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 Brust- und Eierstockkrebs .

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

Gefördert durch:
Bundesministerium für Gesundheit
aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages

Risikokalkulation durch BOADICEA

Breast and **O**varian **A**nalysis of **D**isease **I**ncidence and **C**arrier **E**stimation **A**lgorithm

PD Dr. med. Anne Siobhain Quante

FÄ für Humangenetik

Klinikum rechts der Isar

Technische Universität München

Lernziele

1. Brustkrebs Prädiktionsmodelle verstehen
2. Brustkrebs Prädiktionsmodelle nutzen
3. Ergebnisse bewerten
4. Konsequenzen schließen
5. Gemeinsam abwägen
6. Gemeinsam entscheiden

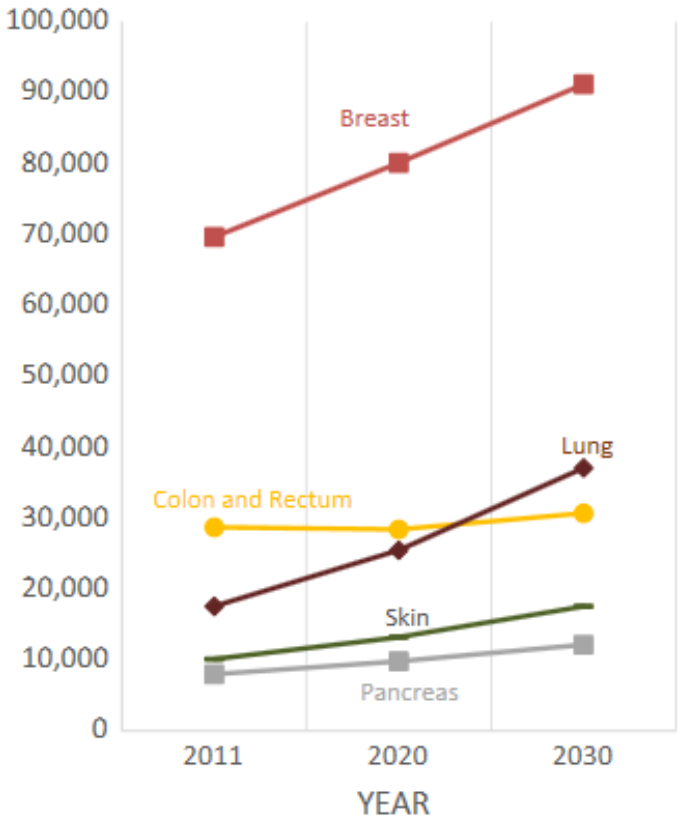
RISIKO
BERECHNEN

RISIKO
BEWERTEN

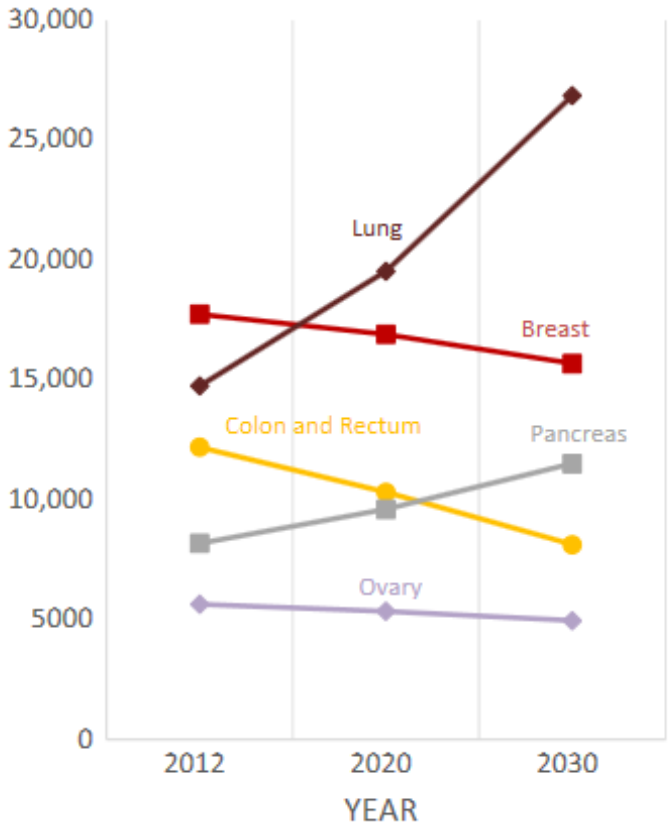
RISIKO
BESPRECHEN

Häufigster Krebs bei Frauen: Brustkrebs

- Inzidenz



- Sterberate



Quelle: Quante et al., 2016.

Brustkrebsfrüherkennung

In der Allgemeinbevölkerung:
Frauen zwischen 50 und 69 Jahren

→ MAMMOGRAPHIE SCREENING PROGRAMM

In einer Hochrisikopopulation:
Frauen mit nachgewiesener
BRCA1- oder *BRCA2*- pathogene Variante
oder 10-Jahresrisiko ≥ 5 %

→ Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Etabliert durch die Deutsche Krebshilfe

Bilanz des intensivierten Früherkennungsprogramms

	< 30 Jahre		30 - 39 Jahre		40 - 49 Jahre		≥ 50 Jahre	
	Detektions-rate (‰)	ppv (%)	Detektions-rate (‰)	ppv (%)	Detektions-rate (‰)	ppv (%)	Detektions-rate (‰)	ppv (%)
BRCA1	8.1	12.5	43.2	29.4	21.8	25.5	30.5	33.3
BRCA2	0.0	0.0	22.7	23.3	24.3	27.5	16.3	23.5
Hochrisiko*	0.0	0.0	2.9	2.8	7.4	6.8	10.9	13.8

*basierend auf der Familienanamnese (nur BRCA1/2 negative Familien)

Quelle: Bick et al., 2019.

Aktuelle Situation

Der Gynäkologe

Gynäkologie aktuell

Gynäkologe 2020 · 53:259–264
https://doi.org/10.1007/s00129-020-04572-9
Online publiziert: 28. Februar 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion
T. Fehm, Düsseldorf
L. Kiesel, Münster
R. Kimmig, Essen

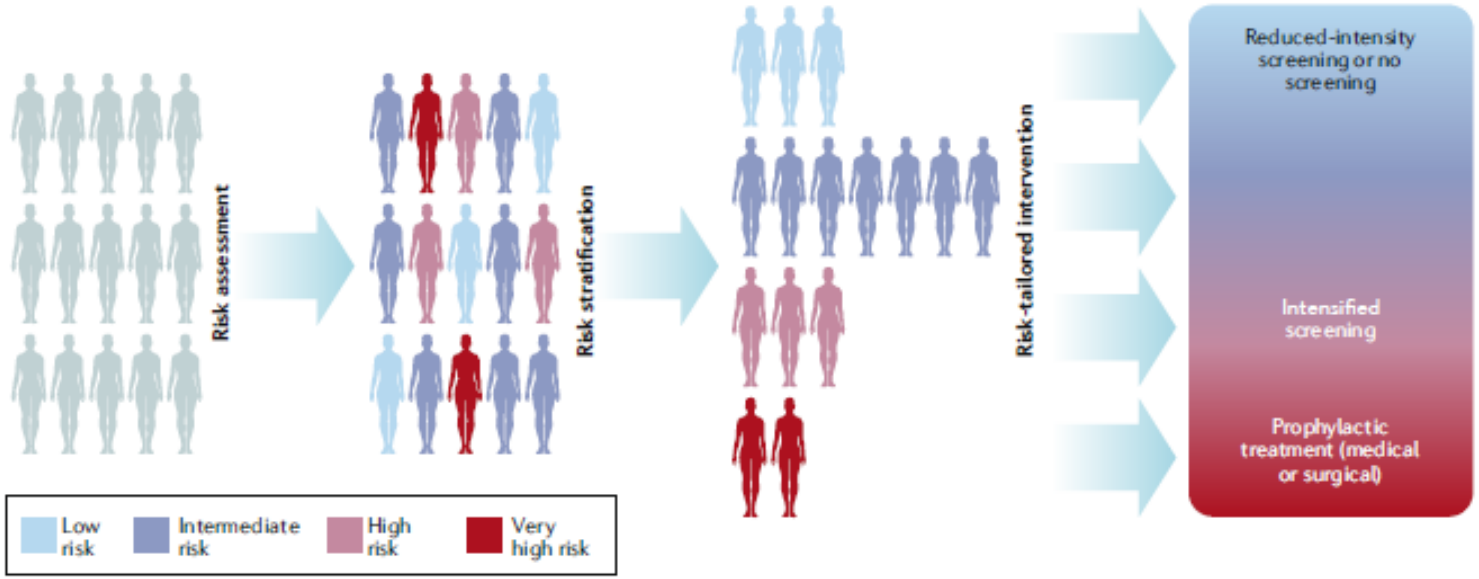
Anne S. Quante[1] · Christoph Engel[2] · Marion Kiechle[1] · Rita K. Schmutzler[3] · Christine Fischer[3,4]

[1] Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Technische Universität München, München, Deutschland
[2] Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
[3] Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland
[4] Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierte Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs

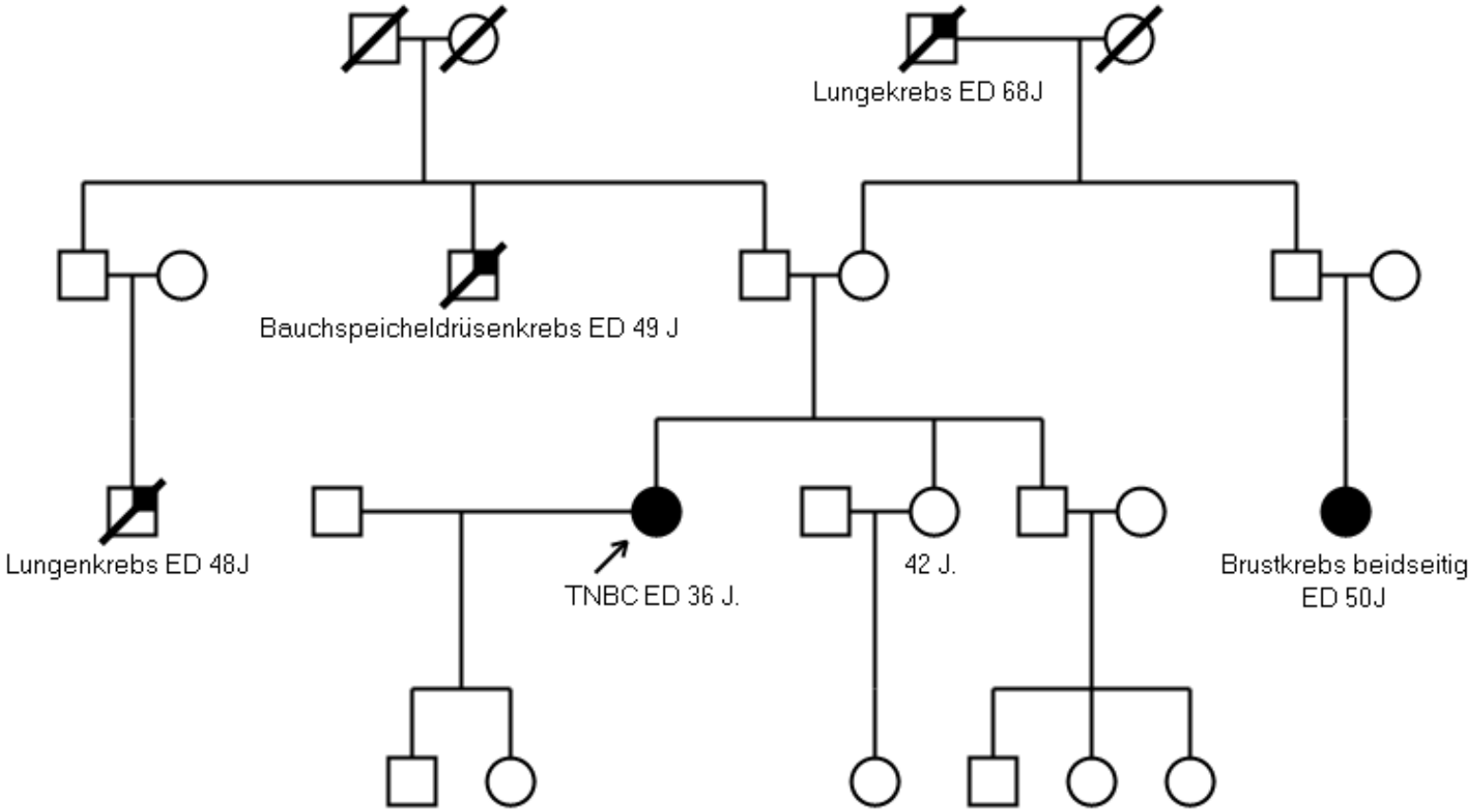
Quelle: Quante et al., 2020.

Risikoadaptierte Prävention

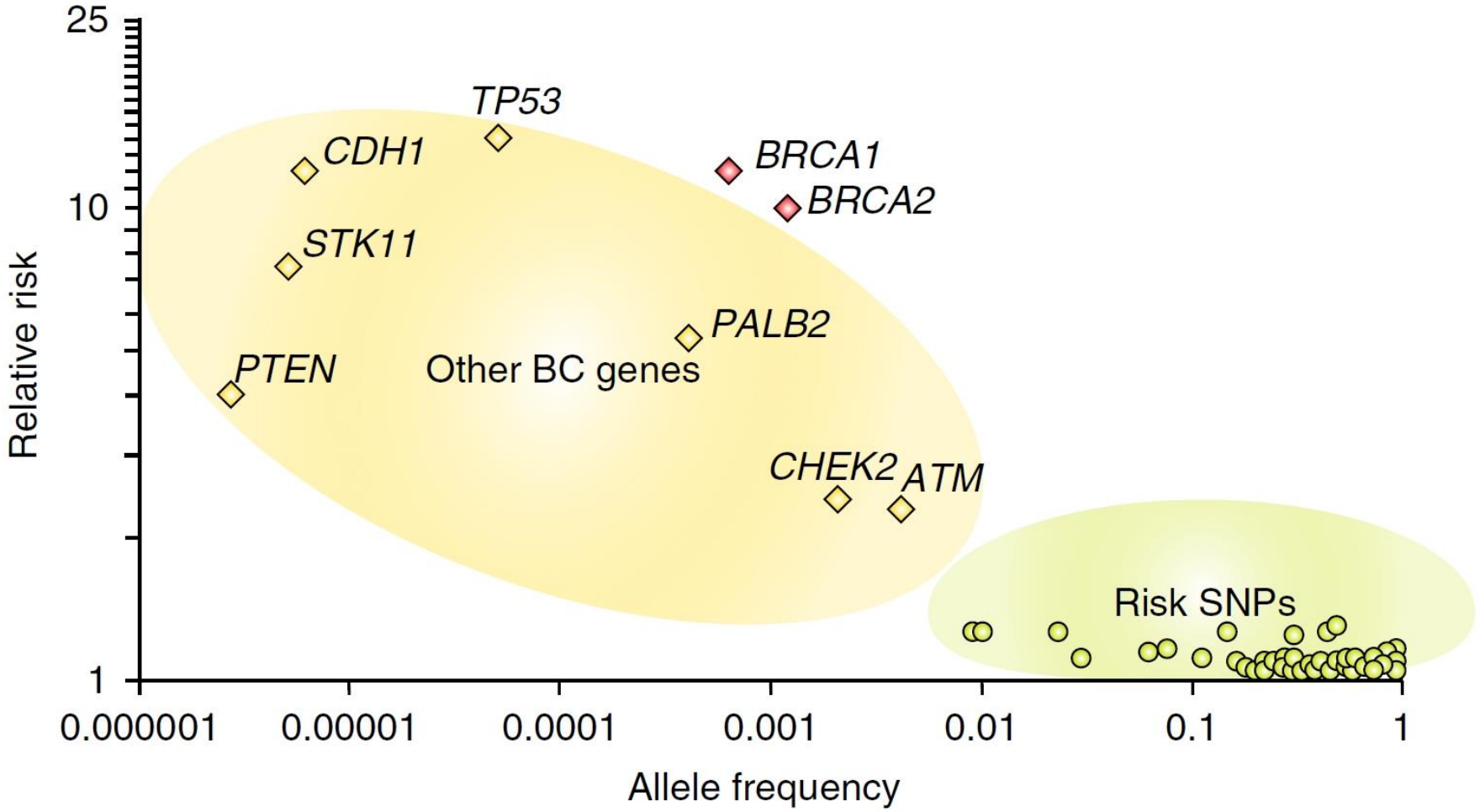


Quelle: Pashayan et al., 2020.

Fallbeispiel: TNBC Erstdiagnose (ED) 36 Jahre

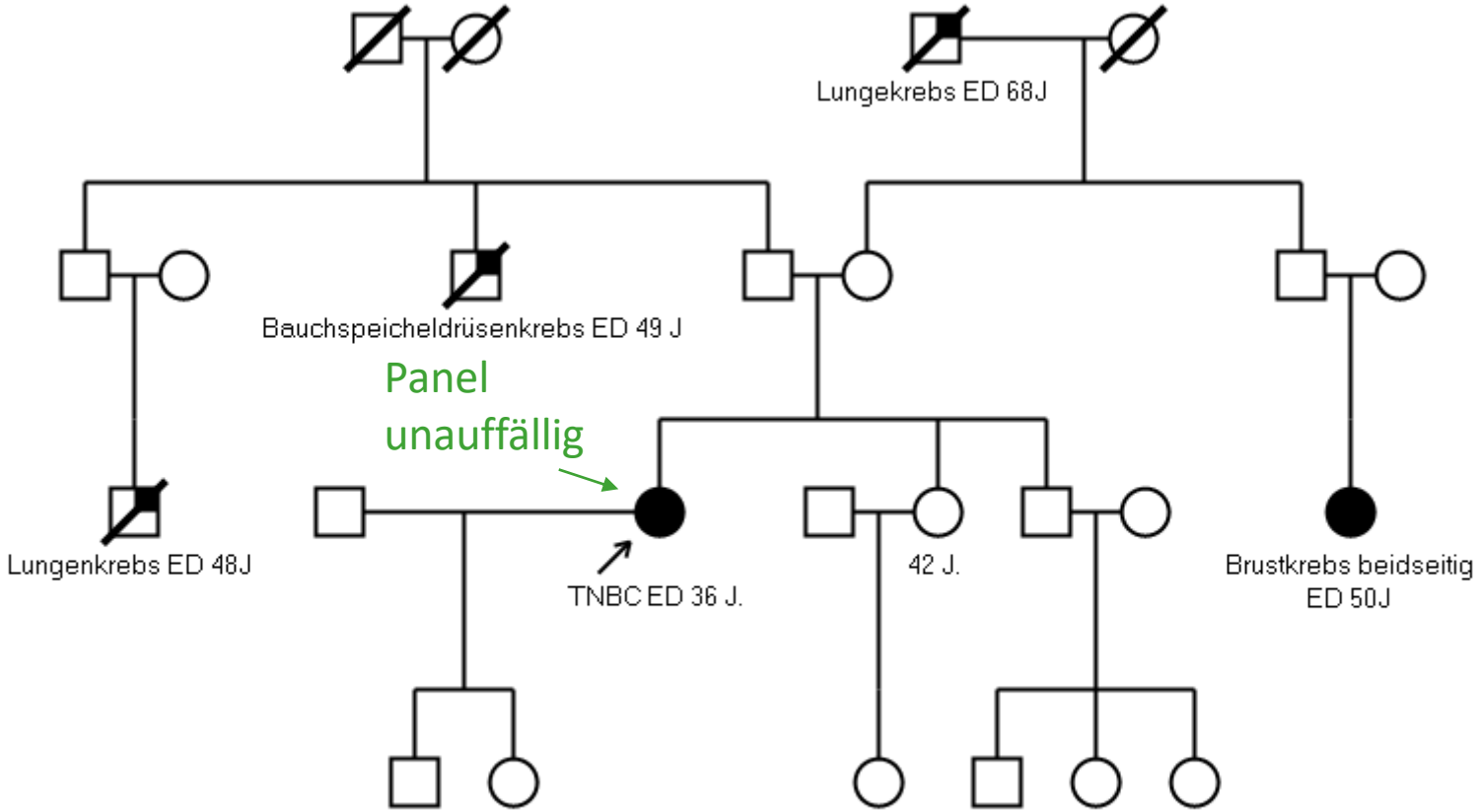


Risikogene für Brustkrebs



Quelle: Turnbull et al., 2018.

Fallbeispiel: TNBC ED 36 Jahre

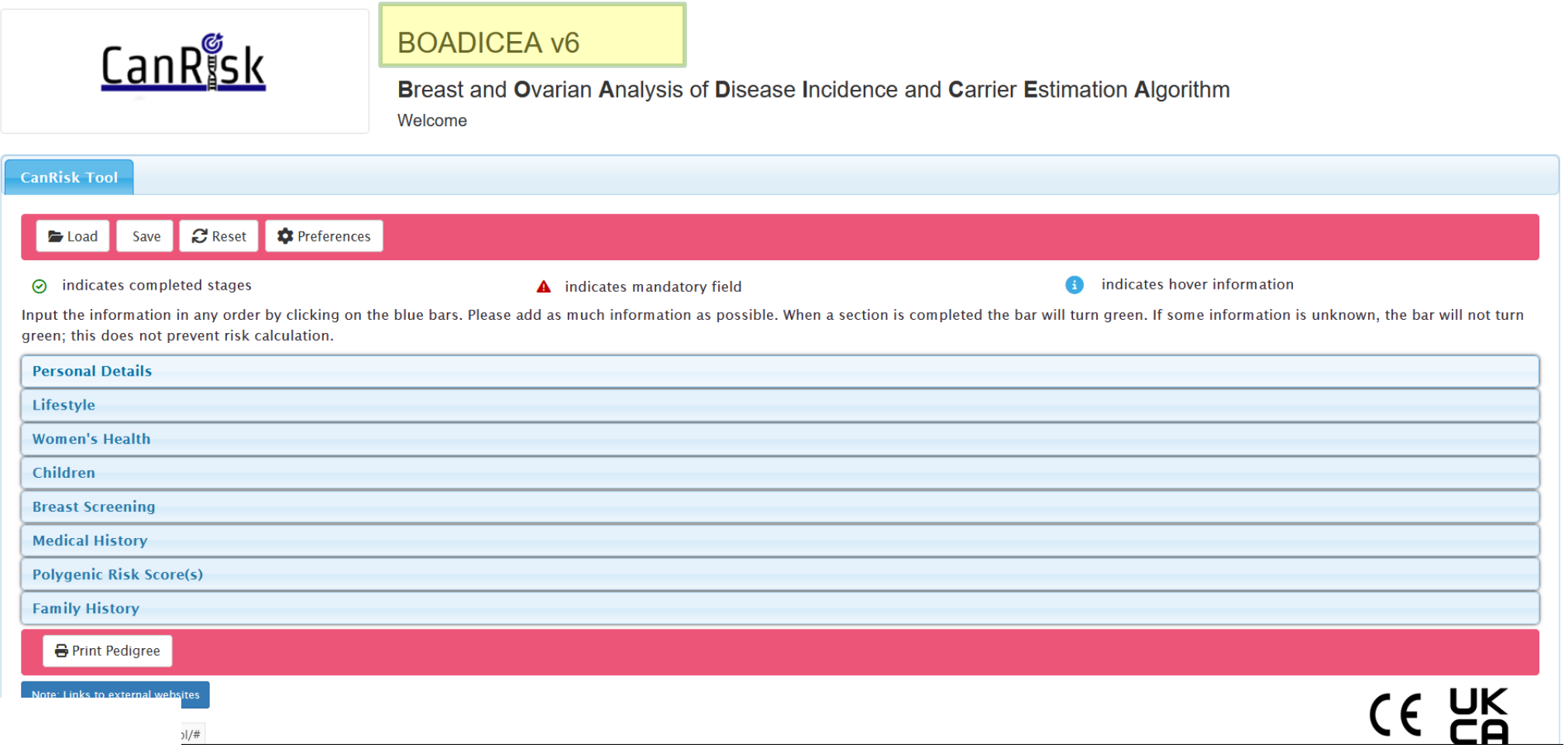


Wie berechnen?

RISIKO
BERECHNEN

- Brustkrebs Prädiktionsmodelle verstehen
- Brustkrebs Prädiktionsmodelle nutzen

Beschreibung von CanRisk

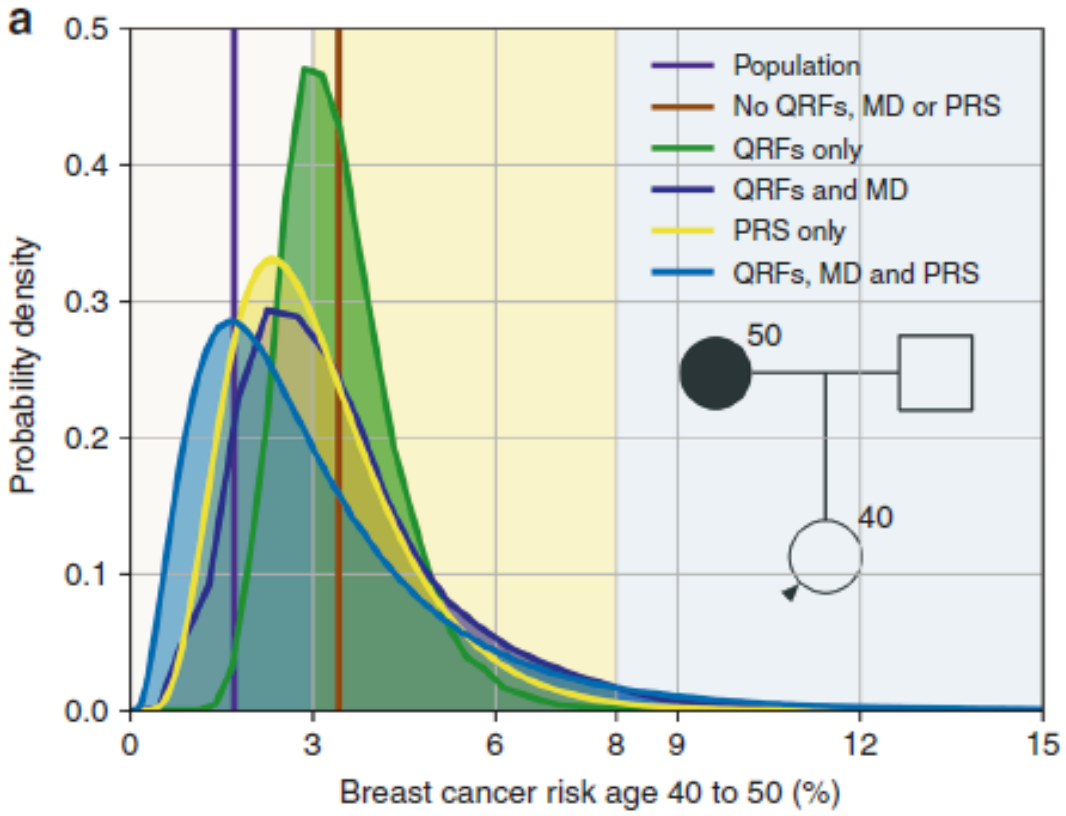


BOADICEA v6

Das Modell umfasst

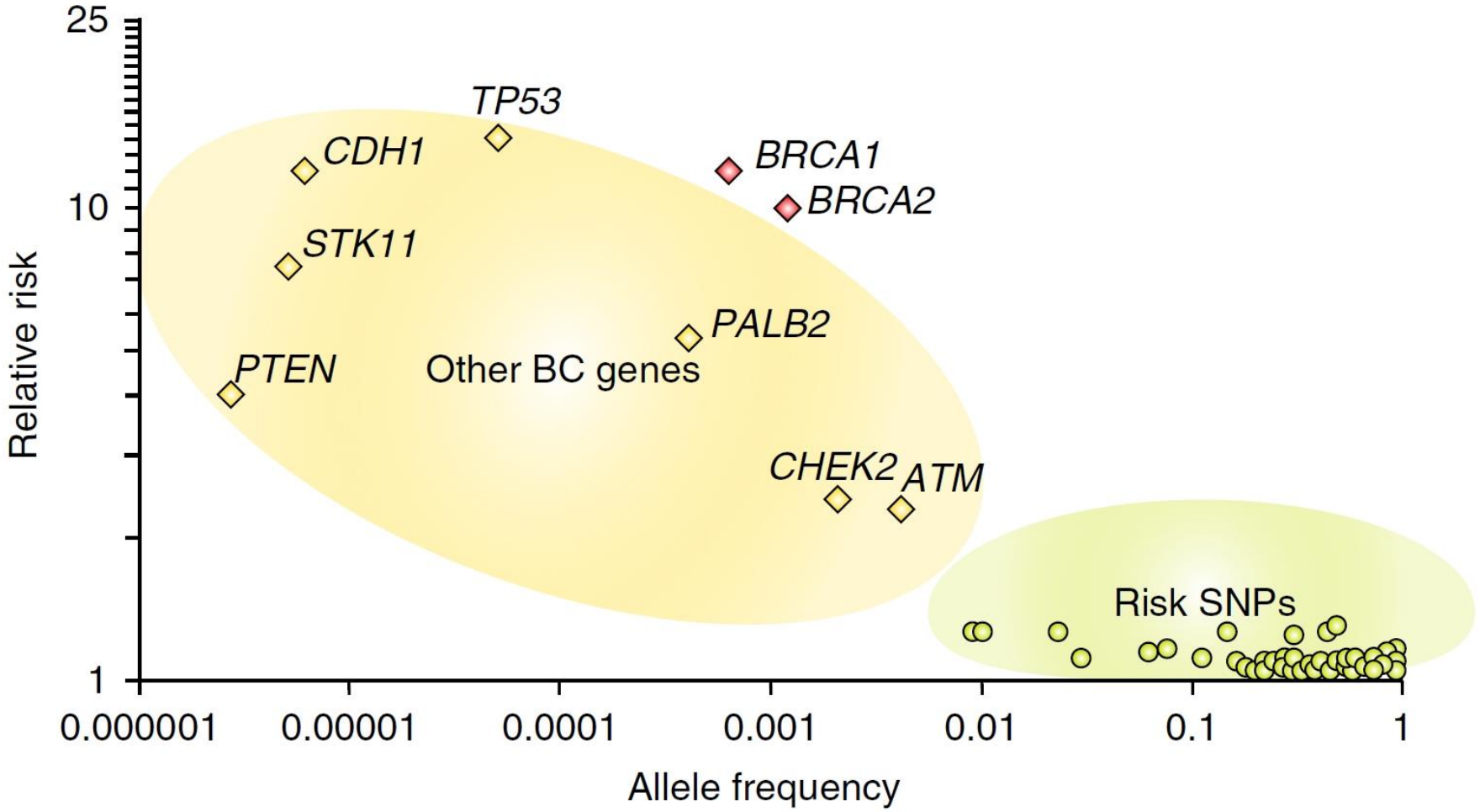
- Familienanamnese
- Gene: *BRCA1/2, PALB2, CHEK2, ATM, RAD51C, RAD51D* und *BRIP1*
- Polygenic risk scores (PRS)
- Brustdichte (MD)
- Questionaire-based risk factors (QRFs)
  - Reproduktionssystem (z.B. Alter bei Menarche, Menopause)
  - Externe hormonelle Faktoren (z.B. orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie)
  - Anthropometrische Daten (z.B. Größe, BMI)
  - Lifestyle Faktoren (z.B. Alkoholkonsum)

Einfluss der Risikofaktoren auf die Berechnung



Quelle: Lee et al., 2019.

Risikogene für Brustkrebs



Quelle: Turnbull et al., 2018.

Wie bewerten?

RISIKO
BEWERTEN

- Ergebnisse bewerten
- Konsequenzen schließen

Risikoklassifikation aus der Literatur

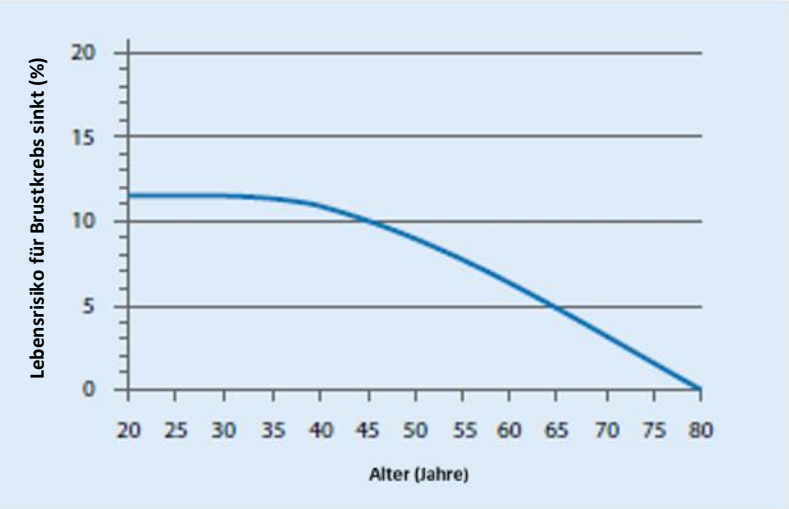
US Klassifikation (NIH)

- Hochrisiko
  - Verbleibendes Lebenszeitrisiko ≥ 20 % oder 5-Jahres Risiko ≥ 1.67 %

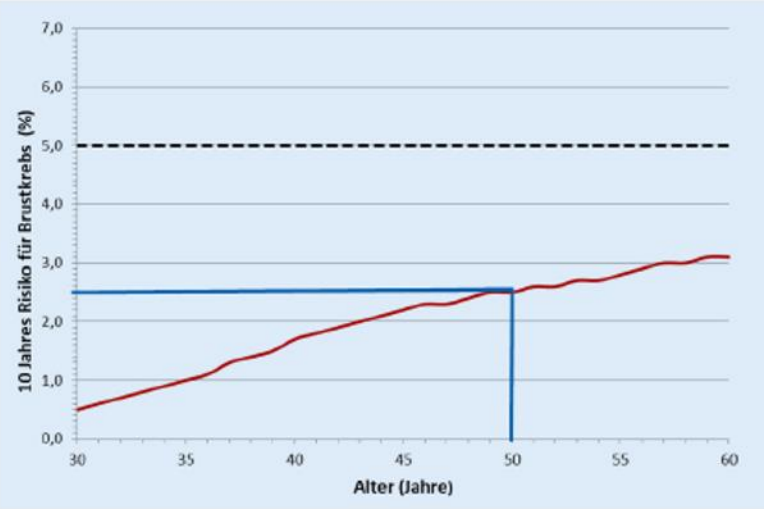
UK Klassifikation (NICE)

- Durchschnittsrisiko
  - Lebenszeitrisiko < 17 % oder 10-Jahres Risiko < 3 %
- Moderat erhöhtes Risiko
  - Lebenszeitrisiko 17-30 % oder 10-Jahres Risiko 3-8 %
- Hochrisiko
  - Lebenszeitrisiko ≥ 30 % oder 10-Jahres Risiko ≥ 8 %

Risiko bewerten



Lebensrisiko für Brustkrebs sinkt mit dem Alter



10-Jahresrisiko für Brustkrebs steigt mit dem Alter

Quellen: Quante et al., 2018; Quante et al., 2020.

Wie besprechen?

RISIKO
BESPRECHEN

- Gemeinsam abwägen
- Gemeinsam entscheiden

Fokusgruppen

Wie ist risikoadaptiertes Screening in der Klinik umsetzbar?

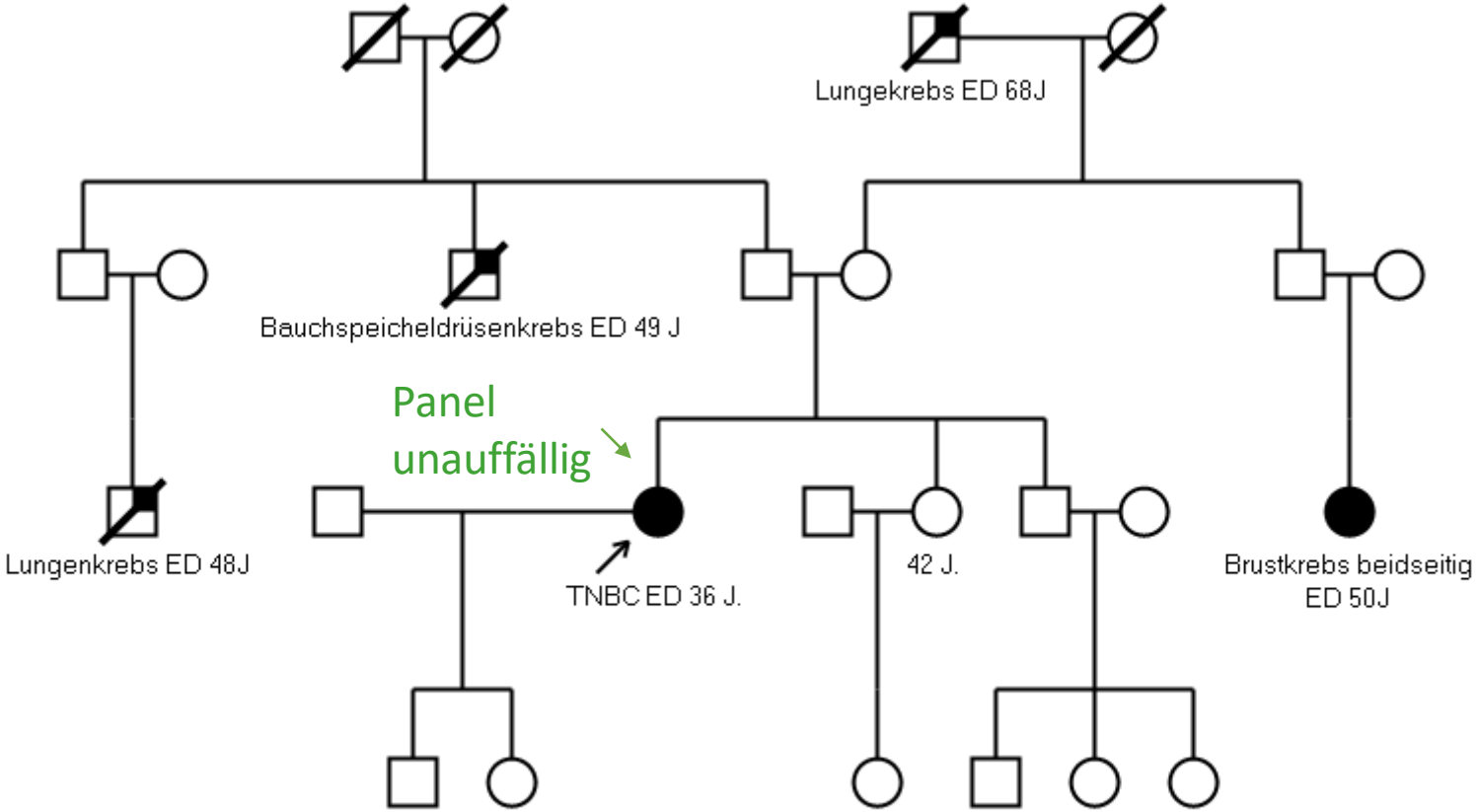
- **Ärztinnen/Ärzten**
  Risikoberechnung sollte nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen
  Probleme: Kompetenz, Zeit, Geld

- **Frauen**
  Risikoberechnung sollte gemeinsam mit Ärztin/Arzt erfolgen
  Wunsch: Eindeutige Empfehlung ja/nein

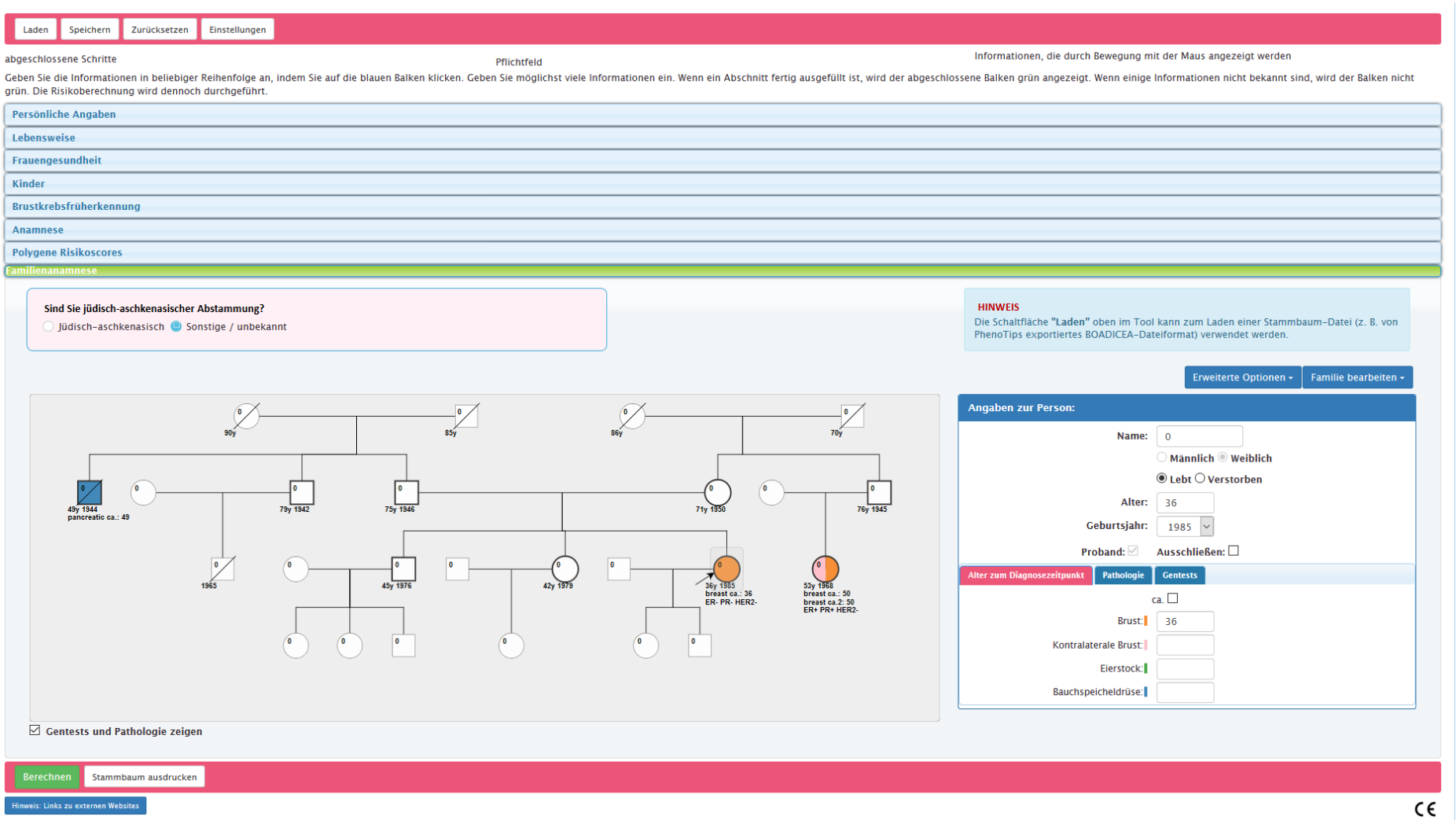
Quelle: Fürst et al., 2018.

Risikokalkulation durch BOADICEA

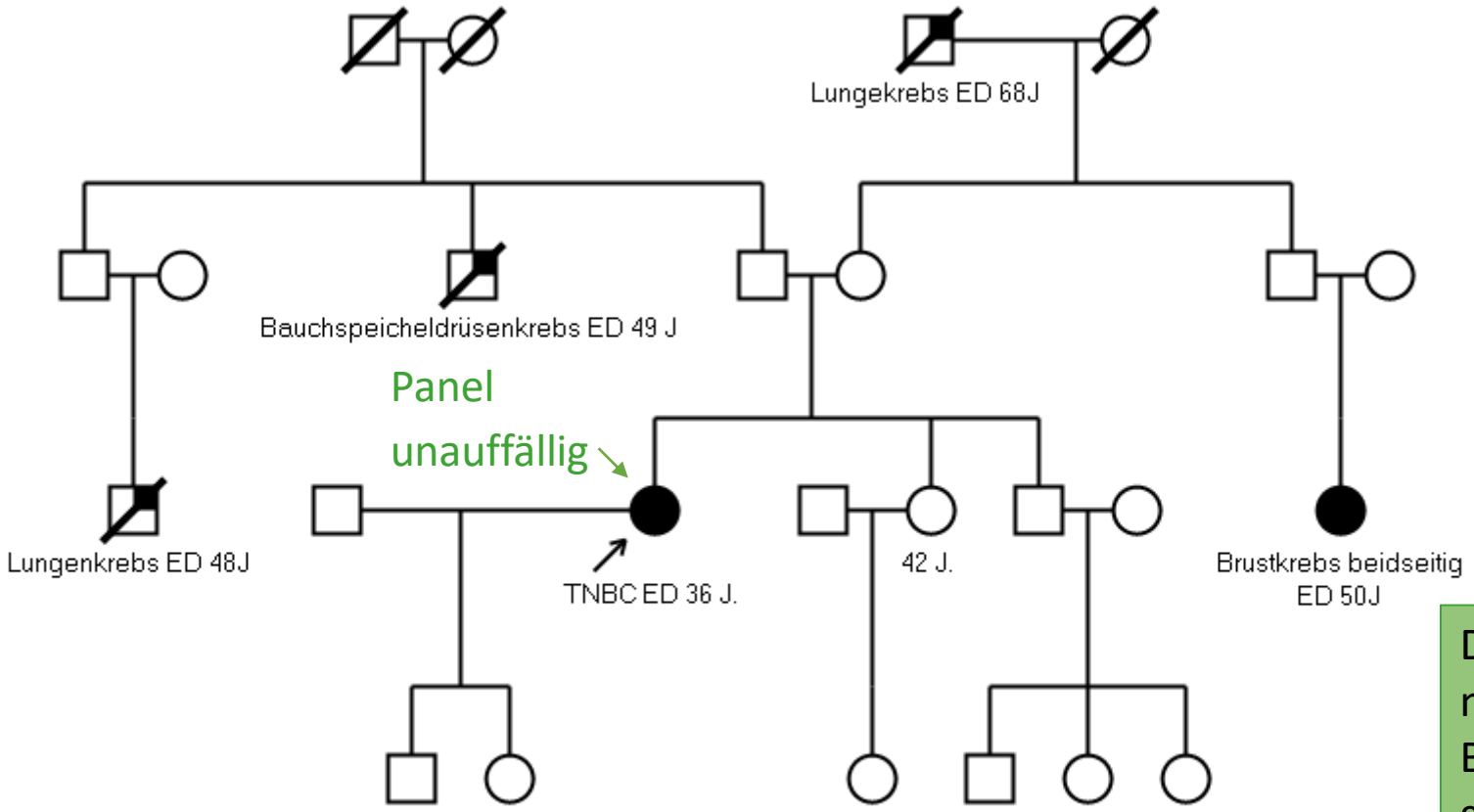
Risikoadaptierte Präventionsstrategie



CanRisk Berechnung



Risikoadaptierte Präventionsstrategie



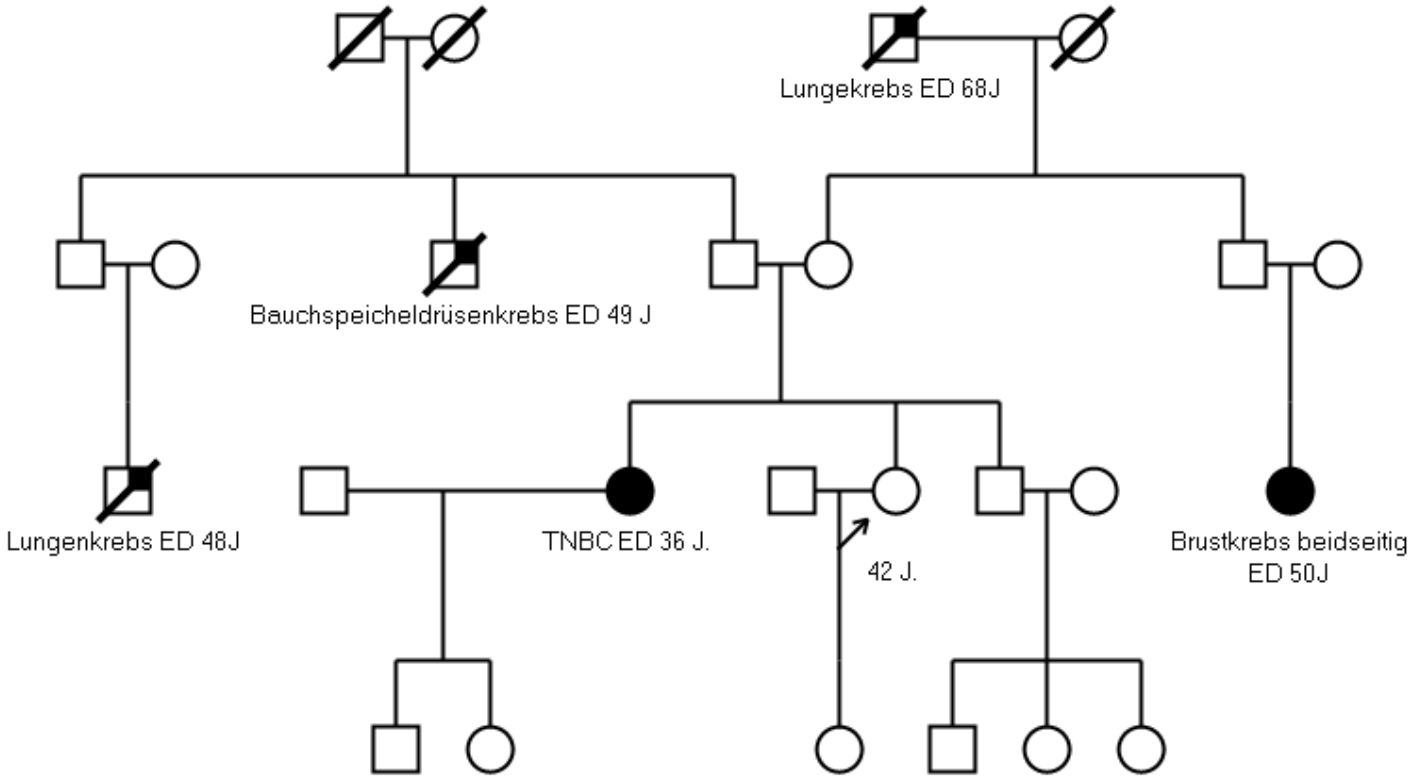
Das Risiko der Frau, in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs der bisher gesunden Brust zu erkranken, beträgt 6.9 %.

Empfohlene Nachsorge bzw. Früherkennungsprogramm

Verfahren	Frequenz	Beginn	Ende
MRT	Jährlich	25	50
Ultraschall	Jährlich	25	50
ggf. Mammografie	alle 1-2 Jahre	40	50

Ab dem 50. Lebensjahr erfolgt die weitere Früherkennung entsprechend den allgemeinen Leitlinien.

Früherkennung auch für gesunde Angehörige



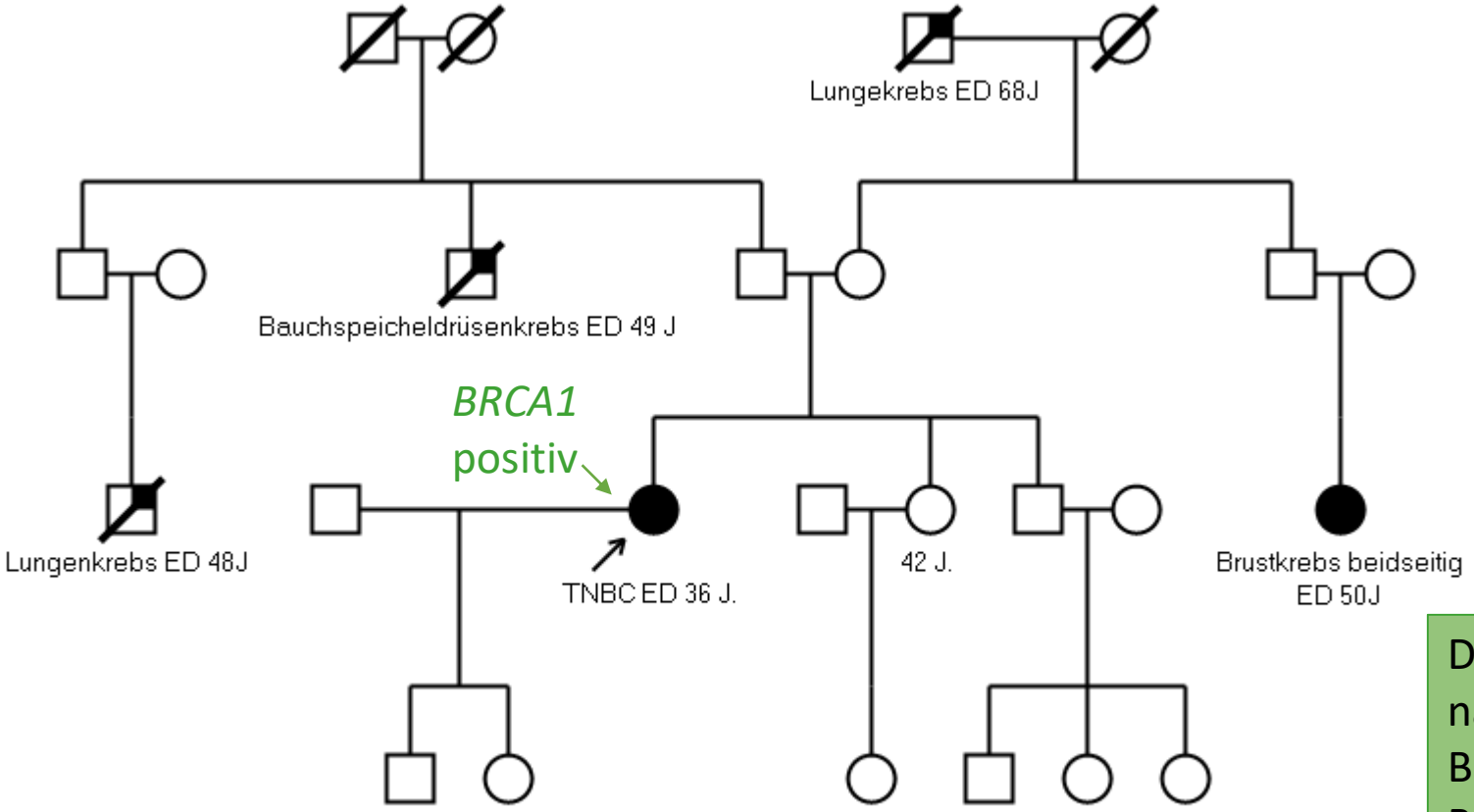
Das Risiko der Frau, in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs zu erkranken, beträgt 6.3 %, ca. 63 von 1000 Frauen mit diesen Risikofaktoren werden in den nächsten 10 Jahren an Krebs erkrankten.

Empfohlene intensiviertes Früherkennungsprogramm

Verfahren	Frequenz	Beginn	Ende
MRT	Jährlich	25	50
Ultraschall	Jährlich	25	50
ggf. Mammografie	alle 1-2 Jahre	40	50

Ab dem 50. Lebensjahr erfolgt die weitere Früherkennung entsprechend den allgemeinen Leitlinien.

Risikoadaptierte Präventionsstrategie – Nachweis einer pathogenen *BRCA1* Variante



CanRisk

Das Risiko der Frau, in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs der bisher gesunden Brust neu zu erkranken, beträgt rund 33 %.

Empfohlene intensivierte Nachsorge bzw. Früherkennungsprogramm

Verfahren	Frequenz	Beginn	Ende
MRT	Jährlich	25	70
Ultraschall	halbjährlich	25	70
ggf. Mammografie	alle 1-2 Jahre	40	70

Prophylaktische Maßnahmen Brust

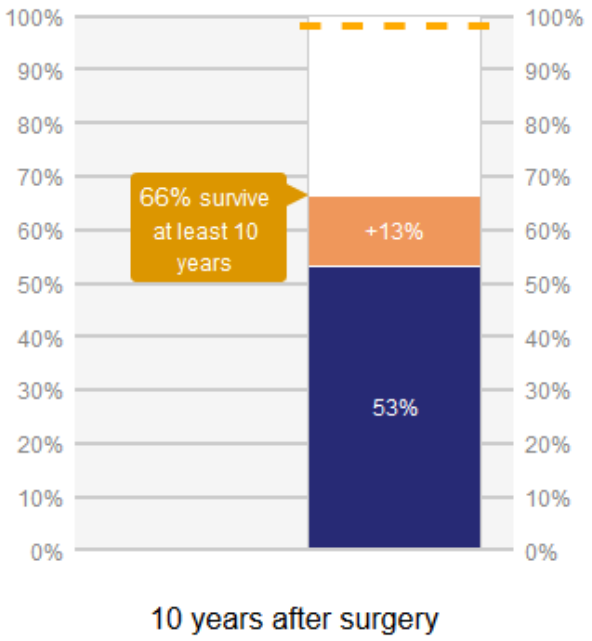
Ggf. kontralaterale Mastektomie v.a. bei jungem Erkrankungsalter

Prophylaktische Maßnahmen Eierstock

Salpingo-Oophorektomie zwischen 40 und 45 LJ.

Konkurrierendes Risiko

Beispiel: 36 jährige Brustkrebspatientin, ***BRCA1* positiv**
Tumorformel: NST, pT2 (21 mm), pN2 (4/12), G3, ER/PR-, HER2-, Ki67+

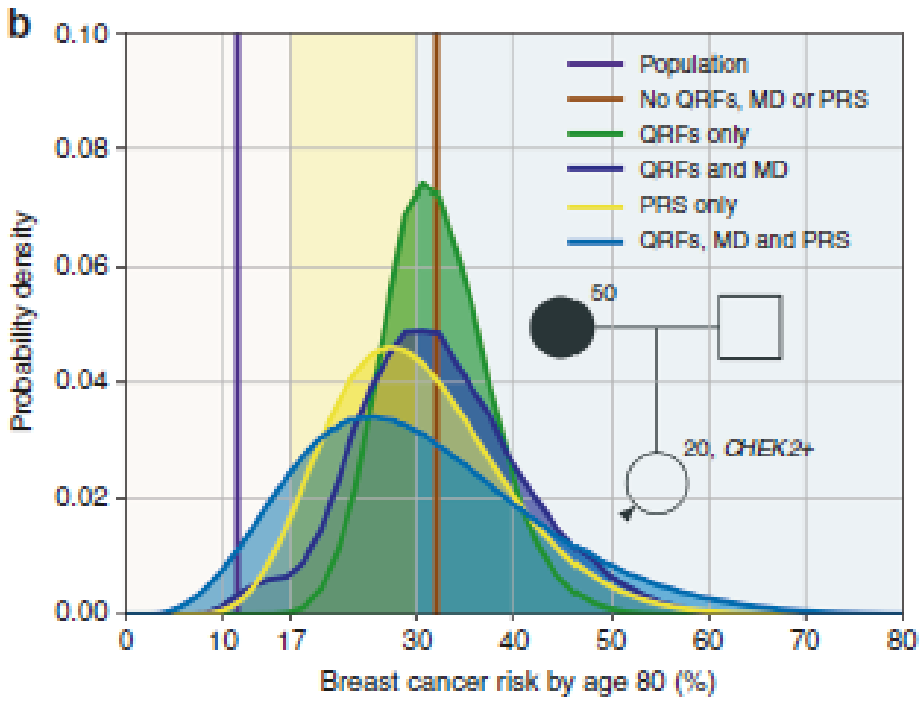


Das Risiko der Frau, in den nächsten 10 Jahren am Brustkrebs zu sterben, beträgt 34 %.
(versus 33 % am kontralateralen Brustkrebs neu zu erkrankten).

Klinische Optionen:
- kontralaterale Mastektomie (MXT)?
- Intensiviertes Nachsorgeprogramm (IFNP)?
- Zunächst IFNP und nach 2-3 J. erneute Entscheidung über kontralaterale MXT?

Quelle: https://breast.predict.nhs.uk/tool.

Neue Herausforderung



Quelle: Lee et al., 2019.

Zusammenfassung

- CanRisk^{CE} ist wissenschaftlich auf dem neuesten Stand und in verschiedenen Populationen validiert.
- Es sollten 10-Jahres Risiken anstatt „Lebensrisiken“ kommuniziert werden.
- Bei nicht-informativem Genbefund, d.h. dem Ausschluss einer pathogenen Mutation bei der Erkrankten, kann das statistische Risiko dennoch hoch sein und zum Angebot der intensivierten Nachsorge führen.
- Bei erkrankten Frauen mit Nachweis einer pathogenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation ist neben dem Zweitkarzinomrisiko auch das Rezidivrisiko der Ersterkrankung bei der Entscheidungsfindung zur sekundär prophylaktischen kontralateralen Mastektomie zu berücksichtigen und sollte daher ebenfalls besprochen werden
- Die Entscheidung zu sekundär präventiven Maßnahmen erfordert eine nicht-direktive Beratung im Sinne eines „shared decision making“.

RISIKO BERECHNEN

RISIKO BEWERTEN

RISIKO BESPRECHEN

Quellenverzeichnis

- Antoniou, A. C. et al. (2002): A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes, in: Br J Cancer, 86(1): 76-83.
- Bick, U. et al. (2019): High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer, in: Breast Cancer Res Treat, 175(1): 217-228.
- Claus, E. B. et al. (1991): Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study, in: Am J Hum Genet, 48(2): 232-242.
- Fürst, N. et al. (2018): Mammography Screening 2.0 – How Can Risk-Adapted Screening be Implemented in Clinical Practice?, in: Geburtshilfe Frauenheilkd, 78(05): 506-511.
- Lee, A. et al. (2019): BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factor, in: Genetics in Medicine, 21: 1708-1718.
- Parmigiani, G. et al. (1998): Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2, in: Am J Hum Genet, 62(1): 145-158.
- Quante, A. S. et al. (2012): Breast cancer risk assessment across the risk continuum: genetic and nongenetic risk factors contributing to differential model performance, in: Breast Cancer Res, 1486: R144.
- Quante, A. S. et al. (2015): Practical Problems With Clinical Guidelines for Breast Cancer Prevention Based on Remaining Lifetime Risk, in: JNCI, 107(7), djv124.
- Quante, A. S. et al. (2016): Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030, in: Cancer Med, 5(9): 2649-56.
- Quante, A. S. et al. (2018): Individualisiertes Brustkrebsrisiko – wie berechnen, wie bewerten und wie besprechen?, in: Gynäkologe, 5/2018.
- Quante, A. S. et al. (2020): Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierte Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs, in: Gynäkologe, 53: 259-264.
- Turnbull et al. (2018): Cancer genetics, precision prevention and a call to action, in: Nature Genetics, 50(9): 1212-1218.
- Tyrer, J. et al. (2004): A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors, in: Stat Med, 23(7): 1111-1130.

Ein Projekt von

DKG KREBSGESELLSCHAFT

Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Etabliert durch die Deutsche Krebshilfe

BRCA-Netzwerk e.V.
Hilfe bei familiären Krebserkrankungen

BRIDGES

akademie für medizinische Fortbildung
Ärztekammer Westfalen-Lippe
Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe

Gefördert durch:

Bundesministerium für Gesundheit

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