



Brustkrebs in besonderen Situationen - was es gilt zu beachten

Prof. Dr. Kerstin Rhiem

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Uniklinik Köln

BRCA-P

Collaborative academic study by

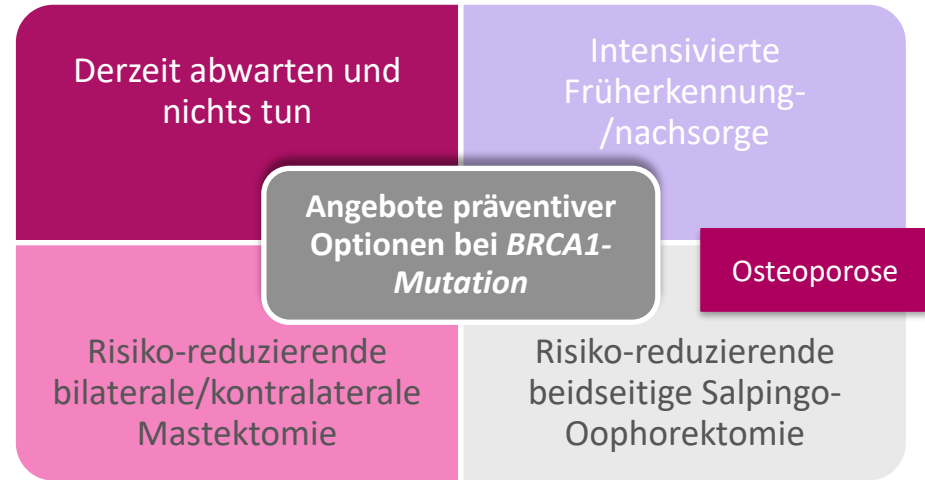


Conflict of Interest

- Honorar Vorträge: AstraZeneca, Pfizer, streamed up
- Advisory Board: AstraZeneca

Inzidenzrate, kumulatives Risiko und Inzidenzraten Ratio (IRR) für die erste Brustkrebserkrankung

<i>BRCA1</i> carriers			
Age group (years)	Incidence rate per 1,000 PY (95%CI)	Cumulative Risk ¹ % (95%CI)	IRR (95%CI)
25 to <30	12.8 (4.7–27.8)	5.1 (2.3–11.0)	122.9 (45.1–267.6)
30 to <35	20.8 (10.8–36.4)	14.3 (9.3–21.8)	70.1 (36.2–122.4)
35 to <40	38.0 (23.2–58.7)	29.2 (22.2–37.8)	62.6 (38.2–96.6)
40 to <45	21.5 (10.7–38.5)	36.3 (28.9–45.0)	18.4 (9.2–33.0)
45 to <50	23.6 (12.2–41.3)	43.1 (35.5–51.6)	13.3 (6.9–23.2)
50 to <55	34.3 (17.1–61.4)	53.1 (44.8–62.0)	13.9 (6.9–24.8)
55 to <60	40.1 (16.1–82.7)	61.8 (52.8–70.9)	15.0 (6.0–30.8)
Total	25.6 (20.3–31.9)	–	23.9 (18.9–29.8)



Medikamentöse Prävention?

FAMILIÄRE KRITERIEN

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs¹

¹Mammakarzinom inkl. DCIS, Ovarialkarzinom inkl. Borderline-Tumore (BOT), primäre Tuben- u. Peritonealkarzinome u. STIC

Name Patientin/Patient: Geburtsdatum:

A. Patient/in und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines triple-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 70. Geburtstag*		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)**		2	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)*		3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag		3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin		2	0
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen**		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
A			0

B. Mütterliche Linie (incl. Mutter)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann**		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe weitere mütterliche Linie			B

C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann**		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie			C

D. Der höhere Wert aus B und C

D 0

E. Summe aus A und D = Risiko-Score

A+D 0



Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen. Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

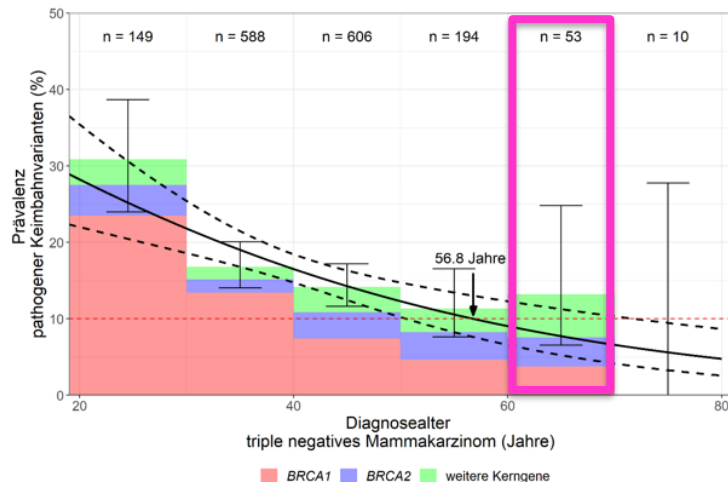
Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

Eine Risikobewertung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen

*Diese Einschlusskriterien gelten nur in Kooperation mit den zertifizierten FBREK-Zentren, die diese im Rahmen der Wissen generierenden Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgaben des EBM.
**Gewichtung nur anrechenbar bei weiteren weiblichen Erkrankten in der Familie.

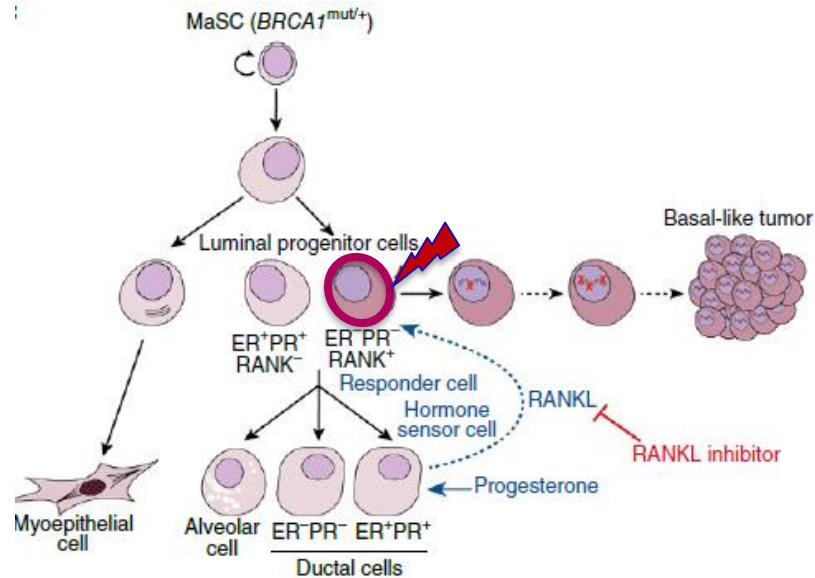
Version: 21.Februar 2025 (C)
Ärztekammer Westfalen-Lippe,
Deutsche Krebsgesellschaft,
Deutsche Gesellschaft für Senologie,
Deutsches Konsortium für Erbliche Brust- und Eierstockkrebs

TNBC vor dem 70. Geburtstag



Rhiem K, *Breast Care (Basel)*. 2023;18(2):106-112.

Modell der der Progression von *BRCA1*mut/+ RANK+ Vorläuferzellen zu einem basalen Brusttumor

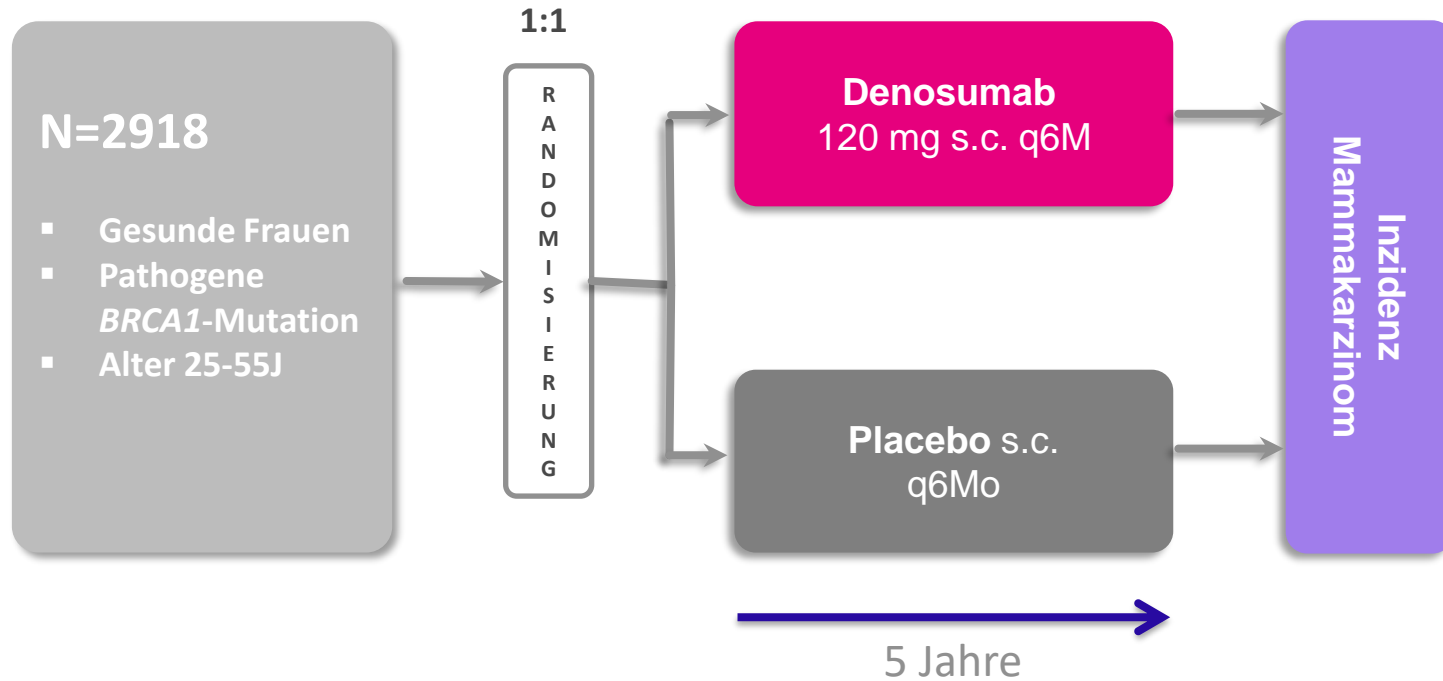


Die *BRCA1*mut/+-assoziierte Tumorigenese könnte durch den Erwerb genetischer Veränderungen in der proliferativen RANK+/ER/PR negativen, luminalen Vorläuferzellgruppe entstehen.

Die RANKL-Blockade hemmt die mitogene Signalübertragung von reifen dukталen Zellen (Hormonesensor cell) zu RANK+ luminalen Vorläuferzellen (Responder cell).

Studiendesign BRCA-P

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



BRCA-P

Collaborative academic study by



Förderung durch



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

- Auftreten von jeglichem Brustkrebs (invasiv/DCIS)

Ziel: Es soll untersucht werden, ob eine Behandlung mit Denosumab das Risiko für DCIS und invasiven Brustkrebs bei Frauen mit *BRCA1*-Mutation im Vergleich zu Placebo senken kann.

Sekundäre Studienziele (Auswahl)

- Zeit bis zum invasiven Brustkrebs
- Zeit bis TNBC
- Zeit bis Ovarial-, Tuben-, Peritonealkarzinom
- Zeit bis zu anderen Malignomen (einschließlich *BRCA1*-assoziierter Karzinome außer Mamma- und Ovarialkarzinom)
- Frakturen bei prä- und postmenopausalen Frauen
- Häufigkeit von Mammabiopsien (benigne Läsionen)

Einschlusskriterien (Auswahl)

- Frauen im Alter von 25 - 55 Jahren
- Pathogene *BRCA1*-Variante
- Kein Hinweis auf Brustkrebs innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung oder auf ein Ovarialkarzinom
- Keine geplante Brustoperation zum Zeitpunkt der Randomisierung
- Kein Hinweis auf ein erhöhtes Osteonekrose-Risiko

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Erfolgte beidseitige Mastektomie
- Brust-/Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom oder andere invasive Krebserkrankung
- Kürzliche oder Therapiedauer > 3 Jahre mit Tamoxifen, Raloxifen oder AI
- Osteonekrose/Myelitis des Kiefers in der Anamnese
- Zahn-/Kiefererkrankungen, die einen oralchirurgischen Eingriff innerhalb von 3 Monaten nach Einschluss erfordern

Rekrutierung (Stand 01.01.2025) n = 33 von 500

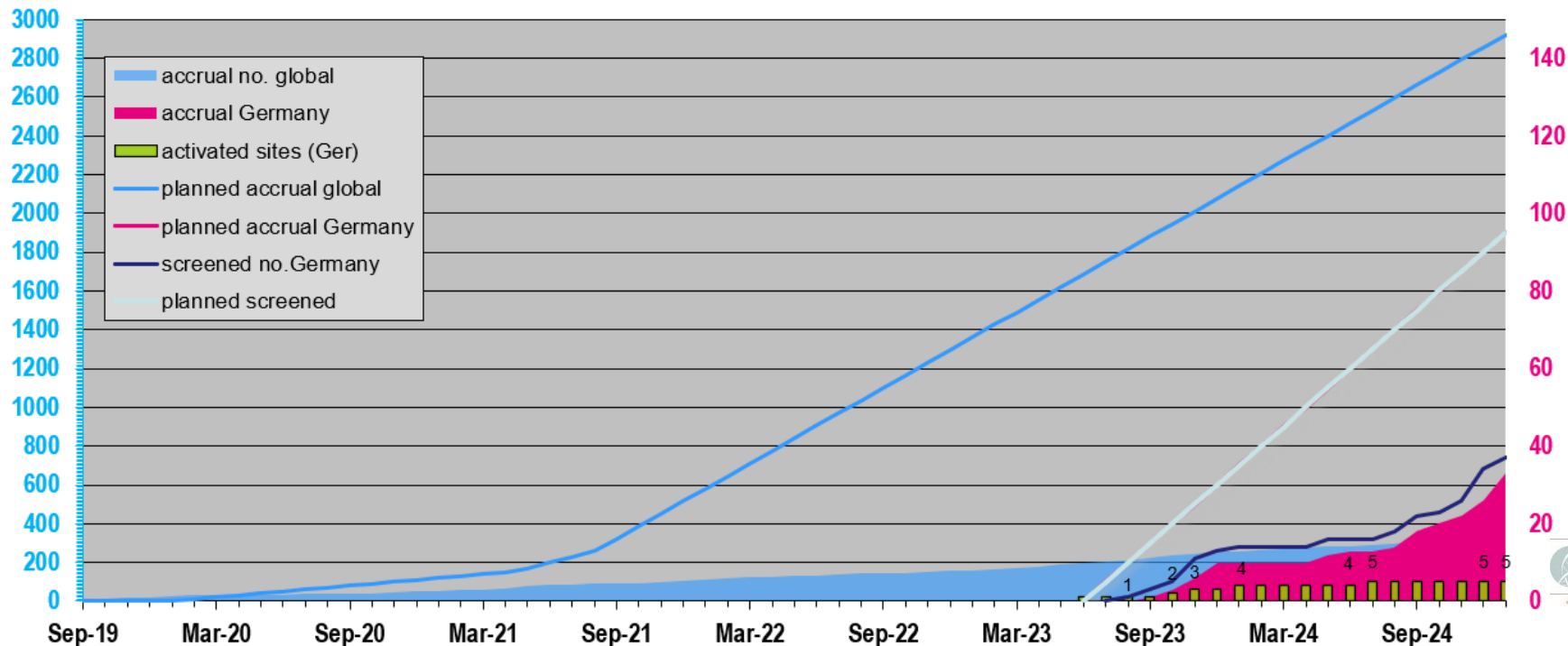
22. ASM
FRANKFURT /MAIN



Participants GER /
Sites

Participants
global

Global n = 364 von 2918





Beteiligte Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs



**DEUTSCHES
KONSORTIUM**
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs

etabliert durch die Deutsche Krebshilfe

DK-FBREK Zentren	Patienten pro Zentrum
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus TU Dresden	2
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, UK Köln	21
LMU Klinikum München	2
Charité Universitätsmedizin Berlin	6
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	2



- First Patient In (global) JUL 2019
- First Patient In (GER) AUG 2023
- Ende Rekrutierung DEZ 2024
- EOS 2034

Brustkrebs in der Schwangerschaft

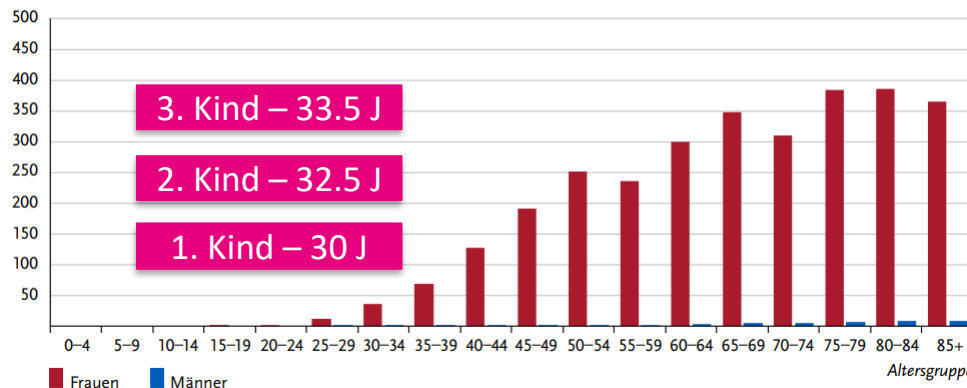
■ Brustkrebs bei schwangeren vs. nicht schwangeren Patientinnen

- eher Stadium II
- meist Grad 3 Tumoren
- sind eher HR negativ oder tripel-negativ
- Schwangerschaft hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Chemotherapie
- Kein Unterschied im OS (alle mit Chemotherapie behandelt)



3-4% der BC Erkrankungen treten unter 45 J auf

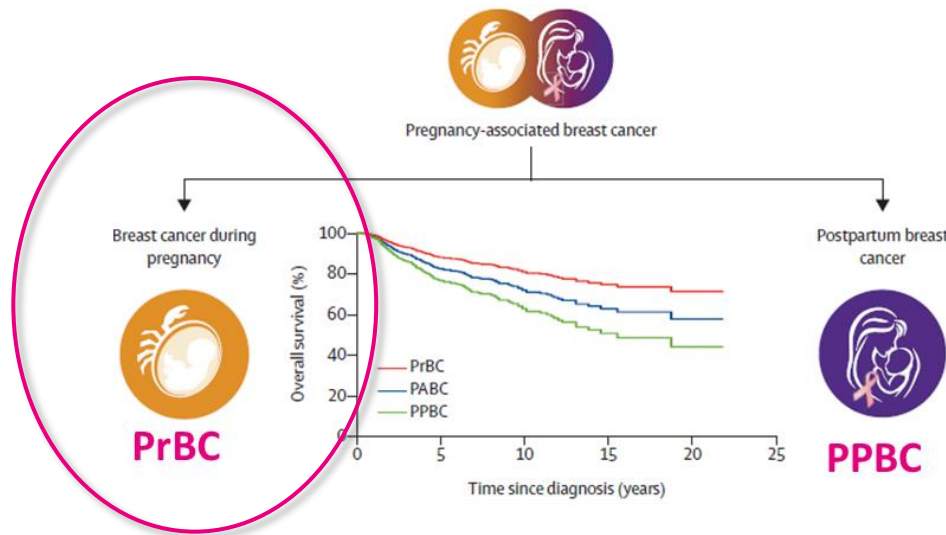
Abbildung 3.17.2
Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2019 – 2020
je 100.000



Amant F, ..., Loibl S et al. Eur J Cancer 2022
Krebs in Deutschland | 2019/2020;

statistisches Bundesamt, Stand 17. Juli 2024, <https://www.destatis.de/>

- **Brustkrebs in der Schwangerschaft** und post partaler Brustkrebs haben eine unterschiedliche Prognose und sollten separat betrachtet werden





SPECIAL ARTICLE

ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC)

S. Loibl^{1,2,3,4}, H. A. Azim^{5,6}, T. Bachelot⁷, P. Berveiller^{8,9}, A. Bosch^{10,11}, E. Cardonick¹², C. Denkert¹³, M. J. Halaska¹⁴, M. Hoeltzenbein¹⁵, A. L. V. Johansson^{16,17}, C. Maggen¹⁸, U. R. Markert¹⁹, F. Peccatori²⁰, P. Poortmans^{21,22}, E. Saloustros²³, C. Saura²⁴, P. Schöffel²⁵, E. Stamatialis²⁶, M. van den Heuvel-Eibroek²⁷, M. van Gerwen^{28,29}, V. Vandecasteele³⁰, G. Petheroudakis³¹, G. Carigliano^{32,33} & F. Amant^{34,35}

General recommendations

- Brustkrebs während der Schwangerschaft (PrBC) und Brustkrebs in der postpartalen Phase (PPBC) sind biologisch unterschiedlich.
- Der zunehmende Trend, Kinder erst in späteren Lebensjahren zu bekommen, scheint der wahrscheinlichste Grund für die zunehmende Diagnose von PrBC zu sein.
- Genomische Tests bei ER+ pN0 BC können die Entscheidungsfindung unterstützen, doch ist die Evidenzlage insbesondere bei PrBC begrenzt.
- Die Prognose von PrBC ist ähnlich wie die von jungen BC-Patientinnen im gleichen Stadium und mit dem gleichen Krankheits-Subtyp, vorausgesetzt, sie wird angemessen behandelt.

ESMO Expert Consensus statements II

Systemic treatment

- Eine Chemotherapie ist im ersten Trimester kontraindiziert
- Verwenden Sie die Standarddosen der Chemotherapie ohne Anpassungen. Zur Berechnung der Chemotherapiedosis sollte das tatsächliche Gewicht herangezogen werden.
- PD-(L)1-Inhibitoren sollten vermieden werden; Carboplatin ist gegenüber Cisplatin zu bevorzugen.
- Beendigung der Therapie bei 35 Wochen, insbesondere bei 3-wöchentlichen Schemata
- G-CSF kann während der Schwangerschaft eingesetzt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.
- Steroid der Wahl in der Schwangerschaft ist Methylprednisolon oder Prednisolon.
- Alle 3-4 Wochen fetale Wachstumskontrolle durchführen.

ESMO Expert Consensus statements III

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



SPECIAL ARTICLE

ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC)

S. Loibl^{1,2,3,4}, H. A. Azim^{5,6}, T. Bachelot⁷, P. Berveiller^{8,9}, A. Bosch^{10,11}, E. Cordonick¹², C. Denkert¹³, M. J. Halaska¹⁴, M. Hoeltzenbein¹⁵, A. L. V. Johansson^{16,17}, C. Maggen¹⁸, U. R. Markert¹⁹, F. Peccatori²⁰, P. Poortmans^{21,22}, E. Saloustros²³, C. Saura²⁴, D. Schimidt²⁵, E. Stamatialis²⁶, M. van den Heuvel-Eibroek²⁷, M. van Gerwen^{28,29}, V. Vandecasteele³⁰, G. Pentheroudakis³¹, G. Carigliano^{32,33} & F. Amant^{34,35}

Locoregional treatment

- Ein ultra-hypofraktioniertes Strahlentherapieschema von 26 Gy in fünf Fraktionen über eine Woche bei nicht schwangeren Patientinnen sollte bevorzugt werden, wenn dies möglich ist.
- Die SLN-Biopsie kann während der Schwangerschaft unter Verwendung eines niedrig dosierten Technetium (Tc)-markierten Albumin-Nanokolloids durchgeführt werden.

Trotz dieser neuen Erkenntnisse gibt es immer neue Behandlungsmethoden und es sind noch nicht alle offenen Fragen beantwortet.

Bitte dokumentieren Sie jedes Karzinom in der Schwangerschaft

Loibl S., et al. Ann Oncol 2023.



STUDIEN POPULATION

- Histologisch gesicherter Brustkrebs (BC)
 - in der Schwangerschaft oder
 - bei nicht schwangeren Frauen ≤40 Jahre
- Prospektive und retrospektive Datenerhebung

Einwilligung der Patientin*

*bei prospektiver Datensammlung d.h. auch bei Follow-Up Erhebung nach retrospektiv dokumentierter Therapie



REGISTRIERUNG

- Multizentrische, internationale Beobachtungsstudie
- Onkologische Behandlung nach lokalem Standard

DATENSAMMLUNG

- Tumoreigenschaften
- Behandlungsdaten der Patientinnen
- Fetales Outcome nach Geburt
- Outcome der Mutter (Geburt und BC)
- Diagnostik
- Nebenwirkungen
- Weitere Schwangerschaften

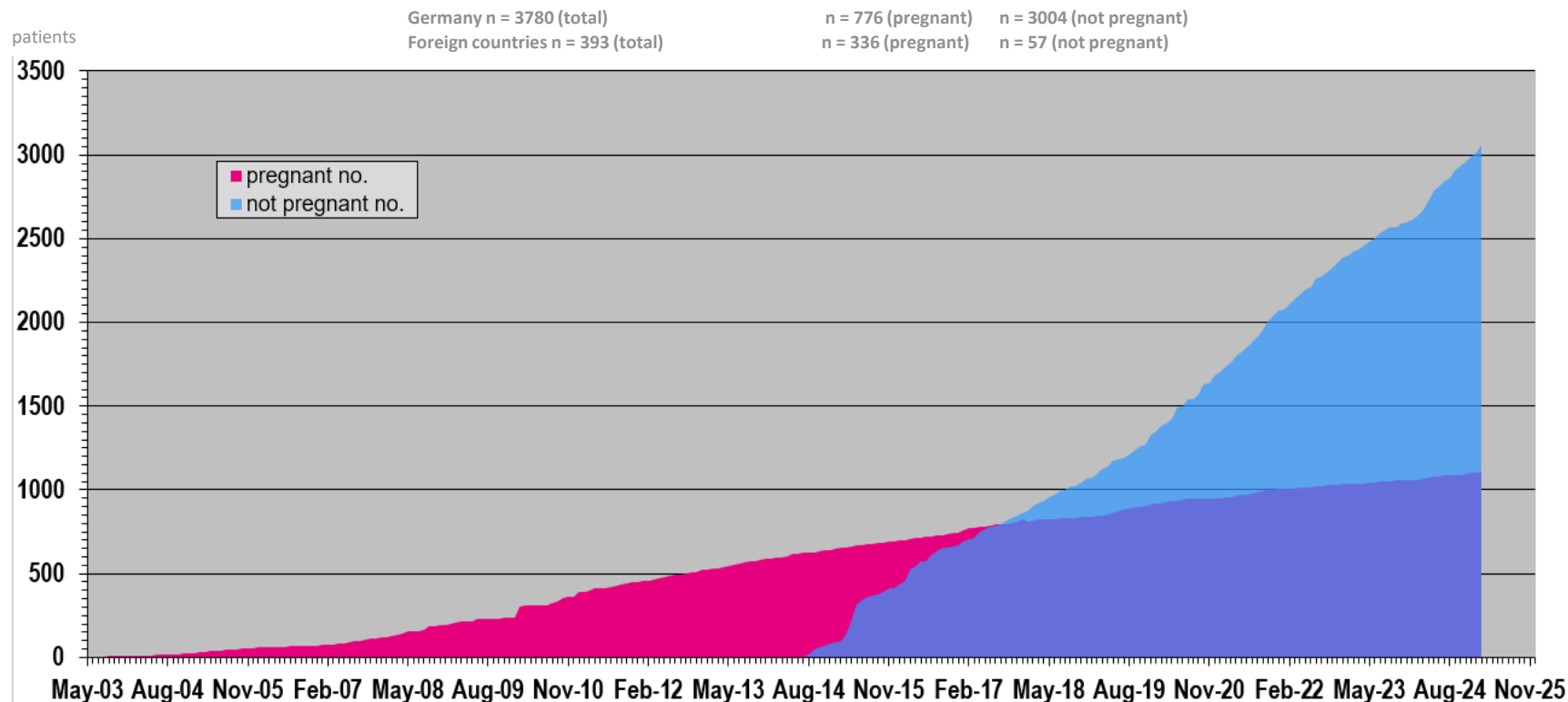
BIOMATERIAL

- FFPE Gewebe Tumor
- FFPE Gewebe Plazenta

- **Primärer Endpunkt → Fetales Outcome 4 Wochen nach Entbindung**
- **Sekundäre Endpunkte (Auswahl):**
 - Mütterliches Outcome
 - Stadium und biologische Charakteristika der Brustkrebserkrankungen
 - Brustkrebstherapien
 - Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Prozeduren
 - N unter Chemotherapie
 - Outcome des Kindes nach der Therapie
 - Outcome Brustkrebs nach der Diagnose
 - Rate an Schwangerschaften nach Brustkrebs
 - Vergleich der Tumorbiologie BCP vs. junge, nicht-schwangere Frauen

- Histologisch gesichertes Mammakarzinom in der Schwangerschaft oder bei nicht-schwangeren Frauen ≤ 40 Jahre
- Schriftliche Einwilligung zur prospektiven Datenerhebung und Biomaterialsammlung
- Retrospektive Dokumentation ohne Erhebung von Follow-Up Daten möglich, wenn keine Einwilligung erfolgen kann. Schriftliche Einwilligung zur prospektiven Follow-Up Erhebung immer zu bevorzugen

Rekrutierung (Stand 01.02.2025) n = 4173



Top-Rekrutierer

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Elisabeth Krankenhaus Kassel	Frau Dr. Schmatloch	270
HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden	Frau Dr. Tatjana Cordes	133
DRK Berlin-Köpenick	Frau Dr. Kleine-Tebbe	99
Klinikum Memmingen	Frau Dr. Christina Bechtner	98
HELIOS Klinikum Pforzheim	Frau Dr. Renu Buss-Steidle	83
Universitätsklinikum Essen	Herr Dr. Oliver Hoffmann	81
Städtisches Klinikum Karlsruhe	Frau Dr. G. Kaltenecker	78
Krankenhaus Siloah Pforzheim	Herr Dr. Ingo Thalmann	72
Ortenau Klinikum Offenburg-Kehl	Herr Dr. Matthias Frank	64
Vivantes Klinikum Am Urban Berlin	Frau Dr. Marion Paul	62

Projektmanagement BCP:

Joannis Gkantiragas
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
E-Mail: bcp@gbg.de

Projektmanagement BRCA-P:

Christin Wünsche
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
E-Mail: brcap@gbg.de

Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung

