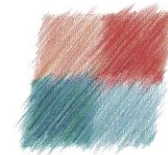


Landesweite Qualitätskonferenz des Krebsregisters Rheinland-Pfalz

04. Dezember 2019

15:00 bis 18:00 Uhr

Kupferbergterrassen Mainz



Besondere Patienten mit familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom – Fallvorstellung

Dr. med. Dietlind Henk

Oberärztin Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Neuwied

Referenzliteratur



- ago-online.de Version Guidelines Breast 2019.1
- S3-Leitlinie Mammakarzinom Version 4.2, 2019
- Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Regelmäßige Kooperationspartnertreffen zur genetischen
Aufklärung bei familiärer Belastung für Brust- und
Eierstockkrebs, zuletzt 30.10.2019

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau

Inzidenzen



- Für eine Frau aus der Allgemeinbevölkerung liegt das lebenslange Brustkrebsrisiko bei ca. 12% (d.h. 12 von 100 Frauen erkranken bis zum 70. Lebensjahr)
- Für das Eierstockkrebsrisiko liegt die Inzidenz bei ca. 1,5% (d.h. 1,5 von 100 Frauen erkranken bis zum 70 Lebensjahr)

Familiärer Brust- bzw. Eierstockkrebs



Bei etwa 30% der Brust- bzw. Eierstockkrebserkrankungen ist eine Mutation in einem Brust- oder Eierstockkrebsgen ursächlich bzw. mitverantwortlich für die Tumorentstehung

Kennzeichen



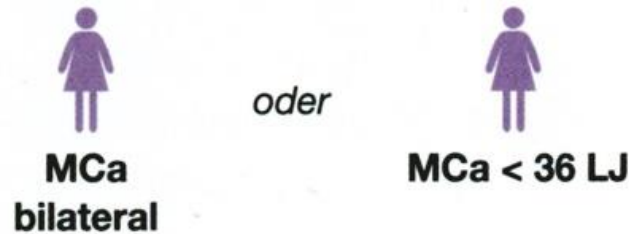
des erblich bedingten Brust- bzw. Eierstockkrebses sind

- Gehäuftes Auftreten von Erkrankungen in der Familie
- Frühes Erkrankungsalter
- Zweittumoren sowohl der Brust als auch der Eierstöcke

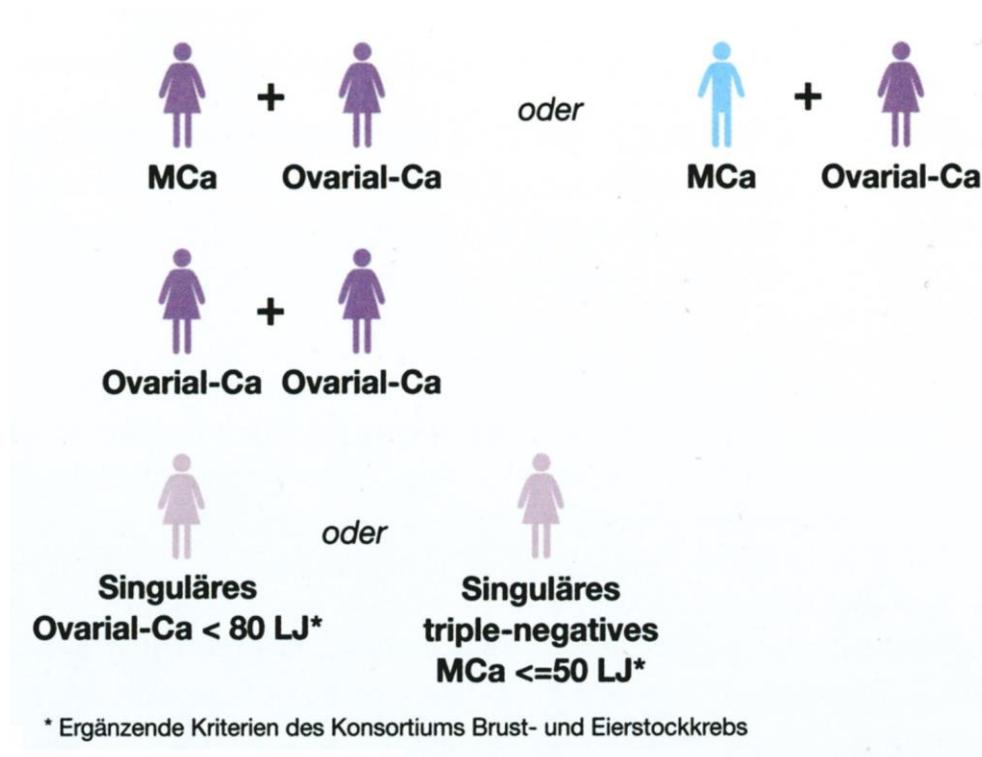
Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung

Familienanamnese

Wahrscheinlichkeit für
das Vorliegen einer
BRCA-Mutation $\geq 10\%$:



Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung



Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs



8350379533 **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 Geschwister/Kinder	ggf. Anzahl (Mikromole)	Gewichtung	Ergebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1	1	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einem Patienten (inkl.)	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/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/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/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/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/Söhnen/Neffen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tuberkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Patientin oder Patient und deren Geschwister/Kinder			A
B. Mutter und weitere mütterliche Linie	Anzahl (Mikromole)	Gewichtung	Ergebnis
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-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Mutter und weitere mütterliche Linie			B
C. Vater und weitere väterliche Linie	Anzahl (Mikromole)	Gewichtung	Ergebnis
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-/Tuberkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Vater und weitere väterliche Linie			C
D. Der höhere Wert aus B und C			D
E. Summe aus A und D = Risiko-Score	<input type="checkbox"/> 0 <input 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

Version: 1.0, 01.12.2016 © Krebsklinik am Marienhaus, Deutsche Krebsforschungsinstitute (DKFI), Deutsche Krebsklinik für Erbkrankheiten, Deutscher Krebskongress für Erbliche Brust- und Eierstockkrebs

Ab einem Risiko-Score 3 ist eine genetische Testung indiziert

http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche_Belastung_V2016-01-06.pdf

Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs



- Deutschlandweiter Verbund von universitären Zentren
- Enge Vernetzung mit der DKG und Kooperation mit Brust- und gynäkologischen Krebszentren und Selbsthilfegruppen (BRCA-Netzwerk e.V.)
- Beratung und Betreuung von Ratsuchenden
- Translationale Forschung
- Konsensusempfehlungen zum Umgang mit der Multigenanalyse
- Klinische Empfehlungen

Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs



- Versorgungskonzept für Ratsuchenden und Patientinnen aus Hochrisikofamilien, in denen bereits Fälle von Brust und/oder Eierstockkrebs aufgetreten sind
- Durchführung von Risikokalkulation
- Genanalyse
- Durchführung präventiver Maßnahmen, wie Intensiviertes Früherkennungs-/ Nachsorgeprogramm und Empfehlungen zu Prophylaktischen Operationen

BRCA1 und BRCA2



- Hochrisikogene
- sind zusammen für 25% aller erblich bedingten Erkrankungsfälle verantwortlich
- am längsten bekannt und am besten untersucht

Moderate Risikogene

machen ca. 1–4% der familiär belasteten Brustkrebsfälle aus

Weitere Risikogene werden intensiv untersucht (Forschungsgene)

TruRisk GenPanel des Dt. Konsortiums



© 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

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

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

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

BARD1 im aktuellen
Panel v3.0
als Kerngen
aufgenommen

Evaluation weiterer Gene durch das Dt. Konsortium



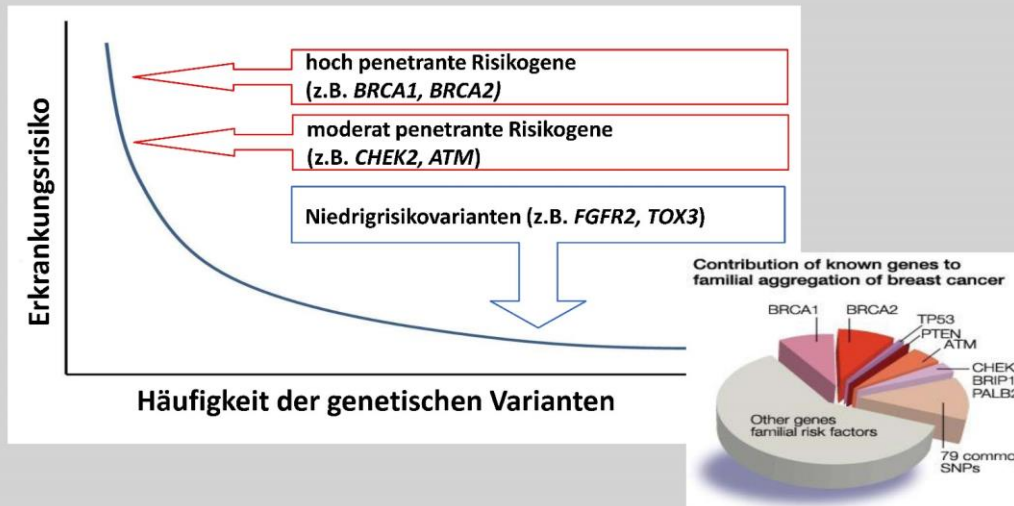
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Stand der Forschung: Konzept oligogener Erbgang und genetische Heterogenität



BRCA1 und BRCA2



- Lebenslang erhöhtes Erkrankungsrisiko (Penetranz) bis 80 Jahre
 - Brustkrebs: im Mittel 70%
 - Eierstockkrebs: BRCA1 im Mittel 40%
BRCA2 im Mittel 20%
- Autosomal dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz
jedes Kind hat eine 50% Wahrscheinlichkeit auf eine ererbte Mutation

BRCA1 und BRCA2



- Für Männer: BRCA1 -> ähnliches Brustkrebsrisiko wie
Männer ohne Mutation, ca. 1%
BRCA2 -> lebenslanges Brustkrebsrisiko ca. 6%
- lebenslang erhöhtes Prostatakrebsrisiko
jüngeres Erkrankungsalter, im Mittel vor dem 65.
Lebensjahr

Präventive Angebote



- Frauen mit einem erhöhten Risiko für Brust- oder Eierstockkrebs erhalten verschiedene Präventionsangebote:
- Viele Faktoren, wie bsp. Lebensalter, Erkrankungsalter, Familienstammbaum beeinflussen das individuelle Erkrankungsrisiko
- Intensivierte Brustkrebsfrüherkennung bzw. -Nachsorge
- Prophylaktische Operationen, bei moderaten Risikogenen sind diese nur in Einzelfällen indiziert
- Intensive nicht-direktive Beratung vor Entscheidung für eine Maßnahme zur Klärung der persönlichen Präferenz

Chirurgische Prävention bei gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko-reduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO) <ul style="list-style-type: none"> ▪ reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität ▪ reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität ▪ reduziert die Gesamtmortalität 	2c	B	* +/-* ++* ++*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie (RRM) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduziert die Brustkrebsinzidenz 	2a	B	+*

Die RRSO wird nach Abschluss der Familienplanung empfohlen.
Die Abladate nach RRM zeigen eine erhöhte Rate an prämaligen Läsionen.

* Studienteilnahme empfohlen

Risiko-reduzierende Interventionen bei erkrankten *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO) <ul style="list-style-type: none"> ▪ reduziert die Brustkrebsinzidenz und -mortalität ▪ reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität ▪ reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz) 	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)* reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität 	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz) 	2b	B	+/-*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indikationsstellung für PCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen. 	2a	B	++*
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom 	4	C	+/-**

* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, Studienteilnahme empfohlen

** in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO I/II), rezidivfreier Zeit (≥ 5 Jahre), Alter

Kooperation von Brustzentren (BZ) mit spezialisierten Zentren des DK-FBEK*

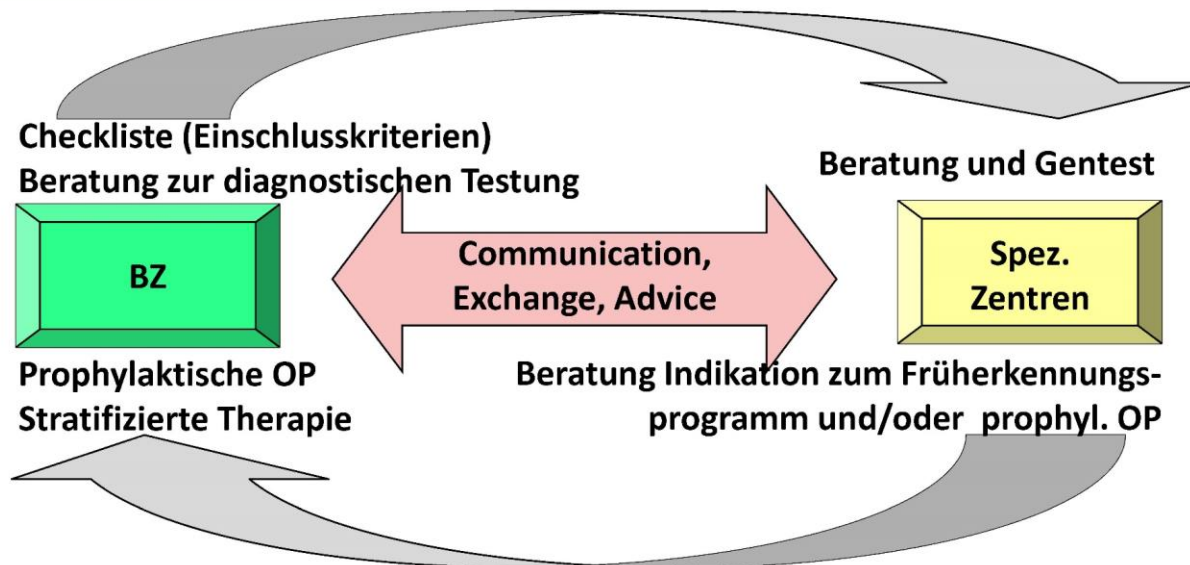


© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



* Transsektoraler Vertrag zur integrierten Versorgung nach § 140a SGB V seit 2015

Fallvorstellung



Frau S: 29 Jahre -> Mammatumoren bds. selbst getastet

Prätherapeutische Vorstellung in der interdisziplinäre Tumorkonferenz am 15.12.2015

Diagnose: Triple negatives Mammakarzinom bds.

links multizentrisches Mammakarzinom

rechts fraglich bifokal (9 h und 11 h)

Therapie: zusätzliche Stanzbiopsie links 9 h-Achse (nach MRT Befund)

SN-Biospie bds., rechts Entfernung eines sonographisch suspekten

Lymphknotens nach Drahtnadelmarkierung am 10.12.2015

Genetische Fast-track-Analyse initiiert

Vorstellung Uni Bonn 12/15 (FertiProtect) , dort LSK mit Ovarialgewebegewinnung

Menopausenstatus: prämenopausal

Umfelddiagnostik: unauffällig

Echo: Regelrechter Befund mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion. Keine Klappenvitien.

Histologie Stanze



NACHBERICHT

Mittlerweile wurden die beiden Mammastanzen (1.-li., 2.-re.) noch weiter immunhistologisch abgeklärt.

Mit Fax vom 02.12.15 erreicht uns der in der Anlage als Fotokopie beigefügte Befund.

Diagnose:

1. Li. Mamma: Niedrig differenziertes, triple-negatives, entzündlich überlagertes Mammakarzinom, NST.
2. Re. Mamma: Niedrig differenziertes, triple-negatives Mammakarzinom mit basalem Phänotyp und medullären Merkmalen.

Tumore dieses histologischen Typs sind nicht selten BRCA1-assoziiert. Es empfiehlt sich daher eine entsprechende weitergehende humangenetische Untersuchung und Beratung.

Die näheren Details entnehmen Sie bitte dem beiliegenden Antwortschreiben.

Es erfolgt gem. §4 Abs. 3 des LKRG vom 22.12.1999 in der Neufassung vom 02.03.2006 eine Meldung an das Krebsregister Rheinland-Pfalz. Wir bitten Sie, Ihre Patientin bzw. Ihren Patienten über die Meldung zu informieren und uns über einen Widerspruch zu unterrichten.

Bitte melden Sie aber dennoch auch Ihrerseits die Erkrankung an das Krebsregister.

Genotyp/ Phänotyp-Korrelation



3.16.	Evidenzbasiertes Statement/ Konsensbasierte Empfehlung
	Pathologie des BRCA1-assoziierten Mammakarzinoms
	<p>a.) BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen häufig einen charakteristischen histopathologischen und immunhistochemischen Phänotyp auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • invasives Karzinom mit medullären Eigenschaften • G3-Morphologie • Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Negativität (triple-negativ)
<p>Level of Evidence</p> <p>2a</p> <p>für histopath.Charakteristika</p>	<p>Quellen: (Honrado, Osorio et al. 2006, Lakhani, Ellis et al. 2012)</p>
	Starker Konsens
EK	b.) Bei Vorliegen dieser Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Tumorformel: Rechts: cT2, pN1mi(1/3 sn), M0; G3
Links: cT2(m), pN0(0/4 sn), M0; G3

Rezeptorstatus jeweils: Östrogen-RP 0 % (IRS 0), Progesteron-RP 0 % (IRS 0)

HER-2-Neu: negativ

Ki 67: 40-50%

Familienanamnese: leer

Studienteilnahme: keine

Procedere: Dosisdichte Chemotherapie
4 x AC -> 4 x T, ggf. Platin

Ergebnis der Fast-track Analyse: BRCA1 Mutation

Es folgt eine

Neoadjuvante Chemotherapie mit 4 x AC, 12 x T weekly, 3 x Carboplatin
(wegen schlechter Verträglichkeit auf Pat.wunsch nur 3 Zyklen Carboplatin)

Am 17.06.2016 Hautsparende Mastektomie beidseits, jeweils Direktrekonstruktion mit
Silikonprothese und kaudalem Titannetz, sowie Portexplantation

Tumorformel: Rechts: ypT0, pN1mi(1/3sn), ypL0, ypV0, ypPn0, pR0, M0
Links: ypT0, ypN0(0/4sn), ypL0, ypV0, ypPn0, pR0

Histologie: Bds.: teils diffuser Parenchymfibrose bzw. deutlicher fibröser Mastopathie mit
fokalem periductalem rundzelligem, entzündlichen Infiltraten ohne belegbare
Restformationen eines vordiagnostizierten bilateralen Mammacarcinoms
pathologische Komplettremission

Procedere: Adnexektomie zu späterem Zeitpunkt geplant

Therapie

3.18.	Evidenzbasierte Statements
	Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms
	a.) <ul style="list-style-type: none">• Die operative Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.• Die Mastektomie hat keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie.• Die medikamentöse Therapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms richtet sich nach den Leitlinienempfehlungen für das sporadische Mammakarzinom.
	Quellen: (Byrski, Gronwald et al. 2010, Turner and Tutt 2012, Liu, Mo et al. 2013, Audeh 2014, Byrski, Huzarski et al. 2014, Telli 2014)
	Starker Konsens
	b.) Es gibt Hinweise darauf, dass eine platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie zu einem besseren Therapieansprechen führen kann.
	Quellen: (Byrski, Gronwald et al. 2010, Turner and Tutt 2012, Liu, Mo et al. 2013, Audeh 2014, Byrski, Huzarski et al. 2014, Telli 2014)
	Konsens

In der Nachsorge: Ascites und suspekter Ovarialbefund

Diagnose: High grade serös papilläres Ovarialkarzinom beidseits mit
Peritonealkarzinose und positiver Zytologie mind. FIGO III B/C

Tumorformel: pT3c, pN1(1/2), R0, G3

Verlauf:

am 22.01.2018 Diagnostische Laparoskopie mit Spülzytologie, Ovar- und Netz-PEs

am 09.02.2018 Längsschnitllaparotomie mit Hysterektomie, Adnexektomie bds, Beckendeperitonisierung, Sigmaresektion mit end-to-end Anastomose zwischen Colon descendens und Rektum, protektiver Anus praeter Anlage, Resektion von Metastasen im Bereich der rechten Zwerchfellkuppel, Übernähung einer Pleuraeröffnung, Omentektomie, Excision von Tumorherden an der Milz, paraaortale und pelvine Lymphonodektomie und Portimplantation

Verlauf:

- 08.03.-28.06.2018 Adjuvante Therapie Taxol, Carboplatin, Avastin q3w, 6 Zyklen
danach Therapie mit Avastin für 15 Monate
- 09.08.2018 Ileostoma- Rückverlagerung

Follow up-Daten von Seiten des betreuenden Onkologen
im Rahmen einer Kooperation zur Rückmeldung von
Nachsorgedaten für die Zertifizierung als Brustzentrum



Verlaufskontrolle mit stabilem Befund, weiterhin komplette Remission

CT Thorax/ Abdomen Verlaufskontrollen

05/2018

09/2018

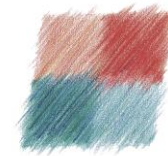
01/2019

Zuletzt von 05/2019 ohne Hinweis auf ein Tumorrezidiv

6.62.	Konsensbasierte Empfehlung
	Dokumentation von Befunden, Behandlungen und Verläufen
EK	<p>Die Krankheitsverläufe der Patientinnen mit Brustkrebs/DCIS sollen durch alle an der Versorgung beteiligten Leistungserbringer entsprechend der Vorgaben des Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz gemeldet werden.</p> <p>Die Auswertungen der Daten der Krebsregister und die Jahresberichte der DKG/DGS-zertifizierten Brustkrebszentren sollen für Leistungserbringer, Öffentlichkeit und Gesundheitspolitik nutzbar sein.</p>
	Starker Konsens



Vielen Dank



DATEN
AUSWERTEN

FORSCHUNG
UNTERSTÜTZEN

KREBS
BEKÄMPFEN

www.krebsregister-rlp.de