

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs – Genetische Beratung

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

Leiter, Brustgesundheitszentrum Wien

Medizinische Universität Wien

Genetische Beratung

Was ist eigentlich Genetische Beratung ?

Genetische Beratung beschreibt den Prozess bei dem Personen angeleitet werden, die medizinischen, psychologischen und familiären Implikationen von Genetischen Veränderungen für eine bestimmte Erkrankung zu verstehen...

Journal of Genetic Counseling, Vol 15, April 2006

Genetische Beratung

Elemente der Genetischen Beratung

- Evaluierung der Motivation
- Interpretation von Familiengeschichte zur Risikoabschätzung (Stammbaumerstellung)
- Aufklärung über Vererbungsmodus, Testung, Prävention und Management
- Hilfestellung bei der Entscheidungsfindung
 - Persönliche Entscheidung
 - Mögliche Konsequenzen für Familie

Genetische Beratung

Ablauf der Genetischen Beratung

- Genetische Beratung vor der genetischen Untersuchung
- Genetische Analyse
- Psychologische Betreuung während der Erstberatung, während der Wartezeit, bei Befundmitteilung und danach
- Aufklärung über Analyseergebnis und Beratung über Möglichkeiten des Umgangs damit
- Patientenführung durch fixes Team

Genetische Beratung

Motivation der Ratsuchenden Person

- Warum kommen Sie zur genetischen Beratung?
- Würden Sie aus dem Analyseergebnis eine Konsequenz ziehen?
- Ist das Ergebnis für Sie oder für Ihre Familie relevant?
- Recht auf Nichtwissen ansprechen
- Recht auf Bestätigungsuntersuchung bei Mutation

Genetische Beratung

Informationen zu Keimbahnmutationen

- Häufigkeit der fraglichen Mutation in der Bevölkerung
- Wie wird die Mutation vererbt?
- Keimbahn- vs somatische Mutation
- Welche Risiken bestehen für Kinder von TrägerInnen?
- Rolle von Männern?
- Konzept des „obligaten Mutationsträgers“

Genetische Beratung

Informationen zu Erkrankungen (I)

- Welche Krebserkrankungen spielen bei BRCA1/2 Mutationen eine Rolle?
- Wie hoch ist die Penetranz dieser Erkrankungen?
- Welche Prognose haben die Erkrankungen?
- Typisches Erkrankungsalter
- Bei bestehender Erkrankung: Auswirkung auf Behandlung bzw. das Wiedererkrankungsrisiko

Genetische Beratung

Informationen zu Erkrankungen (II)

- Welche Früherkennungsmaßnahmen gibt es?
- Welche prophylaktischen Maßnahmen gibt es?
- Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?
- Effekt der Maßnahmen auf Überleben?
- Wie häufig ist ein genetischer Hintergrund bei dieser Erkrankung?

Genetische Analyse

Voraussetzungen

- Aufklärung des behandelnden Arztes über Wesen, Tragweite und Aussagekraft der Genanalyse
- Schriftliche Bestätigung über Einverständnis und durchgeführte genetische Beratung durch Ratsuchende(n)
- Beratung darf nicht (!) direktiv erfolgen
- Beratung muß umfassen:
 - Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen
 - soziale und psychische Konsequenzen
 - Hinweis auf zusätzliche Beratung durch Psychotherapeuten oder Sozialarbeiter

Genetische Analyse

Datenschutz

- Bei der Analyse gewonnene Daten sind geheim
- Arbeitgebern und Versicherern ist es verboten, Analyseergebnisse von ihren Arbeitnehmern, Arbeitssuchenden oder Versicherungsnehmern oder Versicherungswerbern zu erheben, zu verlangen, anzunehmen oder sonst zu verwerten
- Kommunikation innerhalb der Familie sinnvoll und wichtig:
 - Empfehlung zur genetischen Beratung von möglicherweise betroffenen Familienmitgliedern
 - Untersuchung von Verwandten zur Beurteilung des Ergebnisses

BRCA1/2 Keimbahnmutation

Begriffsdefinition

Prädiktive Testung

- Zur Abklärung eines familiären Risikos
- Ratsuchende selbst zumeist gesund
- Nahe Familienangehörige erkrankt

Diagnostische Testung


- Abklärung ob eine Krebserkrankung bei betroffener Person durch genetische Veränderung verursacht wurde

Therapeutische Testung

- Abklärung ob eine spezielle Therapie eingesetzt werden kann (Bsp.: PARP Inhibitoren)

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

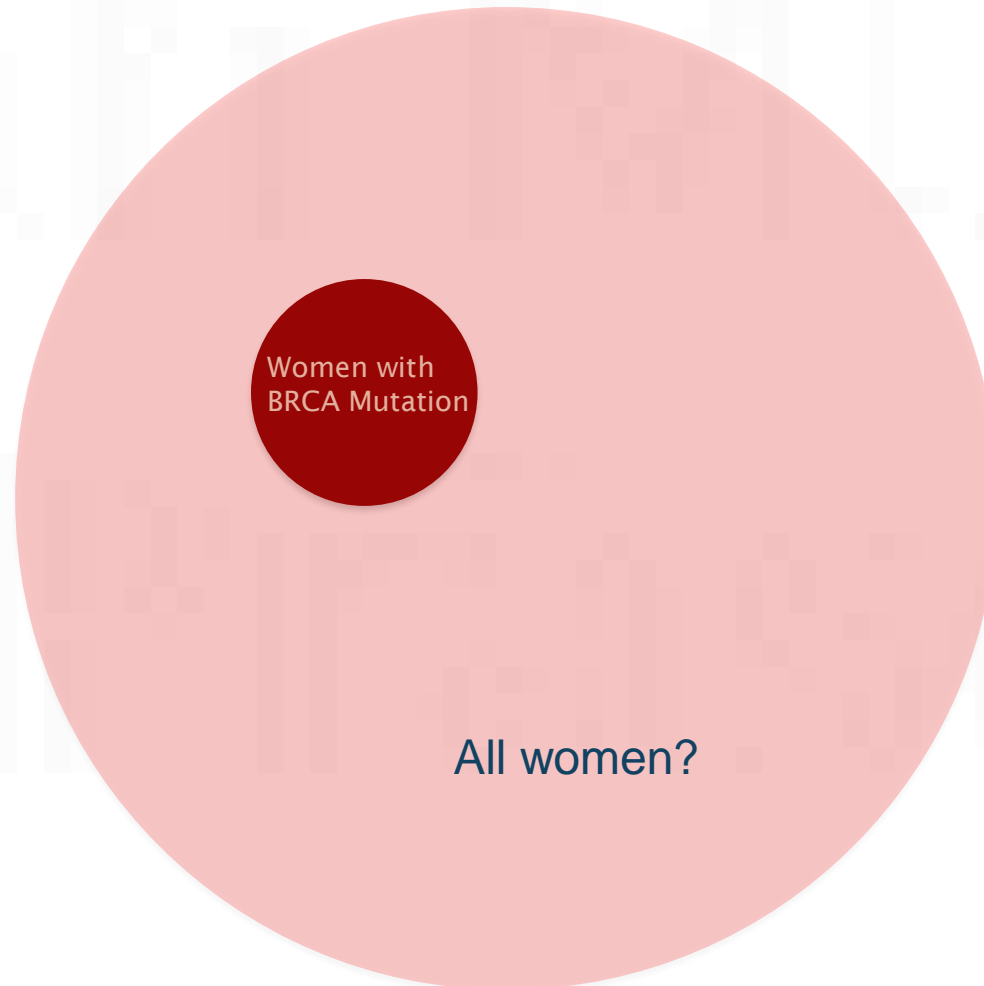
Wer soll getestet werden?



Women with
BRCA Mutation

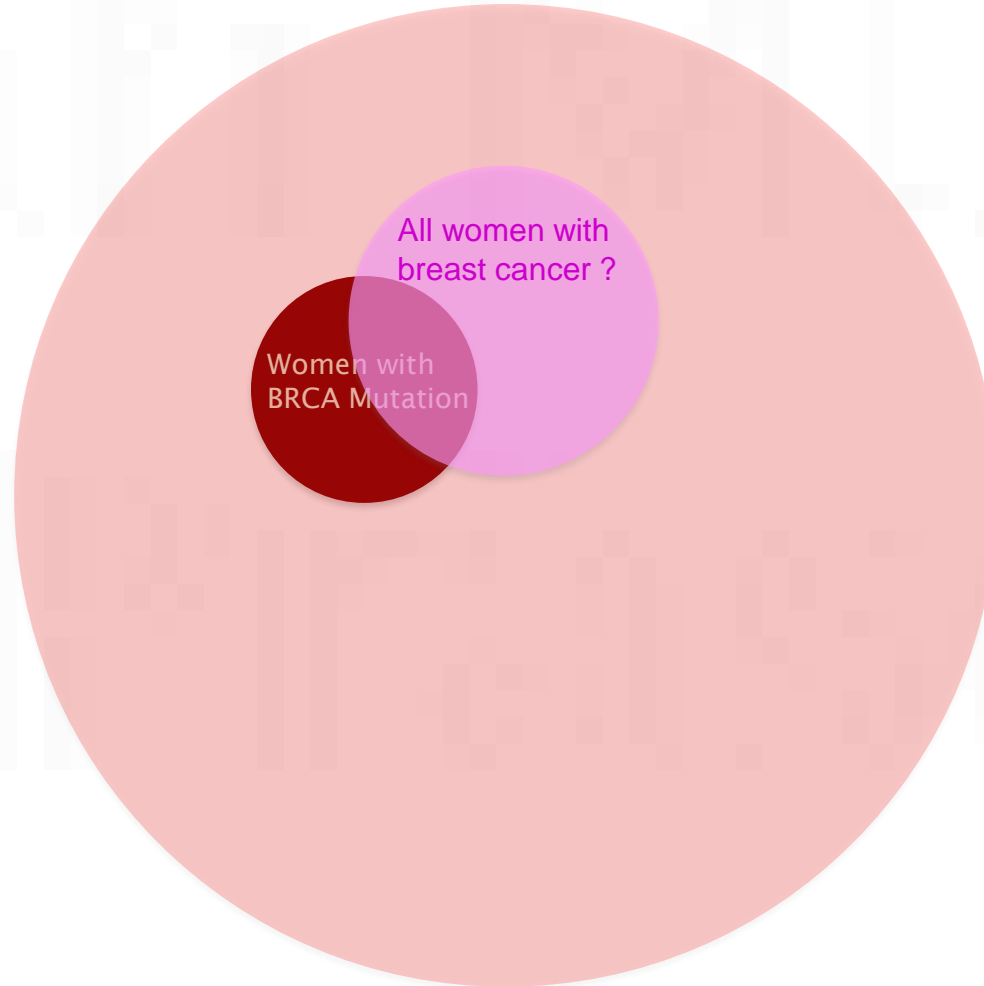
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Wer soll getestet werden?



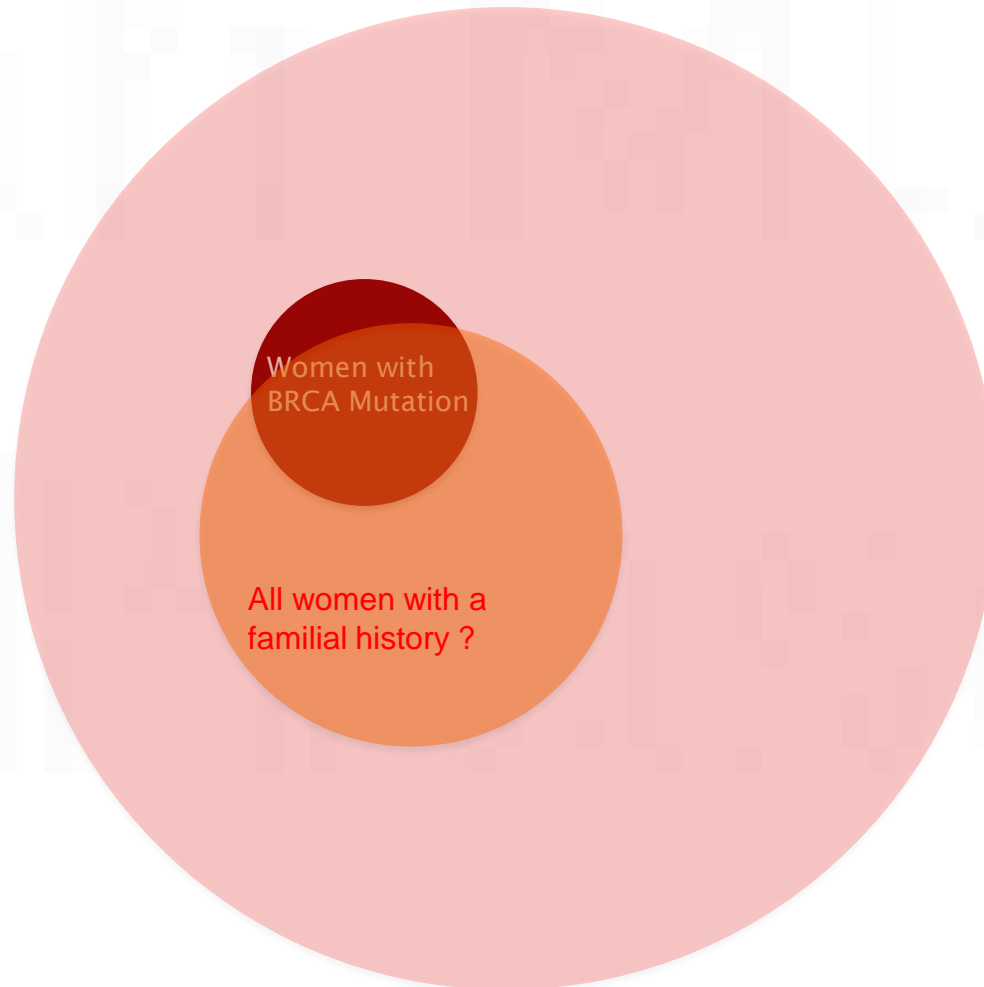
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Wer soll getestet werden?



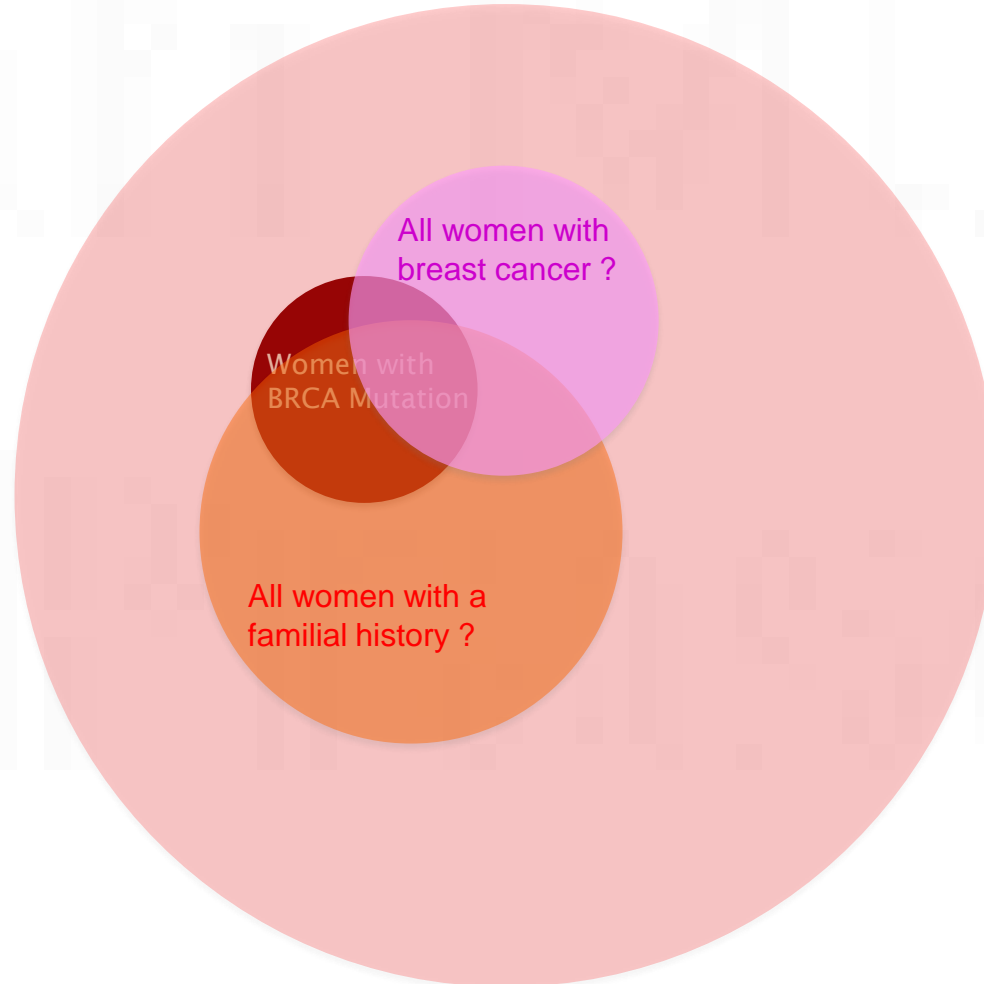
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Wer soll getestet werden?



Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Wer soll getestet werden?



Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Wer soll getestet werden (Prädiktiv) ?

Nur eine betroffene Person in einer Familie

Brustkrebs mit Erstmanifestation bis zum Alter von 35 Jahren

Beidseitiger Brustkrebs mit Erstmanifestation bis zum Alter von 50 Jahren

Sowohl Brustkrebs als auch Eierstockkrebs, altersunabhängig

Mehrere betroffene Personen in einer Familie

Zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine mit Erstmanifestation bis zum Alter von 50 Jahren

Eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs

Zwei Frauen mit Eierstockkrebs

Drei oder mehr Frauen mit Brustkrebs

Ein Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Mutationswahrscheinlichkeiten



Konstellation	empirische Mutationswahrscheinlichkeit
≥ 3 MaCa, davon 2 unter 51 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	30,7 %
≥ 3 MaCa, unabhängig vom Alter kein OvCa, kein männliches MaCa	22,4 %
genau 2 MaCa, beide unter 51 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	19,3 %
genau 2 MaCa davon 1 unter 51 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	9,2 %
≥ 1 MaCa und ≥ 1 OvCa unabhängig vom Alter kein männliches MaCa	48,4 %
2 oder mehr OvCa unabhängig vom Alter kein weibliches oder männliches MaCa	45,0 %
1 MaCa unter 36 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	10,1 %
1 bilaterales MaCa, das erste unter 51 J. kein OvCa, kein männliches MaCa	24,8 %
≥ 1 männliches MaCa und ≥ 1 weibliches MaCa oder OvCa	42,1 %

BRCA1/2 Keimbahnmutation

Prädiktive Testung

- Selektionskriterien müssen erfüllt sein
- Erkrankte oder – wenn nicht verfügbar - Erstgradige Verwandte testen (“höchste Trefferquote“)
- Finanzierung durch Hauptverband der SV
- Genetische Beratung in >80 Beratungszentren österreichweit
- Organisation (Fortbildungen, Aussenden von Kits, Befunderstellung, etc.) durch MUW
- Analytik und Auswertung durch MUW, genetische Beratung durch kooperierende Fachärzte in ganz Österreich

Variationen Unklarer Signifikanz („UV“)

Definition und klinische Bedeutung

- Die Sequenz einer VUS unterscheidet sich von der Normalsequenz
- Eine VUS kann möglicherweise familiär bedingte Krebserkrankungen verursachen – oder auch nicht
- Zusätzlichen Informationen sind notwendig um eine klinische Signifikanz zu bestätigen – oder auszuschließen
- Informationen zu VUS werden kontinuierlich generiert
- Klinische Konsequenzen sollen NICHT auf der Basis von VUS evaluiert werden. Eigene und Familiengeschichte relevanter !

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Wer soll getestet werden?

- **IMMER** zunächst Erkrankte untersuchen
- Bei Mutationsnachweis in der Familie können durch Untersuchung der älteren Generation nicht notwendige Untersuchungen vermieden werden
- Gesunde **NUR** zunächst untersuchen falls dies bei Erkrankten nicht möglich
- Voraussetzung: Selektionskriterien erfüllt
- Voraussetzung: Volljährigkeit

Living With the BRCA Gene: One Family's Story

Generations of the Price family have been affected by a mutation in the BRCA1 gene that significantly raises the risk of breast and ovarian cancer. A parent who carries the defective gene has a 50 percent chance of passing it on to his or her children. In 2002, Christie Veale became the first family member to get a DNA test that revealed she had inherited the mutation from her mother. As many of her relatives followed, they have made different choices about how to manage their genetic predisposition to the life-threatening condition.



Robert Milton Price
Died of colon cancer at age 50.

Two of Robert and Eleanor's sisters died of breast cancer. Another sister died of ovarian cancer.



Eleanor Price Veith, 87
Has not been tested for the gene, but is assumed to be positive because her daughter has it. Ovarian cancer was diagnosed.

Robert Neville Price
Died of pancreatic cancer. One of his daughters died of breast cancer.



Rosalyn Price Pierce
Had never been tested for the gene, but must have passed it to her daughter. First developed breast cancer at age 34. Died of breast cancer in July at age 67.



Janice Price Brown
Had never been tested for the gene, but must have passed it to her daughters. Ovarian and breast cancer were first diagnosed at age 33. Died of breast cancer at age 57 in 2001.



Joan Veith Lindner, 64
Learned she had breast cancer at age 48, underwent chemotherapy and had her breasts and ovaries removed. She **tested positive for the gene.**
"When I tested positive I knew my daughters needed to be tested as well."



Gloria Veith Spurlock, 59
Has not been tested.

"There's no real need to know because it is a situation where we would just continue to take care of ourselves extremely well."



Dana Pierce, 47
Tested negative for the gene.



Brenda Russo, 41
Tested positive for the gene, and had her ovaries removed. Goes for frequent mammograms and M.R.I.'s.
"I know some women have their breasts removed. To me that's a little drastic... I'm not safe from getting cancer, but I'm pretty confident that we would catch it early if we ever did catch it."



Jodi Dembeck, 41
After her sister learned she had cancer, she tested positive for the gene. She gets regular mammograms and is waiting to decide whether to have a fourth child before considering surgery.
"You can have everything taken out and a few cells maybe weren't caught. There's no foolproof way to avoid cancer."



Christie Veale, 39
After breast cancer was diagnosed, she tested positive for the gene. She then had a bilateral mastectomy and later had her ovaries removed.
"I've gotten rid of the areas where it can come. I'd rather be proactive than have something chasing me."



Lori French, 37
Tested negative for the gene.
"When they explained that that means my daughter would not get it either, I was elated."



Deborah Lindner, 33
Tested positive for the gene and had a prophylactic mastectomy this summer at age 33. She is planning to have her ovaries removed before she turns 40.
"I just feel really happy that I don't have to worry about this anymore."

Lisa Spurlock's brother has not been tested for the gene. He requested that his name and picture be withheld because of the potential for discrimination based on his genetic risk.



Lisa Spurlock, 24
Has not been tested.
"Since cancer runs in my family it makes me more aware of my lifestyle. I eat a lot of raw fruits and vegetables and try to be healthier."

THE NEW YORK TIMES

Living With the BRCA Gene: One Family's Story

Generations of the Price family have been affected by a mutation in the BRCA1 gene that significantly raises the risk of breast and ovarian cancer. A parent who carries the defective gene has a 50 percent chance of passing it on to his or her children. In 2002, Christie Veale became the first family member to get a DNA test that revealed she had inherited the mutation from her mother. As many of her relatives followed, they have made different choices about how to manage their genetic predisposition to the life-threatening condition.



Robert Milton Price
Died of colon cancer at age 50.

Two of Robert and Eleanor's sisters died of breast cancer. Another sister died of ovarian cancer.



Eleanor Price Veith, 87
Has not been tested for the gene, but is assumed to be positive because her daughter has it. Ovarian cancer was diagnosed.

Robert Neville Price
Died of pancreatic cancer. One of his daughters died of breast cancer.



Rosalyn Price Pierce
Had never been tested for the gene, but must have passed it to her daughter. First developed breast cancer at age 34. Died of breast cancer in July at age 67.



Janice Price Brown
Had never been tested for the gene, but must have passed it to her daughters. Ovarian and breast cancer were first diagnosed at age 33. Died of breast cancer at age 57 in 2001.



Joan Veith Lindner, 64
Learned she had breast cancer at age 48, underwent chemotherapy and had her breasts and ovaries removed. She later tested positive for the gene.
"When I tested positive I knew my daughters needed to be tested as well."



Gloria Veith Spurlock, 59
Has not been tested.
"There's no real need to know because it is a situation where we would just continue to take care of ourselves extremely well."



Dana Pierce, 47
Tested negative for the gene.



Brenda Russo, 41
Tested positive for the gene, and had her ovaries removed. Goes for frequent mammograms and M.R.I.s.
"I know some women have their breasts removed. To me that's a little drastic... I'm not safe from getting cancer, but I'm pretty confident that we would catch it early if we ever did catch it."



Jodi Dembeck, 41
After her sister learned she had cancer, she tested positive for the gene. She gets regular mammograms and is waiting to decide whether to have a fourth child before considering surgery.
"You can have everything taken out and a few cells maybe weren't caught. There's no foolproof way to avoid cancer."



Christie Veale, 39
After breast cancer was diagnosed, she tested positive for the gene. She then had a bilateral mastectomy and later had her ovaries removed.
"I've gotten rid of the areas where it can come. I'd rather be proactive than have something chasing me."



Lori French, 37
Tested negative for the gene.
"When they explained that that means my daughter would not get it either, I was elated."



Deborah Lindner, 33
Tested positive for the gene and had a prophylactic mastectomy this summer at age 33. She is planning to have her ovaries removed before she turns 40.
"I just feel really happy that I don't have to worry about this anymore."

Lisa Spurlock's brother has not been tested for the gene. He requested that his name and picture be withheld because of the potential for discrimination based on his genetic risk.



Lisa Spurlock, 24
Has not been tested.
"Since cancer runs in my family it makes me more aware of my lifestyle. I eat a lot of raw fruits and vegetables and try to be healthier."

THE NEW YORK TIMES

Wenn nur Frau Dana Pierce getestet würde: falsche Annahme dass es keine Mutation gibt

BRCA1/2 Keimbahnmutation

Therapeutische Optionen

Früh-
erkennung



Chemo-
prevention

Prophylaktische Operationen

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

BRCA 1/2 Veränderungen und Risiken

Veränderung ist	Proteinfunktion	Klinische	Risiko	Klinische Konsequenz
keine Veränderung oder Polymorphismus	nicht beeinträchtigt	keine	<p>a) Wenn in der Familie eine BRCA1/2 Mutation bekannt: Risiko der Normalbevölkerung</p> <p>b) Wenn in der Familie keine BRCA1/2 Mutation bekannt: familiär bedingt erhöhtes Risiko</p>	<p>Teilnahme am Österreichischen Brustkrebsfrüherkennungsprogramm</p> <p>Hochrisiko-Früherkennungsprogramm (Tabelle 3)</p>
Unclassified Variant (UV)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	Hochrisiko-Früherkennungsprogramm (Tabelle 3)
BRCA1/2 Mutation	beeinträchtigt	ja	<p>BRCA1: 85 % BC, 53 % OC</p> <p>BRCA2: 84 % BC, 27 % OC</p>	<p>Hochrisiko-Früherkennungsprogramm (Tabelle 3)</p> <p>Prophylaktische OP anbieten</p>

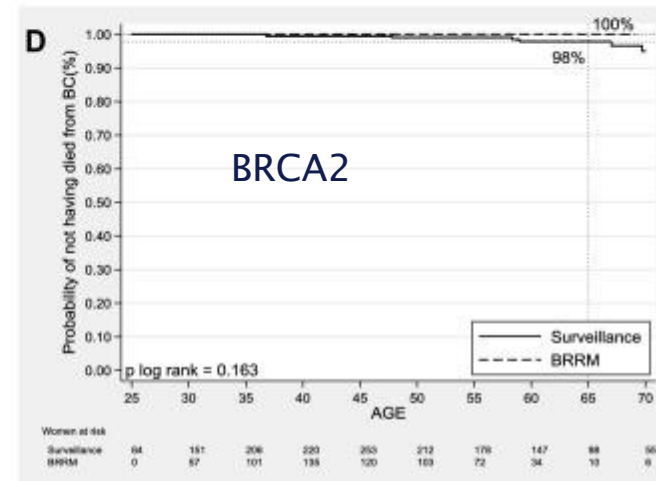
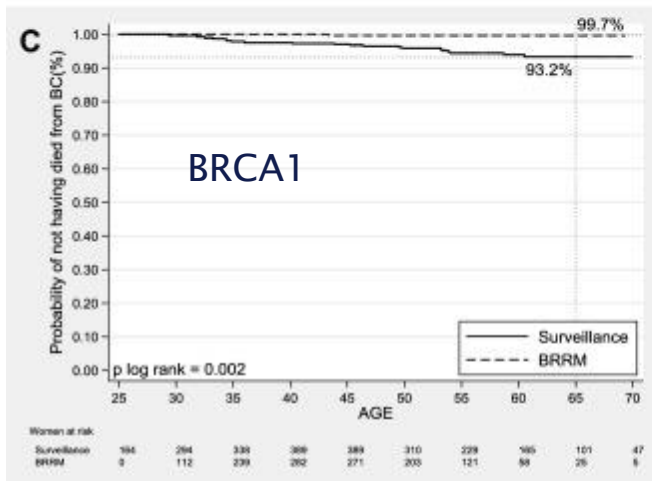
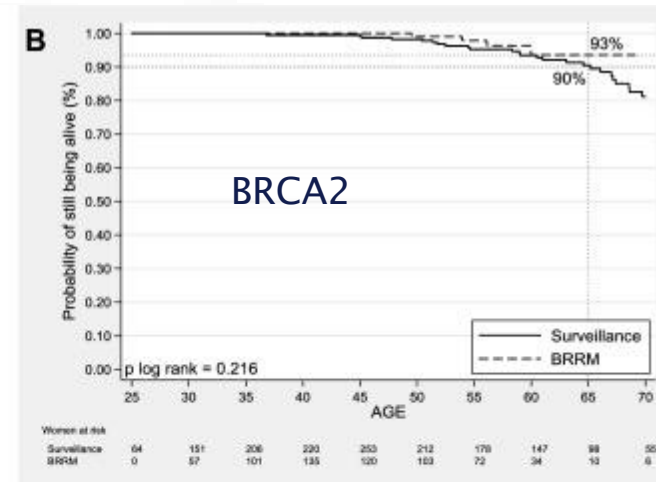
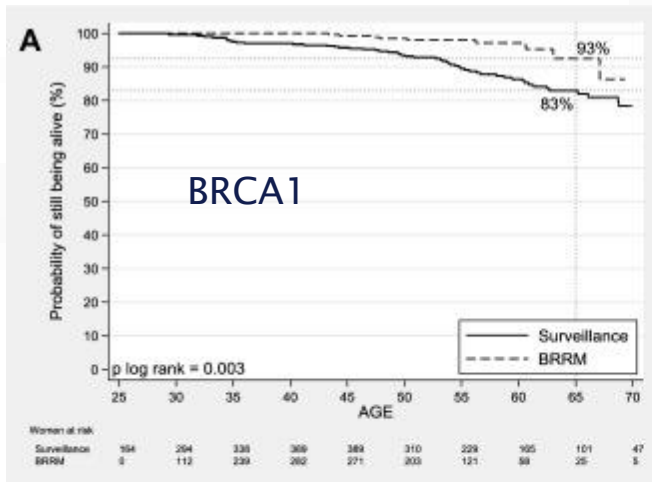
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Welche Untersuchungen sind indiziert ?

Art der Untersuchung	Ab 18 LJ	Ab 25 LJ	Ab 35 LJ	Bei Bedarf
Gyn Untersuchung	1 x jährlich			
Ärztl Brustuntersuchung	1 x jährlich			
Mammo Sono ^a				x
Mammographie ^{b, c}			1 x jährlich	
Brust MRT ^{b, c, d, e}		1 x jährlich		
Vaginalsonographie ^{c, f}			1 x jährlich	
TU Marker (CA 125) ^{c, f}			1 x jährlich	

BRCA1/2 Keimbahnmutation

BPM vs Früherkennung: OS und BCSS



Heemskerk-Gerritsen et al, BCRT 2019

Nipple-Sparing Bilateral Mastectomy (NSM) und Sofortrekonstruktion bei *mBRCA1* Trägerin



BRCA1/2 Keimbahnmutation

PBSO hat Effekt auf Gesamtsterblichkeit

	All Eligible Women			No Prior Breast Cancer ^b			Prior Breast Cancer ^c		
	Total (n = 2482)	BRCA1 (n = 1587)	BRCA2 (n = 895)	Total (n = 1458)	BRCA1 (n = 935)	BRCA2 (n = 523)	Total (n = 1027)	BRCA1 (n = 654)	BRCA2 (n = 373)
Risk-reducing salpingo-oophorectomy									
Yes	993 (40.0)	706 (44.5)	287 (32.1)	447 (30.7)	327 (35.0)	120 (22.9)	451 (43.9)	317 (48.5)	134 (35.9)
Deaths	31 (3.1)	25 (3.5)	6 (2.1)	8 (1.8)	8 (2.4)	0	19 (4.2)	14 (4.4)	5 (3.7)
No	1489 (60.0)	881 (55.5)	608 (67.9)	1011 (69.3)	608 (65.0)	403 (77.1)	576 (56.1)	337 (51.5)	239 (64.1)
Deaths	146 (9.8)	93 (10.6)	53 (8.7)	60 (5.9)	43 (7.1)	17 (4.2)	92 (16.0)	54 (16.0)	38 (15.9)
Age, mean (range), y									
At time of risk-reducing oophorectomy	45.4 (20.5-79.0)	44.5 (20.5-79.0)	47.6 (30.4-72.9)	43.2 (20.5-79.0)	42.1 (20.5-79.0)	46.4 (33.0-68.5)	47.6 (29.7-75.2)	47.0 (29.7-75.2)	49.1 (30.4-72.9)
At start of follow-up for those without oophorectomy	39.8 (18.1-90.4)	38.5 (18.2-90.4)	41.6 (18.1-82.7)	36.3 (18.1-90.4)	35.1 (18.2-90.4)	38.2 (18.1-82.7)	45.3 (21.9-86.2)	44.2 (21.9-86.2)	46.9 (26.1-77.7)
Follow-up, mean (range), y									
To death	6.0 (0.5-23.5)	5.9 (0.6-22.3)	6.2 (0.5-23.5)	9.0 (0.96-23.5)	8.5 (1.0-22.3)	10.3 (2.8-23.5)	4.6 (0.5-20.3)	4.3 (0.6-20.3)	5.1 (0.5-13.3)
To censoring	5.0 (0.5-27.9)	5.0 (0.5-27.7)	4.9 (0.5-27.9)	5.8 (0.5-27.9)	5.7 (0.5-27.7)	5.9 (0.5-27.9)	4.5 (0.5-24.6)	4.8 (0.5-24.6)	4.1 (0.5-15.4)
All-cause mortality after risk-reducing salpingo-oophorectomy, HR (95% CI) ^d	0.40 (0.26-0.61)	0.38 (0.24-0.62)	0.52 (0.22-1.23)	0.45 (0.21-0.95)	0.52 (0.24-1.14)	No deaths	0.30 (0.17-0.52)	0.26 (0.13-0.52)	0.45 (0.17-1.16)
Age <50 y	0.41 (0.25-0.67)	0.40 (0.24-0.68)	0.16 (0.02-1.30)	0.70 (0.31-1.57)	0.50 (0.21-1.20)	No deaths	0.28 (0.14-0.55)	0.30 (0.14-0.64)	0.19 (0.02-1.59)
Age ≥50 y	0.37 (0.15-0.94)	0.22 (0.06-0.85)	0.47 (0.12-1.80)	0.28 (0.03-2.42)	0.93 (0.11-8.12)	No deaths	0.37 (0.13-1.03)	0.12 (0.02-0.73)	0.46 (0.10-2.13)

BRCA1/2 Keimbahnmutation

Möglichkeiten der Chemoprävention

SERM (Tamoxifen)

- Limitierte Datenlage
- Primäre Prävention in BRCA2 MutationsträgerInnen
- Effektiv in der sekundären BC Prävention in Patientinnen mit *BRCA 1* und *BRCA 2* Mutation (und auch bei Frauen ohne Mutation - NSABP P1)

Aromatase Inhibitoren

- LIBER Studie: prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Präventionsstudie in postmenopauselen BRCA 1 und 2 Mutationsträgerinnen

Denosumab

- BRCA-P Studie: prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III Präventionsstudie in BRCA 1 Mutationsträgerinnen

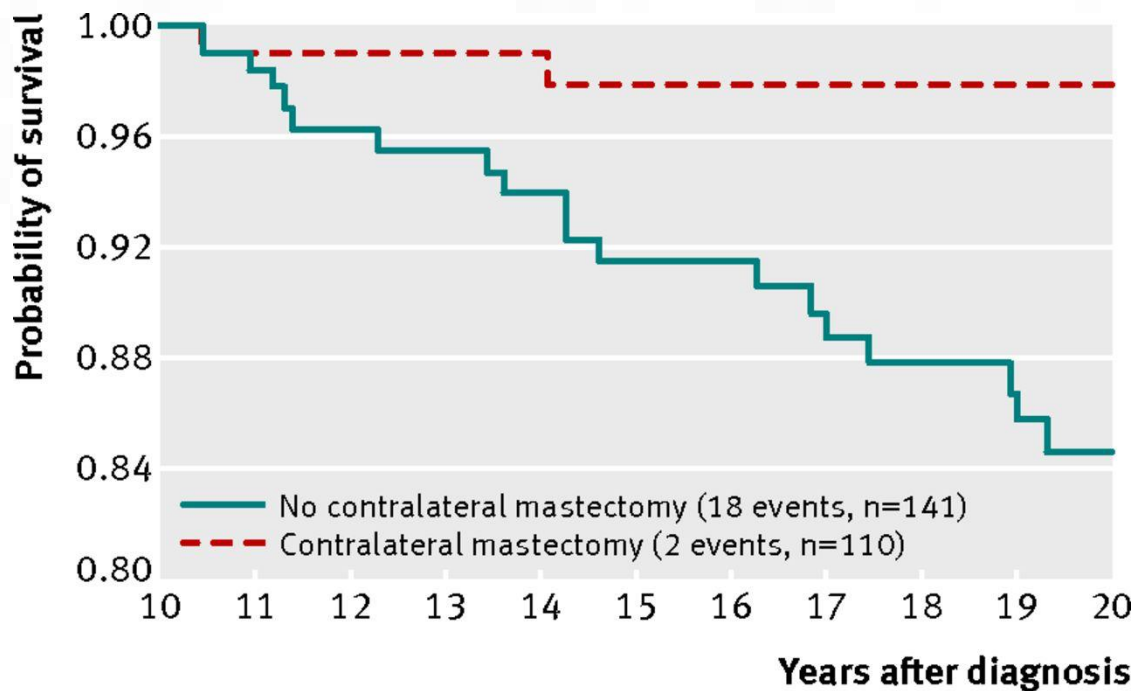
BRCA1/2 Keimbahnmutation

Therapeutische Testung

- Wenn Therapiestrategie von Mutationsergebnis abhängt:
 - Einsatz von PARP Inhibitoren (Brust, Ovar, Prostata, Pancreas) ?
 - BPM, CPM als therapeutische Option ?
 - Einsatz von Platin-basierter Chemotherapie ?
- Ausschließlich bei erkrankten Personen (OC, mBC, TNBC,...)
- Analyse üblicherweise dringlich

BRCA1/2 Keimbahnmutation

Kontralaterale Mastektomie und Überleben



No in study

Contralateral mastectomy

110 104 95 92 83 71 61 58 45 42 39

No contralateral mastectomy

141 134 127 122 116 108 101 94 87 83 72

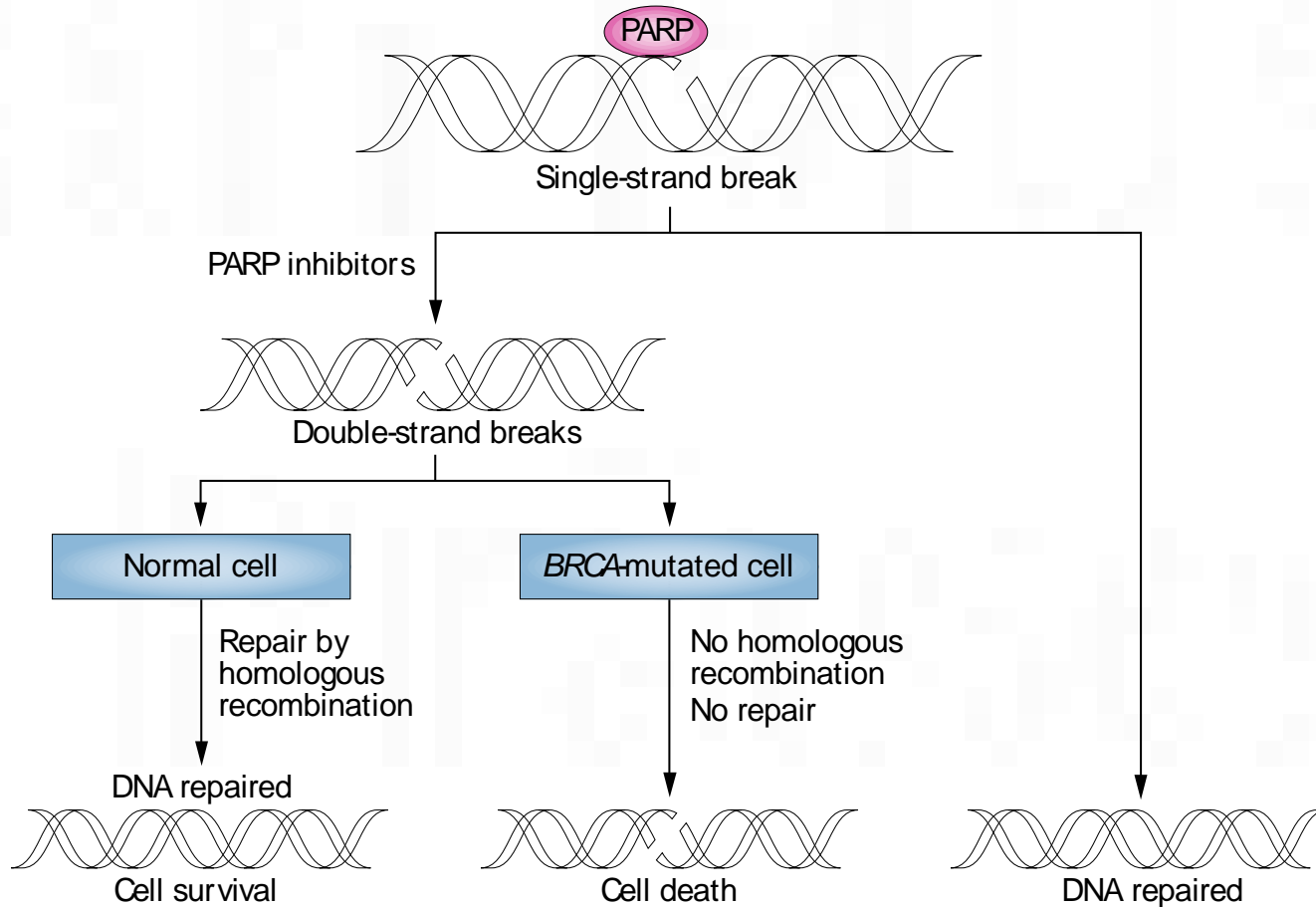
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Genmutationen und Medizinische Optionen

	MRI empfehlen (> 20 % BC Risiko)	PBSO anbieten	PBM anbieten
Intervention sinnhaft aufgrund von genetischem Risiko	<i>ATM</i> <i>BRCA2</i> <i>BRCA2</i> <i>CDH1</i> <i>CHEK2</i> <i>PALP2</i> <i>PTEN</i> <i>STK11</i> <i>TP53</i>	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> Lynch Syndrom	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>CDH1</i> <i>PTEN</i> <i>TP53</i>
Insuffiziente Evidenz für Intervention	<i>BARD1</i> <i>BRIP1</i>	<i>BARD1</i> <i>BRIP1</i> <i>PALB2</i> <i>RAD51C</i> <i>RAD51D</i>	<i>ATM</i> <i>BARD1</i> <i>CHEK2</i> <i>PALB2</i> <i>STK11</i>

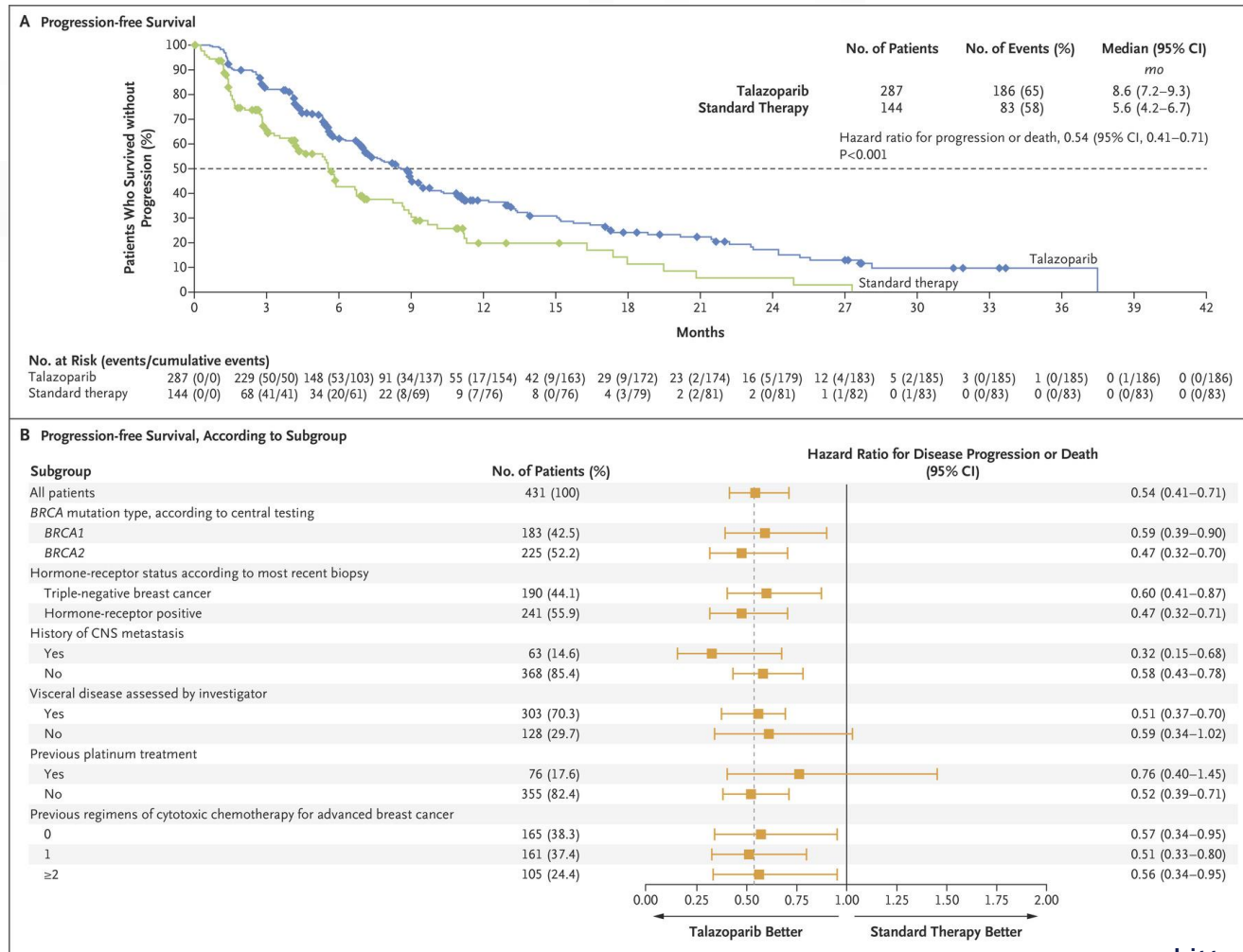
BRCA1/2 Keimbahnmutation

Wirkmechanismus von PARP Inhibitoren



Fortgeschrittenes Mammakarzinom

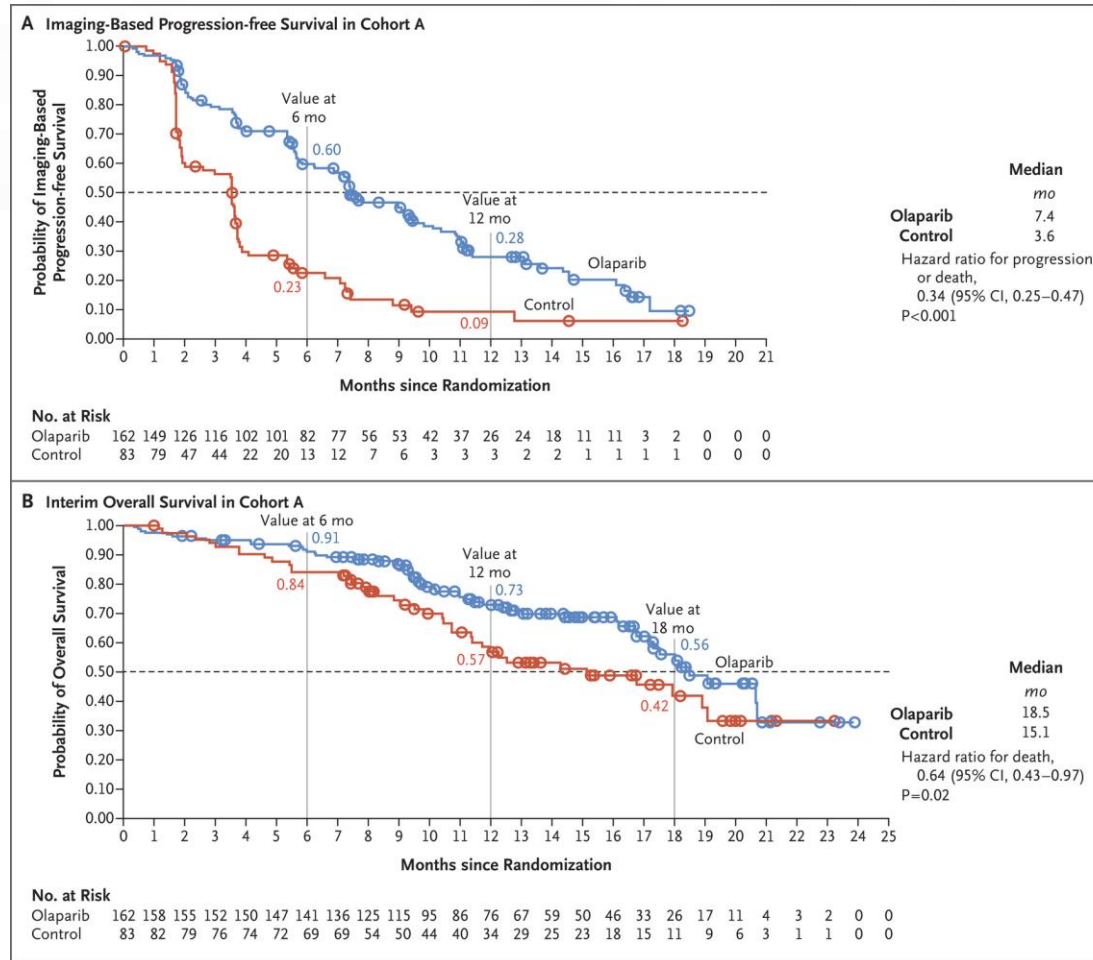
PFS Vorteil bei Vorliegen einer BRCA1/2 Mutation



Litton et al., NEJM 2018

Kastrations-resistentes Prostatakarzinom

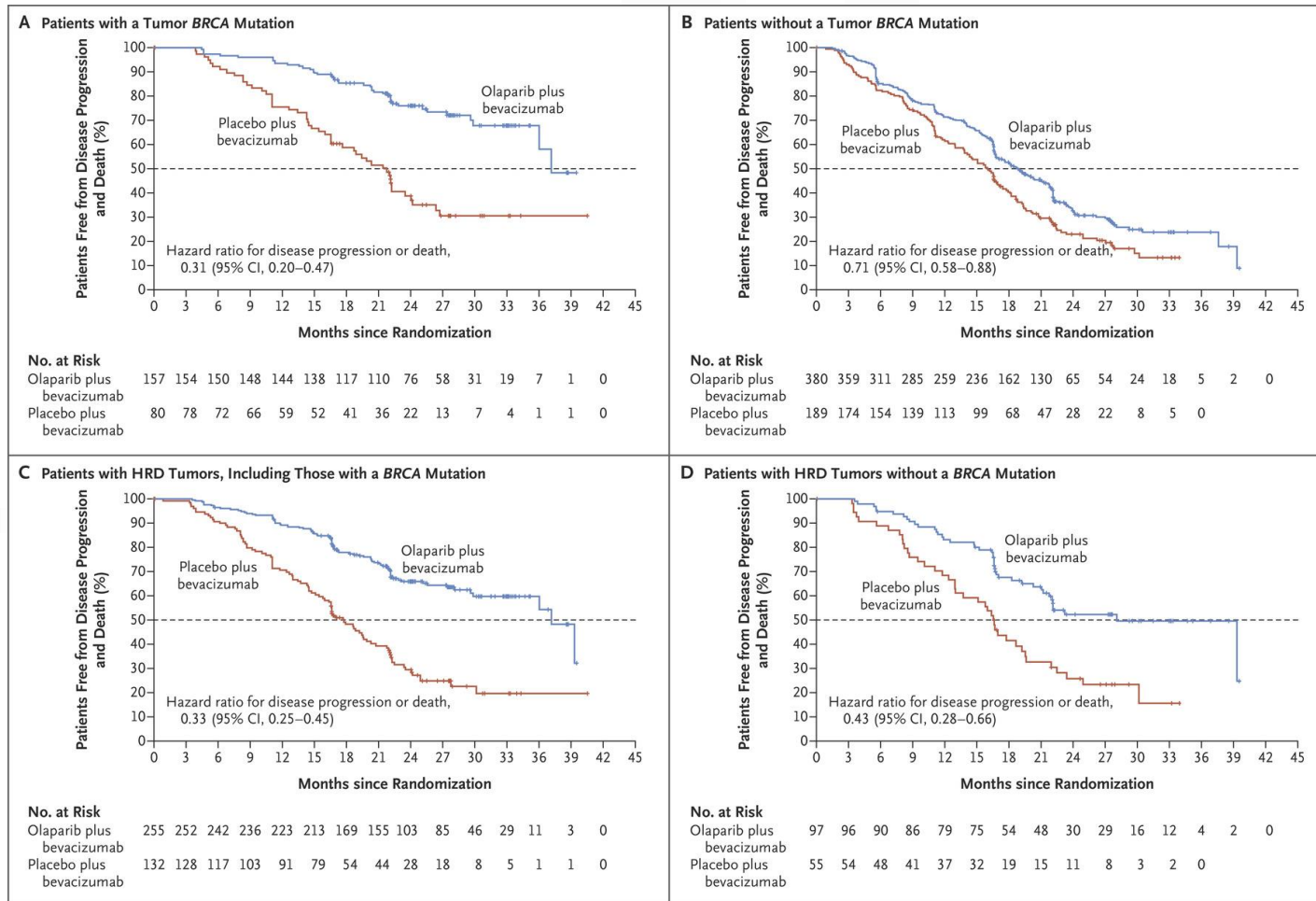
PFS und OS Vorteil bei Vorliegen von *mBRCA/ATM*



De Bone et al., NEJM 2020

Erstlinien-Erhaltungstherapie in OC

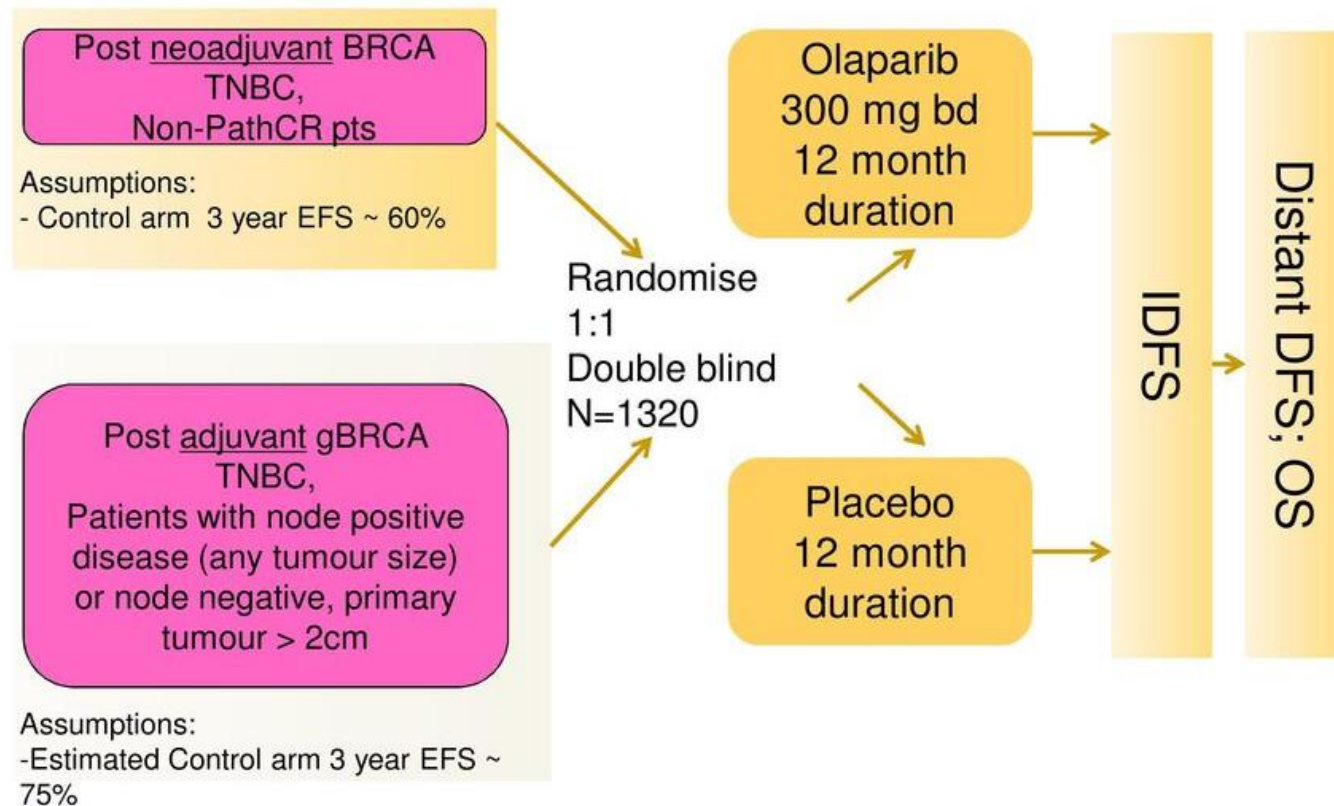
PFS Verbesserung durch Olaparib in *mBRCA/HRD*



Ray-Coquard et al., NEJM 2019

Adjuvante PARPi Therapie bei BRCA1/2 Mutationsträgerinnen mit eBC

OLYMPIA Studie





Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons

Eric R. Manahan, MD, MBA¹, Henry M. Kuerer, MD, PhD², Molly Sebastian, MD³, Kevin S. Hughes, MD⁴, Judy C. Boughey, MD⁵, David M. Euhus, MD⁶, Susan K. Boolbol, MD⁷, and Walton A. Taylor, MD⁸

TABLE 1 Overall recommendations for genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons

Breast surgeons, genetic counselors, and other medical professionals knowledgeable in genetic testing can provide patient education and counseling and make recommendations to their patients regarding genetic testing and arrange testing

When the patient's history and/or test results are complex, referral to a certified genetic counselor or genetics professional may be useful. Genetic testing is increasingly provided through multigene panels. There are a wide variety of panels available, with different genes on different panels. There is a lack of consensus among experts regarding which genes should be tested in different clinical scenarios. There is also variation in the degree of consensus regarding the understanding of risk and appropriate clinical management of mutations in some genes

Genetic testing should be made available to all patients with a personal history of breast cancer

Recent data support that genetic testing should be offered to each patient with breast cancer (newly diagnosed or with a personal history). If genetic testing is performed, such testing should include BRCA1/BRCA2 and PALB2, with other genes as appropriate for the clinical scenario and family history. For patients with newly diagnosed breast cancer, identification of a mutation may impact local treatment recommendations (surgery and potentially radiation) and systemic therapy. Additionally, family members may subsequently be offered testing and tailored risk reduction strategies

Patients who had genetic testing previously may benefit from updated testing

Every patient being seen by a breast surgeon, who had genetic testing in the past and no pathogenic variant was identified, should be re-evaluated and updated testing considered. In particular, a patient who had negative germline BRCA1 and 2 testing, who is from a family without pathogenic variants, should be considered for additional testing.¹ Genetic testing performed prior to 2014 most likely would not have had PALB2 or other potentially relevant genes included and may not have included testing for large genomic rearrangements in BRCA1 or BRCA2

Genetic testing should be made available to patients without a history of breast cancer who meet NCCN guidelines

Unaffected patients should be informed that testing an affected relative first, whenever possible, is more informative than undergoing testing themselves. When it is not feasible to test the affected relative first, then the unaffected family member should be considered for testing if they are interested, with careful pre-test counseling to explain the limited value of “uninformative negative” results. It is also reasonable to order a multi-gene panel if the family history is incomplete (i.e., a case of adoption, patient is uncertain of exact type of cancer affecting family members, among others) or other cancers are found in the family history, as described above

Variants of uncertain significance are DNA sequences that are NOT clinically actionable

This type of result needs to be considered as inconclusive, and the patient should be managed based on their risk factors and not influenced by this result

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.