



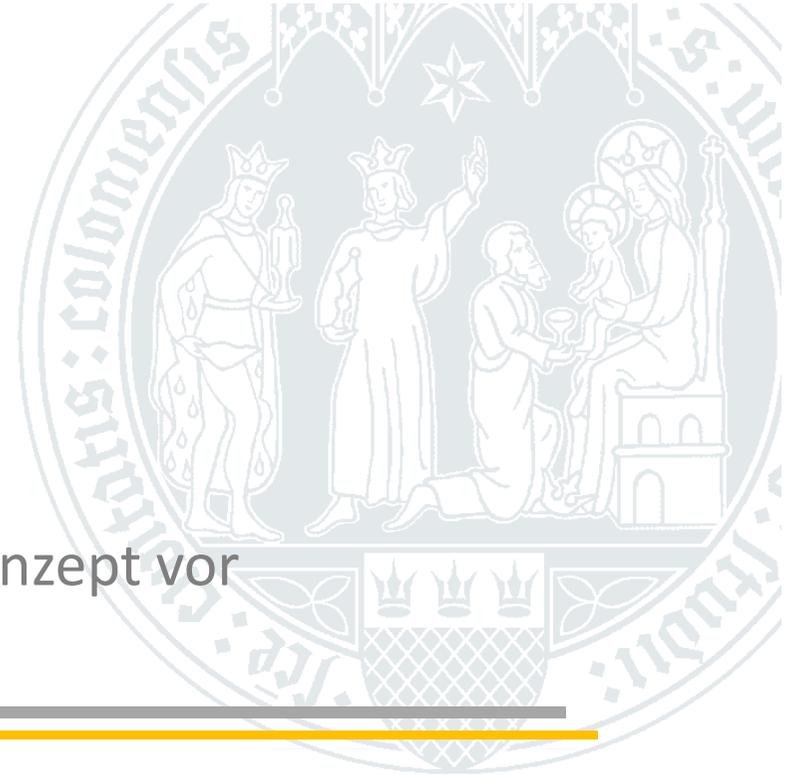
**UNIKLINIK
KÖLN**

Zentrum für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs



**DEUTSCHES
KONSORTIUM**
für familiären Brust-
und Eierstockkrebs

unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe e.V.



Wie wichtig ist das Zweitmeinungskonzept vor prophylaktischer Mastektomie?

Kerstin Rhiem

DKG
KREBSGESELLSCHAFT

**Zweitmeinungsverfahren— Nutzung, Nutzen
und Grenzen**

Brennpunkt Onkologie am 28.11.2017

Berliner Veranstaltungsreihe für den gesundheitspolitischen Diskurs

Checkliste

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs (Mamma Ca mit/ ohne Ovarial Ca mit/ ohne OC)

Name der Patientin: _____ Geburtsdatum: _____

A. Patientin oder Partner und deren Geschwister/Kinder

Auffreten	ggf. Anzahl (alle Personen)	Gewichtung	Ergebnis
eine Mamma-Karzinome bei der Patientin vor dem 35. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei der Patientin vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei der Patientin, die erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei der Patientin nach dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine Ovarial-/Tuberkarzinome oder einen erblichen Paraneoplastischen bei der Patientin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei einem Partner (erst)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine Mamma-Karzinome bei Schwwestern/Töchtern/Müttern vor dem 35. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei Schwwestern/Töchtern/Müttern vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei Schwwestern/Töchtern/Müttern, die erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei Schwwestern/Töchtern/Müttern nach dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine Mamma-Karzinome bei Brüdern/Schwägern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine Ovarial-/Tuberkarzinome oder einen erblichen Paraneoplastischen bei Schwwestern/Töchtern/Müttern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Summe Patientin und deren Geschwister/Kinder: **A**

B. Weitere mütterliche Linie

Auffreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eine Mamma-Karzinome bei einer Angehörigen vor dem 35. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei einer Angehörigen, die erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei einer Angehörigen nach dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine Ovarial-/Tuberkarzinome oder einen erblichen Paraneoplastischen bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Summe weitere mütterliche Linie: **B**

C. weitere väterliche Linie

Auffreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eine Mamma-Karzinome bei einer Angehörigen vor dem 35. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei einer Angehörigen, die erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine erbliche Mamma-Karzinome bei einer Angehörigen nach dem 51. LJ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine Ovarial-/Tuberkarzinome oder einen erblichen Paraneoplastischen bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

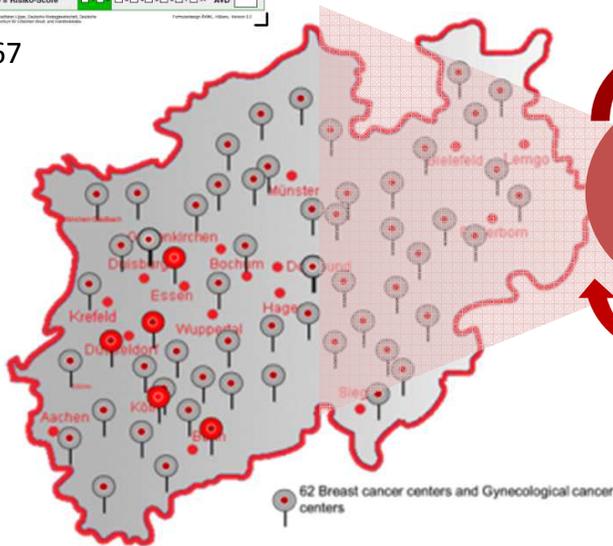
Summe weitere väterliche Linie: **C**

D. Der höhere Wert aus B und C

E. Summe aus A und D = Risiko-Score

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

n=3.967



Kooperationspartnernetzwerk NRW

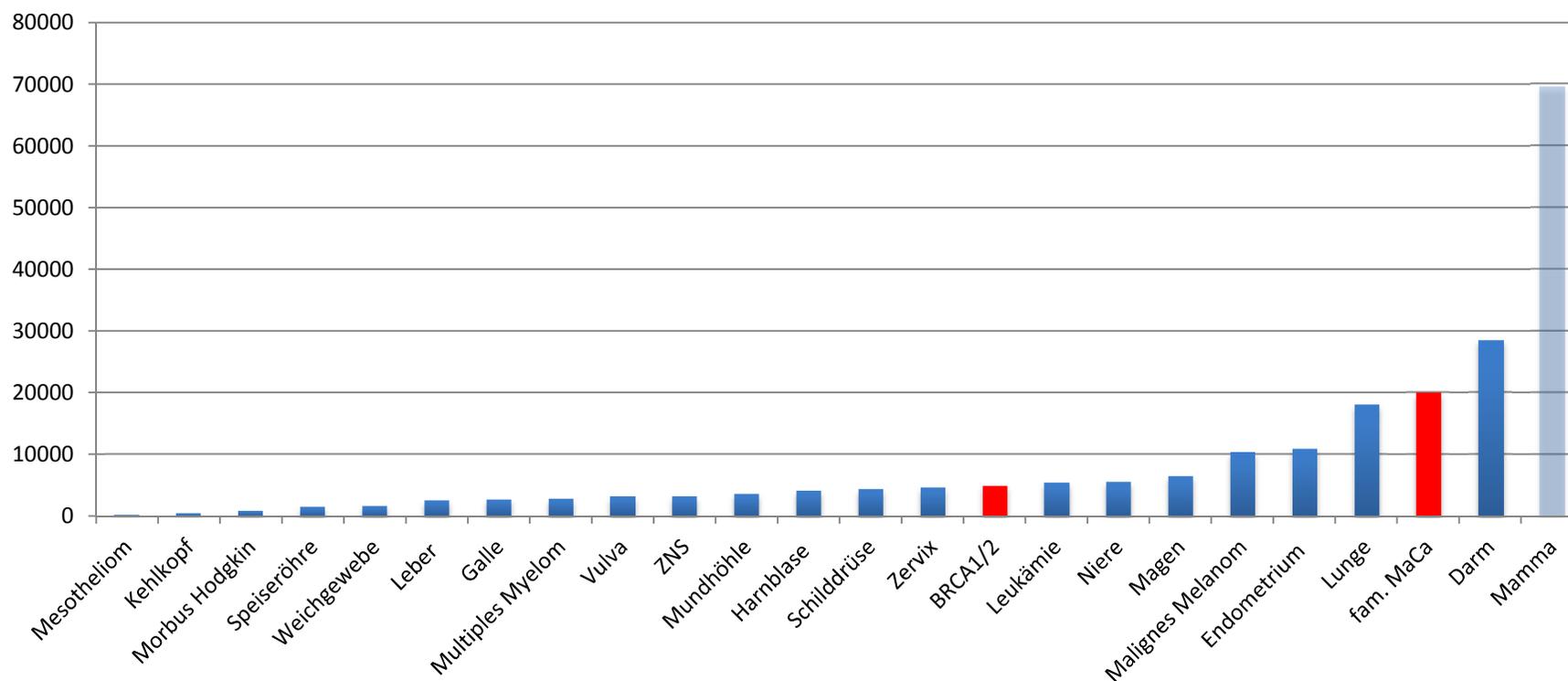
Bedarfserhebung

Wie häufig ist „familiärer Brustkrebs“?



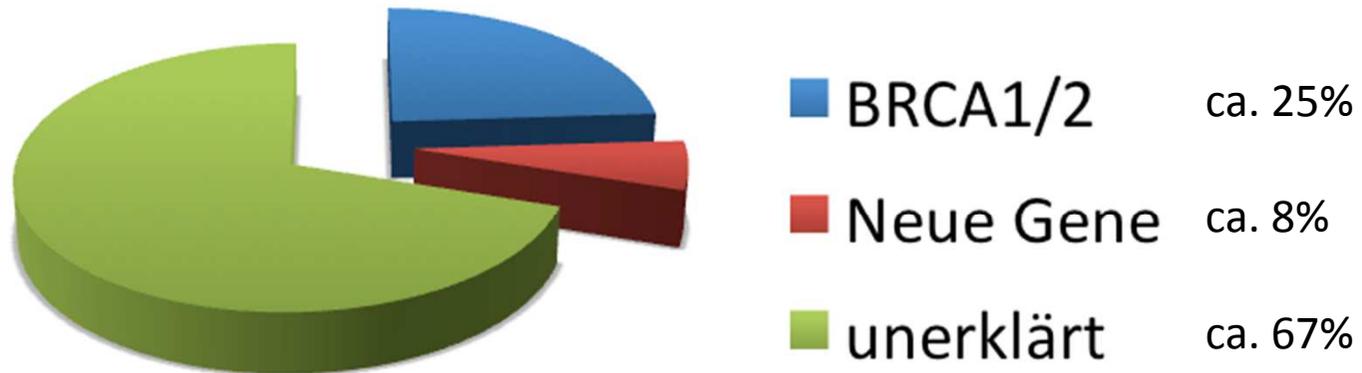
30%

Relevante Häufigkeit von familiärem bzw. *BRCA1/2*-assoziiertem Brustkrebs an allen Krebserkrankungen in Deutschland



RKI, Krebs in Deutschland , 10. Ausgabe 2015

Relevanz der neuen Brustkrebsgene: „Missing heritability“



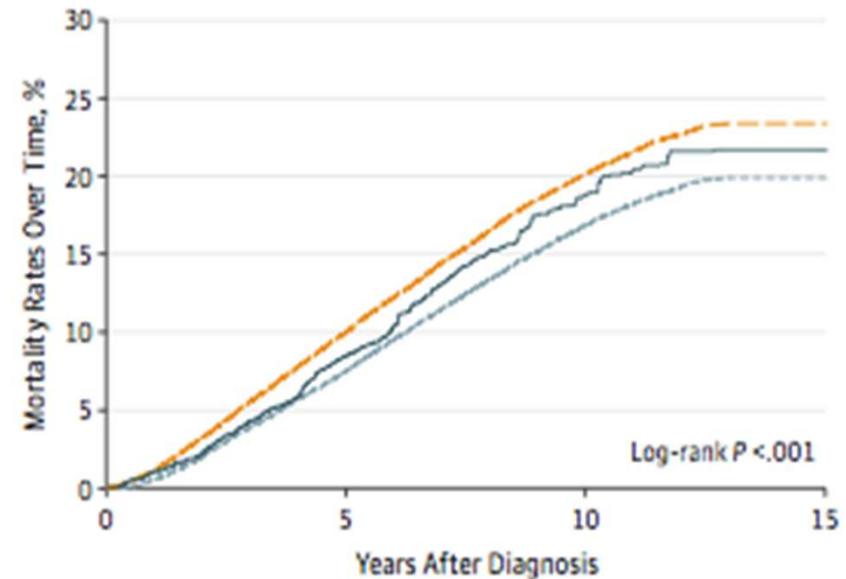
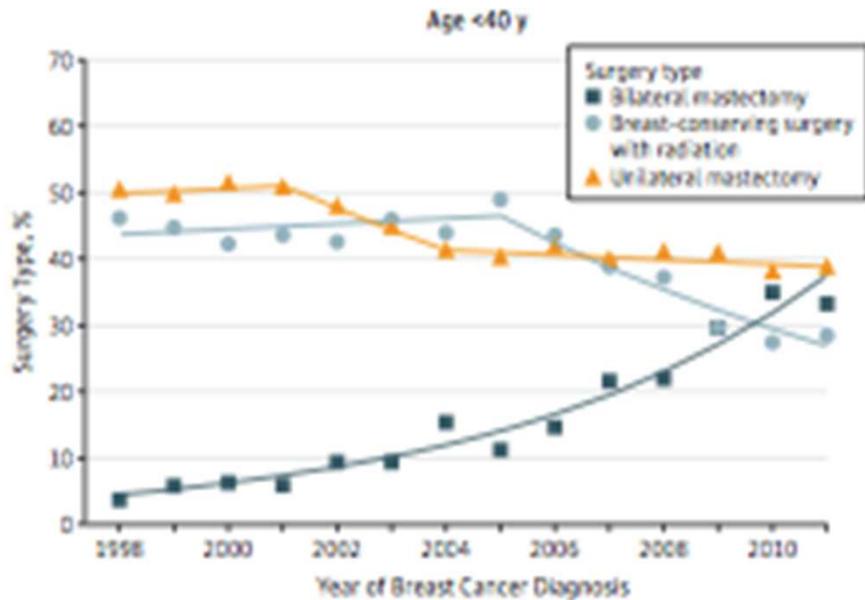
Original Investigation

Use of and Mortality After Bilateral Mastectomy Compared With Other Surgical Treatments for Breast Cancer in California, 1998-2011

Allison W. Kurian, MD, MSc; Daphne Y. Lichtensztajn, MD, MPH; Theresa H. M. Keegan, PhD; David O. Nelson, PhD; Christina A. Clarke, PhD; Scarlett L. Gomez, PhD

JAMA. 2014;312(9):902-914. doi:10.1001/jama.2014.10707

N=189 734 pts



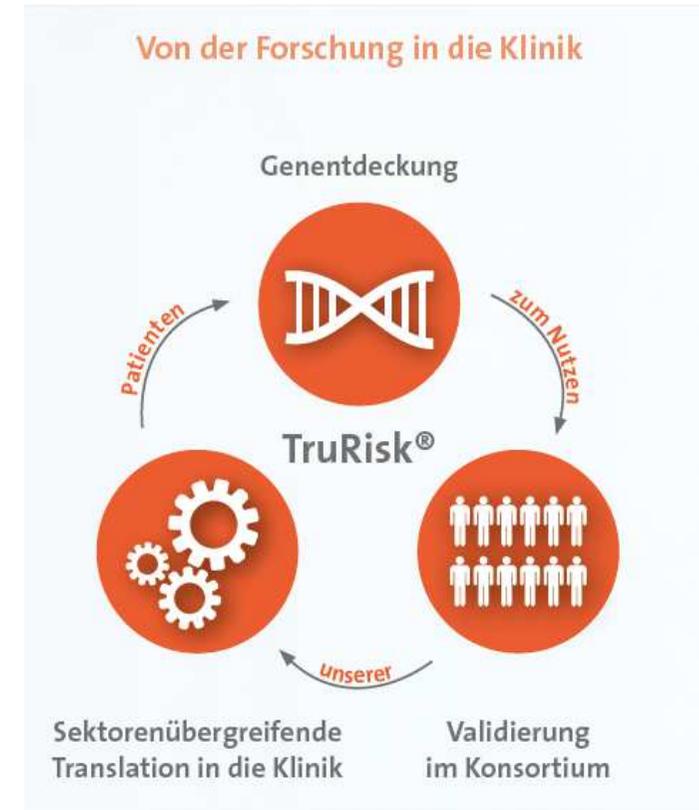
- Stark ansteigender Wunsch nach prophylaktischer Mastektomie (auch in D)
- Kein Einfluss der Operation auf das Überleben der Patientinnen

TruRisk[®] v2.0 Panel – “core genes”

Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs seit 2/2015; v3.0 in Vorbereitung

ATM	BRCA1	BRCA2	CDH1	CHEK2	NBN	PALB2	RAD51C
RAD51D	TP53	MLH1	MSH2	MSH6	MS2	BRIP1	BARD1
FAM175A	FANCM	MRE11A	MUTYH	PPM1D	PTEN	RAD50	RINT1
STK11	XRCC2	FANCA	FANCL	ERCC2	GPRC5A	PIK3CA	MAP3K1
MYCT1	SMARCA4						

- „core genes“
- Lynch/HNPCC
- Gene in der Validierung (BRIDGES, PERSPECTIVE)



Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen



Was wissen wir über die neuen Gene?

(maximal „Odds Ratios“ aus Fall-/Kontrollstudien = LoE 3)



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.
Guidelines Breast
Version 2016.1

Oxford Levels of Evidence (LOE)

LOE	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis
1a	Systematic review (with homogeneity) of randomised controlled trials	Systematic review (with homogeneity) of inception cohort studies; clinical decision rule validated in different populations
1b	Individual randomised controlled trials (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with $\geq 80\%$ follow-up; clinical decision rule validated in a single population
1c	All or none	All or none case-series
2a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies	Systematic review (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in randomised controlled trials
2b	Individual cohort study (including low quality randomised controlled trials; e.g., $<80\%$ follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in a randomised controlled trials; Derivation of clinical decision rule or validated on split-sample only
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research
3a	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies	
3b	Individual Case-Control Study	
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

3fach erhöhtes Risiko:

Wann?
Welcher Subtyp?
Welche Prognose?

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Befund zur Zweitmeinung in unserem Zentrum: Ein Beispiel für Überprävention (durch nicht-indizierten prophylaktischen Eingriff)

Befundmittlung

Sehr geehrte Frau [REDACTED] im Rahmen der humangenetischen Beratung vom 22.06.2015 wurde bei Ihnen eine molekulargenetische Untersuchung zur Abklärung der Verdachtsdiagnose Familiärer Brustkrebs veranlasst. Zur ausführlichen Vorgeschichte und Familienanamnese möchten wir auf unser Gutachten vom 09.07.2015 verweisen. Das Ergebnis dieser Untersuchung besprachen wir mit Ihnen bereits am 12.11.2015 in einem erneuten persönlichen Gespräch.

Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung vom 21.09.2015

Bei Ihnen, Frau [REDACTED], wurde im **PALB2-Gen** die pathogene Mutation c.172_175delTTGT, p.Gln60Argfs*7 heterozygot nachgewiesen. In den Genen BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51C, RAD51D und BRIP1 wurde keine Mutation gefunden (siehe auch Teilbefund vom 27.07.2015).

Datum: 18.01.2016

Gutachten

zur Vorlage bei der Krankenkasse

Sehr geehrte Damen und Herren,

Nach ausführlicher Interdisziplinärer Beratung und Untersuchung durch Gynäkologen Humangenetiker und Psychologen empfehlen wir der Patientin bei einem deutlich erhöhten, familiär bedingtem Brust- und Eierstockkrebsrisiko die beidseitige prophylaktische Ovariectomie und beidseitige Mastektomie. Diese Empfehlung folgt den Richtlinien des Konsortiums für hereditäre mamma- und Ovarialkarzinome. Wir bitten Sie darum Frau [REDACTED] gegenüber die Kostenübernahme zu erklären.

2. Konsensuskonferenz Dt. Konsortium – moderate Risikogene (11/2017)

Gen	<i>PALB2 (FANCM)</i>	<i>PTEN</i>	<i>RAD51C (FANCO) und RAD51D</i>	<i>TP53</i>
Risiko (MK, OK)	MK: moderat-hoch, OR 4-7 fach ¹⁰⁻¹² altersabh. Risiko ⁹ , Geburtenkohorteneffekt ⁹	Familien mit Cowden-Syndrom: Hoch für MK ⁵³⁻⁵⁶	MK ^{41,42} : n.b. OK: moderat	LFS-/LFLS-Familien ^d , mutiert bis 8% bei early onset MK ⁴⁸⁻⁵¹ , bis 20% <i>de novo</i> Mutationsrate ^{46,52}
Lebenszeitrisiko (MK, OK)	MK: >30% ⁹ OK: n.b. ^{9,13}	Krebs allg. und MK bis 85% ⁵²⁻⁵⁴ OK: nicht erhöht	MK: n.b. OK: ca. 10% ^{41,42}	Krebs allg. >90% ⁴⁵⁻⁴⁷ (w) ca. 70% ⁴⁵⁻⁴⁷ (m) OK: n.b.
Assoziierte Syndrome	Fanconi-Anämie ¹⁷ autosomal rezessiv	Cowden-Syndrom ⁵³ autosomal dominant	Fanconi-Anäm. <i>RAD51C</i> ⁴³ autosomal rezessiv	Li-Fraumeni Syndrom ⁴⁴ autosomal dominant
Intensivierte Früherkennung Mamma	Ja	Ja	Ja	Ja
Prophylaktische MTX	Einzelfallentscheidung ^a	Einzelfallentscheidung ^a	derzeit nein	Einzelfallentscheidung ^a
Prophylaktische AE	derzeit nein	derzeit nein	Ja, nach der Menopause bzw. 5 Jahre vor frühestem Erkrankungsalter	derzeit nein
Prädiktive Testung	Ja	Ja	Ja	Ja
Entlastung	Ja	Ja	Ja, bzgl. OK	Ja, <i>de novo</i> Mutation prüfen
Spez. Therapiekonsequenzen	derzeit keine	derzeit keine	derzeit keine	Ja ^e
Weitere prävent. Maßnahmen	Ja ^c	Ja ^c	Nein	Ja ^c

LFS / LFLS: Li-Fraumeni / Li-Fraumeni like Syndrome; w: weiblich; m: männlich

^dMK ist häufigster Tumor bei Anlageträgerinnen^{48,49}: bis 6-fach. Nicht ausreichende Penetranz in den jetzt rekrutierten Familien

^eErhöhtes Risiko für Zweitkarzinome im Strahlenfeld, daher Radiotherapie im Therapiekonzept des Mammakarzinoms vorsichtig abwägen.

<https://familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/konsensusempfehlung/>

Konkurrierende Risiken: assoziierte Tumoren

Tumoren	ATM	BRCA1	BRCA2	CDH1	CHEK2	PALB2	PTEN	RAD51C	RAD51D	TP53
Pankreas	◆	◆	◆		◆	◆				
Lymphom	◆									◆
Leukämie	◆									◆
Mamma	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆			◆
Ovar		◆	◆					◆	◆	◆
Magen				◆						◆
Prostata		◆	◆	◆	◆					
Darm					◆					◆
Schilddrüse							◆			
Endometrium							◆			
Nebenniere										◆
Knochen/Weichgewebe										◆
Hirn										◆

Infobox zu Tab. 1: Auftreten assoziierter Tumoren bei Vorliegen einer pathogenen Mutation in den „Core“-Genen des [TruRisk®](#) Panels

Contralateral Breast Cancer Risk in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers

From the Center of Familial Breast and Ovarian Cancer, Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Cologne, Cologne; Institute of Medical Informatics, Statistics and

Monika K. Graeser, Christoph Engel, Kerstin Rhiem, Dorothea Gadzicki, Ulrich Bick, Karin Kast, Ursula G. Froster, Bettina Schlehe, Astrid Bechtold, Norbert Arnold, Sabine Preisler-Adams, Carolin Nestle-Kraemling, Mohammad Zaino, Markus Loeffler, Marion Kiechle, Alfons Meindl, Dominic Varga, and Rita K. Schmutzler

Table 2. Cumulative Risks and 95% CIs for Contralateral Breast Cancer Depending on Age at First Breast Cancer Observed in Relatives of Index Patients

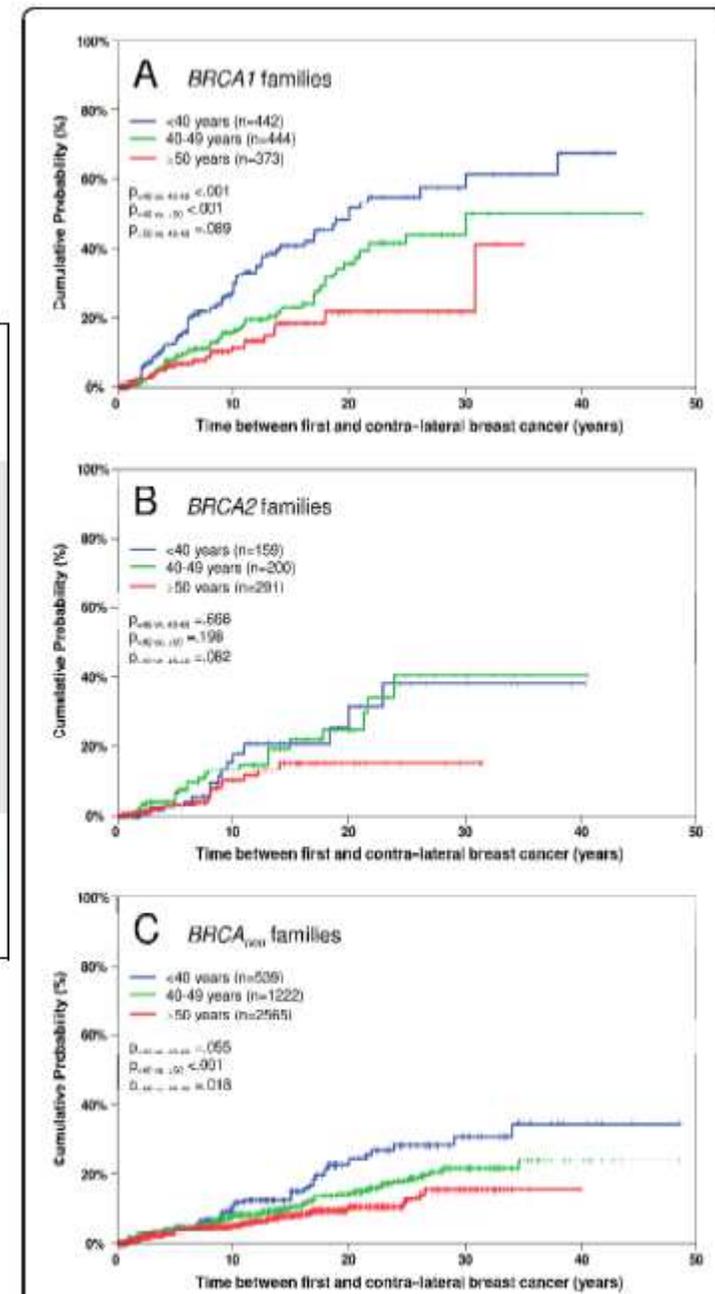
Evaluation Time After First Breast Cancer According to Age	Risk by Mutation Group					
	<i>BRCA1</i> (n = 675)		<i>BRCA2</i> (n = 367)		Total (N = 1,042)	
	Cumulative Risk	95% CI	Cumulative Risk	95% CI	Cumulative Risk	95% CI
Age at first breast cancer, years						
< 40						
	n = 282		n = 97		n = 379	
5 years	14.2	9.1 to 19.3	3.8	0.0 to 8.9	11.7	7.6 to 15.8
10 years	30.7	22.7 to 38.7	20.7	6.4 to 35.0	28.3	21.2 to 35.4
15 years	42.6	32.4 to 52.8	20.7	6.4 to 35.0	37.8	29.0 to 46.6
25 years	62.9	50.4 to 75.4	63.0	32.8 to 93.2	62.5	50.5 to 74.5
40-50						
	n = 218		n = 122		n = 338	
5 years	7.3	3.0 to 11.6	7.9	2.2 to 13.6	7.5	4.2 to 10.8
10 years	10.6	5.1 to 16.1	12.8	5.2 to 20.4	11.5	7.0 to 16.0
15 years	17.7	9.3 to 26.1	18.9	8.1 to 29.7	18.2	11.5 to 24.9
25 years	43.7	24.9 to 62.5	48.8	22.7 to 74.9	45.4	30.1 to 60.7
> 50						
	n = 177		n = 148		n = 325	
5 years	7.9	2.8 to 13.0	3.1	0.0 to 6.6	5.5	2.4 to 8.6
10 years	7.9	2.8 to 13.0	9.2	1.8 to 16.6	8.4	4.1 to 12.7
15 years	13.4	4.6 to 22.2	16.7	1.0 to 32.4	14.5	6.5 to 22.5
25 years	19.6	5.3 to 33.9	16.7	1.0 to 32.4	19.5	7.3 to 31.7
Overall						
5 years	10.3	7.4 to 13.2	4.9	2.2 to 7.6	8.4	6.2 to 10.6
10 years	18.5	14.2 to 22.8	13.2	7.9 to 18.5	16.8	13.3 to 19.9
15 years	27.3	21.4 to 33.2	17.7	10.4 to 25.0	24.0	19.5 to 28.5
25 years	48.1	38.3 to 57.9	47.1	28.9 to 65.3	47.4	38.8 to 56.0

RESEARCH ARTICLE

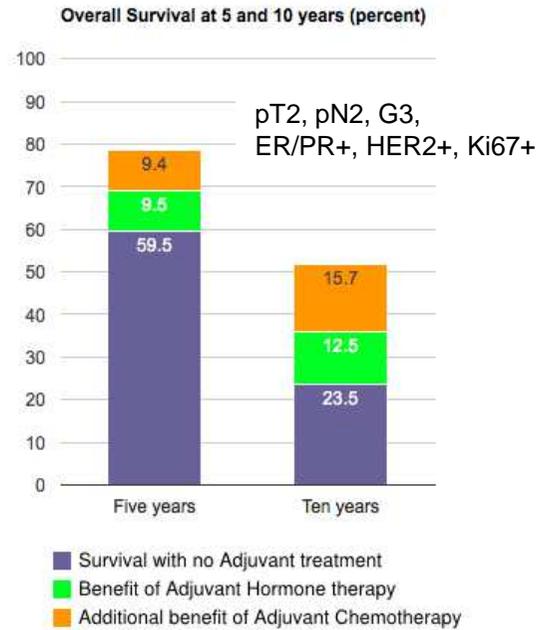
Open Access

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

Kerstin Rhiem¹¹, Christoph Engel²¹, Monika Graeser¹, Silke Zachariae², Karin Kast³, Marion Kiechle⁴, Nina Ditsch⁵, Wolfgang Janni⁶, Christoph Mundhenke⁷, Michael Golatta⁸, Dominic Varga⁹, Sabine Preisler-Adams¹⁰, Tilman Heinrich¹¹, Ulrich Bick¹², Dorothea Gadzicki¹³, Susanne Briest¹⁴, Alfons Meindl⁴ and Rita K Schmutzler^{1*}



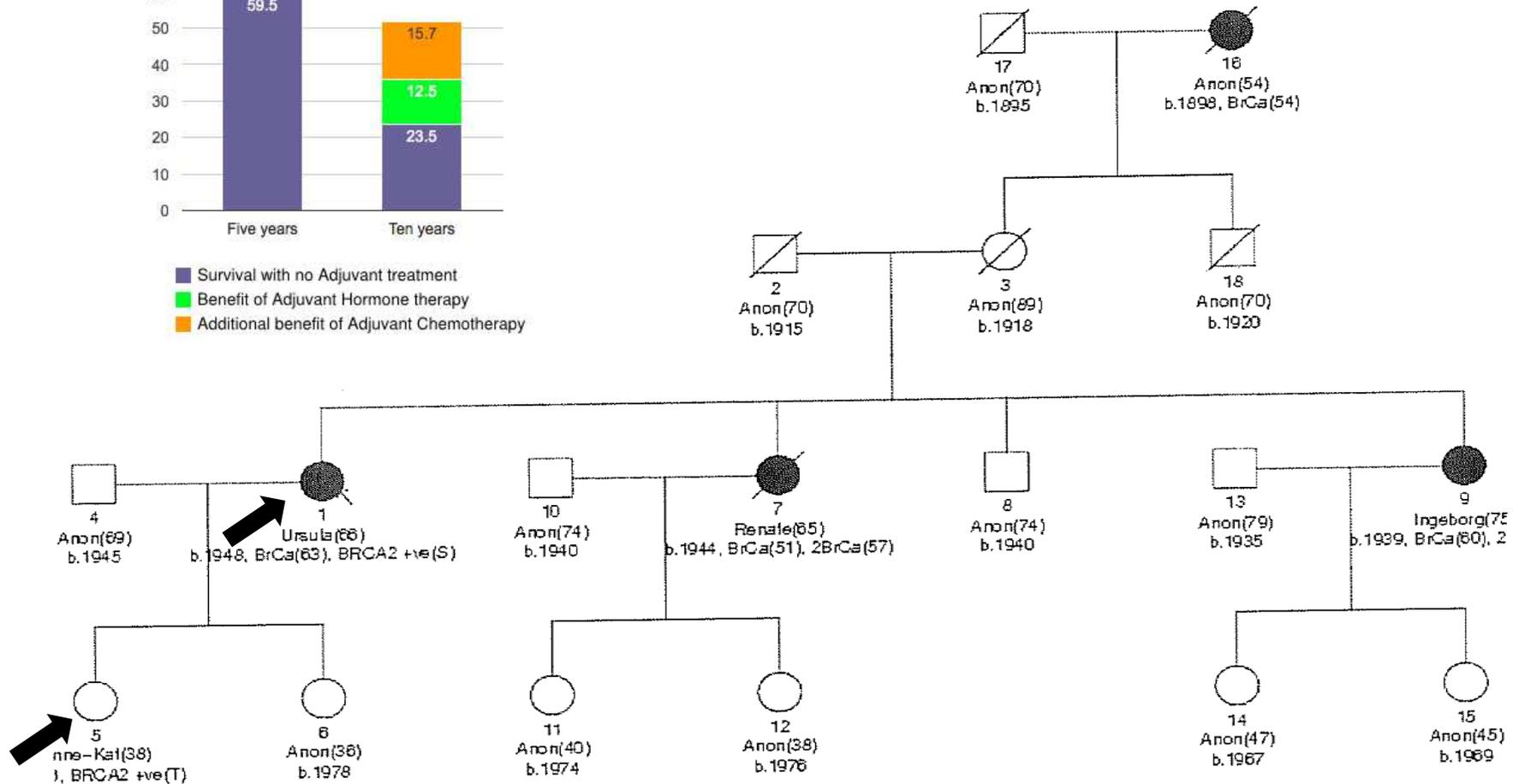
Konkurrierendes Risiko: Die Krankheitsprognose



Risikokommunikation:

- Absolute Risiken
- Überschaubare Zeiträume

z.B. Boadicea



Outcome of diagnostic sequencing comes in three flavours



Not pathogenic



VUS



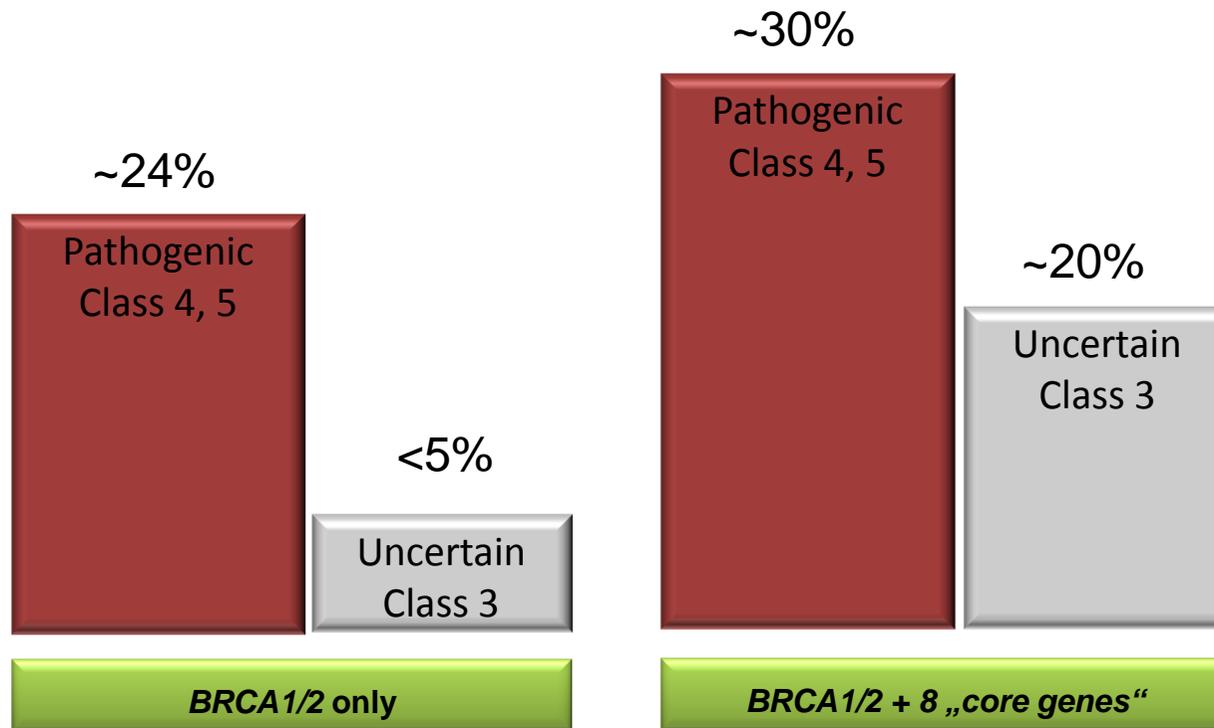
Pathogenic

A story about: “The Good, the Bad and the Unknown”

Spurdle et al., Hum Mut 2012;33:2-7

Herausforderung: unklare genetische Varianten
(VUS)

Die Genpanelanalyse unter Einbezug “neuer Gene” erhöht die Rate unklarer genetischer Varianten
 (z.B. 10 Kerngene erhöht die VUS-Rate auf 20%)

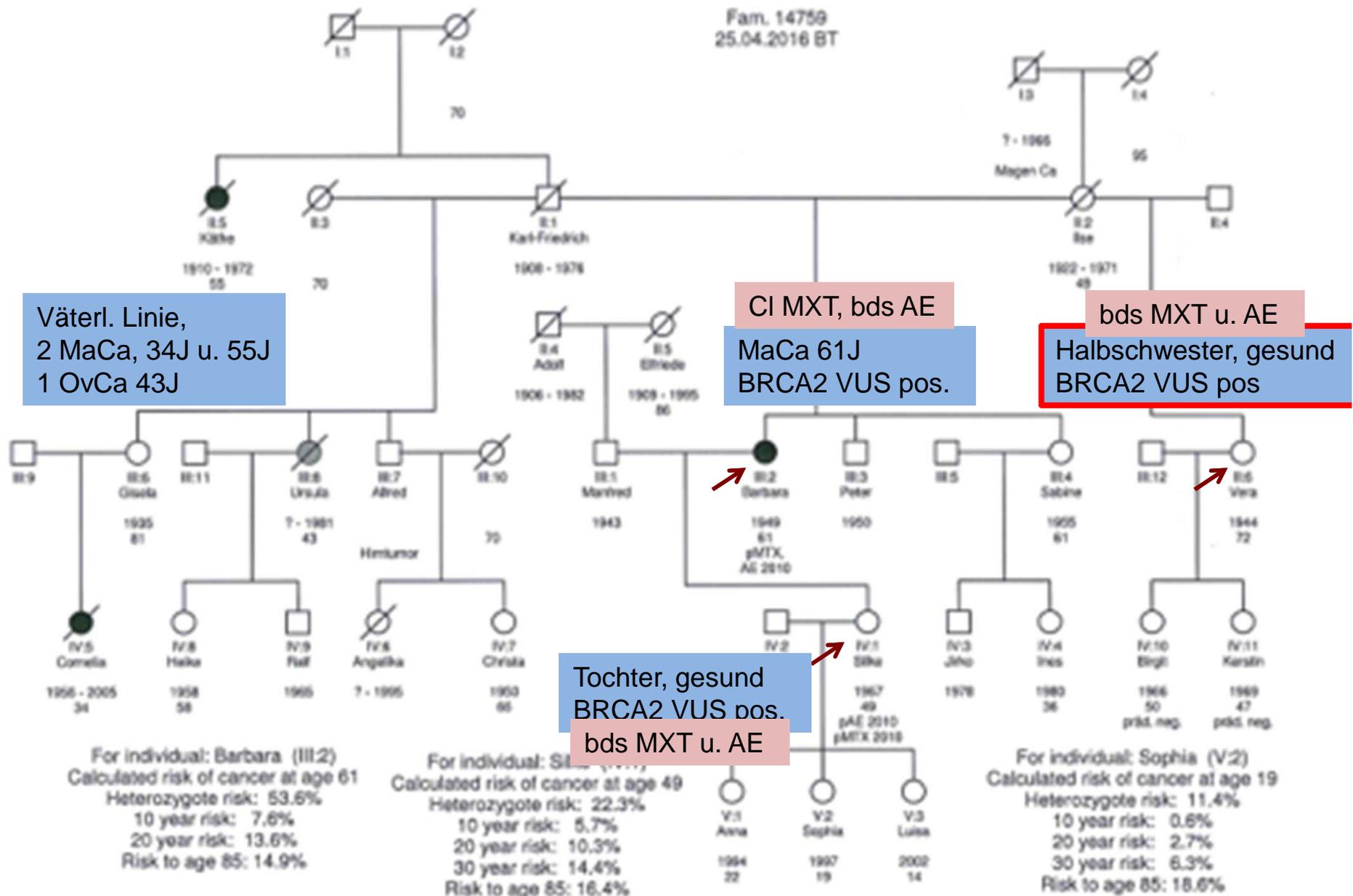


20% der getesteten Personen erhalten ein unklares Ergebnis

gene	% VUS report
ATM	6.0
CHEK2	3.4
(NBN)	(1.8)
PALB2	1.6
RAD51C	1.5
CDH1	1.4
TP53	0.7
RAD51D	0.4
	15.0 (16.8)

VUS prevalences based on the analysis of 6,179 familial index cases

Fehlerhafte Beurteilung der genetischen Variante führt zu unnötigen und folgenreichen prophylaktischen Operationen



Etablierung eines transsektoralen Zweitmeinungskonzeptes zur Vermeidung von Überprävention (nicht indizierter Mastektomien) bei Frauen mit einer erblichen Belastung

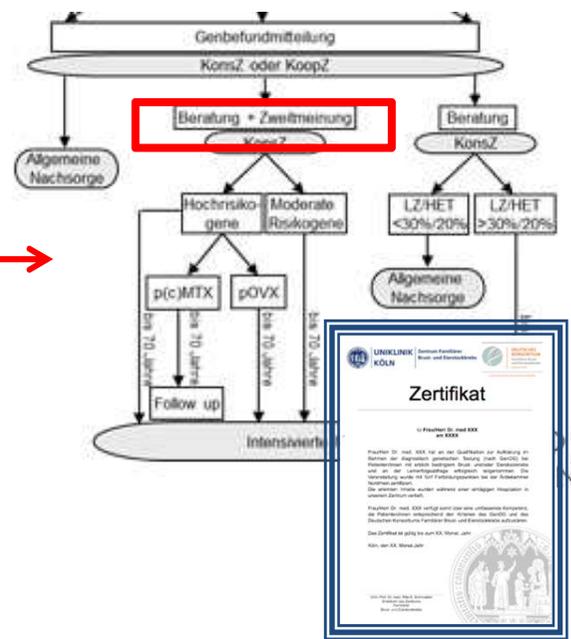


1. Fundierte Datenerhebung (Zweit)karzinomrisiko
2. Basis für evidenzbasierte Empfehlungen zum operativen Vorgehen
3. Benchmark der Checkliste zur Erhebung des erblichen Risikos (Bedarfserhebung: 30%!)
4. Implementierung der Empfehlungen in Leitlinien

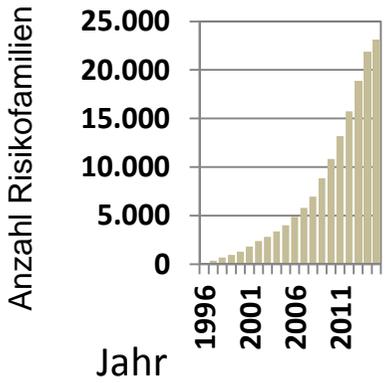
4. Gründung des Netzwerks kooperierender zertifizierter Zentren NRW 2015



5. Zweitmeinungskonzept und Qualifikationstraining werden entwickelt und implementiert



8. Steigende Anzahl Patientinnen, die im Rahmen des Konzeptes betreut werden und bei denen eine fehlindizierte Operation vermieden wird.



7. Transsectorale Verträge inkl. Zweitmeinung und Qualifikationstraining werden nach § 140a SGB V mit den Krankenkassen abgeschlossen

- TruRisk®-Genpanel
- Experten-Boards
- Recall (VUS)
- Wiss. Projekte zur Risikokommunikation/ Entscheidungsfindung