

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs - Einleitung

Univ.-Prof. Dr. Christian F Singer, MPH

Leiter, Brustgesundheitszentrum Wien

Medizinische Universität Wien

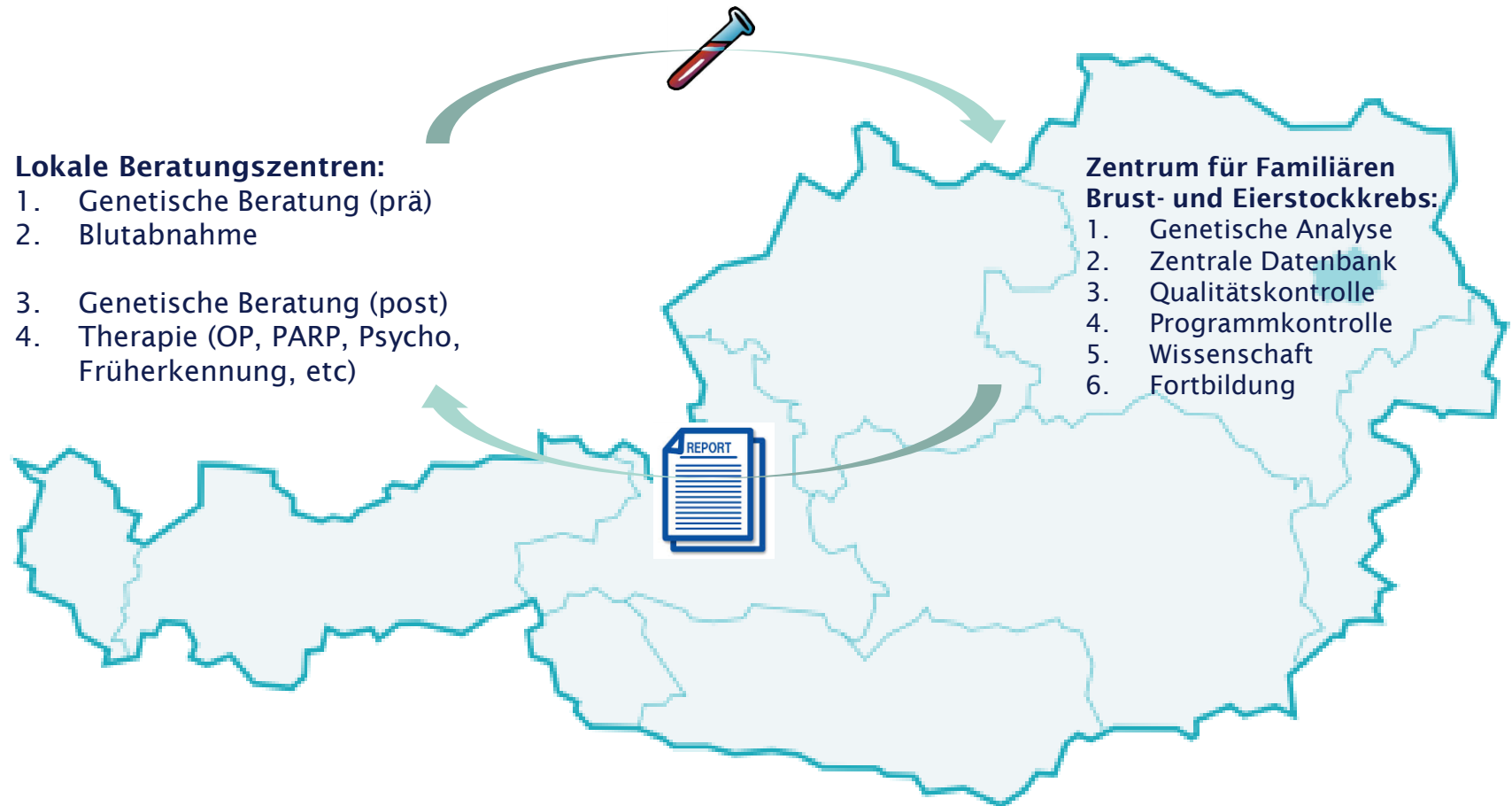
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Was Sie mit nach Hause nehmen sollten

- Identifikation der genetischen Disposition bei Krebserkrankungen ist zunehmend Routine
- Therapieoptionen (PARPi) bei Vorliegen von Genmutationen
- Genmutationen sind „Family Affair“
- Voraussetzung für genetische Analyse ist Genetische Beratung
- Genetische Beratung durch Facharzt in der entsprechenden Disziplin
- >80 MUW-assozierte Beratungsstellen österreichweit
- Erfolgreiche Absolvierung des DFP Programms als Voraussetzung für Kooperation mit dem MUW Zentrum für Erbliche BC und OC

BRCA1/2 Keimbahnmutation

Versorgungskonzept MUW



Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Module (I)

1. Erbliche Brust-und Eierstocksyndrom: Epidemiologie und klinische Bedeutung (Christian SINGER)
2. Genetische Grundlagen und Vererbung (Markus HENGSTSCHLÄGER)
3. Das österreichische Gentechnikgesetz (Helmut OFNER)
4. Genetische Beratung und Aufklärung in der Praxis (Christian SINGER)
5. Prophylaktische bilaterale Mastektomie (Daphne GSCHWANTLER-KAULICH)
6. Prophylaktische bilaterale Adnexexstirpation (Christoph GRIMM)

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Module (II)

7. PARP-Inhibitoren und Chemotherapie-Prävention (Georg PFEILER)
 8. Psychologische Betreuung (Renate LICHTENSCHOPF)
 9. Radiodiagnostische Untersuchung bei Hochrisikopatientinnen (Maria BERNATHOVA)
 10. Klinische Studien bei MutationsträgerInnen (Christian SINGER / Yen TAN)
 11. Genetische Analyse (WAGNER Gabriel)
 12. Organisatorische Hinweise (Ilka VAVTI)
- Beantwortung der Fragen zu den einzelnen Kapiteln zur Erlangung von DFP Punkten der ÖÄK

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs - Epidemiologie

Univ.-Prof. Dr. Christian F Singer, MPH

Leiter, Brustgesundheitszentrum Wien

Medizinische Universität Wien

BRCA1/2 Keimbahnmutationen

Klinische Bedeutung

- 1 von 300-500 Personen sind TrägerInnen einer *BRCA1/2* Keimbahnmutation
- 9% aller Patienten in der Ordination eines Hausarztes haben eine Familiengeschichte die weitere Abklärung notwendig machen würde
- 6% aller Frauen die eine Screening Mammographie durchführen lassen haben ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko
- Häufigkeit abhängig von untersuchter Population

Journal of General Internal Medicine 2009;24(7):822-28
Breast J 2003 Jan-Feb;9(1):19-25
Genet in Med 2009;11:783-789

BRCA1/2 Keimbahnmutationen

Genstrukturen

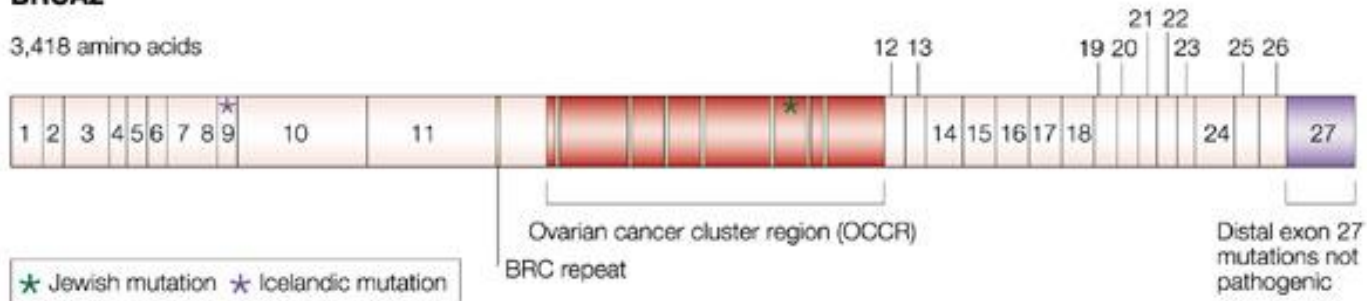
BRCA1

1,863 amino acids



BRCA2

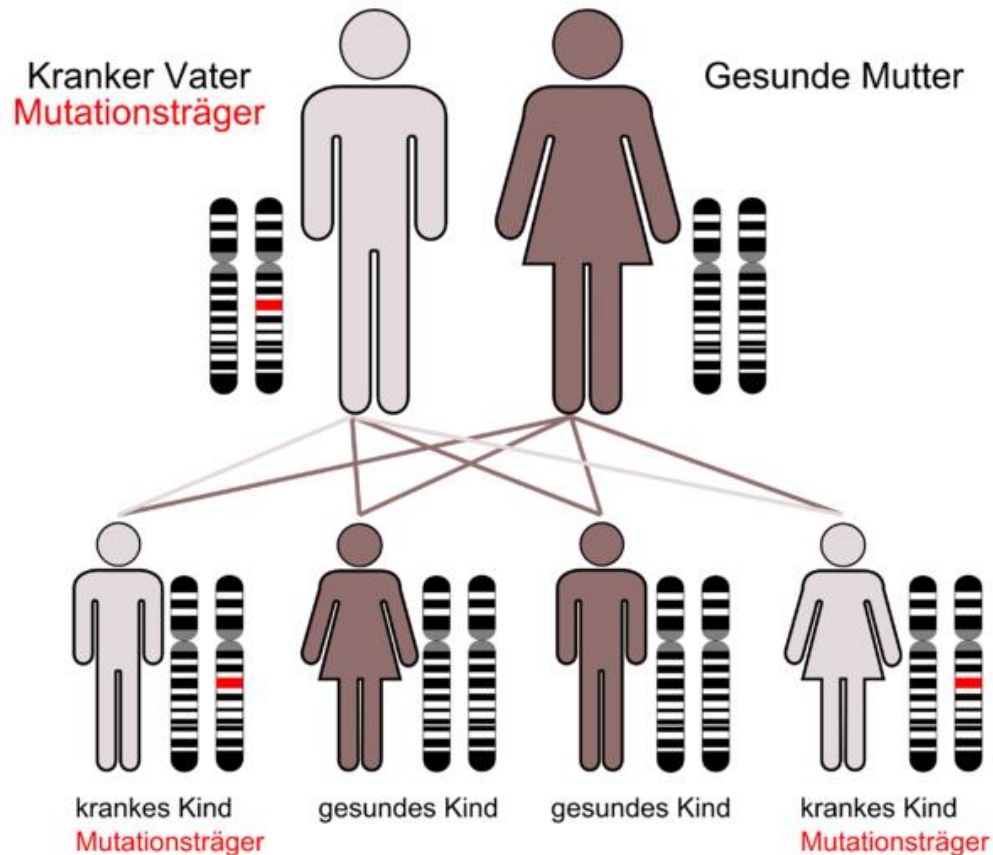
3,418 amino acids



Nature Reviews | Cancer

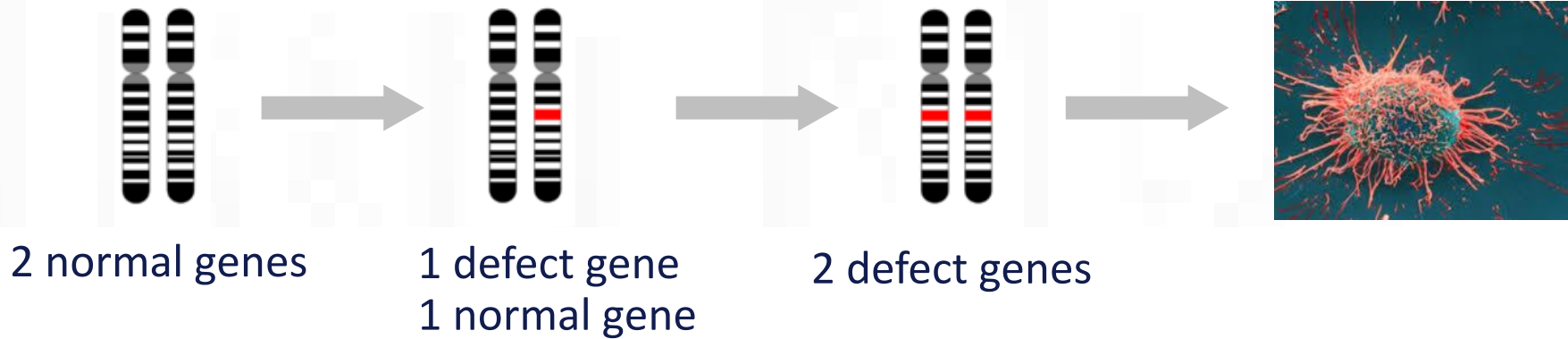
BRCA1/2 Keimbahnmutationen

Autosomal Dominanter Vererbungsmodus

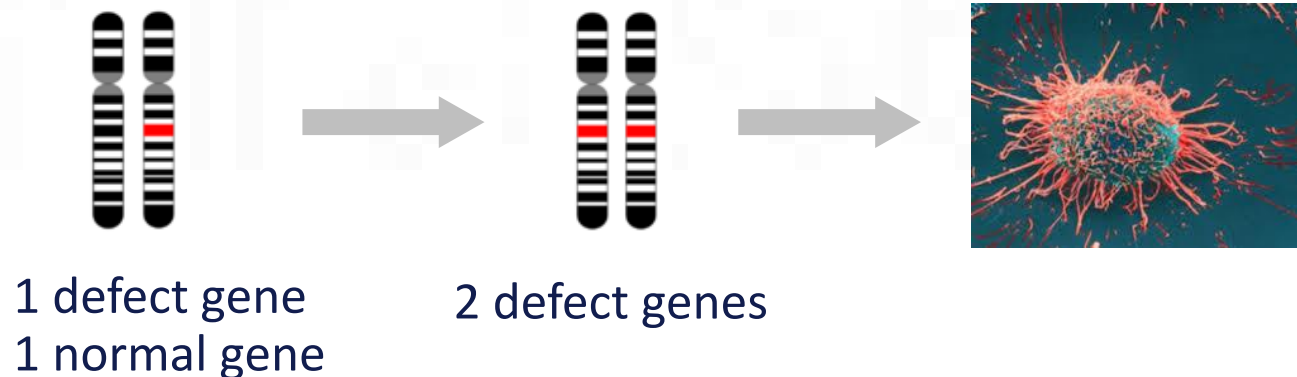


BRCA1/2 Keimbahnmutationen

Verlust der Heterozygosität („LOH“)



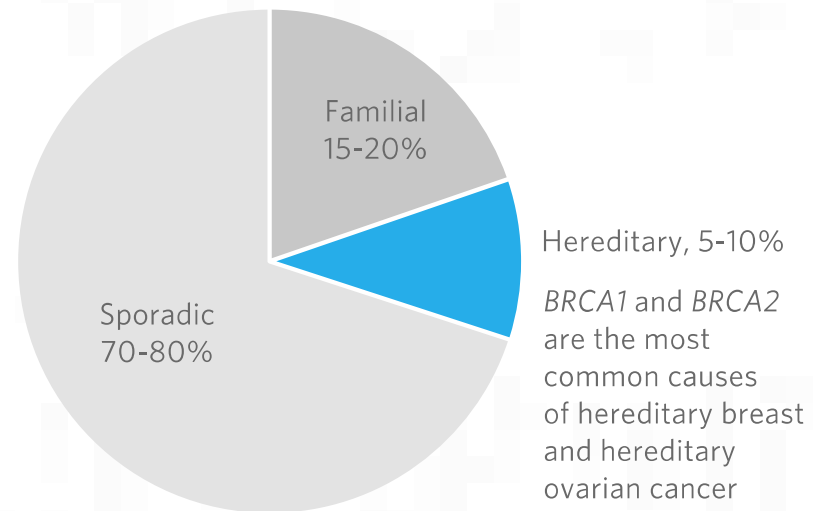
In hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome an already defect gene is passed on to next generation



Prävalenz von *gBRCA* Mutationen beim BC

gBRCA1/2 häufigste Monogenetische Ursache

- 7-8% aller BC Patientinnen: *gBRCA* Mutation
- 3% aller Tumoren: *sBRCA* Mutation
- 18% aller TNBC Patientinnen: *gBRCA1* Mutation



BRCA1/2 Keimbahnmutationen

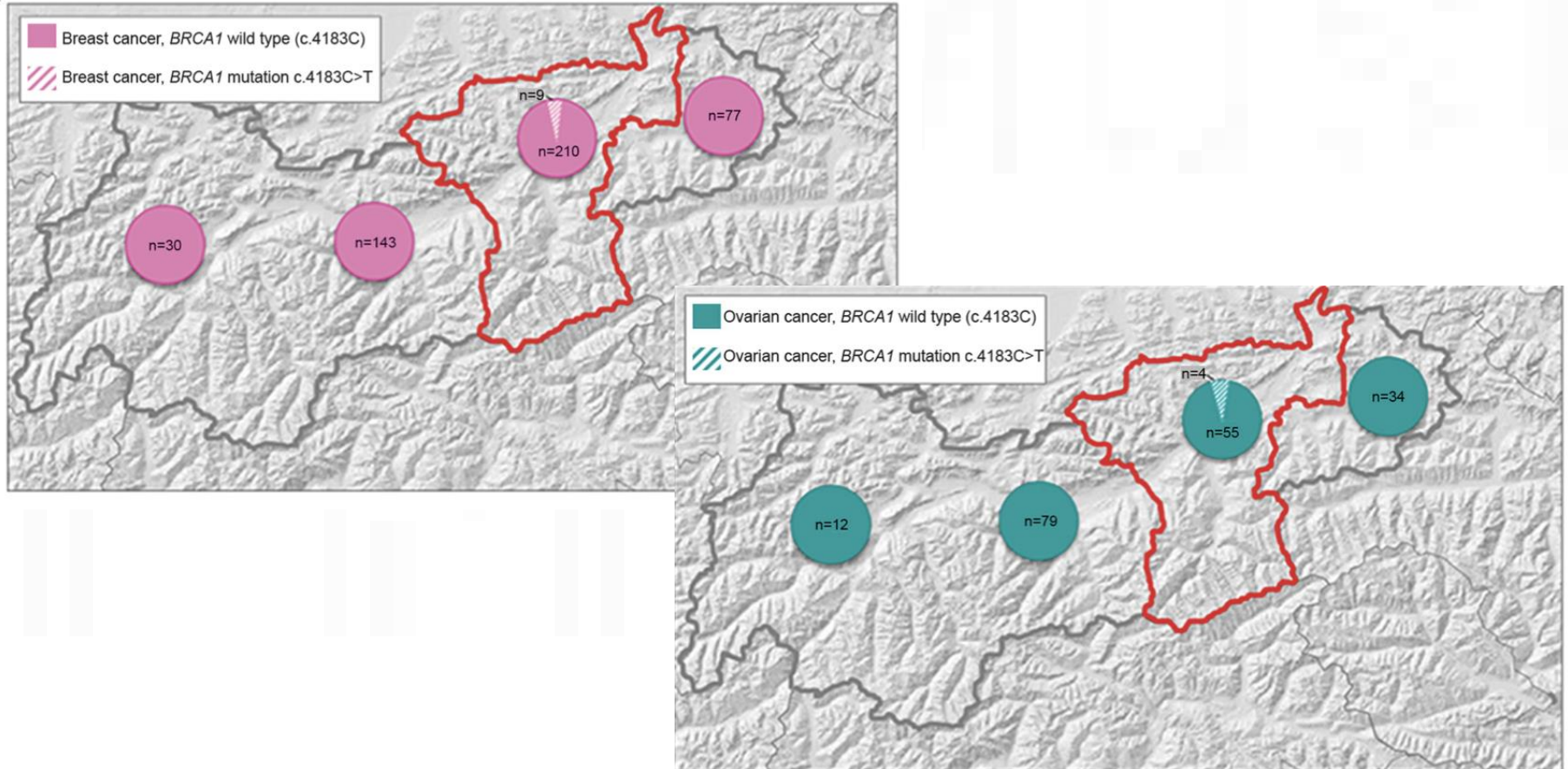
Founder-Mutationen in Europa

Population	Number common mutations	BRCA1	BRCA2	Proportion of BRCA1/2
Ashkenazi Jewish	3	185delAG 5382insC	6174delT	98–99% of BRCA1/2 mutations
Iceland	1		995delG	Vast majority of BRCA1/2 mutations, 7.9% of ovarian cancer
Russia	1	5382insC		94% of BRCA1 mutations, 11% of families
Poland	3	5382insC C61G, 4153delA		80% of BRCA1/2 mutations, 91% of BRCA1 mutations
Germany	3	5382insC 300T>G Del ex 17		38% of BRCA1 mutations
Germany	18			66% of BRCA1 mutations
Hungary	5	5382insC 300T>G 185delAG	9326insA, 6174delT	80 of BRCA1 mutations, 50 of BRCA2 mutations
Norway	4	1675delA 1135insA 816delGT 3347delAG		68 of BRCA1 mutations, 1675delA and 1135insA 3% of ovarian cancer
Finland	11	IVS11+3A>G, C4446T	9345+1G>A, C7708T, T8555G, 3604delTT	84% of BRCA1/2 mutations
Sweden	1	3171insC		70% of BRCA1/2 mutations in West Sweden
Denmark	7	2594delC 3438G>T 5382insC 3828delT	6601delA, 1538del4, 6174del4	35% of BRCA1/2 mutations
Netherlands	4	2804delAA IVS12-1643del3835	5579insA, 6503delTT	24% of BRCA1/2 mutations, 5579insA and 6503delTT 62% of families

Ramus *et al*, Mol Oncol 2009

Founder mutation aus dem Zillertal

BRCA 1 Stop Mutation c.4183C>T (Gln1395Ter)

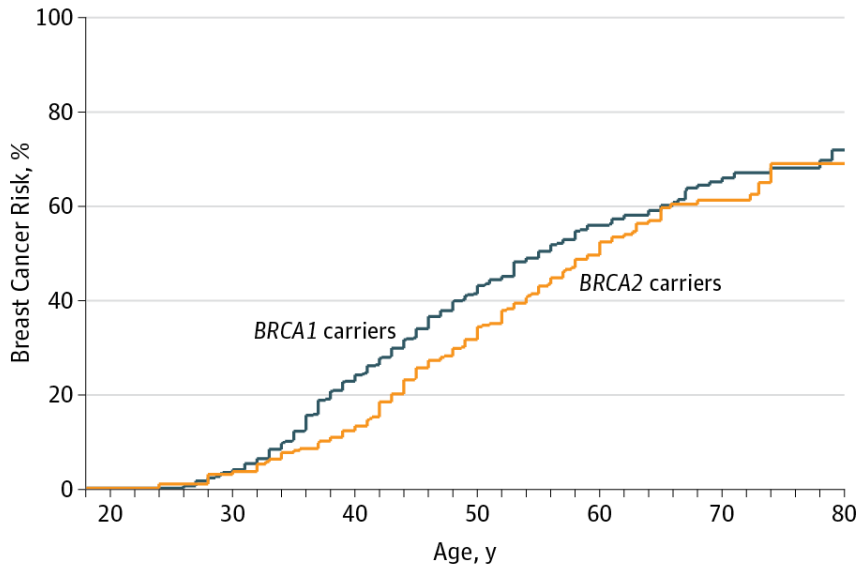


Pölsler L *et al*, EJHG 2016

BRCA1/2 Keimbahnmutationen

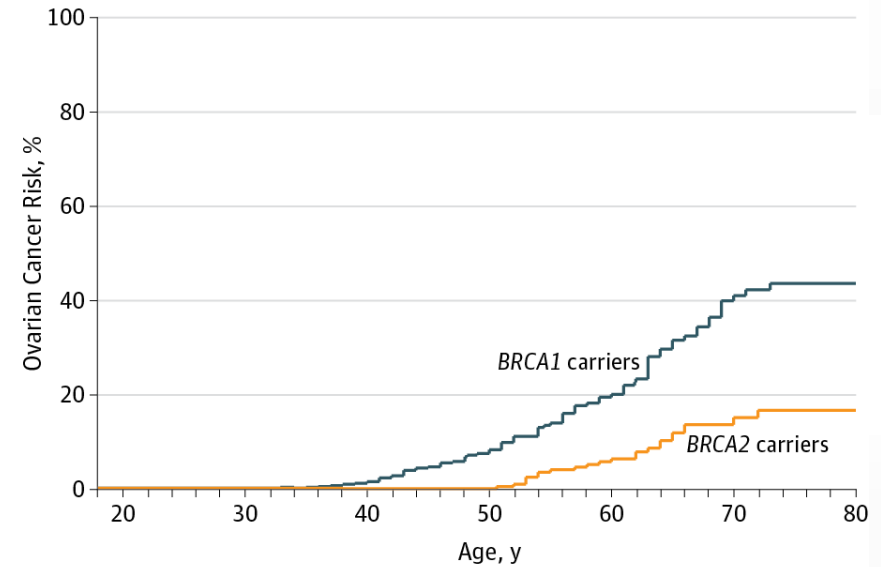
Kumulatives BC und OC Risiko

A Cumulative risk of first breast cancer among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers



No. at risk	20	30	40	50	60	70	80
<i>BRCA1</i>	53	340	404	273	138	41	13
<i>BRCA2</i>	30	160	267	204	110	35	21

B Cumulative risk of ovarian cancer among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers



No. at risk	20	30	40	50	60	70	80
<i>BRCA1</i>	53	420	544	243	131	54	23
<i>BRCA2</i>	30	190	371	230	157	59	28

Kuchenbaecker et al., JAMA 2017

BRCA1 Keimbahnmutationen

Brustkrebs Inzidenzraten und Alter

Cancer	Annual incidence	95% CI (range)
Breast cancer (BC)	1.84 %	95% CI 1.3%-2-6%; range 1.7%-3 (30-59 years)
20 – 29 years	0.87 %	
30 – 39 years	1.69 %	
40 – 49 years	1.99 %	
50 – 59 years	3.61 %	
60 – 69 years	0.74 %	
Ovarian cancer (OC)	0.99 %	95% CI 0.66%-15.1%
30 – 39 years	0.11 %	
40 – 49 years	0.74 %	
50 – 59 years	2.03 %	
60 – 69 years	5.59 %	
70 +	0.99 %	

Table 1 shows the annual risk to develop breast cancer and ovarian cancer in healthy *BRCA1* mutation carriers (adapted from Mavaddad and Liede).^{4,5}

BRCA1 Keimbahnmutationen

Bei jungen Frauen mit TNBC besonders häufig

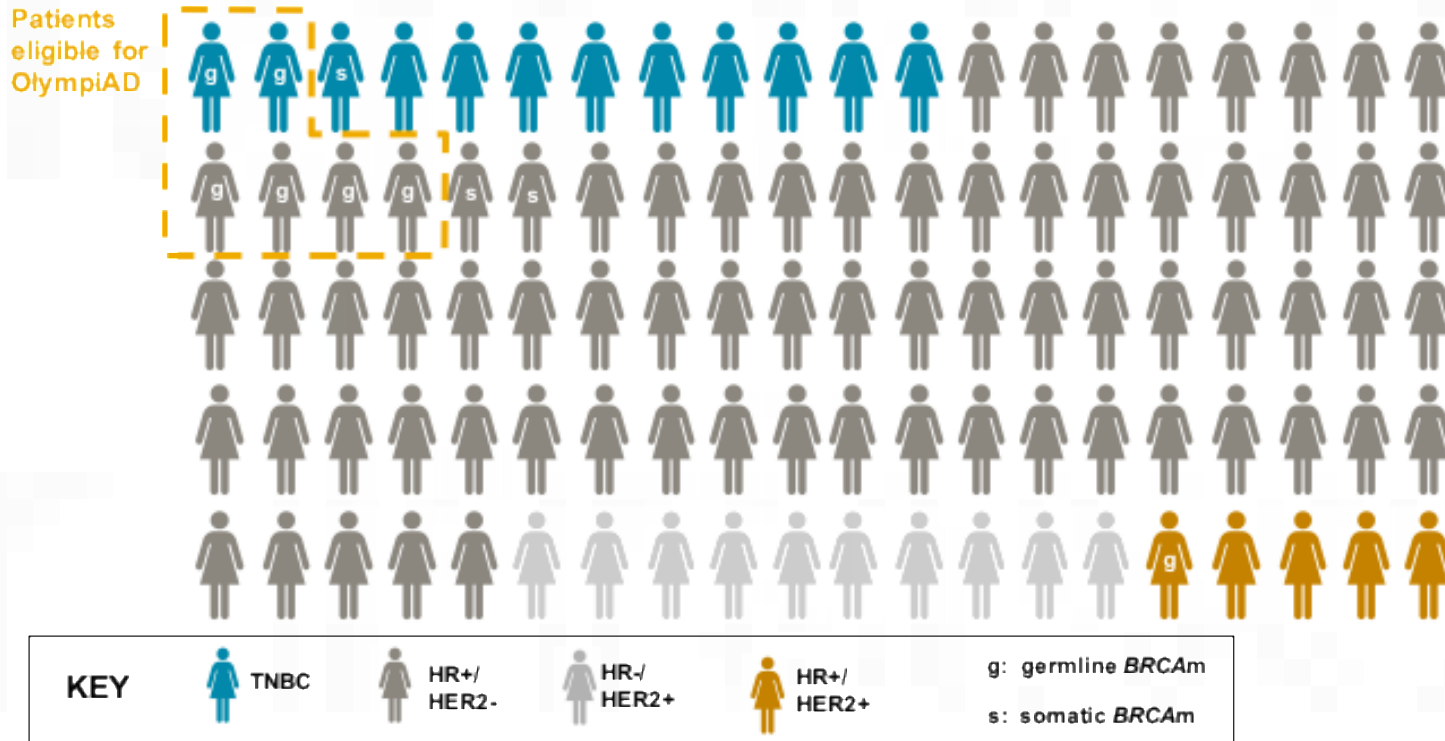
Table 2 BRCA 1/2 germline mutation prevalence by age group

Age group (years)	n	BRCA1		BRCA2		BRCA1/2	
		n	% (95%CI)	n	% (95%CI)	n	% (95%CI)
20–29	85	28	32.9 (23.9–43.5)	0	0.0 (0.0–4.3)	28	32.9 (23.9–43.5)
30–39	309	60	19.4 (15.4–24.2)	3	1.0 (0.3–2.8)	63	20.4 (16.3–25.2)
40–49	216	22	10.2 (6.8–14.9)	3	1.4 (0.5–4.0)	25	11.6 (8.0–16.5)
50–59	122	6	4.9 (2.3–10.3)	1	0.8 (0.1–4.5)	7	5.7 (2.8–11.4)
60–69	58	2	3.4 (1.0–11.7)	2	3.4 (1.0–11.7)	4	6.9 (2.7–16.4)
70–79	12	0	0.0 (0.0–24.2)	0	0.0 (0.0–24.2)	0	0.0 (0.0–24.2)
TOTAL	802	118	14.7 (12.4–17.3)	9	1.1 (0.6–2.1)	127	15.8 (13.5–18.5)

Engel C *et al*, BMC Cancer 2018

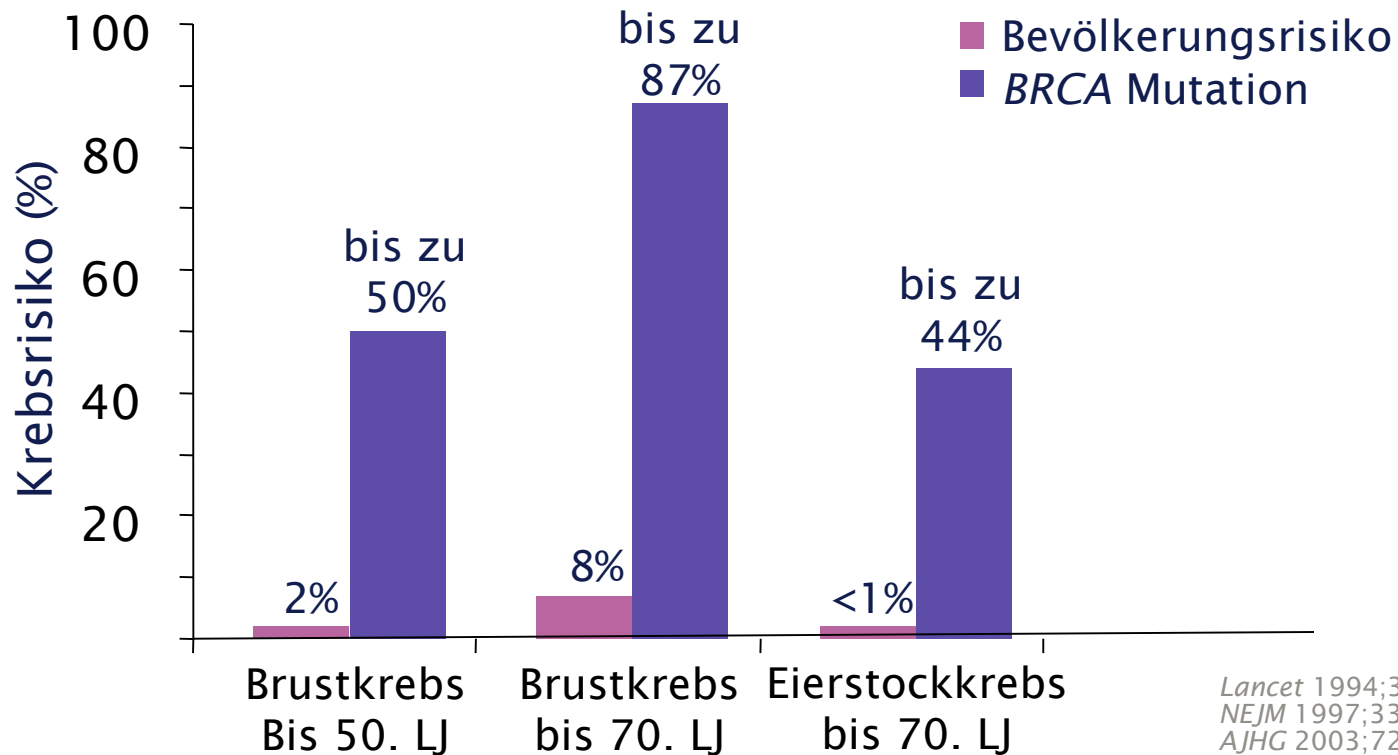
Prävalenz von *gBRCA* Mut beim Brustkrebs

70% aller *gBRCA* Carrier entwickeln HR+ Tumoren



Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

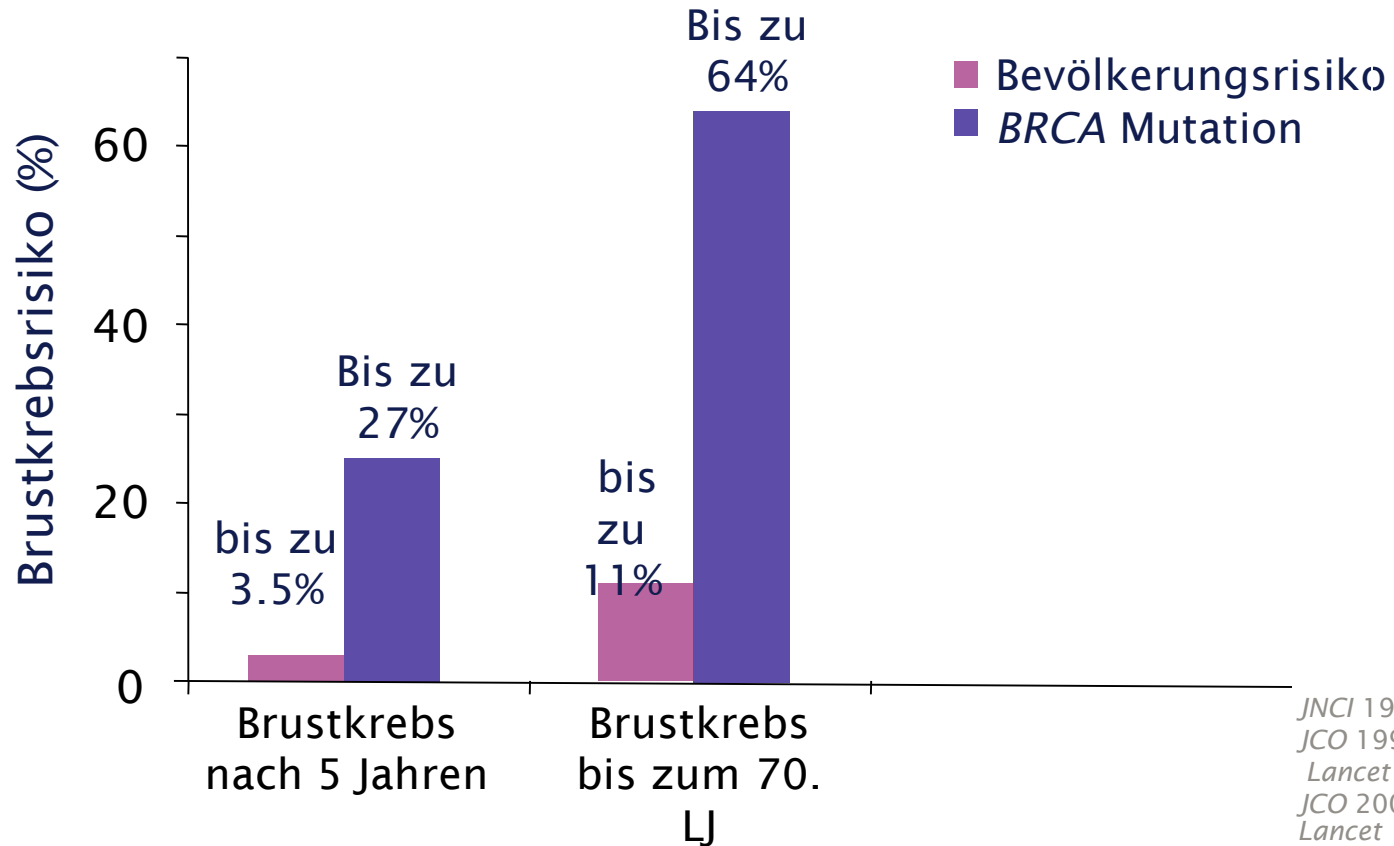
BRCA Mutation erhöhen Brust- und Eierstockkrebsrisiko



*Lancet 1994;343:692-695
NEJM 1997;336:1401-1408
AJHG 2003;72:1117-1130
AJHG 1995;56:265-271
Science 2003; 643-646
JCO 2005 23 (8): 1656-63*

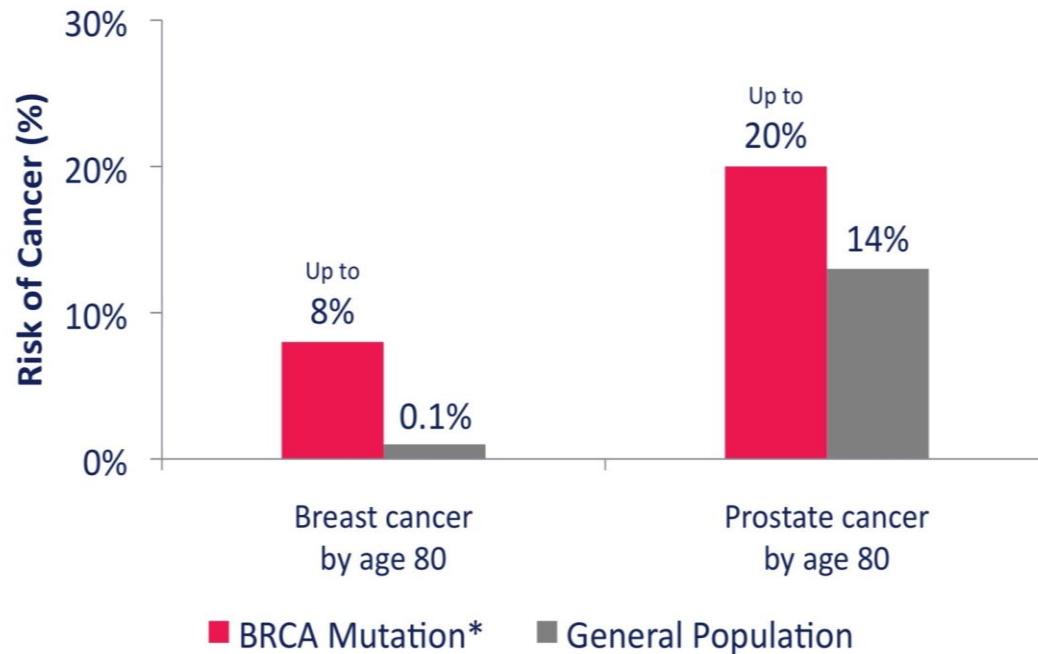
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

BRCA Mutation erhöhen Risiko für Zweitkarzinom



Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Krebsrisiko bei männlichen BRCA Mutationsträgern



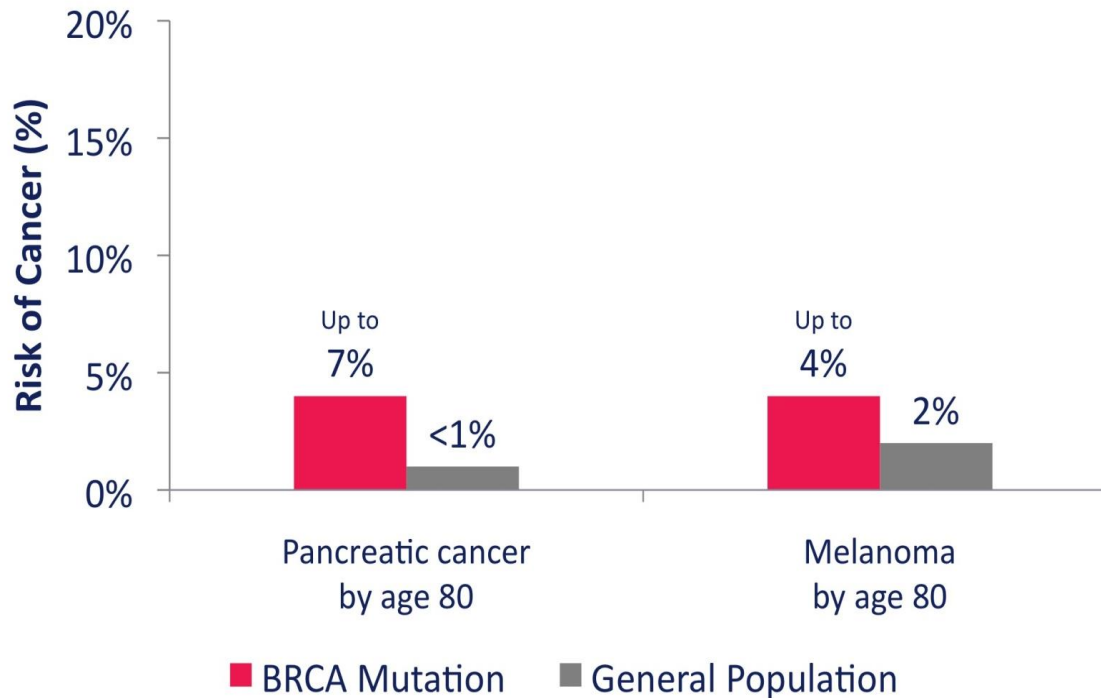
*Risks refer to *BRCA2* mutation carriers.
Risks for male *BRCA1* mutation carriers are less characterized.

Myriad Genetic Laboratories, Inc.

JCO 2004;22:735-42
NCI (SEER) 2011
JNCI 2007 5;99(23):1811-4
JNCI 1999;15:1310-16

Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

BRCA Mutation und Krebsrisiko

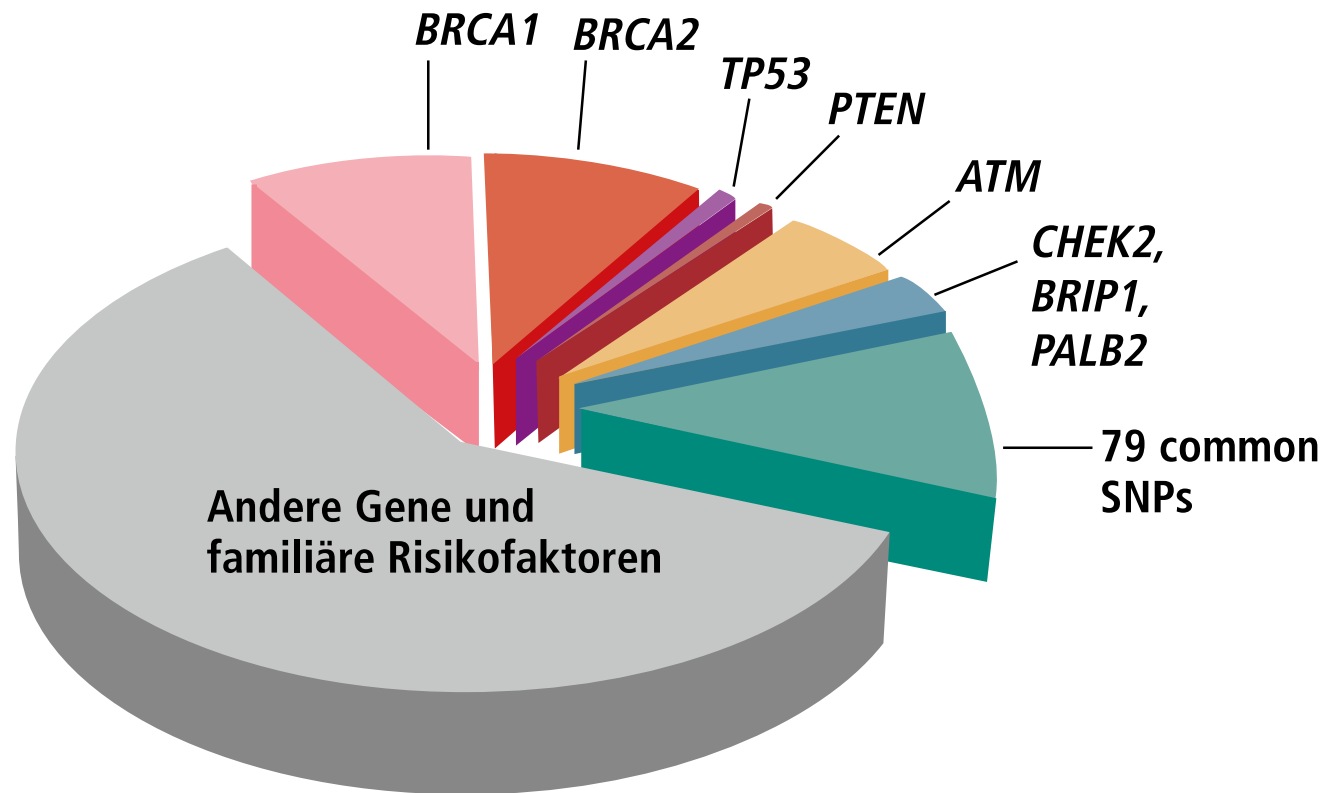


JNCI 1999;15:1310-6
JNCI 2002;94:1365-72
J Med Genet. 2005;42(9):711-9
NCI (SEER) 2011

Myriad Genetic Laboratories, Inc.

Keimbahnmutationen und Brustkrebsrisiko

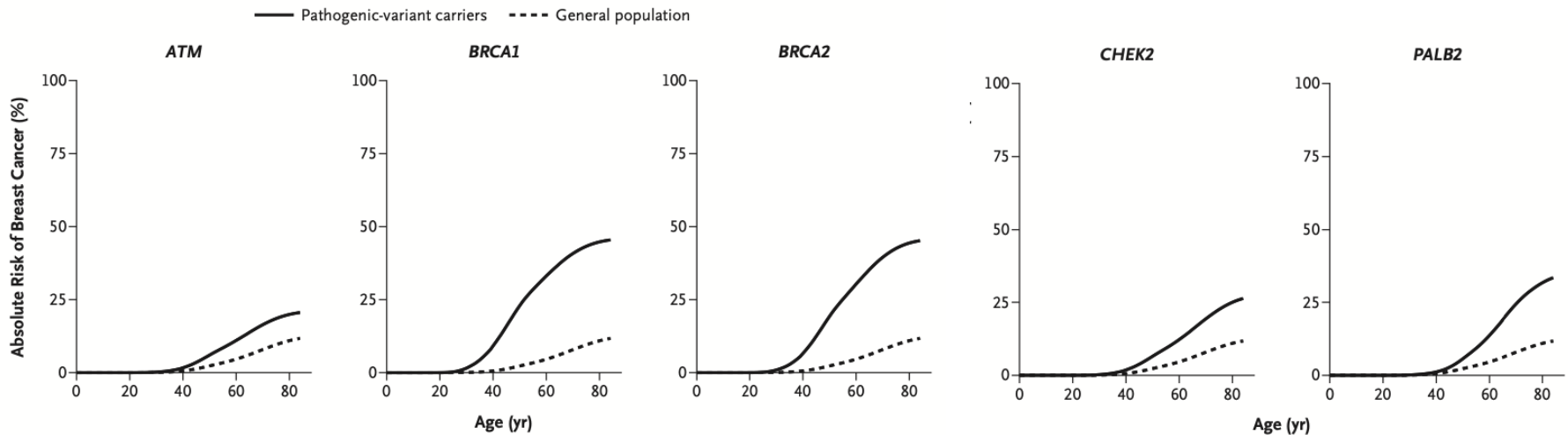
Unterschiedliche Gene: eine Krebsform



Balmaña J, *et al. Ann Oncol* 2011(Supp 4):iv19–iv20
Venkitaraman AR. *J Cell Sci* 2001;114:3591–3598

Kumulatives Lebenszeitrisiko bei Vorliegen einer Genmutation in der Normalbevölkerung in USA

- CARRIERS Population erfasst Daten aus Normalbevölkerung
- Beinhaltet 20% Frauen mit BC und 3% mit OC Familienanamnese
- Untersuchung von Mutationshäufigkeit und Krebsrisiken in der Normalbevölkerung



Hu et al., NEJM 2020

Assoziationen zwischen Genmutation und Brustkrebsrisiko in der Normalbevölkerung In USA

Table 2. Associations between Pathogenic Variants in Established Breast Cancer–Predisposition Genes and Risk of Breast Cancer.*

Breast Cancer– Predisposition Gene ^{1,2,7}	Case Patients (N=32,247)	Controls (N=32,544)	Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value
	no. with pathogenic variant (%)			
<i>ATM</i>	253 (0.78)	134 (0.41)	1.82 (1.46–2.27)	<0.001
<i>BARD1</i>	49 (0.15)	35 (0.11)	1.37 (0.87–2.16)	0.18
<i>BRCA1</i>	275 (0.85)	37 (0.11)	7.62 (5.33–11.27)	<0.001
<i>BRCA2</i>	417 (1.29)	78 (0.24)	5.23 (4.09–6.77)	<0.001
<i>CDH1</i>	17 (0.05)	6 (0.02)	2.50 (1.01–7.07)	0.06
<i>CHEK2</i>	349 (1.08)	138 (0.42)	2.47 (2.02–3.05)	<0.001
<i>NF1</i> [‡]	19 (0.06)	11 (0.03)	1.93 (0.91–4.31)	0.09
<i>PALB2</i>	148 (0.46)	38 (0.12)	3.83 (2.68–5.63)	<0.001
<i>PTEN</i>	8 (0.02)	3 (0.01)	NA	NA
<i>RAD51C</i>	41 (0.13)	35 (0.11)	1.20 (0.75–1.93)	0.44
<i>RAD51D</i>	26 (0.08)	14 (0.04)	1.72 (0.88–3.51)	0.12
<i>TP53</i> [‡]	19 (0.06)	2 (0.01)	NA	NA
Total	1621 (5.03)	531 (1.63)	—	—

* The studies in the CARRIERS consortium that were included in this population-based analysis were BWHS, CPSII, CPS3, CTS, MCBCS, MEC, MMHS, NHS, NHSII, WCHS, WHI, and WWHS. NA denotes not applicable (too few events [<5] to calculate a stable odds ratio).

[†] Odds ratio estimates for any breast cancer were adjusted for study, age, family history of breast cancer, and race or ethnic group.

[‡] Pathogenic variants in *NF1* and *TP53* were restricted to those with an alternate allele fraction (calculated as the number of alternate allele reads divided by the total number of reads at a specific genomic position) between 0.3 and 0.7.

Assoziationen zwischen Risikogenen und Tumorbiologie in der Normalbevölkerung in USA

Table 3. Associations between Pathogenic Variants in Established Breast Cancer–Predisposition Genes and Risk of Breast Cancer According to Estrogen-Receptor and Triple-Negative Breast Cancer Status of Tumors.*

Breast Cancer–Predisposition Gene	ER-Positive Breast Cancer (N=18,428)		ER-Negative Breast Cancer (N=3805)		Triple-Negative Breast Cancer (N=1463)	
	Participants with Pathogenic Variant	Odds Ratio (95% CI) †	Participants with Pathogenic Variant	Odds Ratio (95% CI) †	Participants with Pathogenic Variant	Odds Ratio (95% CI) †
	no. (%)		no. (%)		no. (%)	
<i>ATM</i>	151 (0.82)	1.96 (1.52–2.53)	19 (0.50)	1.04 (0.59–1.72)	5 (0.34)	0.50 (0.12–1.36)
<i>BARD1</i>	20 (0.11)	0.91 (0.49–1.64)	11 (0.29)	2.52 (1.18–5.00)	6 (0.41)	3.18 (1.16–7.42)
<i>BRCA1</i>	73 (0.40)	3.39 (2.17–5.45)	114 (3.00)	26.33 (17.28–41.52)	65 (4.44)	42.88 (26.56–71.25)
<i>BRCA2</i>	201 (1.09)	4.66 (3.52–6.23)	82 (2.16)	8.89 (6.36–12.47)	30 (2.05)	9.70 (5.97–15.47)
<i>CDH1</i>	13 (0.07)	3.37 (1.24–10.72)	3 (0.08)	NA	1 (0.07)	NA
<i>CHEK2</i>	205 (1.11)	2.60 (2.05–3.31)	20 (0.53)	1.40 (0.83–2.25)	8 (0.55)	1.63 (0.72–3.20)
<i>NF1</i> ‡	10 (0.05)	1.63 (0.65–4.03)	2 (0.05)	NA	1 (0.07)	NA
<i>PALB2</i>	64 (0.35)	3.13 (2.02–4.96)	42 (1.10)	9.22 (5.63–15.25)	24 (1.64)	13.03 (7.08–23.75)
<i>PTEN</i>	3 (0.02)	NA	0	NA	0	NA
<i>RAD51C</i>	16 (0.09)	0.83 (0.44–1.54)	9 (0.24)	2.19 (0.97–4.49)	4 (0.27)	NA
<i>RAD51D</i>	13 (0.07)	1.61 (0.71–3.70)	7 (0.18)	3.93 (1.40–10.29)	1 (0.07)	NA
<i>TP53</i> ‡	9 (0.05)	NA	2 (0.05)	NA	2 (0.14)	NA

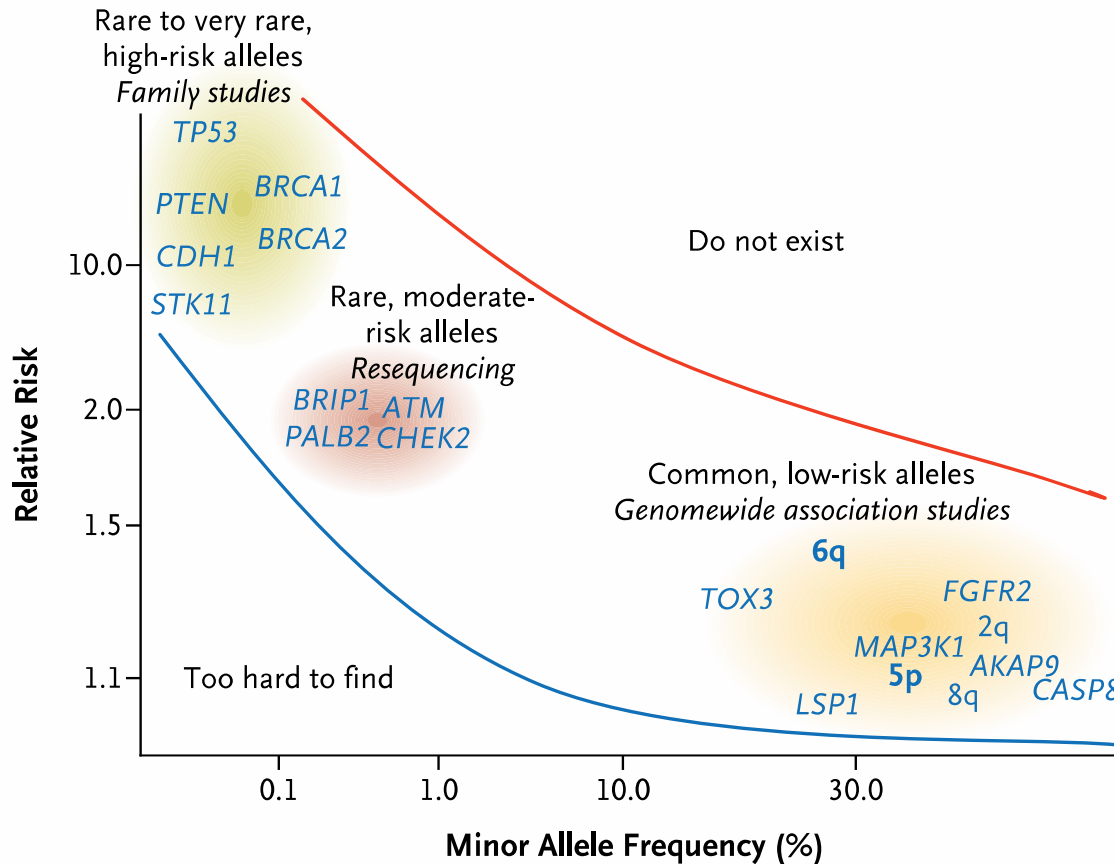
* The studies in the CARRIERS consortium that were included in this population-based analysis were BWHS, CPSII, CPS3, CTS, MCBCS, MEC, MMHS, NHS, NHSII, WCHS, WHI, and WWHS. ER denotes estrogen-receptor.

† Odds ratio estimates for any breast cancer were adjusted for study, age, family history of breast cancer, and race or ethnic group.

‡ Pathogenic variants in *NF1* and *TP53* were restricted to those with an alternate allele fraction between 0.3 and 0.7.

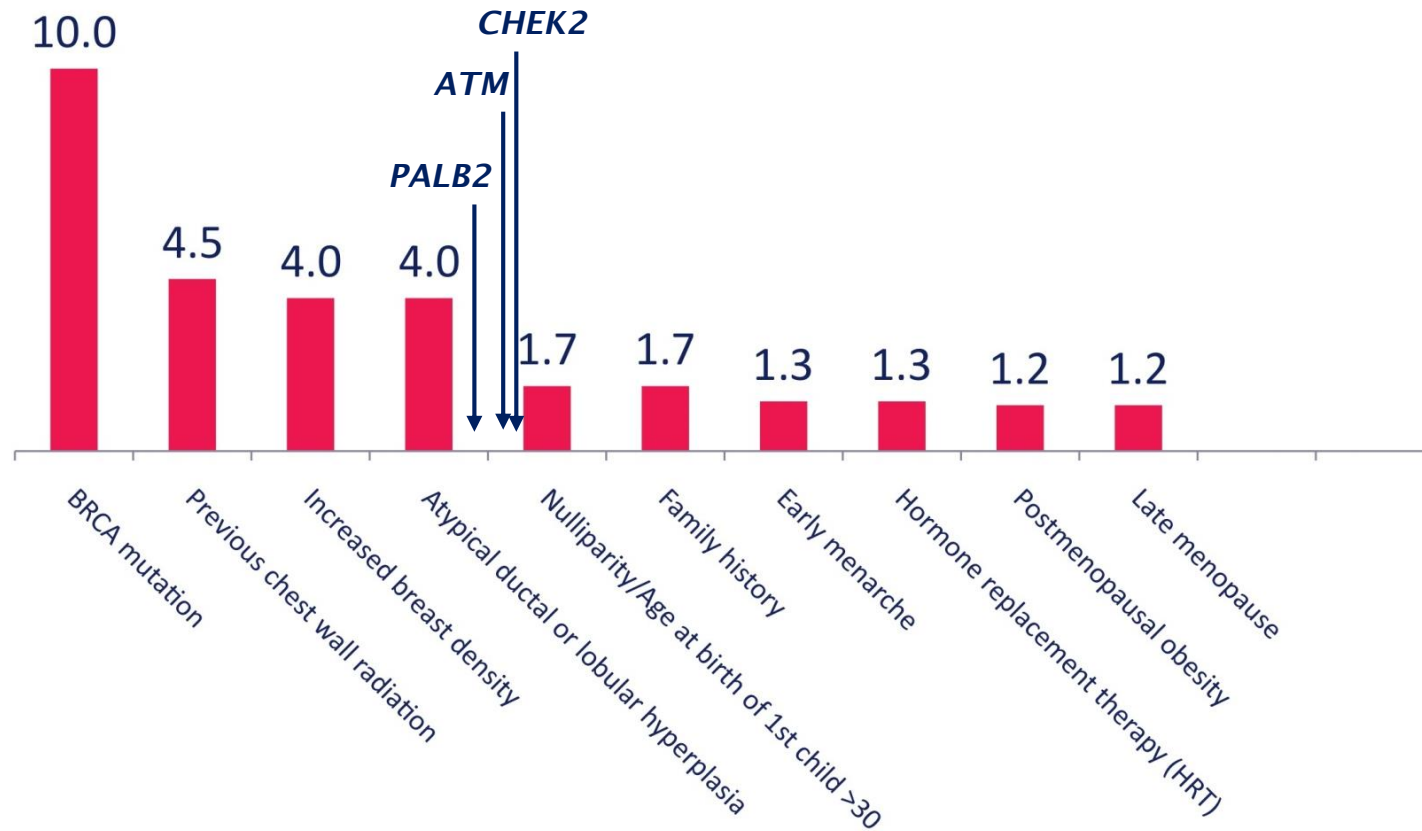
Hereditäres Mammakarzinom

Allelfrequenzen und Relative Risiken



Gibt es andere Brustkrebsgene?

Genveränderungen und Krebsrisiko im Vergleich



2011, Myriad Genetic Laboratories, Inc.

JNCI 2009;101(6):384-398
Annals of Surgery 2003;237(4):474-482
NEJM 2000;342:564-571

Genpanel-Testung

MUW / AKH Wien Genpanel 2018

BRCA1	BRCA2	TP53	PTEN	CDH1
STK11	PALB2	ATM	CHEK2	NBN
BRIP1	RAD51C	RAD51D	MSH2	MLH1
MSH6	PMS2	EPCAM		

	Klare Assoziation mit Brustkrebsrisiko
	Vermutliche Assoziation mit Brustkrebsrisiko
	Keine gesicherte Assoziation mit Brustkrebsrisiko

Genpanel-Testung

MUW / AKH Wien Genpanel 2018

BRCA1	BRCA2	TP53	PTEN	CDH1
STK11	PALB2	ATM	CHEK2	NBN
BRIP1	RAD51C	RAD51D	MSH2	MLH1
MSH6	PMS2	EPCAM		

Nature Genetics 2006: Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene *BRIP1* are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles

J Med Genetics 2016: No evidence that protein truncating variants in *BRIP1* are associated with breast cancer risk

Hoch/Moderat Penetrante Gene

Kumulatives und Lebenszeit-Erkrankungsrisiko

	Bevölkerung	ATM (RR 2.8)	CHEK2 ¹ (1100delC) (RR 3.0)	CHEK2 ² (1100delC) (RR 2.26)	CHEK2 ³ (I147T) (RR 1.58)	PALB2
Alter	kumulativ	kumulativ	kumulativ	kumulativ	kumulativ	kumulativ
25-29	0.1%	0.1%	0.2%	0.1%	0.1%	0.4%
30-34	0.2%	0.5%	0.6%	0.4%	0.3%	2%
35-39	0.5%	1.4%	1.5%	1.1%	0.8%	4%
40-44	1.1%	3.0%	3.2%	2.4%	1.7%	8%
45-49	2.0%	5.6%	5.9%	4.5%	3.2%	14%
50-54	3.1%	8.5%	9.1%	6.9%	4.9%	20%
55-59	4.4%	11.8%	12.6%	9.6%	6.8%	26%
60-64	6.0%	16.0%	17.0%	13.1%	9.3%	31%
65-69	8.0%	20.8%	22.1%	17.1%	12.3%	35%
70-75	10.0%	25.5%	27.1%	21.2%	15.3%	40%
Kumulatives Lebenszeitrisiko	12.0%	30.0%	31.8%	25.0%	18.3%	44%

Hoch/Moderat Penetrante Gene

Erkrankungsrisiko in den nächsten 5 Jahren

	Bevölkerung	ATM/NBN (RR 2.7-2.8)	CHEK2 ¹ (1100delC) (RR 3.0)	CHEK2 ² (1100delC) (RR 2.26)	CHEK2 ³ (1147T) (RR 1.58)	PALB2
Alter	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz
25-29	0.04%	0.12%	0.13%	0.10%	0.07%	0.35%
30-34	0.14%	0.38%	0.41%	0.31%	0.21%	1.05%
35-39	0.30%	0.84%	0.90%	0.68%	0.48%	2.50%
40-44	0.61%	1.70%	1.83%	1.38%	0.96%	4.25%
45-49	0.94%	2.64%	2.83%	2.13%	1.49%	6.35%
50-54	1.12%	3.14%	3.36%	2.53%	1.77%	8.00%
55-59	1.33%	3.71%	3.98%	3.00%	2.09%	7.25%
60-64	1.72%	4.81%	5.15%	3.88%	2.71%	7.35%
65-69	2.11%	5.92%	6.34%	4.76%	3.34%	5.95%
70-75	2.2-%	6.17	6.61%	4.98%	3.46%	6.70%

Adaptiert nach Robson M, ASCO 2017

Hoch/Moderat Penetrante Gene

Konsequenzen für die Früherkennung

	Bevölkerung	ATM/NBN (RR 2.7-2.8)	CHEK2 ¹ (1100delC) (RR 3.0)	CHEK2 ² (1100delC) (RR 2.26)	CHEK2 ³ (I147T) (RR 1.58)	PALB2
Alter	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz
25-29	0.04%	0.12%	0.13%	0.10%	0.07%	0.35%
30-34	0.14%	0.38%	0.41%	0.31%	0.21%	1.05%
35-39	0.30%	0.84%	0.90%	0.68%	0.48%	2.50%
40-44	0.61%	1.70%	1.83%	1.38%	0.96%	4.25%
45-49	0.94%	2.64%	2.83%	2.13%	1.49%	6.35%
50-54	1.12%	3.14%	3.36%	2.53%	1.77%	8.00%
55-59	1.33%	3.71%	3.98%	3.00%	2.09%	7.25%
60-64	1.72%	4.81%	5.15%	3.88%	2.71%	7.35%
65-69	2.11%	5.92%	6.34%	4.76%	3.34%	5.95%
70-75	2.20%	6.17%	6.61%	4.98%	3.46%	6.70%

BC Früherkennung in Österreich: „opt in“: 40-44, reguläre Einladung ab 45

Adaptiert nach Robson M, ASCO 2017

Keimbahnmutationen und Krebsrisiko

CAVE: OVERTREATMENT!

- Risikoerhöhung für bestimmte Krebsformen durch bestimmte Mutationen oft nicht genau bekannt
- Therapeutischer Benefit einer prophylaktischen OP / Screeningmaßnahme daher unklar.
- Sicher ist jedoch:
 - Funktionsausfälle / Komplikationen durch OP
 - Strahlenbelastung durch Abdomen CT in besonders sensitiven Individuen
- Angst von Betroffenen (und Arzt) führt häufig zu Overtreatment

www.brustgenberatung.at

Infos im ÄrztInnen - Login



ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

[Über uns](#) [Beratungsstellen](#) [Informationen](#) [Login](#) [Kontakt](#)



Wir, das ZENTRUM für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, informieren Sie über medizinische Hintergründe, über die Bedeutung einer genetischen Untersuchung, und über die Möglichkeiten, die sich daraus für Sie und Ihre Familie ergeben können. Außerdem finden Sie eine Hilfestellung bei der Entscheidung für oder gegen eine genetische Untersuchung.