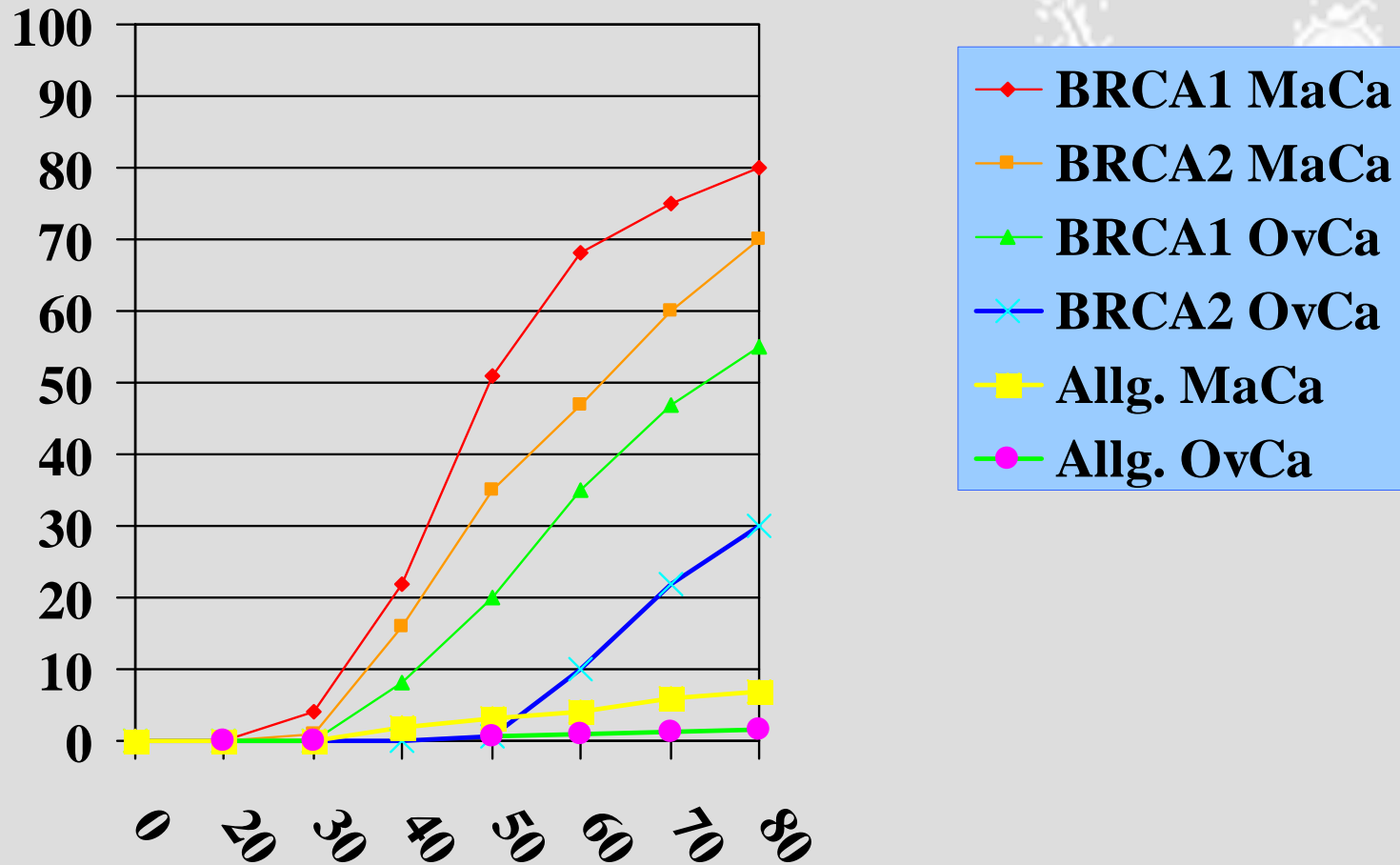


Therapie und Prävention des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms

A faint, circular microscopic image of a cell is visible in the background on the right side of the slide, partially overlapping the main title text.

Frankfurt 21.11.2008

Risiko für das Auftreten von Brust- und Eierstockkrebs bei Anlageträgerschaft





Prävention



Operative Studien zur Senkung der Karzinomerkrankungsrate

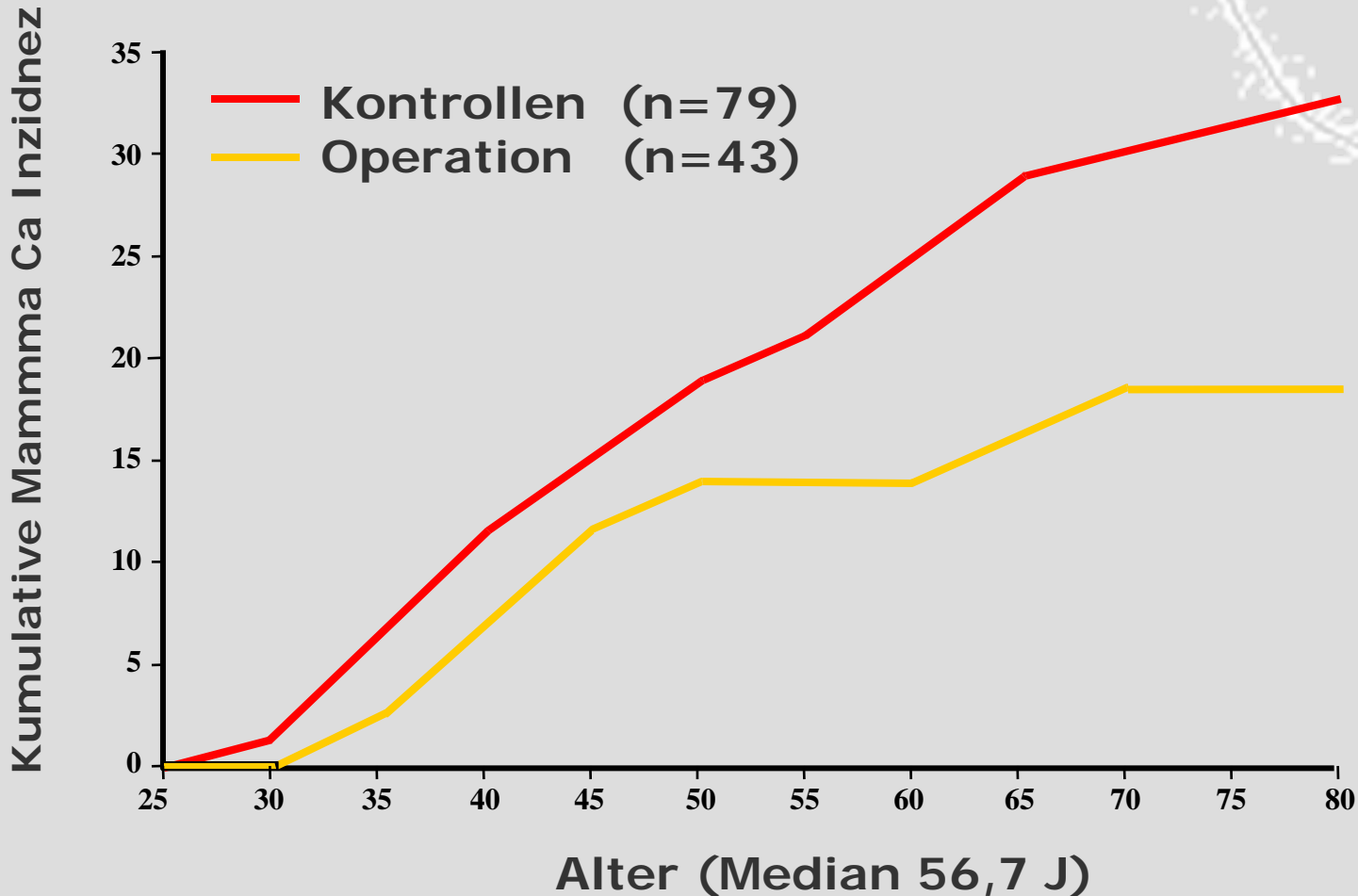
Prophylaktische Mastektomie (PBM)

- *Hartmann LC (NEJM 1999)*: PBM bei Frauen mit familiärem Brustkrebs
 - Retrospektive Studie (n=639, davon 214 high risk und 425 moderate risk nach Gail-Modell), follow-up 14 Jahre
 - Risikoreduktion
 - bei moderatem Risiko 89,5%
 - Brustkrebs 4/225 Frauen mit moderatem Brustkrebsrisiko statt der erwarteten 37,4% nach Gail Modell
 - bei hohem Risiko: > 90%
 - Brustkrebs bei 3/ 214 (1,4%) Pat. nach PMB statt 156/403 (38,7%) Schwestern der Probandinnen ohne PMB (Beobachtungsarm)
- *Meijers-Heijboer H (NEJM 2001)*: PBM bei BRCA1/2 Mutation
 - Prospektive Studie (n=139) mit 3 Jahre Follow-up
 - Risikoreduktion von 100%
 - Brustkrebs bei 0/76 Mutationsträgerinnen nach PBM vs 8/63 Mutationsträgerinnen im Beobachtungsarm
- *Rebbeck (JCO 2004)*: PBM bei BRCA1/2 Mutation
 - PROSE Study Group, Prospektive Studie (n=483) mit 6.4 Jahre Follow-up
 - Risikoreduktion von 90%
 - Brustkrebs bei 2/105 (1,9%) Mutationsträgerinnen nach PBM vs 184/378 (48,7%) Mutationsträgerinnen im Beobachtungsarm

Prophylaktische Adnektomie (PBSO)

- 2 retrospektive Studien:
 - N=122 (BRCA1+), 43 OP, 79 Kontrolle:
Risikoreduktion BC 50%. Rebbeck et al, JNCI 1999.
 - N=551 (BRCA1/2+), 259 OP, 292 Kontrolle, FU 8J:
Risikoreduktion OC 96%+BC 53%, Rebbeck et al NEJM 2002
- 1 prospektive Studie :
 - N=170 (BRCA1/2+), 98 OP, 72 Kontrolle, FU 2J:
 13 Ca (8BC+4OC+1exOC) in Kontroll Gruppe, 4 Ca (3BC+1exOC) in der OP Gr.
Risikoreduktion BC+OC 75% Kauff et al NEJM 2002

Kumulative Inzidenz von Brustkrebs bei BRCA1 Mutationsträgerinnen mit PBSO und nicht operierten Kontrollpersonen



Prophylaktische (Risiko Reduzierende) Salpingo-Oophorektomie (PBSO/RRSO)

- *Kauff D. et al (JCO 2008): Prospektive Multicenter Studie mit 3 Jahre Follow-up nach RRSO (N=1079)*
 - BRCA1-Mutationsträgerinnen (n=498)
 - 85% Risikoreduktion für gynäkologische Karzinome
 - keine signifikante Risikoreduktion für Brustkrebs
 - BRCA2 Mutationsträgerinnen (n=294)
 - 72% Risikoreduktion für Brustkrebs (nur ER pos!)
 - keine signifikante Risikoreduktion für gynäkologische Karzinome



Erkrankungsrisiken nach operativer Prävention

Brustkrebsrisiko nach Prophylaktischer Mastektomie (PBM)

- In beiden Studien traten
- alle Brustkrebsfälle nach subcutaner Mastektomie

aber: kein intraoperativer Schnellschnitt des retromamillären Gewebes durchgeführt

Krebsrisiko nach prophylaktischer Salpingo-Ovarektomie (PBSO): 1. Brustkrebs

- *Rebbeck MJ et al. (NEJM 2002)*
 - *Multicenter, Matched-Pairs, retrospektiv*
 - 241 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen
 - 99 mit bilat.prophylakt.Adnektomie, Follow-up 10 J
 - 142 ohne PBSO, Follow-up 11 J
 - Brustkrebs bei 20 Pat. (21,2%) nach PBSO vs. 60 (42,3%) in Kontrollgruppe
- *Casey et al. (Gynecol Oncol 2005)*
 - *retrospektiv*
 - 238 HBOC-Familie-Angehörige nach PBSO, Follow-up 9,3J
 - Brustkrebs bei 16 Pat. (6,7%) nach PBSO
 - davon 9 BRCA1 pos, 1 BRCA2 pos, 3 BRCA1/2 neg und 3 nicht getestet

Krebsrisiko nach prophylaktischer Salpingo-Ovarektomie (PBSO): 2. Extraovarielles Ca

- *Rebbeck MJ et al. (NEJM 2002)*
 - *Multicenter, Matched-Pairs, retrospektiv*
 - 551 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen
 - 259 mit bilat.prophylakt.Adnektomie, Follow-up 10J
 - 292 ohne PBSO, Follow-up 11J
 - Extraovarielles Ca bei 2 Mutationsträgerinnen (0,8%) nach PBSO vs. 58 Pat.(19,9%) in Kontrollgruppe
 - 6 (2,3%) Ovarial-Ca als Zufallsbefund bei PBSO
- *Casey et al. (Gynecol Oncol 2005)*
 - *retrospektiv*
 - 238 HBOC-Familie-Angehörige nach PBSO, Follow-up 9,3 J
 - Extraovarielles OvCa bei 5 Pat. (2,1%) nach PBSO
 - alle BRCA1 pos
 - kumulatives Erkrankungsrisiko 10 Jahre nach PBSO
 - für Gesamtgruppe 3,5%
 - nur für BRCA1-Familien-Angehörige 3,9%

TABLE 2. EFFECT OF PROPHYLACTIC OOPHORECTOMY ON THE RISK OF OVARIAN AND BREAST CANCER, ACCORDING TO SELECTED VARIABLES.*


VARIABLE	OVARIAN OR PAPILLARY SEROUS PERITONEAL CANCER		BREAST CANCER	
	NO.	HAZARD RATIO (95% CI)	NO.	HAZARD RATIO (95% CI)
All subjects	551	0.04 (0.01–0.16)	241	0.47 (0.29–0.77)
Age at oophorectomy†				
<35 yr	124	No events	76	0.39 (0.15–1.04)
35–50 yr	348	0.03 (<0.01–0.20)	146	0.49 (0.26–0.90)
≥50 yr	79	0.11 (0.02–0.76)	19	0.52 (0.10–2.70)
Personal history of breast cancer				
Yes	200	—‡	NA	—
No	351	0.06 (0.01–0.25)	NA	—
Length of follow-up				
<5 yr	304	0.05 (0.01–0.34)	120	0.45 (0.21–0.95)
5–10 yr	103	0.13 (0.02–0.93)	52	0.68 (0.22–2.11)
>10 yr	144	No events	69	0.51 (0.24–1.07)
Parity				
≥1	461	0.04 (0.01–0.18)	204	0.45 (0.27–0.76)
0	90	—‡	35	0.58 (0.12–2.77)
Age at menarche§				
≤12 yr	230	0.05 (0.01–0.37)	95	0.61 (0.29–1.30)
>12 yr	264	0.03 (<0.01–0.23)	122	0.40 (0.21–0.75)
Age at first live birth¶				
<30 yr	376	0.04 (0.01–0.17)	172	0.49 (0.30–0.82)
≥30 yr	70	—‡	27	0.62 (0.08–4.69)

*CI denotes confidence interval, and NA not applicable.

Studien zur Senkung der Karzinomspezifischen Mortalität und Gesamtmortalität

Senkung der Mortalität durch PBSO

- Prospektive Kohortenstudie N=666 BRCA1/2 Mutationsträgerinnen, follow up 3.1 Jahre:
 - 155 mit PBSO vs 271 ohne PBSO (age matched)
 - 188 mit PBSO vs 478 ohne PBSO
 - HR 0.24/0.28 für Gesamtüberleben signifikant besser
 - Age matched: BRCA spezif. Mortalität HR 0.10. OVCA spezif. Mortalität HR 0.05 (Domchek et al Lancet 2006)
- Retrospektive epidemiologische Studie
 - Gesteigerte Lebenserwartung durch PBSO bei BRCA 1 und BRCA2 Mutationsträgerinnen (Armstrong et al JCO 2004)

A faint, light-colored anatomical diagram of a breast is visible in the background of the slide, showing the ductal system and surrounding tissue.

Operationstechniken
bei der Prävention:
Skin Sparing, komplette
Mastektomie, MAK Erhalten ?

Operationstechniken

- *Prophylaktische (risikoreduzierende) OPs*
 - Brust:
 - Skin-sparing Mastektomie vergleichbar sicher wie totale Mastektomie
 - subcutane Mastektomie nicht empfohlen
 - **aber:** nicht durch Studien belegt sondern nur aufgrund pathologischer Befund nach Mastektomie (Ca in situ und Ca-Zellen retroareolär)
 - Adnexe:
 - bilaterale Salpingo-Ovarektomie laparoskopisch oder offen chirurgisch nach abgeschlossener Familienplanung



HRT nach Ovariektomie

HRT nach PBSO

- *warum?*
 - zur Linderung der Symptome (Hitzewallungen, Scheidentrockenheit, Sexualstörungen, Schlafstörungen, kognitiven Veränderungen) der induzierten frühen Menopause und damit Erhalt der Lebensqualität
- *Rebbeck TR et al (JCO 2005),
Armstrong K et al (JCO 2004)*
 - Kein Einfluss auf den protektiven Wert der PBSO nach Kurzzeit-HRT (FU 3.6 Jahre)
- *wichtig*
 - zum Zeitpunkt der normalerweise zu erwartenden Menopause HRT absetzen (ca. 50. Lbj), sonst leichte Risikoerhöhung (Armstrong 2004)!

HRT reduziert Brustkrebsrisiko bei BRCA1 Mutationsträgerinnen

- *Fallkontrollstudie mit matched pairs (n=472)*



Table 2. Risk of breast cancer with HT use by type of menopause*

Type of menopause	Control subjects, No.	Case patients, No.	OR (95% CI)			
			Unadjusted	P	Multivariable	P
Surgical (62 pairs)						
No HT	28	39	1 (referent)		1.0 (referent)	
HT	34	23	0.43 (0.18 to 0.96)	.04	0.48 (0.19 to 1.21)	.12
Natural (174 pairs)						
No HT	140	34	1 (referent)		1.0 (referent)	
HT	150	24	0.67 (0.38 to 1.17)	.16	0.68 (0.37 to 1.27)	.22
All (236 pairs)						
No HT	168	189	1.0 (referent)		1.0 (referent)	
HT	68	47	0.57 (0.39 to 0.91)	.02	0.58 (0.35 to 0.96)	.03

* Multivariable ORs were adjusted for parity (0, 1, 2, or ≥ 3), oral contraceptive use (never vs ever), and country of residence. P values (two-sided) were calculated using conditional logistic regression. HT = hormone therapy; OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Entscheidungen zur Prävention in D



Akzeptanzrate

Früherkennung: 85%

Mastektomie: 9,5% der Mutationsträgerinnen

Ovarektomie: 30% der Mutationsträgerinnen

Empfehlungen zur primären Prävention

Prophylaktische Adnektomie

- Alter \geq 40 Jahre
- Abgeschlossener Kinderwunsch
- Nachgewiesene BRCA1 oder BRCA2 Mutation
- Verwandte 1. Grades aus Hochrisikofamilien bei nicht informativem/nicht möglichem Gentest mit einem Heterozygotenrisiko $>$ 20% oder einer Erkrankungswahrscheinlichkeit von $>$ 30% (Cyrillic 2.1): Positiver Effekt nicht nachgewiesen, daher individuelle Entscheidung!

Empfehlungen zur primären Prävention

Prophylaktische Mastektomie

- Alter über 25 Jahre
- Nachgewiesene BRCA1 oder BRCA2 Mutation
- Verwandte 1. Grades aus Hochrisikofamilien bei nicht informativem/nicht möglichem Gentest mit einem Heterozygotenrisiko $> 20\%$ oder einer Erkrankungswahrscheinlichkeit von $> 30\%$ (Cyrillic 2.1): Positiver Effekt nicht sicher nachgewiesen, aber wahrscheinlich daher individuelle Entscheidung!

Benefit der Mastektomie bei Frauen mit familiärer Belastung ohne BRCA Mutation

- Hochrisikoläsionen (ADH, ALH, LCIS, DCIS) bei Frauen mit fam. Belastung höher als bei Mutationsträgerinnen 71% vs 43%. PBM Präparate von Frauen \geq 40 Jahren (Hoogerbrugge N et al 2006).
- Retrospektive Studie zur PBM bei positiver FA:
Risikoreduktion Brustkrebs 85-90%.
(Hartmann et al, N Engl J Med 1999)

AGO 2008: Surgical Prevention for Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers

Oxford / AGO
LoE / GR

- Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy (PBSO)
reduces BrCa incidence and mortality
reduces OvCa incidence and mortality
reduces overall mortality
- Prophylactic bilateral mastectomy (PBM)
reduces BrCa incidence and mortality

2a B +++*

2a B +*

PBSO is evidence based only ≥ 40 yrs and completion of family planning; PBM revealed an increase of premalignant lesions ≥ 40 yrs

***Study participation recommended**



Therapie

Therapie hereditärer Ovarialkarzinome

- **Kein Unterschied in Bezug auf histologische u. klinische Parameter**
- **Operative und systemische Therapie: Analog zu sporadischen Karzinomen**

Therapie hereditärer Mammakarzinome

- **Systemische Therapie: Analog zu sporadischen Karzinomen AGO/S3 Leitlinien**
- **Operative Therapie: Analog zu sporadischen Karzinomen gemäß AGO/S3 Leitlinien**
- **BET möglich ? Oder ist eine Mastektomie oder Mastektomie bds. Besser ?**

Studien zum Rückfallrisiko nach BET und
Studien zum Kontralat. Mammakarzinom bei
BRCA1 und BRCA2 positiven Frauen
mit Brustkrebs

Ipsilaterales Brustkrebsrisiko bei BRCA1/2-positiven Brustkrebspat.

- *Metcalf K (JCO 2004)*
 - *Multicenter, retrospektiv, nur Pat. mit Brustkrebs Stadium I+II (n=491)*

Table 7. Risks of Ipsilateral Breast Cancer Associated With Selected Factors

Factor	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
<i>BRCA</i>		0.37 to 2.83	.97		0.24 to 2.52	.67
<i>BRCA1</i>	1.0			1.0		
<i>BRCA2</i>	1.02			0.77		
Age, years		0.65 to 6.54	.22		0.74 to 13.2	.67
< 50	1.0			1.0		
> 50	2.07			3.13		
Oophorectomy		0.11 to 1.80	.26		0.07 to 1.59	.17
No	1.0			1.0		
Yes	0.45			0.33		
Chemotherapy		0.07 to 0.73	.013		0.10 to 1.07	.06
No	1.0			1.0		
Yes	0.23			0.32		
Radiotherapy		0.09 to 0.97	.045		0.10 to 1.25	.11
No	1.0			1.0		
Yes	0.29			0.35		
Tamoxifen		0.02 to 1.26	.084		0.02 to 1.51	.11
No	1.0			0.11		
Yes	0.17			0.17		

NOTE. Multivariate estimates are adjusted for age, mutation (*BRCA1* or *BRCA2*), and other treatments.
Abbreviation: HR, hazard ratio.

Ipsi- und Kontralaterales Brustkrebsrisiko bei BRCA1/2-positiven Brustkrebspat.

- *Pierce LJ (JCO 2006)*

Table 2. Multivariate Analysis for Ipsilateral and Contralateral Breast Tumor Failure

Predictors	Category‡	I*			II†		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Ipsilateral breast							
Mutation status	BRCA1/2 positive v BRCA1/2 negative	1.37	0.77 to 2.42	.28	1.99	1.04 to 3.79	.04
Tamoxifen	Yes v no	0.60	0.23 to 1.58	.31	0.39	0.09 to 1.69	.21
Chemotherapy	Yes v no	0.49	0.25 to 0.95	.03	0.52	0.24 to 1.42	.10
Margins	Positive v negative	0.76	0.18 to 3.19	.76	1.41	0.32 to 6.30	.65
Stage	II v I	0.69	0.36 to 1.33	.27	0.71	0.33 to 1.53	.38
Age§		0.96	0.92 to 0.99	.01	0.96	0.92 to 0.99	.02
Contralateral breast							
Mutation status	BRCA1/2 positive v BRCA1/2 negative	10.30	5.28 to 20.11	< .0001	11.73	5.76 to 23.87	< .0001
Tamoxifen	Yes v no	0.29	0.09 to 0.97	.04	0.10	0.01 to 0.72	.02
Chemotherapy	Yes v no	0.99	0.52 to 1.91	.98	1.55	0.77 to 3.14	.22
Stage	II v I	0.86	0.46 to 1.61	.63	0.90	0.46 to 1.76	.75
Age§		0.98	0.95 to 1.02	.33	1.00	0.97 to 1.04	.99

Abbreviation: HR, hazard ratio.

*Ipsilateral/contralateral tumor failure for patients with genetic mutations and sporadic controls overall.

†Ipsilateral/contralateral tumor failure for patients with genetic mutations and sporadic controls who did not undergo bilateral oophorectomy.

‡The referent group is always the second of the two categories.

§The HR for age refers to the risk associated with a 1-year increase in age.

Kontralaterales Brustkrebsrisiko bei BRCA1/2-positiven

- *Metcalf K (JCO 2004)*
 - *Multizenter, retrospektiv, nur Pat. mit Brustkrebs Stadium I+II (n=491): 30-40% nach 10 Jahren*
 - geringeres Risiko
 - BRCA2-Pos. als BRCA1-Pos.
 - univariat HR 0,73 multivariat HR 0,65
 - ED nach 50. Lbj als vor 50. LBJ (HR 0,63)
 - univariat HR 0,63 multivariat HR 0,82
 - nach Ovarrektomie
 - univariat HR 0,44 multivariat HR 0,41
 - nach Tamoxifengabe
 - univariat HR 0,59 multivariat HR 0,62
 - nach Bestrahlung
 - univariat HR 0,77, multivariat HR 0,86

Kontralaterales Brustkrebsrisiko bei BRCA1/2-positiven

- *Metcalfe K (JCO 2004)*
 - *Multizenter, retrospektiv, nur Pat. mit Brustkrebs Stadium I+II (n=491)*

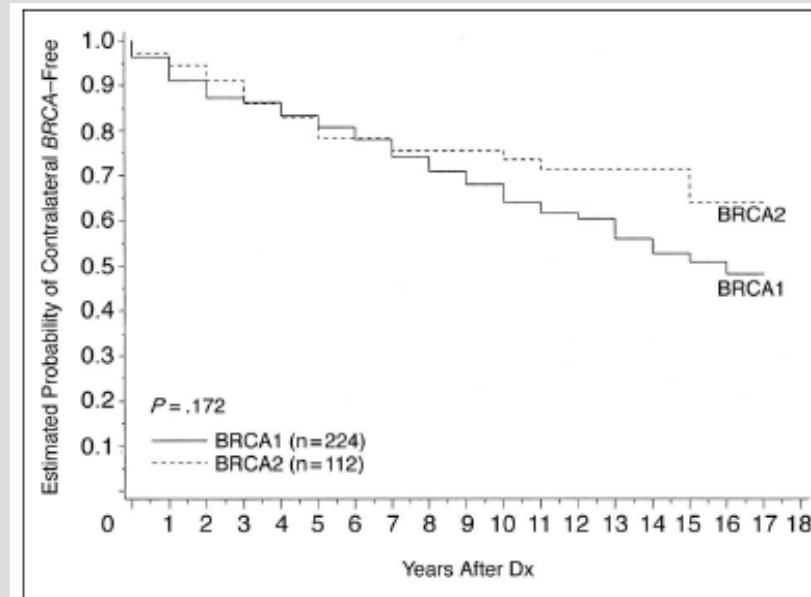
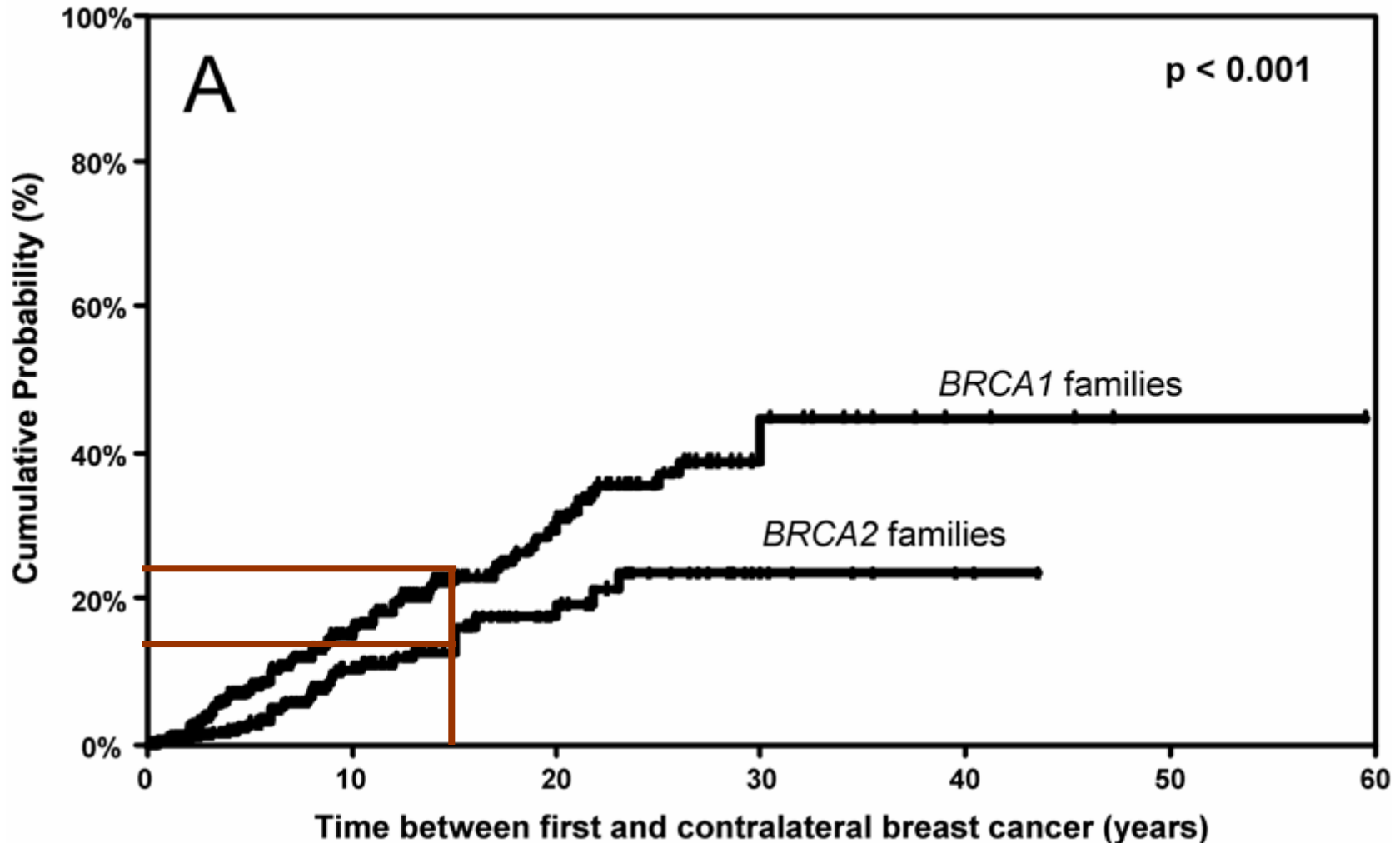


Fig 1. Actuarial risks of contralateral breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations. Dx, diagnosis.

Das Risiko für ein Zweitkarzinom ist deutlich erhöht und in BRCA1 Mutationsträgerinnen größer als in BRCA2 Mutationsträgerinnen



Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom Mutationsstatus und Ersterkrankungsalter

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Total
Total	n = 1005	n = 611	n = 1616
5 years after first BC	8.6 (6.2-11.0)	3.2 (1.4-5.0)	6.6 (5.0-8.2)
10 years after first BC	16.5 (13.0-20.0)	11.0 (6.9-15.1)	14.4 (11.7-17.1)
15 years after first BC	22.9 (18.2-27.6)	16.1 (10.2-22.0)	20.3 (16.8-23.8)
Age at first BC <40 years	n = 385	n = 175	n = 560
5 years after first BC	14.0 (9.5-18.5)	3.6 (0.0-7.7)	11.0 (7.5-14.5)
10 years after first BC	28.2 (21.1-35.3)	17.1 (6.5-27.7)	25.0 (19.1-30.9)
15 years after first BC	50.9 (39.9-61.9)	34.0 (14.2-53.8)	34.7 (27.1-42.3)
Age at first BC 40-50 years	n = 325	n = 197	n = 522
5 years after first BC	6.4 (2.9-9.9)	5.3 (1.4-9.2)	6.0 (3.5-8.5)
10 years after first BC	12.2 (6.9-17.5)	11.8 (5.1-18.5)	12.0 (7.9-16.1)
15 years after first BC	26.4 (16.6-36.2)	18.5 (8.9-28.1)	17.6 (11.9-23.3)
Age at first BC >50 years	n = 295	n = 239	n = 534
5 years after first BC	4.1 (1.4-6.8)	1.3 (0.0-3.1)	2.7 (0.9-4.5)
10 years after first BC	5.3 (1.6-9.0)	7.1 (1.8-12.4)	6.2 (3.1-9.3)
15 years after first BC	10.1 (2.5-17.7)	10.7 (2.1-19.3)	8.4 (3.9-12.9)

PBSO bei BRCA1/2 positiven Brustkrebspatientinnen

- *Metcalfe K Gynecol Oncol 2005*
 - *Multizenter, retrospektiv, nur Pat. mit Brustkrebs Stadium I+II (n=491)*
 - Risikoreduktion von OVCA von 12.7% auf **6.8 %** nach 10 Jahren Follow-up
- Daher wird PBSO bei Frauen mit guter Brustkrebsprognose empfohlen

Zweitkarzinom: Einflussfaktoren

Zweit-Ca	10 Jahre	15 Jahre
Ohne PBO	34%	45%
Mit PBO	26%	39%
Ohne PBO	43%	
Mit PBO	20%	

Pierce JCO 2006

N= **160**

P<0,0001

Metcalf JCO 2004

N= **491**

P<0,001



Die PBO reduziert das Zweitkarzinomrisiko um 30-50%

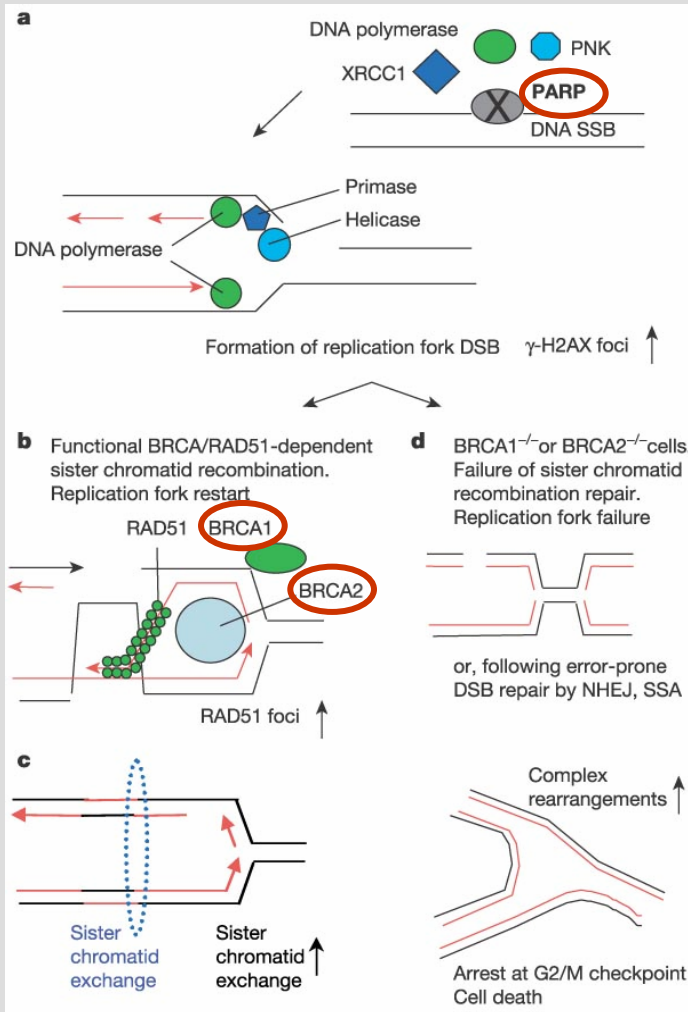
Lebensqualität nach PBM

- Tercyak KP (JCO 2007)
 - kein Unterschied in der Lebensqualität bei Pat. nach BET bzw. einseitiger Mastektomie oder nach Mastektomie der erkrankten Brust und prophylaktischer Mastektomie contralateral
- Lostumbo L (Cochrane Review 2008)
 - Signifikante Angstreduktion durch PBM in Bezug auf Brustkrebs (neun Studien)

Aktuelle Therapiestudien bei BRCA1/2 Karzinomen

- BRCA1/2 induzierte Karzinome scheinen besonders **Platin** sensibel zu sein. In einer prospektiv randomisierten Studie bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung wird die Wirkung von Carboplatin mit Docetaxel verglichen.
- Derzeit ist eine neue Substanz **PARP Inhibitor** verfügbar, welche selektiv Zellen ausschaltet, deren DNA Reparatur gestört ist. Prospektive Randomisierte Studie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen BRCA1/2 Karzinomen läuft.

PARP1-Inhibitoren als wirksame Substanzen bei BRCA-Tumoren

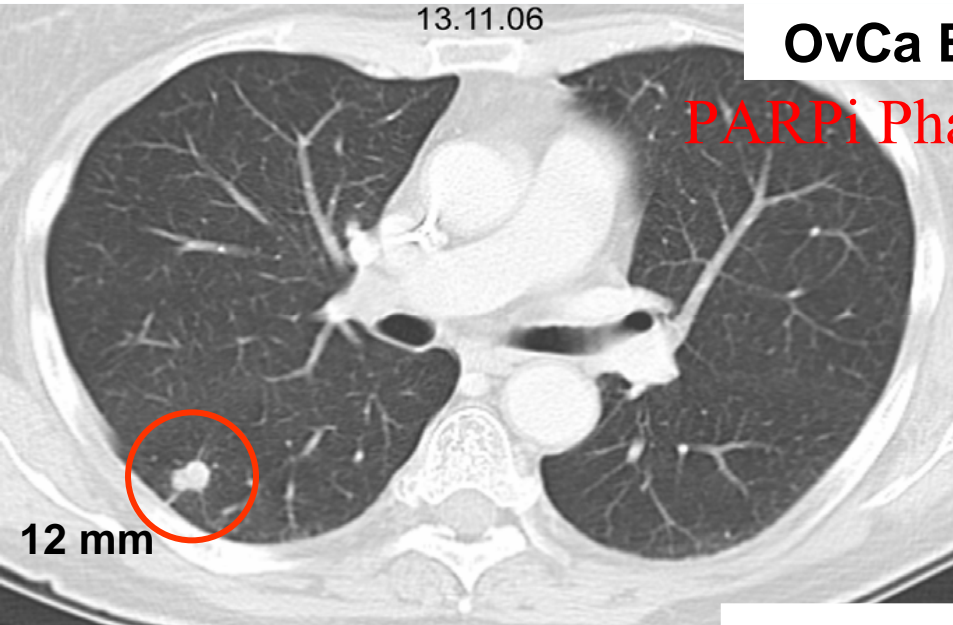


Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP1) ist ein Schlüsselenzym in der Einzelstrang Bindungsreparatur (SSB-repair).

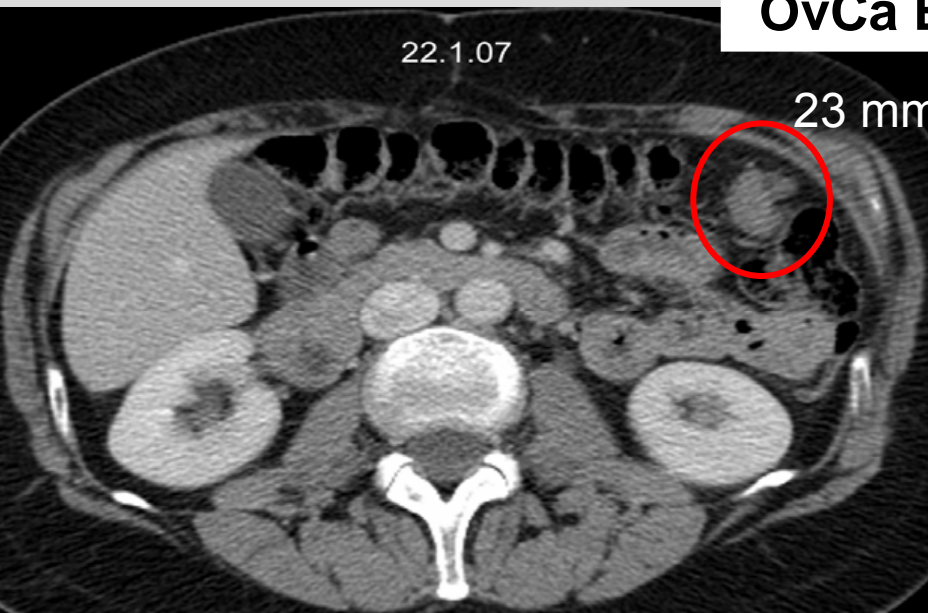
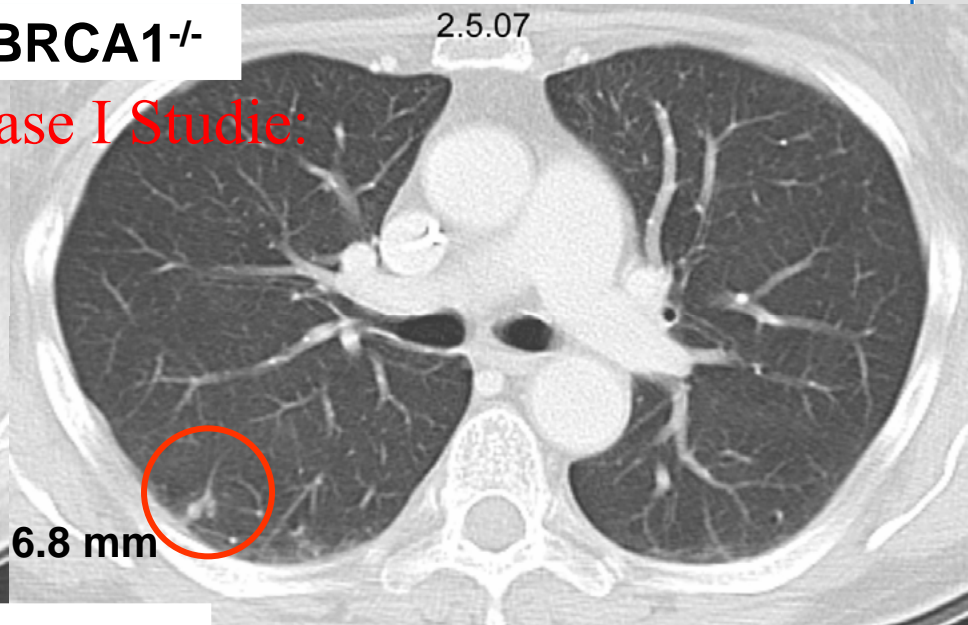
PARP-Inhibition verursacht DNA Doppelstrangbrüche an den Replikationsgabeln.

Normalerweise werden solche Brüche durch homologe Rekombination mit Hilfe des BRCA-Komplexes wieder repariert.

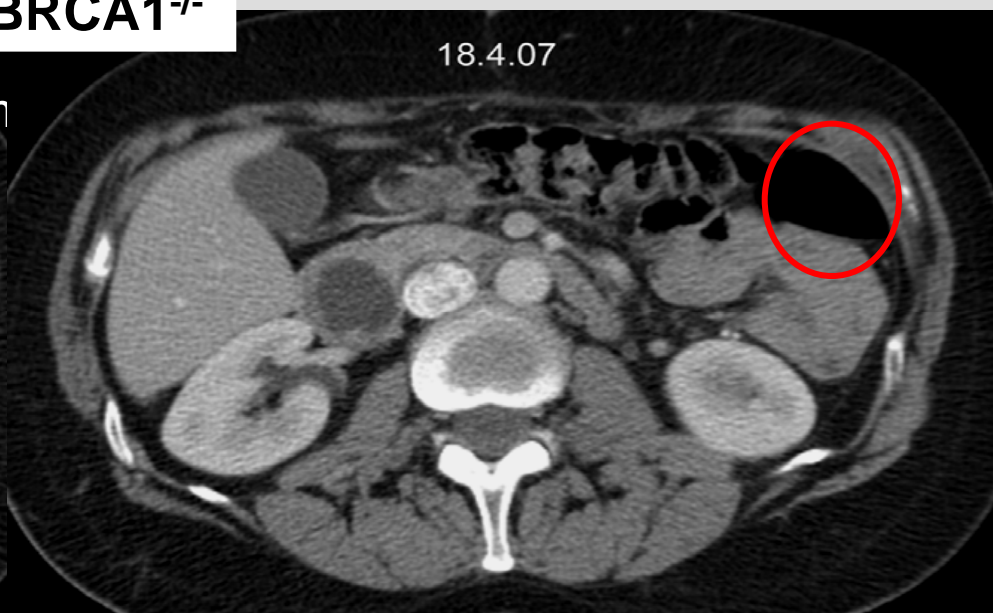
Das Fehlen intakter BRCA Proteine bei entsprechenden Mutationen verursacht eine Akkumulation von chromosomalen Rearrangement und eine Apoptose.



OvCa BRCA1^{-/-}
PARPi Phase I Studie:



OvCa BRCA1^{-/-}





46 jährige Pat., BRCA1 Mutation
(c4154delA)

Z.n. MaCa re. 1991 (29 J): pT1, pN0, M0,
Invasiv duktal, HR neg.

Z.n. BET + Radiatio re

Z.n. MaCa li. 1993 (31 J): pT1, pN0, M0,
Invasiv duktal, HR neg., Her2neg.

Z.n. BET + Radiatio li.

Z.n. Lokalrezidiv li. 1994: HR pos.

Z.n. Zoladex-Therapie

Z.n. Lungenmetastasen 1995 (33 J)

Z.n. Oberlappenresektion (R0)

Z.n. Endoxan +Novantron 1995

Z.n. prophyl. OVX 2006 (44 J)

Z.n. inflammatorischem Rezidiv li. 2006

Z.n. präop. FEC>Doc, Ablatio li. + TRAM

Z.n. Lokalrezidiv Thoraxwand bds. 2007

Z.n. Vinorelbin + Xeloda

Nach erneuter Verschlechterung Ende
2007 Beginn der PARPi Therapie am
9.1.2008





Studieninformation für die PARPi Studie

Sponsor und Studienzentrale: KuDOS Pharmaceuticals Ltd., Cambridge, UK
LKP: Dr. A. Tutt, RMH, London, UK

Deutsche Zentren

Heidelberg (Prof. Sohn, Dr. Schlehe)

Kiel (Prof. Jonat, Prof. Eidtmann)

München (Prof. Kiechle, Dr. Ditsch)

Köln, Leitzentrum (Prof. Schmutzler, Dr. Lüdtkе-Heckenkamp)

Bei metastasiertem Ma-/ OvCa und starker fam. Belastung:
„fast track“ Beratung u. Gendiagnostik in <2 Monaten

AGO 2008:

Therapy of BRCA1/2-Associated Breast Cancer

Limited prospective cohort studies with short follow-up time **Oxford / AGO
LoE / GR**

➤ Breast conserving therapy:			
➤ adequate local tumor control (10 years observation)	2a	B	+
➤ Contra-lateral (cl) mastectomy⁺ :			
➤ reduction of cl BrCa incidence	2b	B	+/-
➤ PBSO⁺:			
➤ reduction of ovarian cancer incidence	2b	B	+
➤ reduction of cl BrCa incidence if performed around the age of 40	2b	B	+
➤ Systemic therapy according to sporadic breast cancer	2b	B	+
➤ Platinum-based regimens	3	C	+/-*

+ Overall prognosis has to be considered

* Study participation recommended