

Drittes Patientenseminar der Frauenklinik am Universitätsklinikum Leipzig

06.02.2020

Wen betrifft der erbliche Brust-und Eierstockkrebs?

Susanne Briest

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Universitätsklinikum Leipzig AöR

Agenda

Was ist „belastete familiäre Anamnese“?

Risikogene

Diagnostik des familiären Mammakarzinoms und Konsequenzen

Familiäre Belastung oder „positive Familienanamnese“

Häufung von Brust- und Eierstockkrebs in der Familie

betrifft ca. 5-10% der Erkrankten

Voraussetzung: Keimbahnmutation der Risikogene für familiären Brust- und Eierstockkrebs, die auf dem X-Chromosom lokalisiert sind

Nachweisbar durch eine Analyse im Blut

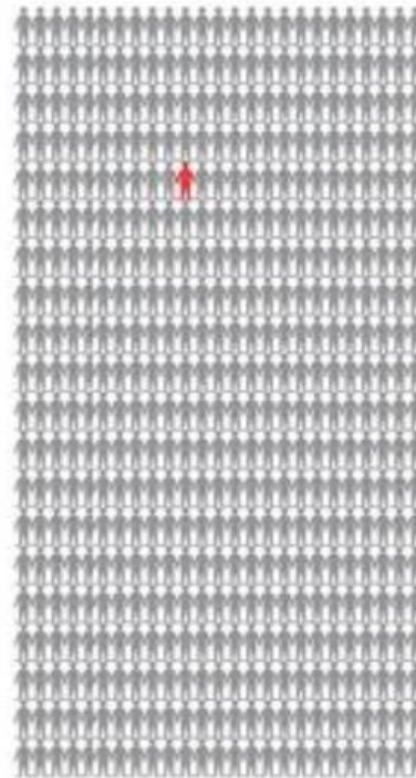
Prävalenz der Mutation von BRCA1 und BRCA2

BRCA1
1 von 500 Menschen
betroffen

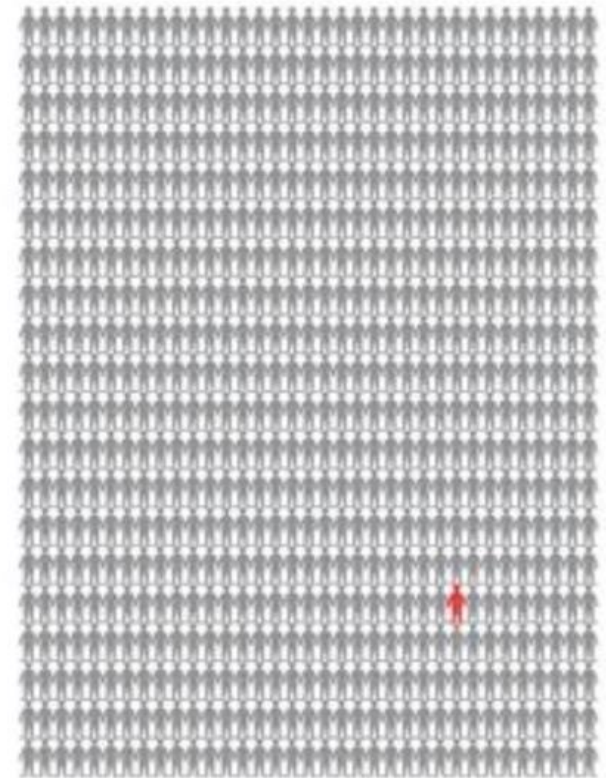
BRCA2 1 von 700 Menschen
betroffen

BRCA1/2
0.3% der Bevölkerung
2% der Ashkenazi community

BRCA1



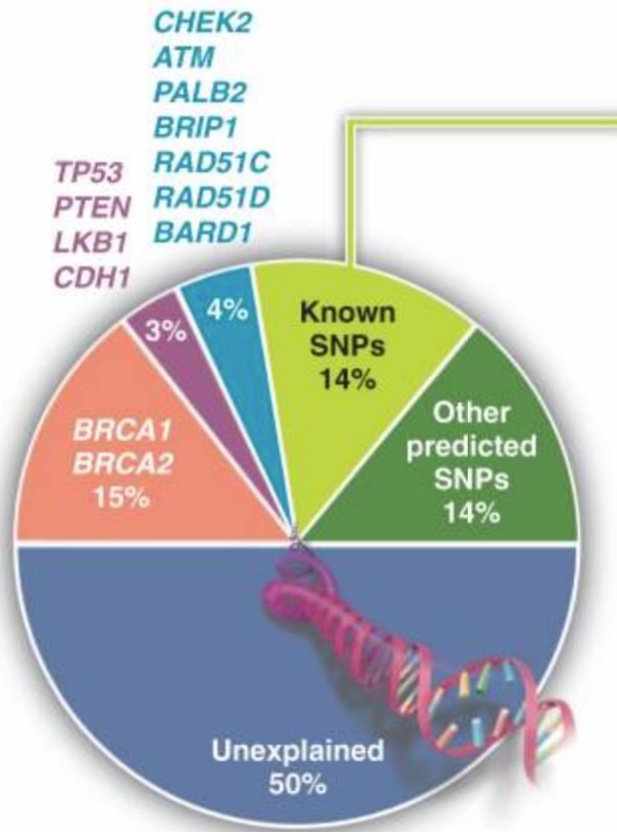
BRCA2



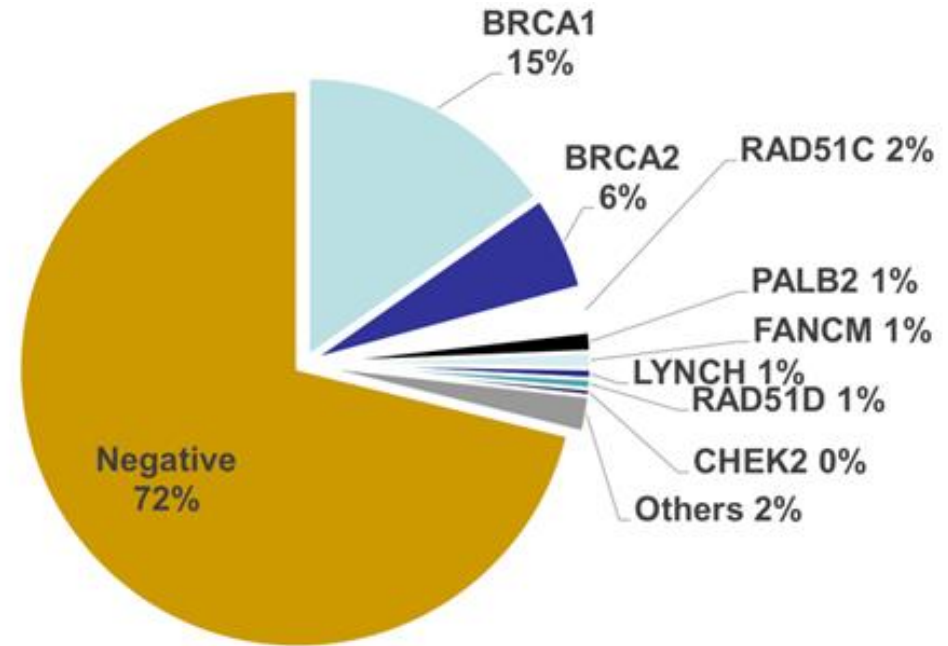
Levy-Lahad et al. Am J Hum Genet 1997

Welche Gene sind verantwortlich für erblichen Brust-und Eierstockkrebs?

Mammakarzinom



Ovarialkarzinom



Couch et al. Science 2014

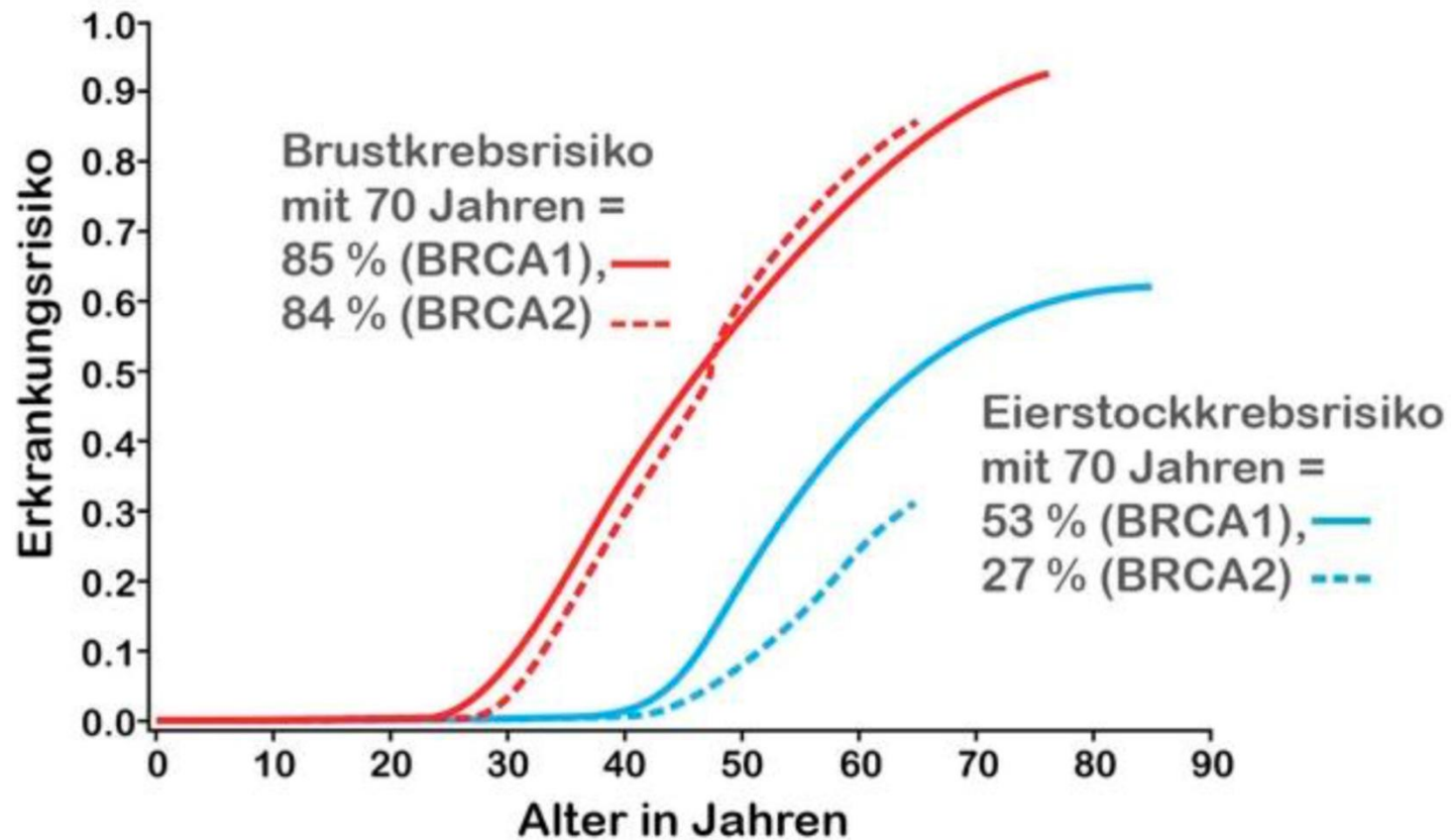
Lebenszeitrisiko für Patientinnen mit Mutationen von BRCA1 oder 2

Lebenszeitrisiko

	ohne Mutation	BRCA1 Mutation	BRCA2 Mutation
Mamma	12.4% ¹	65% ³ (95% CI 44-78)	45% ³ (95% CI 31-56)
Ovar	1.3% ²	39% ³ (95% CI 18-54)	11% ³ (95% CI 2.4-19)

CI=confidence interval, 1. SEER Stat Fact Sheets: Breast cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>; 2. SEER Stat Fact Sheets: Ovary Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>; 3. Balmaña J, et al. Ann Oncol 2011;22(Suppl. 6):vi31-vi34

Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit des Alters



Der Angelina Effekt



05/2013:
bilaterale risikoreduzierende
Mastektomie wegen einer BRCA1
Mutation mit 37 Jahren

Wann besteht das Risiko für eine Vererbung?

Das Risiko für einen vererbaren Brustkrebs besteht in Familien mit:

- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine vor dem 51. Lebensjahr (Lj) erkrankt ist
- mindestens drei oder mehreren an Brustkrebs erkrankten Frauen unabhängig vom Alter
- mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Frau und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer sowohl an Brust- als auch Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei oder mehreren an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau (Ersterkrankung vor dem 51. Lj)
- mindestens einer an einseitigem Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Lj
- mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und zusätzlich mindestens einer an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten Frau

Wer sollte darüber hinaus getestet werden auf eine Mutation in den Risikogenen?

Bekannte Mutation in der Familie

eigene Erkrankung mit triple negativem Mammakarzinom bei einem Erkrankungsalter ≤ 50 Jahren

eigene Erkrankung an einem Ovarialkarzinom ≤ 80 Jahren

bei therapeutischer Relevanz

Und: bei Frauen nach Mantelfeldbestrahlung wegen M. Hodgkin im Kindes- und Jugendalter (9-18 Jahre)

Checkliste nach gesetzlicher Krankenversicherung (GKV)*



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

8356379533 Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs (Mamma-Ca incl. DCIS)

Name der Patientin: _____ Geburtsdatum: ____/____/____

A. Patientin oder Patient und deren Eltern/Geschwister/Kinder	ggf. Anzahl (Nur einkreuzen!)	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einem Patienten (mnl.)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Mutter/Nichten vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Mutter/Nichten vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Mutter/Nichten, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Mutter/Nichten nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Schwägern/Vätern/Kühen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Mutter/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Patientin und deren Eltern/Geschwister/Kinder		A	<input type="text"/>
B. Weitere mütterliche Linie	Anzahl (Nur einkreuzen!)	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe weitere mütterliche Linie		B	<input type="text"/>
C. weitere väterliche Linie	Anzahl (Nur einkreuzen!)	Gewicht- ung	Er- gebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe weitere väterliche Linie		C	<input type="text"/>
D. Der höhere Wert aus B und C		D	<input type="text"/>
E. Summe aus A und D = Risiko-Score	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> >7	A+D	<input type="text"/>

Version 01. Januar 2016 © Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, Deutsches Konsortium für Erischemie-Brust- und Eierstockkrebs
Formulardelegat:AWL_Hilbers, Version 2.1
Schlüssel:K20Aufftrag2016.pdf

* online tool provided by the Ärztekammer Westfalen-Lippe in cooperation with the GC-HBOC based on the inclusion criteria of the GC-HBOC (Kast et al., J Med Genet 2016;53:465-71., http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche_Belastung_V2016-01-06.pdf)

www.ago-online.de

Sorgfältige Anamnese

Erstellen eines Stammbaums

Errechnen des Risiko's durch Eingabe der Daten in ein spezielles Programm: Cyrillic

Heterozygotenrisiko > 20%, Lebenszeitrisiko > 30%: Testung empfohlen oder Boadicea

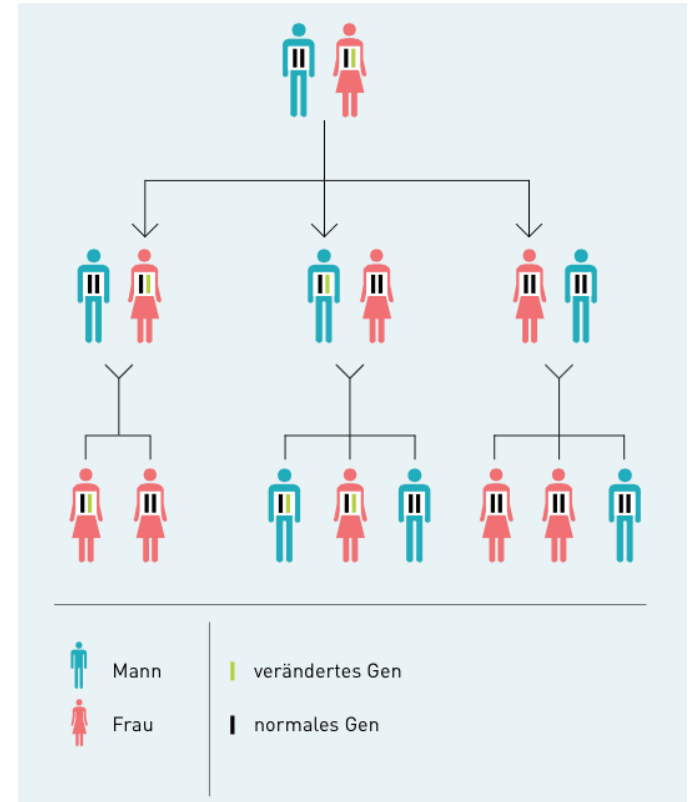
Ausführliche Beratung bzgl. der Konsequenzen einer Genanalyse mit Darstellung der möglichen Konsequenzen:

1. IFNP
2. Risikoreduzierende Operationen

Problem: auch nach Op kann es zur Erkrankung an einem Mammakarzinom kommen!

Angebot der psychologischen Beratung

Erst danach Entscheidung für oder gegen die Testung



Was wird getestet?

Aktuelle Version TruRisk® BC/OC Genpanel des Dt. Konsortiums

<i>ATM</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CDH1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>PALB2</i>	<i>RAD51C</i>
<i>RAD51D</i>	<i>TP53</i>	<i>EPCAM</i>	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>	<i>BARD1</i>

Genselektion:

10 BC/OC 'Kerngene' (Daten zur Risikoerhöhung)

5 HNPCC Gene (Lynch)

Weitere Syndrom-assoziierte Gene (z.B. Cowden, Peutz-Jeghers)

19 BC/OC Gene aus wissenschaftlichen Projekten (Validierung im Konsortium)

Strategie:

- Validierung in prospektiver Kohorte, ständige Expansion und Verbesserung



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Wo sollte getestet werden?



in einem der 21 Zentren des
Deutschen Konsortiums für Familiären
Brust- und Eierstockkrebs

Warum? **Versorgungsqualität, Forschung,
Kostenübernahme**



Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

Herzlich willkommen auf der Internetseite des Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs am Universitätsklinikum Leipzig! Als eines von 15 Zentren bundesweit im Rahmen des Verbundprojektes der Deutschen Krebshilfe sehen wir unsere Aufgabe darin, Frauen und Männern, in deren Familien gehäuft Krebserkrankungen an der Brust oder am Eierstock auftreten, zu beraten.

www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de

Warum sollten Frauen mit einer belasteten Anamnese in einem Zentrum des Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs behandelt werden?

Betreuung der Patientinnen nach konsentierten SOP's, letzte Fassung 08/2019

Interdisziplinäre Beratung, Betreuung, Gendiagnostik sowie Angebot präventiver und risikoreduzierender Massnahmen aus einer Hand

Dokumentation der Behandlung

Damit: Möglichkeit der Auswertung

Damit: Möglichkeit der Verbesserung der Betreuung

Zusammenarbeit zwischen den Brustzentren und den Konsortialzentren (Operationen heimatortnah, aber Sicherung des Materials zur Untersuchung in der zentralen Referenzpathologie) - Voraussetzung: Kooperationsvertrag

Verträge zwischen den Konsortialzentren und den Kassen

Warum sollten Frauen mit einer belasteten Anamnese in einem Zentrum des Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs behandelt werden?

Betreuung der Patientinnen nach konsentierten SOP's, letzte Fassung 08/2019

Interdisziplinäre Beratung, Betreuung, Gendiagnostik sowie Angebot präventiver und risikoreduzierender Massnahmen aus einer Hand

Dokumentation der Behandlung

Damit: Möglichkeit der Auswertung

Damit: Möglichkeit der Verbesserung der Betreuung

Zusammenarbeit zwischen den Brustzentren und den Konsortialzentren

(Operationen heimertauglich, aber Sicherung des Materials zur Untersuchung in

Kontakt bei Fragen: 0341 – 97 23 827

humangenetik@medizin.uni-leipzig.de

Verträge zwischen den Konsortialzentren und den Kassen

Konsequenzen aus dem Testergebnis

Wissen um das Risiko für sich selbst aber auch Familienangehörige
Aber: ethische Probleme absehbar

Erstes Baby ohne Brustkrebs-Gen in London erwartet

Eine Frau aus London erwartet das erste Baby Grossbritanniens, das nach einer genetischen Auswahl ohne Brustkrebs-Gen geboren werden soll. Das Baby soll kommende Woche auf die Welt kommen.

NZZ

20.12.2008, 21:32 Uhr

Konsequenz aus dem Testergebnis

Wissen um das Risiko für sich selbst aber auch Familienangehörige
Aber: ethische Probleme absehbar

Intensivierte Früherkennung im Rahmen des IFNP – intensiviertes Früh-und
Nachsorgeprogramm

Risikogruppe 1

IFNP für Patientinnen mit einer nachgewiesenen pathogenen Mutation der Hochrisikogene BRCA1/2, TP53 und PALB2

Untersuchungs - verfahren	Frequenz	Beginn	Ende
MRT	12 Mo (makrozyklisches Gadolinium-KM; lineare seit 28.02.2018 wegen der Gefahr der Freisetzung von Gd verboten)	20 (TP53), 25 ¹ (BRCA1/2), 30 (PALB2)	70 ² , bzw. bis ACR1
Sonografie, Anamnese, klin. Untersuchung	6 Mo (als second look nach MRT)	25 ¹	70 ²
ggf. Mammografie	aller 1-2 Jahre	40-45	70 ²

¹wenn in der Familie ein Mammakarzinom bereits im Alter von unter 30 Jahren aufgetreten ist, sollte mit der intensivierten Früherkennung 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie begonnen werden

²Fortführung der intensivierten Früherkennung mindestens bis zur Vollendung des 50. Lebensjahres und längstens bis zur Vollendung des 70. Lebensjahres oder bis zu einer sehr guten mammografischen Beurteilbarkeit (ACR 1)

SOP Konsortium familiärer Brustkrebs 2018

Konsequenz aus dem Testergebnis

Wissen um das Risiko für sich selbst aber auch Familienangehörige
Aber: ethische Probleme absehbar

Intensivierte Früherkennung im Rahmen des IFNP – intensiviertes Früh- und Nachsorgeprogramm

Risikoreduzierende Chirurgie:

1. Mutationsträgerin nicht erkrankt:

bilaterale risikoreduzierende Mastektomie, häufig im Sinne einer nipple-sparing mastectomy mit primärer Rekonstruktion durch Einlage eines Implantates

2. Mutationsträgerin erkrankt:

kontralaterale risikoreduzierende Mastektomie im Rahmen der Operation des Mammakarzinoms

3. Risikoreduzierende bilaterale Salpingoovarektomie

Konsequenz aus dem Testergebnis

Wissen um das Risiko für sich selbst aber auch Familienangehörige
Aber: ethische Probleme absehbar

Intensivierte Früherkennung im Rahmen des IFNP – intensiviertes Früh- und Nachsorgeprogramm

Risikoreduzierende Chirurgie:

1. Mutationsträgerin nicht erkrankt:

bilaterale risikoreduzierende Mastektomie, häufig im Sinne einer nipple-sparing mastectomy mit primärer Rekonstruktion durch Einlage eines Implantates

2. Mutationsträgerin erkrankt:

kontralaterale risikoreduzierende Mastektomie im Rahmen der Operation des Mammakarzinoms

3. Risikoreduzierende bilaterale Salpingoovarektomie