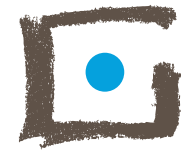


HIRSLANDEN

KLINIK IM PARK

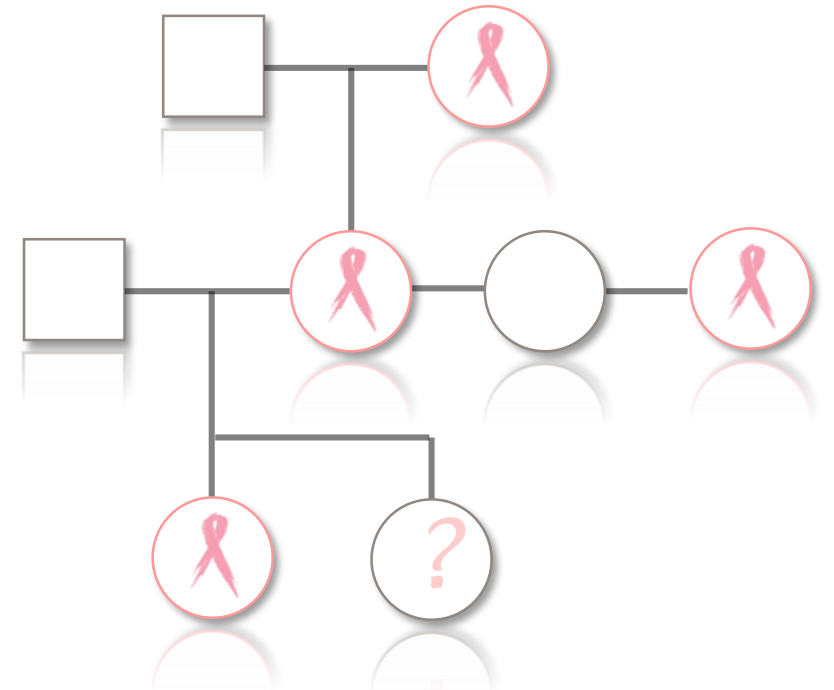


VORBEUGUNG VON BRUSTKREBS - WAS KANN ICH TUN UND WELCHE ROLLE SPIELEN DIE GENE?

DR. MED. JULIA TALIMI-SCHNABEL

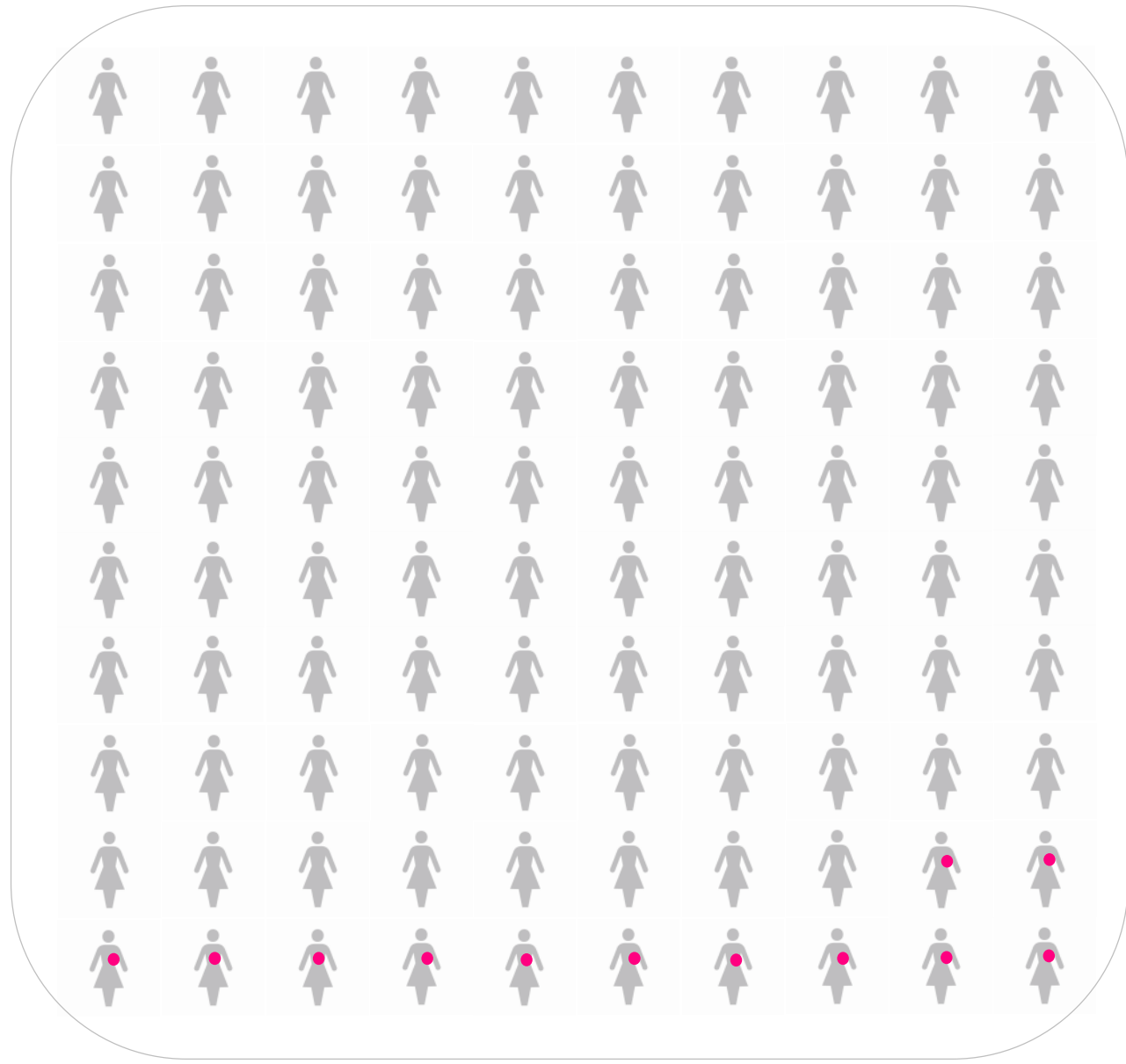
MITTWOCH, 05. OKTOBER 2022

1.



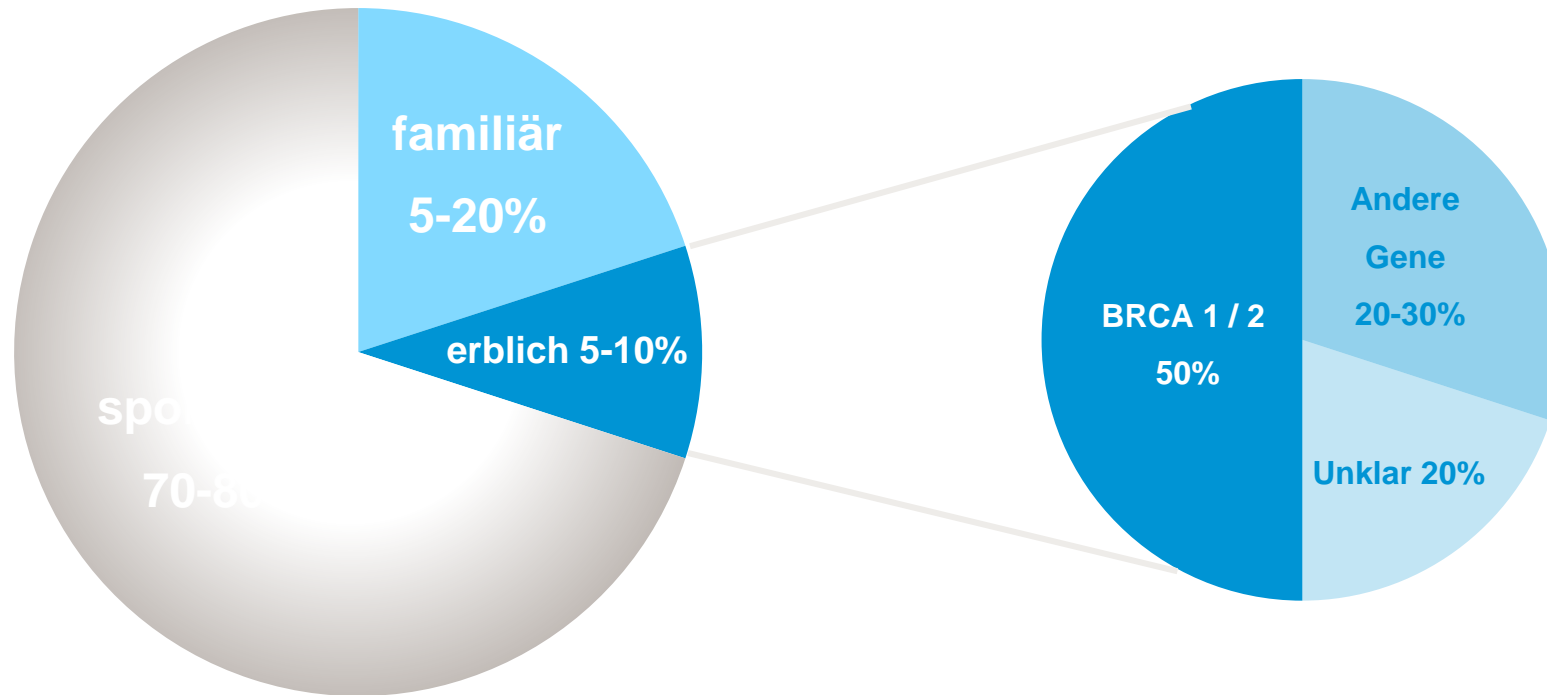
INHALTE

- Risikogruppen
- Die Gene spielen eine Rolle – Chance für Prävention und Prophylaxe
- Welche Risiken bergen Mutationen in Brustkrebsgenen?
- Für wer macht eine genetische Testung Sinn?
- Ablauf einer Testung und weiteres Vorgehen je nach Resultat



- 6300 Mammakarzinome / Jahr in der CH
- Anteil an allen Krebs-Neuerkrankungen pro Jahr 32%
- Todesfälle pro Jahr 1'400
- Anteil an allen Krebs-Todesfällen pro Jahr 18%

GENETISCHE URSACHEN







RISIKO FÜR BRUSTKREBS

Niedrig	Moderat	Hoch
< 17 %	17 – 29%	> 30%
<ul style="list-style-type: none">• keine familiäre Brustkrebsbelastung• Kein Brustkrebs in der Vorgeschichte• keine Biopsien mit Zellveränderungen	<ul style="list-style-type: none">• Brustkrebs in der Familie• Vorgeschichte bezüglich Brust-Biopsien mit Zellveränderungen• Hohe Brustdichte	<ul style="list-style-type: none">• BRCA1/2 Mutation• Genmutation in anderem hochpenetranten Genen• Hochpositive FA und statistischem Lebenszeitrisiko von > 30%• Thoraxwand Bestrahlung in der Kindheit / Jugend

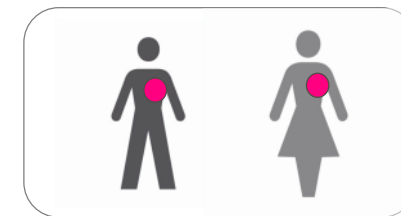
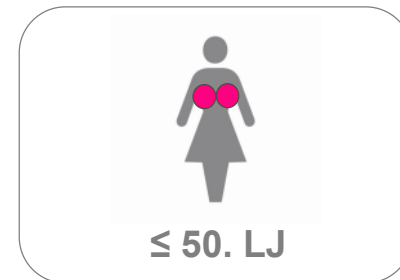
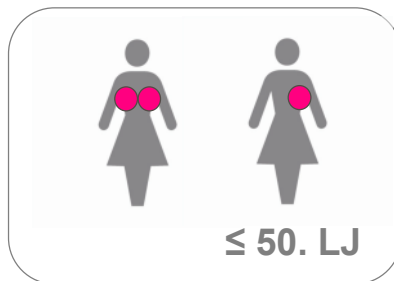
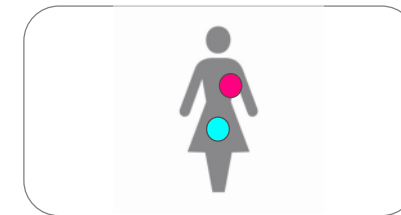
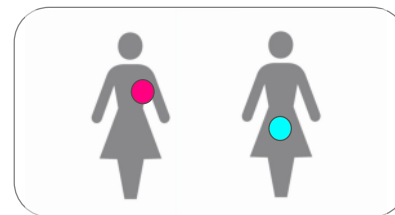
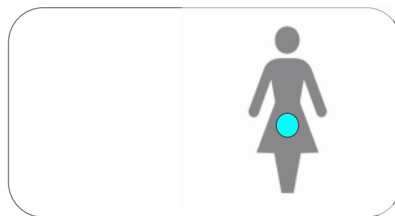
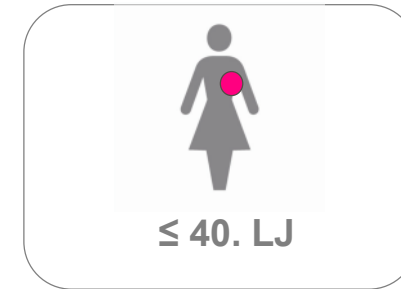
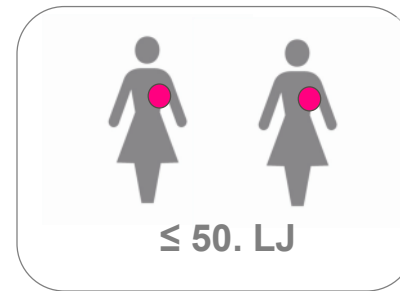
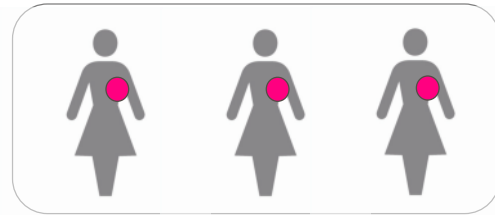
DIE BRUSTKREBS-GENE BRCA 1 / 2 (BREAST CANCER 1 / 2)

- Hohes Erkrankungsrisiko für Brust- und Eierstockkrebs
 - Lebenszeitrisiko Brust: 60 - 80 %
 - Lebenszeitrisiko Eierstock 20 - 40 %
- Junges Alter
- Ungünstigere Tumorbiologie
- Andere Krebsarten: männlicher Brustkrebs, Prostata, Bauchspeicheldrüse
- Vererbungsrisiko: 50%

GENETISCHE BERATUNG

- Bei bekannter Mutation in der Familie
- bei erhöhtem persönlichen bzw. familiärem Risiko
persönliche (Indexpatientin) oder Familiäre (Ratsuchende) Risikokonstellation
 - Mutationswahrscheinlichkeit $\geq 10\%$
- Stammbaumanalyse zur Risikoabschätzung
- Ausführliche genetische und psychologische Beratung vor Testung
Konsequenzen, Präventive und therapeutische Optionen sollte vorab besprochen werden
Unklare Testergebnisse! Unsicherheit und Ängste!

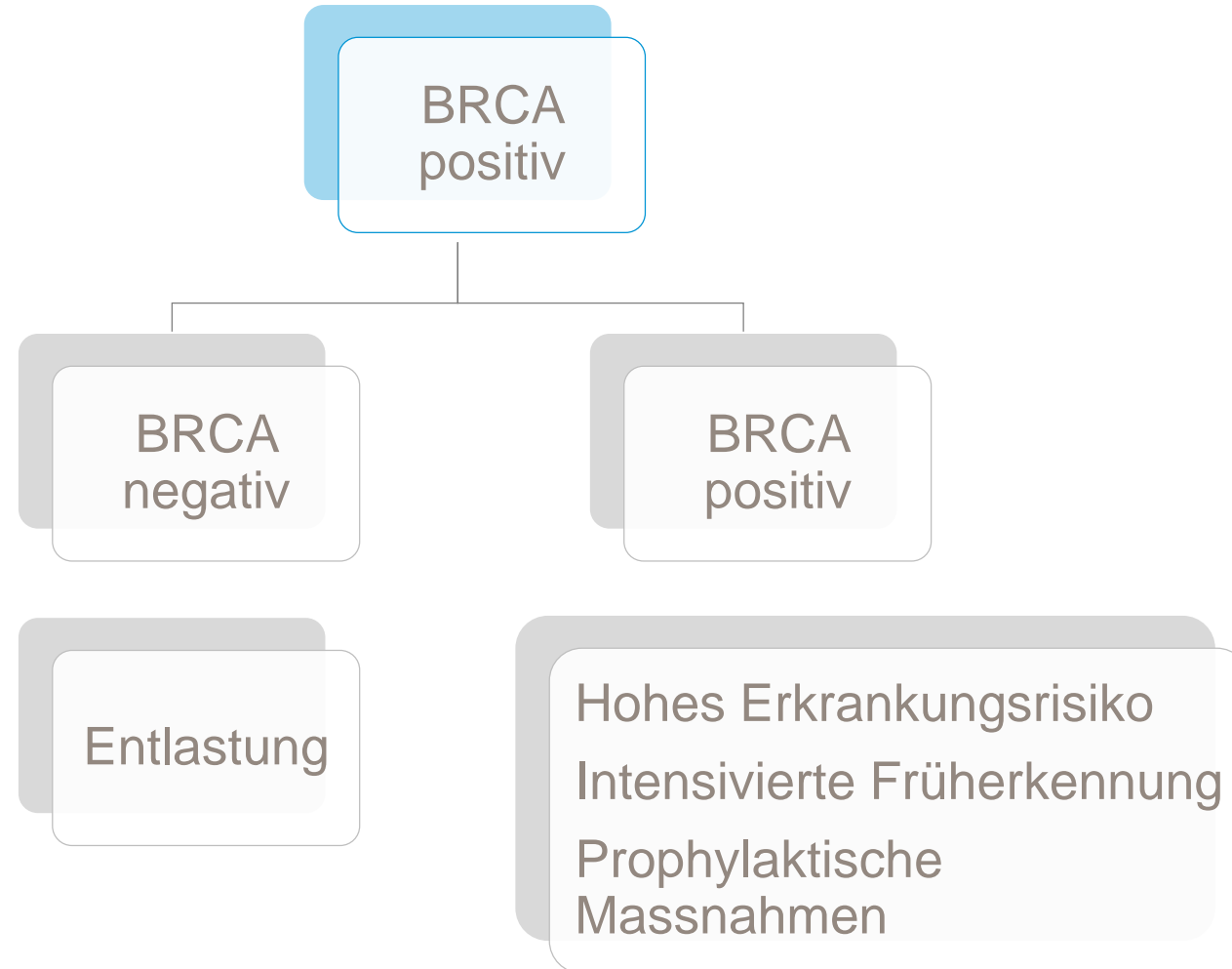
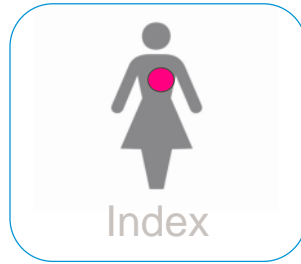
ERHÖHTES RISIKO FÜR EINE MUTATION?



GENETISCHE TESTUNG

- Beratung und Aufklärung
- BRCA oder Gen-Panel?
- Kostengutsprache bei der Krankenkasse
- Blutentnahme
- Resultate 2-4 Wochen
- Erneute Besprechung

RESULTATE



VORGEHEN BEI ERHÖHTEM RISIKO

Individuelles absolutes Risiko und Bedürfnisse der Patientin berücksichtigen !!

- Erkrankungswahrscheinlichkeit ist abhängig

- Mutation
- Alter
- Familiengeschichte
- Lebensstilfaktoren

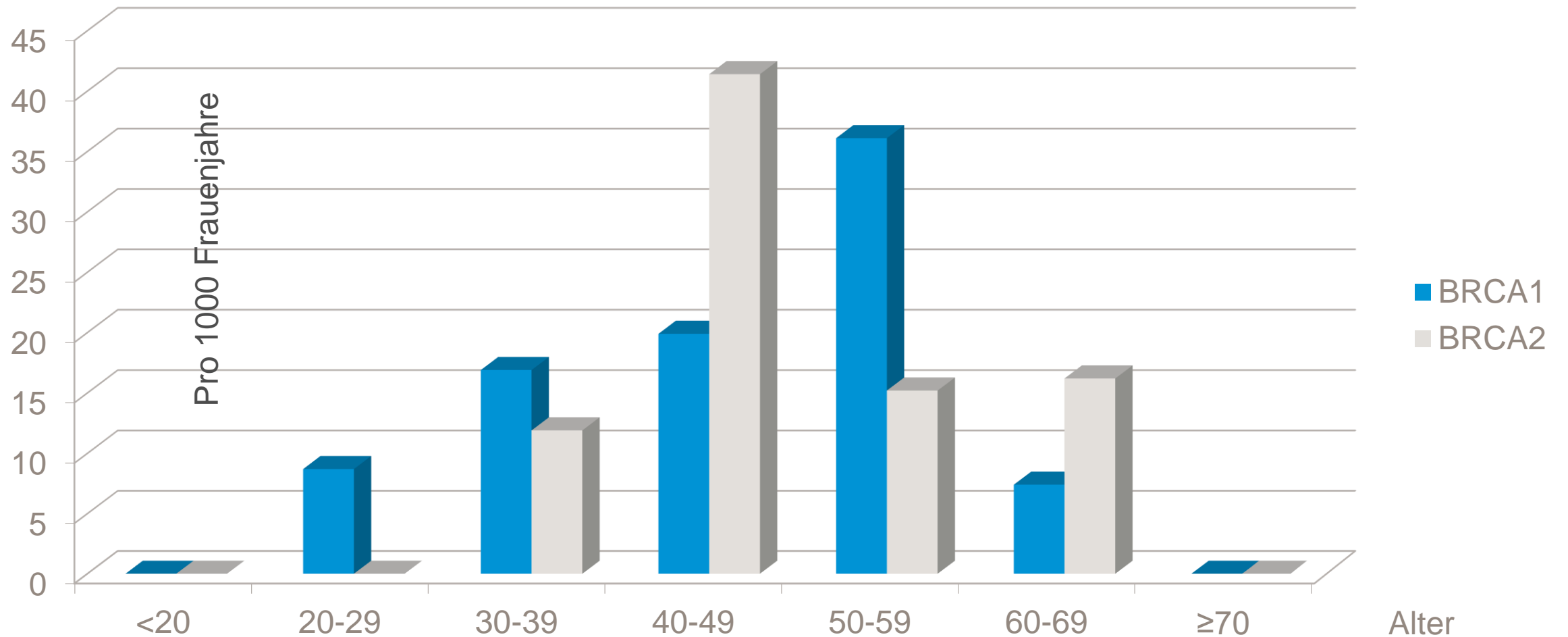
➤ **Intensivierte Vorsorge**

➤ **Risikoreduzierende prophylaktische Operationen**



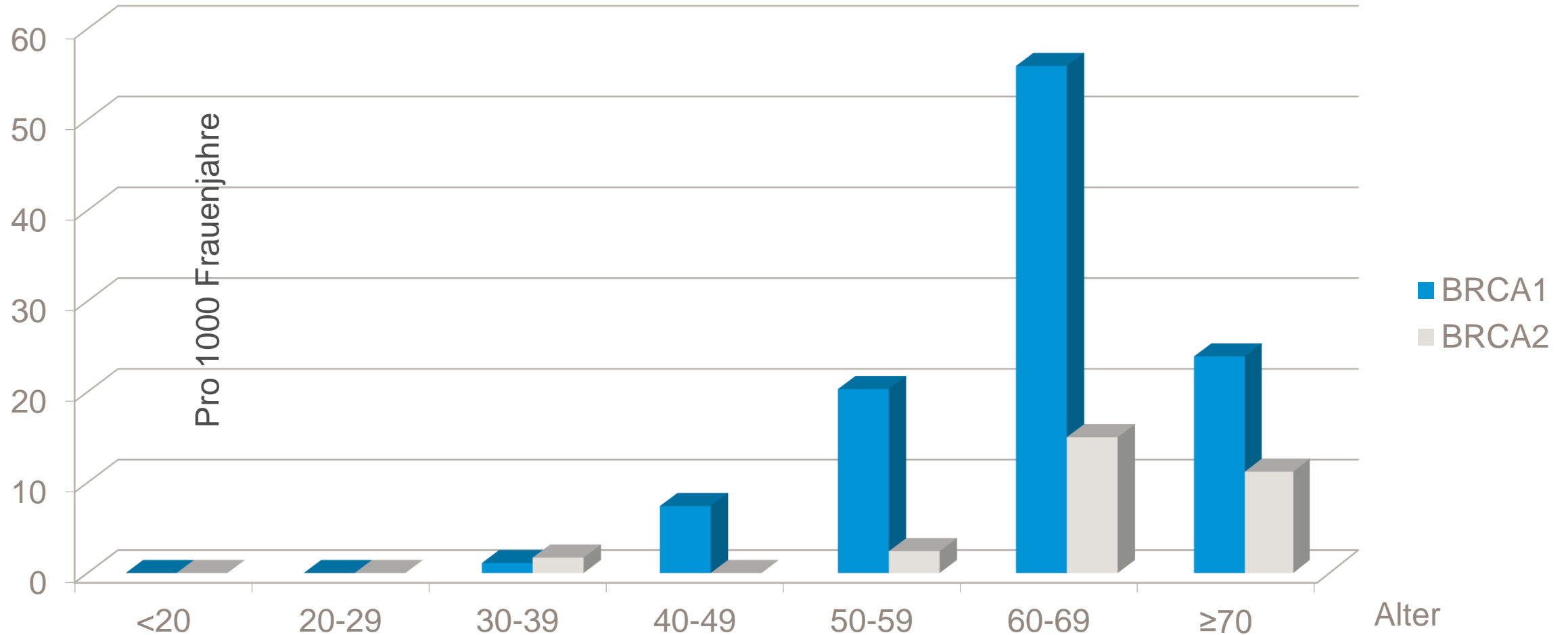
ALTERSABHÄNGIGE ERKRANKUNGSRATEN BEI BRCA MUTATION

Brustkrebs



ALTERSABHÄNGIGE ERKRANKUNGSRATEN BEI BRCA MUTATION

Eierstockkrebs



INTENSIVIERTE FRÜHERKENNUNG

Ärztliche Tast-
untersuchung
alle 6 Monaten
 ≥ 25



Mammografie
jährlich
 $\geq 35-40$



Ultraschall
alle 6 Monaten
 ≥ 25



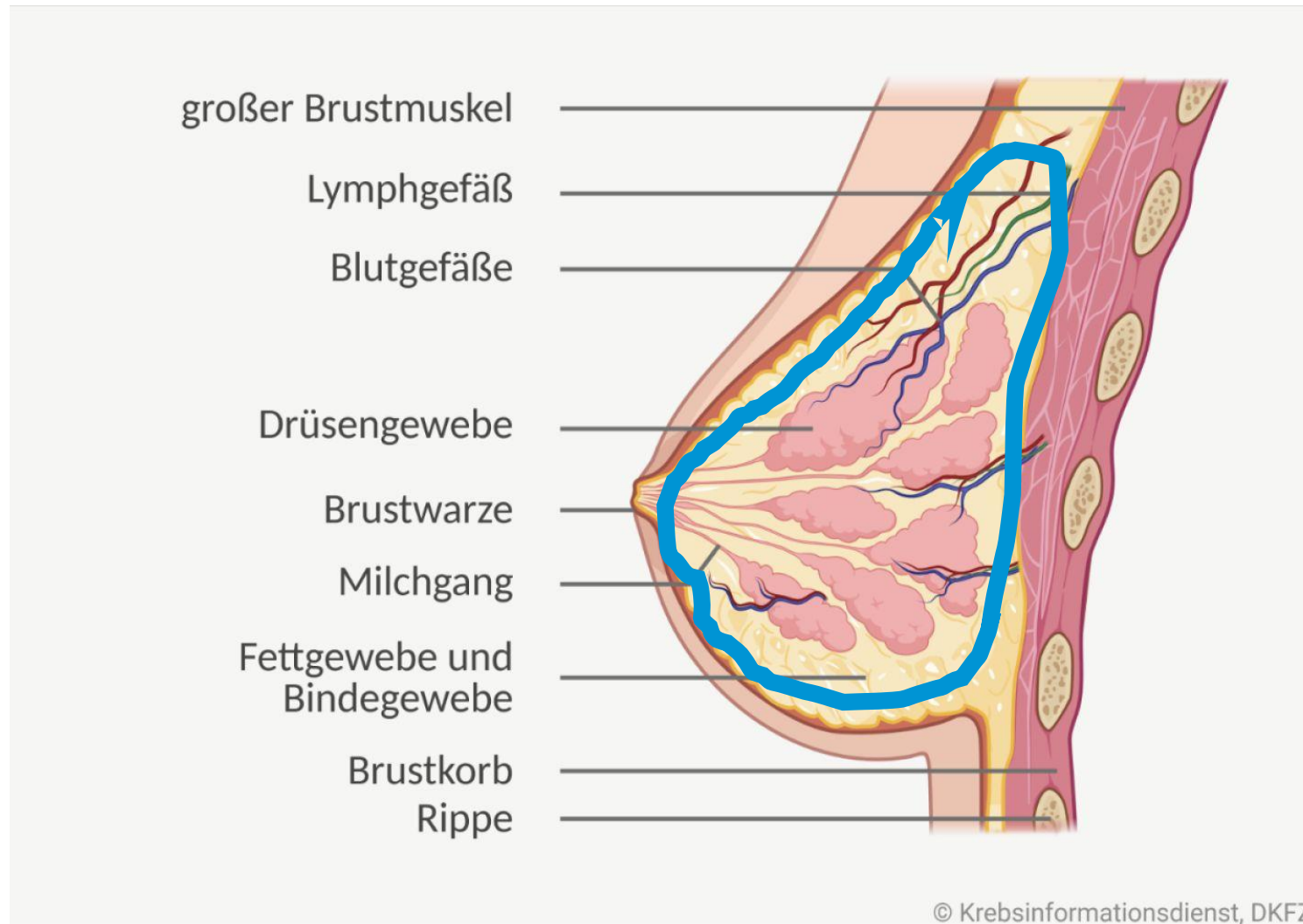
MRI
jährlich
 ≥ 25



PROPHYLAKTISCHE OPERATIONEN

- Beidseitige prophylaktische Brustdrüsenentfernung
 - Senkt Risiko für Brustkrebs > **90 %**
- Beidseitige prophylaktische Eierstock- und Eileitentfernung
 - Reduktion Eierstockkrebs ~ **96%**
 - Reduktion Gesamtmortalität 75%
 - CAVE Zeitpunkt – kompletter Hormonausfall
 - Hormonsubstitution bis 50. LJ empfohlen ohne Steigerung Brustkrebsrisiko

PROPHYLAKTISCHE BRUSTDRÜSENENTFERNUNG



BRUSTWIEDERAUFBAU

Präpektoriale Brustrekonstruktion



Subpektoriale Brustrekonstruktion

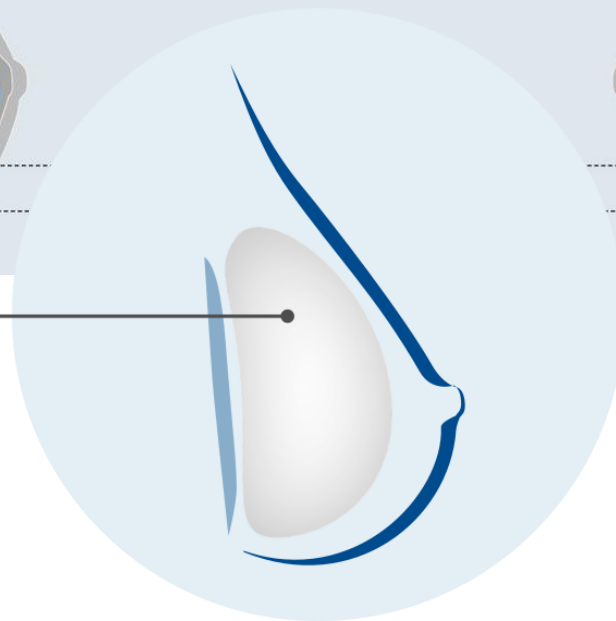


Brustkorb
(Thorax)

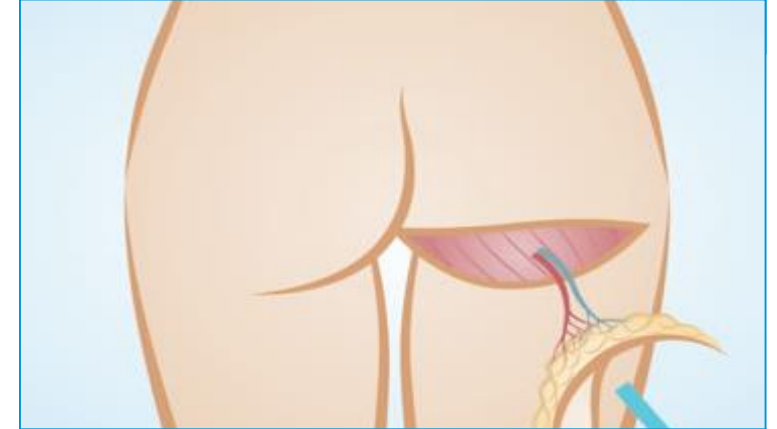
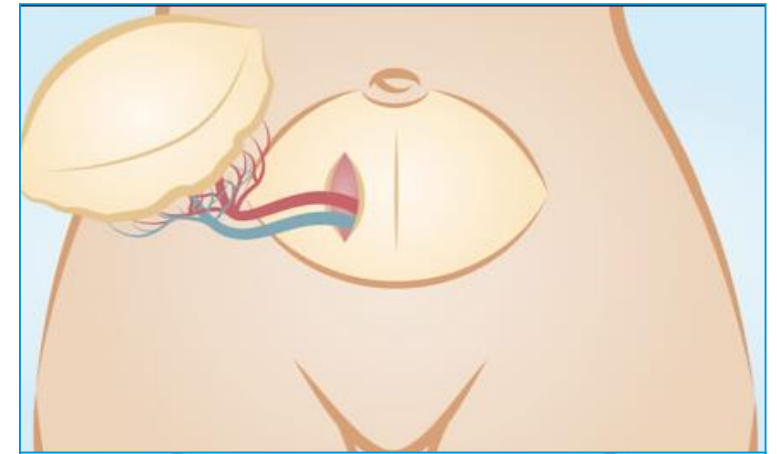
Kleiner Brustmuskel
(Musculus pectoralis minor)

Großer Brustmuskel
(Musculus pectoralis major)

Implantate

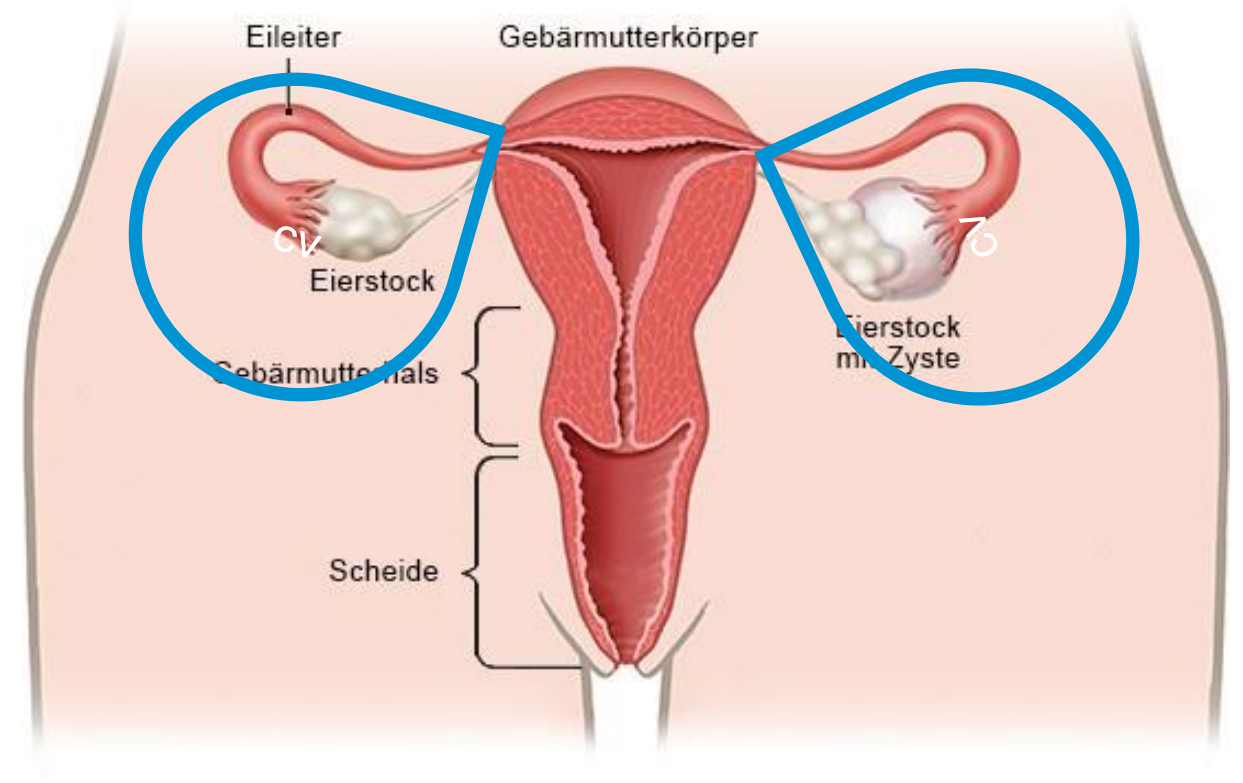
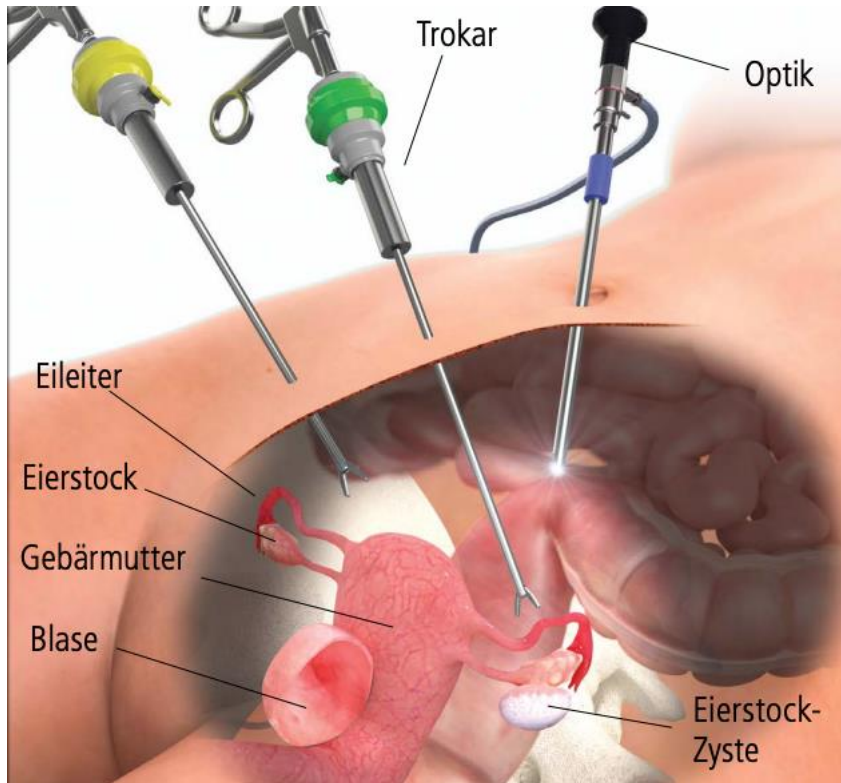


Eigengewebe

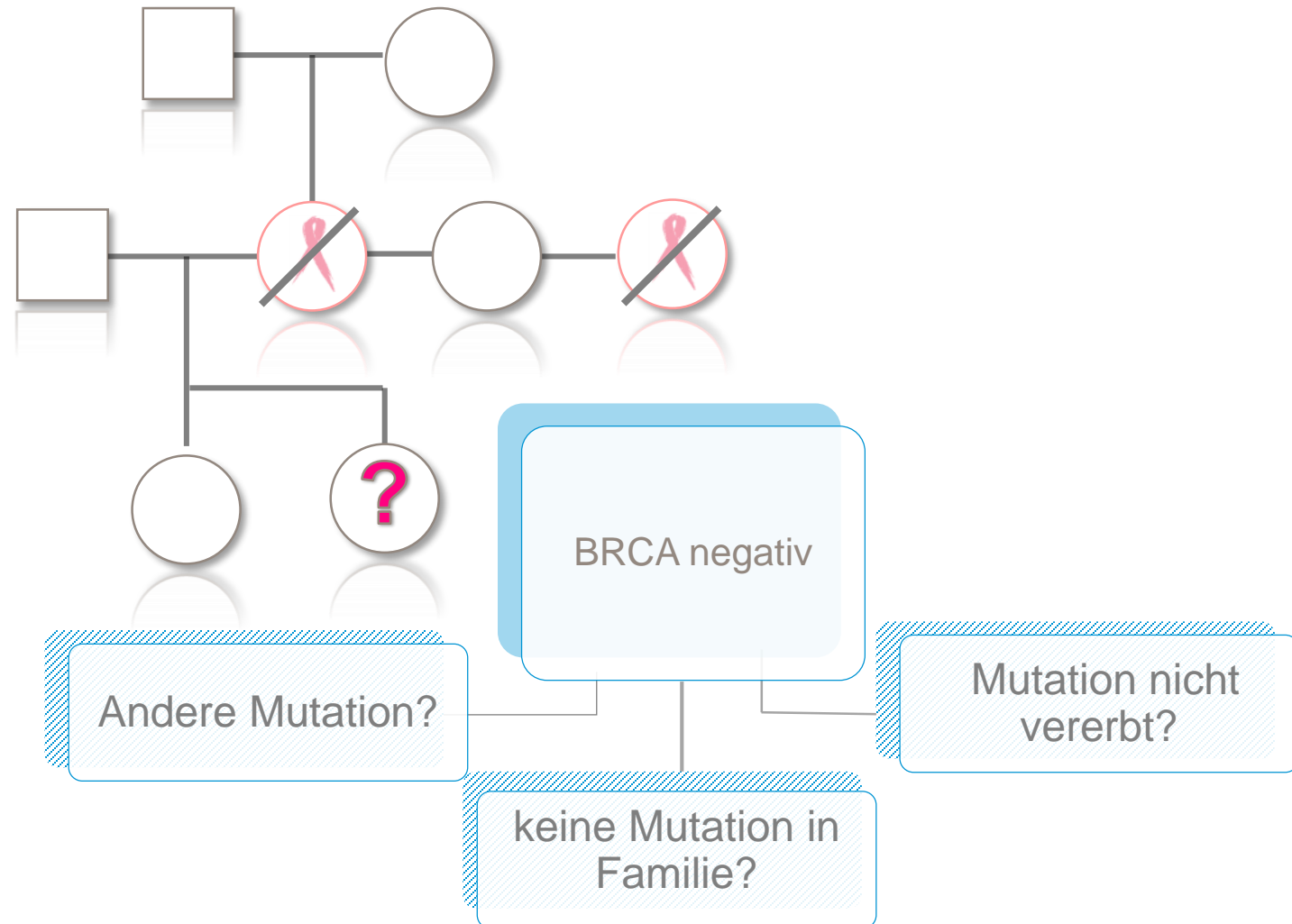
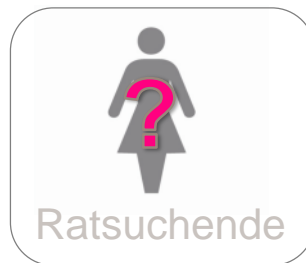
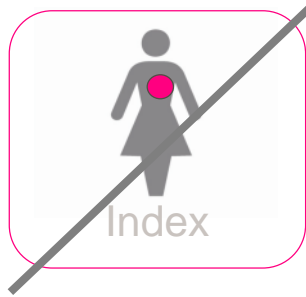


PROPHYLAKTISCHE EIERSTOCK- UND EILEITERENTFERNUNG

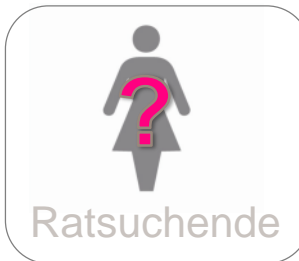
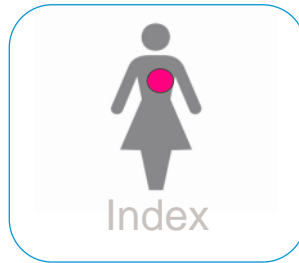
MIT BAUCHSPIEGELUNG (LAPAROSKOPIE)



RESULTATE



RESULTATE



Andere Mutation?

BRCA negativ
=
Non-informativ

**Statistische
Risikoabschätzung
LZR > 30 %**

Hohes Erkrankungsrisiko
Intensivierte Früherkennung
(Prophylaktische Massnahmen)

UMGANG UND VORSORGE BEI ERHÖHTEM RISIKO

Referenzdokument «Überwachungsprotokoll»

zu Artikel 12d Absatz 1 Buchstabe d der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) - Stand 01/2021

Grund für die Überwachung	Alter / Bildgebungsmodalität (MRI = Kernspintomografie, MG = Mammografie)											
	20 - 29		30 - 39		40 - 49		50 - 59		60 - 69		70 - 75	
	MRI	MG	MRI	MG	MRI	MG	MRI	MG	MRI	MG	MRI	MG
Lebenszeitrisiko mässig erhöht (17 – 29%)	kein Screening		kein Screening		-	jährlich	-	jährlich	-	alle 2 Jahre	-	alle 2 Jahre
Lebenszeitrisiko stark erhöht (≥30 %)	kein Screening		jährlich ¹⁾	jährlich ^{2), 3)}	jährlich ¹⁾	jährlich	jährlich ¹⁾	jährlich	alle 2 Jahre ^{1), 4)}	alle 2 Jahre ⁴⁾	-	alle 2 Jahre
BRCA1/2-Mutation	jährlich ab 25 J ⁵⁾	-	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	-	alle 2 Jahre
STK11-Mutation	jährlich ab 25J ⁵⁾	-	jährlich	jährlich ³⁾	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	-	alle 2 Jahre
TP53-Mutation	jährlich	-	jährlich	-	jährlich	-	jährlich	-	jährlich	-	kein Screening	

1) nur bei Brustdichte ACR C oder D

2) Beginn 5 Jahre vor Erstdiagnosealter in der Familie, frühestens jedoch mit 30 Jahren

3) Single-view-Untersuchung erwägen

4) jährlich, falls das Lebenszeitrisiko >30% bleibt oder falls das 10-Jahres-Risiko >8% beträgt

5) Falls das Erstdiagnosealter in der Familie < 30 Jahre war, soll die Überwachung 5 Jahre vor diesem Erstdiagnosealter beginnen

6) frühestens jedoch mit 25 Jahren

LINKS UND INFOS

- Broschüre der Krebsliga



VIELEN DANK





Table 1:

Swiss guideline for referral, risk assessment, genetic counselling and testing of individuals with a suggested cancer predisposition syndrome.

I Carrier testing	Testing of an individual from a family with a known pathogenic variant in <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> or in another gene conferring high or moderate risk for breast and/or ovarian cancer	
II Women with a personal history of breast cancer or ductal carcinoma in situ and one of the following	Age at diagnosis ≤ 40 y (any case) or ≤ 45 y (at oncogeneticist's discretion)	
	Triple negative (ER, PR ¹ and HER2 negative) BC ² ≤ 60 y	
	Bilateral BC or second separate primary	if the first cancer was diagnosed ≤ 50 y with ≥ 1 close relative ³ with BC (if only one relative affected, then age at diagnosis ≤ 50 y)
	Age at diagnosis ≤ 50 y with	1 close relative with BC ≤ 50 y unknown or limited family history ⁴
	Diagnosed at any age with	≥ 2 close relatives with BC a close male relative with BC ≥ 1 close relative with ovarian or pancreatic or metastatic/intraductal/ciriform prostate cancer at any age
III Women with a personal history of ovarian cancer ⁵	Non-mucinous epithelial subtypes at any age ⁶	
IV. Men with a personal history of breast cancer		
V. Ashkenazi Jewish heritage	Search for the 3 founder <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> pathogenic variants ⁷ regardless of personal or family history	
VI. Family history only	Testing of an unaffected individual when an appropriate affected family member is unavailable for testing with ≥ 1 close relative with breast or ovarian cancer fulfilling one of the above criteria (points II-IV)	
VII. Somatic pathogenic variant	Germline confirmation of a pathogenic variant in a gene conferring high or moderate risk for breast and/or ovarian cancer detected by tumour profiling on any tumour type	
VIII. Pancreatic cancer	Exocrine pancreatic cancer at any age (first step: tumour profiling)	
	Unaffected individuals with	familial pancreatic cancer (2 first-degree relatives with pancreatic cancer) ≥ 3 individuals with pancreatic cancer (same side of the family) ⁸
IX. Prostate cancer	Metastatic, intraductal or ciriform prostate cancer at any age (first step: tumour profiling)	
	High-grade (Gleason Score ≥ 7) prostate cancer and	Ashkenazi Jewish ancestry 1 close relative with breast cancer (age ≤ 50 y) or ovarian or pancreatic cancer or metastatic/intraductal/ciriform prostate cancer ≥ 2 close relatives with breast or prostate cancer at any age ⁸

¹ BC: breast cancer; ER: Oestrogen receptor; PR: Progesterone receptor² Close relative: First- or second-degree relative on the same side of the family. First-degree relatives: Mother/father, sister/brother, daughter/son. Second-degree relatives: Grandparents, aunt/uncle, niece/nephew, grandchildren⁴ Limited family history: ≤ 2 female close relatives having lived beyond age 45 y in either lineage⁵ Ovarian cancer also includes primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer⁶ All epithelial ovarian cancers qualify for testing but high grade serous histology is particularly suspect⁷ *BRCA1*: c.68_69delAG, c.5266dupC; *BRCA2*: c.5946delT⁸ In families with only pancreatic cancer or only prostate cancer testing should include other genes associated with hereditary risk for these tumours

Hoch penetrante Brustkrebsgene – high risk

BRCA1	LZR BC 60-85% , hohes Zweitkarzinomrisiko LZR OC 45%
BRCA2	LZR BC 40-85%, hohes Zweitkarzinomrisiko LZR OC 15-20 %
PALB2	44% LZR Stark abhängig von FA (bis 58% bei pos. FA ≥ 2 BC)
TP53	<i>Li Fraumeni Syndrom</i> BC LZR ~ 50-60% mittleres Alter < 35 y Junges BC, Sarkome, Hirn, Leukämie (LZR Krebserkrankung fast 100%) MRI (keine MG, Strahlenbelastung gering halten aufgrund Strahlensensibilität)
CDH1	<i>Hereditäres Magenkarzinom Syndrom</i> BC (v.a. lobuläres Mammakarzinom) LZR 50-60% Magenkarzinome

Moderat penetrante Brustkrebsgene
Risiko 1.5 – 5 fach

ATM	BC
CHEK2	<i>Hereditäres Mamma/Prostata Karzinom</i>
STK11	<i>Peutz-Jegerhs-Syndrom</i> GI Karzinome BC OC
NBN	
PTEN	<i>Cowden Syndrom</i> BC OC Endometrium CA Schilddrüse

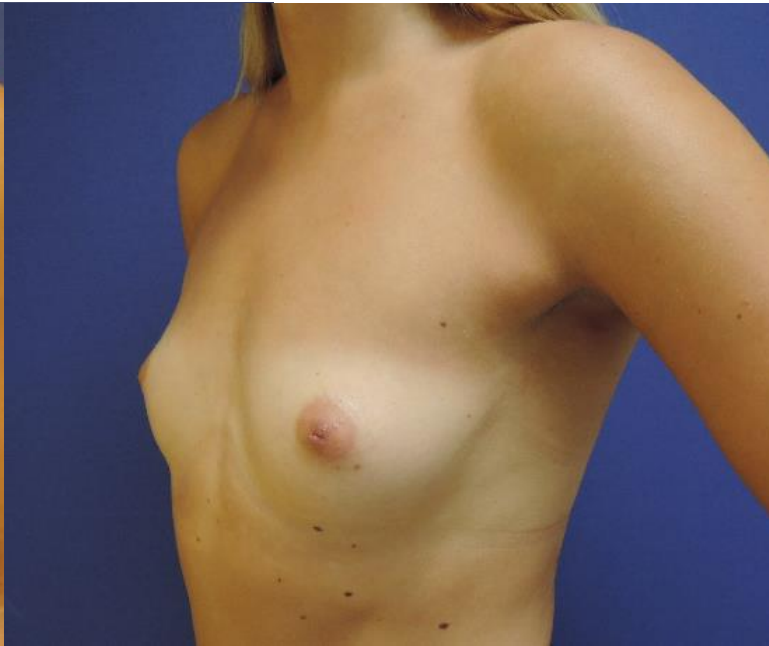
STRAHLENDOSIS DER EINZELNEN RÖNTGENUNTERSUCHUNGEN

Radiologische Untersuchung	Effektive Dosis*	Entspricht der natürlichen Strahlung
Röntgenaufnahme Extremitäten (Hand, Fuss)	0.001–0.003	2–4 Stunden
Einfaches Zahnrontgenbild	<0.01	<1 Tag
Röntgenaufnahme, Thorax	0.05–0.2	ca. 5 Tage
Röntgenaufnahme, Schädel	0.05–0.2	ca. 5 Tage
Mammographie (4 Bilder)	0.1–0.5	ca. 15 Tage
Röntgenaufnahme Abdomen	0.7–2	3–6 Monate
Röntgenaufnahme, Becken	1–3	7–12 Monate
Computertomographie, Kopf	1.5–6	1–2 Jahre
Nuklearmedizin, Skelett	4–6	1–2 Jahre
Computertomographie, Thorax	2.5–7	1–3 Jahre
Nuklearmedizin, Ganzkörper PET/CT	6–14	2–4 Jahre
Nuklearmedizin, Herzmuskel	9–11	3–4 Jahre
Computertomographie, Abdomen	8–17	3–5 Jahre

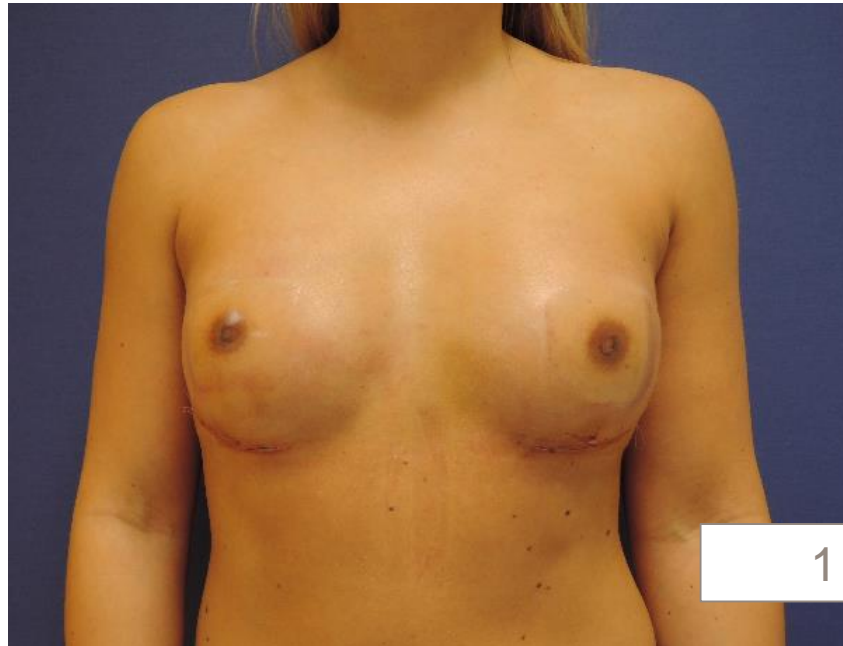
*in mSv = Millisieverts. Die Effektivdosis ist die anerkannte Einheit zur Abschätzung der Strahlenexposition beim Menschen. Sie berücksichtigt die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der Organe. Für eine bestimmte Untersuchung erzeugen die grossen Unterschiede in der Patientenanatomie und in der angewandten Technik eine gewisse Streubreite der abgeschätzten Effektivdosis.

Generell besteht bei Kindern und Frauen ein höheres Krebsrisiko durch Röntgenstrahlung. Deswegen bedürfen Röntgenuntersuchungen in dieser Bevölkerungsgruppe einer besonders vorsichtigen Indikationsstellung.

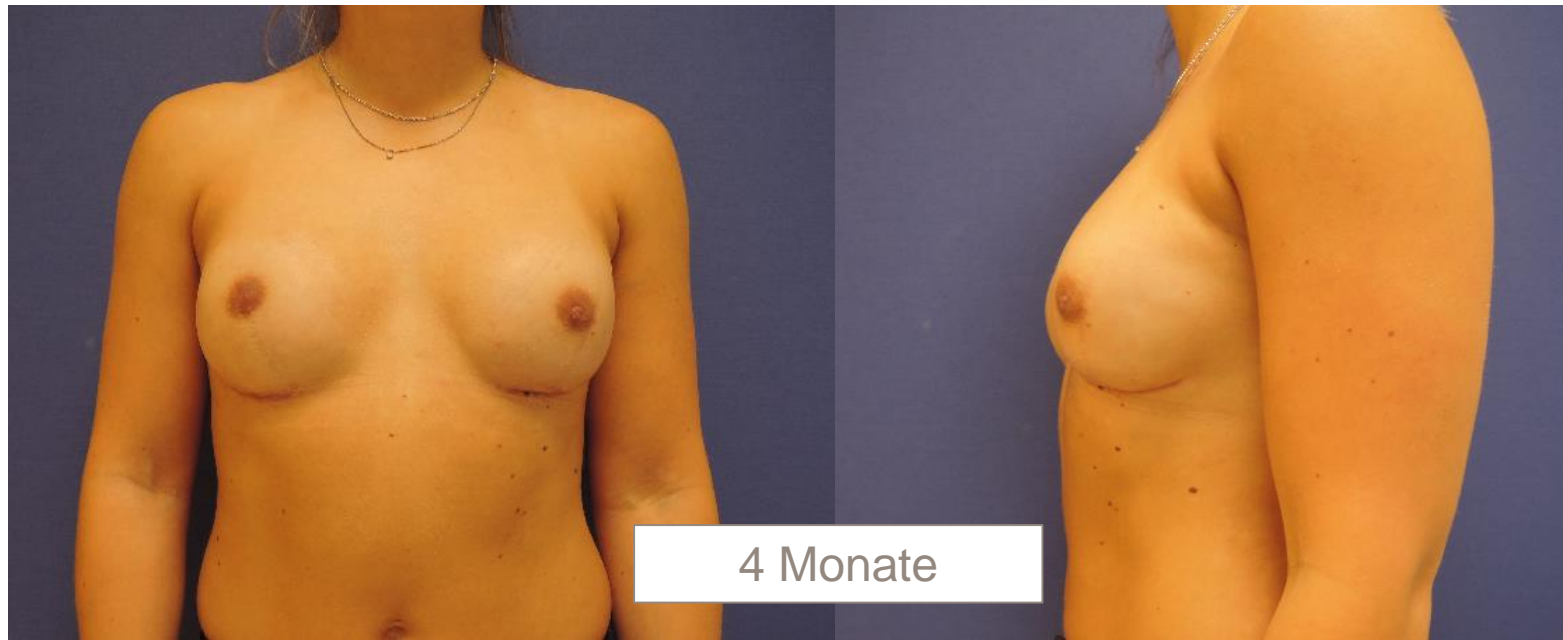
(Quellen: BAG, Radiologische Physik der Uni Basel, Institut für Radiophysik, CHUV, Lausanne)



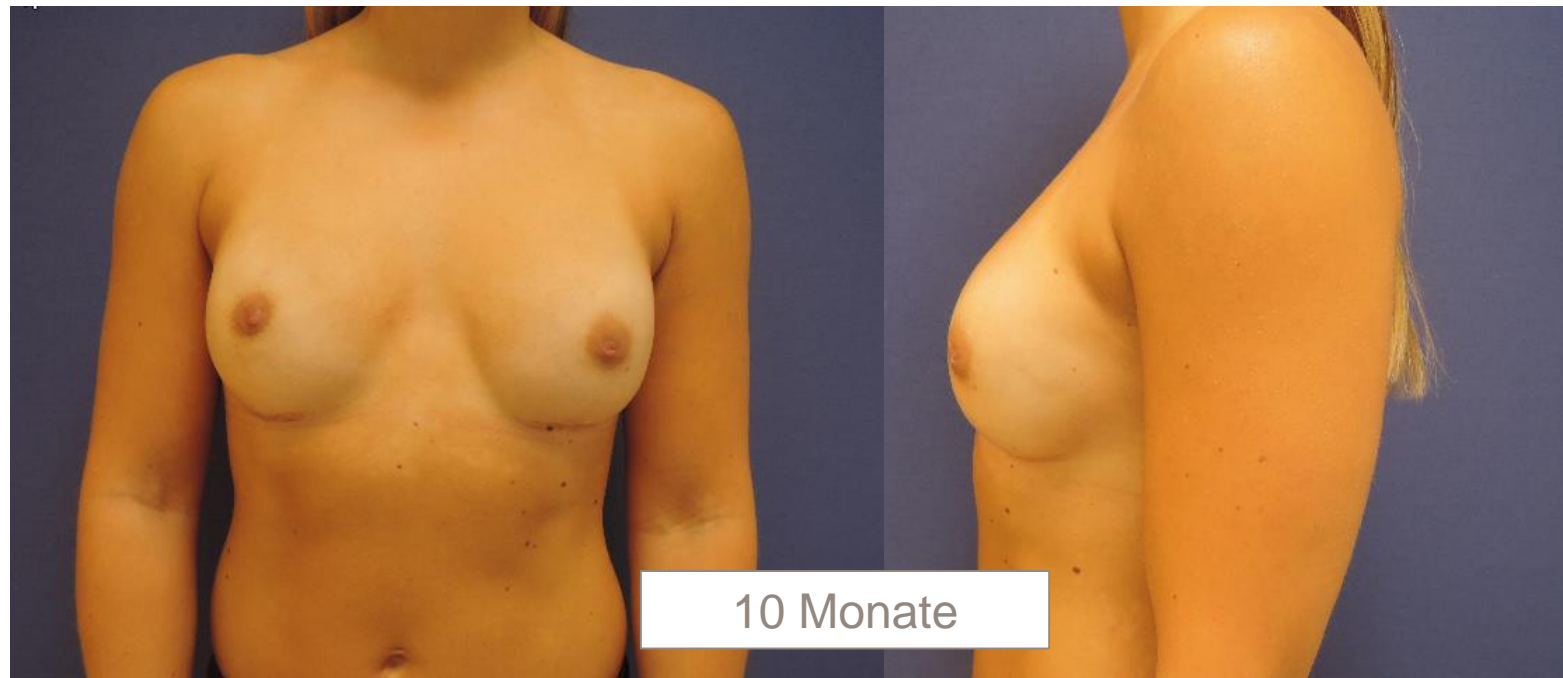
130 g / 310 cc / rund



1 Woche



4 Monate



10 Monate