PD Dr. med. Karin Kast

Dr. med. Kathrin Loosen

Dr. med. Stefanie Pertschy

PD Dr. med. Anne Quante

Prof. Dr. med. Kerstin Rhiem

Prof. Dr. med. Brigitte Schlegelberger

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler

PD Dr. med. Dorothee Speiser

PD Dr. med Alexander Volk

PD Dr. rer. nat. Anke Waha

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard H. F. Weber

**Assoziierte Mitglieder/** 

**Externe Expertinnen und Experten:** 

Dr. rer. nat. Britta Blümcke

Julia Dick, M.Sc

PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen

Anke Harney

PD Dr. rer. nat. Jan Hauke

Friedhelm Meier

Prof. Dr. rer. nat. Tanja Zimmermann