

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 (Kontakt Daten 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 (Kontakt Daten 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!



Nicht-genetische Risikofaktoren für Brustkrebs

PD Dr. Karin Kast

FÄ für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Zentrum Köln

Lernziele

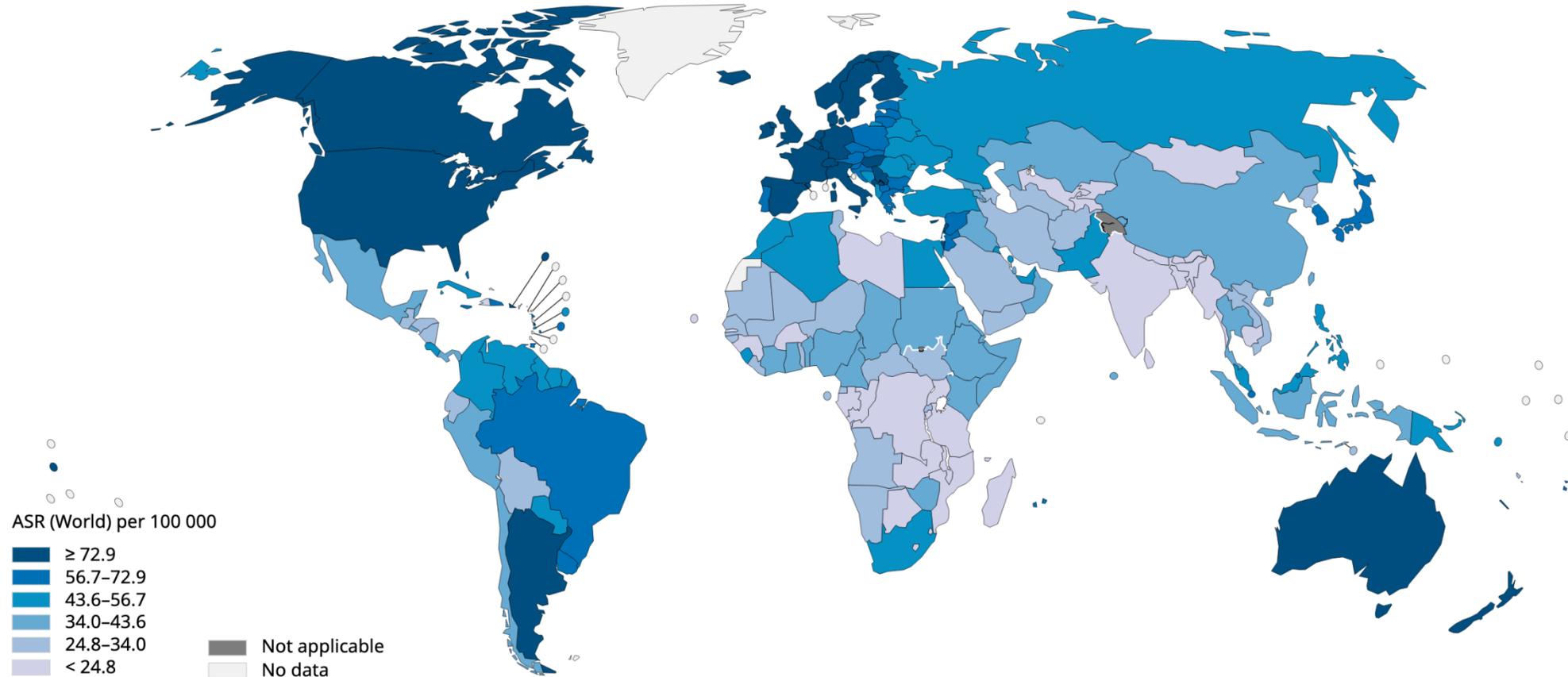
Nach erfolgreicher Absolvierung des Lernmoduls (Teil 2)...

- verstehen Sie, dass das lebenslange Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom (MaCa) nicht nur durch Gene und Genvarianten, sondern auch durch nicht-genetische Risikofaktoren geprägt wird.
 - kennen Sie den Einfluss von Lebensstil- und weiteren nicht-genetischen Risikofaktoren bei familiärer und nicht familiärer Belastung.
 - verstehen Sie die Notwendigkeit der weiteren prospektiven Erhebung von Lebensstil- und nicht-genetischen Risikofaktoren und die Bedeutung des HerediCaRe-Registers hierbei.
 - kennen Sie die LIBRE-Studie für Trägerinnen einer pathogenen Variante in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* und können gezielt geeignete Patientinnen identifizieren.
-

Häufigkeit von Brustkrebs weltweit

Globocan, 2018

Age standardized (World) incidence rates, breast, all ages



Nicht-genetische Risikofaktoren (ngRF) und Lebensstil

Mammakarzinom (MaCa) der Allgemeinbevölkerung		
Bekannte Einflussfaktoren	Studien zu MaCa-Risiko in der	
	Prämenopause	Postmenopause
Body Mass Index (BMI)	+	+
Körperliche Aktivität	(+)	+
Alter bei der Menarche		+
Zahl der Kinder	(+)	RR aus prospektiven Kohortenstudien und Case-Control Studien
Alter beim ersten Kind	(+)	
Postmenopausale Hormontherapie (HT)	-	
Alkoholkonsum		
Orale hormonale Kontrazeptiva (OC)	(+)	+
Körpergröße	+	+
Alter bei der Menopause	-	+
Mammographische Dichte (MD)	+	+



Lebensstil und Umwelteinflüsse – der Geburtskohorteneffekt

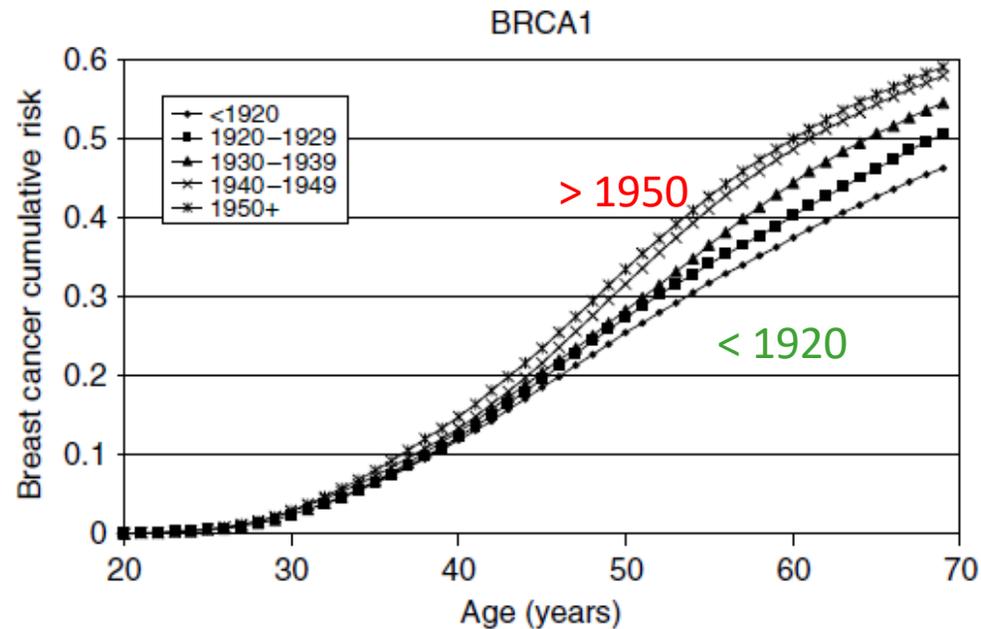


Figure 1 Average cumulative breast cancer risks for *BRCA1* mutation carriers by birth cohort assumed in BOADICEA.

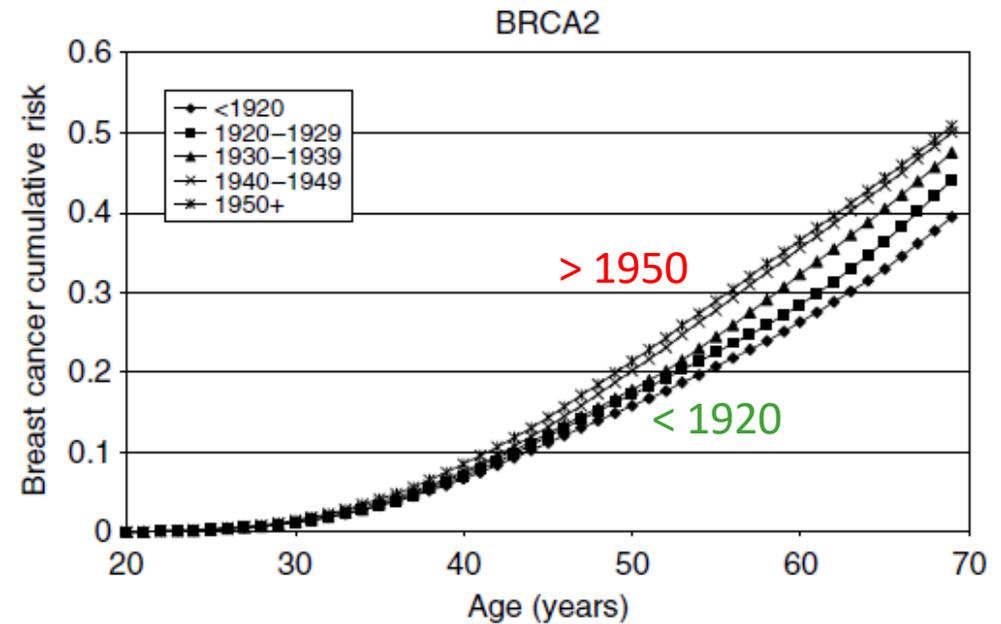


Figure 3 Average cumulative breast cancer risks for *BRCA2* mutation carriers by birth cohort assumed in BOADICEA.

Nicht-genetische Antizipation:
Jüngeres Erkrankungsalter in jüngeren Geburtskohorten – Hinweis auf nicht-genetische Einflussfaktoren.

MaCa-Risiko –

ngRF verhalten sich multiplikativ zum genetischen Hintergrundrisiko

$$10 + 1,4 = 11,4$$

additiv

$$10 \times 1,4 = 14$$

multiplikativ

$$40 \times 1,4 = 56$$

Orale hormonale Kontrazeption (OC) Allgemeinbevölkerung

- Risikosteigerung 1.24 für MaCa
- nach Beendigung der OC-Einnahme Normalisierung des Erkrankungsrisikos über 5-10 J

und

- Basisrisiko für die Erkrankung an MaCa 11 % bis 80. LJ.
- mittleres Erkrankungsalter 64 J.

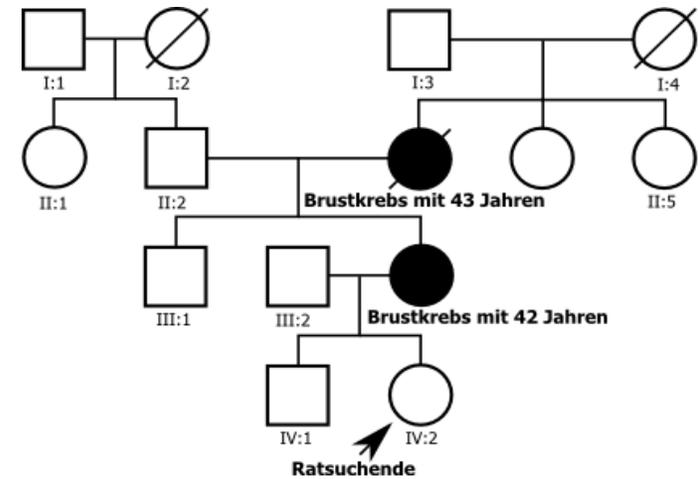


Orale hormonale Kontrazeption (OC) bei *BRCA1*-Anlageträgerinnen

- Risikosteigerung 1.26 für MaCa (retrospektiv)
- nach Beendigung der OC-Einnahme Normalisierung des Erkrankungsrisikos (prospektiv)

und

- Basisrisiko für die Erkrankung an MaCa 70 % bis 80. LJ.
- früherer Beginn des Erkrankungsrisikos



MaCa < 45. LJ. bezogen auf OC Einnahmedauer und Hintergrundrisiko

BRCA1:

- 5 Jahre 20-25. LJ.: 1 : 285
- 10 Jahre 20-30. LJ.: 1 : 75

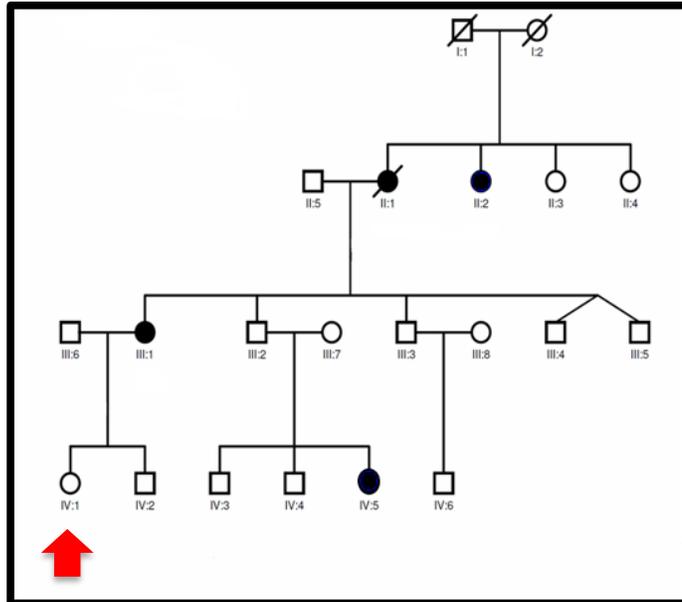
Allgemeinbevölkerung:

- 10 Jahre prämenopausal 1: 1.300



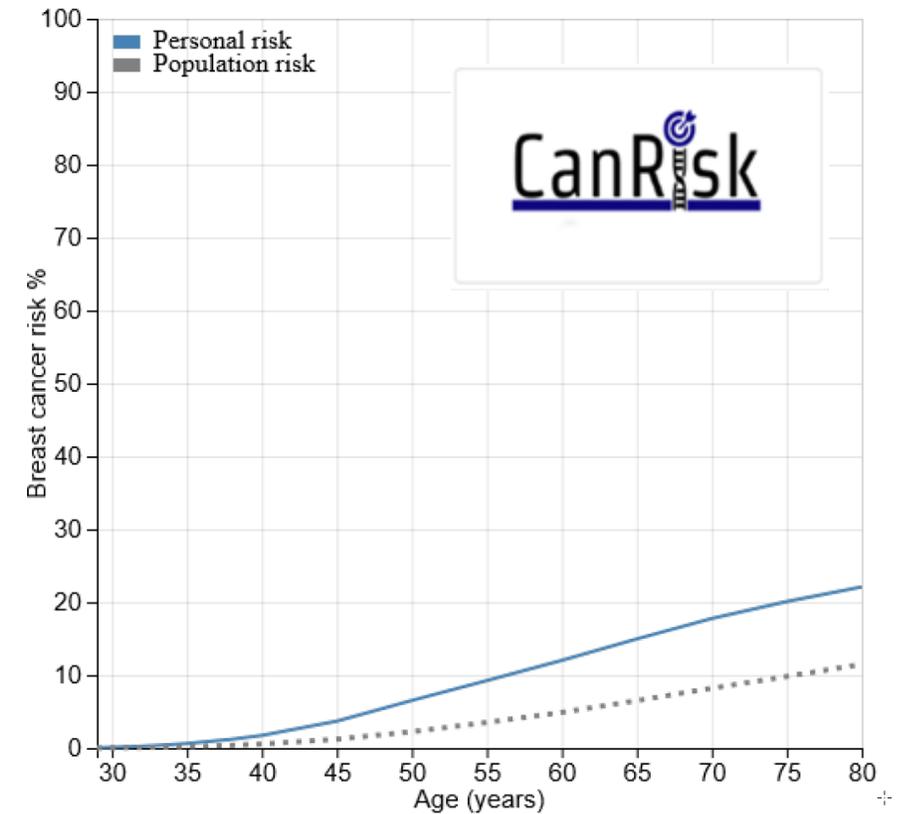
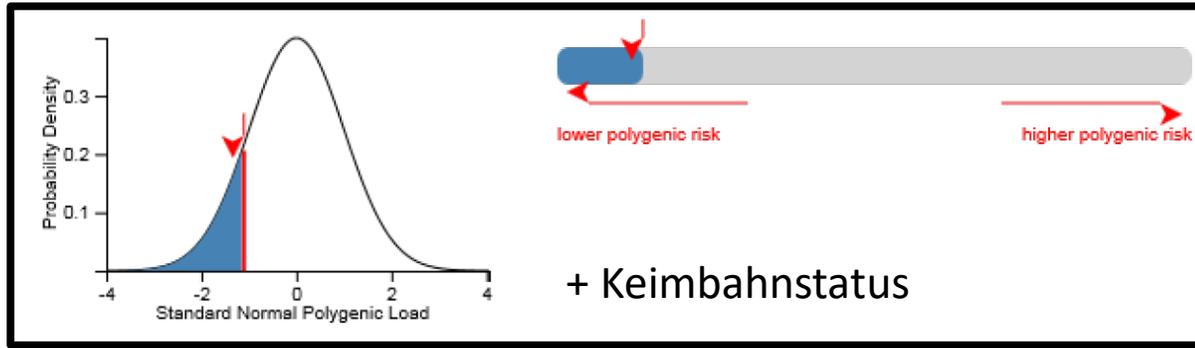
Keine Kontraindikation für Pille im frühen Erwachsenenalter.

Individualisierte Risikoberechnung



Risk Factor

- Age at First Occurrence of Menstruation
- Number of Children
- Age of First Live Birth
- Oral Contraception Usage
- Hormone Replacement Therapy
- Body Mass Index
- Alcohol Intake (grams/day)
- Age of Menopause
- Mammographic Density
- Height (cm)



Nicht-genetische Risikofaktoren und Lebensstil

Mammographische Dichte (MD)

Tabelle:

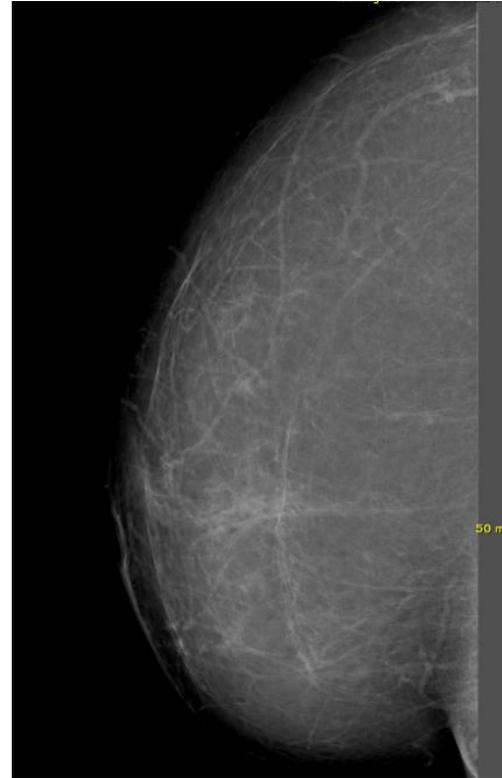
Relatives Erkrankungsrisiko (RR) für Brustkrebs vor und nach dem 50. LJ. in Abhängigkeit von der MD

Ergebnis:

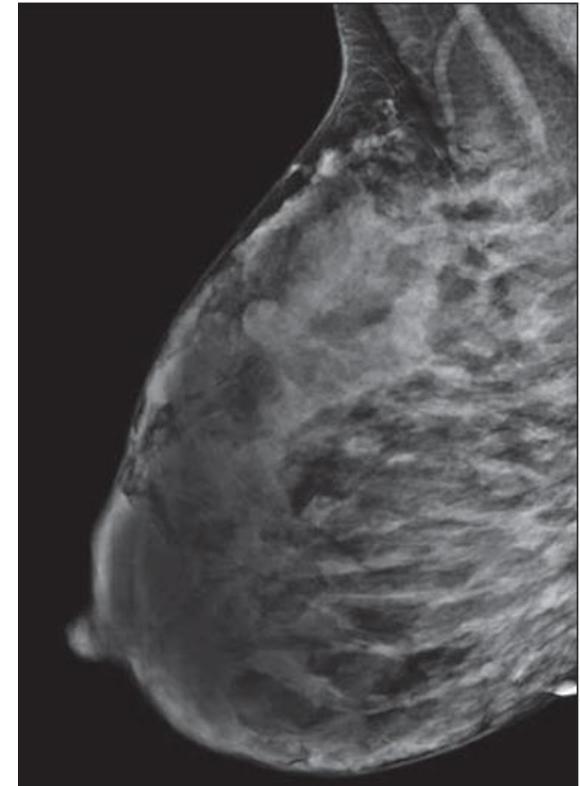
3-4-fach höheres Risiko für Brustkrebs bei dichter und sehr dichter Brustdrüse

Einflussfaktoren für geringere Dichte:

- frühe Menopause
- höherer BMI
- mehr Geburten und längeres Stillen
- Tamoxifeneinnahme



ACR Typ a



ACR Typ d

Nicht-genetische Risikofaktoren und Lebensstil

Alter bei der Menarche

Grafik:

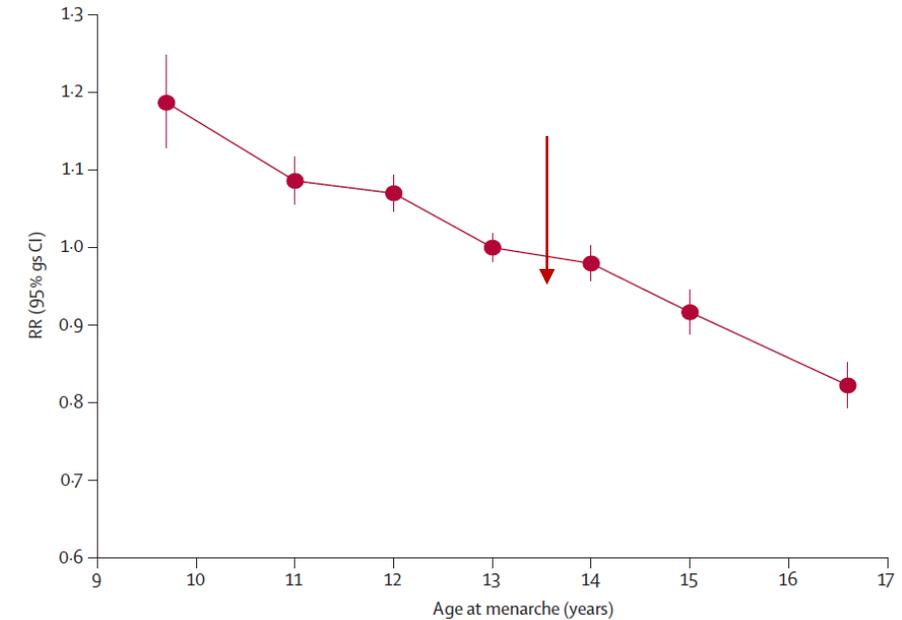
Relatives Erkrankungsrisiko (RR) für Brustkrebs in Abhängigkeit vom Alter bei der Menarche

Ergebnis:

1.2-fach höheres Risiko für Brustkrebs bei frühem Menarchenalter

Einflussfaktoren für späte Menarche:

- niedriges Körpergewicht
- Leistungssport



Age group (mean, years)	<11 (9.7)	11 (11.0)	12 (12.0)	13 (13.0)	14 (14.0)	15 (15.0)	≥16 (16.6)
Cases/controls	5511/11 685	15 855/37 779	25 806/61 512	31 759/83 389	20 599/53 212	10 576/31 390	8858/27 124
RR	1.19	1.09	1.07	1.00	0.98	0.92	0.82
(95% gs CI)	(1.13-1.25)	(1.06-1.12)	(1.05-1.09)	(0.98-1.02)	(0.96-1.00)	(0.89-0.95)	(0.79-0.85)

Nicht-genetische Risikofaktoren und Lebensstil

Alter bei der ersten Geburt

Grafik:

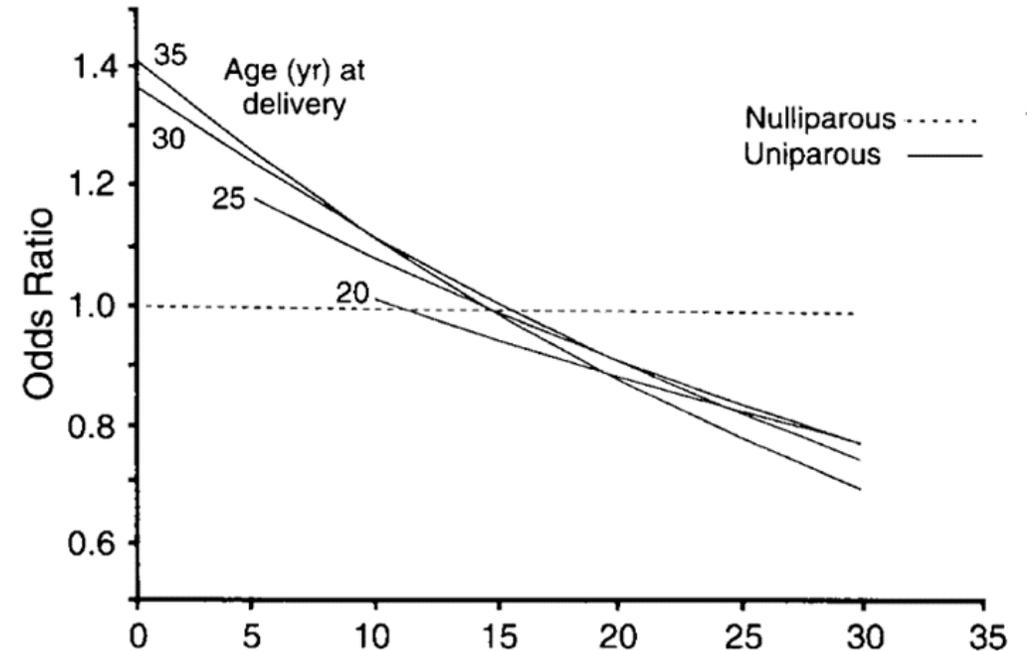
Relatives Erkrankungsrisiko (RR) für MaCa bei Unipara in Abhängigkeit vom Alter bei der ersten Geburt im Vgl. zu Nulligravida (OR 1)

Ergebnis:

RR 1.4 wenn Alter bei der Geburt 35 J. niedrigeres Risiko für postmenopausalen Brustkrebs bei Alter 20 J. bei der Geburt.

Einflussfaktoren für Zahl und Zeitpunkt der Kinder:

- Geburtenkohorte
- Schulbildung



Geringere oder keine Risikoerhöhung bei mehreren Kindern

Nicht-genetische Risikofaktoren und Lebensstil

Body Mass Index (BMI)

Grafik:

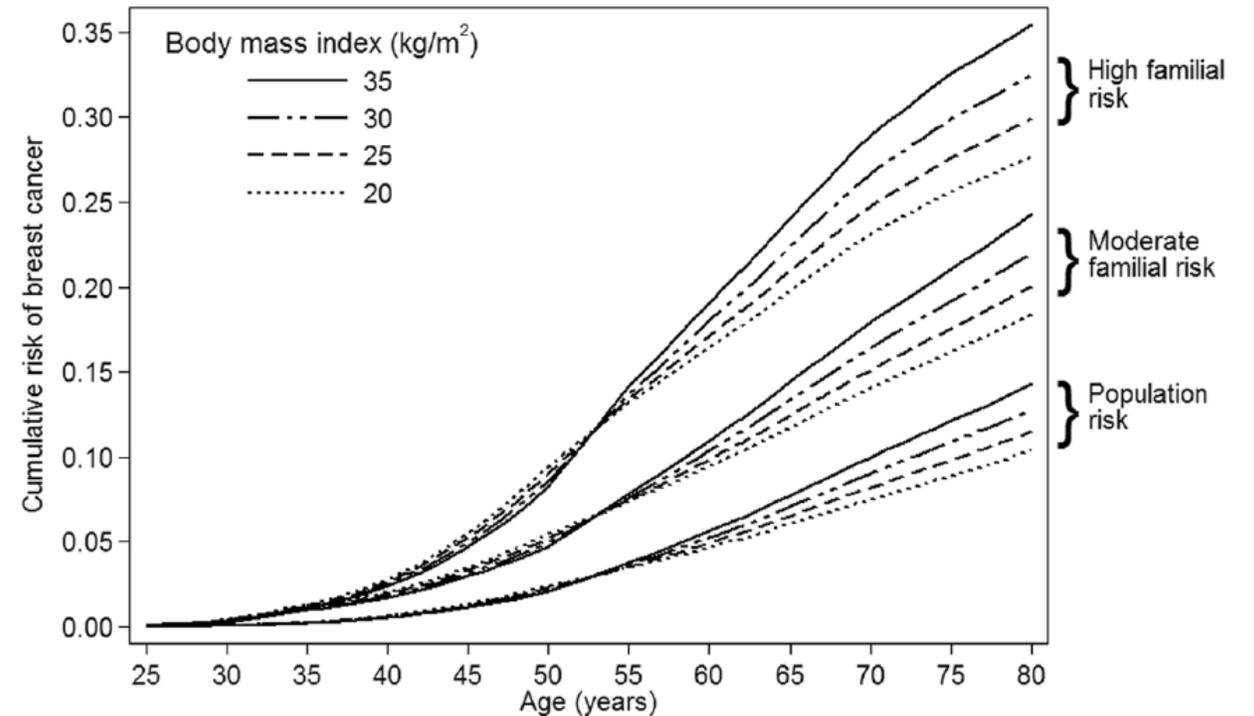
Erkrankungsrisiko (RR) für MaCa in Abhängigkeit von BMI und Menopausenstatus

Ergebnis:

- Gewichtszunahme im Erwachsenenalter Risiko-steigernd, RR 1.17
- Hoher BMI im jungen Erwachsenenalter protektiv, RR 0.86
- Der Effekt verstärkt sich bei höherem familiärem Risiko für Brustkrebs.

Einflussfaktoren für frühe Menopause:

- Nikotinabusus
- keine Kinder, keine Pille
- Prophylaktische Salpingo-Oophorektomie



Nicht-genetische Risikofaktoren und Lebensstil

Alkohol

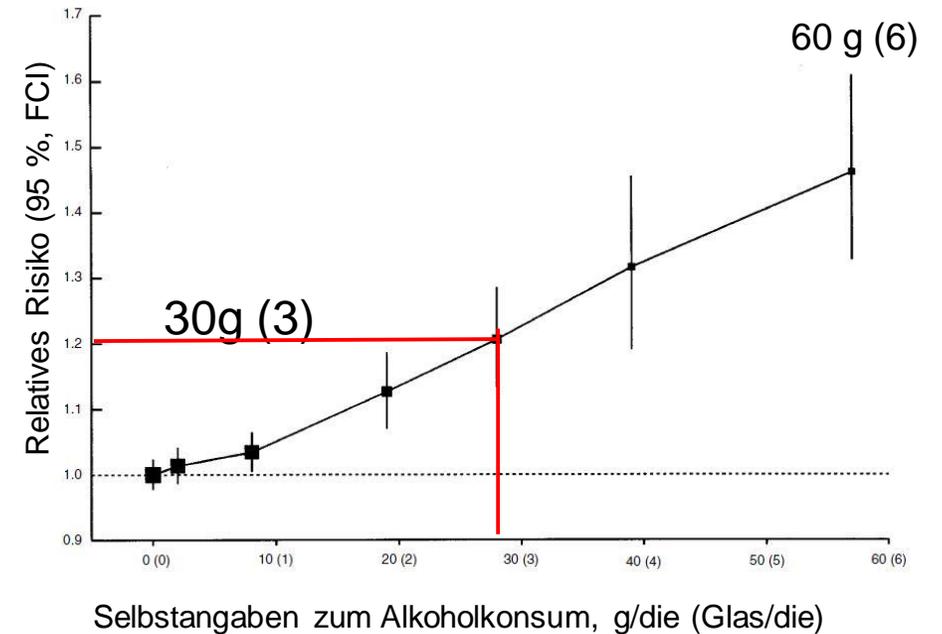
Es gibt keinen gesunden Alkoholkonsum.

Grafik:

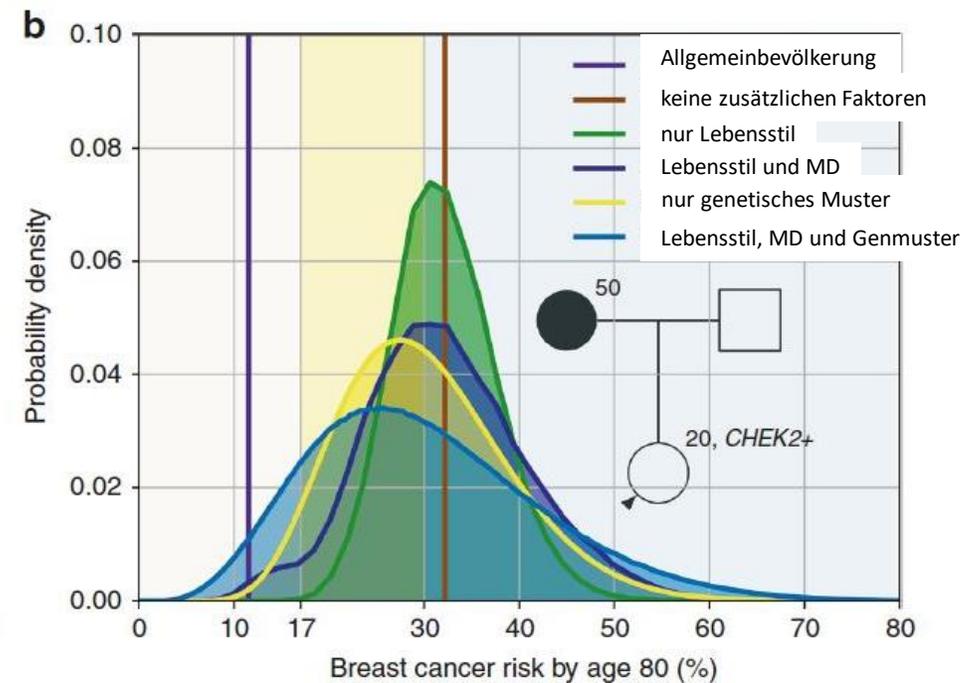
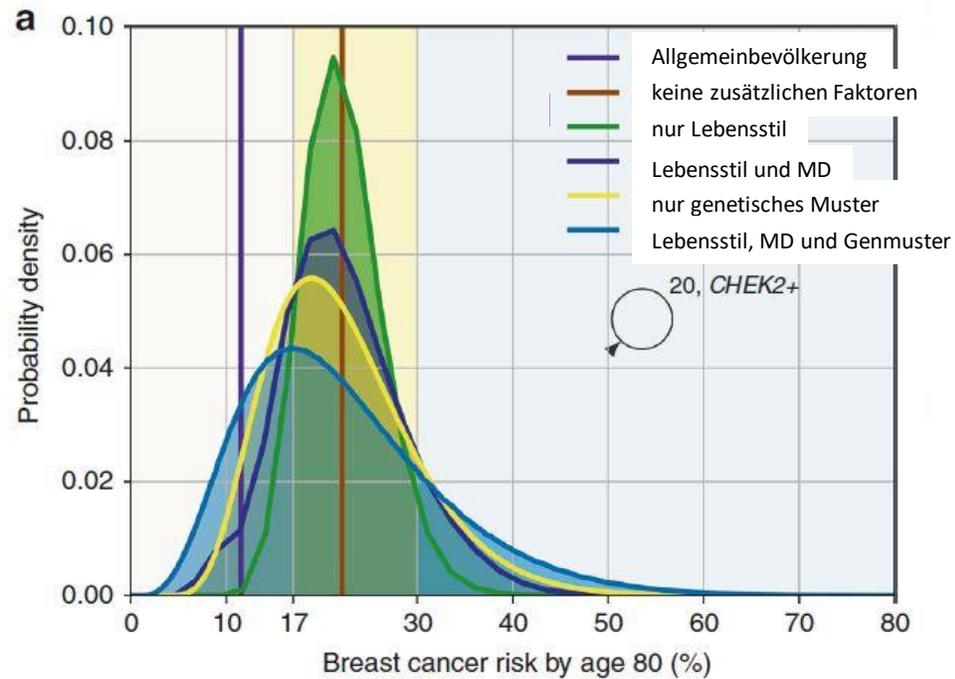
Höheres Risiko, RR 1.2 für Brustkrebs bei 3 Gläsern eines alkoholischen Getränks pro Tag.

Ergebnis:

Höheres Risiko für Brustkrebs bei höherem Alkoholkonsum bereits ab 1 Glas/Tag



Boadicea - CanRisk^{CE}



Ergebnis:

- Kombination aller Risikofaktoren: Lebenszeitrisiko von 3.6 statt 11.5 %
- Hinzunahme ngRF: 5 % mehr Frauen < 50. LJ. mit Risiko der Allgemeinbevölkerung statt moderates Risiko (60.1 statt 55 %)

Nicht-genetische Risikofaktoren und Lebensstil

Modulierende Effekte RR 0.6-1.5 (außer MD 3-4- und Hormontherapie 2-fach)

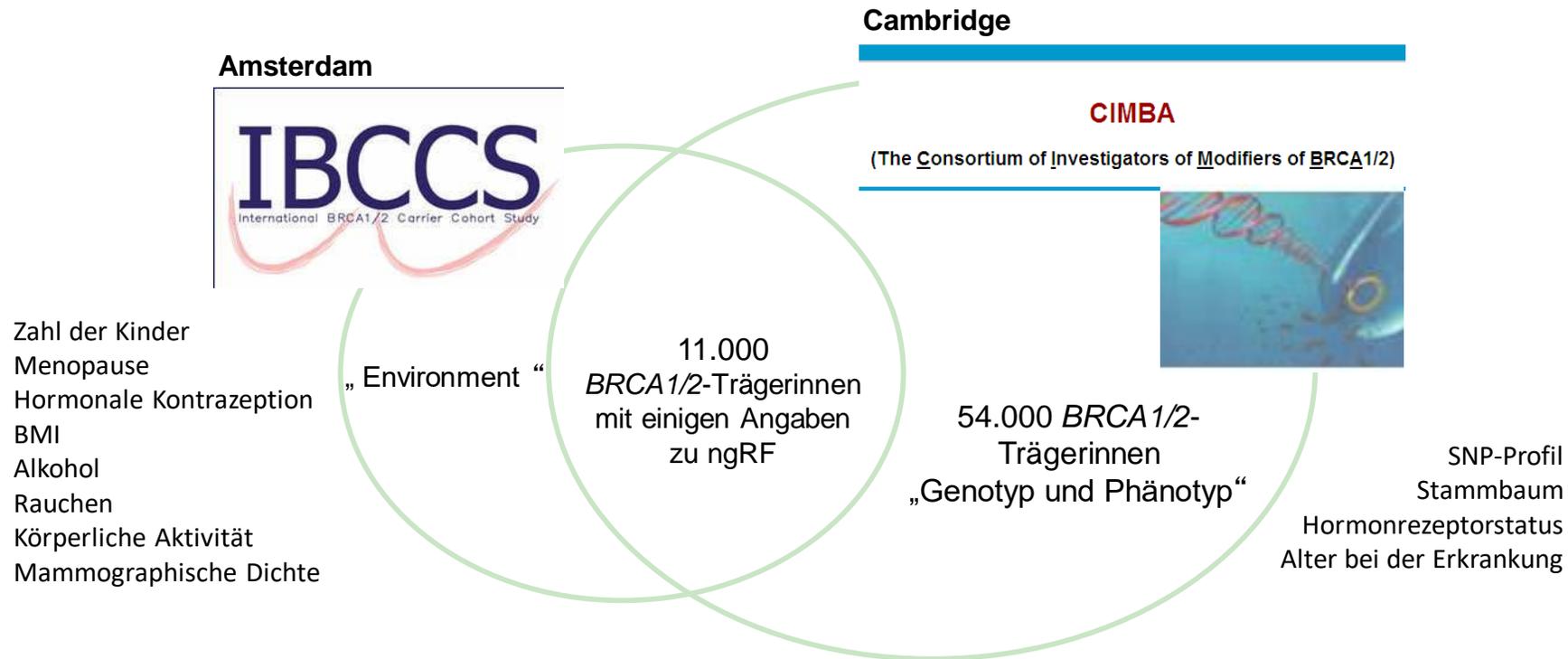
Bisherige Einschränkungen:

- Altersabhängigkeit der Auswirkung ngRF
- Noch keine getrennte Kalkulation für Hormonrezeptor positives und negatives MaCa
- Interaktionen zwischen ngRF
- Interaktionen mit SNPs



HereditCaRe und die internationalen Konsortien

- Fragebögen zu ngRF
- Prospektives Follow up, Abgleich mit Krebsregister



LIBRE Studie* - Sport und Ernährung bei erhöhtem Brustkrebsrisiko

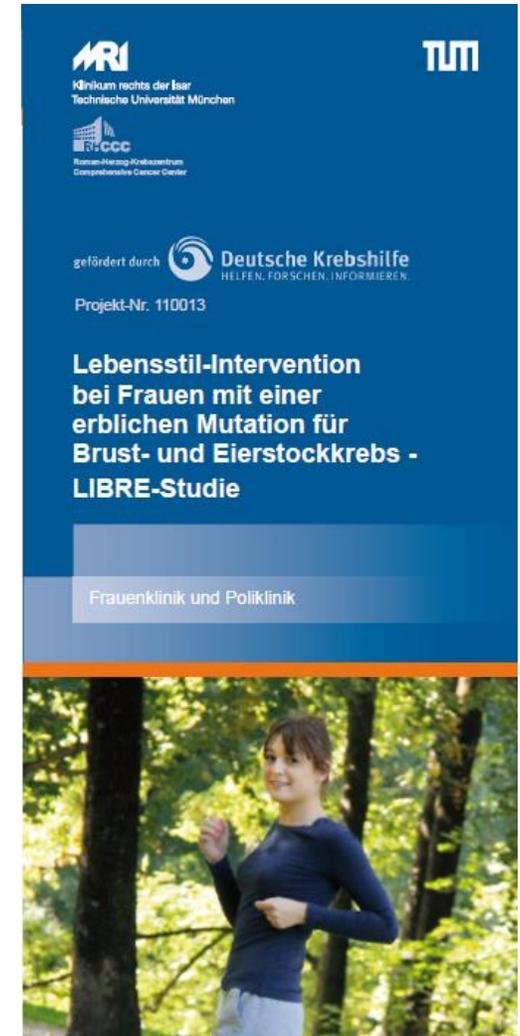
Lebensstil-Intervention bei Frauen mit erblichem
Brust- und Eierstockkrebs und Nachweis einer BRCA-Mutation

Multizentrische, interdisziplinäre, prospektive, randomisierte Studie

Einfluss von körperlicher Aktivität und Ernährung auf die Lebensqualität, Stressverarbeitung, BMI und Fitness von *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen.

Späteres Ziel: Einfluss der Lebensstilintervention auf die Inzidenz, Prognose und Mortalität der Krebserkrankungen.

*Gefördert von der Deutschen Krebshilfe im Schwerpunktprogramm „Primärprävention“
*Unterstützt vom VDEK



Einschlusskriterien



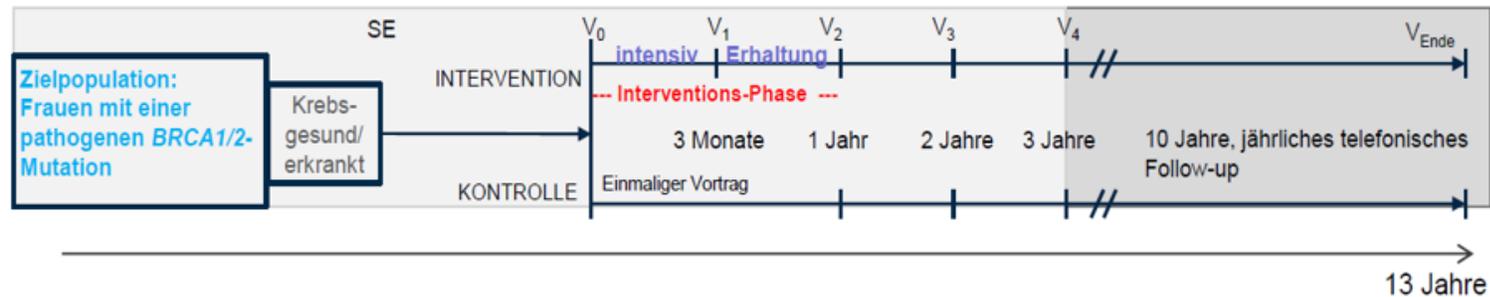
- **Alter zwischen 18-70 Jahren**
- **Gesunde oder erkrankte Trägerinnen einer pathogenen Variante in den Genen *BRCA1/2***

Studienablauf



Interventionsgruppe (IG)

1.-3. Monat: 2-mal wöchentlich **supervidiertes Training**, mind. 1-mal wöchentlich **Home-based Training**, jede 2. Woche **Ernährungsberatung**
4.-12. Monat: 1-mal monatlich **supervidiertes Training** sowie **Ernährungsberatung**



Kontrollgruppe (KG) - zu Studienbeginn:

Einmalige Aufklärung über den **Nutzen regelmäßiger körperlicher Aktivität**
Einmalige **Gruppenberatung zur gesunden Ernährung**

Sportliche Intervention

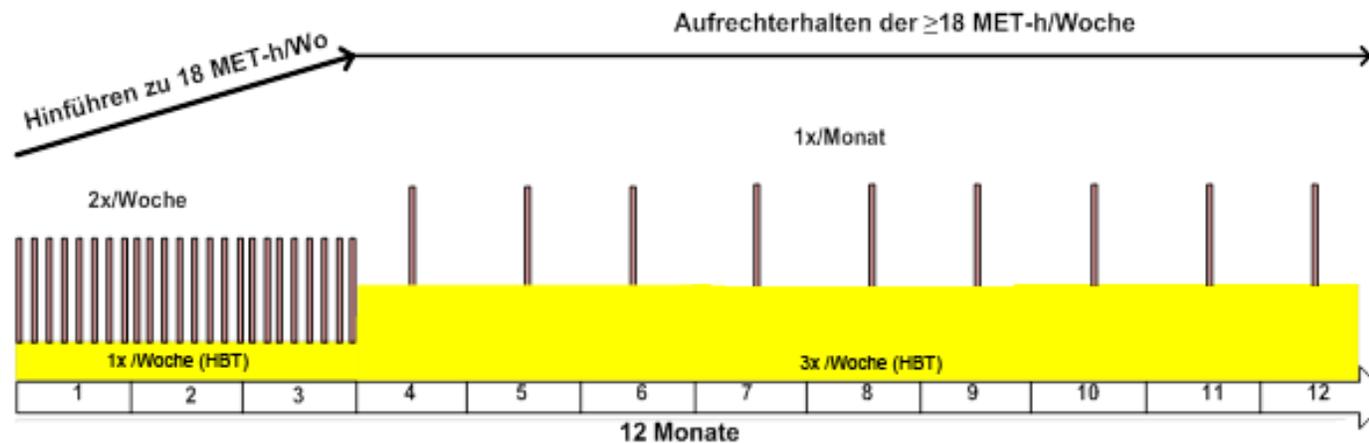
Interventionsgruppe

- Kombination aus einem betreuten Training im Freien, in Fitness- und Sporteinrichtungen und eigenständig durchgeführtem Home-Training



- Erreichen des Aktivitätsniveaus steht im Vordergrund (≥ 18 MET-h pro Woche \rightarrow entspricht ca. 4h zügigem Gehen pro Woche)

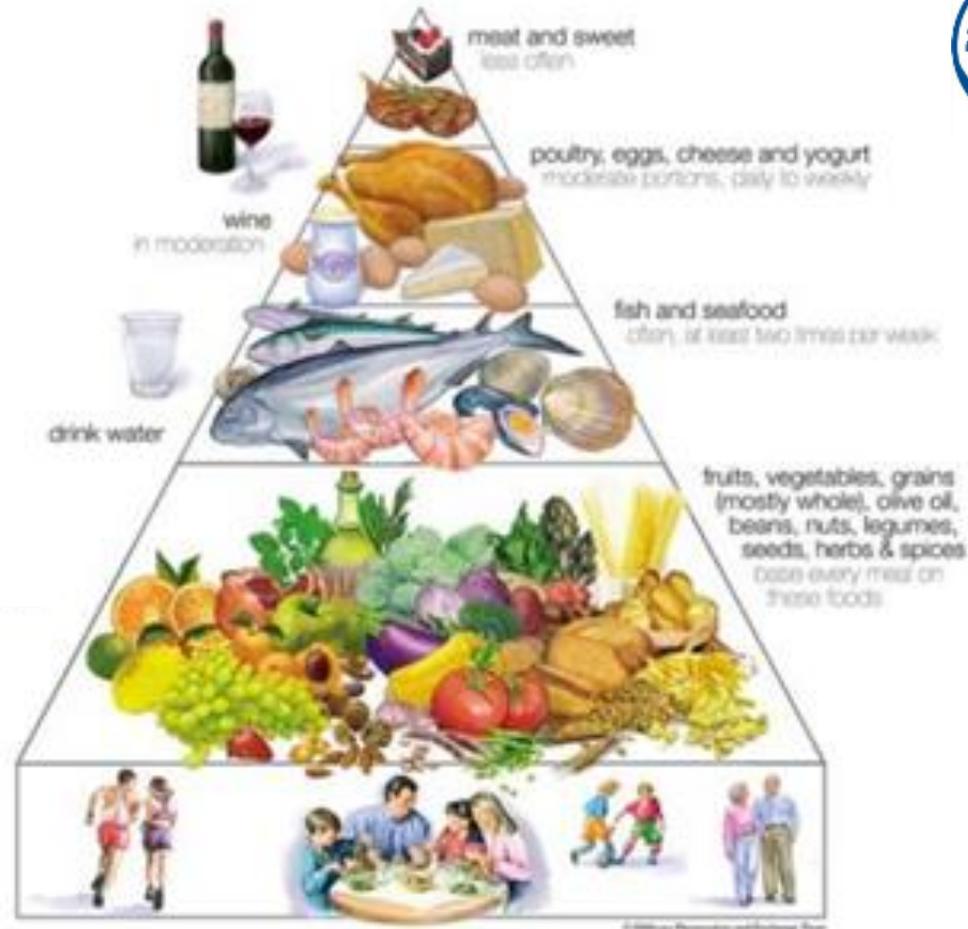
\rightarrow Ziel: ≥ 18 MET-h/ Woche



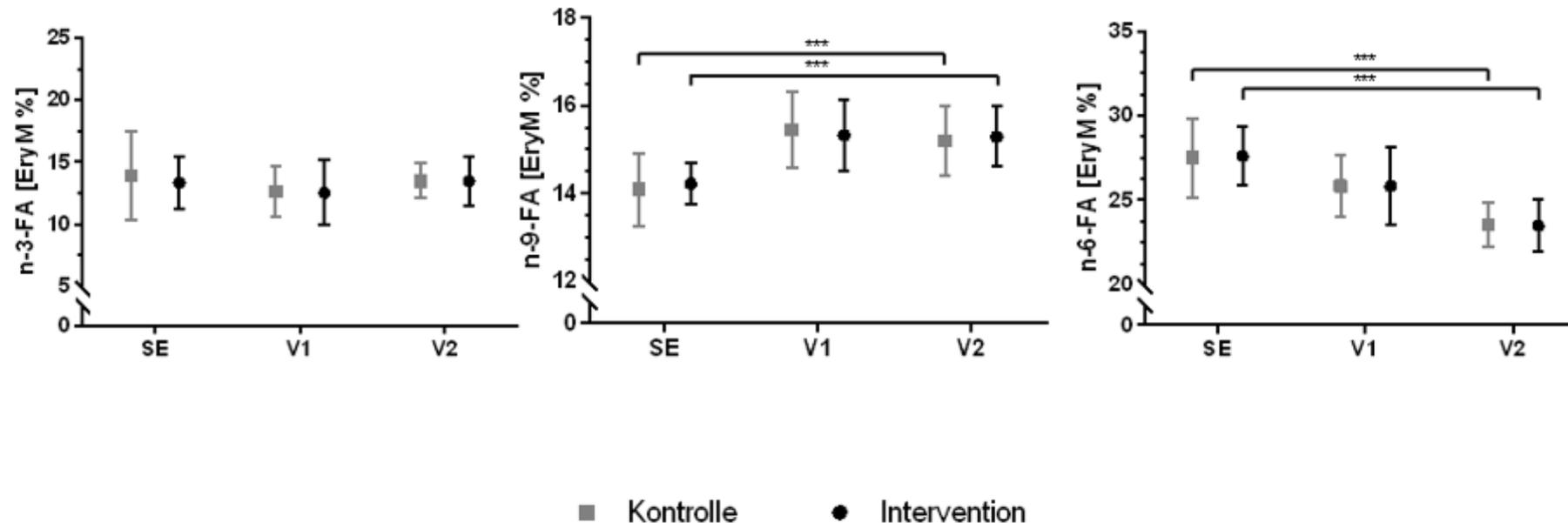
Hypothese – Ernährungsintervention

Mediterrane Ernährung führt zu

- hoher Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren (n-3-FA) und Omega
 - geringem Verzehr von Omega-6-Fettsäuren (n-6-FA)
- Eine Absenkung der n-6/n-3 Ratio und ein Anstieg des n-3 Index wären günstig.



Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran bei *BRCA1/2*-Anlageträgerinnen



Ergebnis:

In beiden Gruppen stieg der Membrananteil an n-9-FA und sank der Anteil an n-6-FA. Keine messbare Veränderung der n-3-FA.

Digitalisierung

Rekrutierungsziel: 60/700

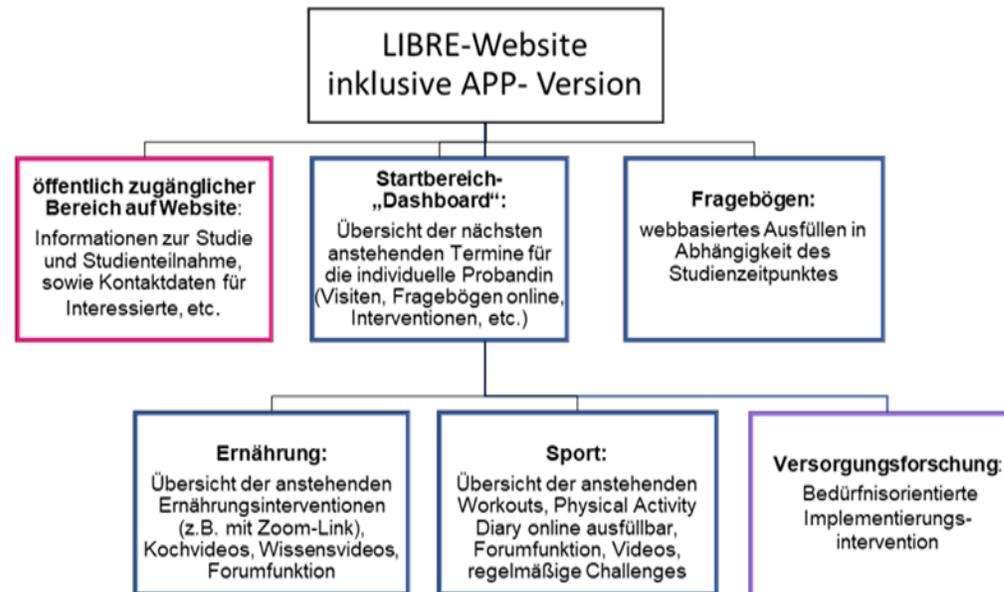
Studiendauer: 13 Jahre

Pilotstudie LIBRE-1: seit 2014
(Rekrutierung abgeschlossen)

Hauptstudie LIBRE-2: seit 2015
(rekrutierend 19 Zentren)

www.librestudie.de

LIBRE-2 Goes Digital ab Juni 2021



Zusammenfassung

- ngRF beeinflussen das MaCa Risiko
 - stärkerer Einfluss der ngRF auf das MaCa Risiko bei höherem genetischen Risiko; modifizierende Effekte von ngRF RR 0.6-1.5 (höhere rel. Risiken bei MD 3-4 und Hormontherapie ca. 2-fach)
 - Kohortenstudien (HerediCaRe) für altersabhängige Risiken und Erforschung der Interaktionen der Risikofaktoren
 - Optimierung der multifaktoriellen Risikoberechnung (BOADICEA, CanRisk^{CE})
 - Neue Ansätze für Therapie und Prävention
 - Beratung zu Lebensstilfaktoren auch bei familiärem MaCa Risiko: LIBRE-Studie → www.librestudie.de
-

Quellenverzeichnis

- Beral, V. et al. (2011): Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy, in: J Natl Cancer Inst, 103(4): 296-305.
- Chie, W. C. et al. (2000): Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk, in: Am J Epidemiol, 2000, 151(7): 715-722.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2012): Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies, in: Lancet Oncol, 2012, 13(11): 1141-1151.
- Globocan (2018): Age standardized (world) incidence rates, breast, all ages [Internet] <https://gco.iarc.fr/today/home> [Stand 23-07-2021]
- Hamajima, N. et al. (2002): Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease, in: Br J Cancer, 87(11): 1234-1245.
- Hopper, J. L. et al. (2018): Age-specific breast cancer risk by body mass index and familial risk: prospective family study cohort (ProF-SC), in: Breast Cancer Res, 20: 132.
- Kotsopoulos, J. et al. (2016): Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers, in: JNCI, 109(1).
- Kuchenbaecker, K. et al. (2017): Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers, in: JAMA, 317(23), 2402-2416.
- Lambe, M. et al. (1994): Transient Increase in the Risk of Breast Cancer after Giving Birth, in: N Engl J Med, 331(1): 5-9.
- Lee, A. et al. (2019): BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors, in: Genet Med, 21: 1708-1718.
- Mavaddat, N. et al. (2012): Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA), in: Cancer Epid Biom Prev, 21(1): 134-147.
- McCormack, V.A. & dos Santos Silva, I. (2006): Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis, in: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 15(6): 1159-1169.
- Nelson, H. D. et al. (2012): Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis, in: Ann Intern Med, 156(9): 635-648.
- Reeves, G. K. et al. (2012): Comparison of the effects of genetic and environmental risk factors on in situ and invasive ductal breast cancer, in: Int J Cancer, 131(4): 930-937.
- Sanderson, S. et al. (2005): How can the evaluation of genetic tests be enhanced? Lessons learned from the ACCE framework and evaluating genetic tests in the United Kingdom, in: Genet Med, 2005, 7: 495-500.
- Schrijver, L. H. et al. (2018): Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk: Retrospective and Prospective Analyses From a BRCA1 and BRCA2 Mutation Carrier Cohort Study, in: JNCI Cancer Spec, 2(2), pky023.
- Terry, M. B. et al. (2019): Risk-reducing oophorectomy and breast cancer risk across the spectrum of familial risk, in: JNCI Cancer Spec, 111(3): 331-334.

Ein Projekt von



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



akademie
für medizinische Fortbildung
Ärztliche Kammer 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.

Mitglieder 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
