

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs - Einleitung

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

Leiter, Brustgesundheitszentrum Wien

Medizinische Universität Wien

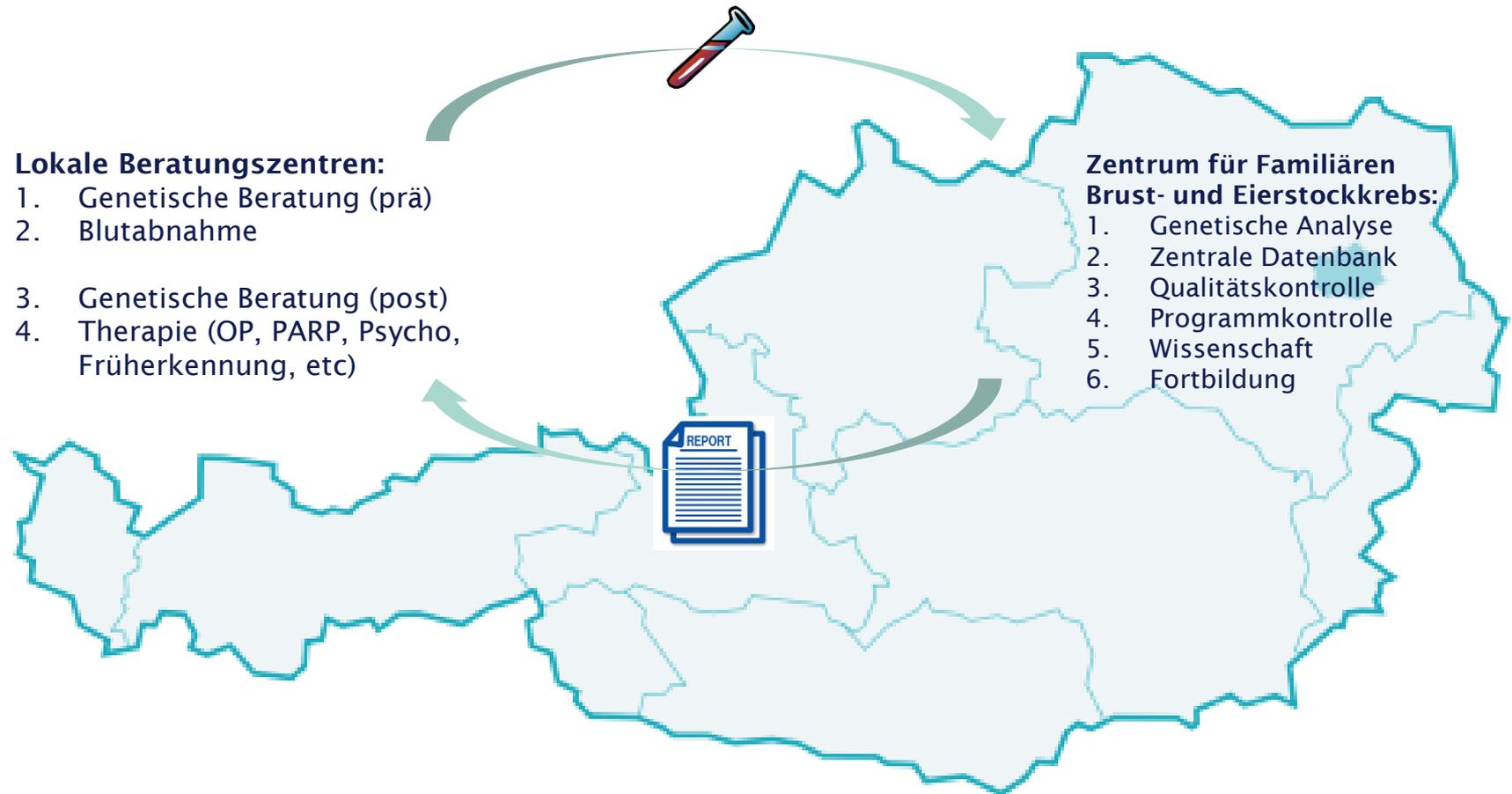
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

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

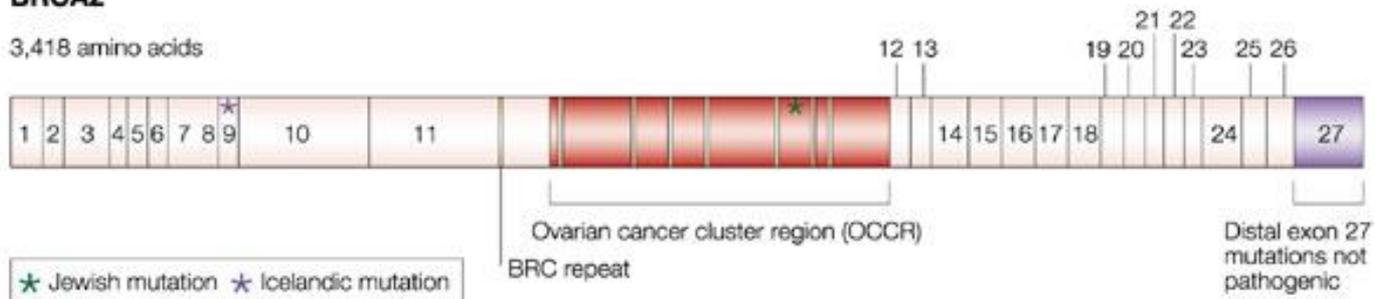
BRCA1

1,863 amino acids



BRCA2

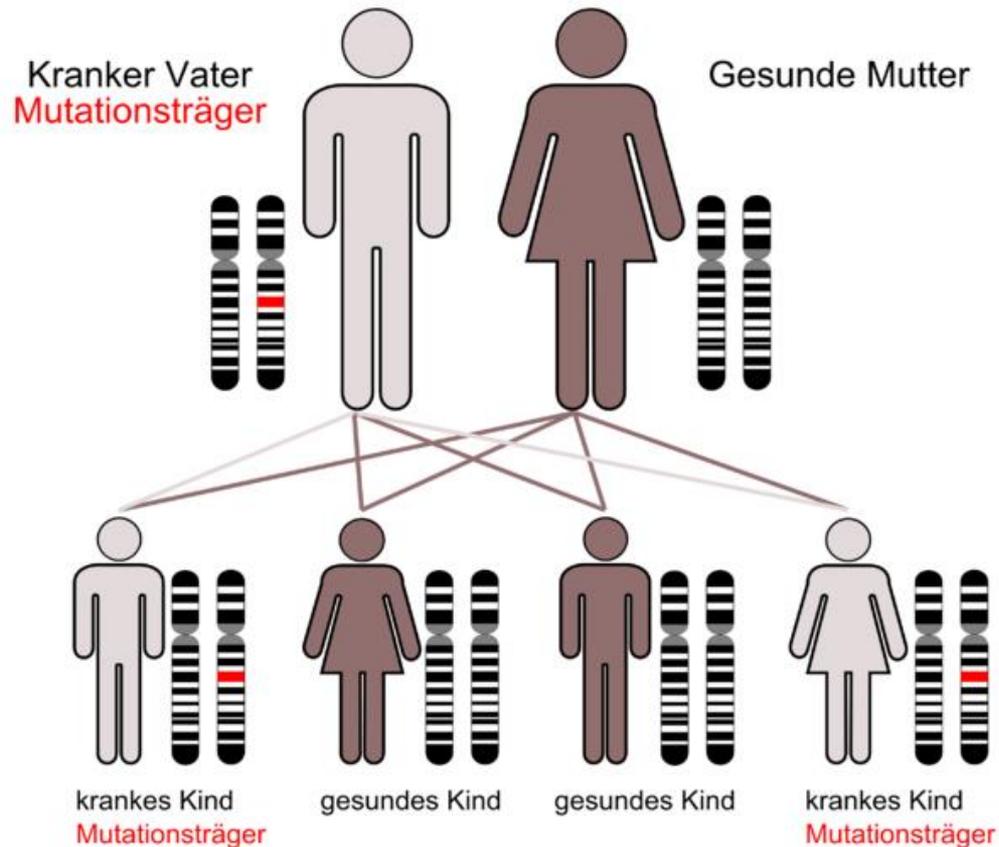
3,418 amino acids



Nature Reviews | Cancer

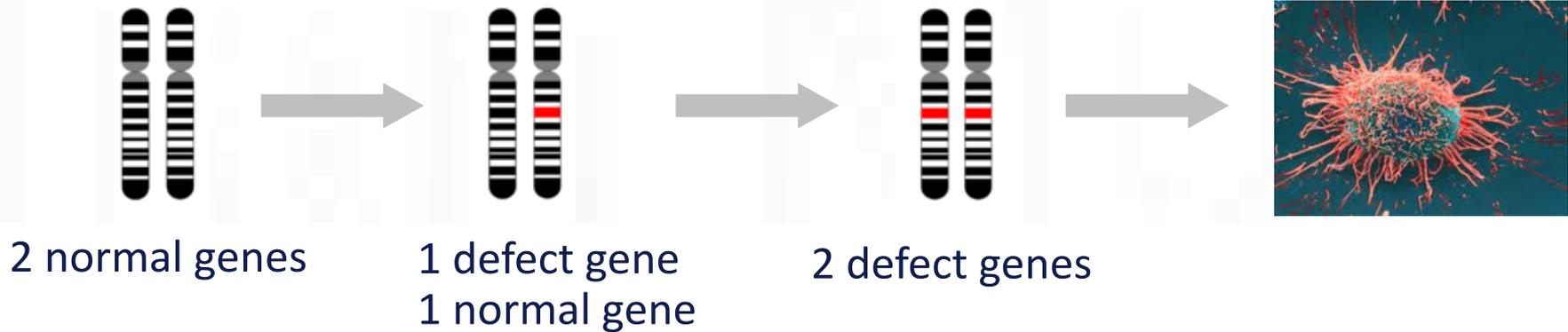
BRCA1/2 Keimbahnmutationen

Autosomal Dominanter Vererbungsmodus

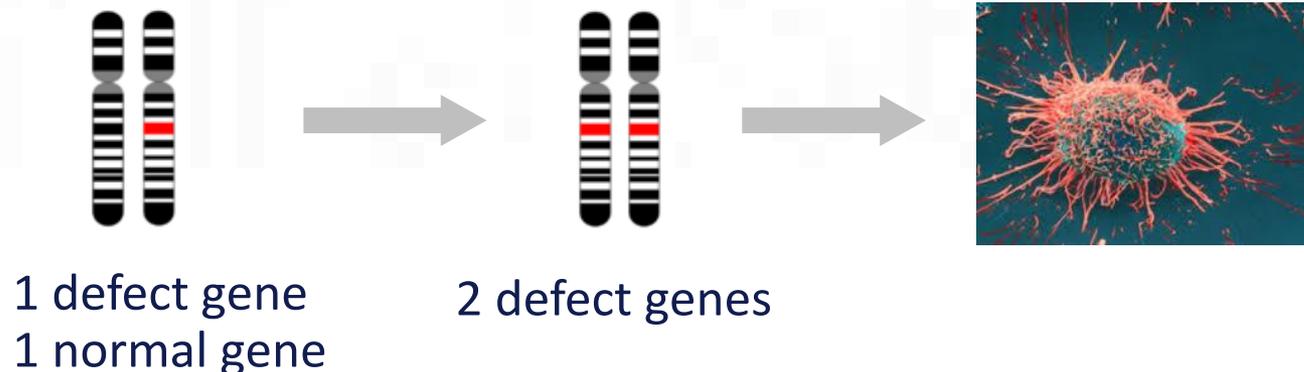


BRCA1/2 Keimbahnmutationen

Verlust der Heterozygosität („LOH“)



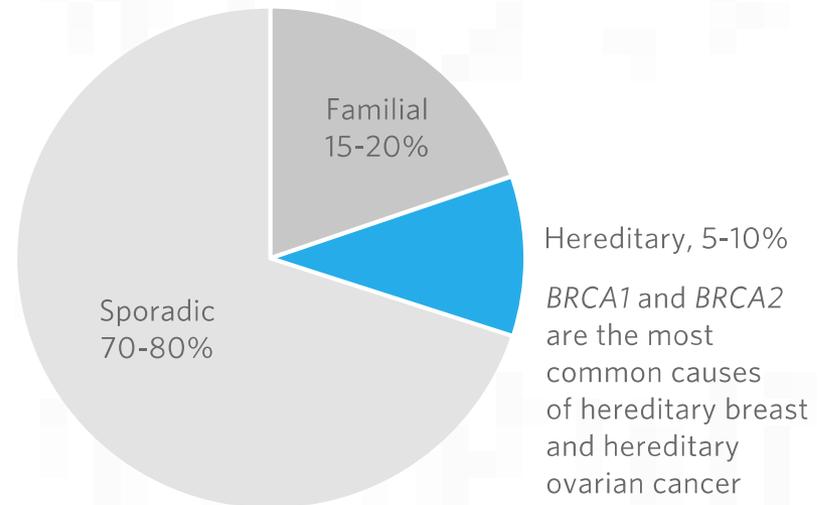
In hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome an already defect gene is passed on to next generation



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

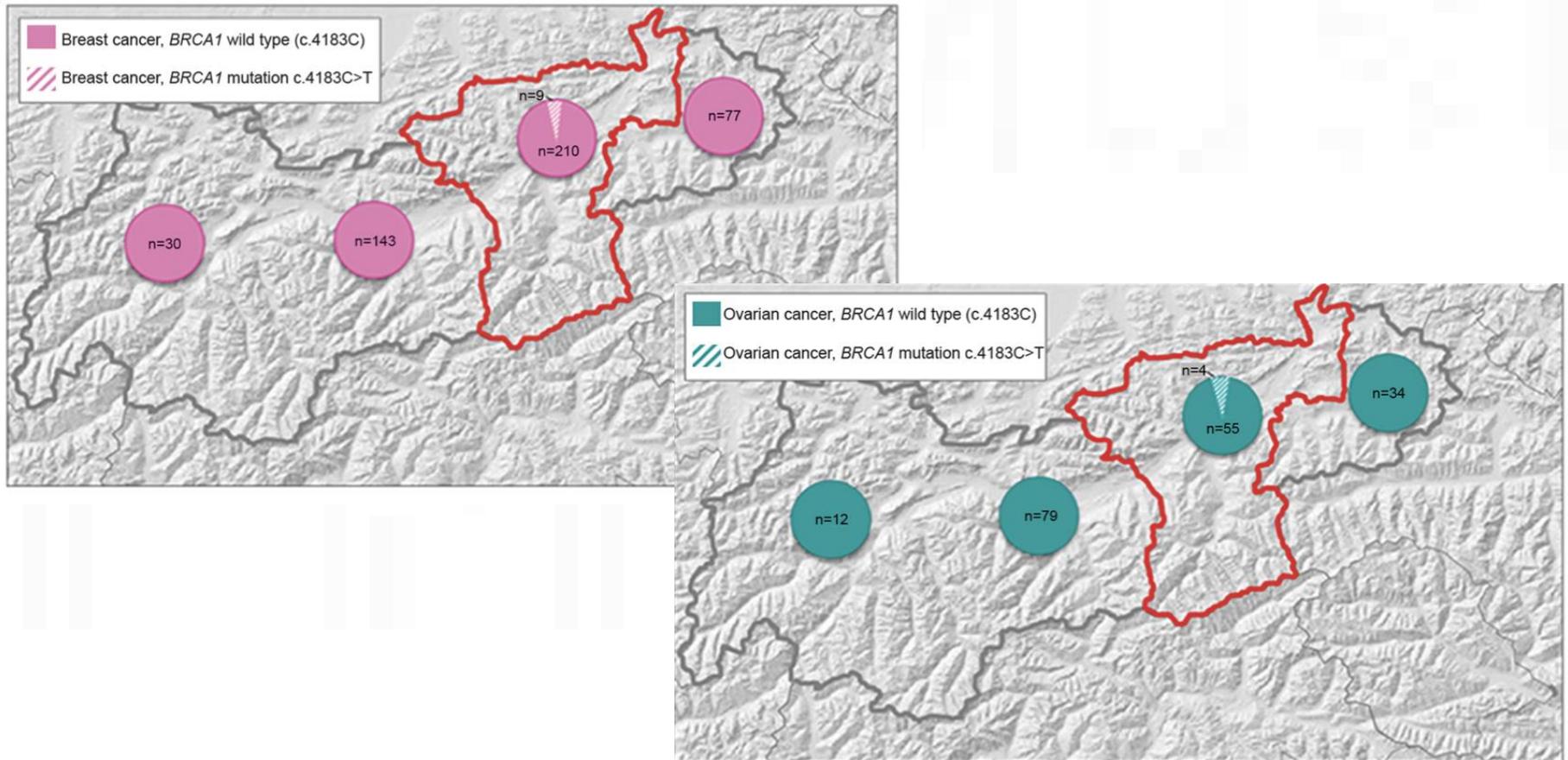
Founder-Mutationen in Europa

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)

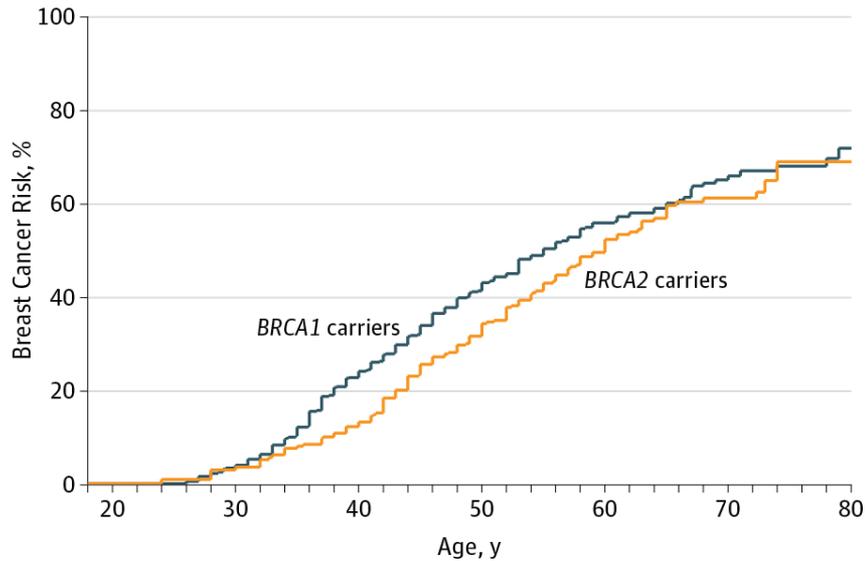


Pölsler L *et al*, EJHG 2016

BRCA1/2 Keimbahnmutationen

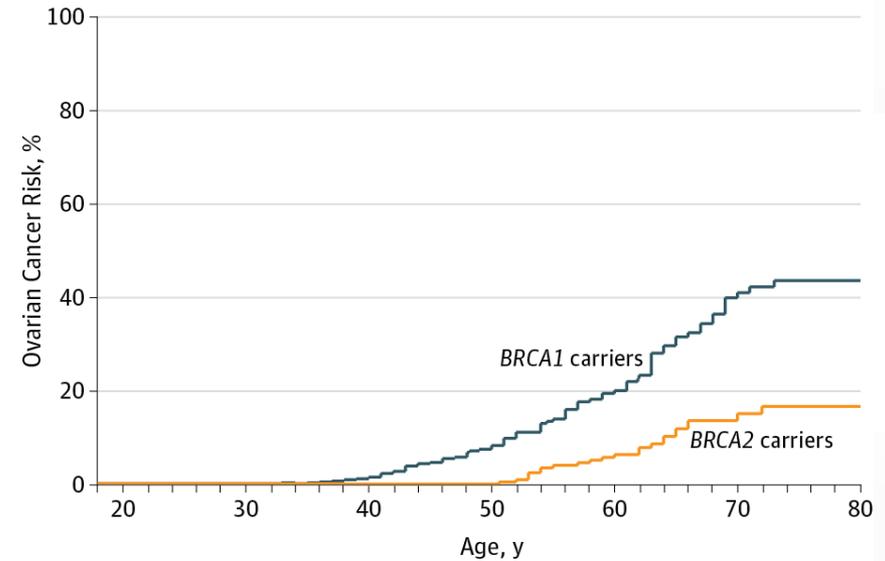
Kumulatives BC und OC Risiko

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

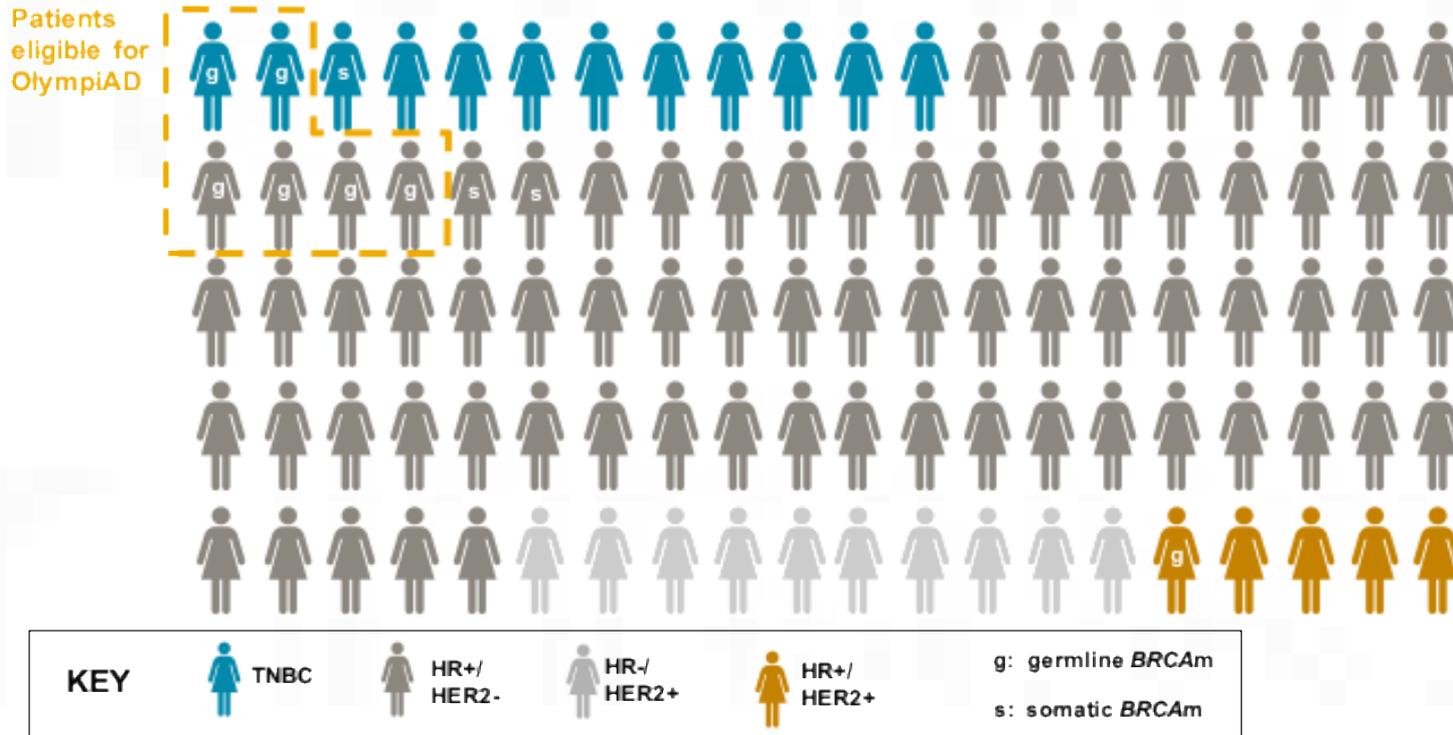
Table 2 BRCA 1/2 germline mutation prevalence by age group

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

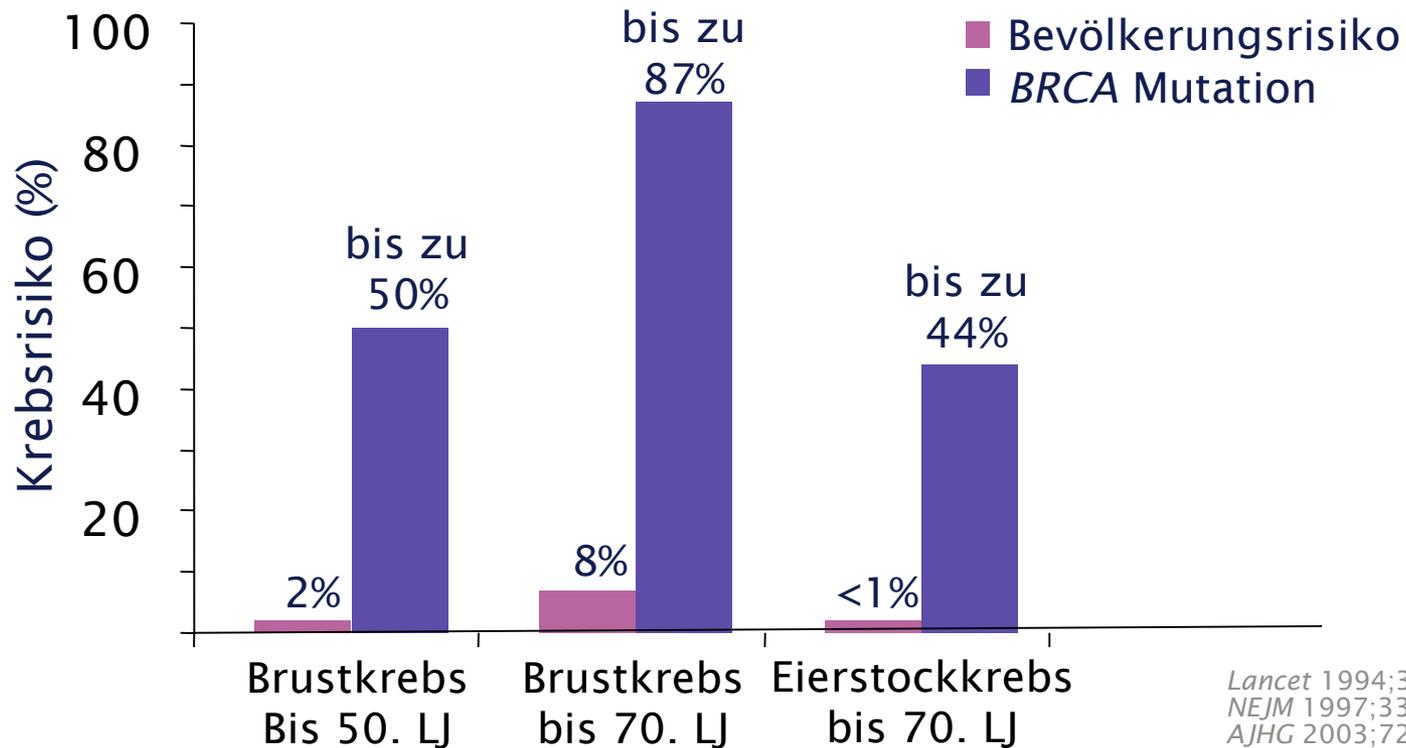
Prävalenz von *gBRCA* Mut beim Brustkrebs

70% aller *gBRCA* Carrier entwickeln HR+ Tumoren



Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

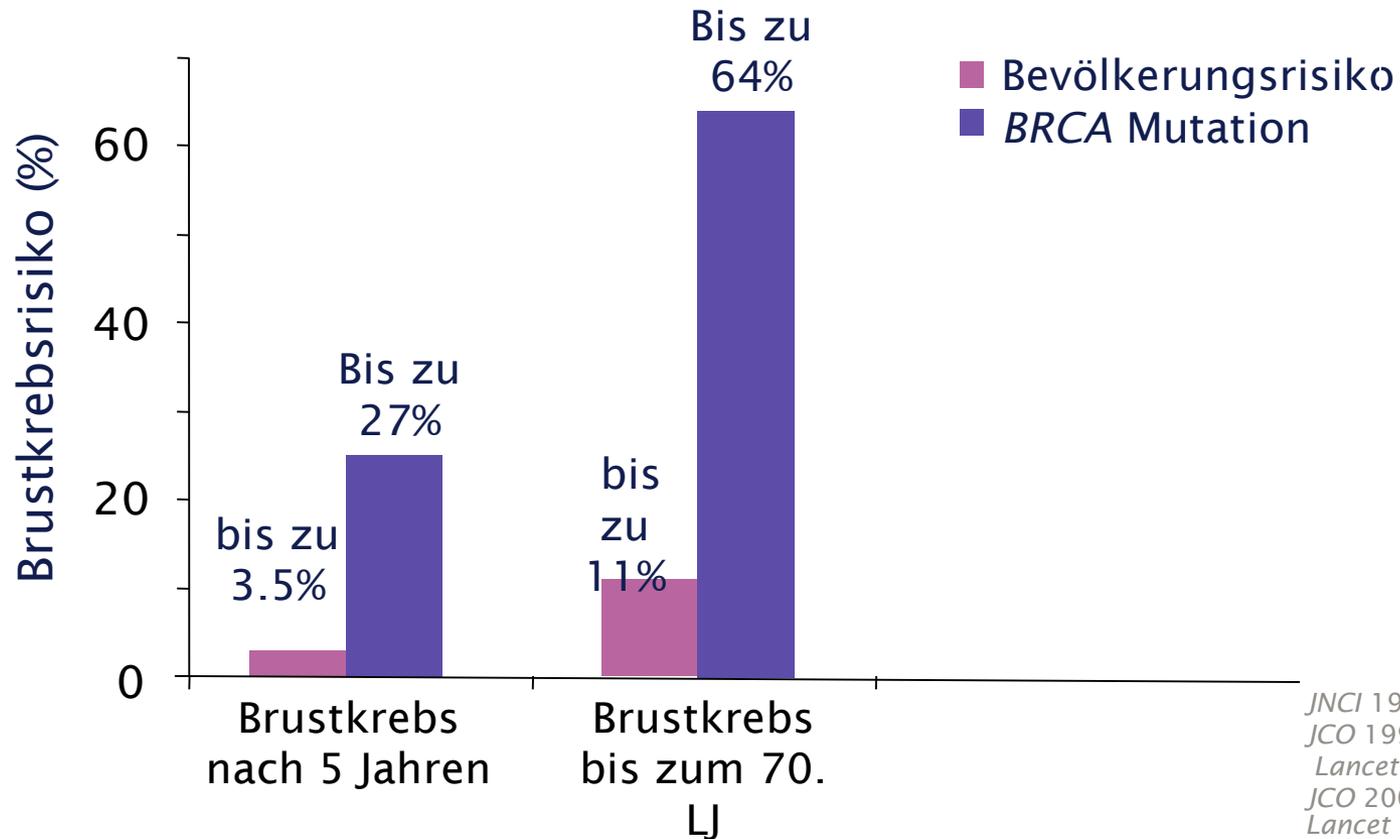
BRCA Mutation erhöhen Brust- und Eierstockkrebsrisiko



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

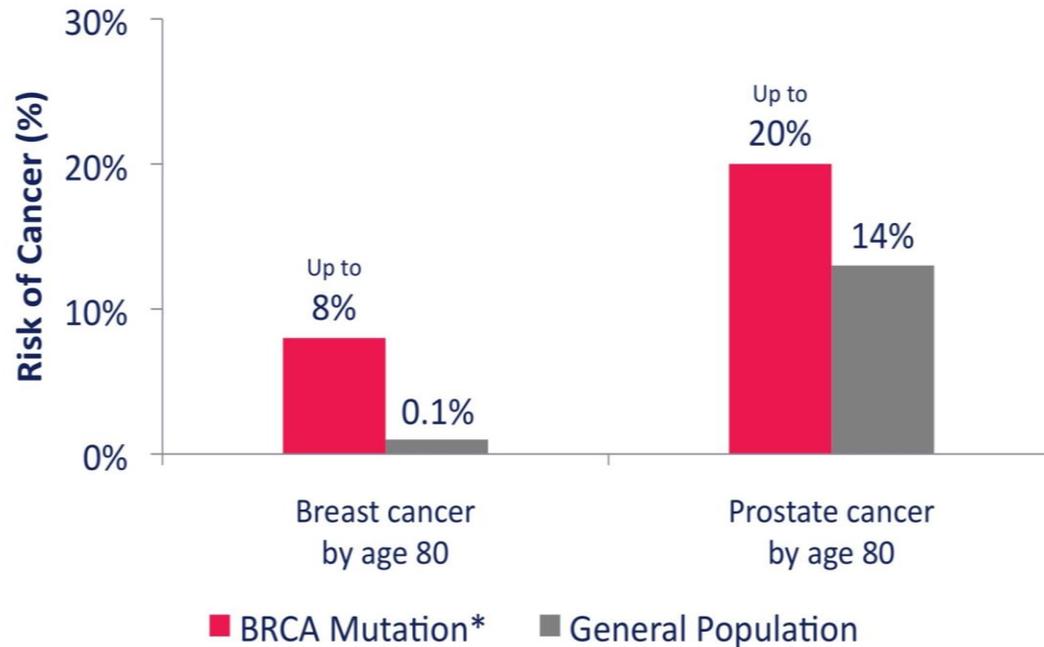
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

BRCA Mutation erhöhen Risiko für Zweitkarzinom



Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Krebsrisiko bei männlichen BRCA Mutationsträgern



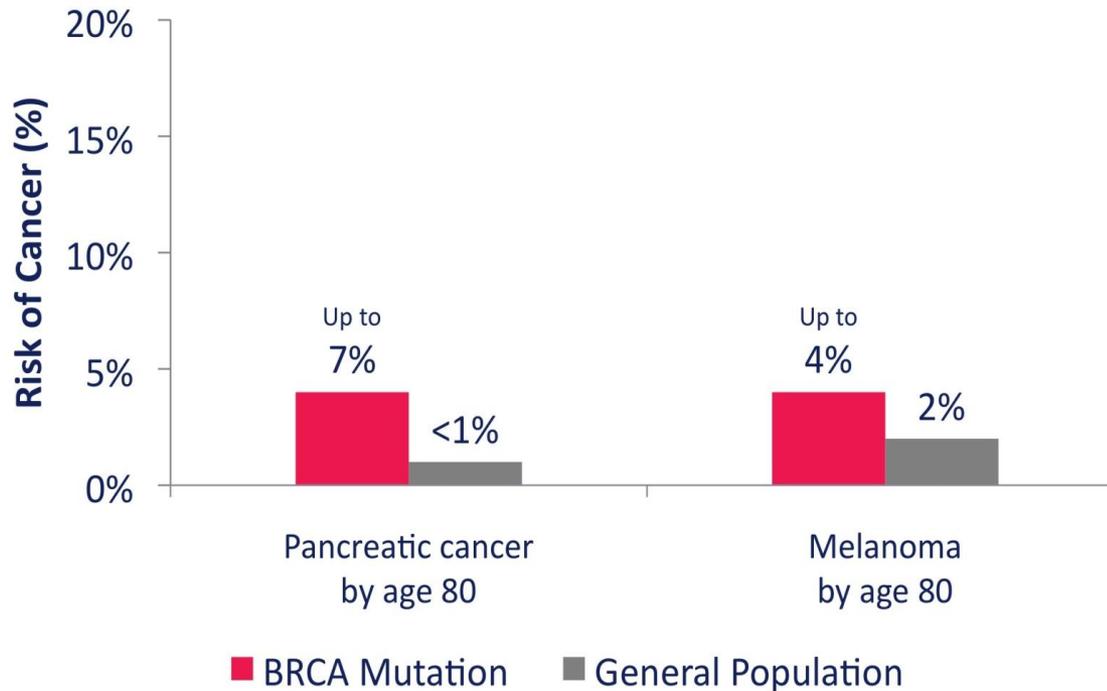
*Risks refer to *BRCA2* mutation carriers.
Risks for male *BRCA1* mutation carriers are less characterized.

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

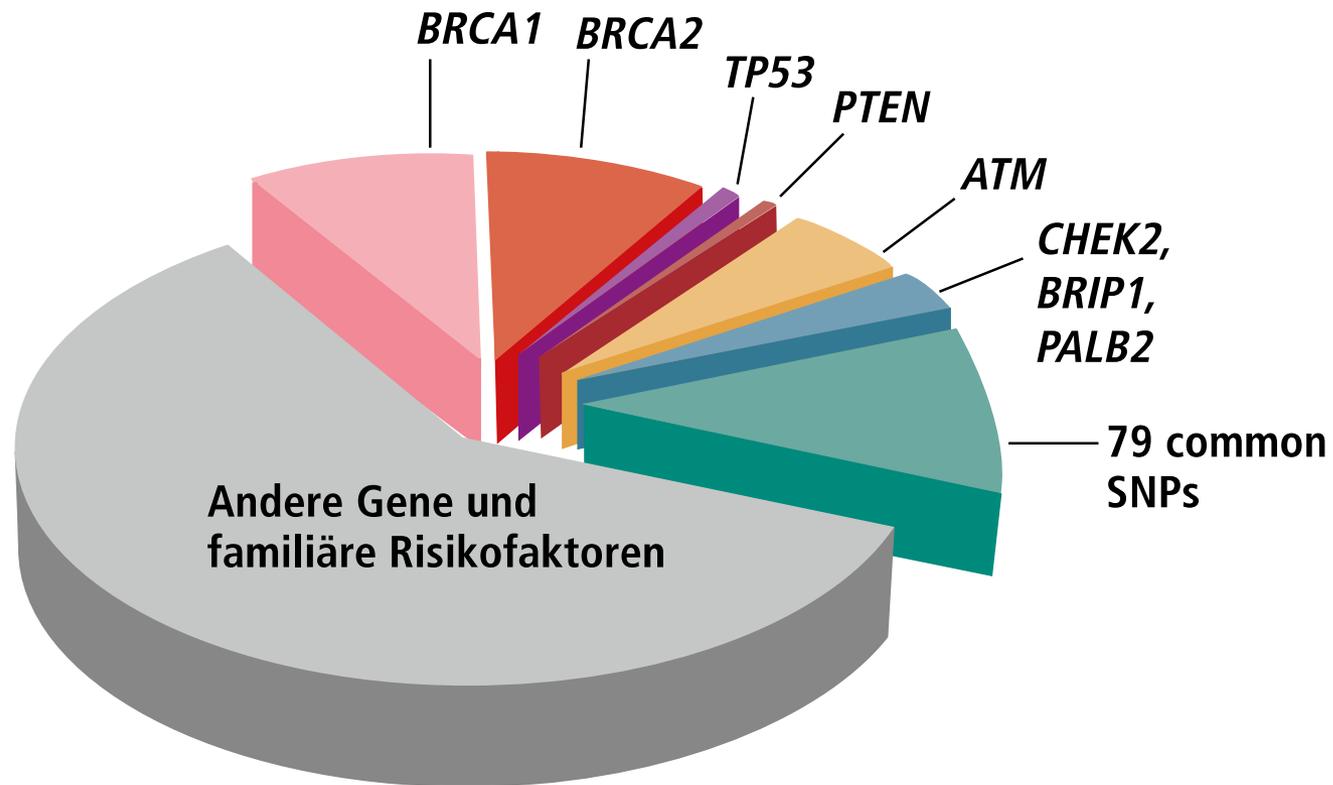


JNCI 1999;15:1310-6
JNCI 2002;94:1365-72
J Med Genet. 2005;42(9):711-9
NCI (SEER) 2011

Myriad Genetic Laboratories, Inc.

Keimbahnmutationen und Brustkrebsrisiko

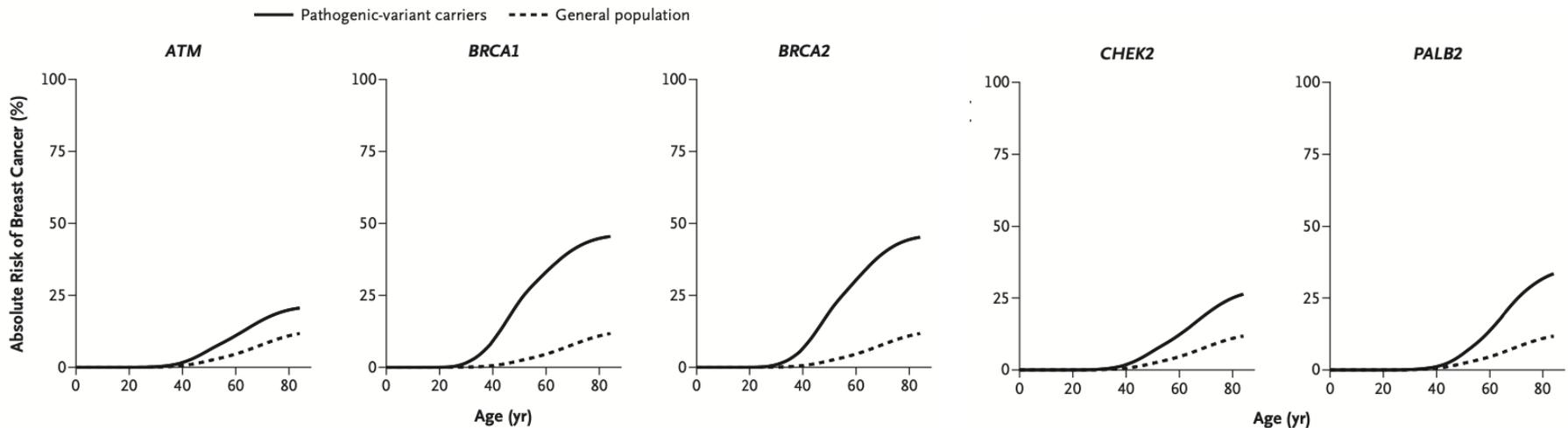
Unterschiedliche Gene: eine Krebsform



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

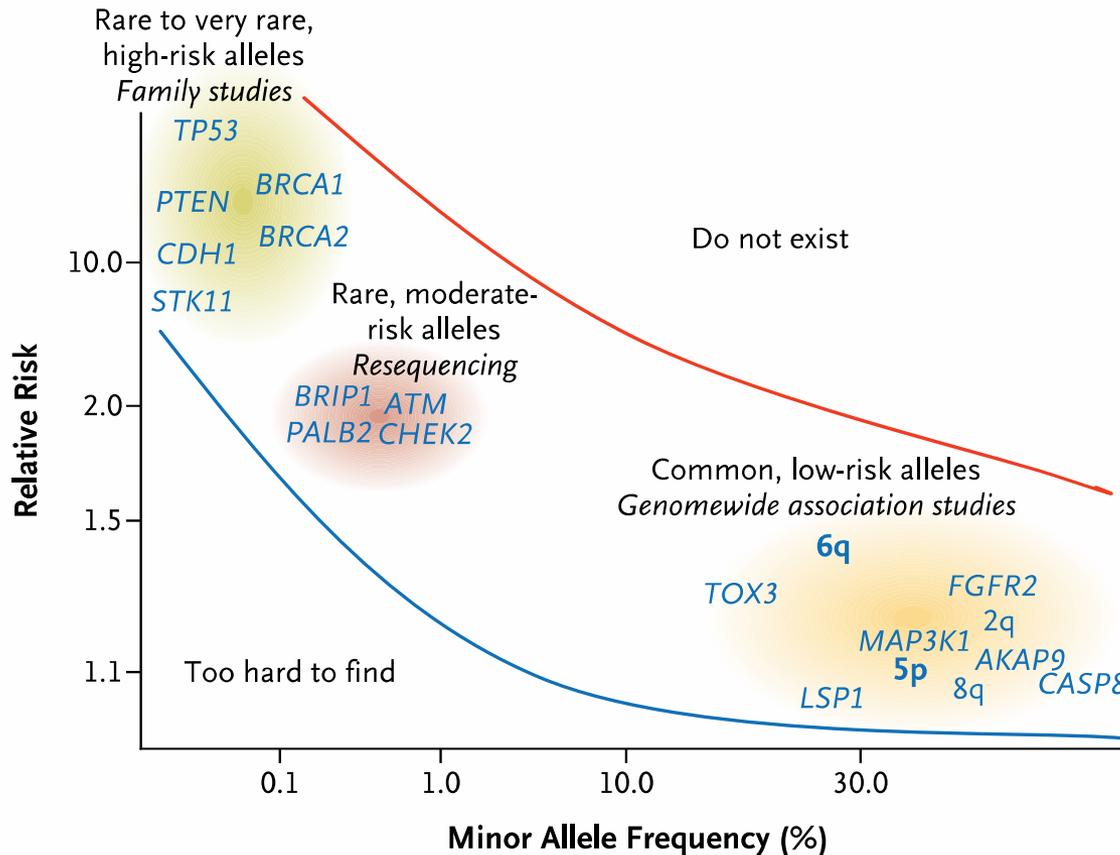
* The studies in the CARRIERS consortium that were included in this population-based analysis were BWHS, CPSII, CPS3, CTS, MCBCS, MEC, MMHS, NHS, NHSII, WCHS, WHI, and WWHS. ER denotes estrogen-receptor.

† 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.

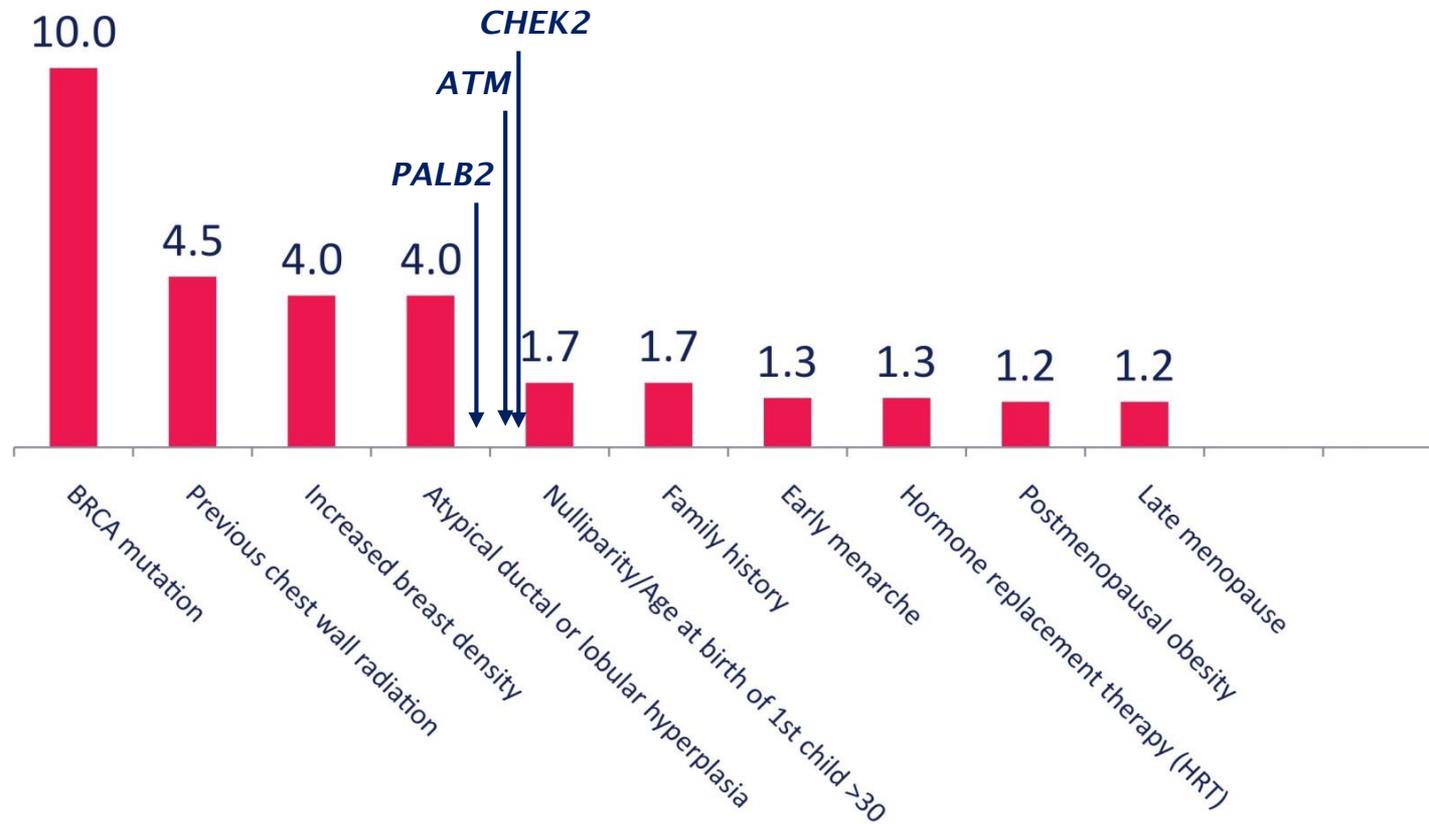
Hereditäres Mammakarzinom

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 (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	2.2-%	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.

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, Arbeitsuchenden 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

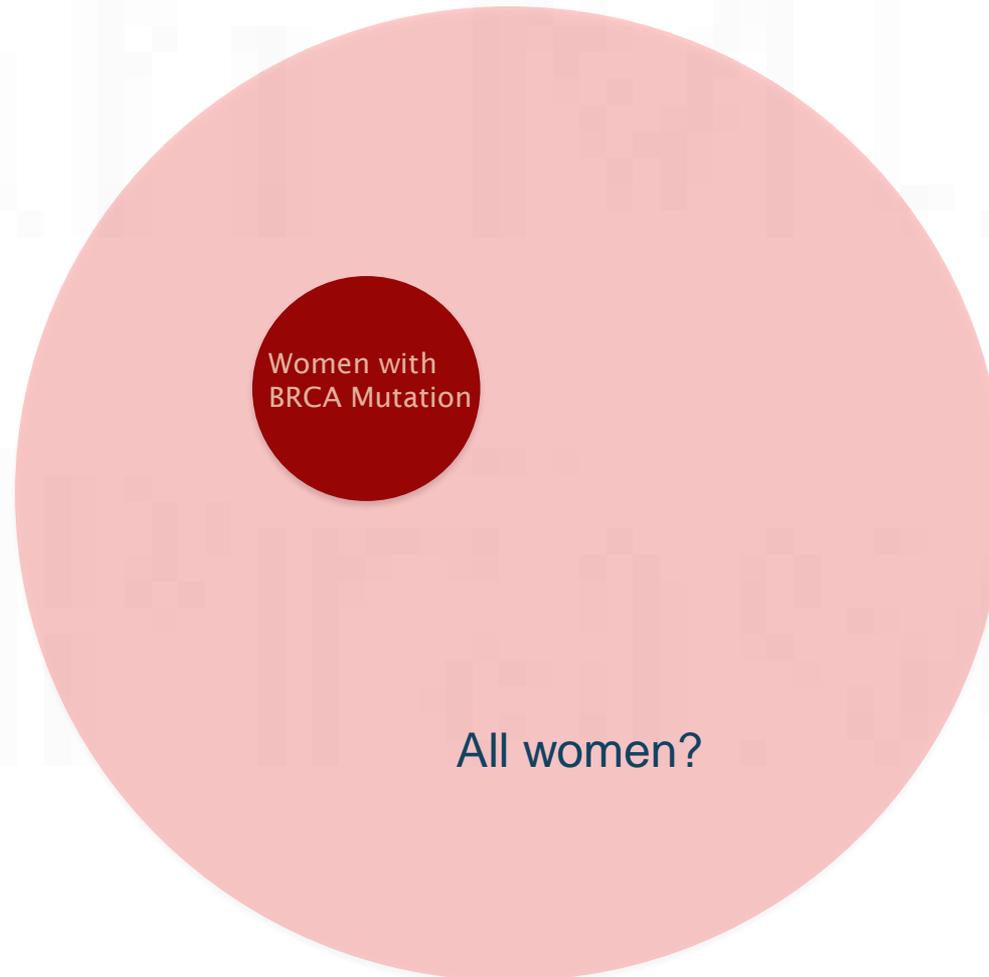
Wer soll getestet werden?



Women with
BRCA Mutation

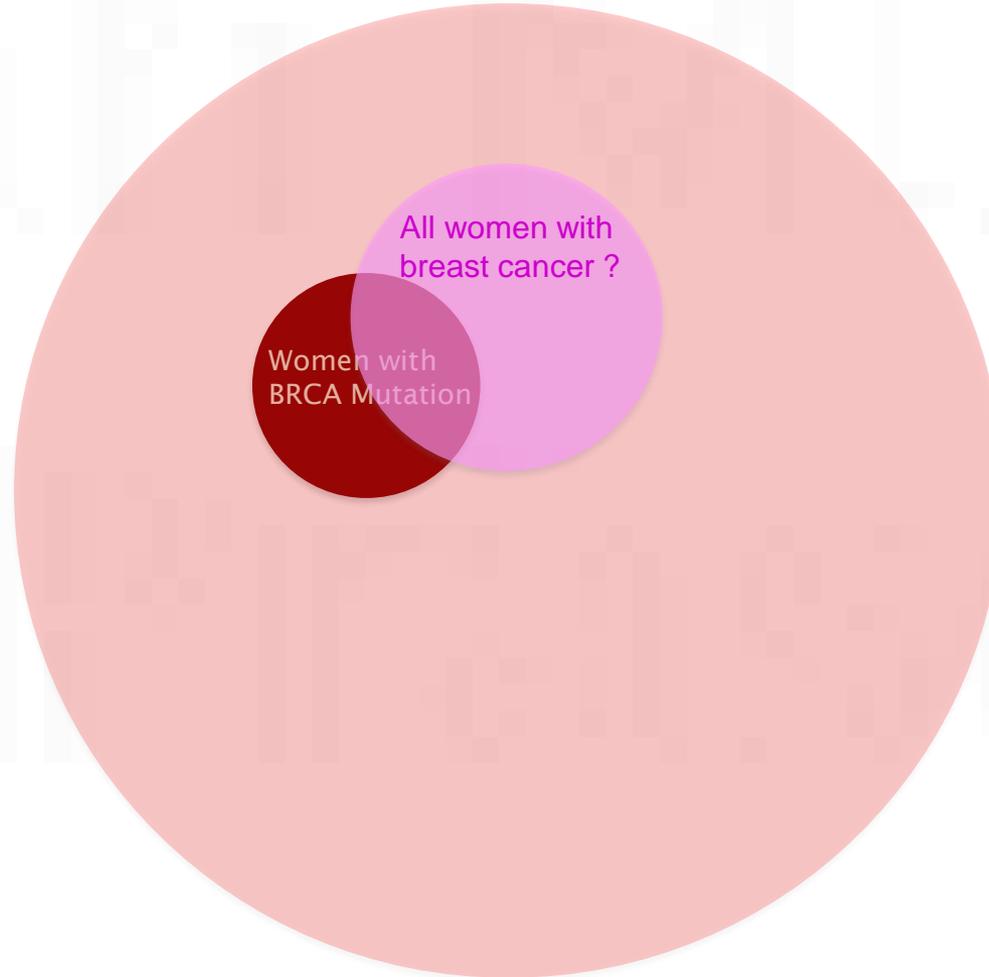
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Wer soll getestet werden?



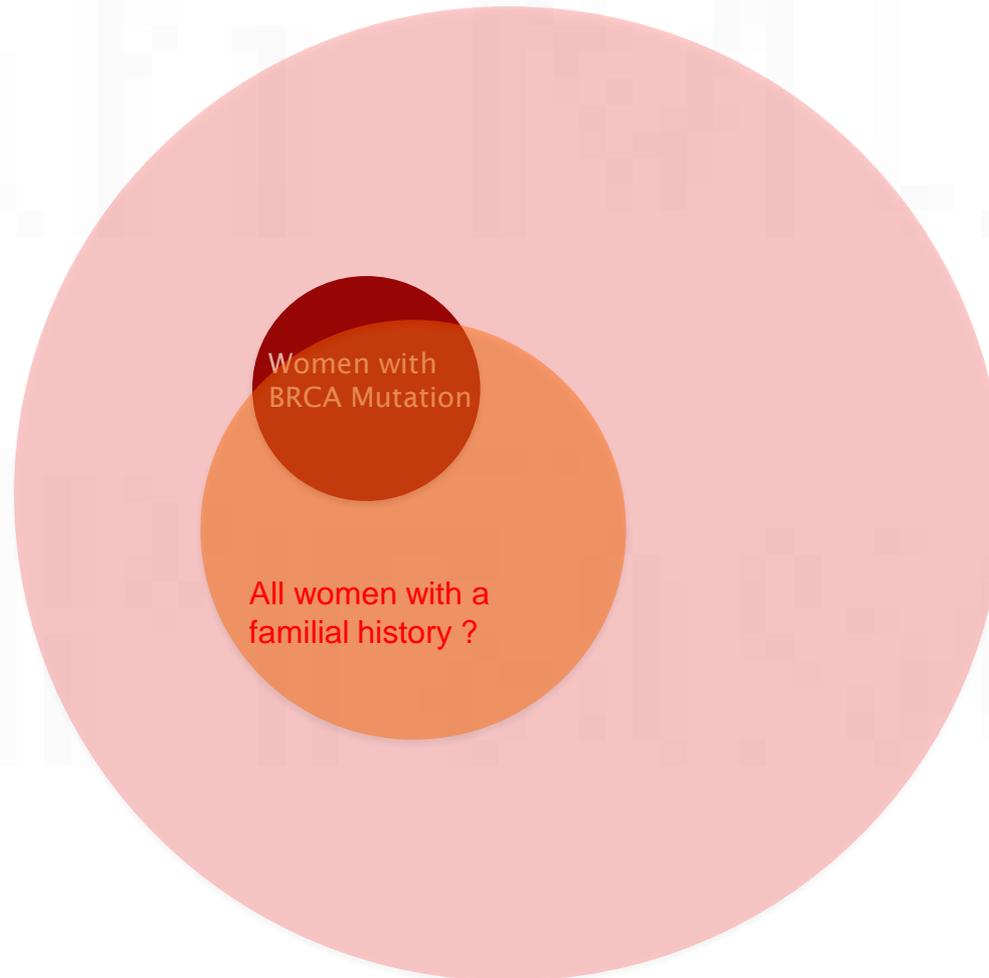
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Wer soll getestet werden?



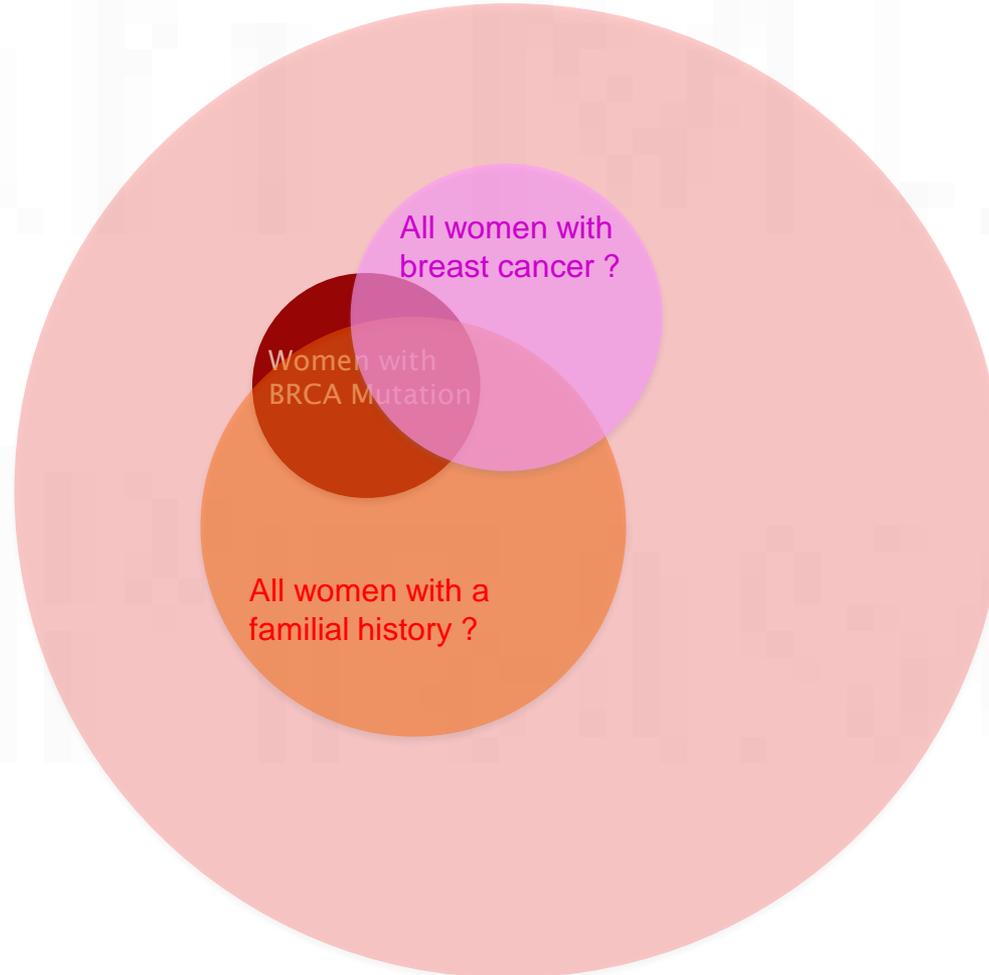
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

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

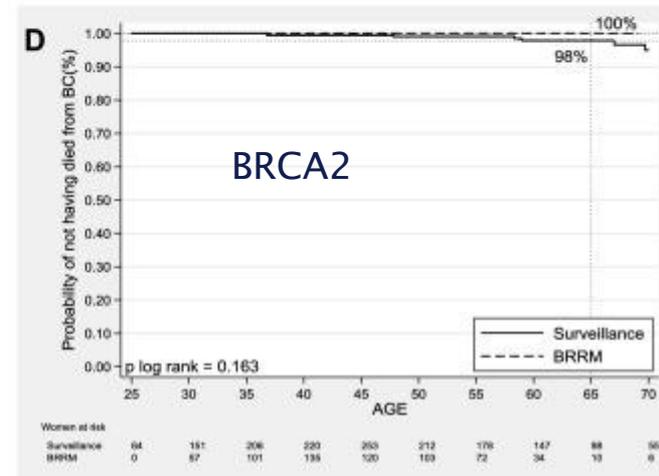
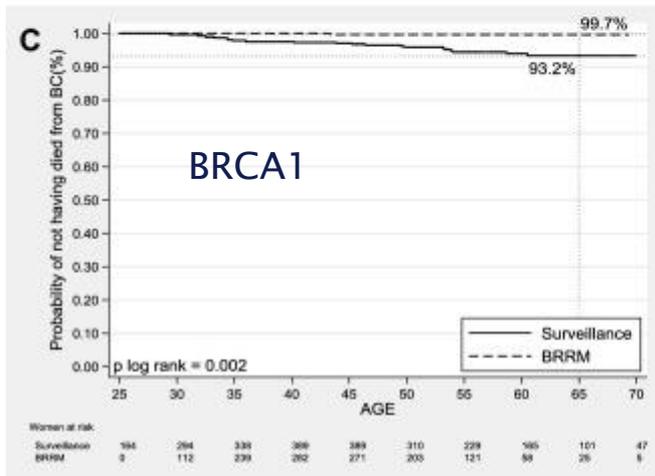
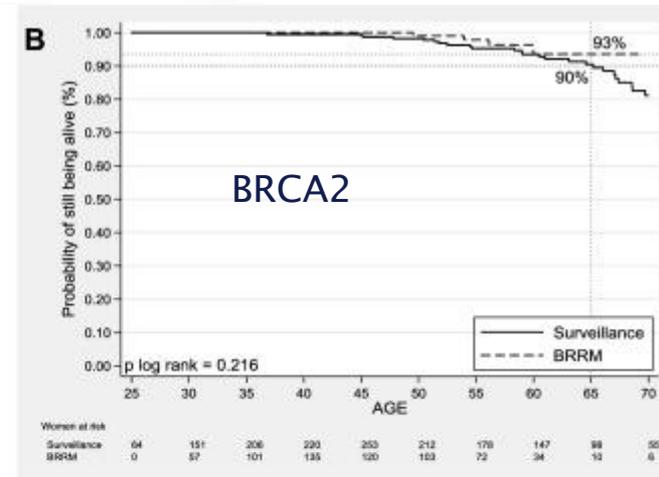
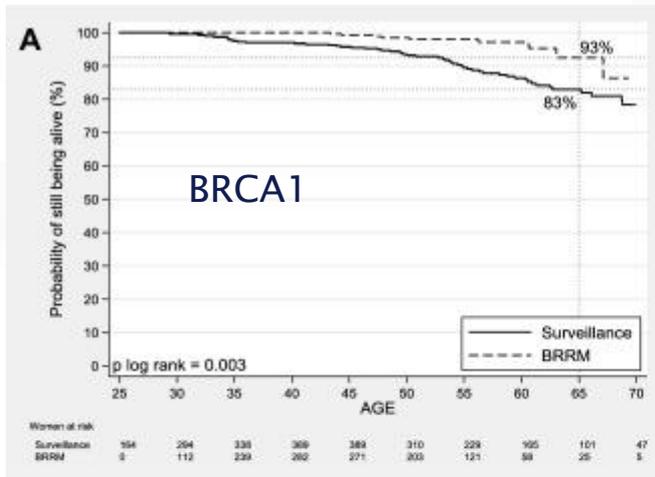
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

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

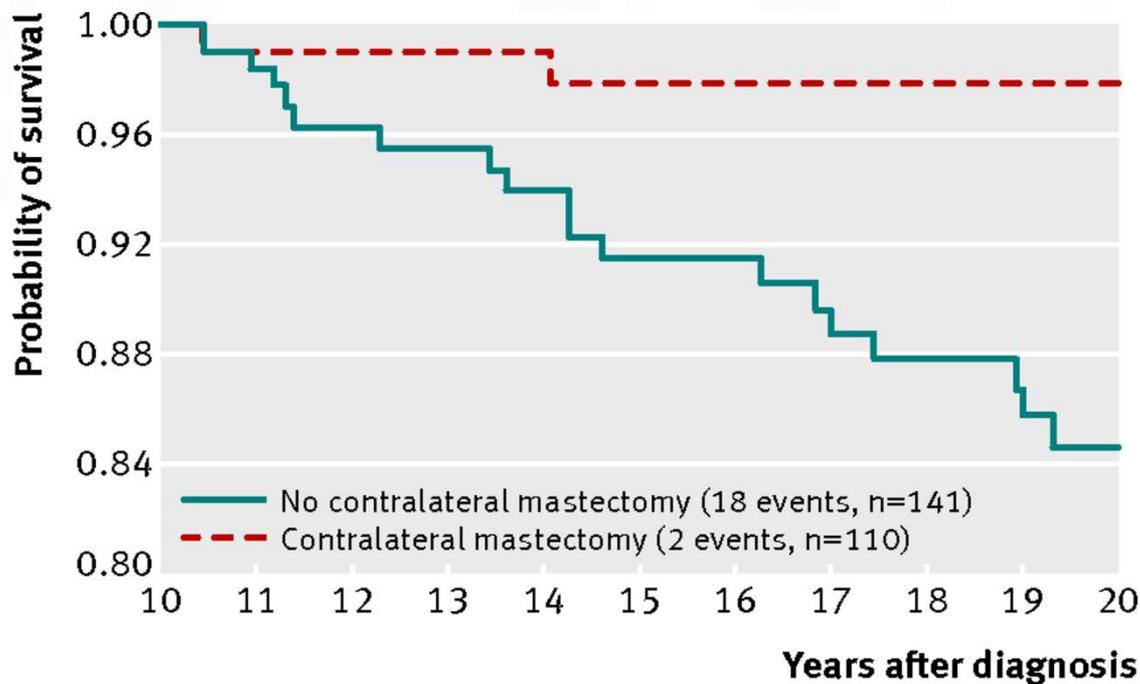
BRCA1/2 Keimbahnmutation

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

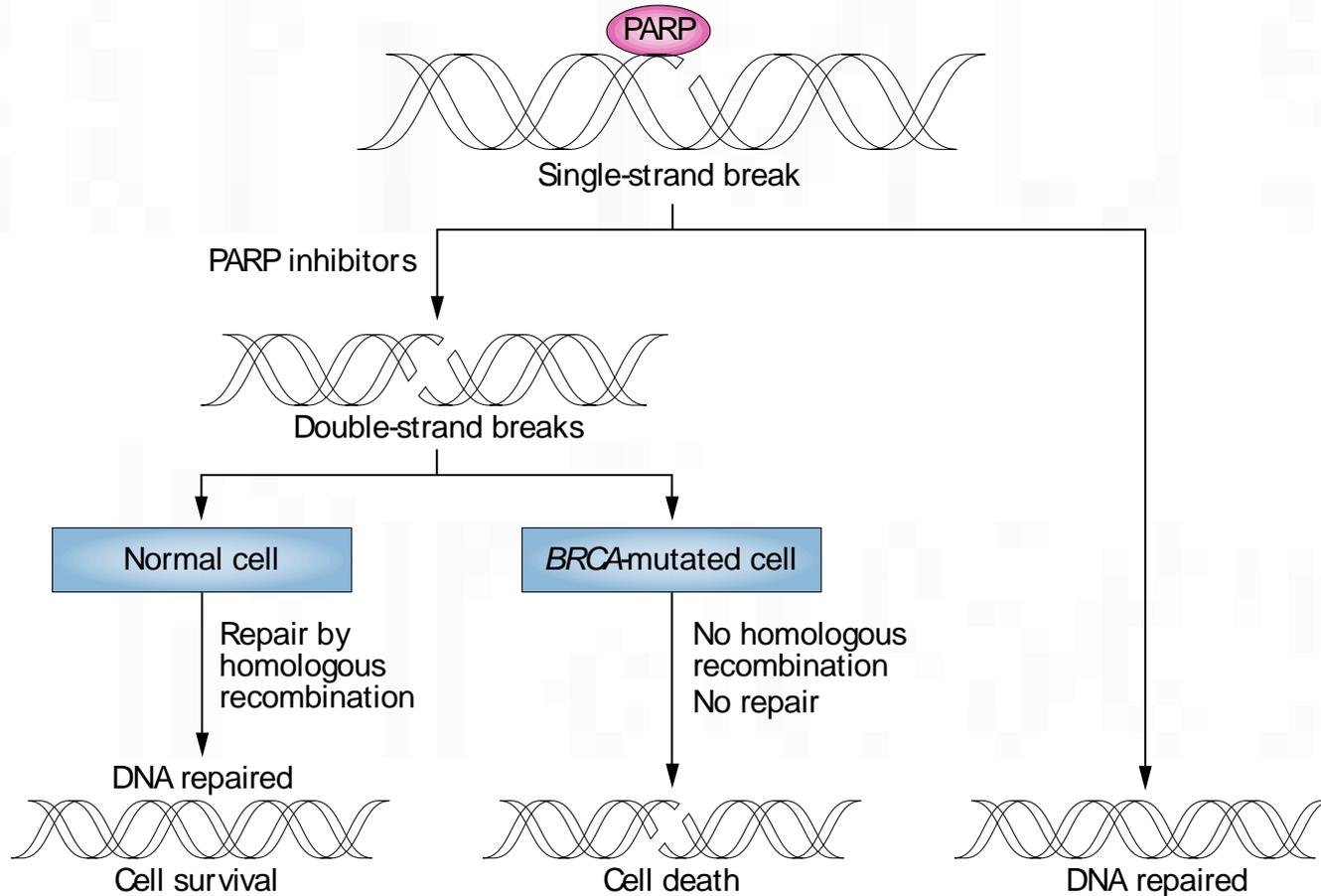
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

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>

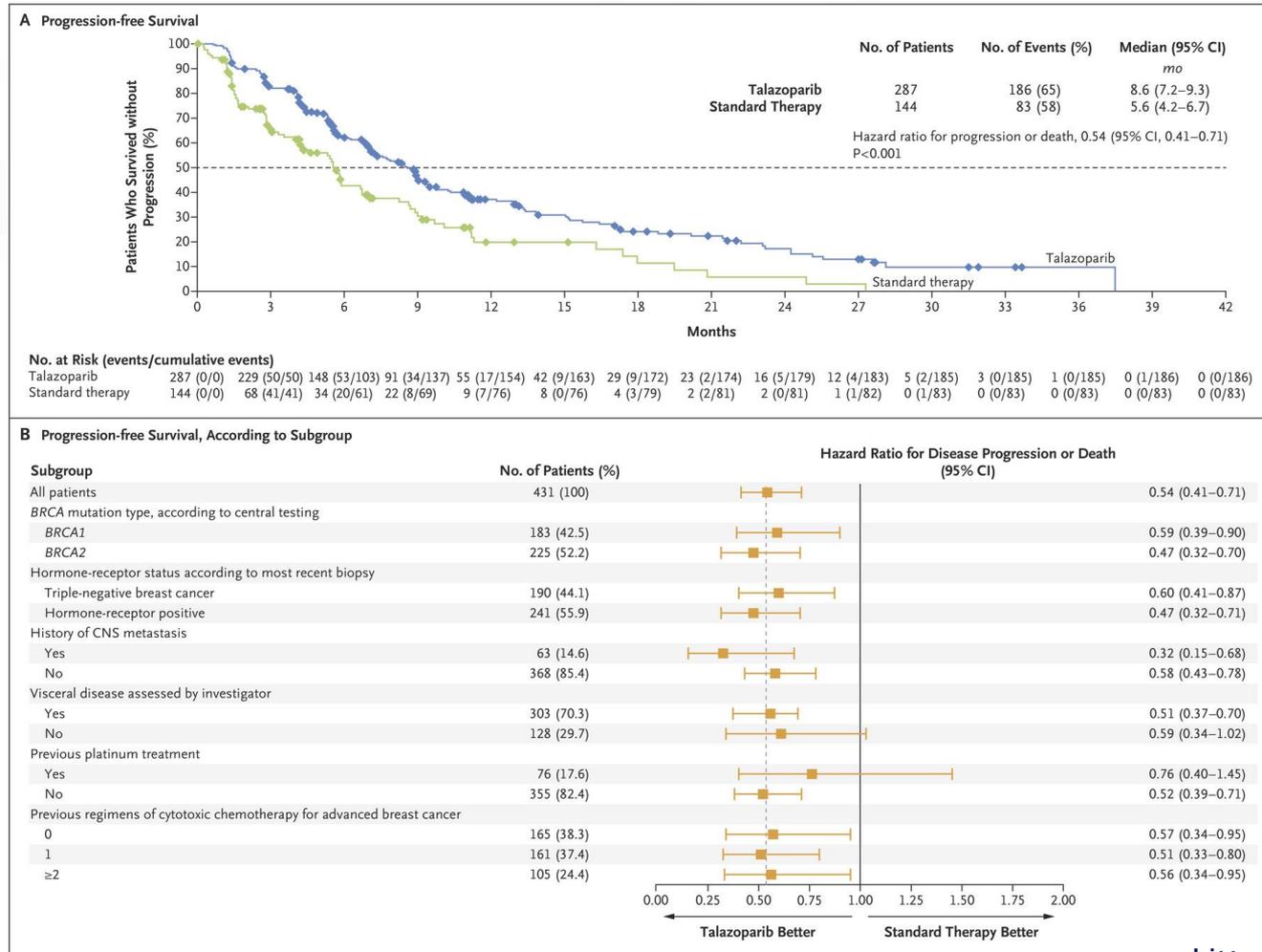
BRCA1/2 Keimbahnmutation

Wirkmechanismus von PARP Inhibitoren



Fortgeschrittenes Mammakarzinom

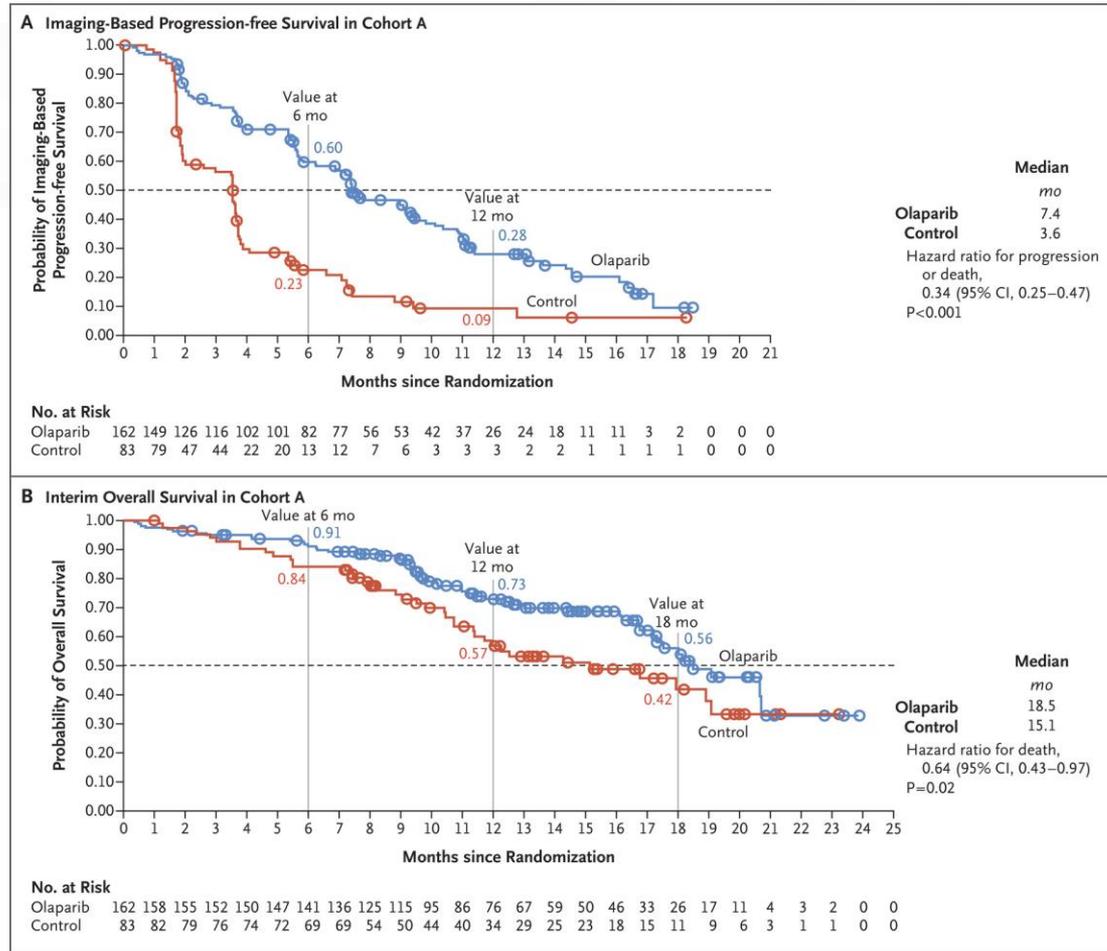
PFS Vorteil bei Vorliegen einer BRCA1/2 Mutation



Litton et al., NEJM 2018

Kastrations-resistentes Prostatakarzinom

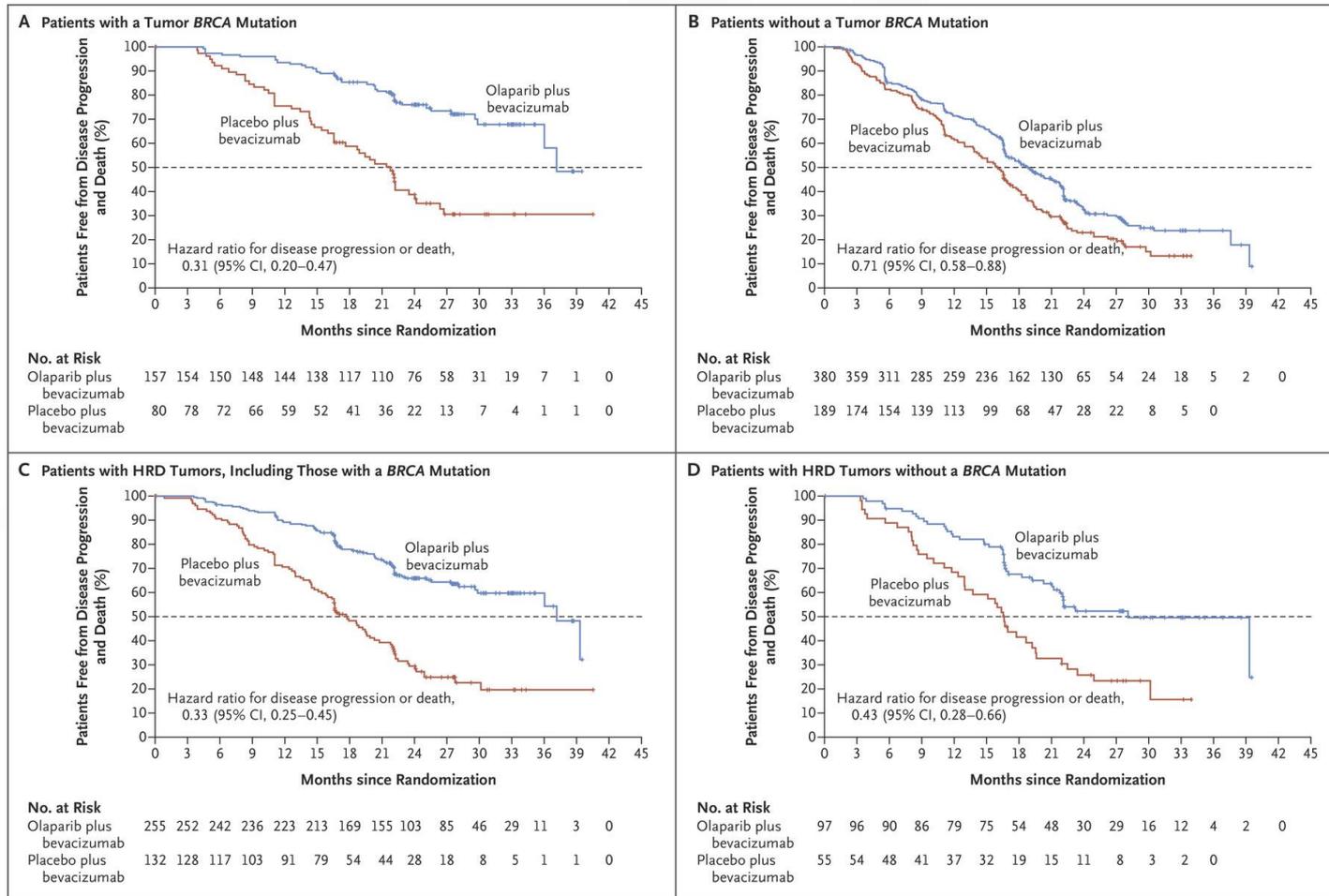
PFS und OS Vorteil bei Vorliegen von *mBRCA/ATM*



De Bone et al., NEJM 2020

Erstlinien-Erhaltungstherapie in OC

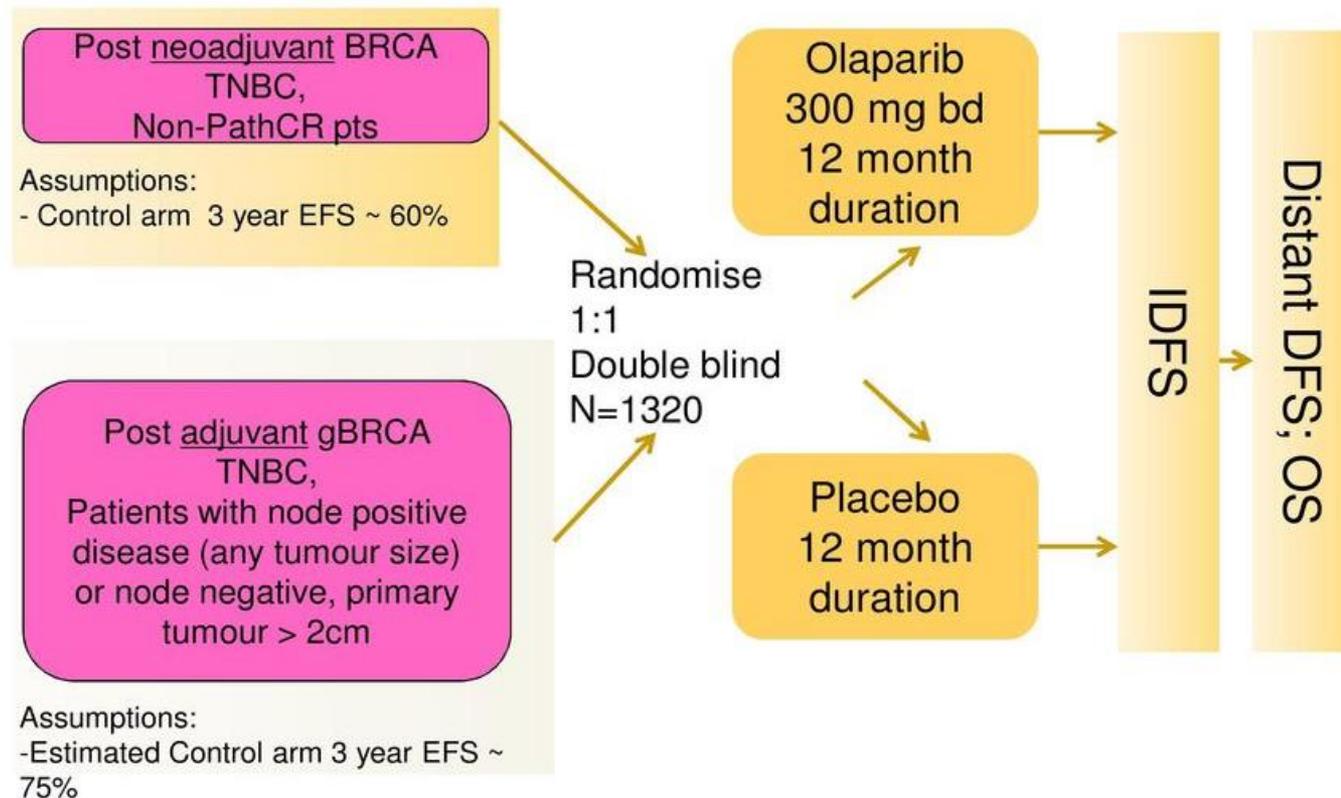
PFS Verbesserung durch Olaparib in *mBRCA/HRD*



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.

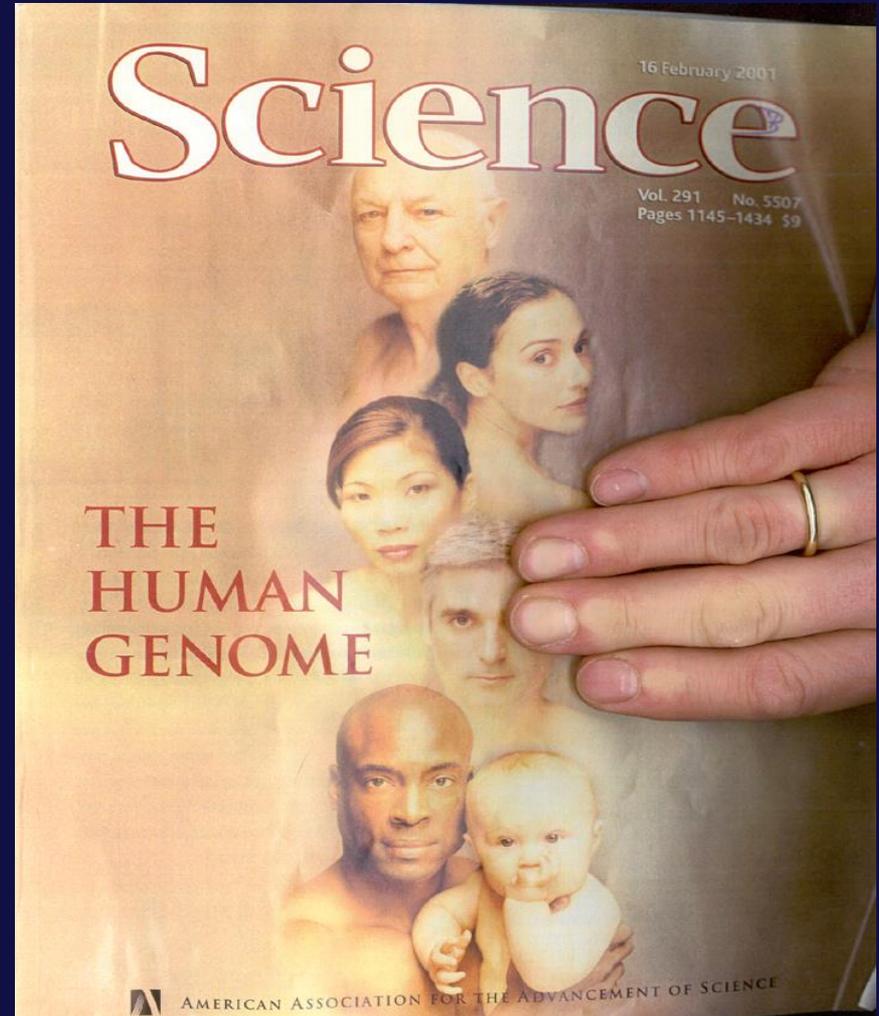
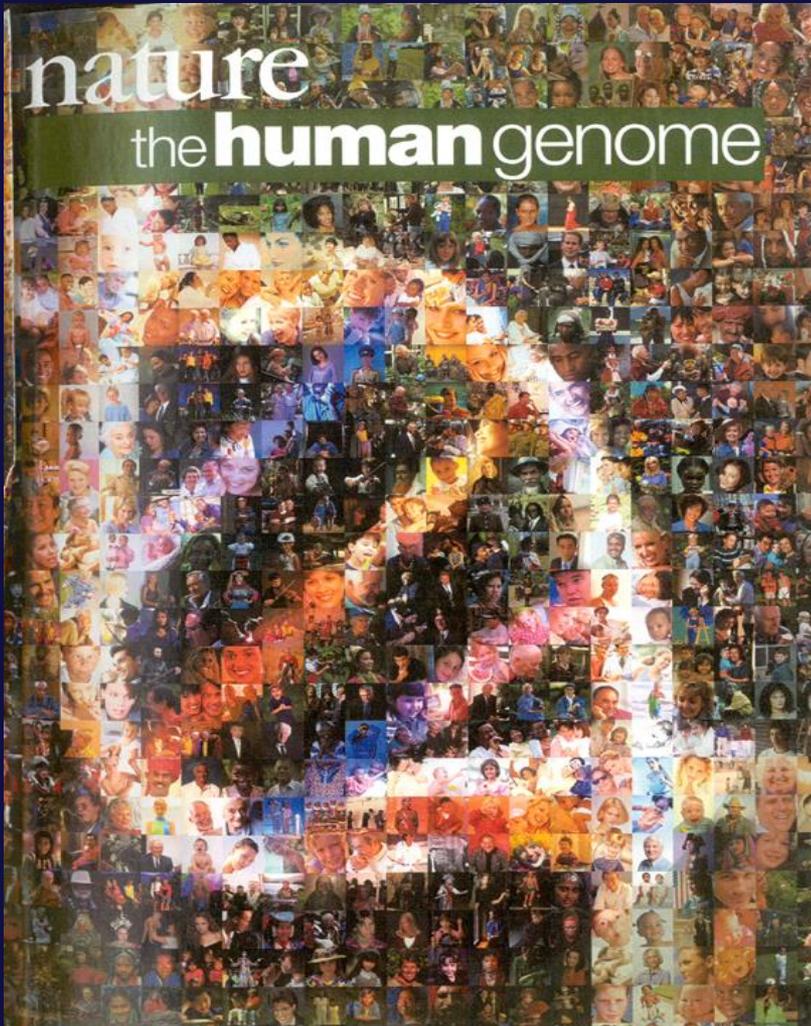
**Zentrum für
Pathobiochemie
und Genetik**



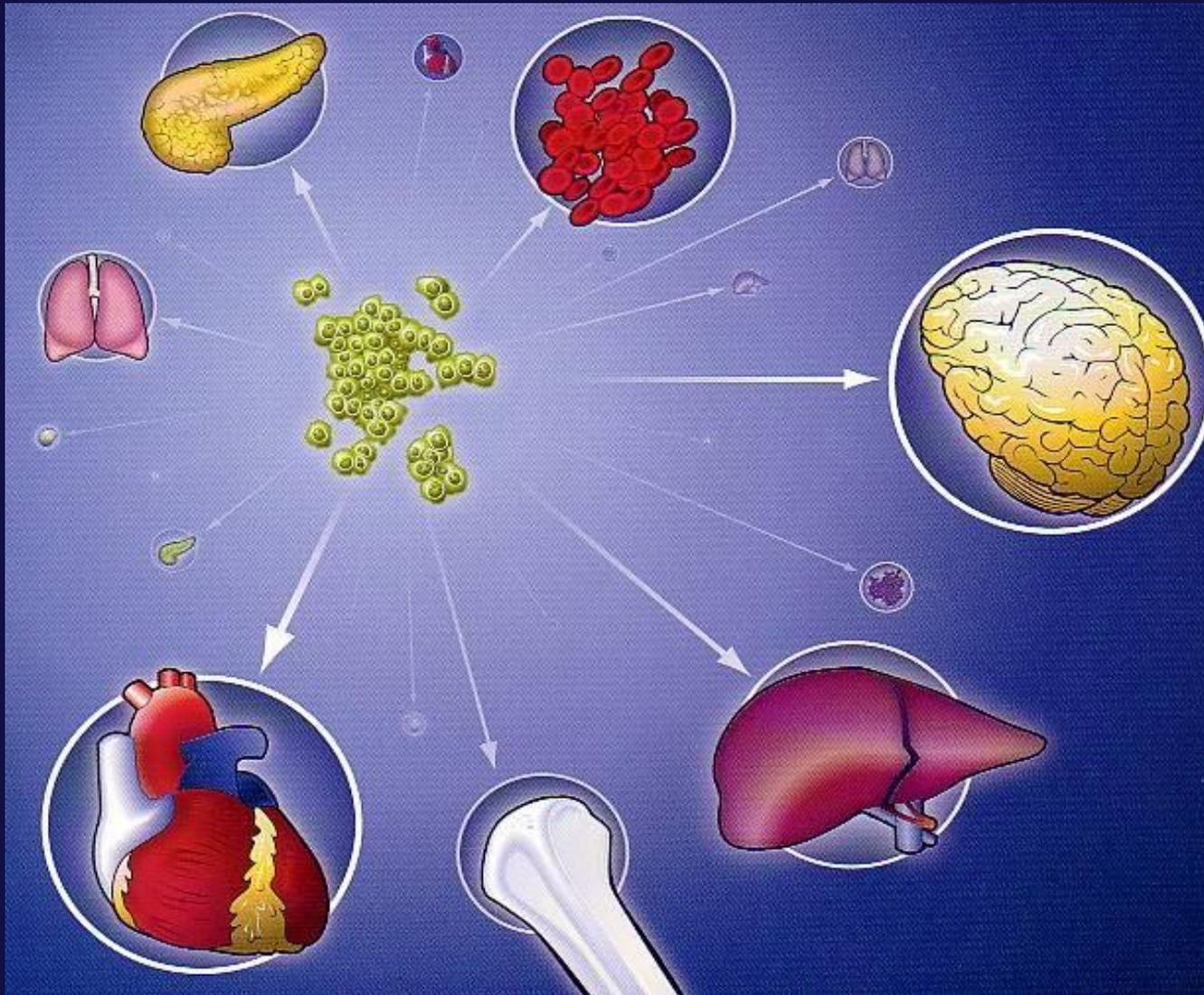
Institut für Medizinische Genetik

Univ. Prof. Dr. Markus Hengstschläger

Medizinische Genetik

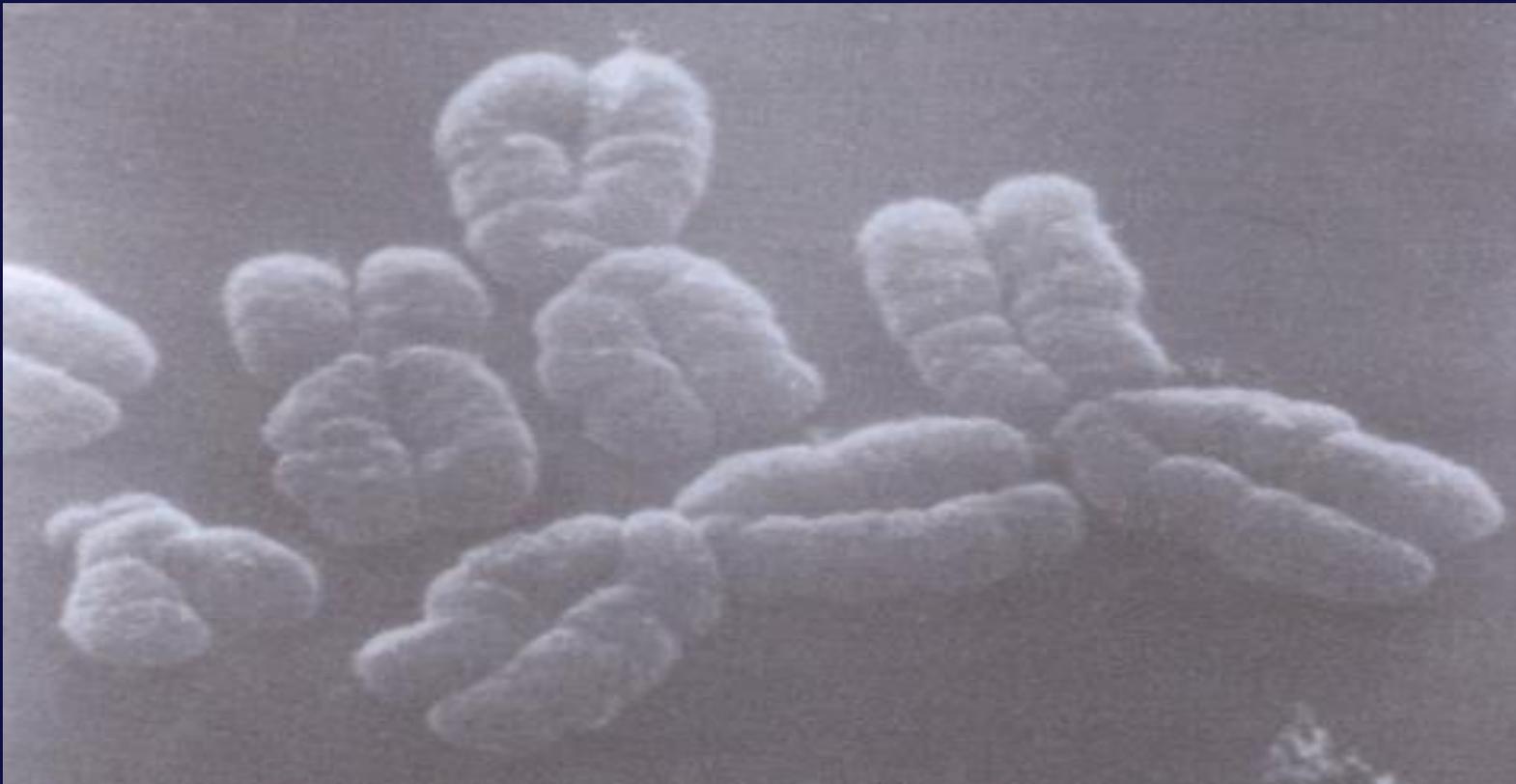


Der Mensch besteht aus Blutzellen, Knochenzellen, Herzzellen, Nervenzellen...



46 Chromosomen:

- davon 23 von der Mutter und 23 vom Vater
- Mann: 46, XY, Frau 46, XX





BEGRIFFE DER GENETIK

Genotyp: bedeutet die genetische Konstitution eines Individuums

Phänotyp: das Erscheinungsbild (physisch, biochemisch und physiologisch) eines Individuums, das aus dem Zusammenwirken von Umwelt und Genotyp resultiert

gonosomal: die Geschlechtschromosomen (X,Y) betreffend

autosomal: die Nicht-Geschlechtschromosomen (Chromosomenpaare 1-22) betreffend

dominant: ein Merkmal, das in Individuen exprimiert wird, die für ein bestimmtes Allel heterozygot sind

rezessiv: ein Merkmal, das in Individuen exprimiert wird, die für ein bestimmtes Allel homozygot sind, aber nicht in jenen, die heterozygot sind

BEGRIFFE DER GENETIK

- Locus:* Lage eines Gens auf einem Chromosom
- Allele:* sind alternative Formen eines Gens an einem bestimmten Locus
- homozygot :* bedeutet, daß beide Allele an einem Locus identisch sind
- heterozygot:* ist ein Individuum, wenn die beiden Allele an einem Locus unterschiedlich sind
- “compound“ heterozygot:* ist ein Individuum mit zwei unterschiedlich mutierten Allelen an einem bestimmten Locus

GENOMMUTATION

„numerische Änderung des Chromosomensatzes“

z.B: Patau-, Edwards-, Down-,
Klinefelter-, Turner-Syndrom

Nachweis durch
Chromosomenuntersuchung

CHROMOSOMENMUTATION

„strukturelle Chromosomenveränderung“

z.B: Wolf-Hirschhorn (4p-)
Cri-du-chat (5p-)
Cat-eye-Syndrom (+22p)

**Nachweis durch Chromosomen-
untersuchung abhängig von Größe,
FISH, CGH...**

GENMUTATION

„betrifft ein Gen“

z.B: Zystische Fibrose
Muskeldystrophie...

**Nachweis durch Chromosomen-
untersuchung nicht möglich!**

Chromosomenanomalien

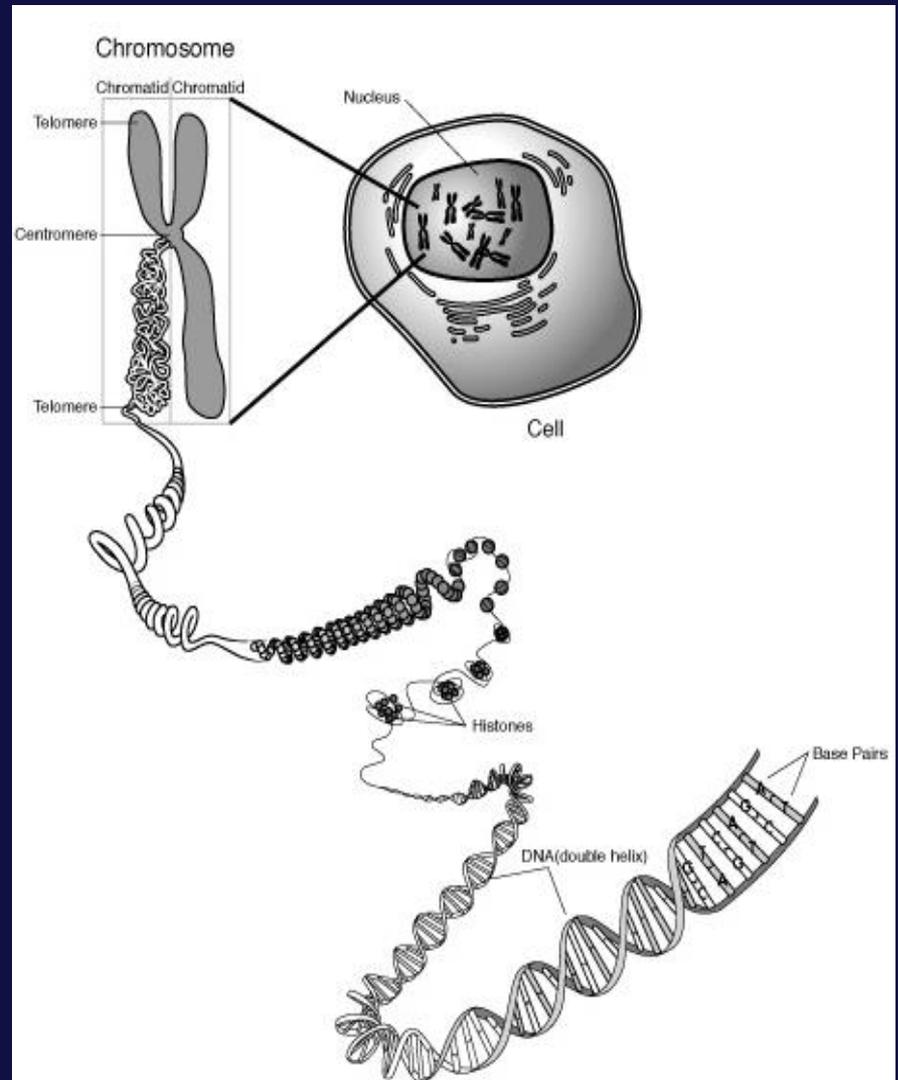
	Häufigkeit bei Geburt
Patau-Syndrom (+13)	1:5000
Edwards-Syndrom (+18)	1:3000
Down-Syndrom (+21)	1:700
Klinefelter-Syndrom (XXY)	1:1000
Turner-Syndrom (X)	1:5000
Balancierte Translokation	1:500
Unbalancierte Translokation	1:2000
Wolf-Syndrom (4p-)	1:50000
Cri-du-Chat (5p-)	1:50000

Analyse des gesamten Genoms

Chromosomenanalyse

CGH Comparative Genomic Hybridisation

NGS Next Generation Sequencing



Analyse von Teilen des Genoms

MLPA

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Analyse von Teilen eines Gens

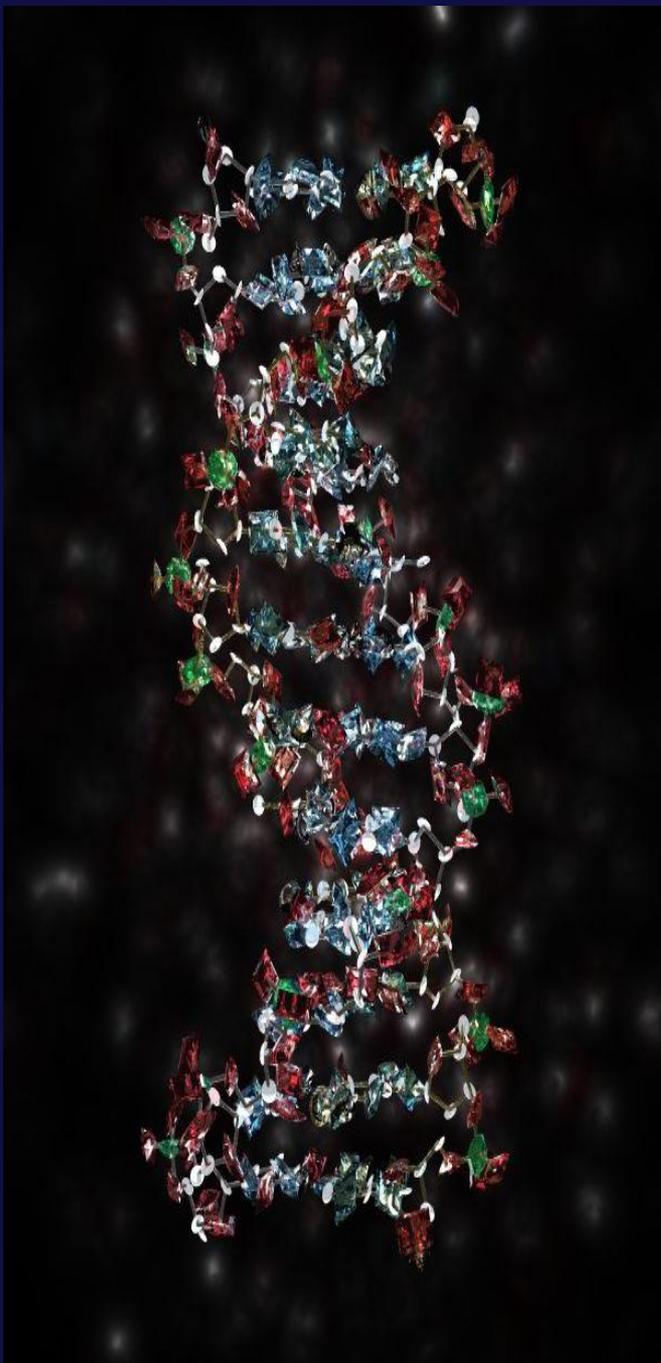
Sequenz-Analyse

Am Erwachsenen: Blutzellen,
Tumorzellen etc.

Am Fetus: Fruchtwasser
Chorionzotten
fetale DNA

Am Embryo: Blastomierzellen
Blastozysten

An der Eizelle: Polkörper



Chromosomal

Monogen

Polygen

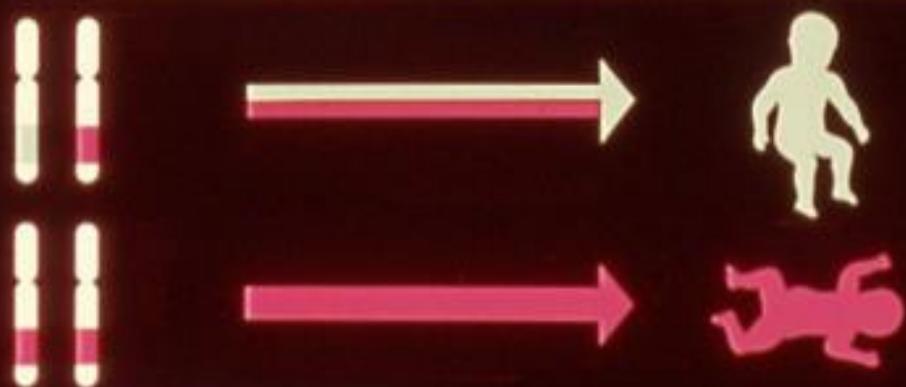
Multifaktoriell

Expression von Allelen

Dominanz



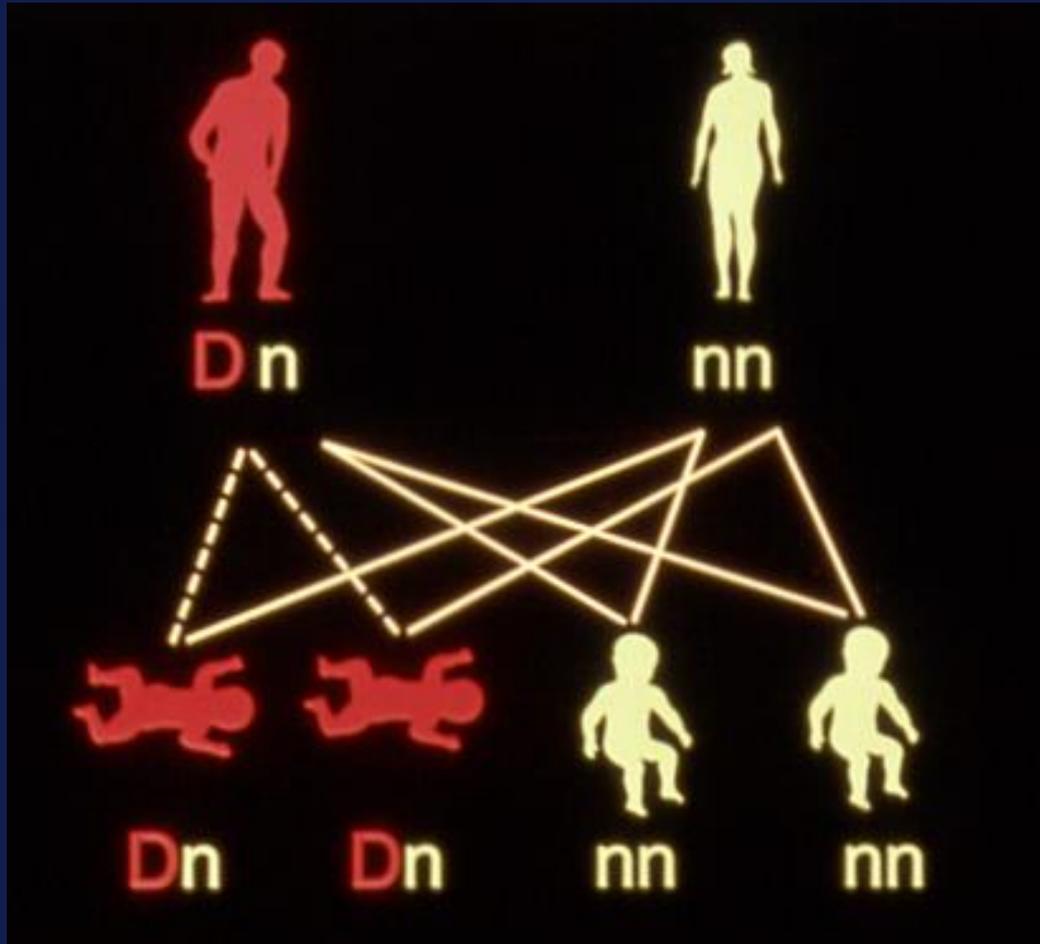
Rezessivität



Codominanz



Autosomal dominant



Achondroplasie

Merkmale: Kleinwuchs (Männer ~131 cm, Frauen ~124 cm)
Makrozephalie mit flachem Gesicht, prominenter Stirn und Foramen magnum-Stenose

Kurze Extremitäten mit kurzen Fingern (sog. Dreizackhand) und gebogenen (O)-Beinen
Lendenlordose

Erbgang: AD mit kompletter Penetranz

Gen: Fibroblast growth factor receptor (FGFR3)-Gen
G380R-Mutationen in >99%
80% Neumutationen, väterlicher Alterseffekt

Die Hypochondrogenese (leichtere Manifestationsform) und die Thanatophore Dysplasie (schwerere und letale Manifestationsform) zeigen Mutationen im gleichen *FGFR3*-Gen

Penetranz

Prozentualer Anteil der Individuen, die einen spezifischen Genotyp auf Phänotypebene (z.B. als Krankheit) manifestieren.

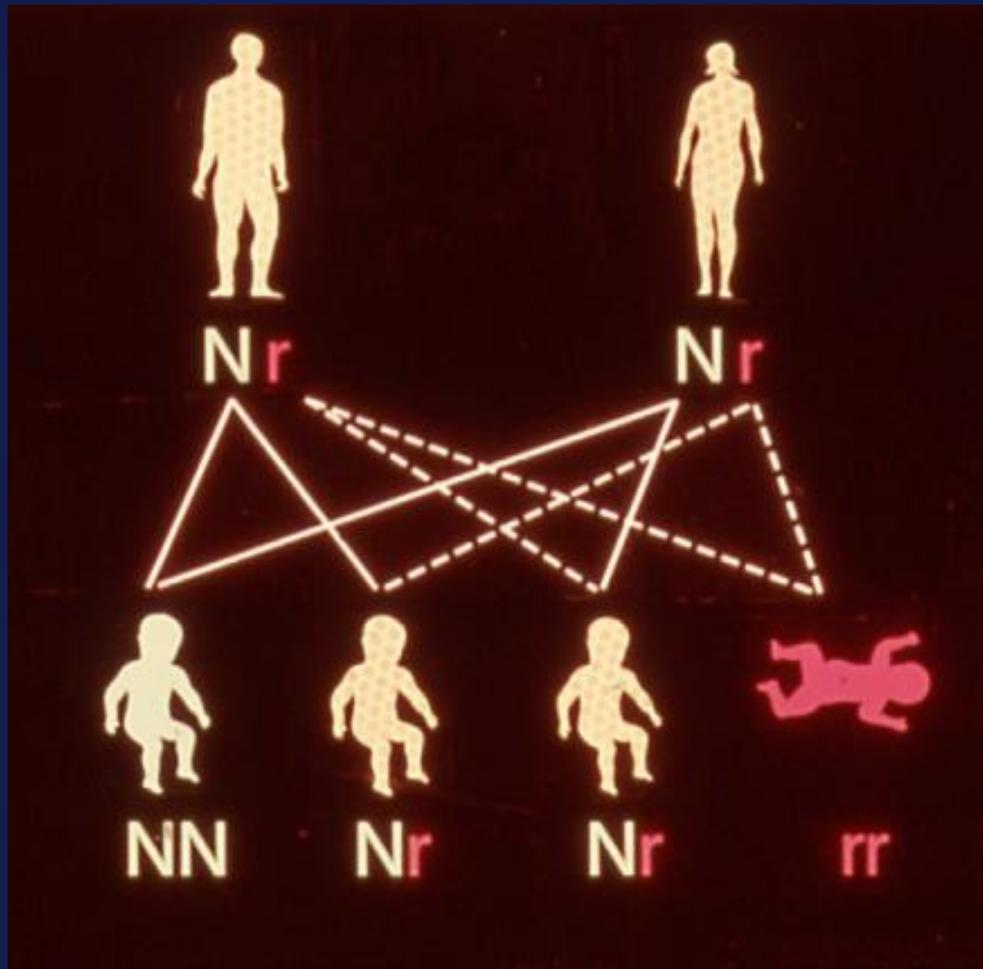
Expressivität

Das Ausmaß, in dem ein spezifischer Genotyp (z.B. Genmutation) im Phänotyp (= klinisches Erscheinungsbild) exprimiert wird.

Pleiotropie

**Die Eigenschaft eines Gendefektes,
mehrere verschiedene Merkmale
bzw. Störungen an unterschiedlichen
Organen zu verursachen**

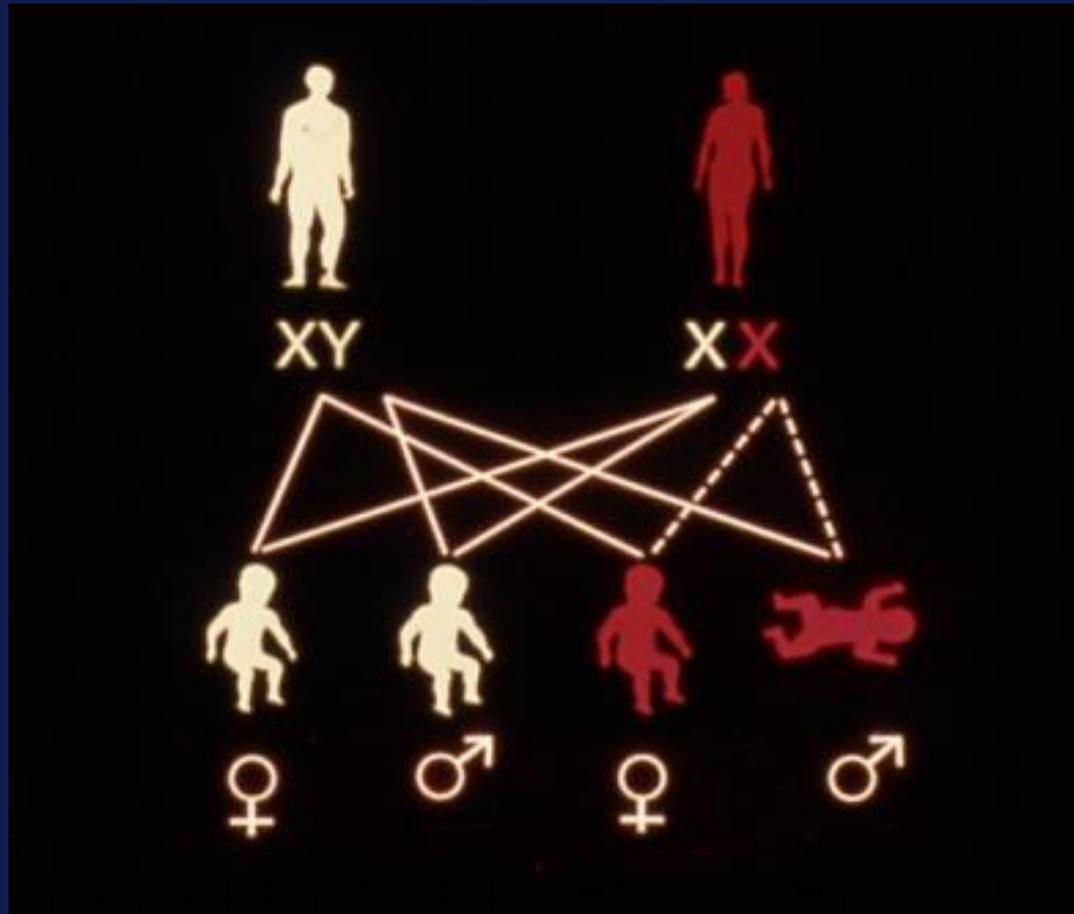
Autosomal-rezessiv



Phenylketonurie (PKU)

Basisdefekt:	Defizienz der Phenylalaninhydroxylase
Merkmale:	Phenylketonurie, Hyperphenylalaninämie Psychomotorische Störungen, Mentale Retardierung Erbrechen, Ekzem, Epileptische Krämpfe, EEG-Anomalien, Mikrozephalie,
Manifestation:	Kindesalter
Erbgang:	AR - Gen in 12q22-q24.2
Präsymptomatische Diagnose:	GUTHRIE – Test bei Neugeborenen
Präsymptomatische Therapie:	Phenylalaninarme Diät

X-chromosomal-rezessiv



Duchenne'sche Muskeldystrophie

Progressiver Muskelschwund mit Pseudohypertrophie der Bein(Waden)muskulatur und typischer abstützender Stellung beim Aufrichten

1 : 4600 männliche Neugeborene sind betroffen, 38,5 % familiär.

Beginn vor dem 5. Lebensj.

Mutationen (vorw. Deletionen) im Dystrophin-Gen in Xp21

X-chromosomal-dominant

Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger (X-chromosomal dominant)

**Hyperpigmentierte Streifen der Haut entlang der Blaschko-Linien
assoziiert: mentale Retardierung, Krampfneigung,
Gefäßveränderungen d.Retina u.a.**

Multifaktoriell

**Vererbungsmodus, der durch
ein Zusammenwirken von
Erbanlagen und Umweltfaktoren
gekennzeichnet ist**

Polygen:

**Zusammenwirken mehrerer oder
vieler Gene zur Ausprägung
morphologischer oder funktioneller
Eigenschaften**

Multifaktoriell: HERZFEHLBILDUNGEN

<u>Erkrankung</u>	<u>Inzidenz</u>	<u>Wh-Risiko</u>
VSD*	2 : 1000	3 %
Truncus arteriosus communis**	0,15 : 1000	1 %

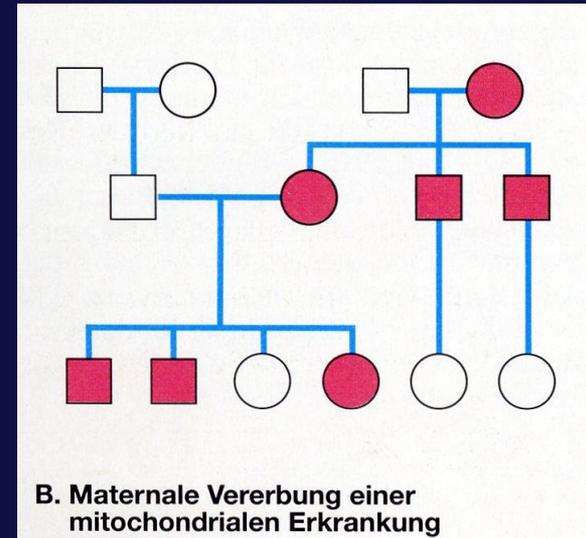
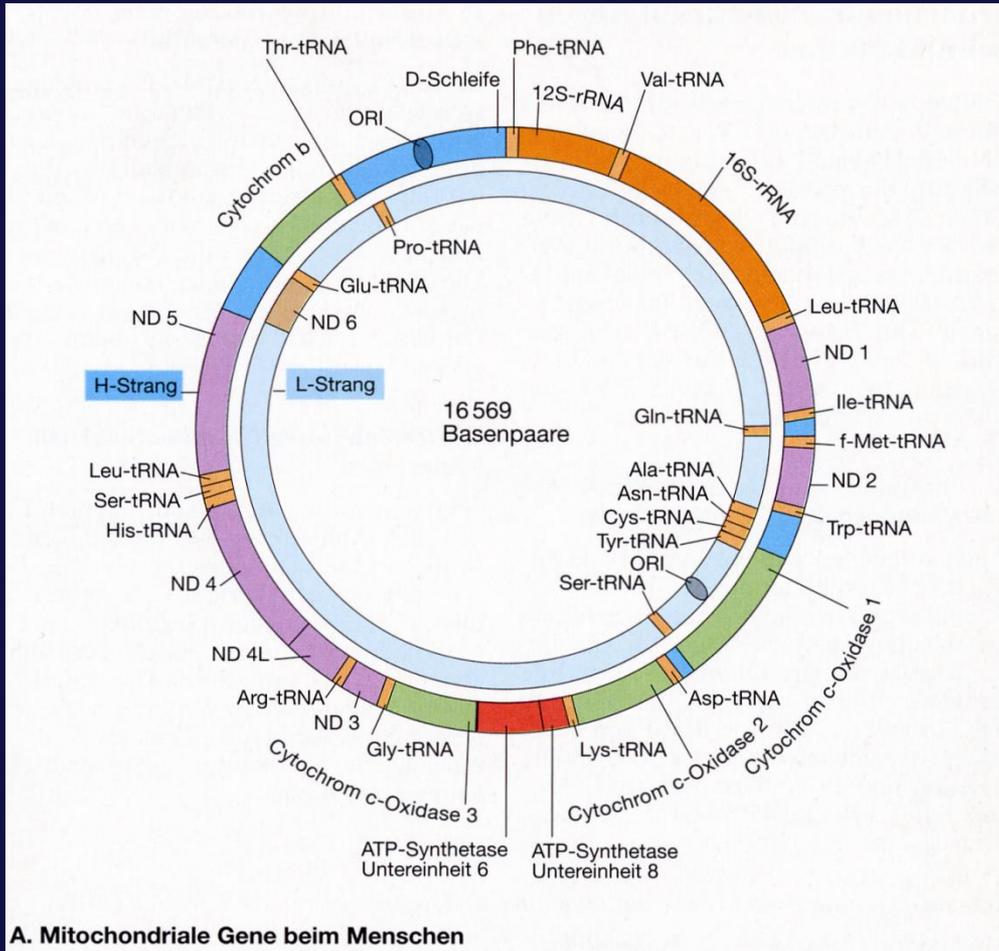
* Ventrikelseptumdefekt (VSD) = Loch in der
Kammerscheidewand des Herzens
(A = Aorta, S = Kammerseptum)

** Fehlende Trennung von Hauptschlagader (Aorta)
und Lungenschlagader (Arteria pulmonalis) und
damit Persistenz eines gemeinsamen, vom
Herzen entspringenden Gefäßstamms

Mitochondrial

maternale Vererbung

Myopathien + Enzephalomyopathien



Das mitochondriale Genom besteht aus einem einzigen zirkulären Doppelstrang von 16,6 kp. Es umfaßt 37 Gene. 13 kodieren Untereinheiten für vier der fünf respiratorischen Komplexe. Alle anderen Proteine der Mitochondrien (80 Untereinheiten) werden im Kerngenom synthetisiert. Die übrigen 24 mitochondrialen Gene codieren 22 Arten von t-RNA sowie zwei r-RNA-Moleküle

*Genetische Diagnostik bei klinisch
manifesten Erkrankungen*

- **Bestätigung des klinischen Befundes**
 - **Differentialdiagnose**
- **Genotyp-Phänotyp Korrelation:
Mutation-Schweregrad**
- **eventuell bestimmte Therapie**
 - **Wiederholungsrisiko**

*Genetische Diagnostik vor
Eintreten einer Erkrankungen*

- prädiktive Gentests
- „ja oder nein“ versus
Wahrscheinlichkeitsangaben
- Prophylaxe
- eventuell bestimmte Therapie

medizinische

soziale

psychologische

Konsequenzen

BERATUNG!



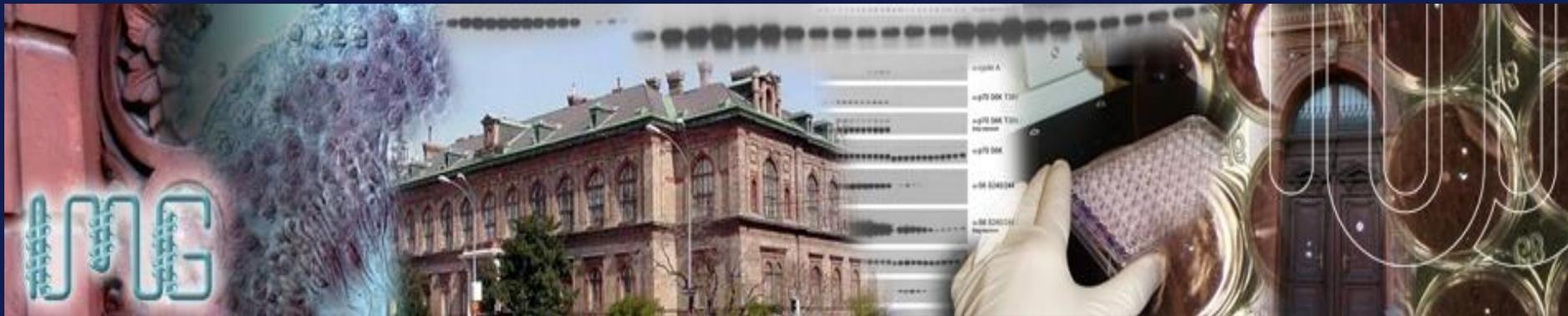
ZIELE der genetischen BERATUNG

- **Klärung medizinischer/genetischer Fakten**
- **den erblichen Anteil der Erkrankung und das Wiederholungsrisiko für bestimmte Verwandte begreifen**
- **die verschiedenen Möglichkeiten mit dem Wiederholungsrisiko umzugehen, zu erkennen**
- **Entscheidungen zu finden**
- **so gut wie möglich auf die eventuelle Behinderung einstellen zu können**

Zentrum für
Pathobiochemie
und Genetik



DANKE!

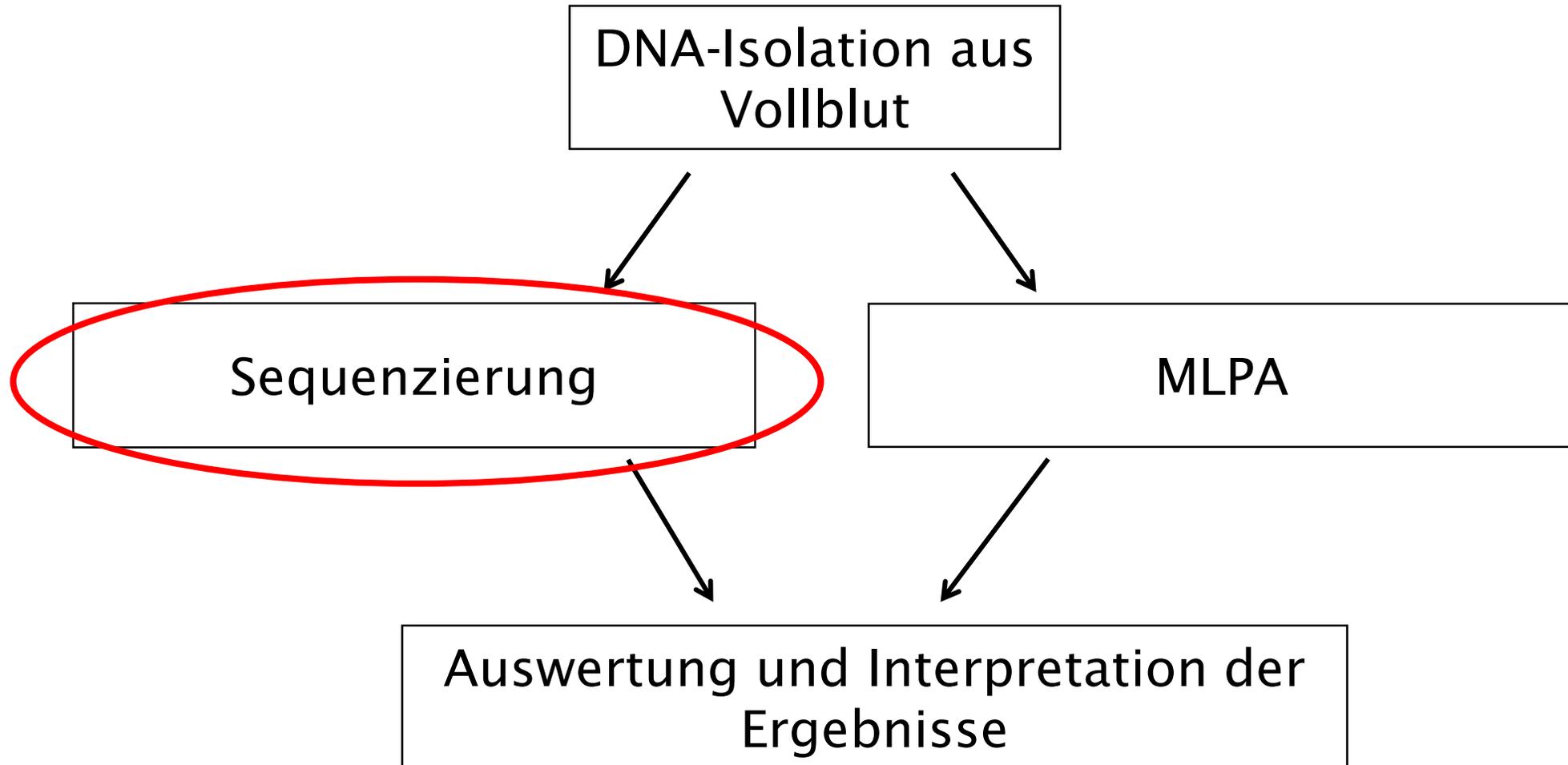


Genetische Analyse

Gabriel Wagner, PhD

Oncolab Diagnostics GmbH

Genetische Analyse

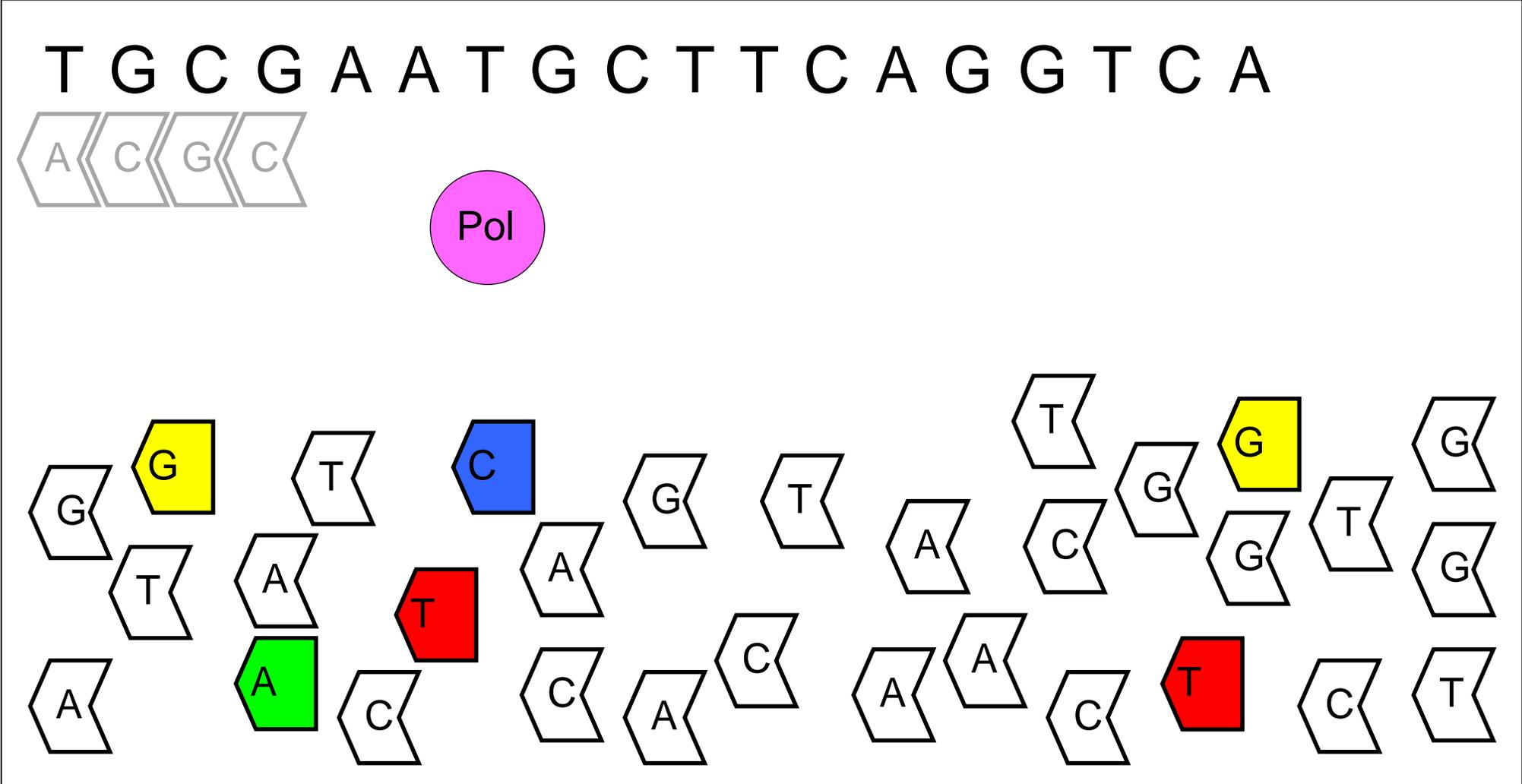


Kapillar-/Sangersequenzierung

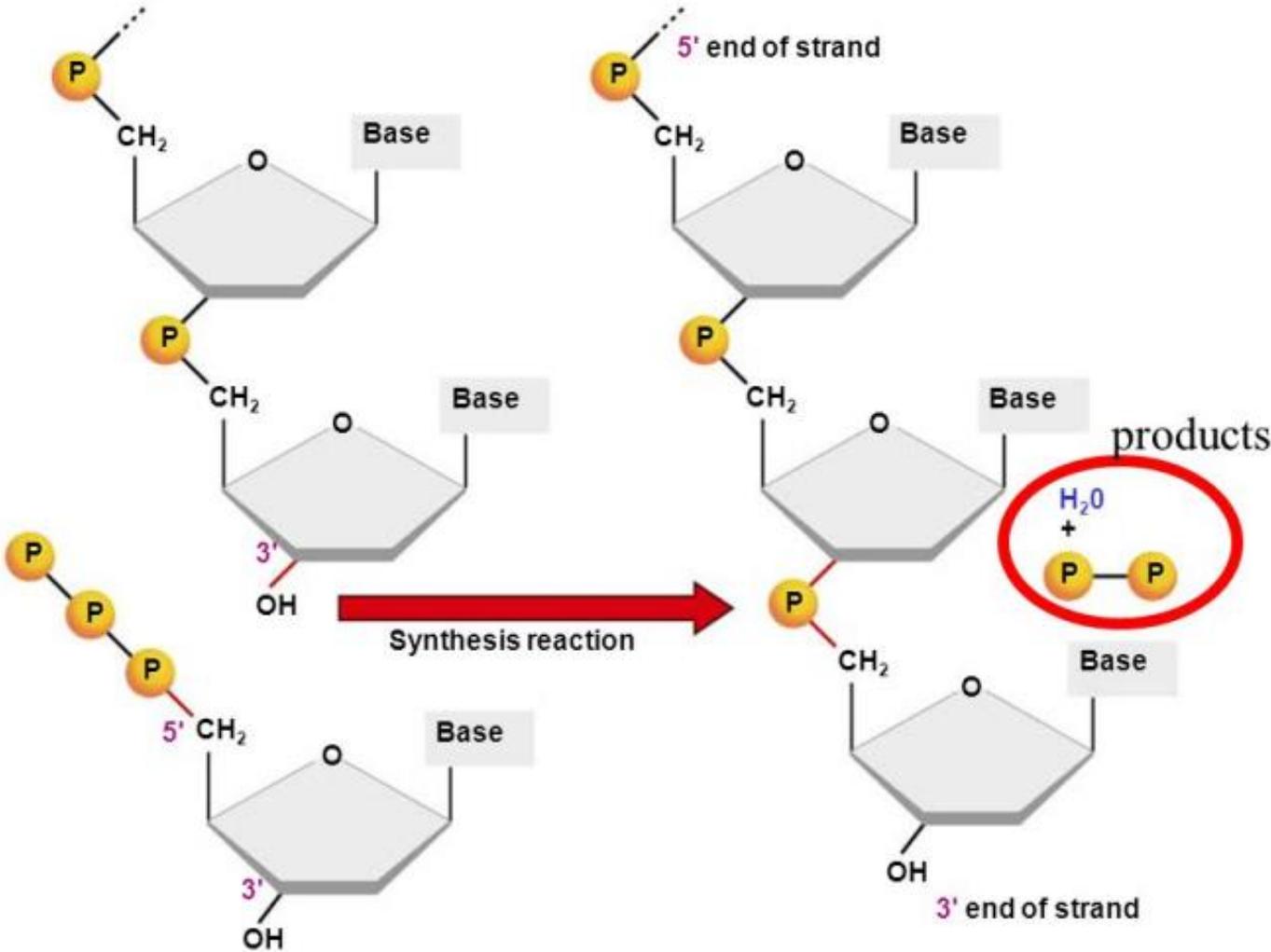


- Frederick Sanger
- Britischer Biochemiker
- Zweifacher Nobelpreisträger
 - 1958 Proteinstruktur von Insulin
 - 1980 Basensequenzierung

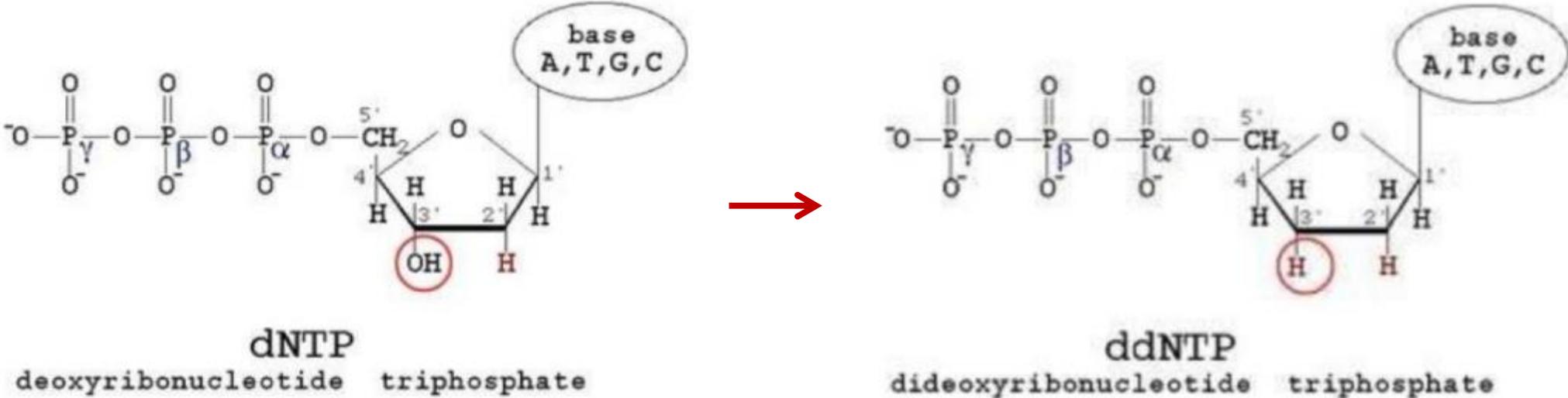
Sequenzierung



Sequenzierung

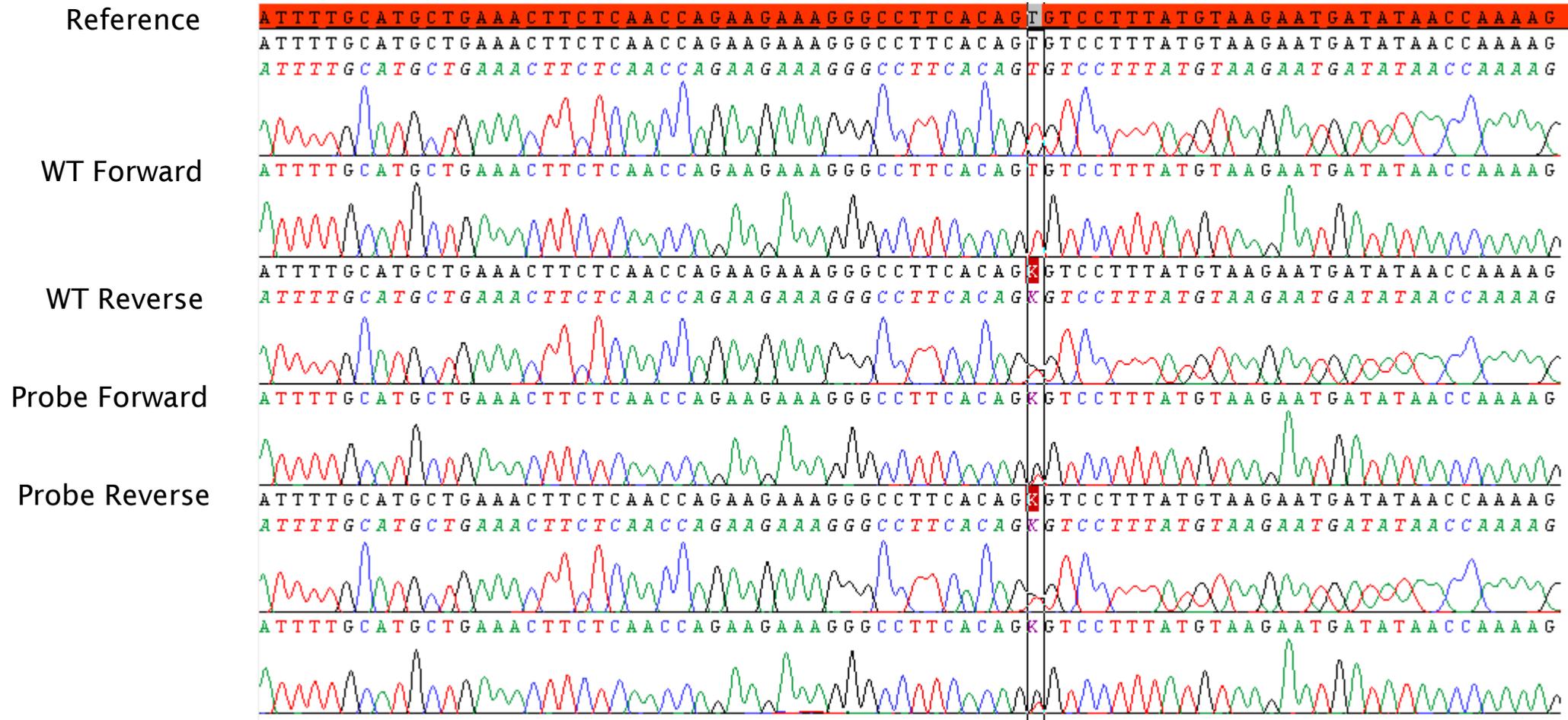


Sequenzierung



Ratio 100:1

Punktmutation



c.181T>G, p.Cys61Gly

Punktmutation

Austausch eines Nukleotids

1. Missense Mutation

TTA TCA **CAA** GCC GTA GGA

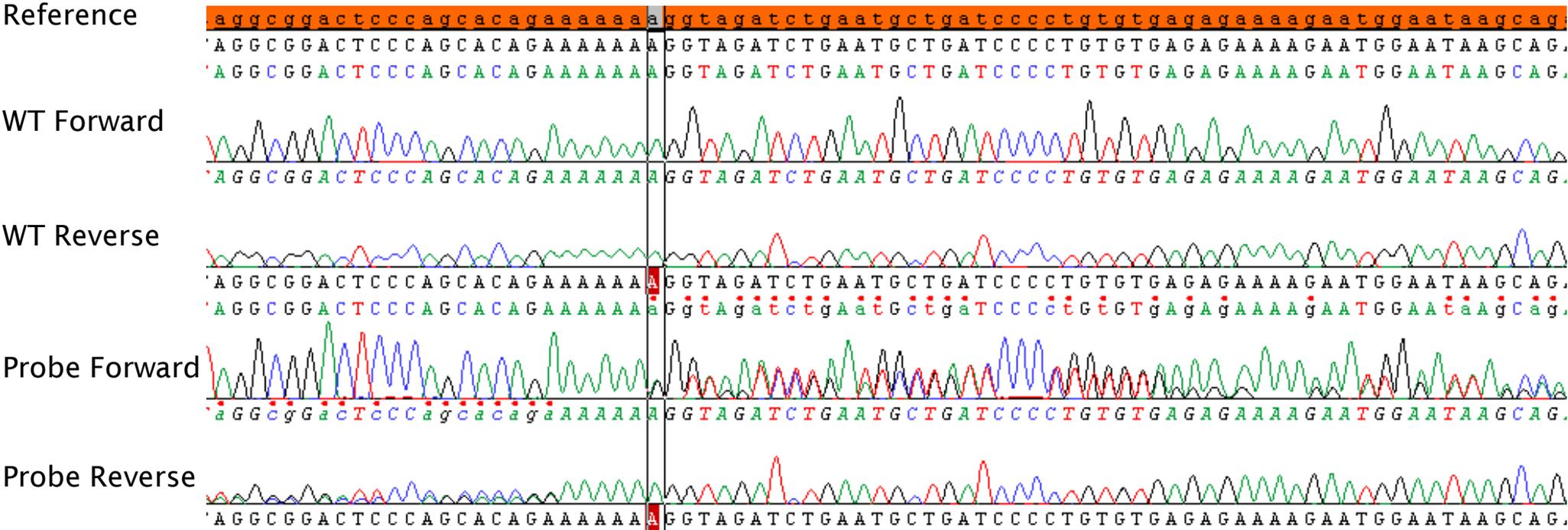
Leucin Serin **Glutamine** Alanin Valin Glycin

2. Nonsense Mutation

TTA TCA **TAA**

Leucin Serin **Stop**

Frameshift Mutation



c.1016delA, p.Lys339Argfs*2

Framshift Mutationen

Deletion oder Insertion

1. In frame

TTA TCA GTA GGA

Leucin Serin Valin Glycin

2. Frameshift

TTA TCA **AAG** **CCG** **TAG**

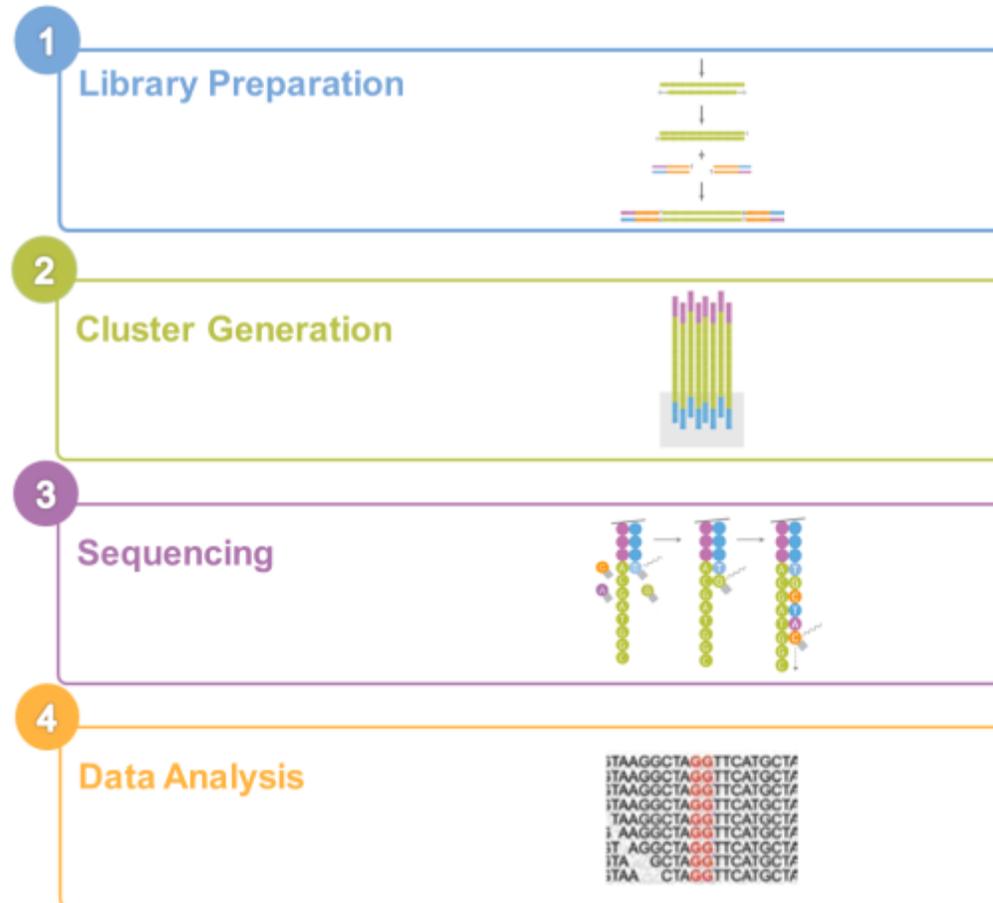
Leucin Serin **Lysin** **Prolin** **Stop**

Next Generation Sequencing

Illumina MiniSeq



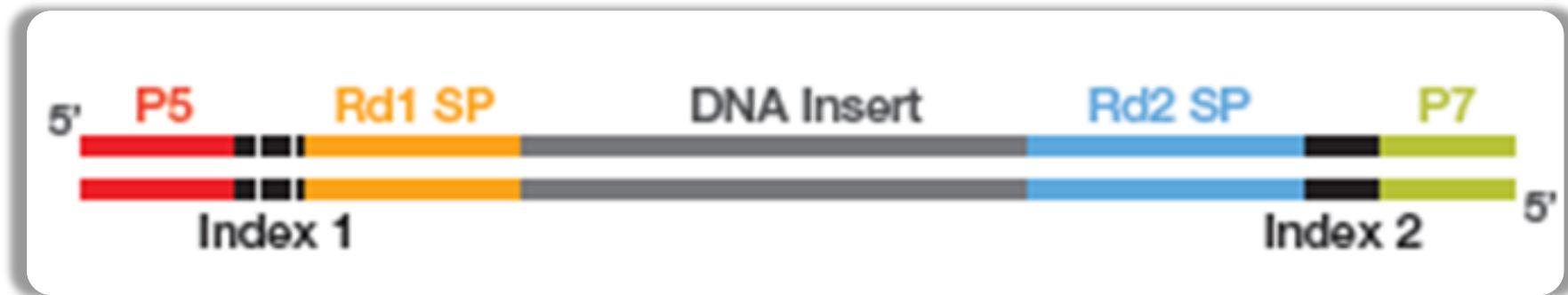
Illumina Sequencing Workflow



Library Preparation

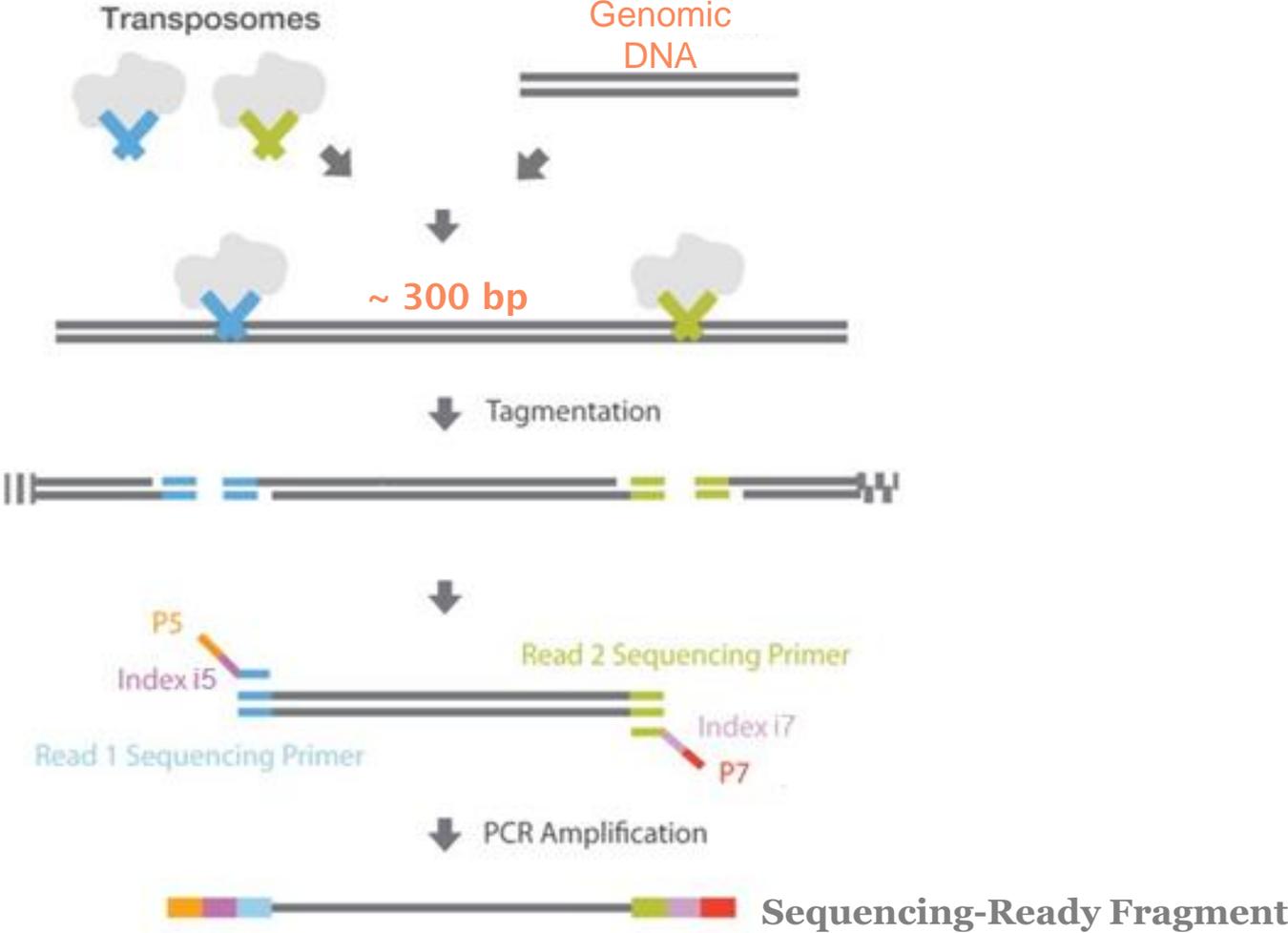
Illumina TruSight Cancer V2 Panel

Probenvorbereitung bis die Proben so aussehen:

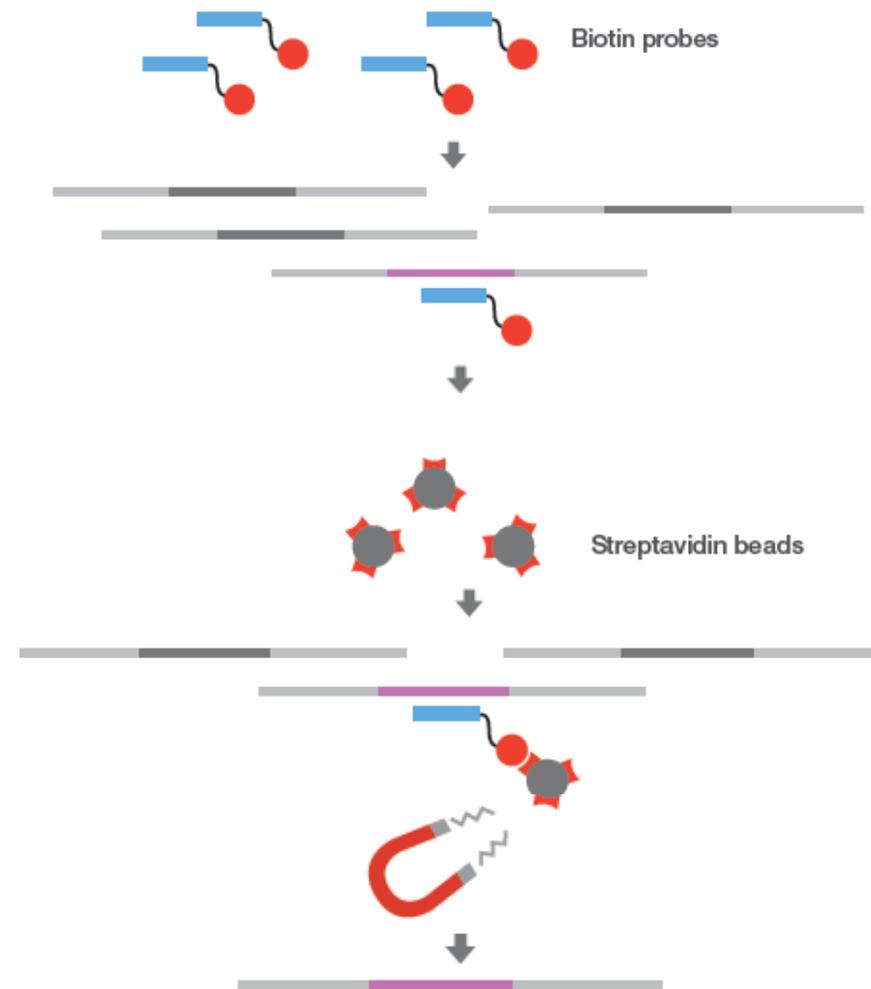


© Illumina

Library Preparation

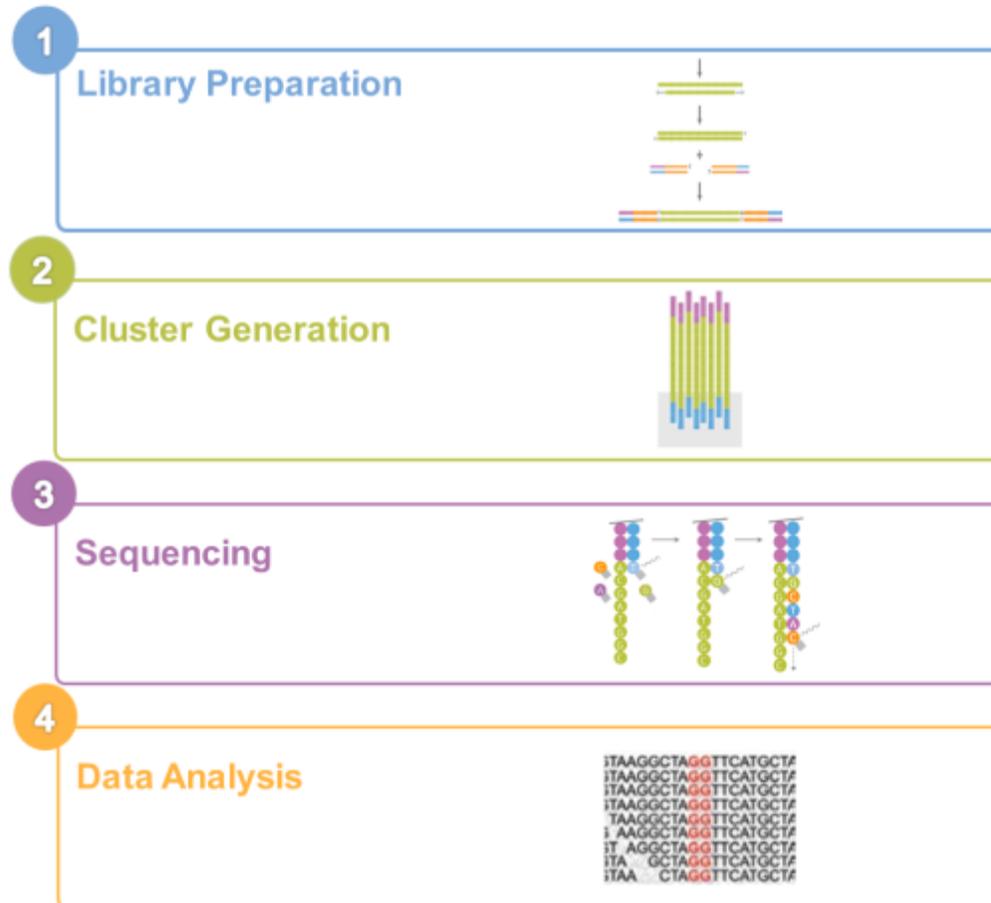


Library Preparation – Target Enrichment

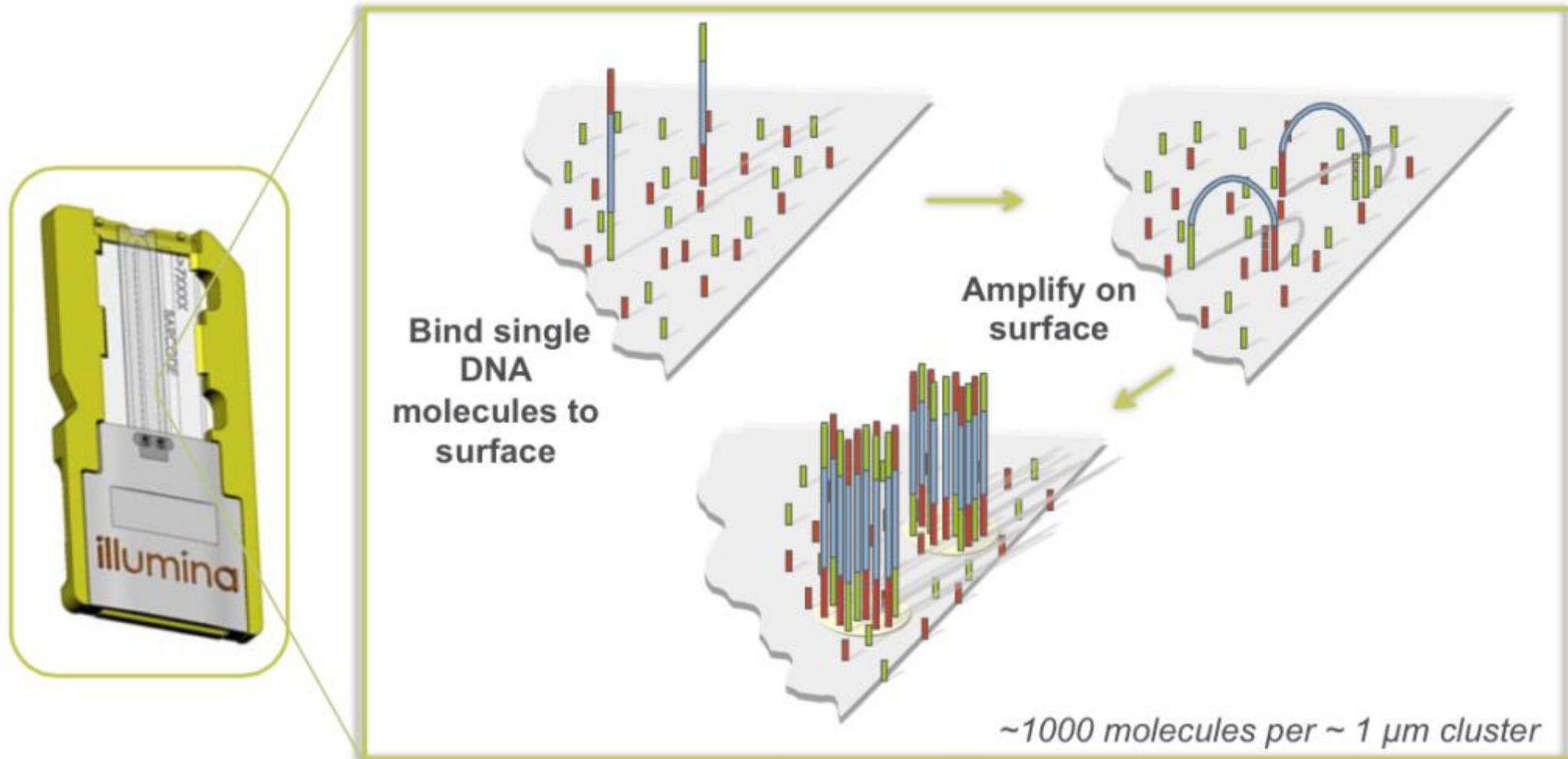


© Illumina

Illumina Sequencing Workflow

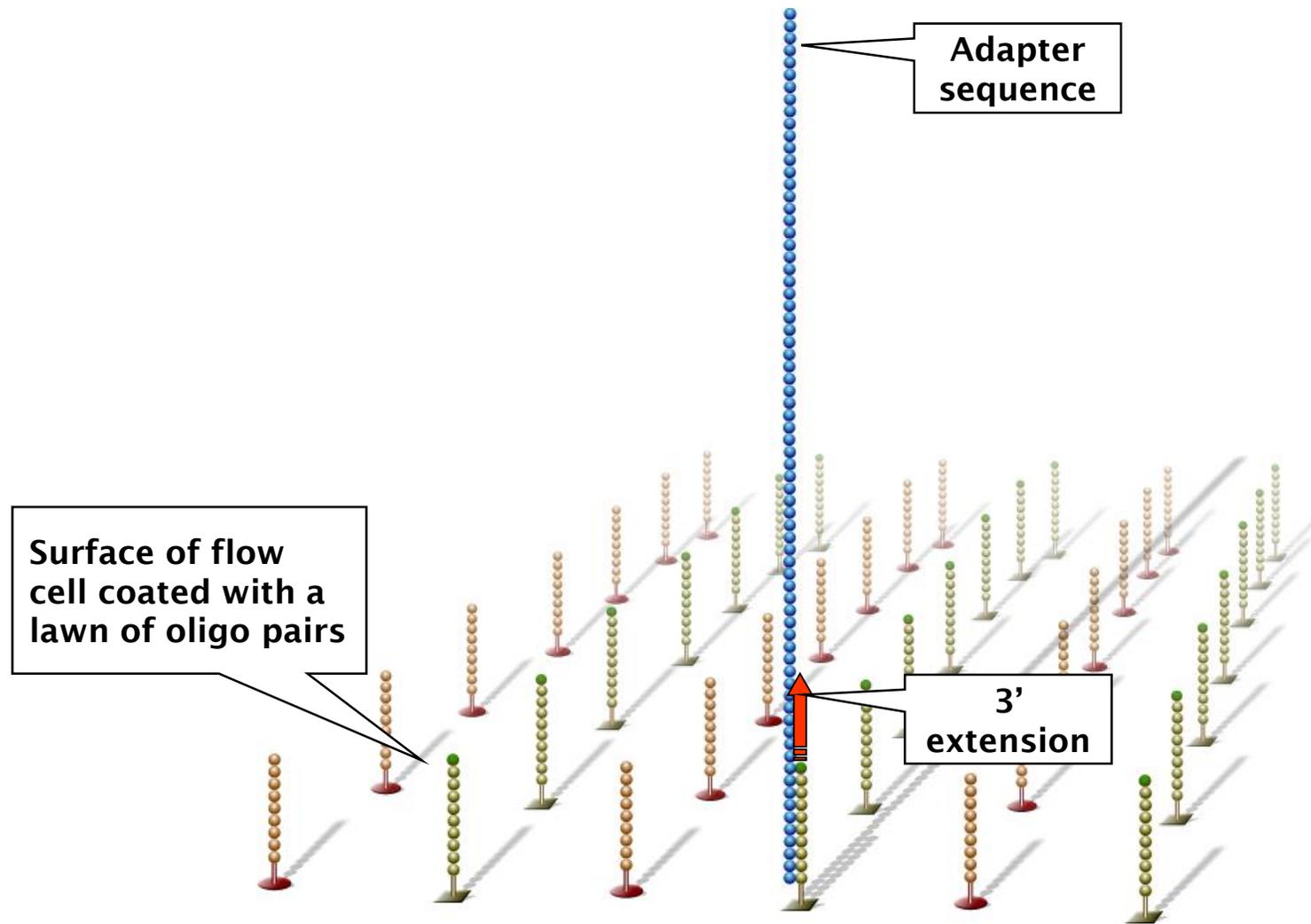


Illumina MiniSeq - Technologie

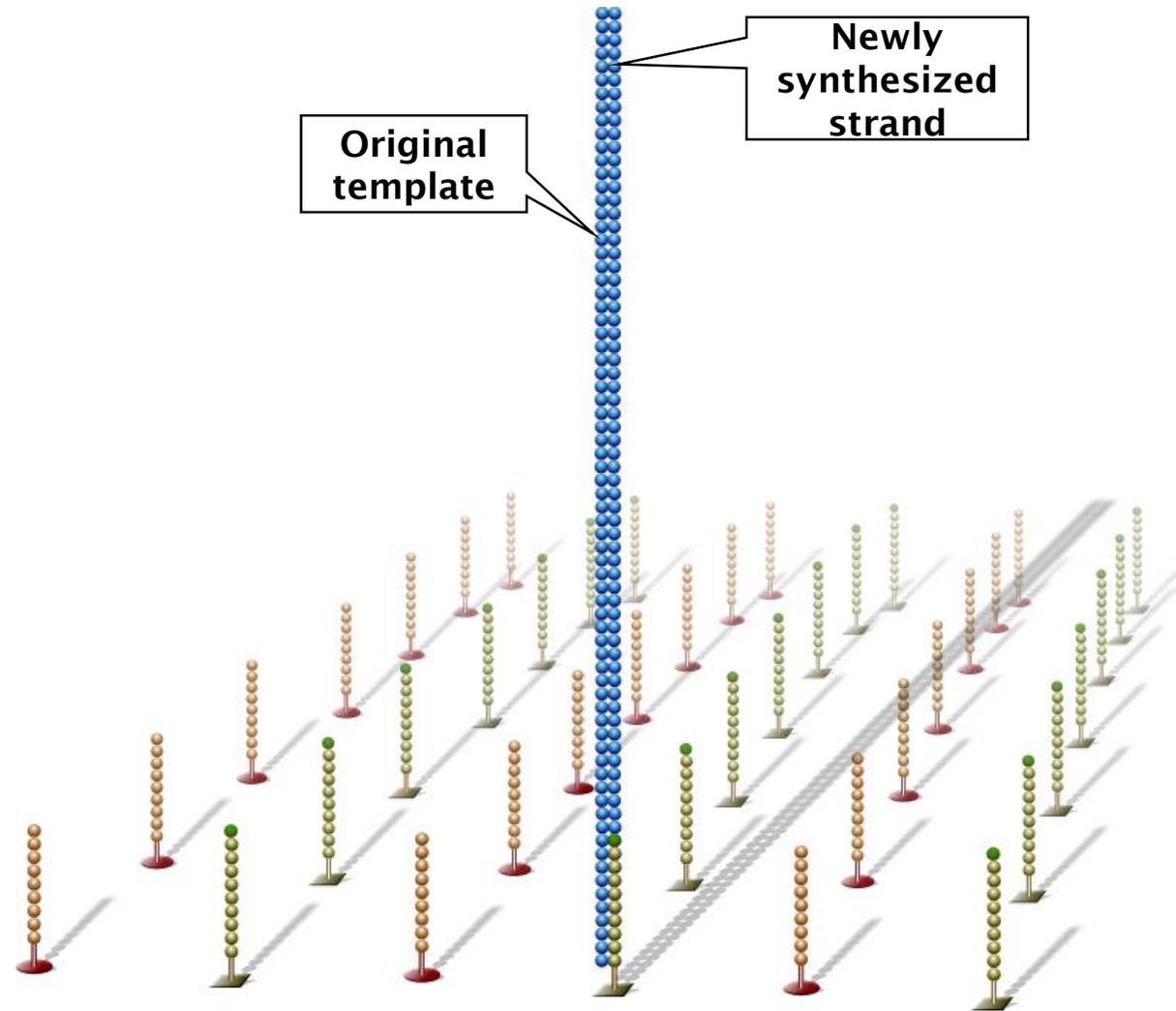


© Illumina

Cluster Formation



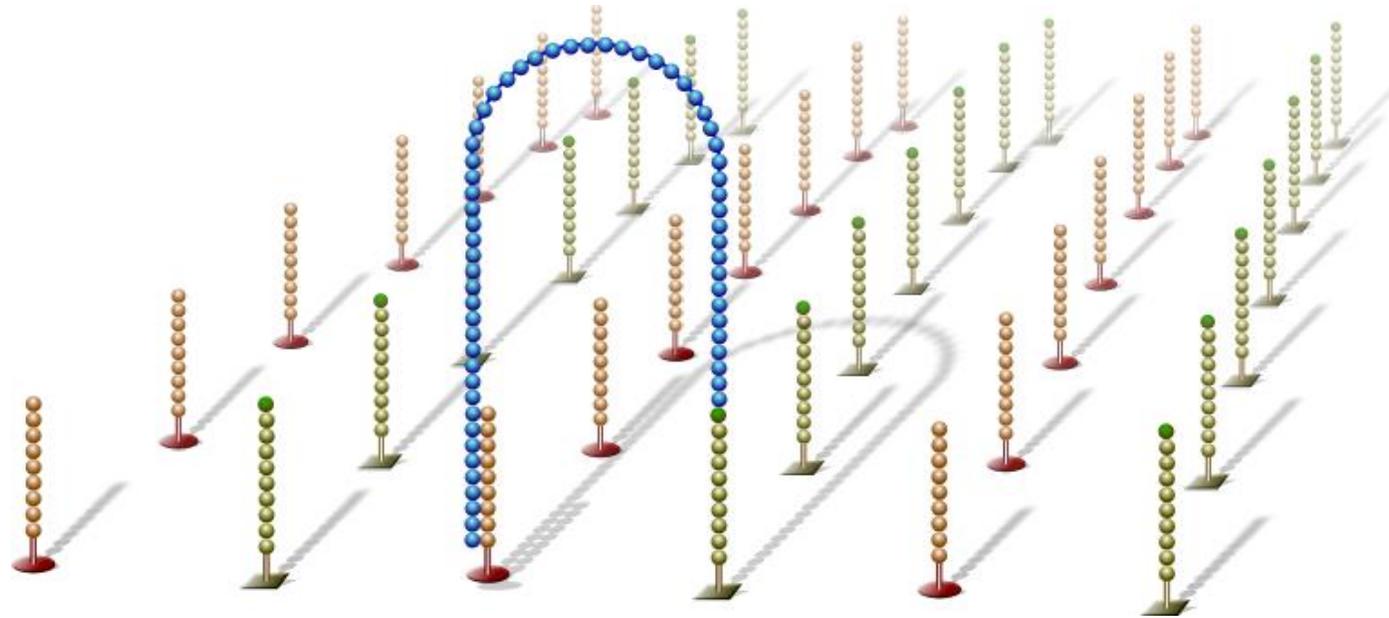
Cluster Formation



© Illumina

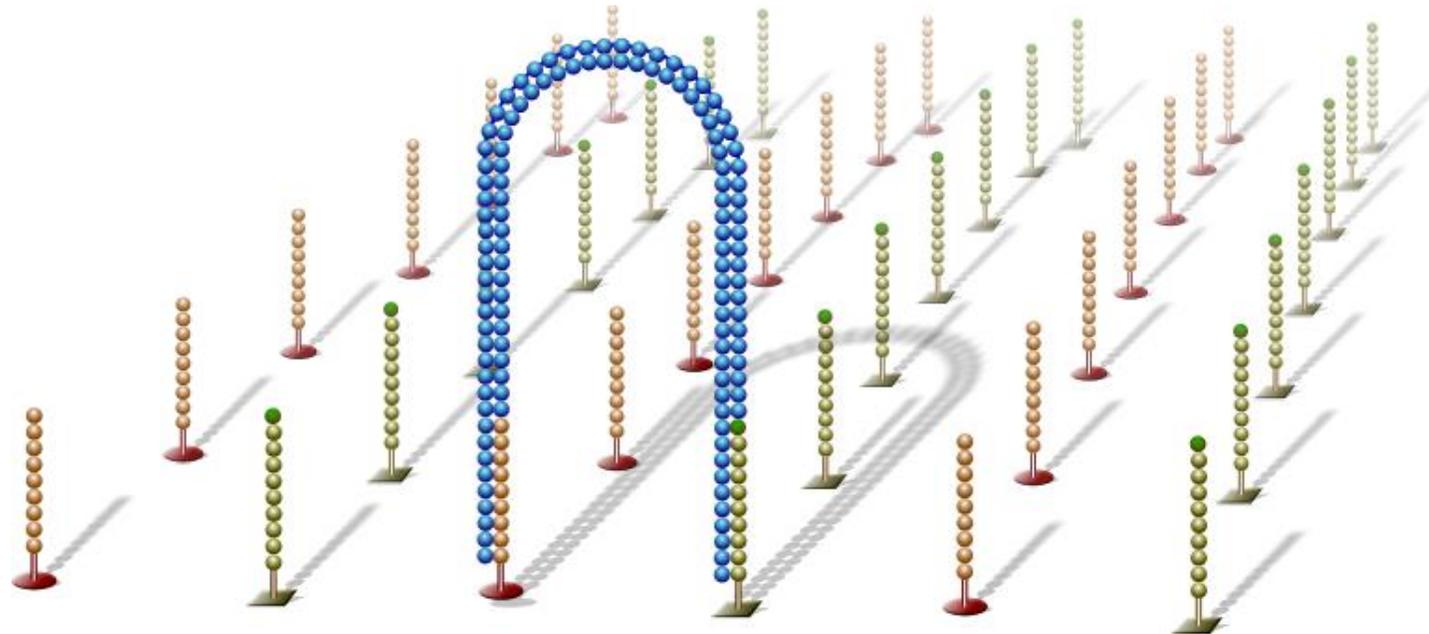
Cluster Formation

Bridge Amplification



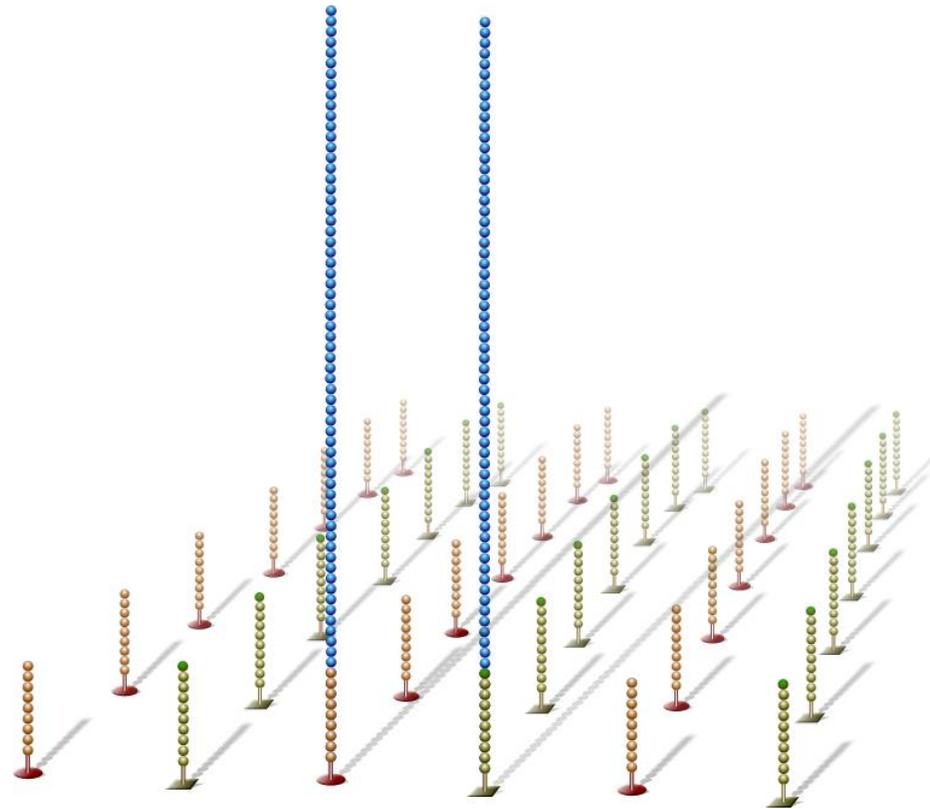
Cluster Formation

Bridge Amplification



Cluster Formation

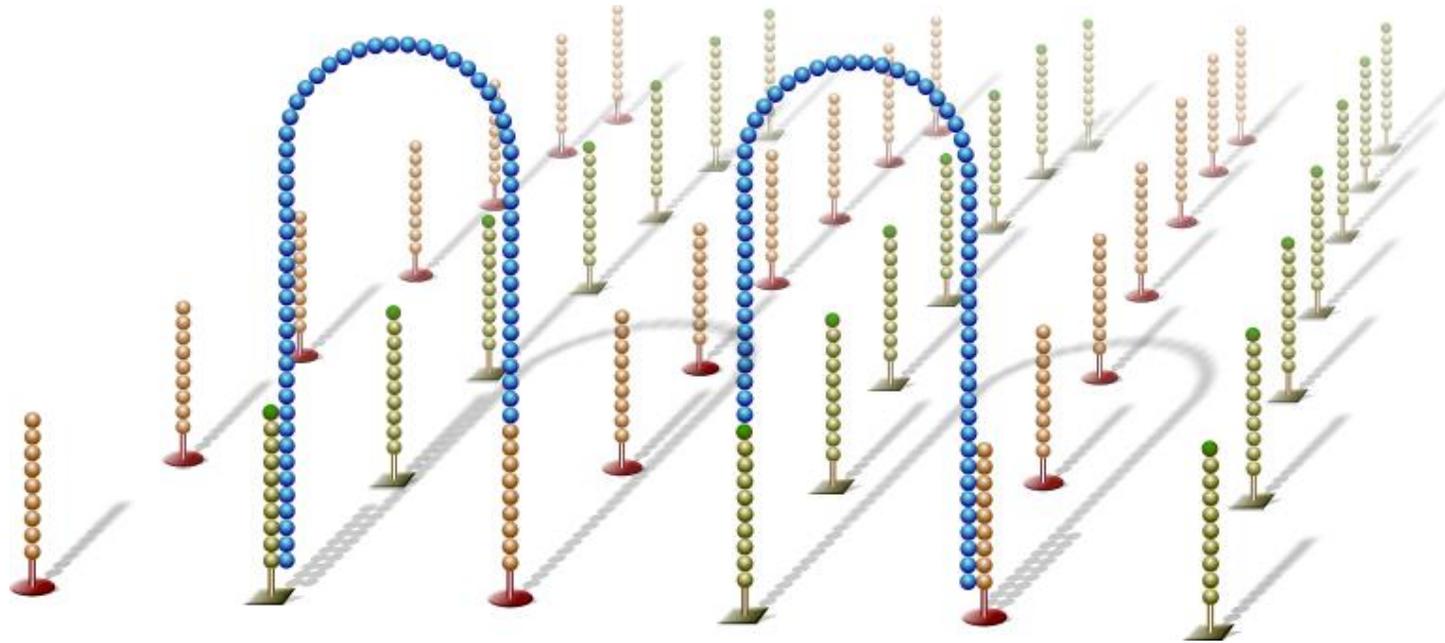
Linearisierung



© Illumina

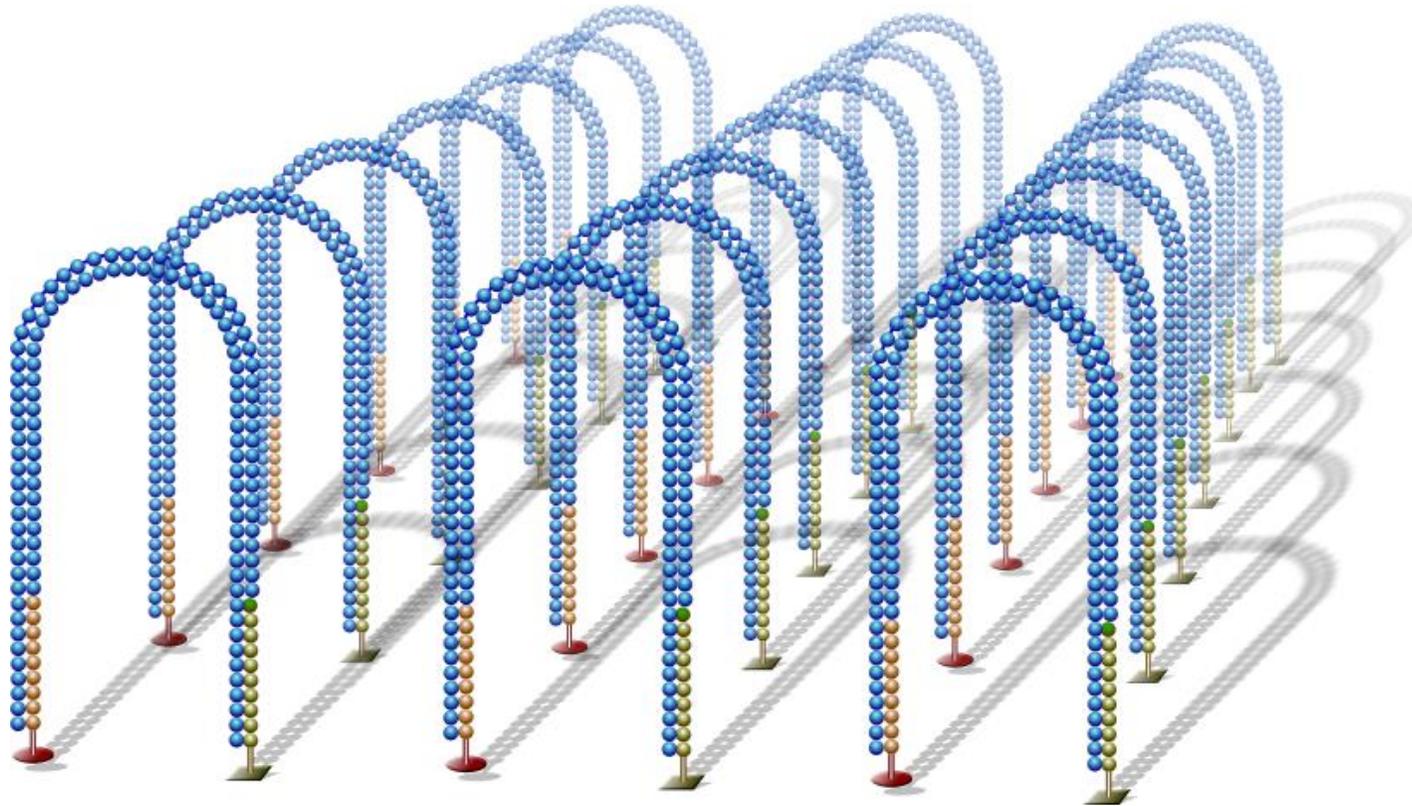
Cluster Formation

Bridge Amplification



Cluster Formation

Bridge Amplification

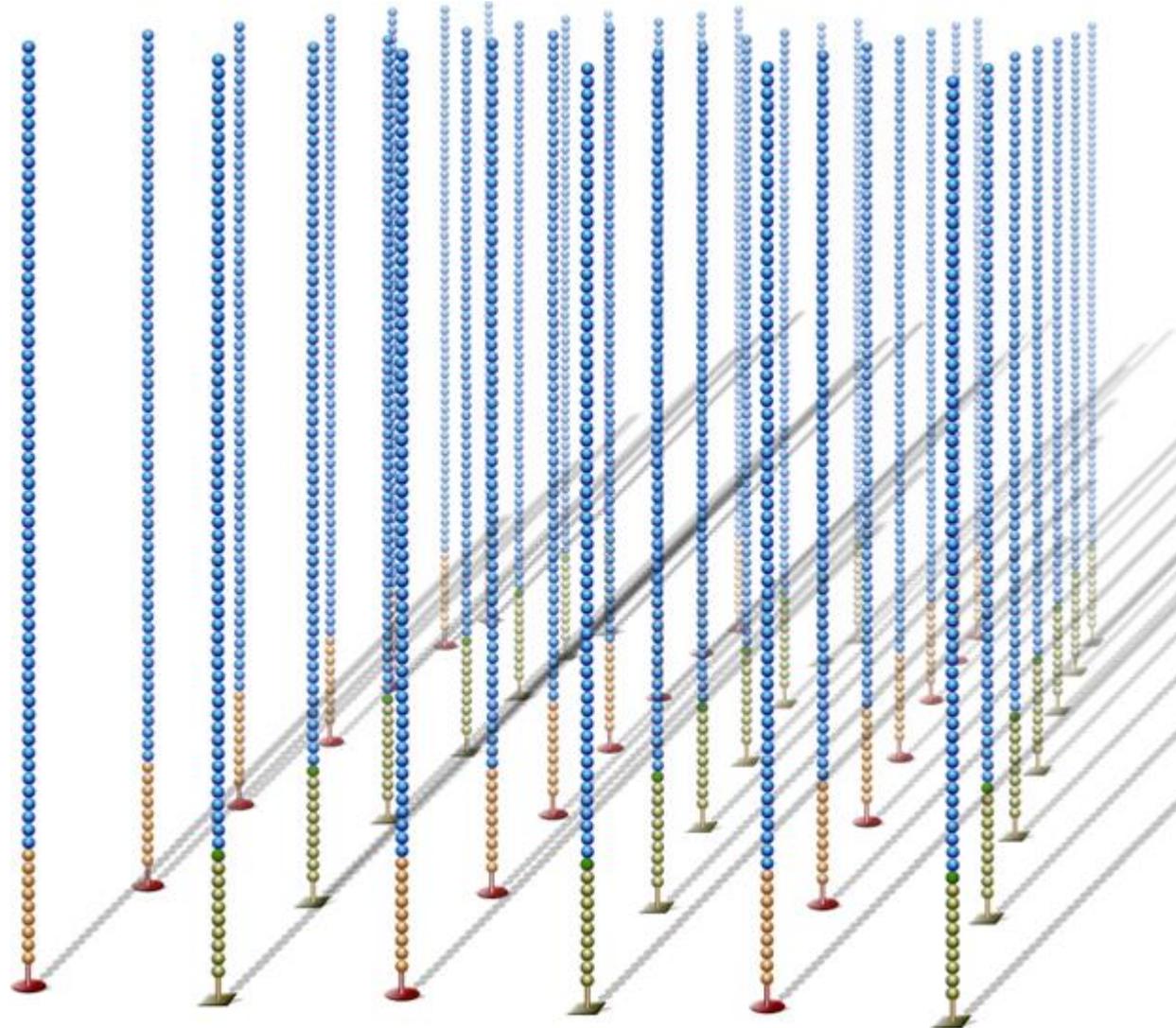


© Illumina

Cluster Formation

Linearisierung

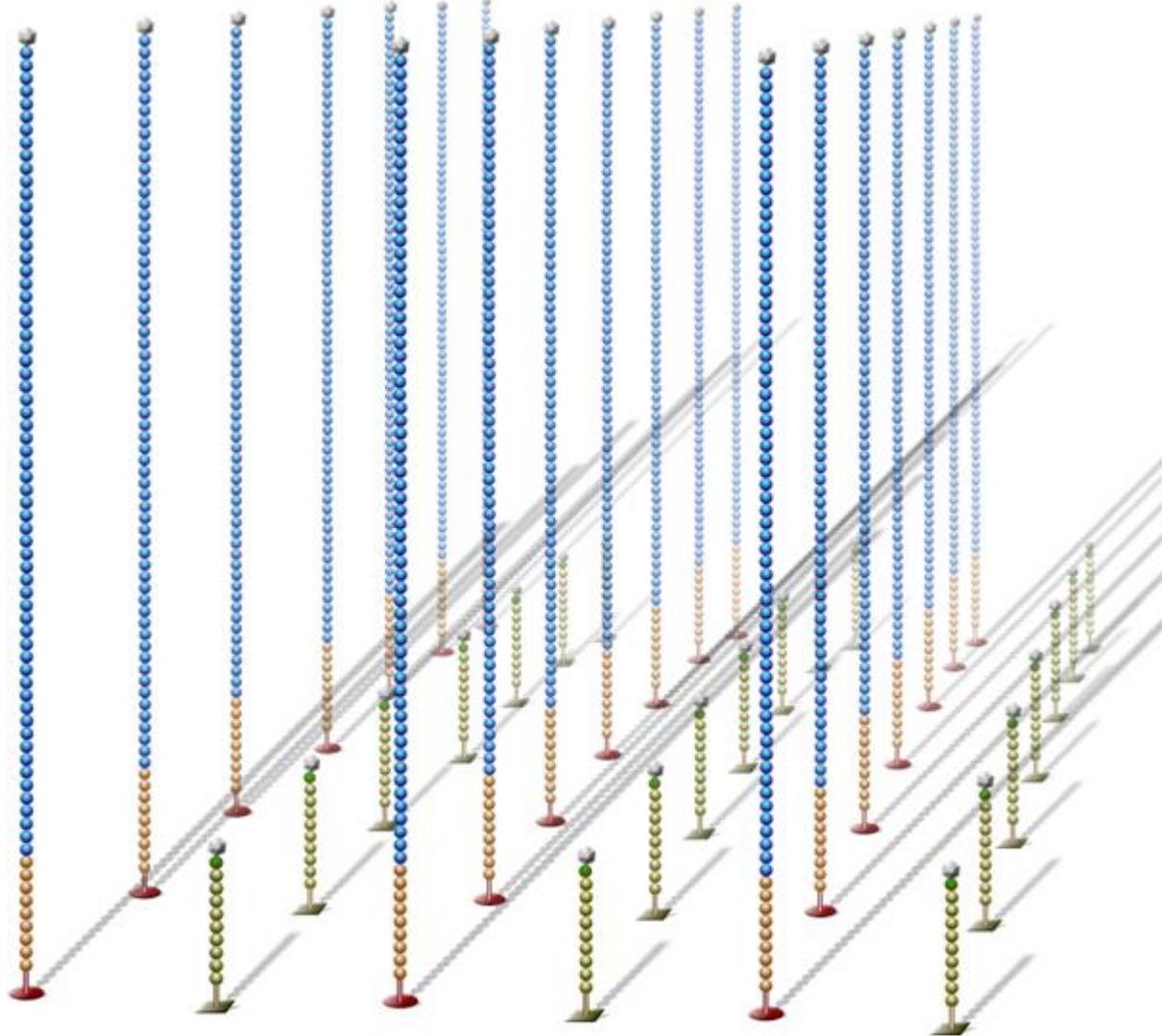
Verwerfen der
R-Stränge



© Illumina

Cluster Formation

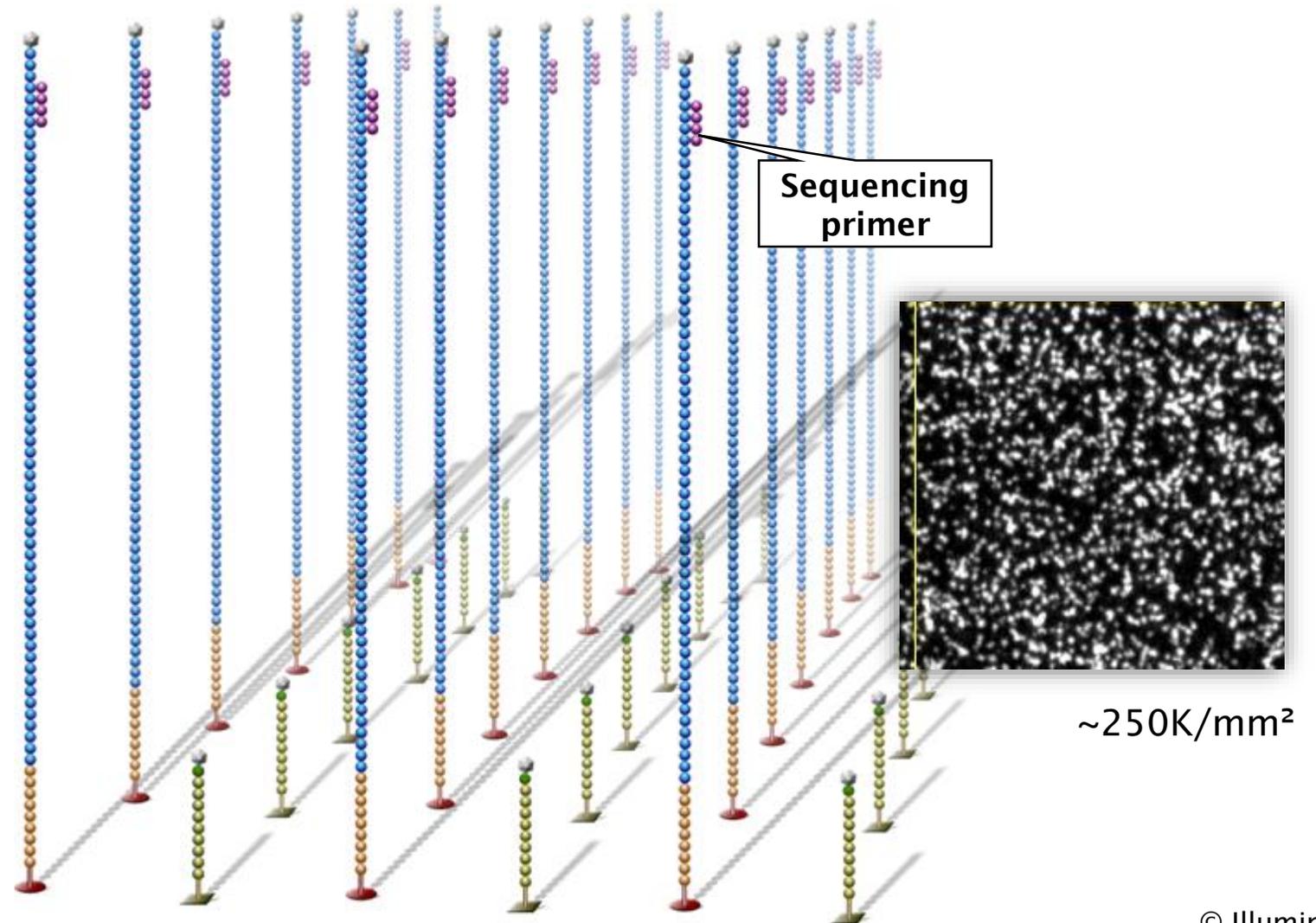
freie 3' Enden
werden geblockt



© Illumina

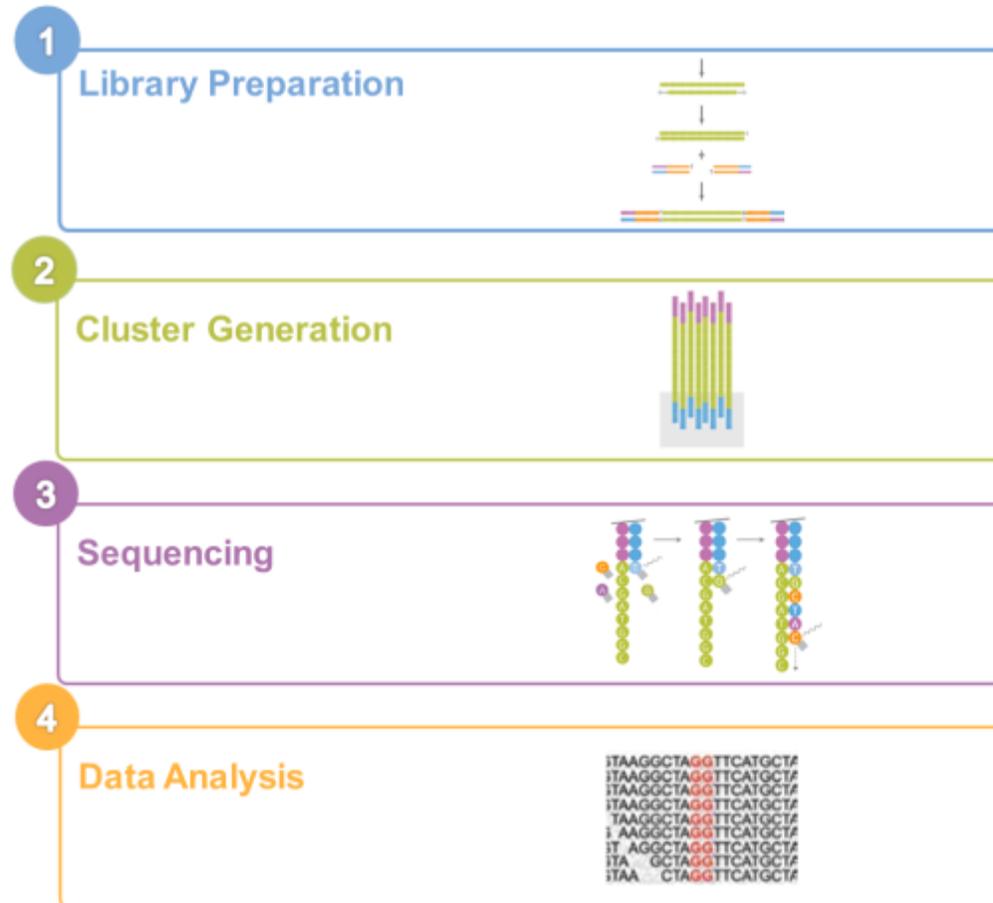
Cluster Formation

Primer Hybridisierung

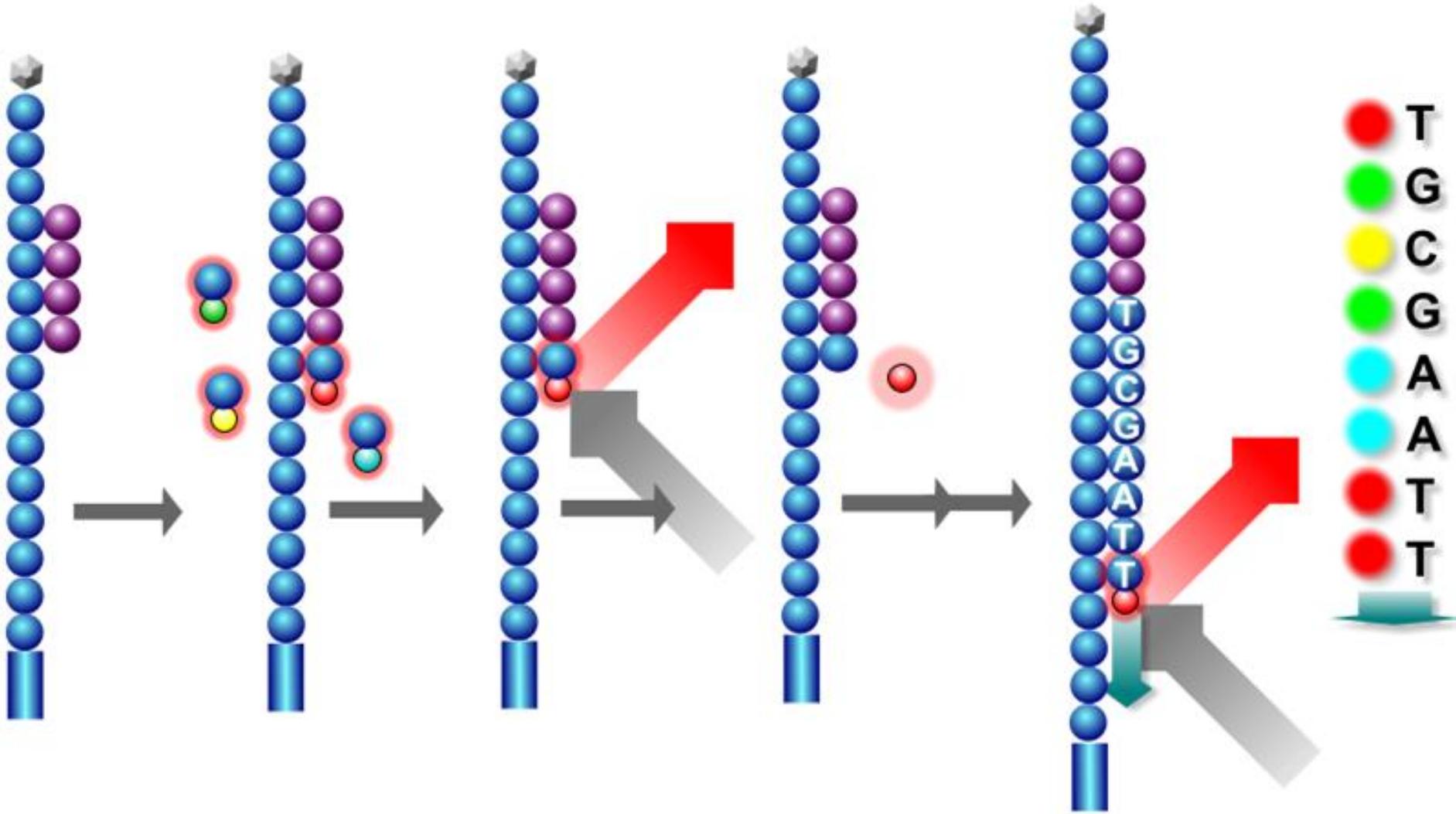


© Illumina

Illumina Sequencing Workflow

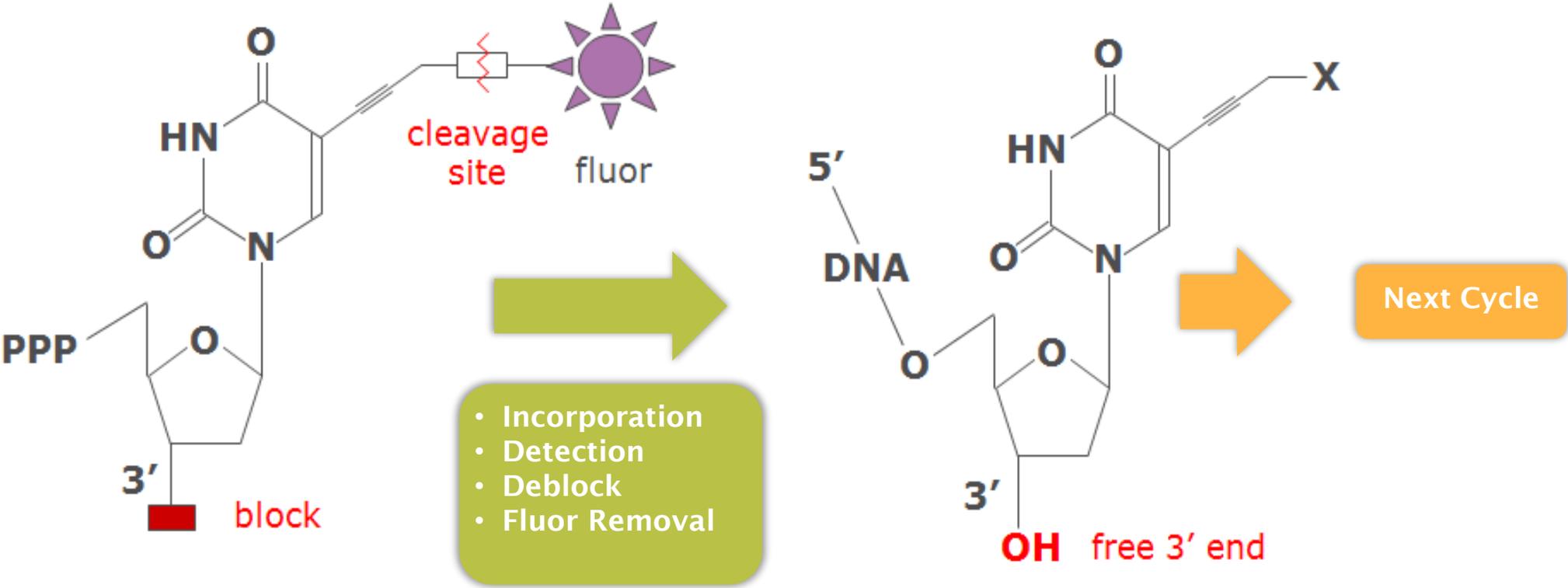


Sequencing by Synthesis



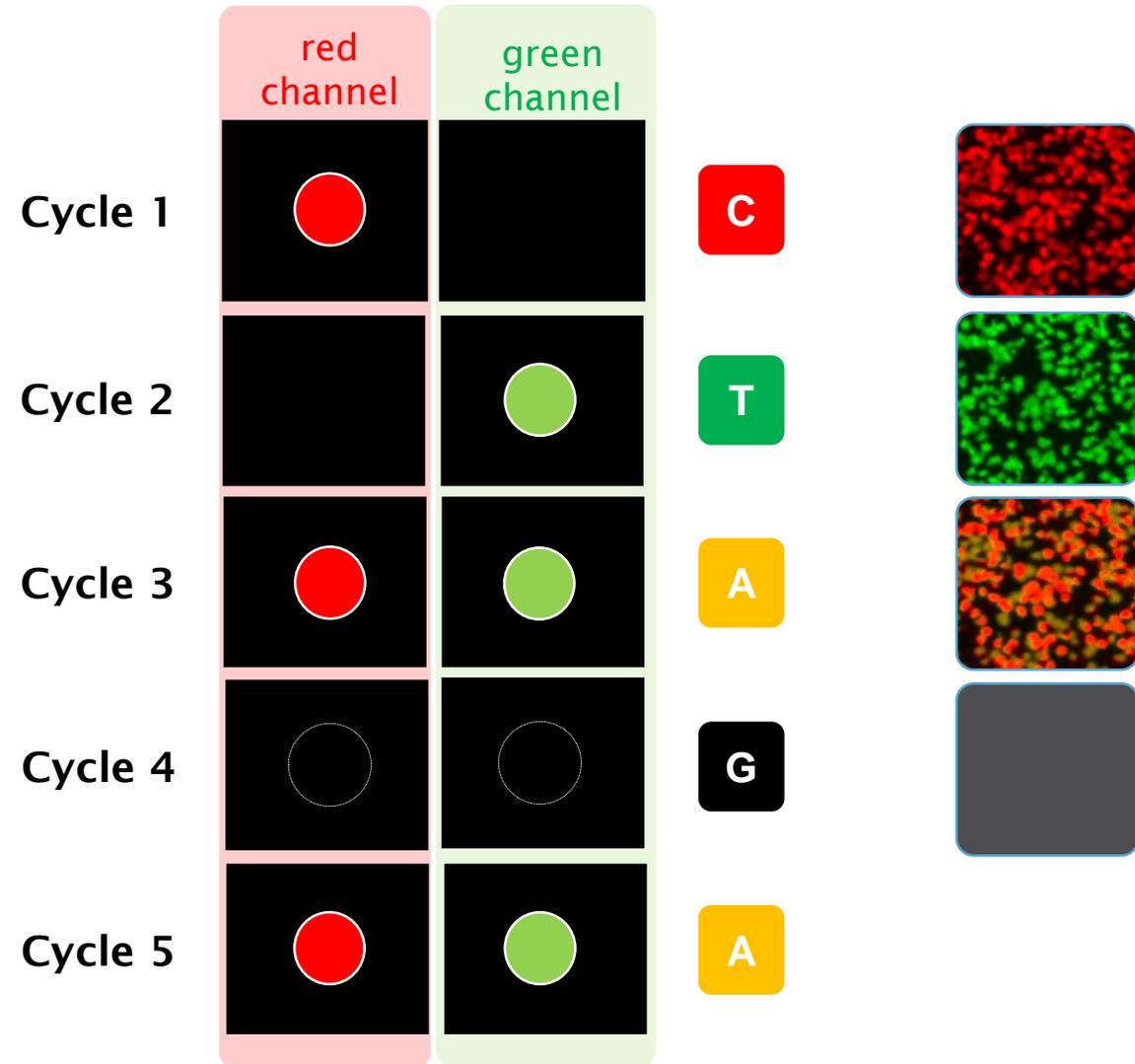
© Illumina

Sequencing by Synthesis



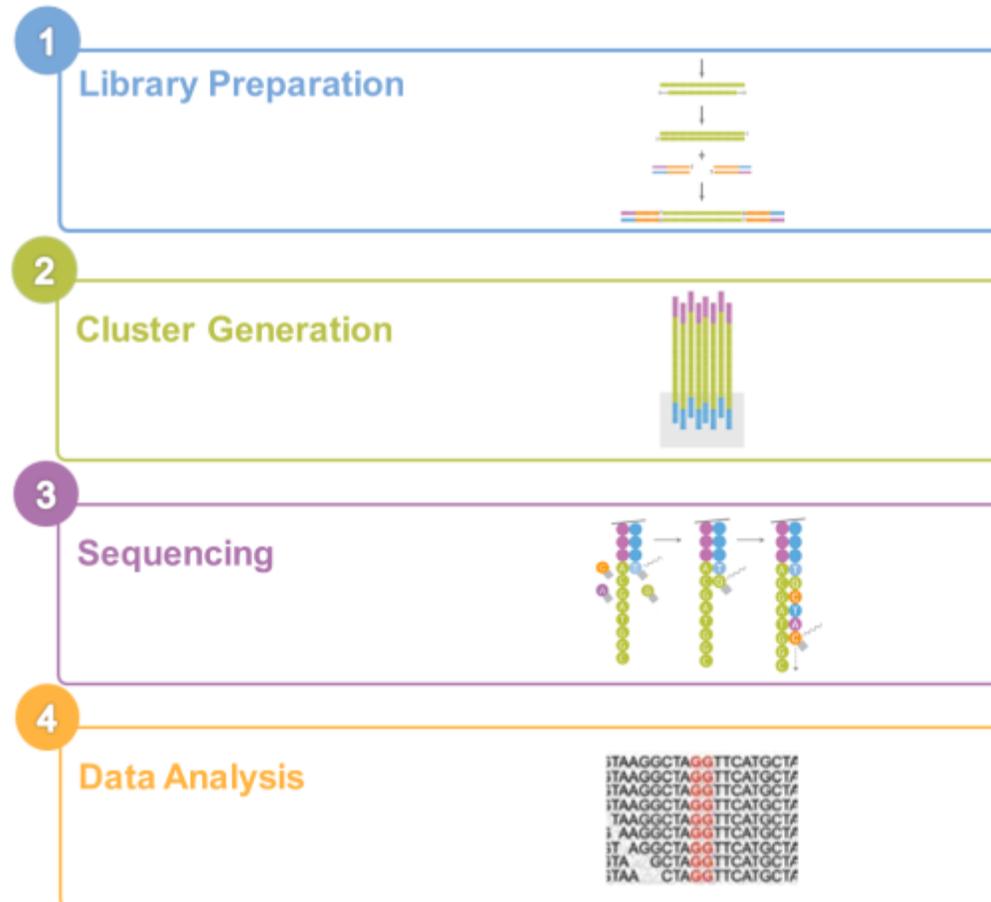
Sequencing by Synthesis

MiniSeq – 2 Kanal SBS



© Illumina

Illumina Sequencing Workflow

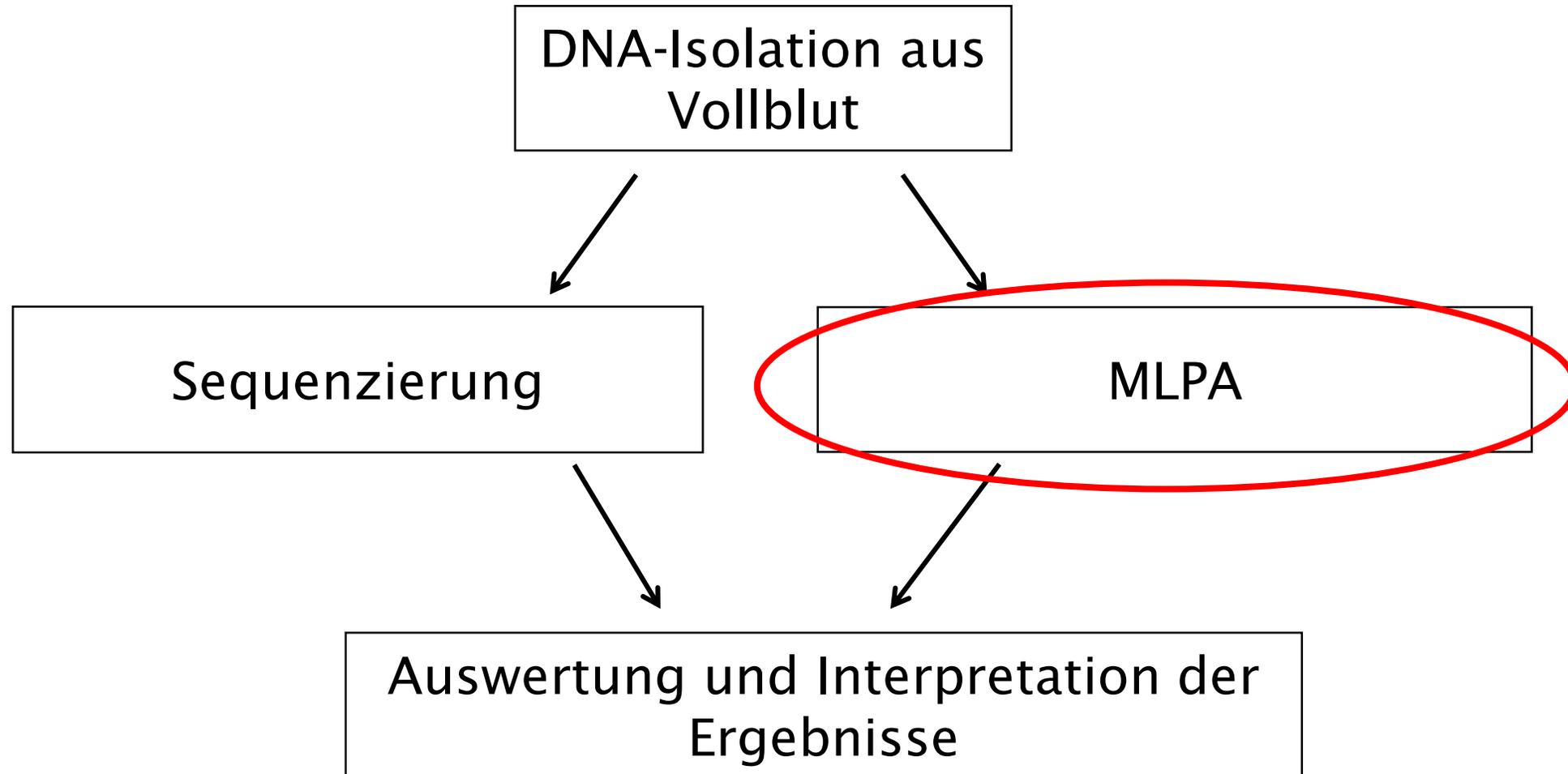


Data Analysis – Sophia DDM

The screenshot displays the Sophia DDM TruSight_Cancer v2 analysis interface. The top navigation bar includes 'WORKSPACE', 'VDB', and 'ANALYSIS #303-1 #20208-0130'. The main header shows 'TruSight_Cancer v2 germline' and 'Patient's Disease ID'. The left sidebar contains 'SOPSEA Filters' with categories like 'Related Variants', 'Highly Pathogenic', 'Potentially Pathogenic', 'Unknown Significance', 'Likely Benign', 'Low Confidence Variants', and 'Flagged Variants'. The main panel shows a table of variants with the following columns: Actionability, T..., Gene, Coding consequence, cDNA, Depth, VFS, ref, alt, Exon, and Exon ID. The table lists various variants across genes such as CHEK2, PALB2, ATM, BRCA1, BRCA2, BRRP1, CDH1, PMS2, PTEH, RAD51D, and STK11.

Actionability	T...	Gene	Coding consequence	cDNA	Depth	VFS	ref	alt	Exon	Exon ID
H/A	SNP	CHEK2	missense	c.470T>C	536	40.1	A	G	4	4
H/A	SNP	PALB2	missense	c.2794G>A	353	46.5	C	T	8	8
H/A	SNP	ATM	missense	c.5948A>G	794	100.0	A	G	40	40
H/A	BIDEL	ATM	intronic	c.3803-135dupA	498	34.1	TAA	TAAA	24	24
H/A	SNP	BRCA1	synonymous	c.4398T>C	351	49.0	A	G	18	18
H/A	SNP	BRCA1	3'UTR	c.*1287C>T	159	55.4	G	A	23	24
H/A	SNP	BRCA1	synonymous	c.2311T>C	321	46.1	A	G	10	11
H/A	SNP	BRCA1	synonymous	c.2087C>T	823	49.0	G	A	10	11
H/A	SNP	BRCA1	3'UTR	c.*1332G>A	174	44.3	C	T	23	24
H/A	SNP	BRCA1	missense	c.3113A>G	578	50.8	T	C	10	11
H/A	SNP	BRCA1	3'UTR	c.*421G>T	289	44.3	C	A	23	24
H/A	SNP	BRCA1	3'UTR	c.*7074C>G	67	47.8	G	C	2	2
H/A	SNP	BRCA2	3'UTR	c.*80A>G	429	59.4	A	G	2	2
H/A	SNP	BRCA2	missense	c.1114A>C	729	47.9	A	C	10	10
H/A	SNP	BRCA2	synonymous	c.6513G>C	956	100.0	G	C	11	11
H/A	SNP	BRCA2	3'UTR	c.*7105A>C	443	52.1	A	C	27	27
H/A	SNP	BRCA2	synonymous	c.4563A>G	789	100.0	A	G	11	11
H/A	SNP	BRCA2	synonymous	c.3877T>C	744	40.0	T	C	11	11
H/A	SNP	BRRP1	synonymous	c.3411T>C	493	49.8	A	G	20	20
H/A	SNP	BRRP1	synonymous	c.2617A>G	441	46.0	T	C	19	19
H/A	SNP	CDH1	synonymous	c.2074T>C	323	59.1	T	C	13	13
H/A	SNP	CDH1	intronic	c.*48+6G>T	369	100.0	C	T	1	1
H/A	SNP	CDH1	intronic	c.*564-14827G>A	817	49.5	G	A	3	3
H/A	BIDEL	CDH1	intronic	c.2364+173dupA	344	96.3	CAA	CAAA	13	13
H/A	SNP	MSH6	intronic	c.*3438-16A>T	31	56.9	A	T	3	3
H/A	SNP	PMS2	intronic	c.*705+17A>G	393	47.1	T	C	6	6
H/A	SNP	PMS2	missense	c.*2570G>C	113	58.3	C	G	15	15
H/A	SNP	PMS2	synonymous	c.*783C>G	818	99.8	G	C	7	7
H/A	SNP	PTEH	3'UTR	c.*511G>A	71	46.5	G	A	1	1
H/A	BIDEL	PTEH	3'UTR	c.*396delT	86	80.7	CT	C	1	1
H/A	SNP	PTEH	3'UTR	c.*326G>C	152	88.7	G	C	1	1
H/A	SNP	RAD51D	synonymous	c.*214C>T	204	52.0	G	A	3	3
H/A	SNP	STK11	intronic	c.*920+7G>C	128	45.2	G	C	7	7
H/A	SNP	BRCA1	missense	c.*2612C>T	721	44.0	G	A	10	11
H/A	SNP	BRCA1	missense	c.*3548A>G	322	45.8	T	C	10	11
H/A	SNP	BRCA1	missense	c.*4877A>G	399	41.9	T	C	15	16

Genetische Analyse



MLPA

- Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification
- Nur zur Ergänzung bzw. Bestätigung von Ergebnissen
- Zur Feststellung von Deletionen oder Multiplikationen von ganzen Exons – CNVs (Copy Number Variants)/LGRs (Large Genomic Rearrangements)

Data Analysis – Sophia DDM

WORKSPACE: Requests | VDB: Variant Database Browser | ANALYSIS: M5997-1 #20208-0124 | University Clinic for Gy... | Gabriel Andreas Wagner

PROJECT: ALFA | SAMPLE: #165247 M5997-1 | RUN: 22/05/2018 2018_05_17 Run111 | Patient's Disease (0) | REPORTED: 0/0 | Illumina TruSeq BRCA germline

BRCA_Trueq 2 genes | Interpretation Scope: BRCA_Trueq

OVERVIEW | SCREENINGS | GENES | SNVs/INDELs | CNVs | FUSION | WARNINGS

Legend: normal, insertion, deletion, failed, medium confidence, ambiguous copy number

Gene	Noise	IGV	CNV	Amplicons (Copy Number)
BRCA1	low	open		[Bar chart showing copy number]
BRCA2	low	open		[Bar chart showing copy number with a grey bar indicating an unclear result]

Unklares Ergebnis

WORKSPACE: Patients | VDB: Variant Database Browser | ANALYSIS: M5835-1 #20208-0120 | University Clinic for Gy... | Gabriel Andreas Wagner

PROJECT: fertig LGR BR2 | SAMPLE: #152544 M5835-1 | RUN: 30/03/2018 2018_03_28 Run108 | Patient's Disease (0) | REPORTED: 0/0 | Illumina TruSeq BRCA germline

BRCA_Trueq 2 genes | Interpretation Scope: BRCA_Trueq

OVERVIEW | SCREENING | GENES | SNVs/INDELs | CNVs | FUSION | WARNINGS

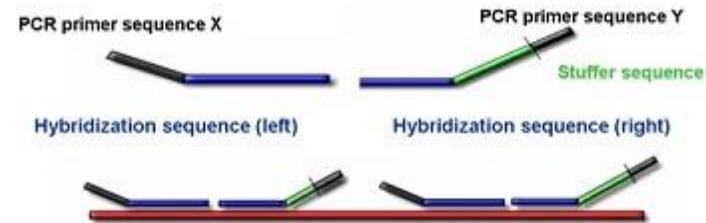
Legend: normal, insertion, deletion, failed, medium confidence, ambiguous copy number

Gene	Noise	IGV	CNV	Amplicons (Copy Number)
BRCA1	low	open		[Bar chart showing copy number]
BRCA2	low	open		[Bar chart showing copy number with a red bar indicating a deletion]

Deletion

MLPA

1. Denaturation and Hybridization



2. Ligation

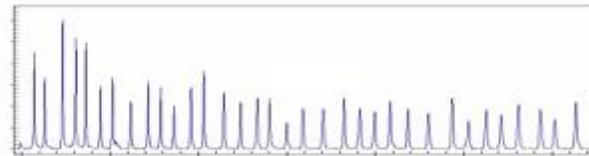


3. PCR with universal primers X and Y

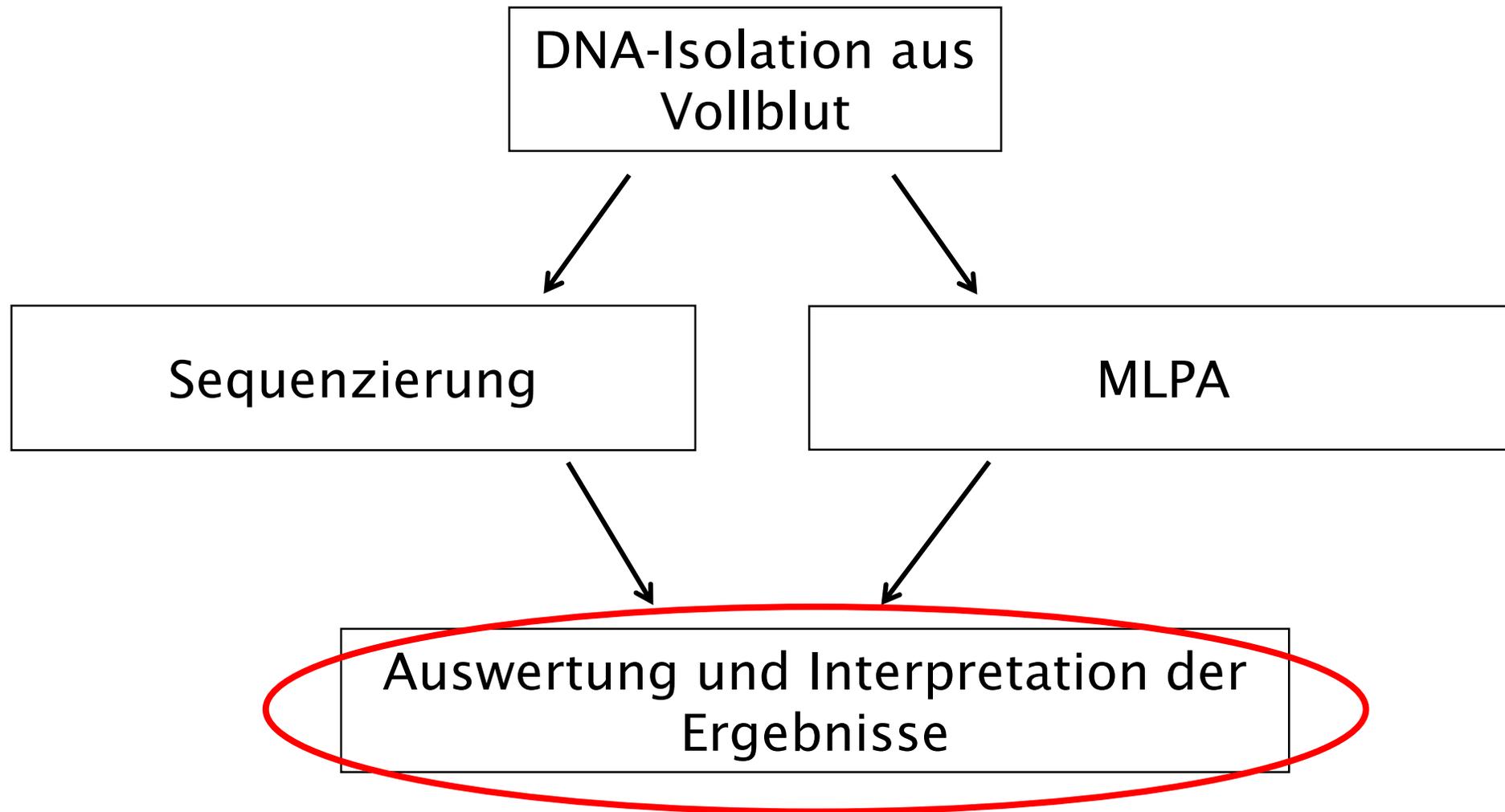
exponential amplification of ligated probes only



4. Fragment analysis



Genetische Analyse



Interpretation der Veränderung

Klasse	Veränderung ist	Proteinfunktion	Klinische Relevanz	Risiko
1	Polymorphismus	nicht beeinträchtigt	nein	Normalbevölkerung
2				
3	unklassifizierte Variante	unbekannt	unbekannt	unbekannt
4	Mutation	beeinträchtigt	ja	BRCA1: 85% BC 53% OC BRCA2: 84% BC 27% OC
5				

Befunde

- Polymorphismen der Klasse 1 & 2 werden nicht gelistet
- UVs werden nur für BRCA1 & 2 berichtet
- Primer für Mutationsbestätigungen werden erst bei Bedarf bestellt
- Alle ein bis zwei Jahre wird eine Reklassifizierung durchgeführt

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit



Genetische Testung und Beratung - *Gentechnikgesetz*

Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner LL.M.

Genetische Beratung

Überblick

- Beratung vor Durchführung der Genanalyse
- Beratung nach Durchführung der Genanalyse
- Recht auf „Nichtwissen“

- **Typ 1** dient der **Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs** und basiert auf Aussagen über konkrete somatische Veränderung von Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikationen von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten.
- **Typ 2** dient der **Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf einer Keimbahnmutation** beruht.

- **Typ 3** dient der **Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit**, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik **Prophylaxe oder Therapie möglich** sind
- **Typ 4** dient der **Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit**, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik **keine Prophylaxe oder Therapie möglich** sind.

Genetische Beratung

Überblick

- Beratung vor Durchführung der Genanalyse

- ***ausführliche Beratung*** der zu untersuchenden Person
 - » unmündige Person ein **Erziehungsberechtigter**
 - » mündige minderjährige Person, **diese selbst** (§ 146c ABGB = § 173 ABGB)
 - *Chorea Huntington*
 - » *eine Person, der ein Erwachsenenvertreter bestellt ist, dessen Wirkungsbereich die Zustimmung zur genetischen Analyse umfasst, der **Erwachsenenvertreter***

Genetische Beratung

vor Durchführung – aufklärende Person

- durch den diese genetische Analyse veranlassenden
 - » in **Humangenetik/medizinischer Genetik** ausgebildeten **Facharzt** bzw.
 - Speziell geschulte Fachärzte an einem humangenetischen Institut, Fachambulanz oder Universitätsinstitut
 - » **des für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt**
 - Allgemeinmediziner darf nicht beraten - überweisen

Genetische Beratung

vor Durchführung – Zweck und Inhalt

» Zweck der Beratung: Abklärung und Bekanntgabe

» *Inhalt:*

- *Beratungsziel*
- *Familiäre und persönliche gesundheitliche Vorgeschichte*
- *Bewertung von Vorbefunden*
- *In Frage stehende Erkrankung*
 - *Prophylaktische oder therapeutische Möglichkeiten*
 - *Vorsorgemaßnahmen*
- *Fehlerquellen*
- *Mögliche Folgen für Lebens- und Familienplanung*

- „über das **Wesen**, die **Tragweite** und die **Aussagekraft** der Analyse“
 - » „Mitzudenken sind“:
 - *Persönliche Wertorientierungen*
 - *Religiöse, ethnische oder kulturelle Zugehörigkeit*
 - *Individuelle Lebenssituation*
 - *Persönliche Erfahrungen/Befürchtungen/Erwartungen*

- **Schriftliche Bestätigung** der zu untersuchenden Person:
 - » Aufklärung
 - » Zustimmung

- Hinweis auf Recht des **jederzeitigen Widerrufs** der Einwilligung
- Hinweis auf **Widerspruch gegen Dokumentation in Brief oder Krankengeschichte**

Genetische Beratung

Überblick

- Beratung nach Durchführung der Genanalyse

Genetische Beratung

nach Durchführung – Hinweis und Inhalt



- Hinweis auf „**Recht auf Nichtwissen**“
- **Sachbezogene umfassende Erörterung** der **Untersuchungsergebnisse** und medizinischer Tatsachen
- **Mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen**

- Bei **erblichen Erkrankungen mit gravierenden** psychischen, physischen oder sozialen **Auswirkungen**
 - » Nach Wunsch des Patienten oder Vorschlag des Beraters: **Psychologen** oder **Psychotherapeut**, oder **Sozialarbeiter** (Selbsthilfegruppen, Beratungseinrichtungen)
 - » **Schriftlicher Hinweis auf „Zweckmäßigkeit“!**
 - Chorea Huntington (präsymptomatisch, frühe Manifestationsphase)
 - Neurodegenerative Erkrankungen – spino-cerebellaren Ataxien
 - Retinopathia pigmentosa (drohender Verlust der Sehkraft)
 - Familiäre Krebserkrankungen

- **Unerwartete Ergebnisse**
 - » ***Gilt für Typ 1-4***
 - » **Mitteilung**, wenn von
 - **unmittelbarer klinischer Bedeutung** sind oder
 - nach denen die/der Untersuchte **ausdrücklich gefragt** hat.
 - » Diese Mitteilung ist *insbesondere dann*, wenn die untersuchte Person nicht danach gefragt hat, **so zu gestalten, dass sie auf die untersuchte Person nicht beunruhigend wirkt**;
 - » in Grenzfällen kann diese Mitteilung gänzlich unterbleiben.

- **Recht auf Wissen/Nichtwissen der Ergebnisse aus der Genanalyse**
- **Hinweispflicht** am Beginn der Beratung
 - » Jederzeitige (auch nach Einwilligung, oder Beratung) Erklärung das Ergebnis nicht wissen zu wollen
 - zur Gänze
 - einzelne Ergebnisse
 - Kosten?
- Inhalte und Ergebnisse des Beratungsgespräches:
Zusammenfassung/Brief

- **Einbeziehung von Verwandten**
 - » **erforderlich zur Beurteilung der Ergebnisse**
 - » **Ernste Gefahr der Erkrankung der Verwandten**
 - » **Empfehlung an die untersuchte Person, den Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung und Beratung zu raten.**

- **Ergebnisse zu Typ 1, 2, 3 sind in Krankengeschichten und Arztbriefen zu dokumentieren**
 - » **Ausn: Ausdrücklicher Widerspruch** des Untersuchten bei Typ 2 und 3, sowie Fälle des Typ 4
 - **Hinweis auf Widerspruchsmöglichkeit**
 - Automationsunterstützte Verarbeitung
 - nur in Erhebungseinrichtung und
 - auf Veranlassung des behandelnden Arztes
 - gesondert zu speichern
 - Einsichtsrechte nur mit gesonderter Zugriffsmöglichkeit durch betraute Person

Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit

Medikamentöse Prävention und zielgerichtete Therapie im Hochrisikokollektiv

Assoc.Prof. Priv. Doz. Georg Pfeiler

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Risiko

Lebenszeitrisiko (non-BRCA pos):

Brustkrebs: 12%

Ovarial-CA: 1,4%

Lebenszeitrisiko BRCA 1:

Brustkrebs: 65% (47-85)

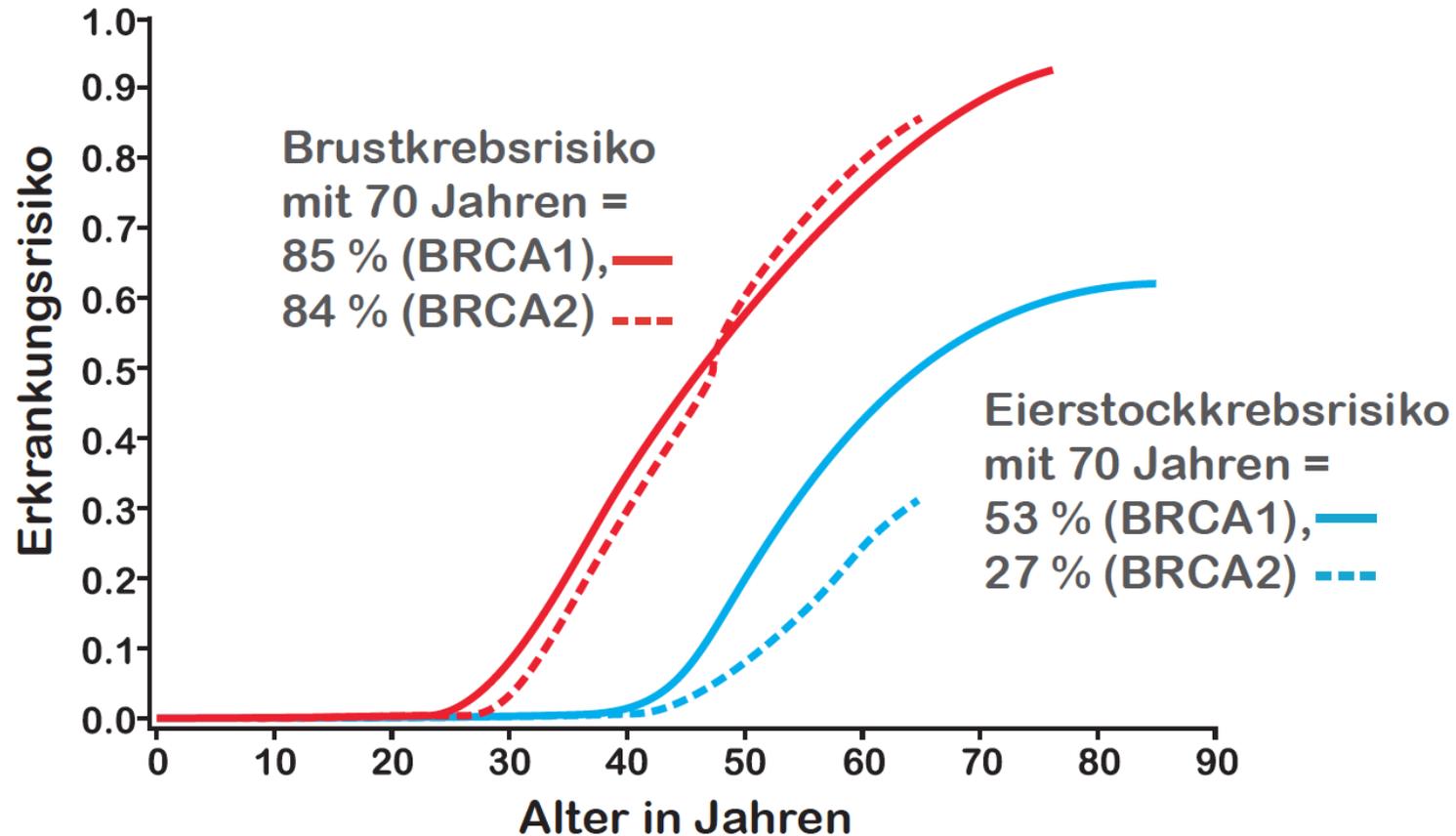
Ovarial-CA: 39% (39-46)

Lebenszeitrisiko BRCA 2:

Brustkrebs: 45% (40-85)

Ovarial-CA: 11% (11-27)

BRCA Erkrankungsrisiko



Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Mögliche persönliche Konsequenzen für Gesunde

Früherkennung

Brustkrebs:

Eierstockkrebs: **X**

Vorbeugung

Medikamentöse Behandlung: **?**

Brustgewebeentfernung: **✓**

Eierstockentfernung: **✓**

„Nichts tun“

Brustkrebs: **X**

Eierstockkrebs **X**

Hat Schutzwirkung **✓**

Hat wahrscheinlich Schutzwirkung **?**

Hat keine Schutzwirkung **X**

Medikamentös

Lifestyle

Operativ

PILLE

Minimale Erhöhung des Brustkrebsrisikos (RR 1.13)

Halbierung (!!!) des Risikos für Eierstockkrebs (RR 0.5)

Tamoxifen

- ▶ Data regarding tamoxifen risk reduction are limited to pre and postmenopausal women 35 y of age or older with a Gail model 5-year breast cancer risk of $\geq 1.7\%$ or a history of LCIS.
- ▶ Tamoxifen: 20 mg per day for 5 years was shown to reduce risk of breast cancer by 49%. Among women with a history of atypical hyperplasia, this dose and duration of tamoxifen was associated with an 86% reduction in breast cancer risk.³

Raloxifen

- ▶ Data regarding raloxifene risk reduction are limited to postmenopausal women 35 y of age or older with a Gail model 5-year breast cancer risk $\geq 1.7\%$ or a history of LCIS.
- ▶ Raloxifene: 60 mg per day was found to be equivalent to tamoxifen for breast cancer risk reduction in the initial comparison. While raloxifene in long-term follow-up appears to be less efficacious in risk reduction than tamoxifen consideration of toxicity may still lead to the choice of raloxifene over tamoxifen in women with an intact uterus.

Exemestane

- ▶ Data regarding exemestane are from a single large randomized study limited to postmenopausal women 35 years of age or older with a Gail model 5-year breast cancer risk $\geq 1.7\%$ or a history of LCIS.
- ▶ Exemestane: 25 mg per day was found to reduce the relative incidence of invasive breast cancers by 65% from 0.55% to 0.19% with a median follow-up of 3 years. There are ongoing trials evaluating prolonged aromatase inhibitor therapy in postmenopausal healthy women at risk for breast cancer.

Tamoxifen and BC in BRCA1/2 Mutation Carriers: Primary and Secondary Prevention

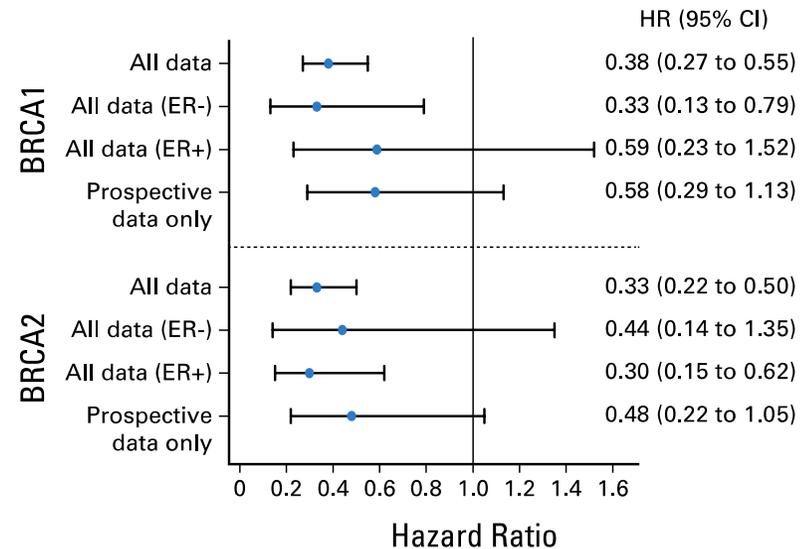
Table 3. Study Participants Who Developed Breast Cancer

	Placebo	Tamoxifen	Risk Ratio (95% Confidence Interval)
<i>BRCA1</i> mutation	3	5	1.67 (0.32-10.70)
<i>BRCA2</i> mutation	8	3	0.38 (0.06-1.56)
Wild type	182	87	0.48 (0.37-0.61)
All participants*	211	109	0.52 (0.41-0.65)

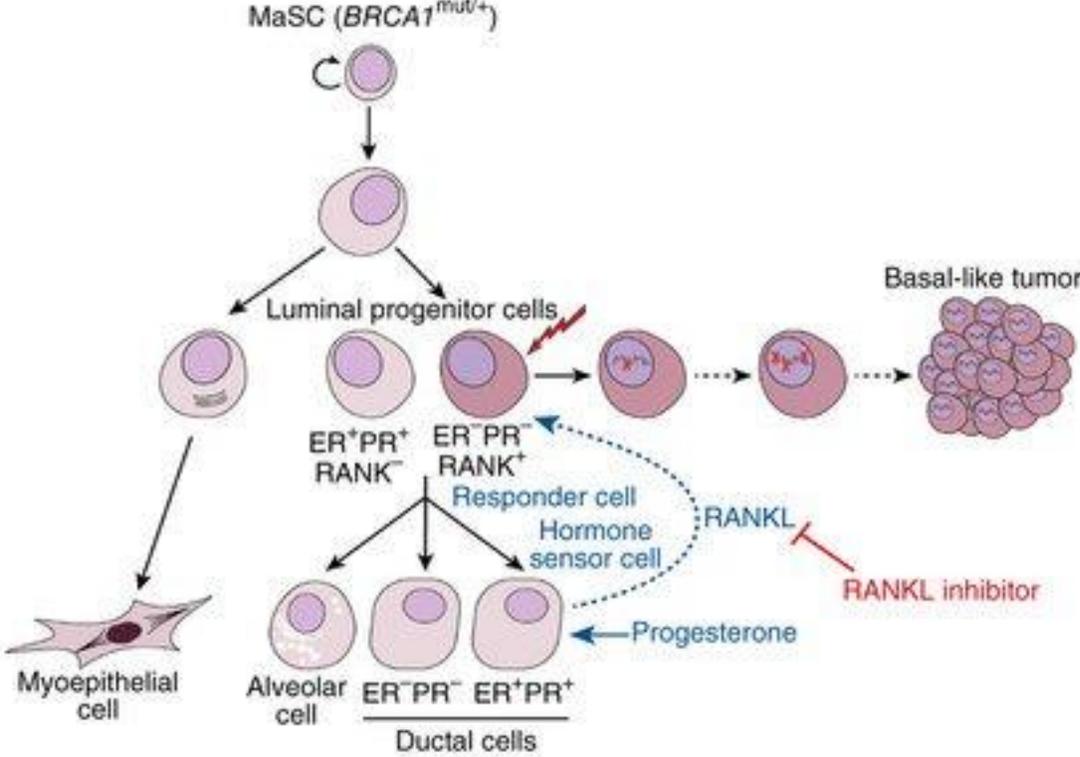
*Includes 288 genotyped cases and 32 cases without DNA available.

Tamoxifen and incident BC;
NSABP-P1 subpopulation

Tamoxifen and contralateral BC
In BRCA1/2 mutation carriers

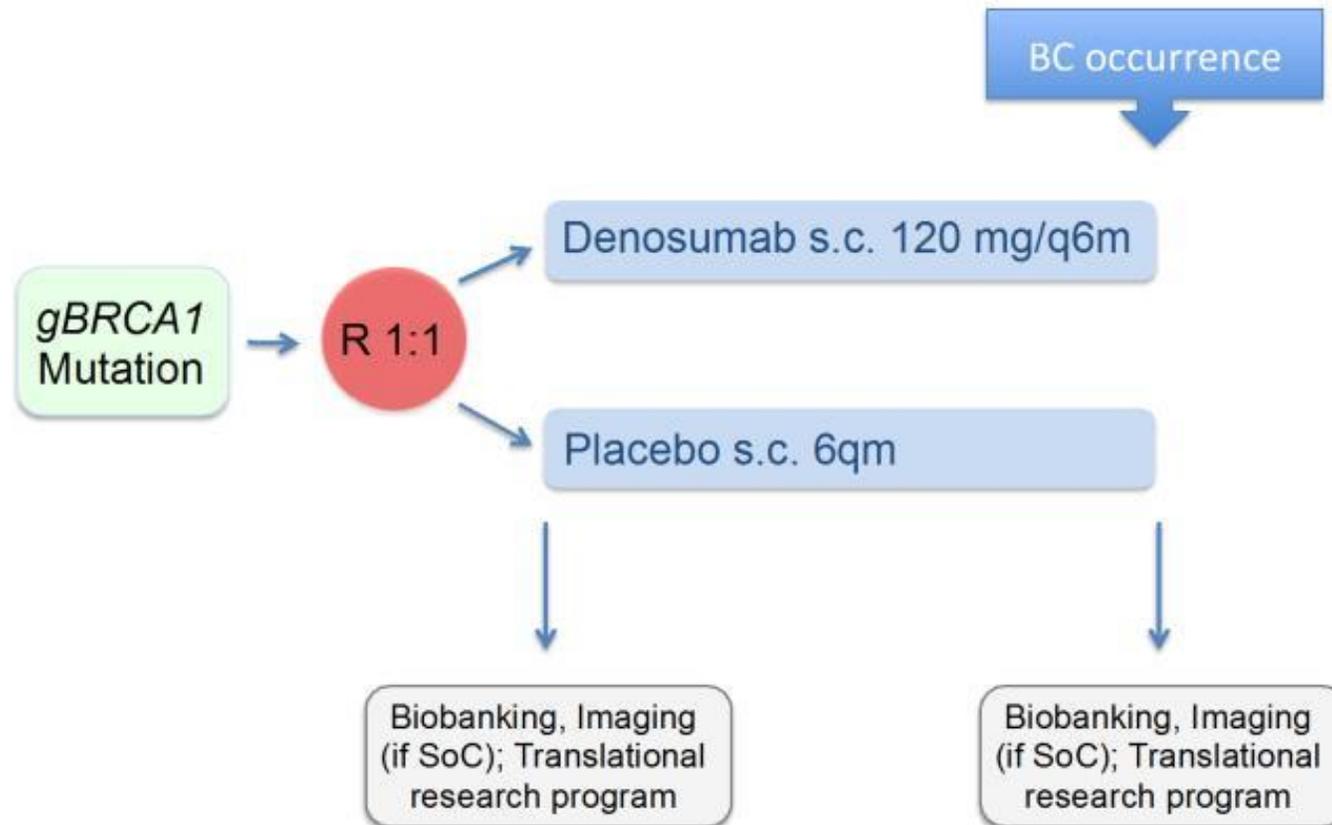


RANKL-Inhibition in *mBRCA1* Carriers



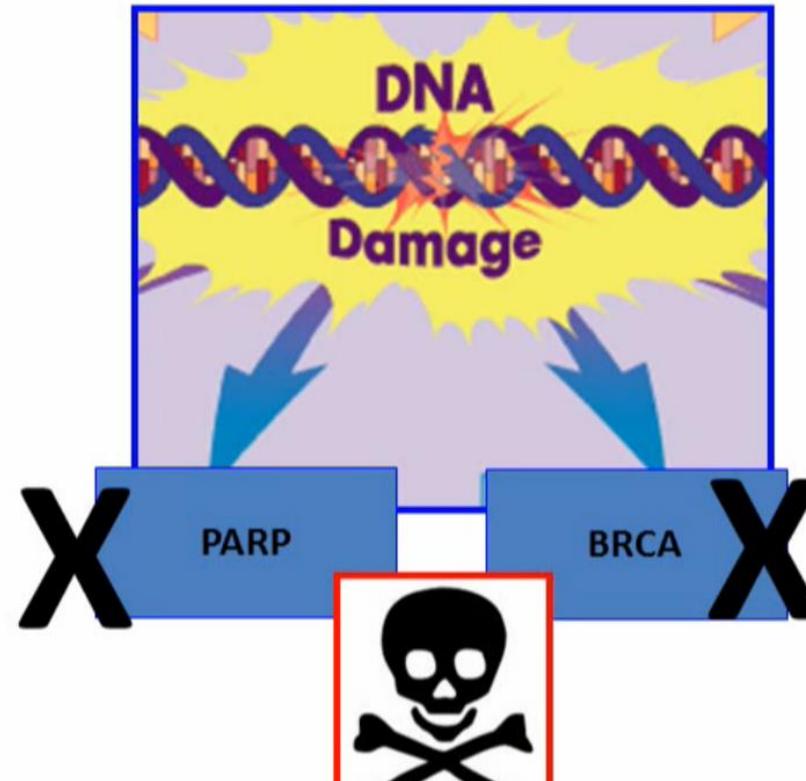
Nolan et al, Nature Medicine 2017

BRCA-P: Studiendesign

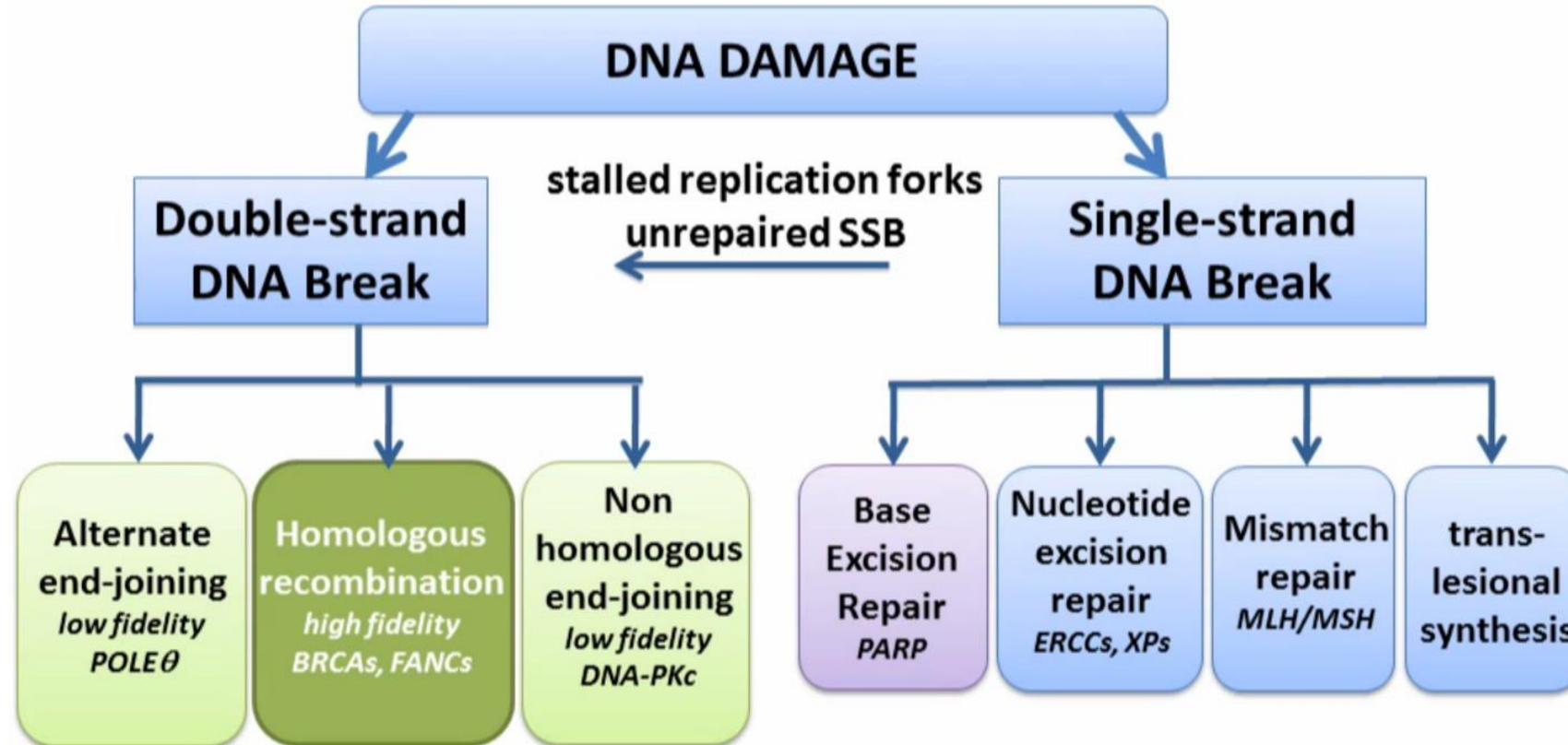


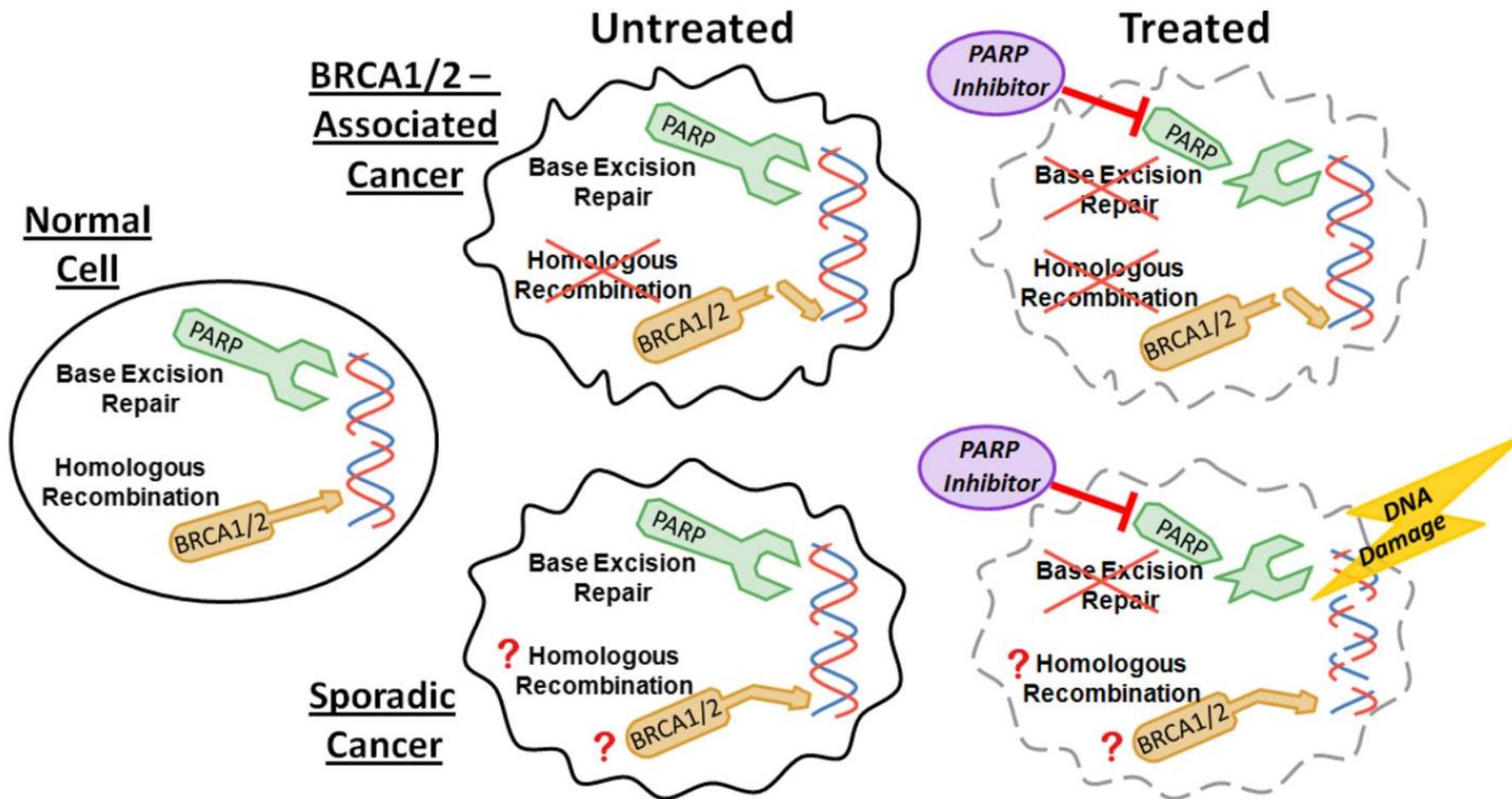
Blocking PARP affects BRCA mutant cancers: *The synthetic lethality hypothesis* (looking back, it seemed very simple)

- DNA in the BRCA mutant cancer cell is not properly repaired
- It is worse with addition of DNA repair inhibitors
- Trigger cancer cell death



DNA repair: complex, interconnected





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

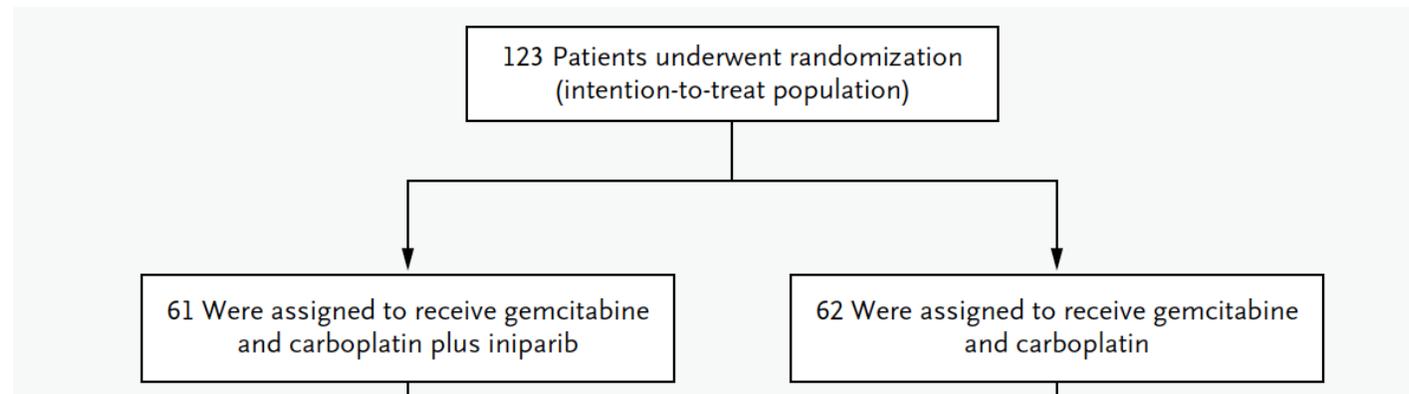
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 20, 2011

VOL. 364 NO. 3

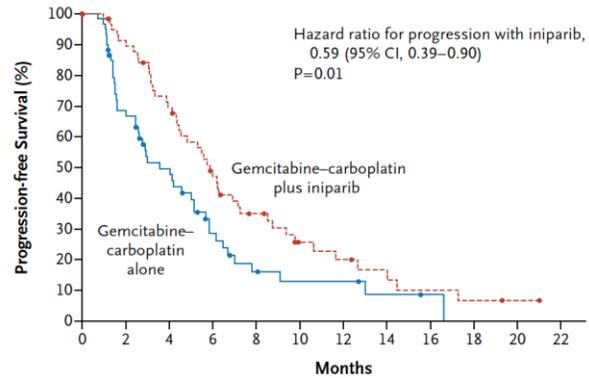
Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

Joyce O'Shaughnessy, M.D., Cynthia Osborne, M.D., John E. Pippin, M.D., Mark Yoffe, M.D., Debra Patt, M.D., Christine Rocha, M.Sc., Ingrid Chou Koo, Ph.D., Barry M. Sherman, M.D., and Charles Bradley, Ph.D.*



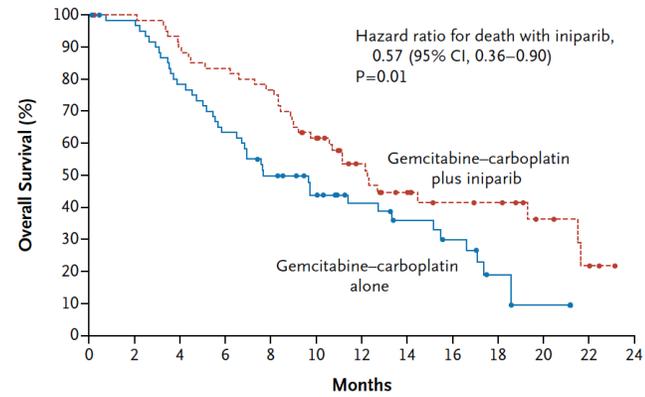
TNBC

A Progression-free Survival



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
Gemcitabine-carboplatin plus iniparib	61	51	38	25	16	9	7	5	3	2	1	0
Gemcitabine-carboplatin alone	62	38	25	12	6	4	4	2	1	0	0	0

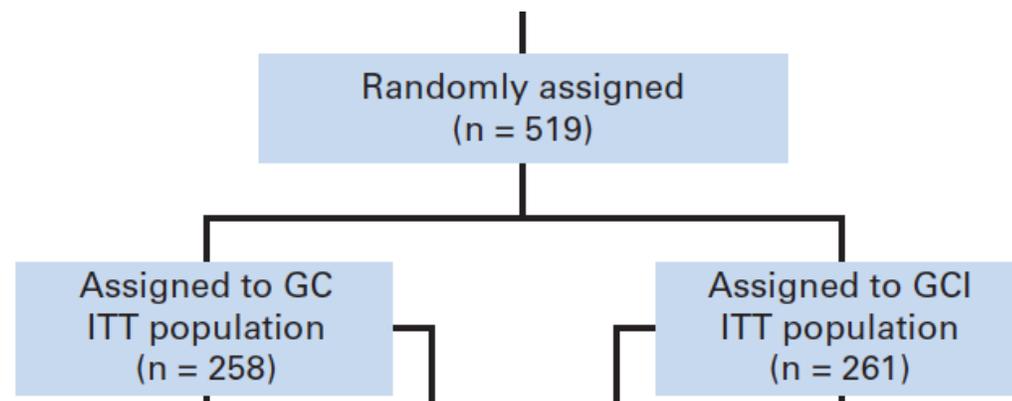
B Overall Survival



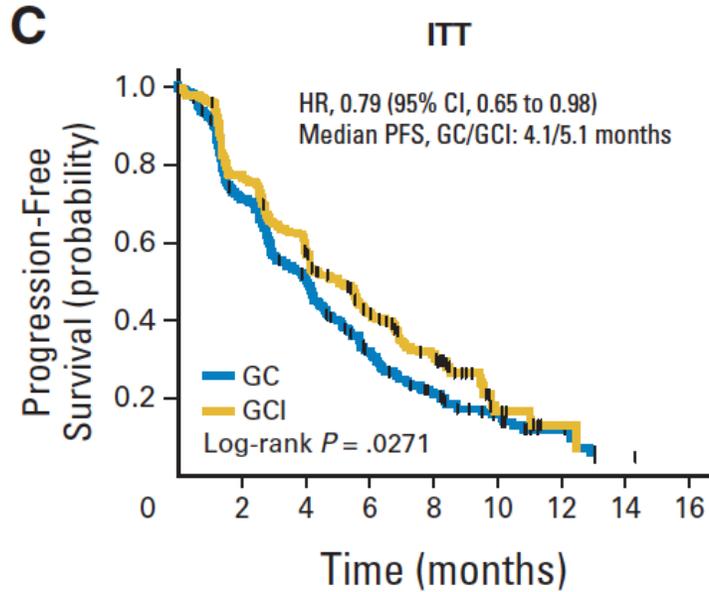
No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Gemcitabine-carboplatin plus iniparib	61	60	54	50	46	35	24	17	12	11	6	3	0
Gemcitabine-carboplatin alone	62	59	47	38	29	22	16	12	9	4	1	0	0

Phase III Study of Iniparib Plus Gemcitabine and Carboplatin Versus Gemcitabine and Carboplatin in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

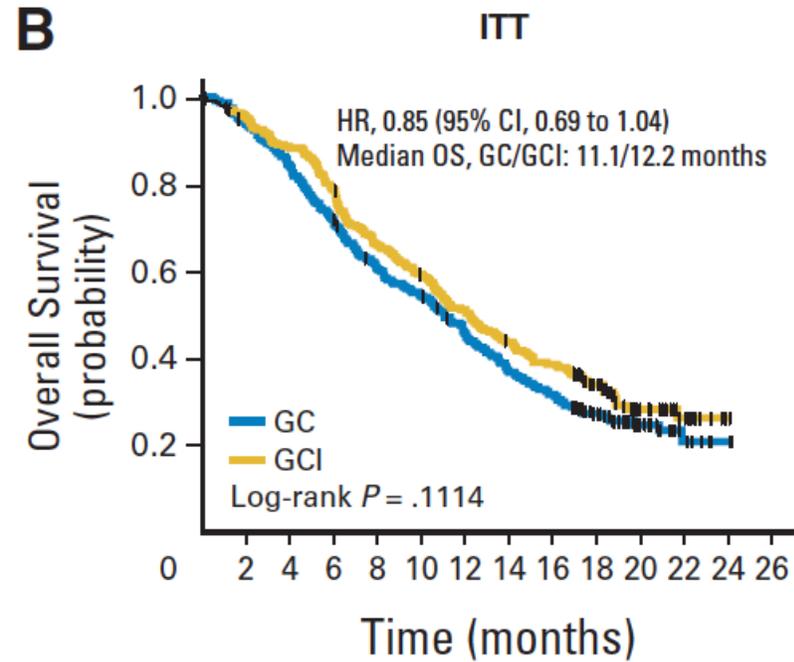
Joyce O'Shaughnessy, Lee Schwartzberg, Michael A. Danso, Kathy D. Miller, Hope S. Rugo, Marcus Neubauer, Nicholas Robert, Beth Hellerstedt, Mansoor Saleh, Paul Richards, Jennifer M. Specht, Denise A. Yardley, Robert W. Carlson, Richard S. Finn, Eric Charpentier, Ignacio Garcia-Ribas, and Eric P. Winer



TNBC



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16
GC	258	171	116	63	38	18	6	1	0
GCI	261	187	138	83	53	11	2	0	0



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
GC	258	239	214	181	151	132	108	87	75	52	26	8	2	0
GCI	261	247	229	203	170	151	130	110	97	66	24	11	1	0

Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial



Andrew Tutt, Mark Robson, Judy E Garber, Susan M Domchek, M William Audeh, Jeffrey N Weitzel, Michael Friedlander, Banu Arun, Niklas Loman, Rita K Schmutzler, Andrew Wardley, Gillian Mitchell, Helena Earl, Mark Wickens, James Carmichael

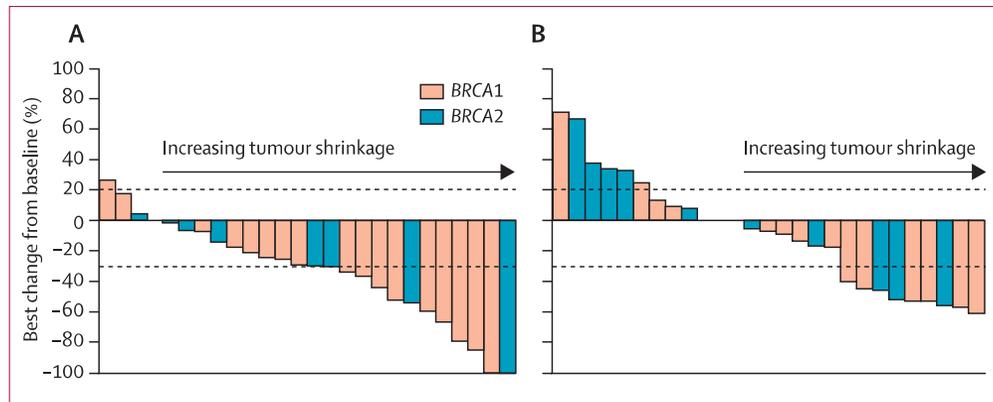
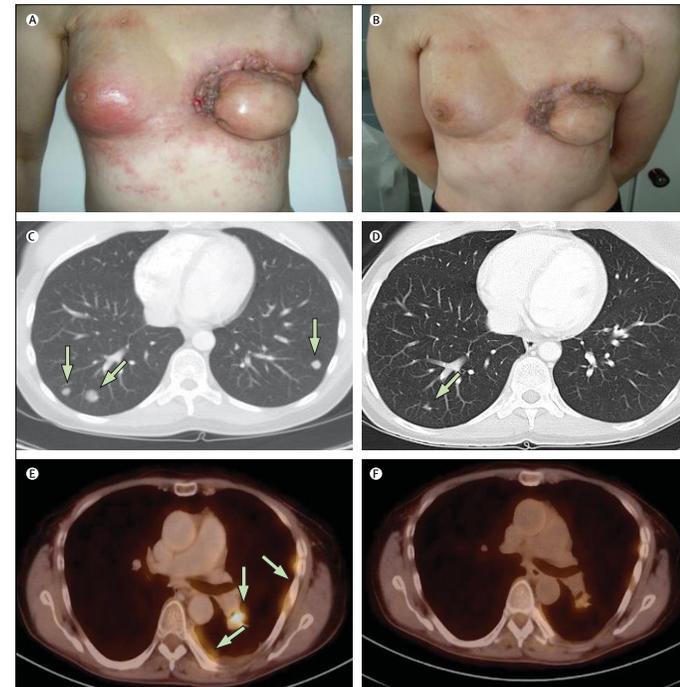


Figure 2: Best percentage change from baseline in target lesion size by *BRCA* mutation genotype in the intention-to-treat population

(A) Olaparib 400 mg twice daily. (B) Olaparib 100 mg twice daily. Reference lines indicate boundaries for progressive disease (20%) and partial response (-30%).



Tutt et al. Lancet 2010

OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline *BRCA* mutation

Mark Robson,¹ Seock-Ah Im,² Elżbieta Senkus,³ Binghe Xu,⁴ Susan M Domchek,⁵ Norikazu Masuda,⁶ Suzette Delaloge,⁷ Wei Li,⁸ Nadine Tung,⁹ Anne Armstrong,¹⁰ Wenting Wu,¹¹ Carsten Goessl,¹¹ Sarah Runswick,¹² Pierfranco Conte¹³

¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; ²Seoul National University Hospital, Seoul, Korea; ³Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland; ⁴Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China; ⁵Basser Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA; ⁶National Hospital Organization, Osaka National Hospital, Osaka, Japan; ⁷Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ⁸The First Hospital of Jilin University, Changchun, China; ⁹Beth Israel Deaconess Medical Center, Dana-Farber Harvard Cancer Center, Boston, USA; ¹⁰Christie Hospital NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ¹¹AstraZeneca, Gaithersburg, USA; ¹²AstraZeneca, Macclesfield, UK; ¹³University of Padova and Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova, Italy

ClinicalTrials.gov identifier: NCT02000622. This study was sponsored by AstraZeneca

PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASCO17**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Mark Robson, MD

6/4/2017

1

OlympiAD study design

- HER2-negative metastatic BC
 - ER+ and/or PR+ or TNBC
- Deleterious or suspected deleterious gBRCAm
- Prior anthracycline and taxane
- ≤2 prior chemotherapy lines in metastatic setting
- HR+ disease progressed on ≥1 endocrine therapy, or not suitable
- If prior platinum use
 - No evidence of progression during treatment in the advanced setting
 - ≥12 months since (neo)adjuvant treatment

Olaparib
300 mg tablets bd

2:1 randomization

Chemotherapy
treatment of physician's
choice (TPC)

- Capecitabine
- Eribulin
- Vinorelbine

Treat until progression

Primary endpoint:

- Progression-free survival (RECIST 1.1, BICR)

Secondary endpoints:

- Time to second progression or death
- Overall survival
- Objective response rate

- Safety and tolerability
- Global HRQoL (EORTC-QLQ-C30)

BICR, blinded independent central review; ER, estrogen receptor; HRQoL, health-related quality of life; PR, progesterone receptor; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; TNBC, triple negative breast cancer

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Presented by: Mark Robson, MD

6/4/2017

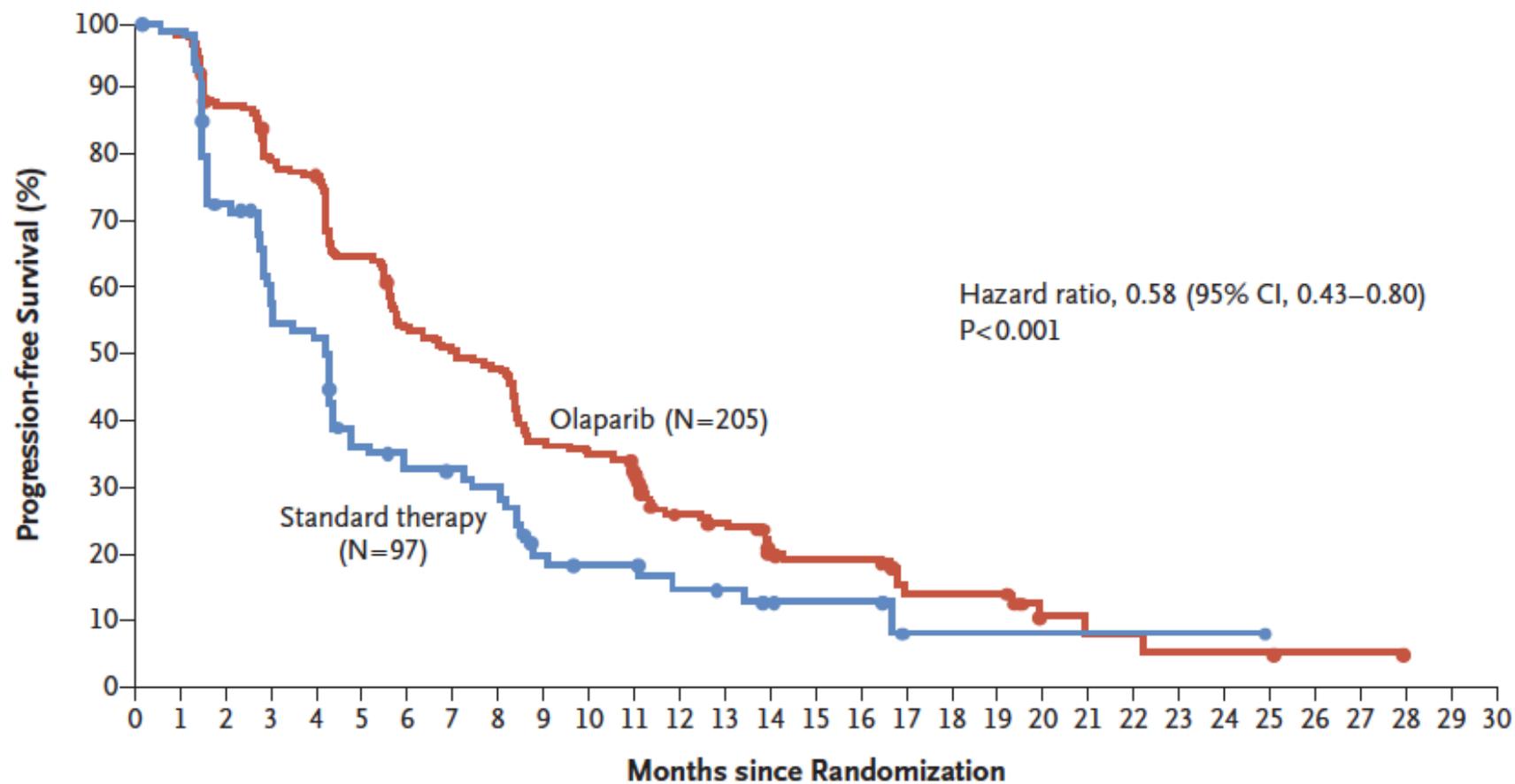
5

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Characteristic	Olaparib Group (N=205)	Standard-Therapy Group (N=97)
Age — yr		
Median	44	45
Range	22–76	24–68
Male sex — no. (%)	5 (2.4)	2 (2.1)
Race or ethnic group — no. (%) [†]		
White	134 (65.4)	63 (64.9)
Asian	66 (32.2)	28 (28.9)
Other	5 (2.4)	6 (6.2)
ECOG performance status — no. (%) [‡]		
0	148 (72.2)	62 (63.9)
1	57 (27.8)	35 (36.1)
BRCA mutation type — no. (%) [§]		
BRCA1	117 (57.1)	51 (52.6)
BRCA2	84 (41.0)	46 (47.4)
BRCA1 and BRCA2	4 (2.0)	0
Hormone-receptor status — no. (%) [¶]		
Hormone-receptor positive	103 (50.2)	49 (50.5)
Triple negative	102 (49.8)	48 (49.5)
New metastatic breast cancer — no. (%)	26 (12.7)	12 (12.4)
Previous chemotherapy for metastatic breast cancer — no. (%)	146 (71.2)	69 (71.1)
Previous platinum-based therapy for breast cancer — no. (%)	60 (29.3)	26 (26.8)
≥2 Metastatic sites — no. (%)	159 (77.6)	72 (74.2)
Location of the metastasis — no. (%)		
Bone only	16 (7.8)	6 (6.2)
Other	189 (92.2)	91 (93.8)
Measurable disease — no. (%)	167 (81.5)	66 (68.0)

N Engl J Med 2017;377:523-33.

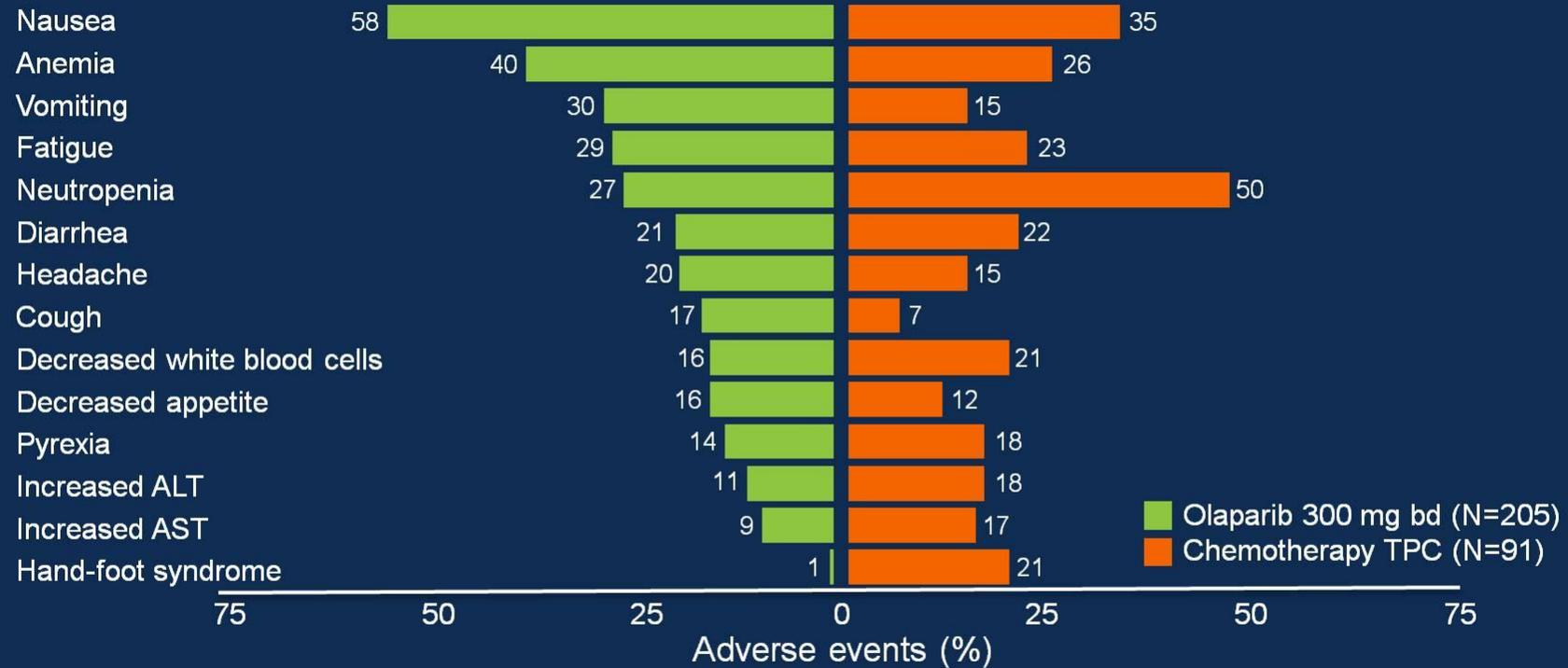
A Progression-free Survival



No. at Risk

Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Adverse events (any grade) in $\geq 15\%$ of patients



Irrespective of causality. MedDRA preferred terms for adverse events have been combined for 1) anemia and 2) neutropenia
 ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase

PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASCO17**

Presented by: Mark Robson, MD

6/4/2017

18

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

EMBRACA

A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA*-mutation

Jennifer K. Litton, Hope S. Rugo, Johannes Ettl, Sara Hurvitz,
Anthony Gonçalves, Kyung-Hun Lee, Louis Fehrenbacher, Rinat Yerushalmi,
Lida A. Mina, Miguel Martin, Henri Roché, Young-Hyuck Im, Ruben G. W. Quek,
Iulia Cristina Tudor, Alison L. Hannah, Wolfgang Eiermann, Joanne L. Blum

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact her at jlitton@mdanderson.org for permission to reprint and/or distribute.

Background

- Talazoparib (TALA) is a highly potent dual-mechanism PARP inhibitor¹⁻³
 - Inhibits the PARP enzyme
 - Traps PARP on single-stranded DNA breaks⁴
 - Prevents repair of DNA damage, resulting in cell death
- Phase 1 trial established a tolerable dose of 1 mg/day for continuous dosing (fed or fasting)⁵
 - Single-agent activity in other tumor types (prostate, ovarian, SCLC)
- The phase 2 ABRAZO trial showed encouraging efficacy and safety in patients with germline *BRCA1/2* mutations and prior platinum therapy or at least 3 prior cytotoxic regimens⁶

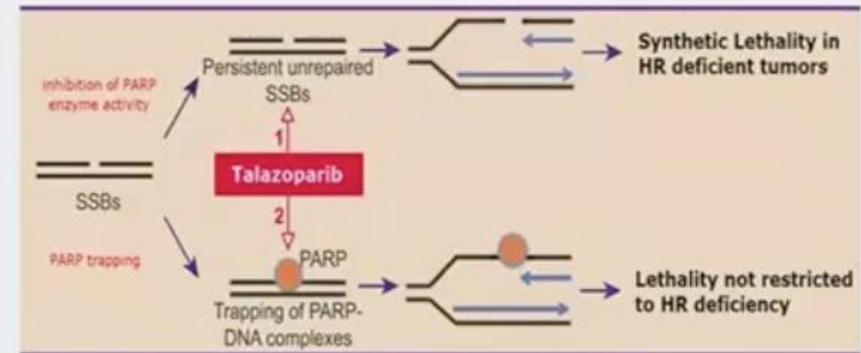


Figure adapted from Murai J et al. *Cancer Res.* 2012;72:5588-5599, with permission from AACR.

	ABRAZO		
	Phase 1 (n = 14) ^a	Prior Platinum (n = 48)	≥ 3 Lines, No Platinum (n = 35)
Confirmed ORR, % (95% CI)	50%	21% (10, 35)	37% (22, 55)
PFS, mo (95% CI)	7.5	4.0 (2.8, 5.4)	5.6 (5.5, 7.8)
CBR24, % (95% CI)	86%	38% (24, 53)	66% (48, 81)

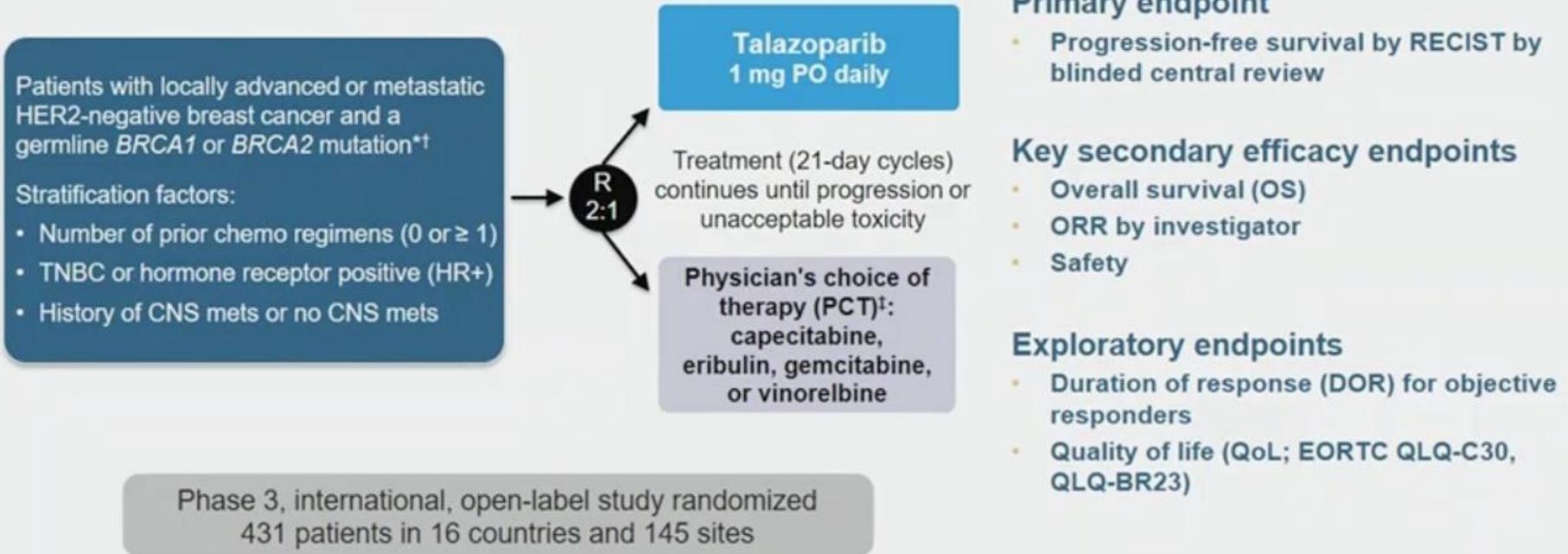
^aData shown for the phase 1 study is only in breast cancer patients.

Abbreviations: CI, confidence interval; CBR24, clinical benefit rate at 24 weeks; HR, homologous recombination; PARP, poly(ADP-ribose) polymerase; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; SCLC, small cell lung cancer; SSB, single-strand break.

1. Ashworth A. *J Clin Oncol.* 2008;26:3785-3790. 2. Jalve M, Curtin NJ. *Ther Adv Med Oncol.* 2011;3:257-267. 3. Helleday T. *Mol Oncol.* 2011;5:387-393. 4. Lord CJ, Ashworth A. *Science.* 2017;355:1152-1158. 5. de Bono J et al. *Cancer Discov.* 2017;7:620-629. 6. Turner NC et al. Presented at ASCO, June 3, 2017, Chicago, IL. Abstract 1007.

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact her at jlitton@mdanderson.org for permission to reprint and/or distribute.

Study Design: EMBRACA



Abbreviations: CNS, central nervous system; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; mets, metastases; PO, orally (per os); QLQ-BR23, Quality of Life Questionnaire breast cancer module; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire Core 30; R, randomized; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1; TNBC, triple-negative breast cancer.
*Additional inclusion criteria included: no more than 3 prior cytotoxic chemotherapy regimens for locally advanced or metastatic disease; prior treatment with a taxane and/or anthracycline unless medically contraindicated.
†HER2-positive disease is excluded. ‡Physician's choice of therapy must be determined prior to randomization.
www.clinicaltrials.gov/NCT01945775

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact her at jlitton@mdanderson.org for permission to reprint and/or distribute.

Baseline Characteristics (ITT Population)

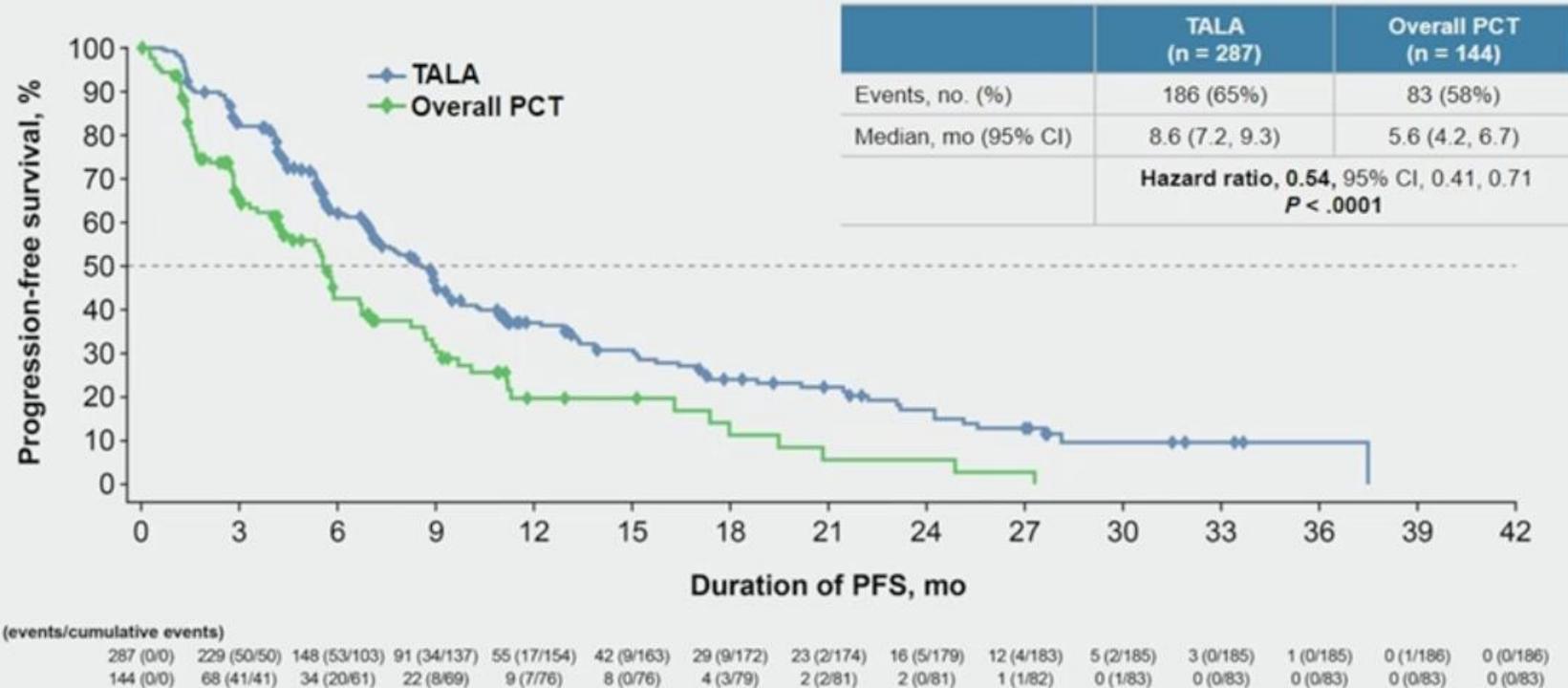
	TALA (n = 287)	Overall PCT (n = 144)
Age, median (range), y	45 (27.0-84.0)	50 (24.0-88.0)
<50 y, no. %	182 (63.4%)	67 (46.5%)
Gender, % female	98.6%	97.9%
ECOG = 0 / 1 / 2, %	53.0% / 44.0% / 2.0%	58.0% / 40.0% / 1.0%
Measurable disease by investigator, no. (%)	219 (76.3%)	114 (79.2%)
History of CNS metastasis, no. (%)	43 (15.0%)	20 (13.9%)
Visceral disease, no. (%)	200 (69.7%)	103 (71.5%)
Hormone receptor status, no. (%)		
TNBC	130 (45.3%)	60 (41.7%)
HR+	157 (54.7%)	84 (58.3%)
BRCA status, no. (%)		
BRCA1+	133 (46.3%)	63 (43.8%)
BRCA2+	154 (53.7%)	81 (56.3%)
Disease free interval (initial diagnosis to aBC) <12 months	108 (37.6%)	42 (29.2%)

Abbreviations: aBC, advanced breast cancer; ITT, intent to treat.

s presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact her at jlitton@mdanderson.org for permission to reprint and/or distribute.

5

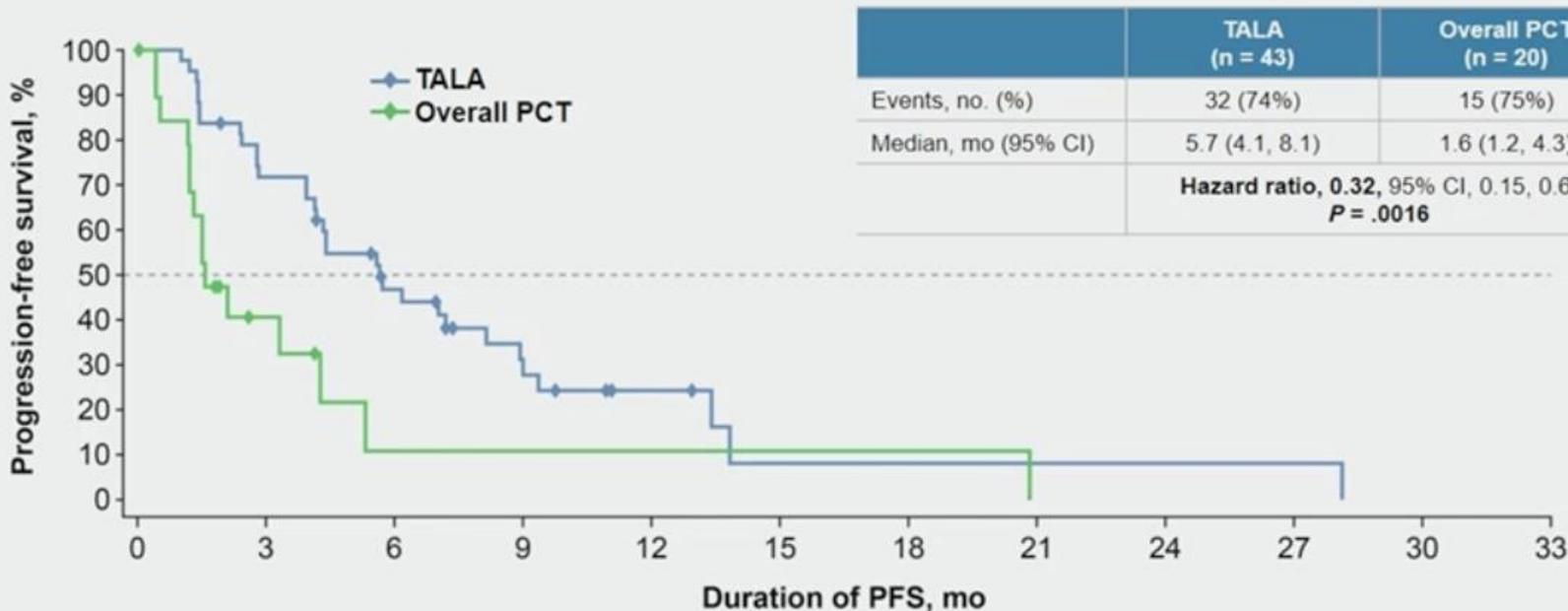
Primary Endpoint: PFS by Blinded Central Review



1-Year PFS 37 vs 20% Median follow-up time: 11.2 months

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact her at jlitton@mdanderson.org for permission to reprint and/or distribute.

PFS: CNS Metastases Subgroup



	TALA (n = 43)	Overall PCT (n = 20)
Events, no. (%)	32 (74%)	15 (75%)
Median, mo (95% CI)	5.7 (4.1, 8.1)	1.6 (1.2, 4.3)
Hazard ratio, 0.32, 95% CI, 0.15, 0.68 P = .0016		

No. at risk (events/cumulative events)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
TALA	43 (0/0)	30 (12/12)	17 (10/22)	9 (5/27)	4 (2/29)	1 (2/31)	1 (0/31)	1 (0/31)	1 (0/31)	1 (0/31)	0 (1/32)	0 (0/32)
PCT	20 (0/0)	5 (11/11)	1 (3/14)	1 (0/14)	1 (0/14)	1 (0/14)	1 (0/14)	0 (1/15)	0 (0/15)	0 (0/15)	0 (0/15)	0 (0/15)

Adverse Events: Hematologic

	TALA (n = 286)			Overall PCT (n = 126)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
No. of patients with ≥ 1 AE, no. (%)	194 (67.8%)	140 (49.0%)	17 (5.9%)	63 (50.0%)	29 (23.0%)	19 (15.1%)
Anemia	151 (52.8%)	110 (38.5%)	2 (0.7%)	23 (18.3%)	5 (4.0%)	1 (0.8%)
Neutropenia	99 (34.6%)	51 (17.8%)	9 (3.1%)	54 (42.9%)	25 (19.8%)	19 (15.1%)
Thrombocytopenia	77 (26.9%)	32 (11.2%)	10 (3.5%)	9 (7.1%)	2 (1.6%)	0
Lymphopenia	21 (7.3%)	9 (3.1%)	0	4 (3.2%)	0	1 (0.8%)
Febrile neutropenia	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)

MDS / AML: none reported in the TALA arm; 1 patient on capecitabine

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome.

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact her at jlitton@mdanderson.org for permission to reprint and/or distribute.

21

Adverse Events: Nonhematologic

	TALA (n = 286)			Overall PCT (n = 126)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
No. of patients with ≥ 1 nonhematologic AE, no. (%)	282 (98.6%)	91 (31.8%)		123 (97.6%)	48 (38.1%)	
Fatigue	144 (50.3%)	5 (1.7%)	0	54 (42.9%)	4 (3.2%)	0
Nausea	139 (48.6%)	1 (0.3%)	0	59 (46.8%)	2 (1.6%)	0
Headache	93 (32.5%)	5 (1.7%)	0	28 (22.2%)	1 (0.8%)	0
Alopecia	72 (25.2%)	-	-	35 (27.8%)	-	-
Vomiting	71 (24.8%)	7 (2.4%)	0	29 (23.0%)	2 (1.6%)	0
Diarrhea	63 (22.0%)	2 (0.7%)	0	33 (26.2%)	7 (5.6%)	0
Constipation	63 (22.0%)	1 (0.3%)	0	27 (21.4%)	0	0
Decreased appetite	61 (21.3%)	1 (0.3%)	0	28 (22.2%)	1 (0.8%)	0
Back pain	60 (21.0%)	7 (2.4%)	0	20 (15.9%)	2 (1.6%)	0
Dyspnea	50 (17.5%)	7 (2.4%)	0	19 (15.1%)	3 (2.4%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	28 (22.2%)	3 (2.4%)	0
Pleural effusion	6 (2.1%)	5 (1.7%)	0	11 (8.7%)	5 (4.0%)	0

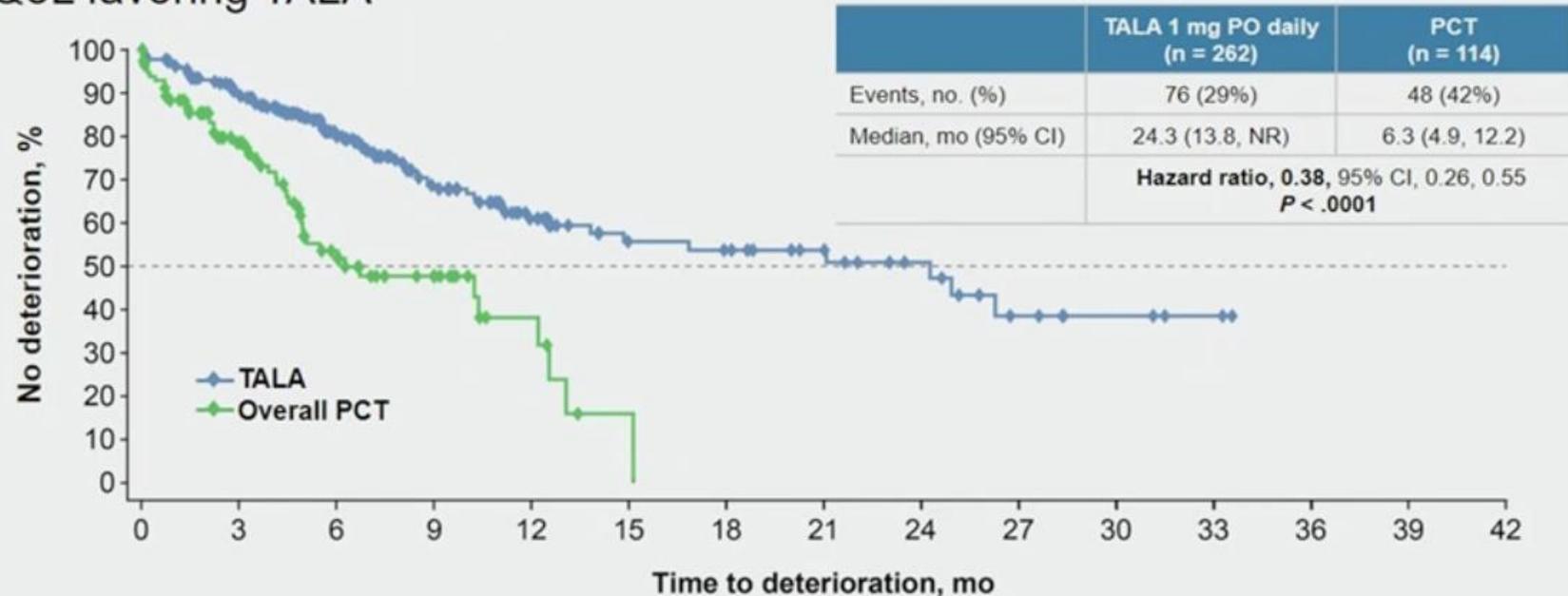
- All adverse events (AEs) in $\geq 20\%$ of patients and grade 3-4 AEs in $\geq 2.4\%$ of patients
- No clinically relevant cardiac or vascular toxicity observed in the TALA arm
- Alopecia: all grade 1 except 2.4% grade 2 in TALA; 7.9% grade 2 in PCT

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact her at jlitton@mdanderson.org for permission to reprint and/or distribute.

22

Time to Deterioration in EORTC QLQ-C30: GHS/QoL

Statistically significant delay in the time to clinically meaningful deterioration* in GHS/QoL favoring TALA



No. at risk (events/cumulative events)

TALA	262 (0/0)	212 (26/26)	139 (18/44)	78 (17/61)	44 (7/68)	28 (3/71)	26 (1/72)	20 (0/72)	14 (1/73)	7 (3/76)	4 (0/76)	2 (0/76)	0 (0/76)	0 (0/76)
PCT	114 (0/0)	64 (22/22)	30 (17/39)	17 (3/42)	6 (2/44)	1 (3/47)	0 (1/48)	0 (0/48)	0 (0/48)	0 (0/48)	0 (0/48)	0 (0/48)	0 (0/48)	0 (0/48)

Abbreviation: NR, not reached. *≥ 10-point decrease and no subsequent observation with a < 10-point decrease from baseline.

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact her at jlitton@mdanderson.org for permission to reprint and/or distribute.

Wir müssen unterscheiden...

Prädiktive Testung vs. Therapeutische Testung

Prevalence of *BRCAM* in breast cancer

It has been estimated that approximately 7% of breast cancers are associated with g*BRCAM* and additional 3% have s*BRCAM*.¹ However, founder mutations in certain geographical locations do skew these data

Estimated prevalence of *BRCAM* within mBC segments

Based on Winter et al. 2016¹



BRCAM and HR+ BC

While *BRCAM* are widely associated with TNBC, the clinical community are less likely to associate *BRCAM* with HR+ disease

However, evidence suggest that HR+ patients account for at least half all *BRCAM* carriers:

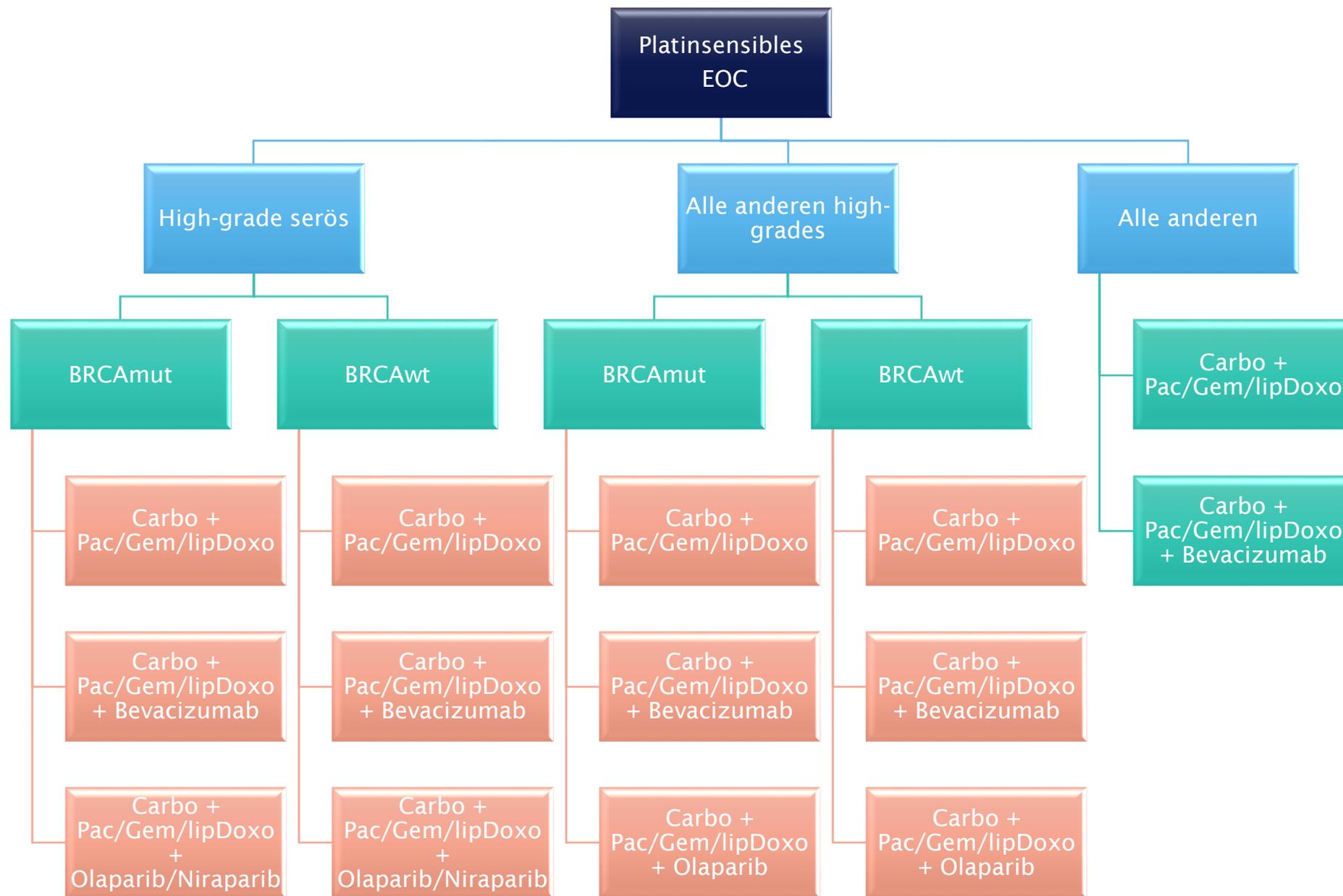
- ~1 in 17 HR+ patients are g*BRCAM* (~65% of BC g*BRCAM* population)¹ – the majority of these will be *BRCA2* mutations^{2,3}
- ~1 in 6 TNBC patients are g*BRCAM* (30% of BC g*BRCAM* population)¹ – the majority of these will be *BRCA1* mutations⁴

Calculations based on Winter et al. 2016

TNBC=triple negative breast cancer, HER=human epidermal growth factor, mBC=metastatic breast cancer

1. Winter et al. Ann Oncol. 2016 Aug; 27(8): 1532-1538; 2. Atchley DP et al. J Clin Oncol 2008; 26:4282-4288;

3. Mavaddat N et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:134-147; 4. Couch FJ et al J Clin Oncol 33:304-311; 3.



Neoadjuvant / Adjuvant Setting

Previous Neoadjuvant Studies with Chemotherapy in BRCA+ Patients

Study	Patient Number	Chemotherapy Regimens	pCR (ypT0/is ypN0)	Rate of Grade 3 and 4 Toxicities
MDACC ¹	80	Multiple, retrospective review	46% BRCA1 13% BRCA2	NR
BrighTNess ²	92	AC Randomization: P +/- Cb, +/-veliparib	57% P/Cb/veliparib 50% P/Cb 41% P	71% P/Cb/veliparib 68% P/Cb 15% P
Byrski et al. ³	107 BRCA1	Cisplatin	61%	NR
GeparSixto ⁴	50	Non-pegylated liposomal doxorubicin + P+ weekly Cb	65.4% Cb 66.7% no Cb	*70%-82% hematologic 59%-78% nonhematologic In entire study, not BRCA subset ⁵

P=paclitaxel; Cb= carboplatin; NR= not reported

1. Arun et al. J Clin Oncol. 2011 Oct 1;29(28):3739-46. 2. Loibl et al. Lancet Oncol 2018 Apr;19(4):497-509. 3. Byrski et al. Breast Cancer res Treat 2014 Sep;147(2):401-5. 4. Hahnen et al. JAMA Oncol. 2017 Oct 1;3(10):1378-1385. 5. von Minckwitz et al. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):747-756

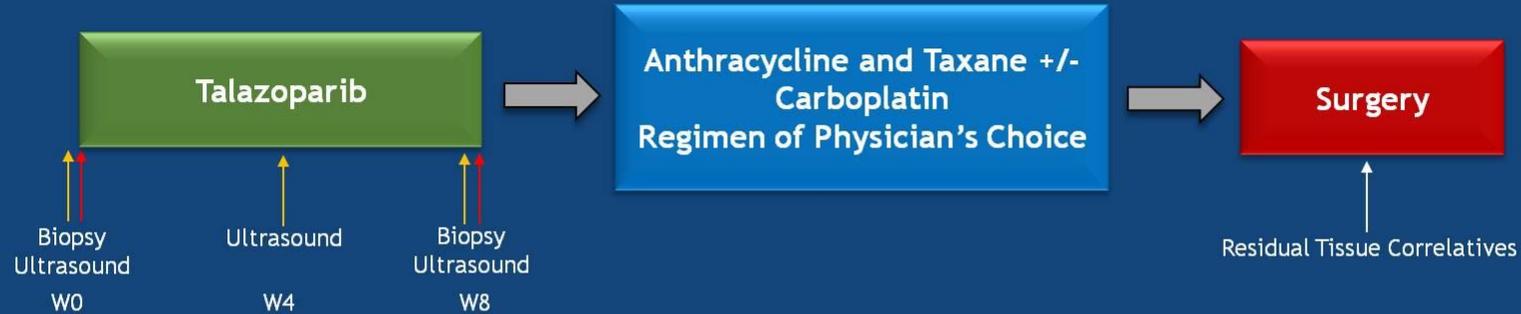
PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

4

Background - Initial Feasibility Trial



Eligibility:

- Tumors > 1 cm
- Clinical Stage I-III
- Germline BRCA+
- No previous therapy for invasive breast cancer

Exclusion:

- HER2-positive

Primary Objective:

- Accrual of 20 patients within 2 years
- < 33% with Grade 4 toxicity

Litton et al. NPJ Breast Cancer. 2017 Dec 6;3:49

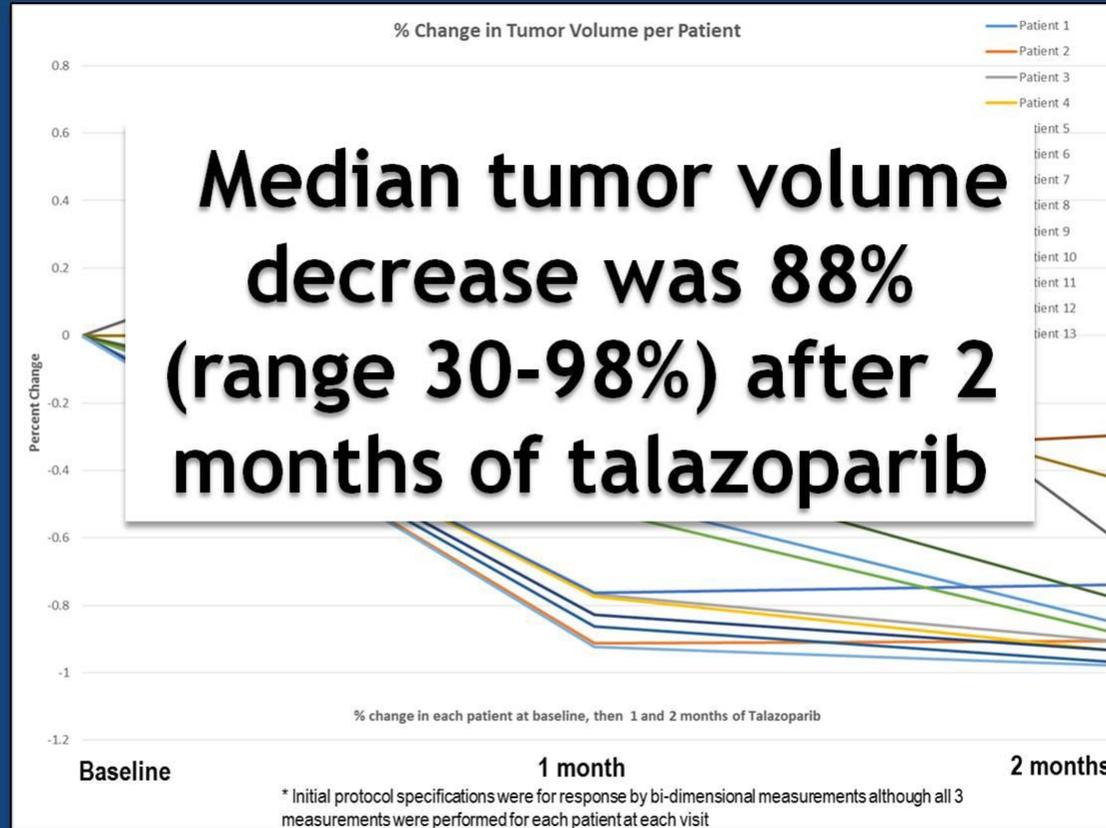
PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

5

Response



Litton et al. NPJ Breast Cancer. 2017 Dec 6;3:49

PRESENTED AT:

2018 ASCO
ANNUAL MEETING

#ASCO18

*Slides are the property of the author,
permission required for reuse.*

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

Background - Pilot Window Trial: Toxicity

Adverse Events	Grade-1	Grade-2	Grade-3	Grade-4
Hematologic				
Anemia	5	1	2	
Leukopenia	3	4	1	
Neutropenia (decreased ANC)	2	2	3	
Thrombocytopenia	3		1	
Non-Hematologic				
Mucositis	3	1		
Dizziness	8			
Fatigue	7			
Nausea	7			
Dyspnea	3			
GI Disorder (stomach cramps/pain)	3			
Headache	3			
Memory Impairment	2			

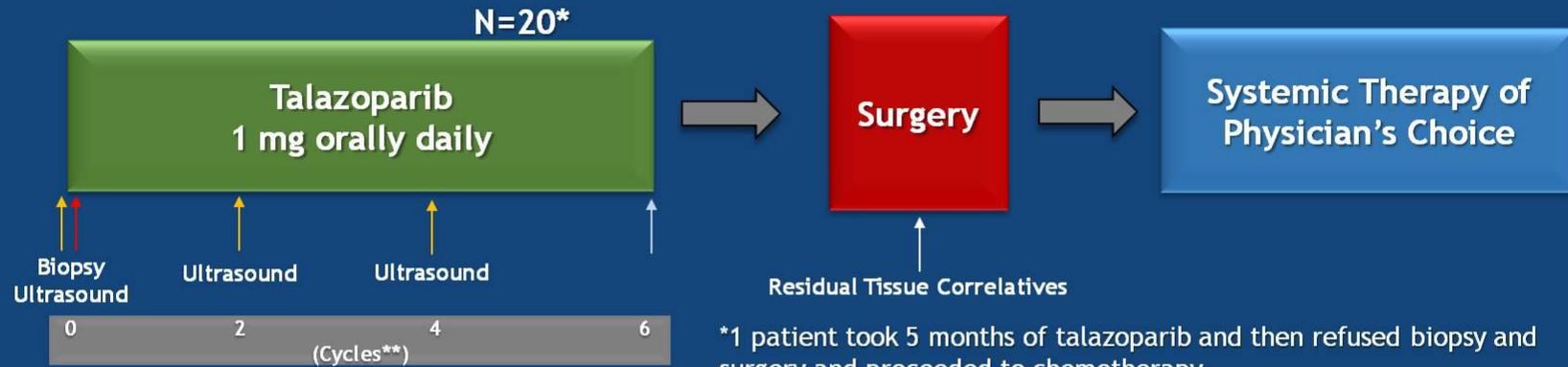
PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

7

Study Design



*1 patient took 5 months of talazoparib and then refused biopsy and surgery and proceeded to chemotherapy

** 1 cycle=28 days

Eligibility

- Tumors > 1 cm
- Clinical Stage I-III
- Germline BRCA mutation
- No previous therapy for invasive breast cancer

Exclusion

- HER2 positive

Primary Objectives

- pCR (ypT0/is ypN0)
- RCB-0 + RCB-I

Secondary Objective

- Evaluate toxicity

PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY:

9

Baseline Characteristics N = 20

Characteristics		Number of Patients
Age	Median=38 (Range 23-58)	20
Race	White	7
	Black	5
	Hispanic	5
	Asian	3
Clinical Stage	I	5
	II	12
	III	3
Histology	Ductal	18
	Lobular	1
	Metaplastic-chondrosarcomatous	1

Baseline Characteristics N = 20

Characteristics		Number of Patients
BRCA mutation	1	17
	2	3
Tissue Receptor Subtype	TNBC (<10% ER or PR)	15
	Hormone Receptor positive ($\geq 10\%$)	5

PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

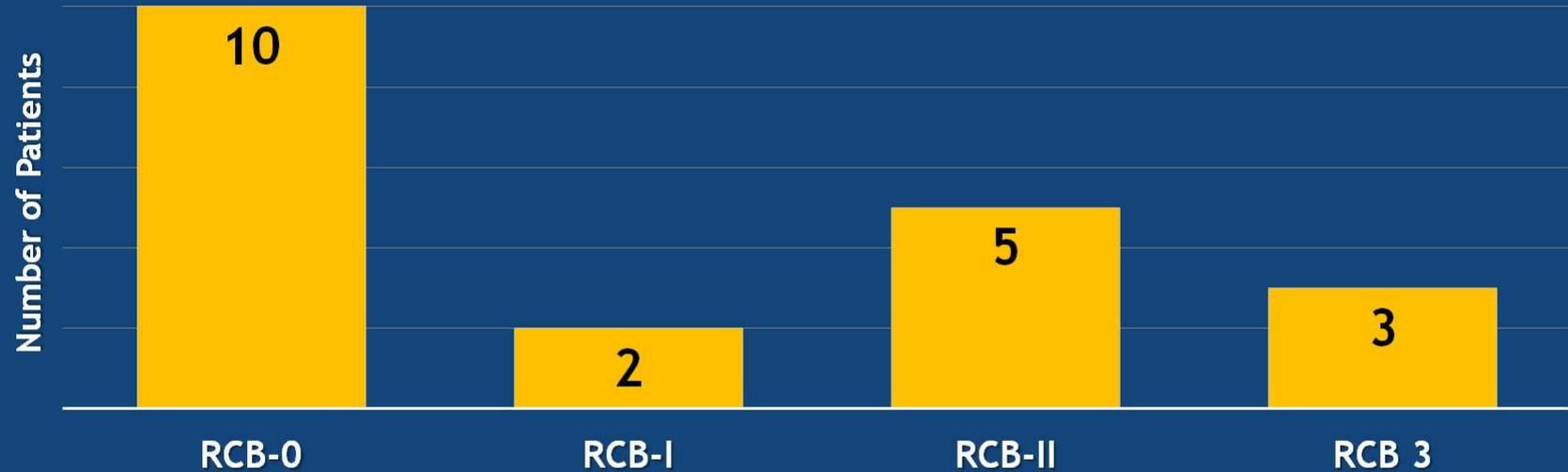
#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

<http://clicktoeditURL.com>

11

Pathologic Results



pCR (RCB-0): 10/19 = **53%**, 95% CI = 32%, 73%

RCB-0+I: 12/19 = **63%**, 95% CI = 41%, 81%

PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

13

Toxicities - Hematologic

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	4	3	8	-
WBC Decreased	8	4	-	-
Thrombocytopenia	-	-	-	1
Neutropenia	-	4	3	-

PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

18

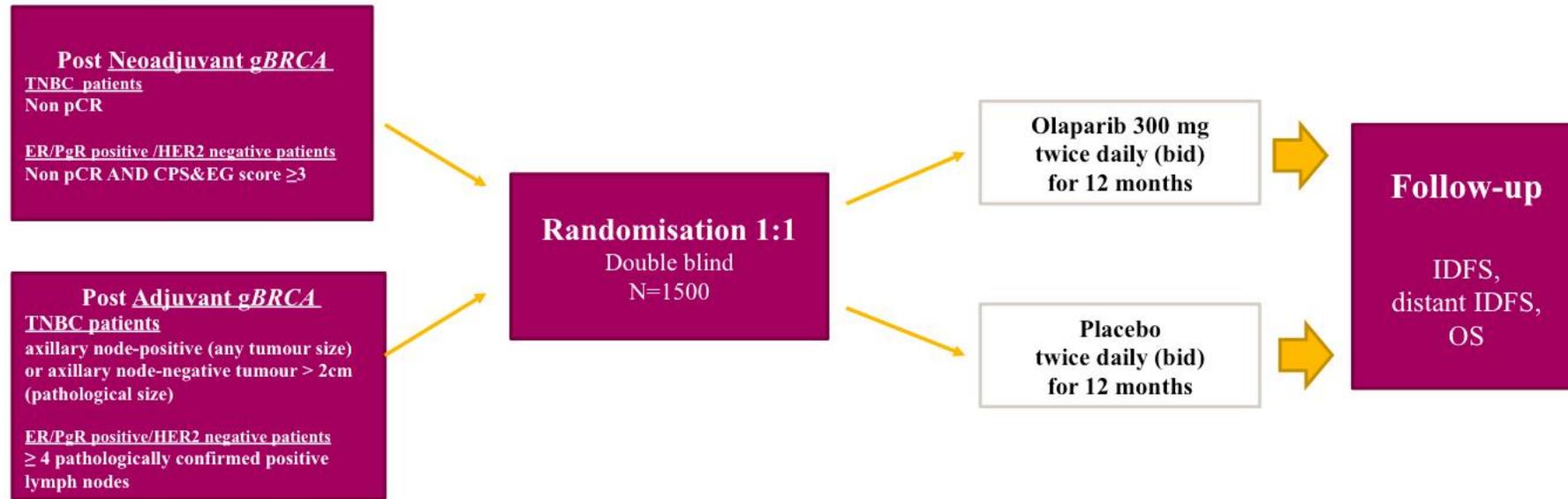


OlympiA

**Olaparib in adjuvant
BRCAm breast cancer**

ABCSG 41

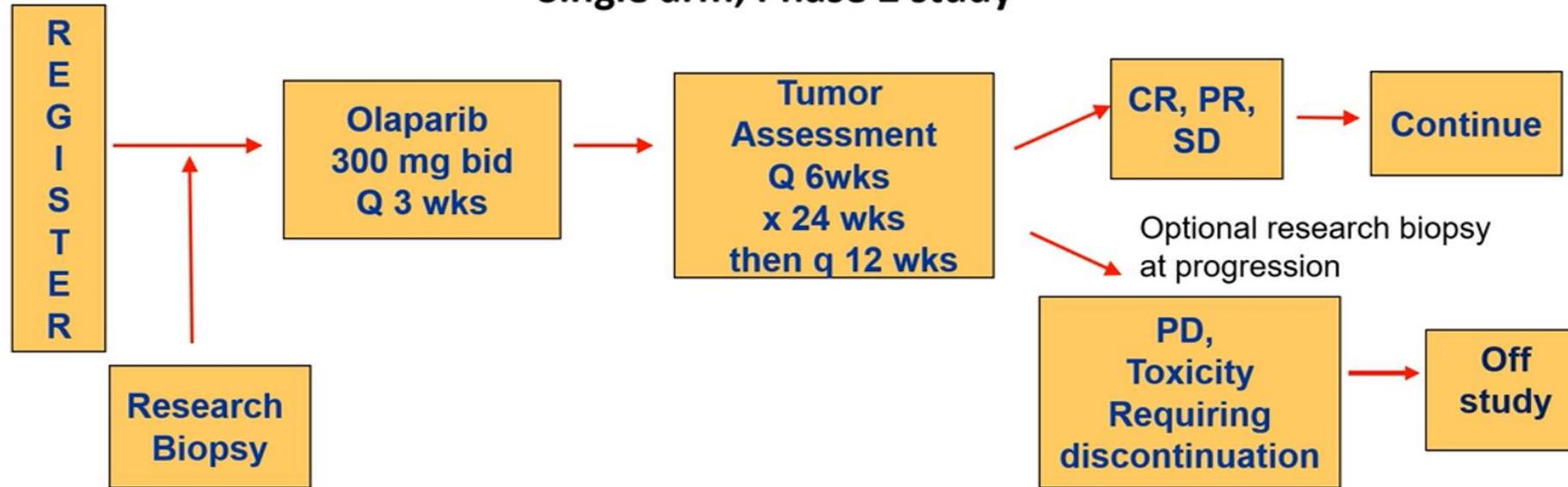
OlympiA: Updated Design Chart



BIG 6-13/D081CC00006/NSABP B-55 | Investigators training

Schema: Olaparib Expanded

Single arm, Phase 2 study



Cohort 1: Germline Mutation

Cohort 2: Somatic Mutation

sBRCA1/2 allowed if *gBRCA* negative

ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1 (FANCF), CHK1 (CHEK1), CHEK2, CDK12, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCF, MRE11A, NBN (NBS1), PALB2, RAD50, RAD51C, RAD51D, WRN

Genetic Mutations

Germline (Cohort 1)	Somatic (Cohort 2) ⁴
---------------------	---------------------------------

• CHEK2^{1,2}	n=8	} 14 <i>ATM</i> <i>CHEK2</i>	• sBRCA1⁵	n=6	} 15 <i>sBRCA1/2</i>
• ATM	n=4		• sBRCA2	n=9	
• ATM & CHEK2¹	n=2		• ATM⁶	n=4	
• PALB2³	n=11		• PALB2	n=2	
• BARD1	n=1		• CDK12	n=2	
• RAD50	n=1		• BRIP1	n=1	
			• BLM	n=1	
			• FANCA	n=1	

¹ CHEK2: 5 missense, 5 frameshift/truncating

² 1 pt with missense CHEK2 found to also have sBRCA1 mutation (not listed with Cohort 2)

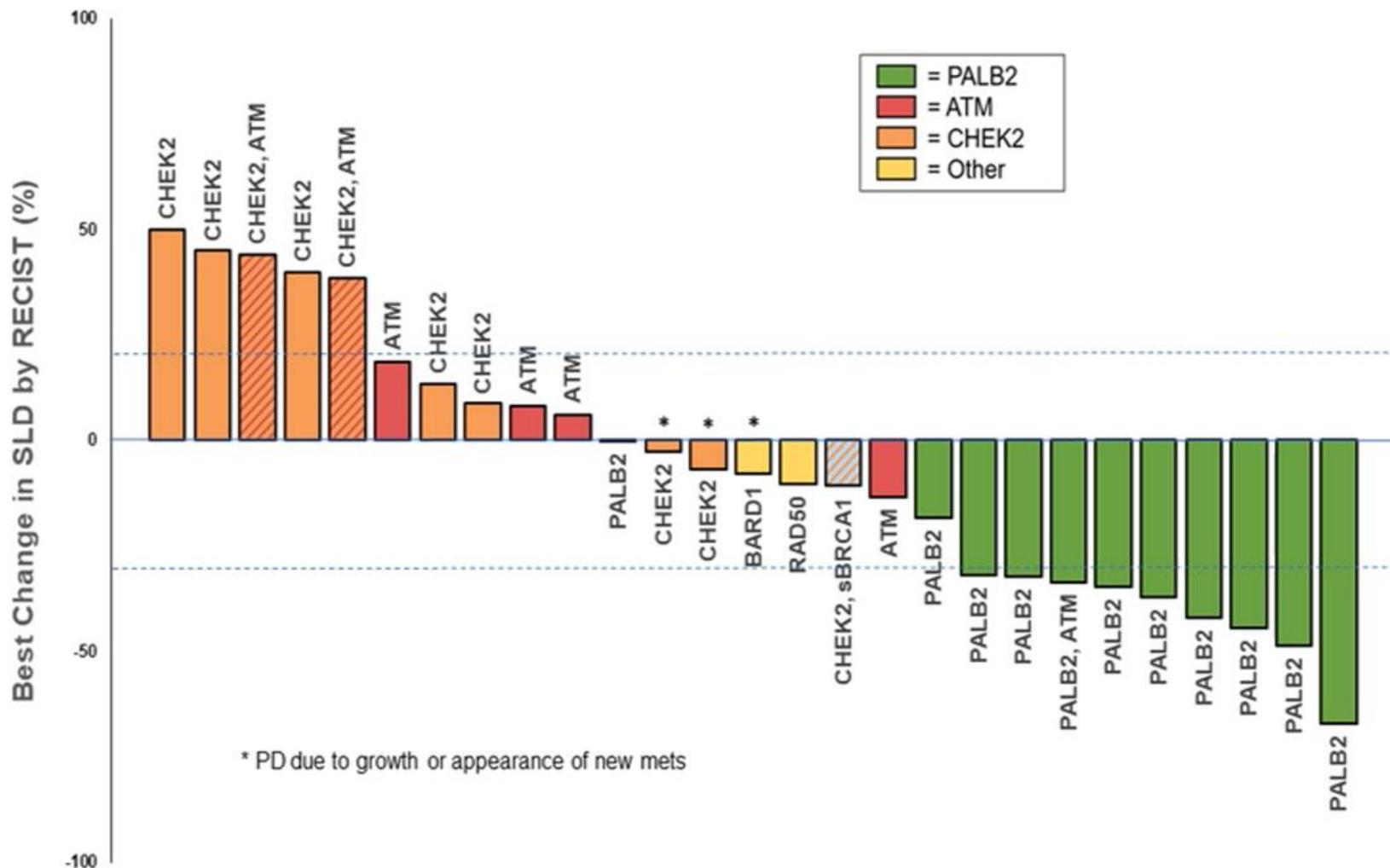
³ 1 gPALB2 also had gATM mutation (not listed with ATM group)

⁴ For 8 patients in Cohort 2, germline status is unknown

⁵ One sBRCA1 also had sATM (not listed with ATM group)

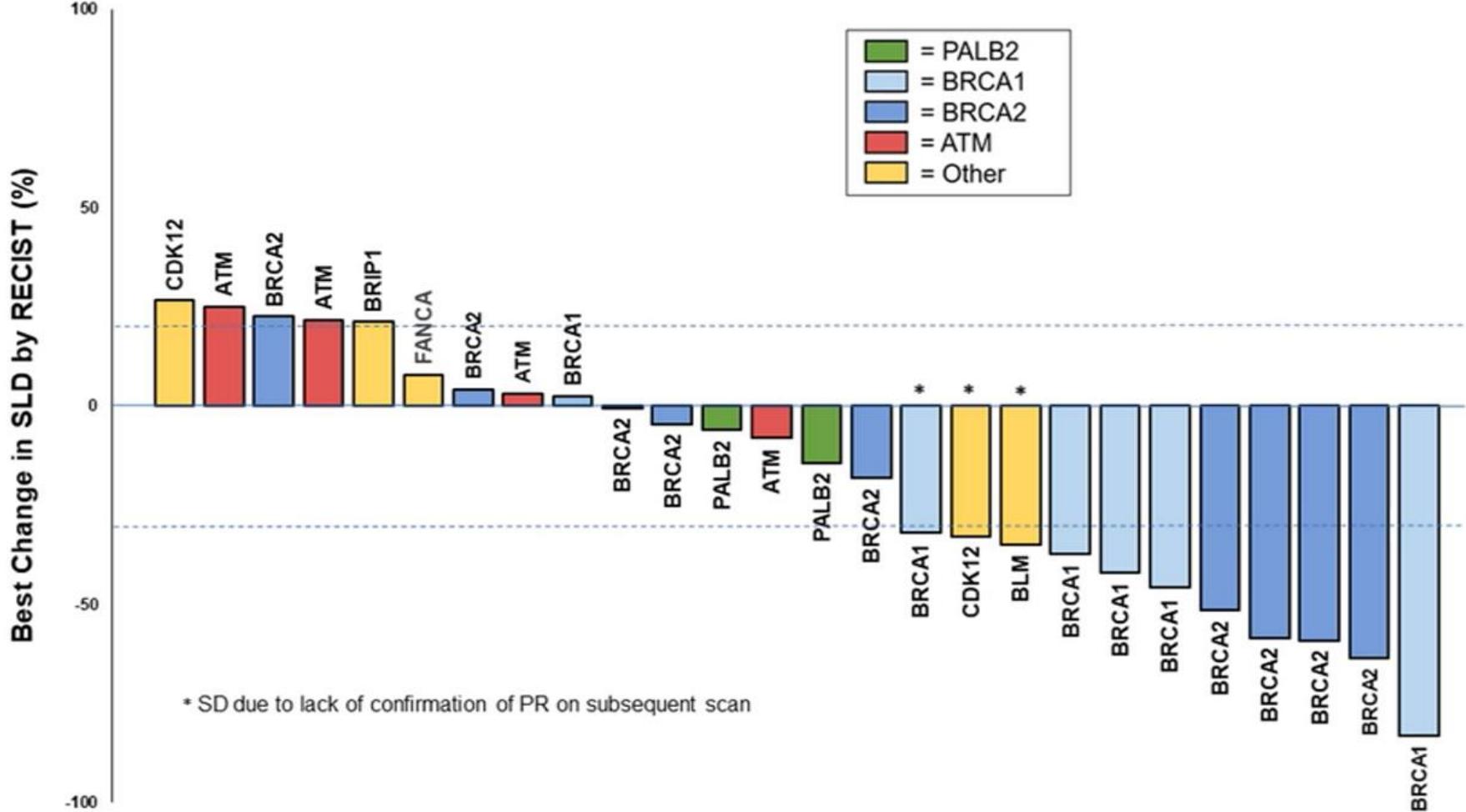
⁶ 1 sATM also had also had a sFANCF mutation

Best Overall Responses: Cohort 1 (Germline)



Datacut May 4, 2020

Best Overall Responses: Cohort 2 (Somatic)



Datacut May 4, 2020

Responses for 5 most common genes (somatic and germline mutations)

<i>PALB2</i> N=13	<i>sBRCA1/2</i> N=17[^]	<i>ATM & CHEK2^{**}</i> N=17
Germline: 9/11 PR (82%) 10/11 had tumor regression; 1 SD > 1 yr Somatic: 0/2 – both SD* (limited assessments)	8/16 PR (50%)	0/13 germline 0/4 somatic

15 patients remain on study

* 1 sPALB2- lost to follow-up after 1st tumor assessment with skin and tumor marker response

[^] includes patient from Cohort 1 with sBRCA1 and gCHEK2

^{**} Not included: patient with both gCHEK2 & sBRCA1; patient with gATM and gPALB2

Datacut May 4, 2020

Conclusion

- Prevention possible (Sport, Weight, Tamoxifen, AI, ABCSG 50)
- PARPi is a targeted treatment for BRCA patients
- First line in OVCA
- In metastatic Breast Cancer
- Perhaps soon in adjuvant Breast Cancer
- PARPi for other Gene Mutations

Radiodiagnostische Untersuchungen bei Hochrisikopatientinnen

Früherkennungsprogramm

Maria Bernathova

Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy

Division of Molecular and Gender Imaging

Agenda

- Unterschiede zwischen Screening Program für sporadischen Brustkrebs und Hochrisiko screening.
- Risikobewertung von Radiologen
- Welche Modalität, für wen und wann und wie oft...
- Gadolinium deposits
- KI in screening

Screening Program in AT

ALTER

Normale Population

- Risiko 12 % (low and intermediate)
- Alter >45



RISIKO

Hochrisiko Population

- Risiko >20%
- Alter >20
- TDT 7 W





Implementing a Population-Based Breast Cancer Risk Assessment Program

Erica Silver,¹ Neil Wenger,² Zhuoer Xie,¹ David Elashoff,³ Kristina Lee,⁴
Lisa Madlensky,⁵ Jacqueline Trent,³ Antonia Petruse,¹ Liliana Johansen,¹
Arash Naeim¹

Abstract

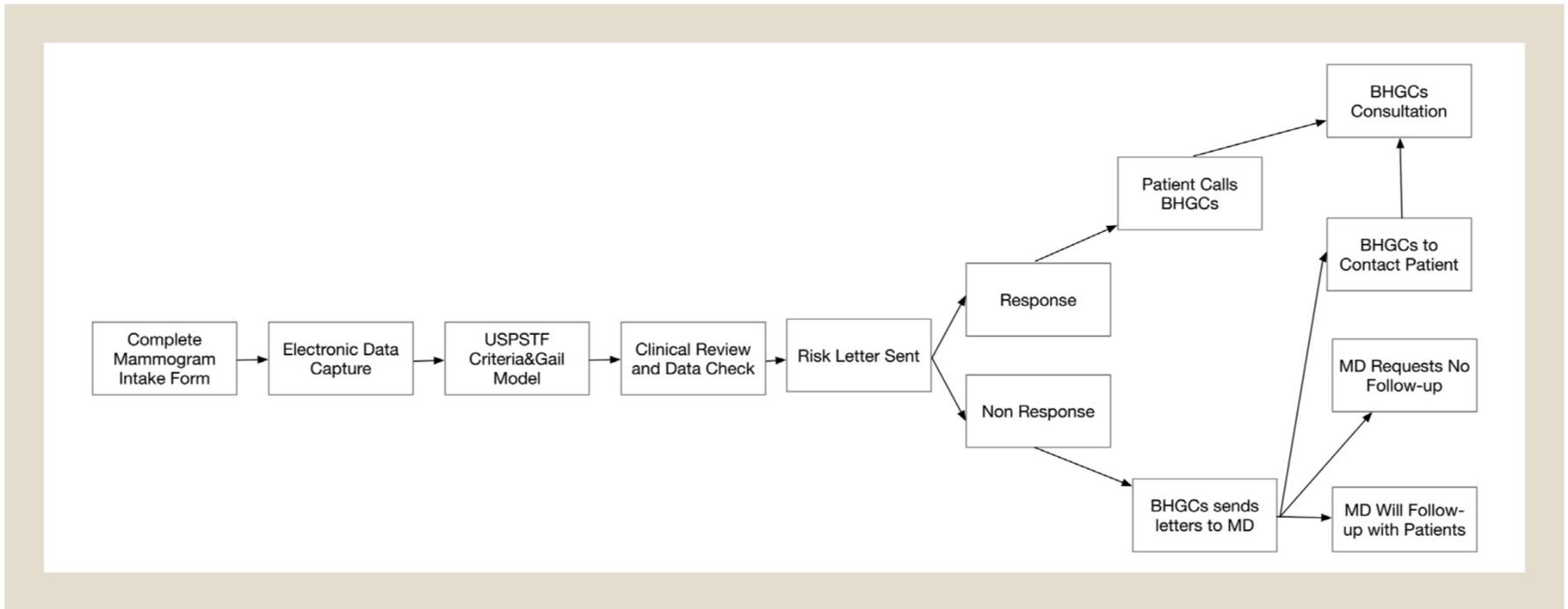
Challenges exist in implementing population-based cancer risk assessment programs and making appropriate referrals. We implemented a semiautomated mechanism to assess breast cancer risk and implement counseling. Among 20,558 women, 420 were identified as elevated risk using personal and family risk information with verification by genetic counselors. Population-based breast cancer screening and counseling is feasible but resource-intensive.

Background: Personalized breast cancer risk assessment is important in identifying and managing women at increased risk for breast cancer. However, there has been little evaluation of the practical aspects of implementing a population-based program that identifies and refers high-risk patients for further evaluation. **Patients and Methods:**

The goal is to ensure that women newly identified at elevated risk of breast cancer are referred in a timely manner to appropriate genetic counseling, genetic testing, and risk prevention services, while minimizing the anxiety of patients and the uncertainty of referring physicians.¹⁰⁻¹² For this to be successful, models must exist to translate women's personal and family history into predictions of breast cancer risk.

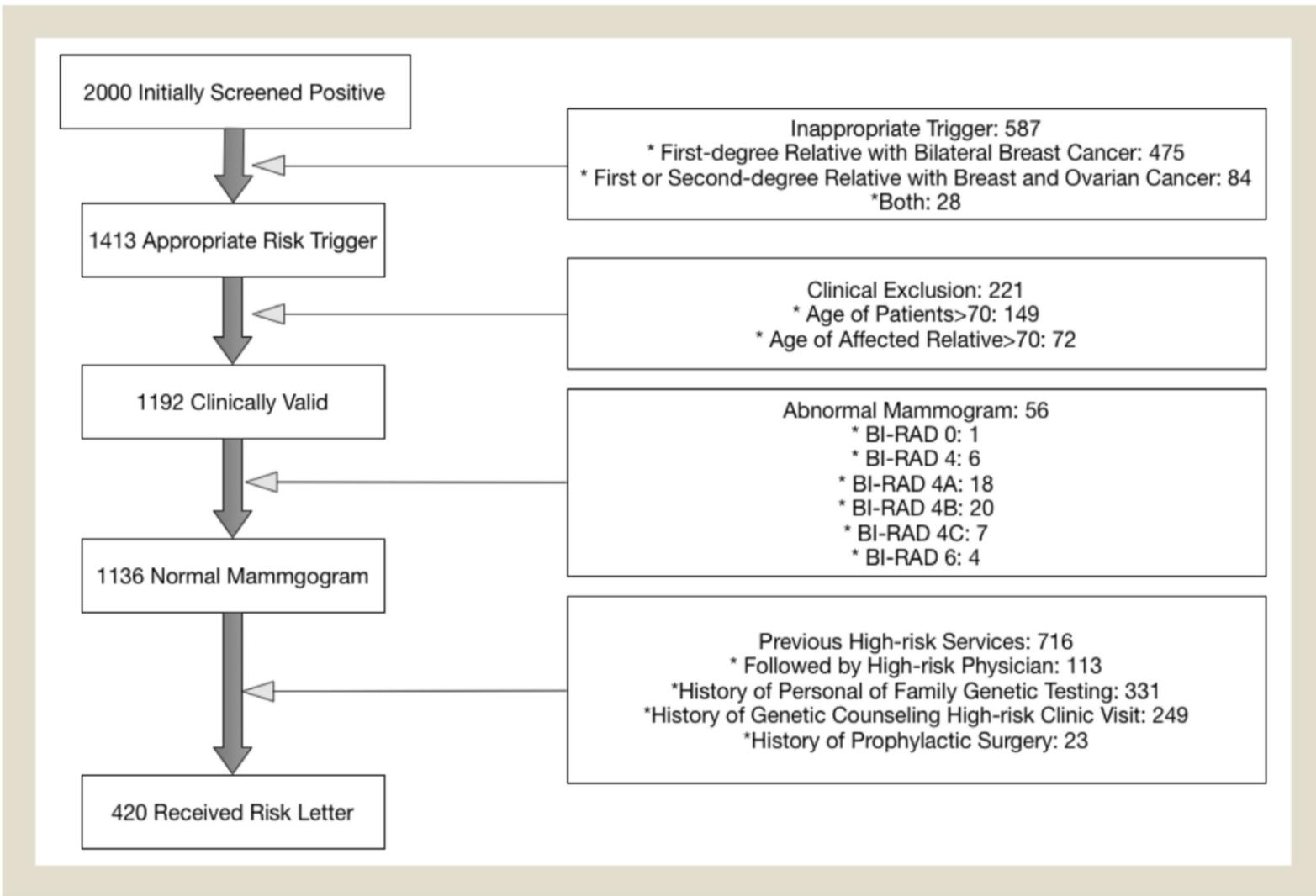
Breast Cancer Risk Assessment Program

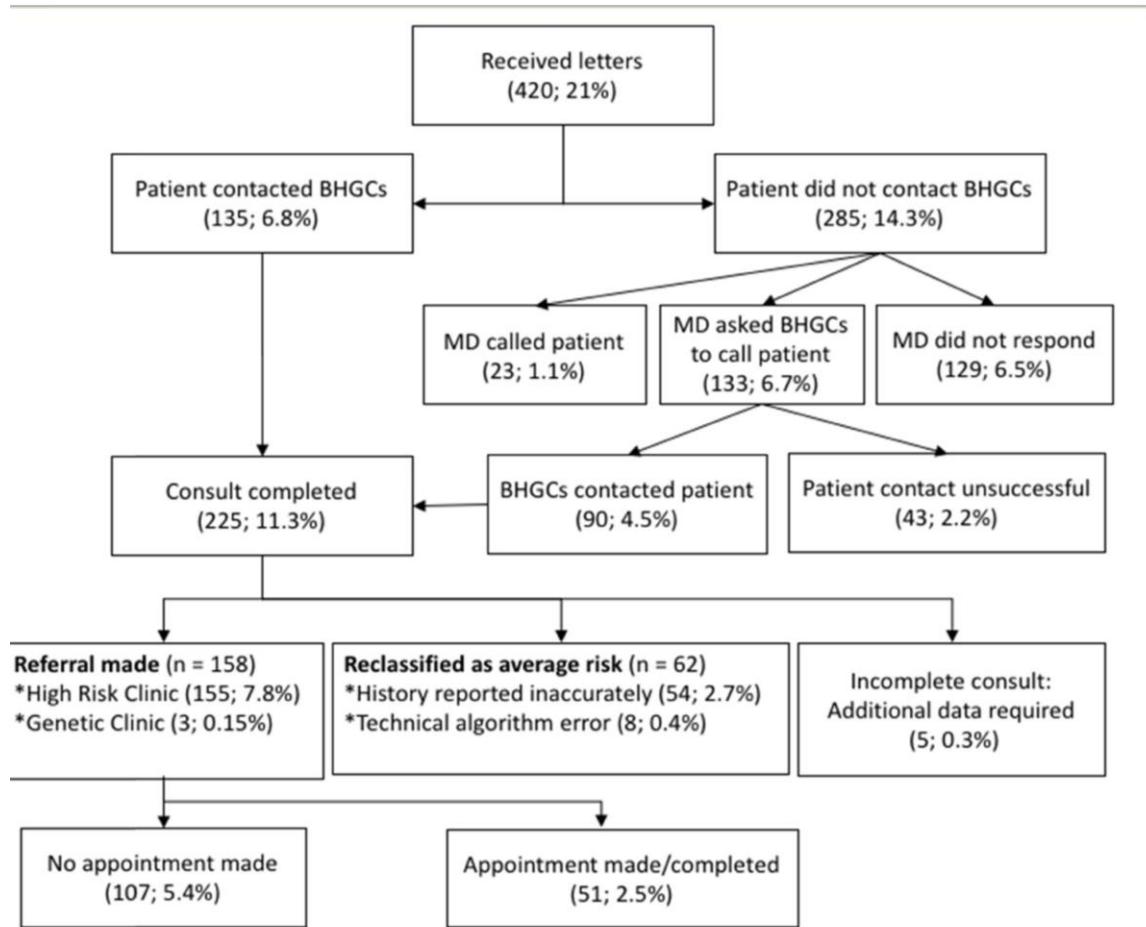
Figure 1 Process to Identify High-Risk Women and Breast Health Genetic Counselors (BHGCs) Intervention



BHGCs breast health genetic counselors
(USPSTF) US Preventive Service Task Force

Figure 2 Identification of Women at High Risk for Breast Cancer Eligible for Intervention Among a Population-Based Cohort





This study highlights the operational challenges and considerable resources required for a population-based, semiautomated approach to breast cancer risk assessment and communication.

ASK2ME™ All Syndromes Known to Man Evaluator™

[CLICK HERE TO TRY THE CALCULATOR](#)

[DOWNLOAD OUR EBOOK HERE](#)

Computations are provided by the Risk Web Service developed jointly by the [Hughes Lab](#) at Massachusetts General Hospital and the [Bayes Mendel Lab](#) at the Dana Farber Cancer Institute. This website is a work in progress. Please be sure to check this website often as risk estimates are frequently updated.

ASK2ME™

Calculate the risk of cancers associated with gene mutations. Enter the age, the gene with a deleterious mutation, prior cancer history, and any prophylactic surgery. The results will best approximate the risk we have found in the literature.

RESOURCES

- [Find information about panel testing](#)
- [Download our eBook on cancer susceptibility genes](#)
- [Download our publication describing how this website was created](#)

WHO WE ARE

The [Bayes Mendel Lab](#) at the Dana-Farber Cancer Institute and the [Hughes Lab](#) at Massachusetts General Hospital jointly developed this tool.

The ASK2ME™ Website

The purpose of this website is to display a reasonable approximation of the risk of cancers over time for various hereditary cancer susceptibility genes using ASK2ME™ (All Syndromes Known to Man Evaluator™). Many cancer susceptibility genes are now being tested for, and the risk of cancer with pathogenic mutations in some of these genes is not yet well disseminated. We





RISK STRATIFICATION AND PERSONALIZED SCREENING



HEREDITARY



FAMILY CLUSTER





Review

Personalised screening: is it

F.J. Gilbert*, A. Selamoglu

Department of Radiology, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge CB2 0QQ, UK

By adopting a more strategic approach, it will be possible to identify women who are increased risk (>2.8% risk over the next 10 years) and also equally importantly identify those women at very low risk of breast cancer who perhaps are being offered screening inappropriately. Those individuals could be informed of their low risk and be given a choice of whether or not they attend for screening. It may even be possible to identify those women at most risk of developing the more aggressive breast cancers through SNP analysis.^{21,47–49}

Conclusion

There is clear evidence that the current screening population could be stratified according to risk with fairly robust modelling tools that include breast density and SNPs. Mammography alone is inappropriate for women with the densest category of breast tissue and even women with heterogeneously dense tissue may benefit from additional imaging. Where women fall into the high-risk category and have dense breasts there is justification for additional imaging either with ABUS, CESM, or ABB-MRI. Which of these techniques is most cost-effective requires investigation and trials of these techniques should report the type of additional tumours that are being found. Women in the lowest quintile of risk will develop so few cancers that the criteria for offering screening fails and these women should be allowed to choose to opt out with the proviso that their risk can be reassessed and they can opt back in at any time. The holy grail of any national screening programme is to use the most effective investigation to find cancers at a stage where intervention improves survival and to avoid labelling women with a disease that would never have caused them any harm.

Prophylaktische OP



Leitlinie zur Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Hochrisikopatientinnen, insbesondere bei Frauen aus HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) Familien

Christian F. Singer, Muy-Kheng Tea, Gunda Pristauz, Michael Hubalek, Christine Rappaport, Christopher Riedl, Thomas Helbich

Eingegangen: 8. Dezember 2011 / Angenommen: 19. April 2012
© Springer-Verlag Wien 2012

Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in high risk patients, particularly in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families

Summary The Austrian guideline for prevention and early detection of breast and ovarian cancer in high risk patients—particularly in women from hereditary breast and ovarian cancer families—were established with particular consideration of the most recent position paper of the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) by the authors mentioned above. The guideline is aimed at facilitating and standardizing the care and early detection strategies in women with an elevated life time risk for breast and ovarian cancer.

Keywords: BRCA, Hereditary breast and ovarian cancer, Breast cancer early detection, Guideline

C. F. Singer, M.D. (✉) · M. K. Tea, MD · C. Rappaport, MS
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
MUW/AKH Wien, Österreich
E-Mail: christian.singer@meduniwien.ac.at

G. Pristauz, MD
Universitätsfrauenklinik Graz, Abt. für Gynäkologie,
Graz, Österreich

M. Hubalek, MD
Universitätsfrauenklinik Innsbruck,
Brustgesundheitszentrum Tirol, Tirol, Österreich

C. Riedl, MD · T. Helbich, MD, MBA
Universitätsklinik für Radiodiagnostik,
MUW/AKH Wien, Wien, Österreich

Zusammenfassung Die vorliegende österreichische Leitlinie zur Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Hochrisikopatientinnen – insbesondere bei Frauen aus HBOC-Familien – wurde unter der besonderen Berücksichtigung des aktuellen EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) Positionspapiers von oben angeführten Experten gemeinsam erstellt. Die Leitlinie soll die Betreuung von Frauen mit einem erhöhtem Lebenszeitrisiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs standardisieren und vereinfachen.

Schlüsselwörter: BRCA, Hereditärer Brustkrebs, Früherkennung, Prophylaktische Operationen

Begriffsbestimmung

Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) Familie

Familien mit mehreren Fällen von Brust- und/oder Eierstockkrebs werden unter dem Begriff HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer)-Familien zusammengefasst (→ vgl. Hochrisikopatientin).

Breast Cancer Genes (BRCA) 1 und 2

sind Tumorsuppressorgene, die eine wichtige Rolle bei der DNA Reparatur und bei intrazellulären Regulationsprozessen besitzen. Ist eines dieser Gene mutiert („krankheitsauslösend“), so ist das Risiko an Brust- bzw. Eierstockkrebs zu erkranken deutlich erhöht.

Prophylaktische Bilaterale Mastektomie (PBM)

Entfernung des Brustdrüsenorgans beidseits mit eventuell gleichzeitigem Brustaufbau zur Brustkrebsprophylaxe. Kann bei HBOC-Familien bzw. bei Frauen mit einer

Radiologie 2010 · 50:955–963
DOI 10.1007/s00117-010-2011-z
Online publiziert: 15. Oktober 2010
© Springer-Verlag 2010

Leitthema: Mammadiagnostik

C.C. Riedl · L. Ponhold · R. Gruber · K. Pinker · T.H. Helbich
Abteilung für Allgemeine Radiologie und Kinderradiologie,
Division für Molekulare und Gender-Bildgebung,
Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien

Neues zum Hochrisiko-mammascreeing

Unter den möglichen Formen des Mammakarzinoms sind jene 5–10% der Fälle hervorzuheben, die aufgrund einer genetischen Disposition entstehen. Sie treten mit bis zu 85% Lebenszeitrisiko mit hoher Wahrscheinlichkeit auf, dabei oft in jungem Alter, und zeigen häufig ein aggressives Wachstum. Ein intensives, aber wenig belastendes Mammascreeing ist notwendig, die diagnostische Sicherheit des Radiologen von höchster Relevanz. Der vorliegende Artikel beschreibt die neuesten Erkenntnisse über Selektionskriterien, Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Modalitäten sowie phänotypischen Charakteristika des familiären Brustkrebses.

Ursächlich für eine genetische Vorbelastung werden Defekte im Bereich der BRCA-Gene sowie andere, teilweise noch nicht identifizierte Gendefekte angenommen. Das kumulative Risiko dieser prädisponierten Frauen, an Brustkrebs zu erkranken, beträgt bis zu 85%. Die Hälfte der BRCA-Mutationsträgerinnen erkrankt bereits vor dem 50. Lebensjahr [4]. Diese hohe Prävalenz und das junge Erkrankungsalter machen ein intensives und frühzeitig beginnendes Screening notwendig [11, 12, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 26, 27, 29]. Durch zunehmende Aufklärung sowohl der Ärzte als auch der Bevölkerung über familiäre Risikofaktoren steigt die Anzahl an Hochrisikopatientinnen und die damit verbundenen Screeninguntersuchungen kontinuierlich.

Einschlusskriterien für ein Hochrisikomammascreeing

Ein Internationales Expertenforum empfiehlt den Einschluss in ein Hochrisikomammascreeing von BRCA-Mutationsträgerinnen, Frauen mit Li-Fraumeni-, Cowden- und Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndromen, derer Verwandte 1. Grades, Frauen mit einem Lebenszeitrisiko >20%, basierend auf BRCAPRO, oder anderen, auf der Familienanamnese basierenden Berechnungsmodellen sowie Frauen mit einem Zustand nach Mantelfeldbestrahlung vor dem 30. Lebensjahr [22]. Keine ausreichenden Beweise existieren für eine Empfehlung für Frauen mit einem Lebenszeitrisiko zwischen 15–

20%, Frauen mit lobulären In-situ-Karzinomen oder atypischen duktalem Hyperplasien, heterogenem oder extrem dichtem Drüsengewebe in der Mammographie oder einem Zustand nach Mammakarzinom. Eine negative Empfehlung wird für Frauen mit einem Lebenszeitrisiko bis 15% ausgesprochen. Ein Karzinom in der Eigenanamnese stellt keine Kontraindikation dar. Als Voraussetzung für eine professionelle Risikoabschätzung werden bzgl. der Familienanamnese in Deutschland und Österreich die in **Tab. 1** aufgeführten Kriterien angewendet. Das effektive Brust-

Unterstützt durch den Jubiläums-Fonds der Österreichischen Nationalbank, Projekt-Nr. 10866 und 13581

Tab. 1 Selektionskriterien für eine intensivste Brustkrebsfrüherkennung in Österreich und Deutschland

Österreich	Deutschland
In einer Linie der Familie (mütterliche oder väterliche Seite) mindestens	
3 Verwandte mit Mammakarzinom vor dem 60. Lebensjahr	3 Verwandte 1. oder 2. Grades mit Mammakarzinom vor dem 60. Lebensjahr
2 Verwandte mit Mammakarzinom vor dem 50. Lebensjahr	2 Verwandte mit Mammakarzinom vor dem 50. Lebensjahr
Eine Verwandte mit Mammakarzinom vor dem 35. Lebensjahr	Eine Verwandte 1. Grades mit Mammakarzinom vor dem 35. Lebensjahr
Eine Verwandte mit Mammakarzinom vor dem 50. Lebensjahr + eine Verwandte mit Ovarialkarzinom jeglichen Alters	2 Verwandte 1. Grades mit Mamma- und/oder Ovarialkarzinom vor dem 50. Lebensjahr
2 Verwandte mit Ovarialkarzinom jeglichen Alters	Eine Verwandte 1. Grades mit Ovarialkarzinom vor dem 40. Lebensjahr
	Eine Verwandte 1. Grades mit beidseitigem Mammakarzinom vor dem 50. Lebensjahr
	Eine Verwandte 1. Grades mit Mamma- und Ovarialkarzinom
Ein männlicher + eine weibliche Verwandte mit Mammakarzinom jeglichen Alters	Ein männlicher Verwandter 1. Grades mit Mammakarzinom jeglichen Alters

Expert recommendations for screening in BRCA carriers

Cancers 2018, 10, 477

3 of 11

Table 1. Expert recommendations for screening *BRCA* mutation carriers for breast cancer.

Organization	Annual MRI	Annual Mammography	Screening Ultrasound	Other
NCCN [18] 2018 (U.S.)	Aged 25–75	(with consideration of tomosynthesis) Aged 30–75 Aged 25-75 if MRI not possible	Not recommended	Breast awareness aged 18+ Semi-annual CBE aged 25+
NICE [17] 2017 (U.K.)	Aged 30–49 Aged 50–69 only if mammo-graphically dense breasts	Aged 40–69	Aged 30–49 if MRI not possible	Breast awareness
ESMO [19] 2016 (Europe)	Aged 25+	Aged 30+	Aged 25+ if MRI not possible	Breast awareness Semi-annual CBE aged 25+
CCO [20] 2018 (Canada)	Aged 30–69	Aged 30+	Aged 30–69 if MRI not possible	Breast Awareness

CBE: clinical breast examination.

Screening-Modalitäten bei Hochrisikopopulation



Triple-Modality Screening Trial for Familial Breast Cancer Underlines the Importance of Magnetic Resonance Imaging and Questions the Role of Mammography and Ultrasound Regardless of Patient Mutation Status, Age, and Breast Density

Christopher C. Riedl, Nikolaus Luft, Clemens Bernhart, Michael Weber, Maria Bernathova, Muy-Kheng M. Tea, Margaretha Rudas, Christian F. Singer, and Thomas H. Helbich

All authors: Medical University of Vienna, Vienna, Austria; and Christopher C. Riedl, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

Published online ahead of print at www.jco.org on February 23, 2015.

A B S T R A C T

Purpose

To evaluate the breast cancer screening efficacy of mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging (MRI) in a high-risk population and in various population subgroups.

Table 1. Mutation Characteristics of 559 Women Under Surveillance Because of a High Risk for Breast Cancer

Mutation Status	Patients		Age (years)		
	No.	%	Range	Median	Mean
Total	559		22-83	42	50
<i>BRCA1/2</i> positive	156	28	22-80	39	41
<i>BRCA1</i>	115	21	22-80	38	41
<i>BRCA2</i>	41	7	23-76	40	42
No <i>BRCA</i> mutation	297	53	23-83	42	43
Unclassified variant	184	33	23-67	42	43
Wild type	113	20	23-83	43	44
Incomplete genetic records	106	19	23-74	42	42

- N (cancers) = 40
- N (screening rounds) = 1,365
- **No cancer was detected by ultrasound alone!**
- 2 cancers (5%) were detected with mammography only
- 18 cancers (45%) were detected with MRI only.

Anfang und Intervalle

- Früherer Start je nach Anamnese, z.B. bei Mutationen BRCA ab dem 25.Lj.,(TP53 ab dem 20. Lj)
- Keine Altersgrenze
- Jährlich

Mammographie

Nachteile bei BRCA ½ :

- Strahlenempfindlichkeit ↑
 - Lebenszeit-Strahlenbelastung ↑
 - Hohe Brustdichte ↓ Sensitivität
-
- MG sollten bei Mutationsträgerinnen bis zum 34. Lebensjahr aufgrund der erhöhten Strahlensensibilität des Brustgewebes vermieden werden!



MG vs Tomosynthese

- N=19560 (randomized)
- **DR 8.6/1000 vs 4.5/1000**
- RR was 3.5% in the two arms
- PPV almost doubled (24.1% vs 13.0%)
- FP 30/1000 to 27/1000
- gain for G1, G2 cancers but not for G3
- **dose 2.3 times higher than that in the control arm**
- reading time of DBT was about 70% longer than that of DM.

Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial

Pierpaolo Pattacini, MD • Andrea Nitrosi, MMP • Paolo Giorgi Rossi, PhD • Valentina Iotti, MD • Vladimiro Ginocchi, MD • Sara Ravaioli, MD • Rita Vacondio, MD • Luca Braglia, MSc • Silvio Cavuto, MSc • Cinzia Campari, MSc • for the RETomo Working Group

From the Radiology Unit (P.P., V.I., V.G., S.R., R.V.), Medical Physics Unit (A.N.), Epidemiology Unit (P.G.R.), Scientific Directorate (L.B., S.C.), and Screening Coordinating Centre (C.C.), AUSL Reggio Emilia, IRCCS, Via Amendola 2, Reggio Emilia 42122, Italy. Received September 24, 2017; revision requested November 8; revision received January 24, 2018; accepted January 24. **Address correspondence to** P.G.R. (e-mail: mailto:paolo.giorgirossi@aui.r.e.it).

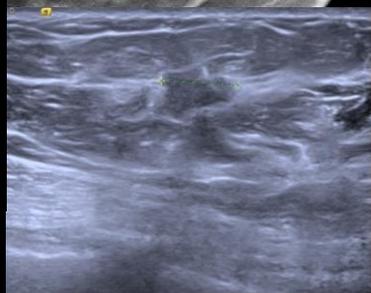
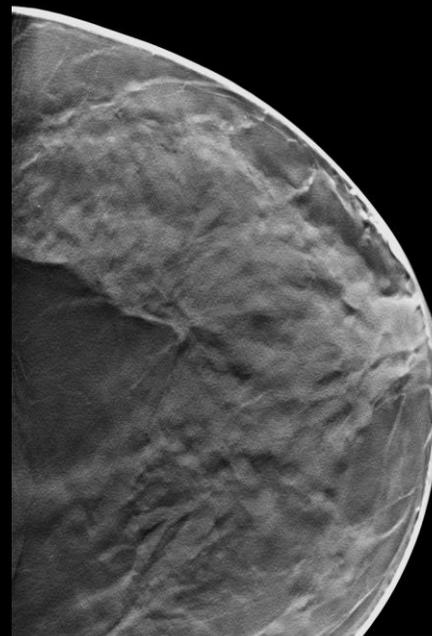
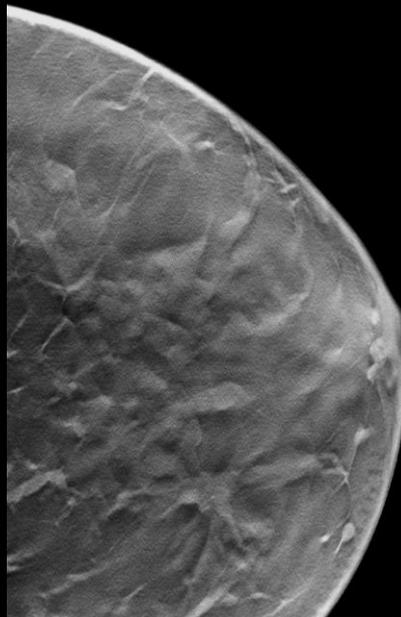
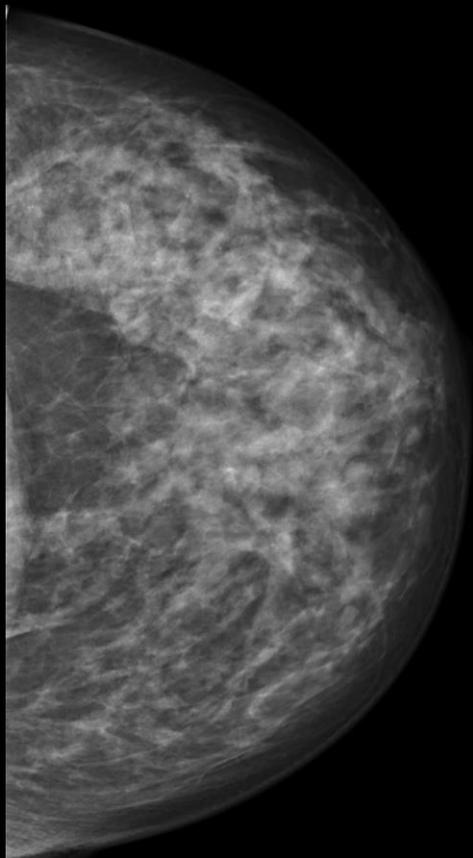
Supported in part by the Emilia-Romagna Regional Health Authority (Bando Modernizzazione 2012). Supported by the institutional funds of the Azienda Unità Sanitaria locale Reggio Emilia and the Arcispedale S. Maria Nuova, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, and by GE Healthcare, which provided part of the breast tomosynthesis equipment.

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

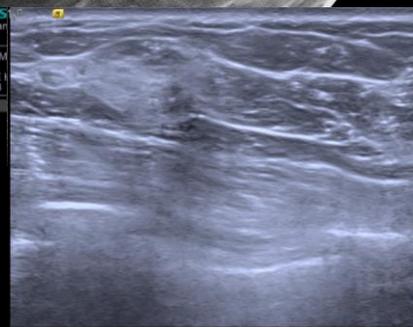
Radiology 2018; • 1–10 • <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172119> • Content code: **BR**



52 y



SIEMENS
18L6 HD / *Man
Allgemein
2D
ALLG / 16,00 M
0 dB / DB 75
Asc 2 / DTGE
Skala D / ST 3
D=11,9 mm



MRT oder Tomosynthese?

- Retrospective review
- 4418 screening breast MRI examinations:
- 2291 FFDM group
- 2127 DBT group
- Cancer detection yield with additional breast MRI?
- In women at high risk of BC screened with DBT, the supplemental CDR of MRI is similar to that of MRI after FFDM
- **Our findings suggest women at high risk of developing breast cancer continue to benefit from MRI surveillance in the era of DBT screening.**



Ultraschall

- Adding a single screening ultrasound to mammography will yield an additional 1.1 to 7.2 cancers per 1000 high-risk women, but it will also substantially
- increase the number of false positives.*

- Diese Steigerung der Detektionsrate wird jedoch durch den zusätzlichen Einsatz der MRT aufgehoben.



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.ejconline.com



EUSOMA
European Society of Breast
Cancer Specialists

Position Paper

Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group

Francesco Sardanelli ^{a,}, Carla Boetes ^b, Bettina Borisch ^c, Thomas Decker ^d,
Massimo Federico ^e, Fiona J. Gilbert ^f, Thomas Helbich ^g, Sylvia H. Heywang-Köbrunner ^h,*

- "Die Magnetresonanz-Mammographie (MRT), als sensitivste bildgebende Untersuchung für Hochrisikopatientinnen sollte in jedem Fall im Früherkennungsprogramm inkludiert werden."

Gadolinium deposits

Table 1

Widely Used Gadolinium-Based Contrast Agents in Korea, Including Names and Chemical Characteristics

Chemical Structure	Charges	Generic Name	Trade Name	Viscosity		Osmolarity (mOsm/KgH ₂ O)	Kinetic Stability (T _{1/2} at pH 1.0)	Stability Constant (K _{Therm})
				37°C (cP or mPa's)	Relaxivity (1.5 (3T))			
Linear	Non-ionic	Gadodiamide	Omniscan (GE Healthcare AS)	1.4	4.3 (4)	789	< 5 s at 25°C	1
	Ionic	Gadopentetate dimeglumine	Magnevist (Bayer AG)	2.9	4.1 (3.7)	196	< 5 s at 25°C	2
		Gadobenate dimeglumine	MultiHance (Bracco Imaging S.p.A.)	5.3	6.3 (5.5)	1970	< 5 s at 25°C	2
		Gadoxetate disodium	Primovist (Bayer AG)	1.19	6.9 (6.2)	688	< 5 s at 25°C	2
Macrocyclic	Non-ionic	Gadoteridol	ProHance (Bracco Imaging S.p.A.)	1.3	4.1 (3.7)	630	2.0 h at 37°C	2
		Gadobutrol	Gadovist (Bayer AG)	4.96	5.2 (5)	1603	7.9 h at 37°C	2
	Ionic	Gadoterate meglumine	Dotarem (Guerbet)	2.4	3.6 (3.5)	1350	26.4 h at 37°C	2

[Open in a separate window](#)

Modified from tables of references (108–112). K_{Cond} = conditional stability constant at physiological pH, K_{Therm} = thermodynamic stability constant, T_{1/2} = half-life time

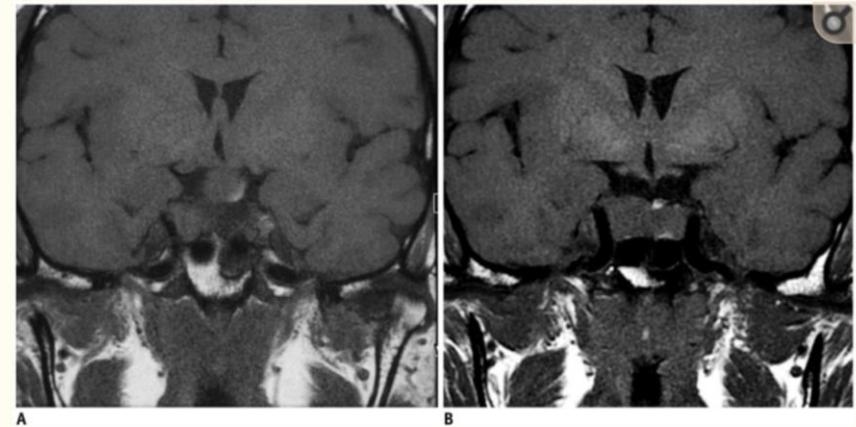


Fig. 1

Unenhanced coronal T1-turbo spin-echo images of basal ganglia in patient before (A) and after (B) five administrations of gadodiamide, showing signal-intensity increase in globus pallidus.

CONCLUSION

Go to:

In summary, linear GBCAs were found to be almost exclusively responsible for the brain accumulation of gadolinium after repeated injections, as evidenced by T1 hyperintensity. Furthermore, the most recent animal studies have also documented the brain accumulation of gadolinium from macrocyclic agents, albeit at very low levels. The dechelation of free gadolinium from unstable GBCAs, transmetallation, active metal transporters in cell membranes, and the glymphatic system as an alternative access route to the brain may have roles in the underlying mechanisms of gadolinium accumulation. Linear GBCAs are considered to be less stable than macrocyclic GBCAs; therefore, they have a greater chance of brain deposition. Despite a lack of clinical evidence on the neurologic effects of gadolinium deposition, a careful approach to the use of GBCAs in clinical practice is advisable until further evidence is discovered.

Brust MRT

- **Wer?**
- Hochrisiko mit Risiko über 25 % für BK
 - Patientinnen Selektion durch spezialisierten Facharzt
„Genetische Beratung“
 - Aufklärung über Nutzen und Risiko sowie Alternativen
- Beginn ab dem 25-30. Lj
- z.B. bei Mutationen (BRCA ab dem 25.Lj., TP-53 ab dem 20. Lj)
- **MRT 3 Monate vor BPM**

Brust MRT

Wo?

- Screening der Hochrisikopopulation ausschließlich in akkreditierten Brustzentren
- Qualitätssicherung mit periodischen Audits: ↑Sensitivität, ↓Bx, ↓Intervall-CA, Einberufungen <10%

Brust MRT

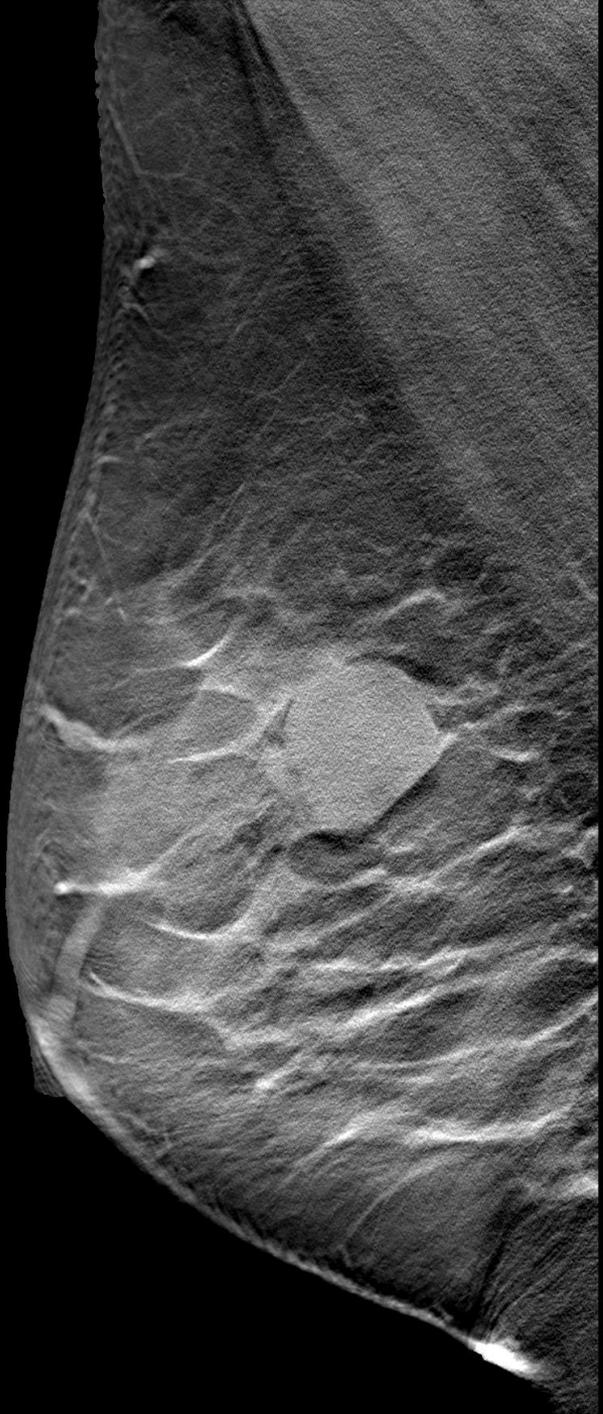
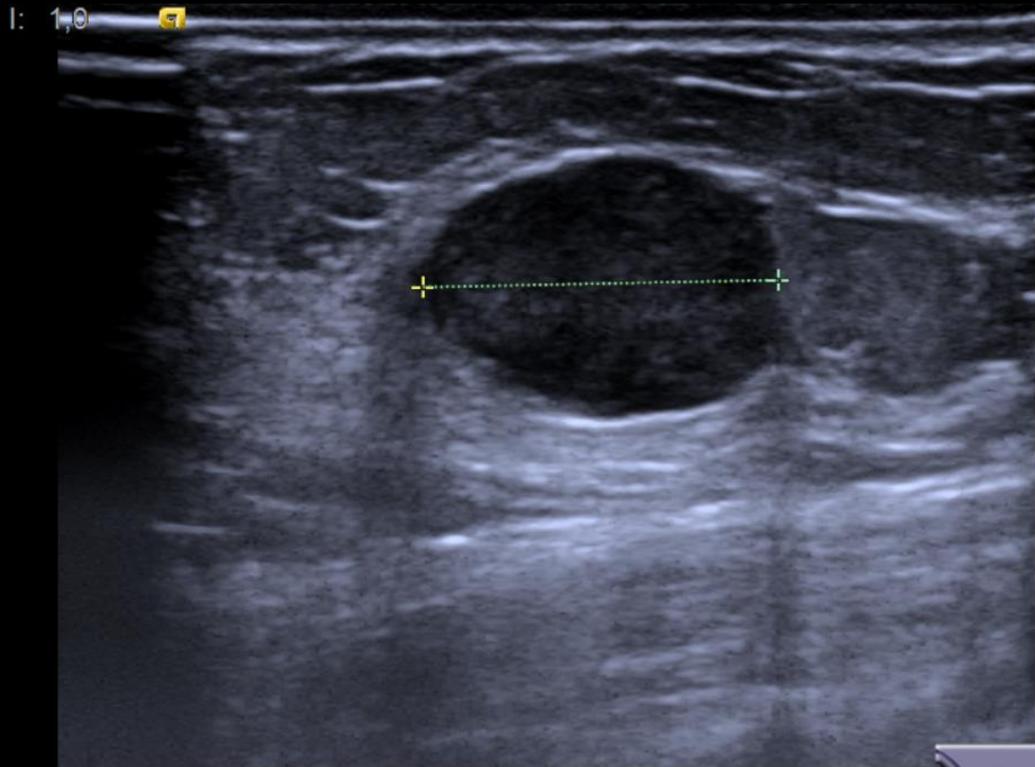
Phänotypische Eigenheiten BK in BRCA 1

- Häufig high grade, wenige assoziiert mit DCIS
- Häufig Rezeptor negative (Tripple negativ), Prognose ist schlecht (Responder?)
- Mammographisch zeigen sich größer als Karzinome in der normalen Population
- MRT als Focus/ Non-mass unter 5 mm (cave ! MRT gezielten Biopsie) oder „fibroadenoma like lesion“
- MRT oft falsch positiv (hochrisiko Brust mit starker Hintergrundanreicherung)

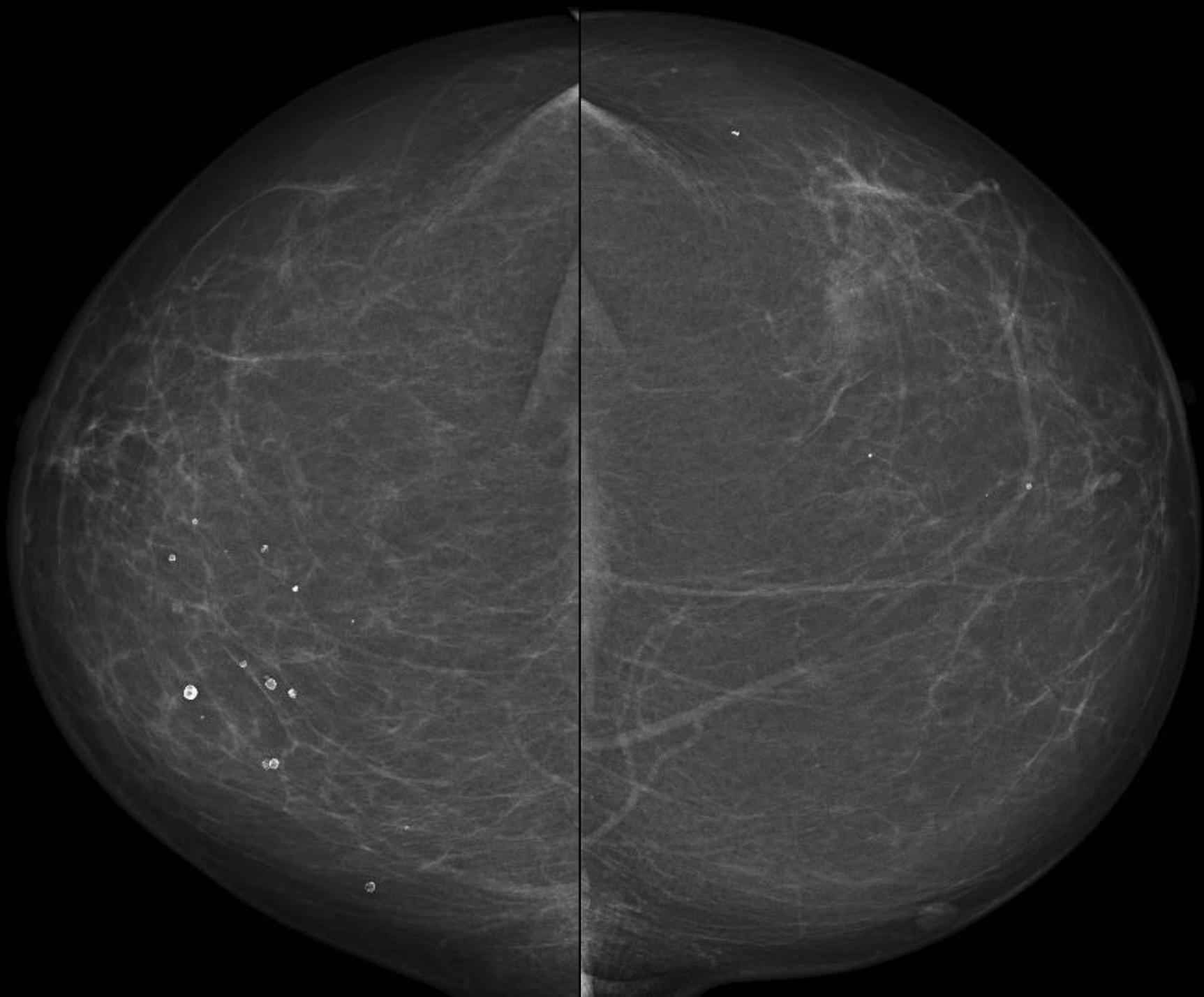
Brust MRT

Phänotypische Eigenheiten BK in BRCA 2

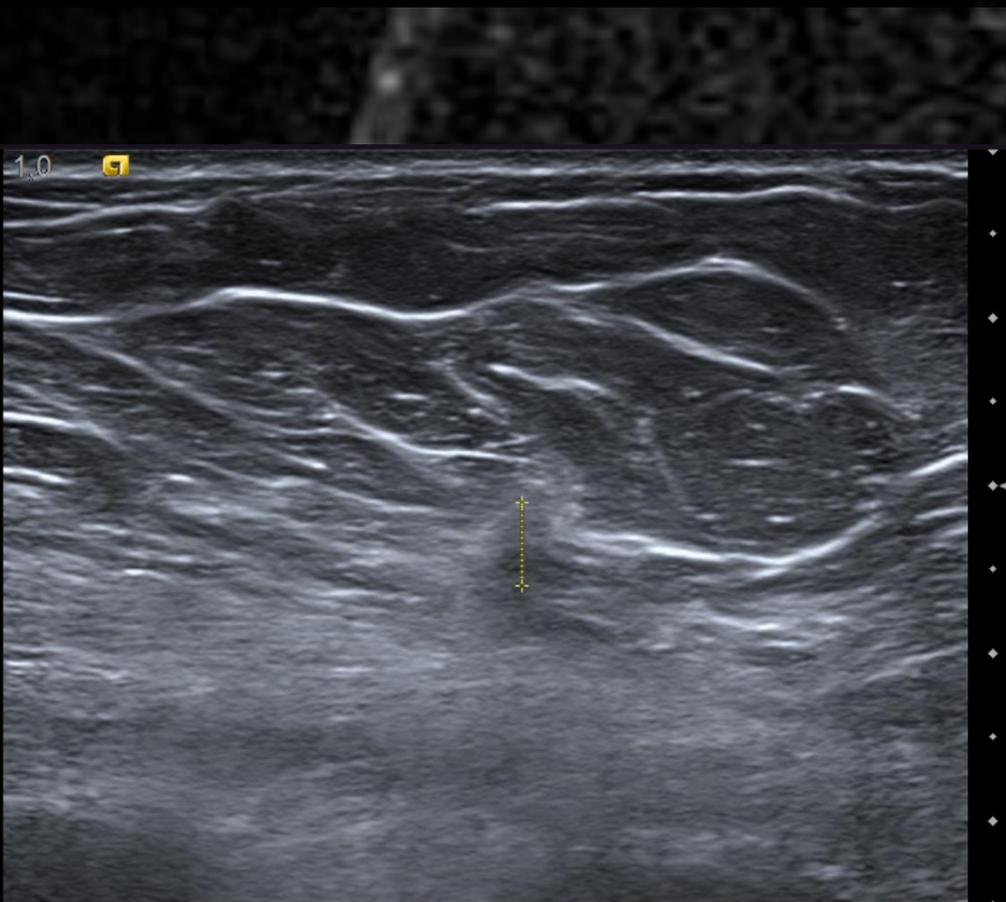
- Ähnlich wie sporadische Karzinome
- Häufig assoziiert mit DCIS (Kalk in der MG!!!)



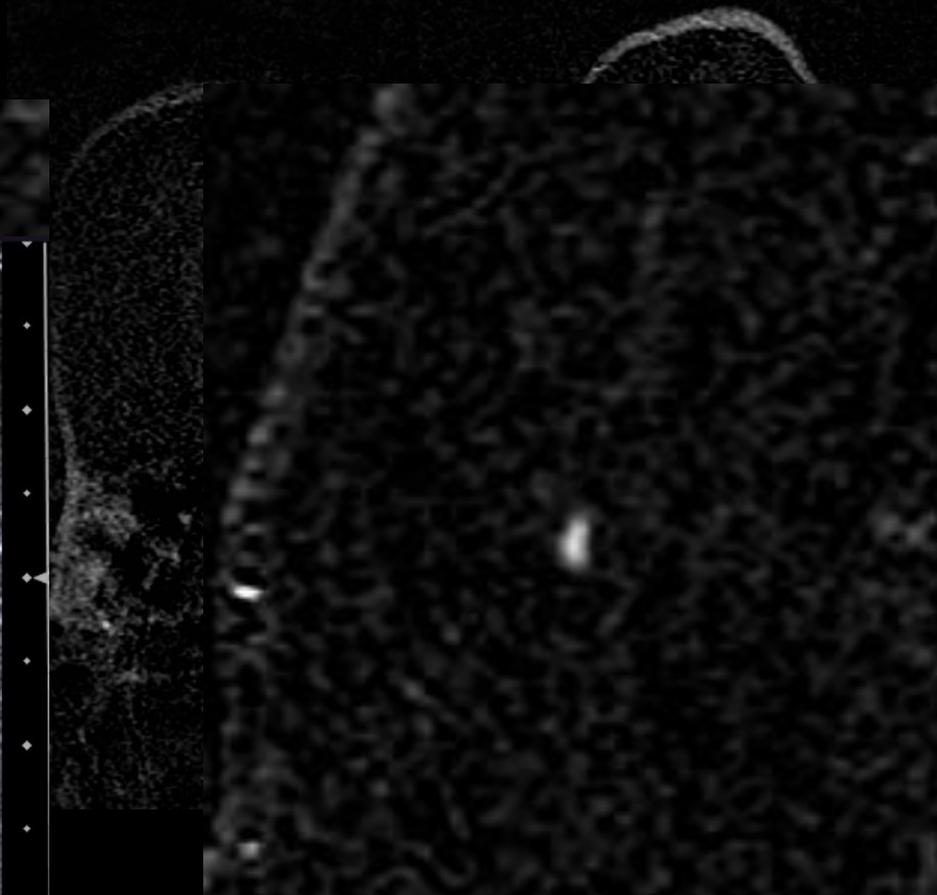
TNBC



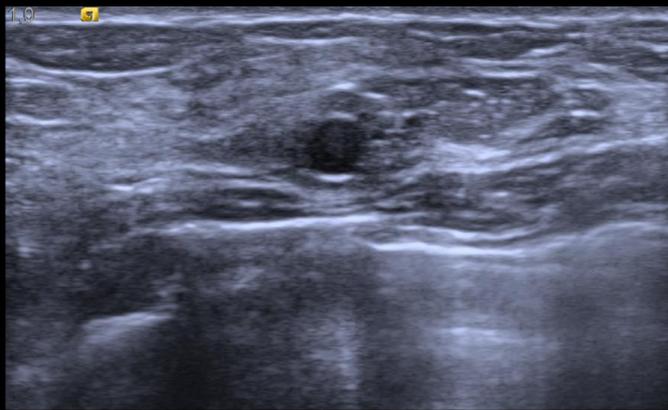
1. Screening Round



2. Screening Round

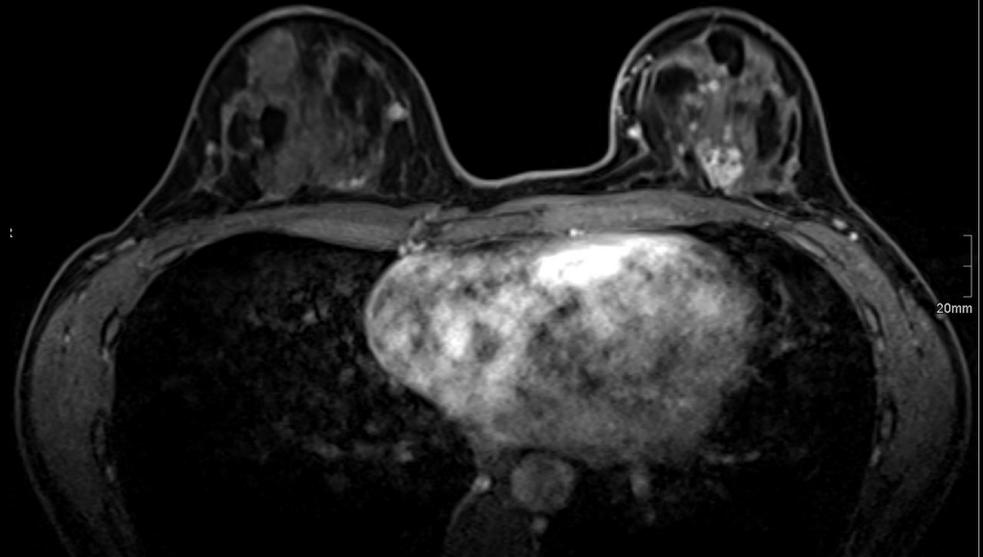


38 y



44B/Sek. 3.5c

Fr 268



Apokrinne Zyste

Abt für Frauenheilkunde

Abt für Radiologie

Ambulanz für Familiären
Brust- und Eierstockkrebs

MRT und MG

Befundbesprechung

Befund

BIRADS 1/2

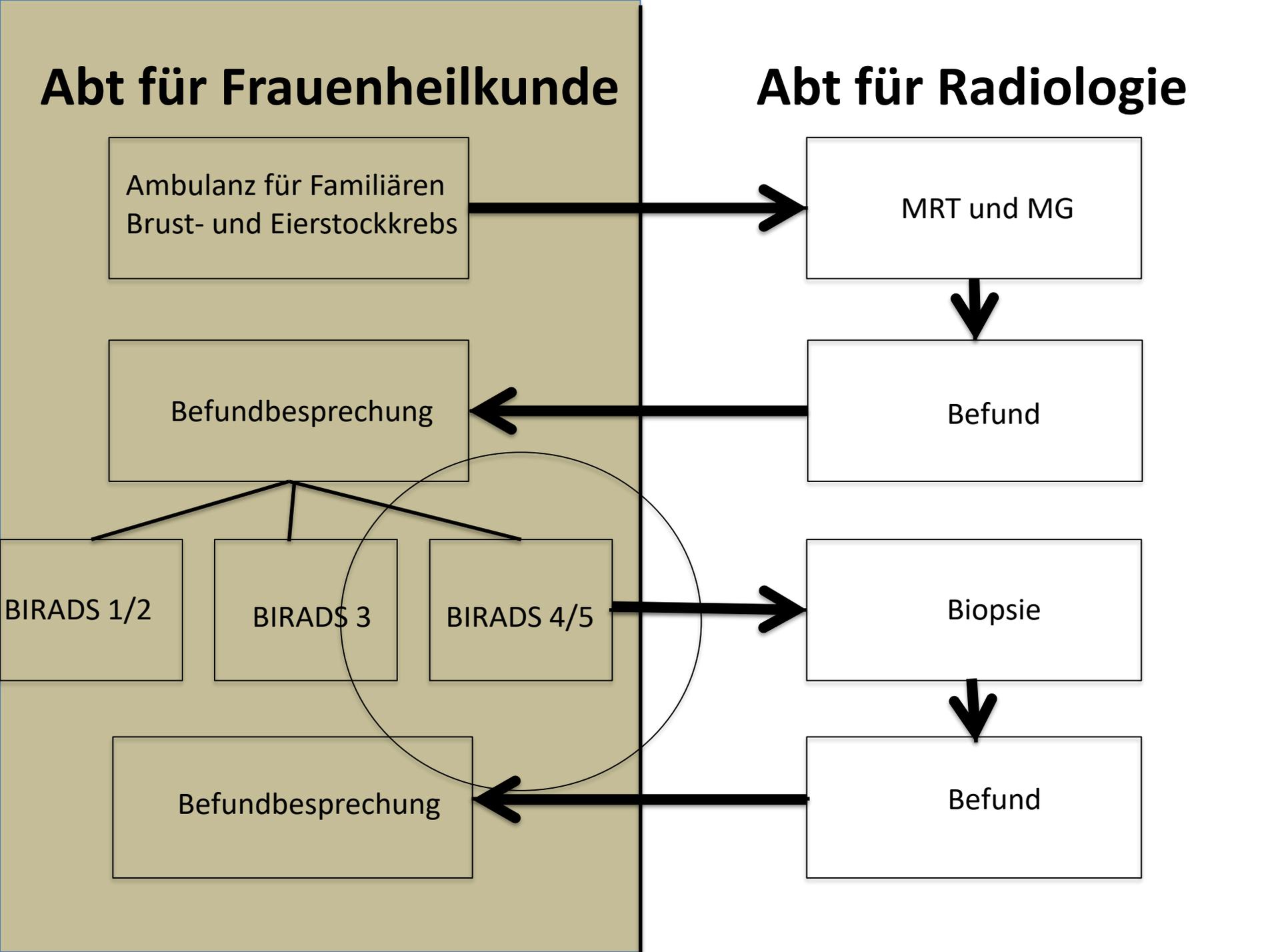
BIRADS 3

BIRADS 4/5

Biopsie

Befundbesprechung

Befund

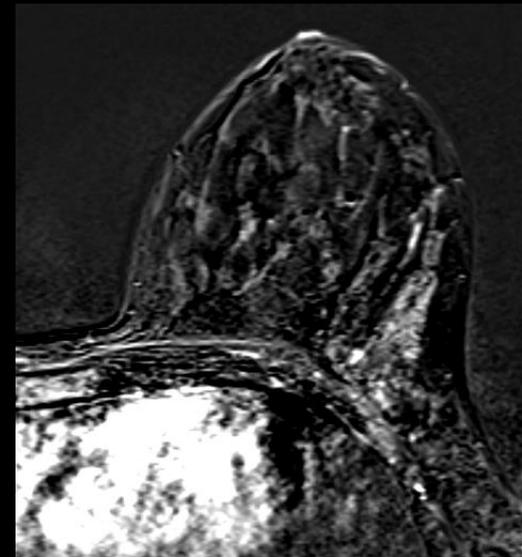
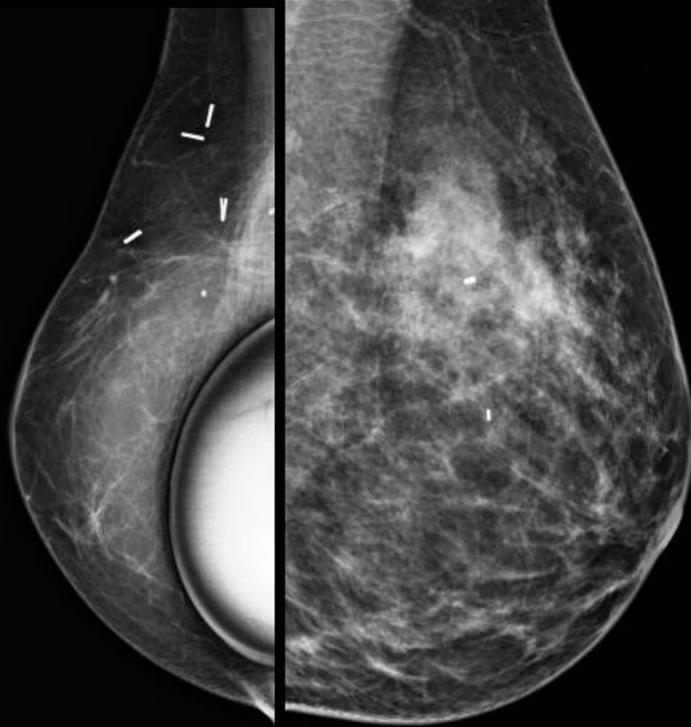
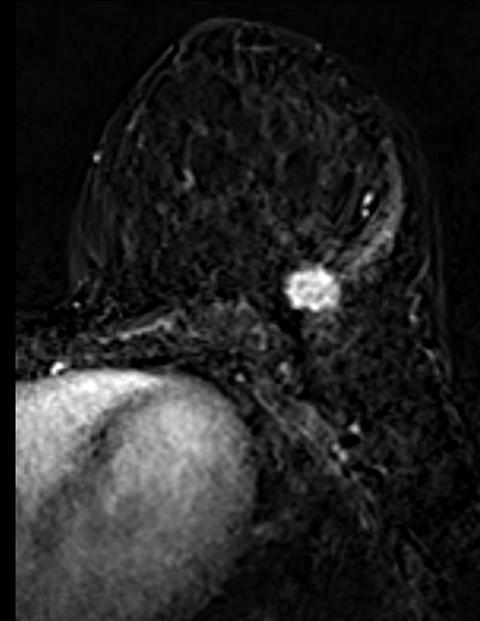
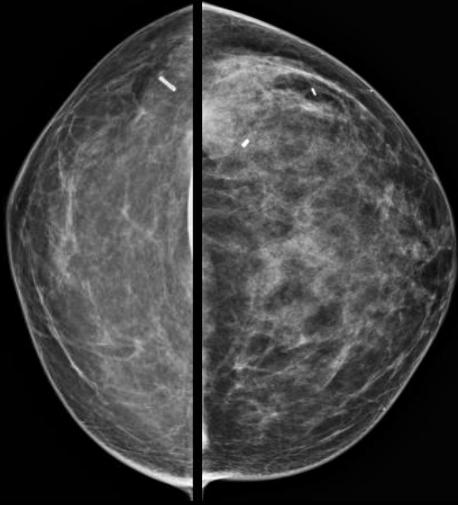


Hochrisiko Screening im AKH

- 1999 Start (Excel Datenbank)
- 2018 Daten in Wissenschaft Datenbank in RDA
- Genetische Daten aus Datenschutzgründen in einer separaten Datenbank gespeichert
- $N > 1000$
- Projekte:
- Auswertung von 10 Jahren (Abgleich mit Sterberegister,...)

Future of screening

- Einsatz der Künstlichen Intelligenz in **Risikobewertung**
- Einsatz der Künstlichen Intelligenz in der **Detektion von Brustkrebs in hochrisiko Population**



Fazit

- Professionelle Risikobewertung wichtig!
- Spätestes ab dem 30. Lebensjahr jährlich MRT-Untersuchungen
- BRCA ½ ab 25 LJ
- Erst frühestens ab dem 35. Lebensjahr jährliche Mammographien
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit wichtig!

Prophylaktische bilaterale Mastektomie

Assoc.Prof.PD Dr. Daphne Gschwantler-Kaulich

Universitätsfrauenklinik Wien

Abteilung für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie/Senologie

Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

Über wen sprechen wir?

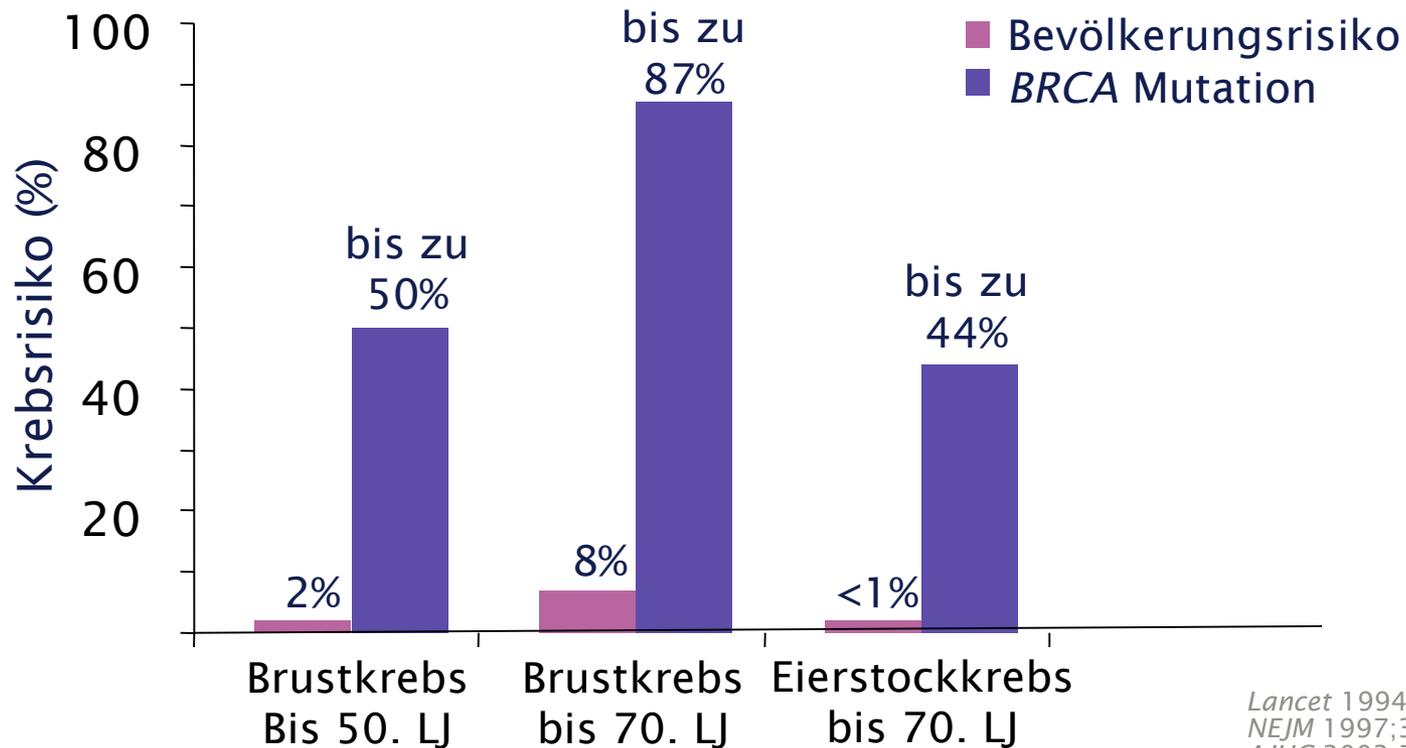
- nachgewiesene BRCA 1/2 Keimbahnmutationsträgerin
 - gesund
 - an Mamma-Ca erkrankt
- Non-BRCA Mutationsträgerin
- gesunde Frau mit pos FA, nicht getestet
- Mamma-Ca Pat ohne Mutation mit Wunsch einer CPM

PBM bei BRCA 1/2 Mutation

Risikoreduzierende Mastektomie

BRCA1/2 Keimbahnmutation

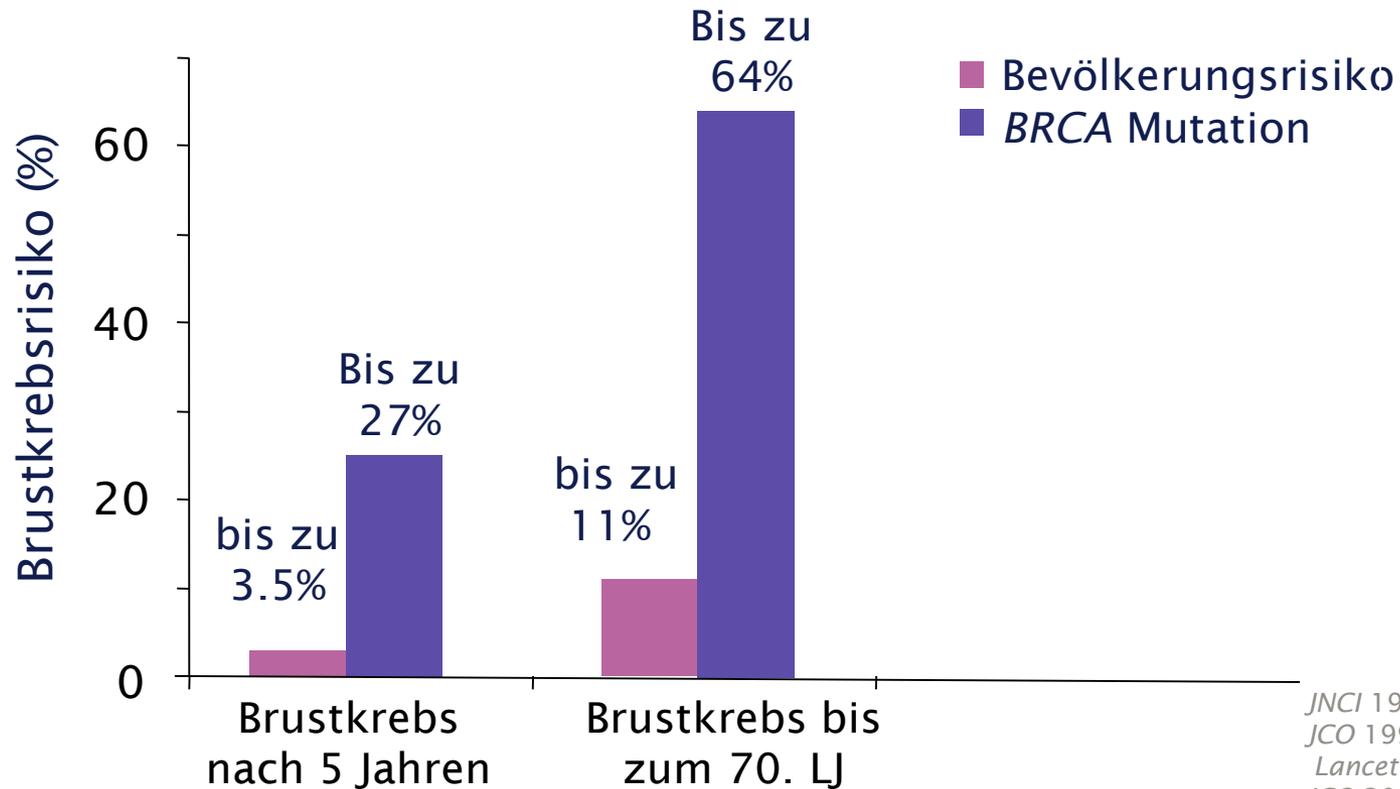
Erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs



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

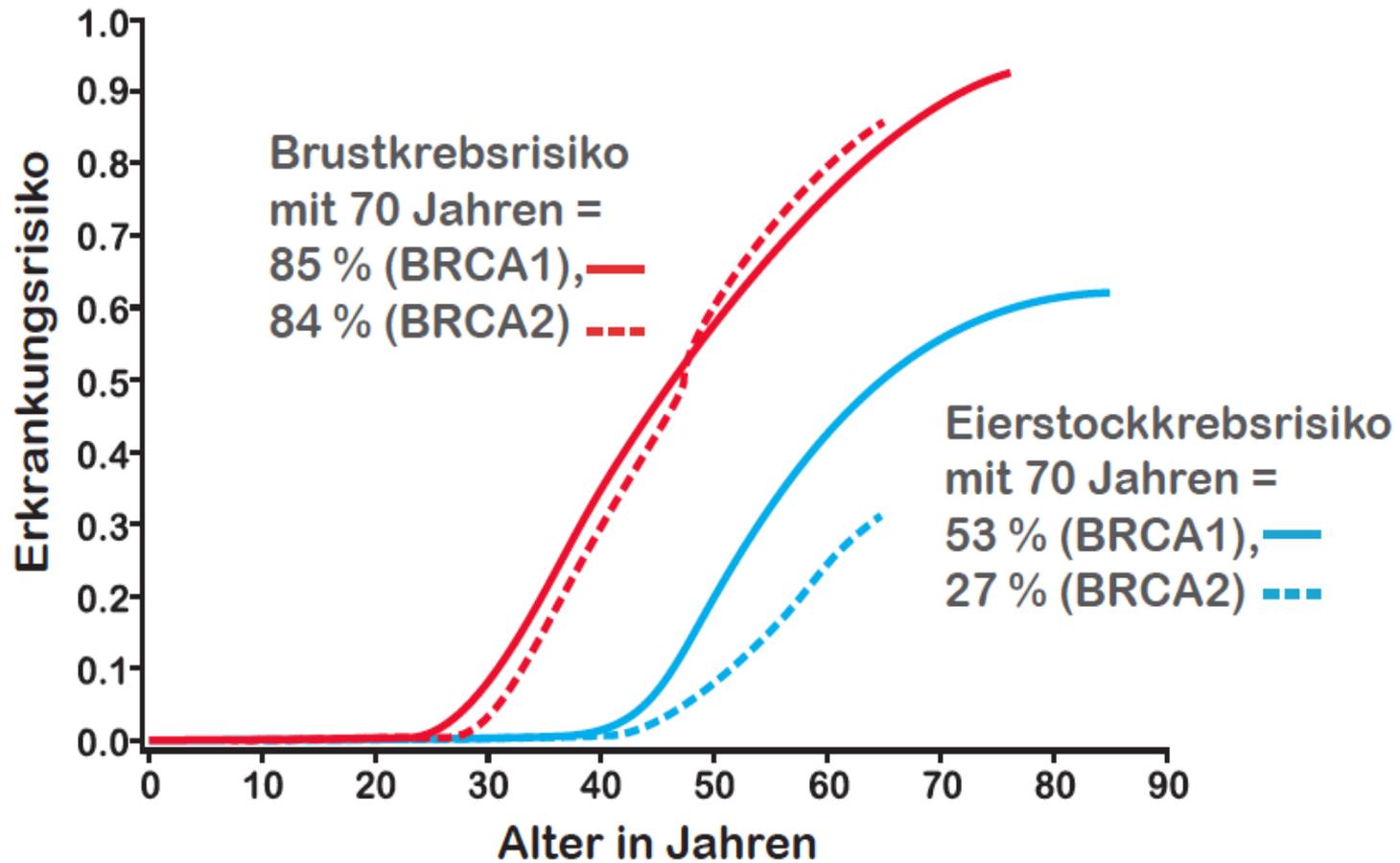
BRCA1/2 Keimbahnmutation

Erhöhtes Risiko für Zweitkarzinom



JNCI 1999;15:1310-6
JCO 1998;16:2417-25
Lancet 1998;351:316-21
JCO 2004;22:2328-35
Lancet 1994;3343:692-5

BRCA1 and 2 Mutation



BRCA1/2 Keimbahnmutation

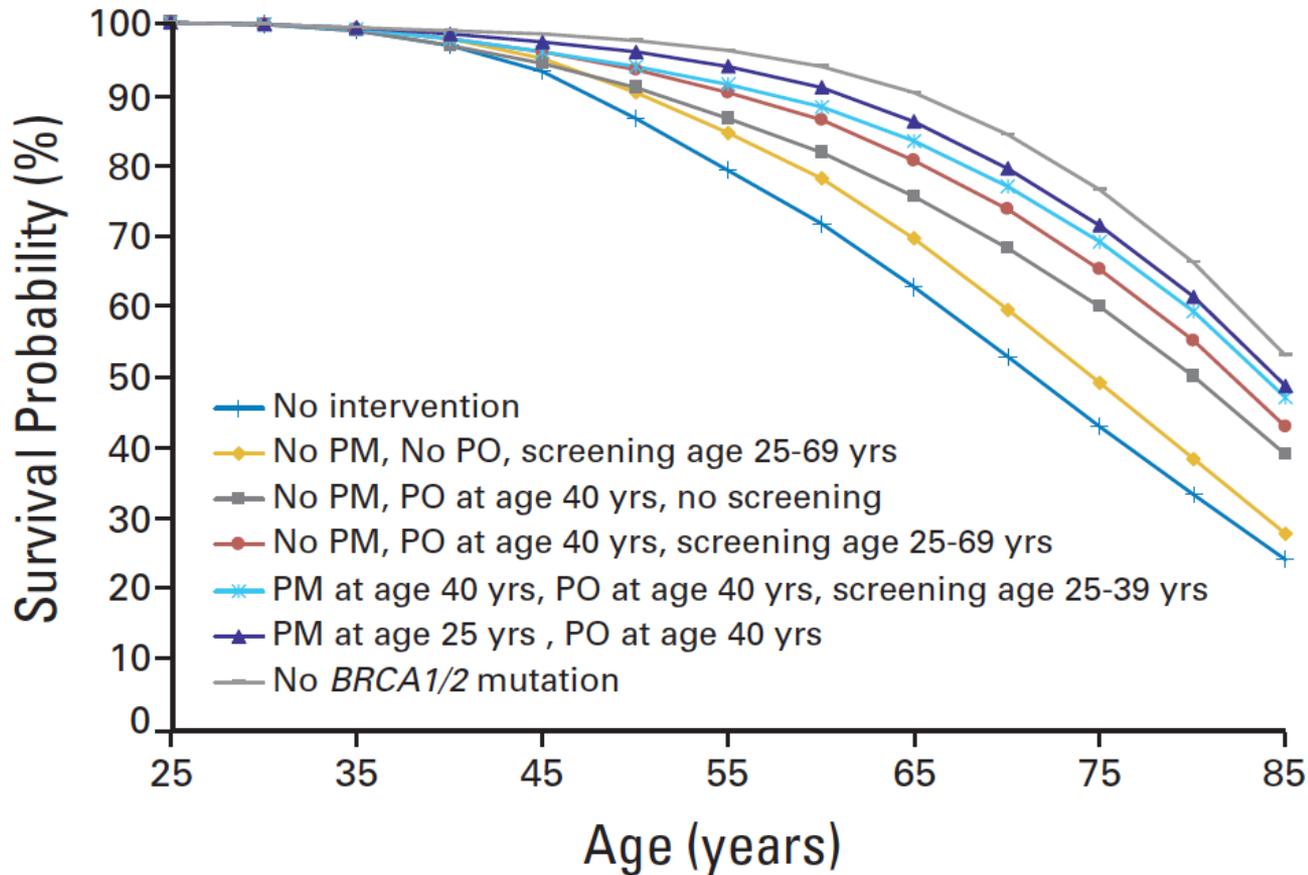
Krebsfrüherkennung (Leitlinie 2015)

Art der Untersuchung	Ab 18 LJ	Ab 25 LJ	Ab 35 LJ	Bei Bedarf
Gyn Untersuchung	1 x jährlich			
Ärztl Brustuntersuchung	1 x jährlich			
Mamma 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	

Singer *et al.*, Wiener Klin Wochenschrift 2011

BRCA1 and 2 Mutations and Survival

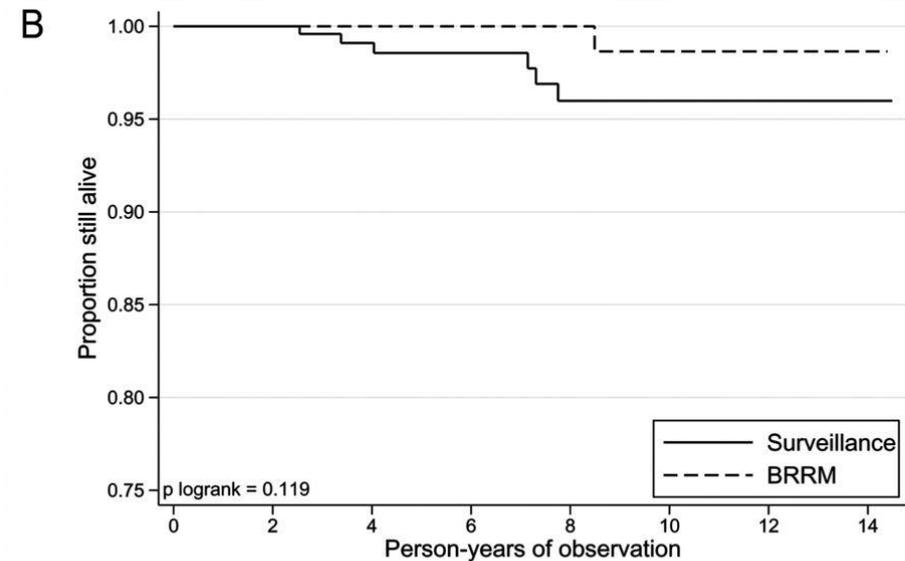
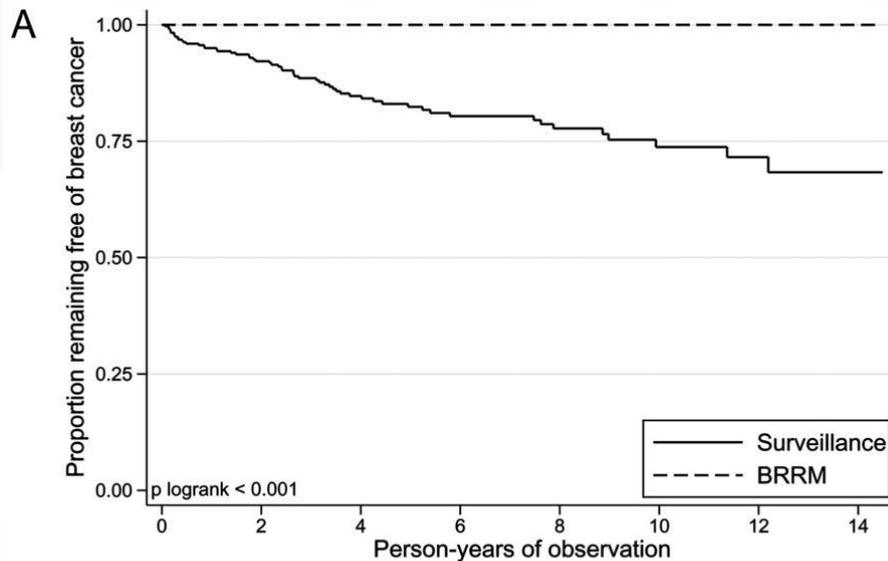
Prophylactic Surgery Saves Lives



BRCA1/2 Keimbahnmutation

Bilaterale Risikoreduzierende Mastektomie

Time to onset of breast cancer (A) or death by all causes (B)



Women at risk

Surveillance	358	251	159	114	84	47	23	4
BRRM	212	172	137	110	85	55	28	6

Women at risk

Surveillance	358	272	183	137	100	59	30	4
BRRM	212	172	138	111	86	55	28	6

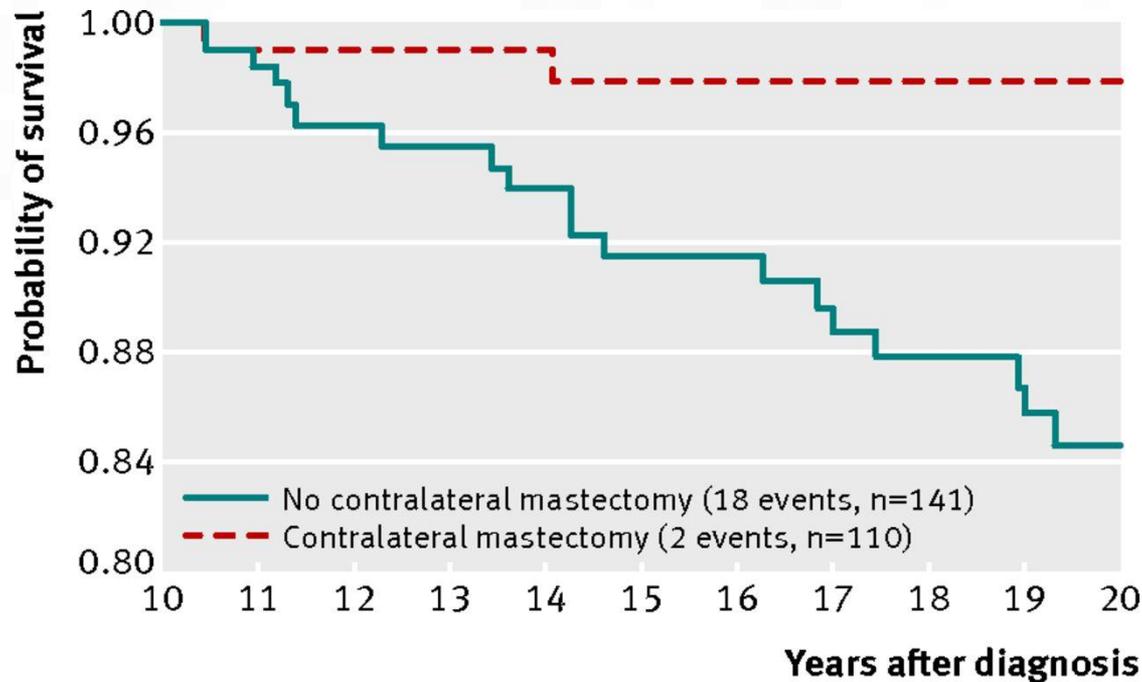
	BC incidence			Mortality			HR (95% CI) ^b	Breast cancer specific mortality rate ^a	HR (95% CI) ^b
	PYO	BC cases	Incidence rate ^a	PYO	Deaths (due to BC)	All cause mortality rate ^a			
Surveillance	2037	57	28	2253	6(4)	2.7	Ref.	1.8	Ref.
BRRM	1379	0	0	1384	1(1)	0.7	0.20 (0.02–1.68)	0.7	0.29 (0.03–2.61)

^aPer 1000 PYO.

Heemskerk-Gerritsen et al. Ann Oncol 2013

BRCA1/2 Keimbahnmutation

Kontralaterale Mastektomie bei BC Patientinnen



No in study

Contralateral mastectomy

110 104 95 92 83 71 61 58 45 42 39

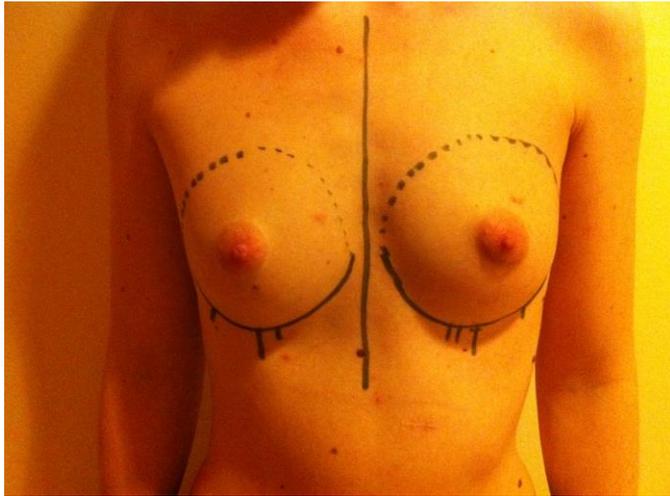
No contralateral mastectomy

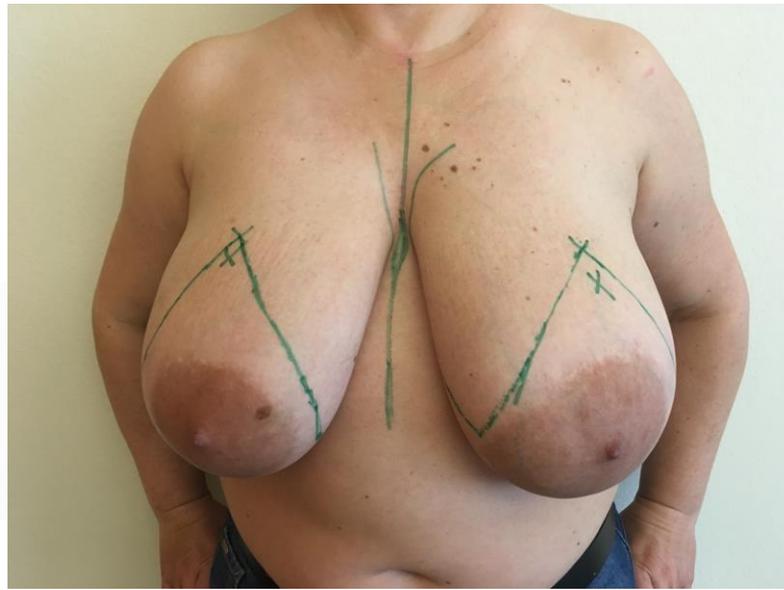
141 134 127 122 116 108 101 94 87 83 72

Metcalfe K *et al.*, BMJ 2014

Risk reducing surgery: PBM- SSM/NSM with immediate reconstruction





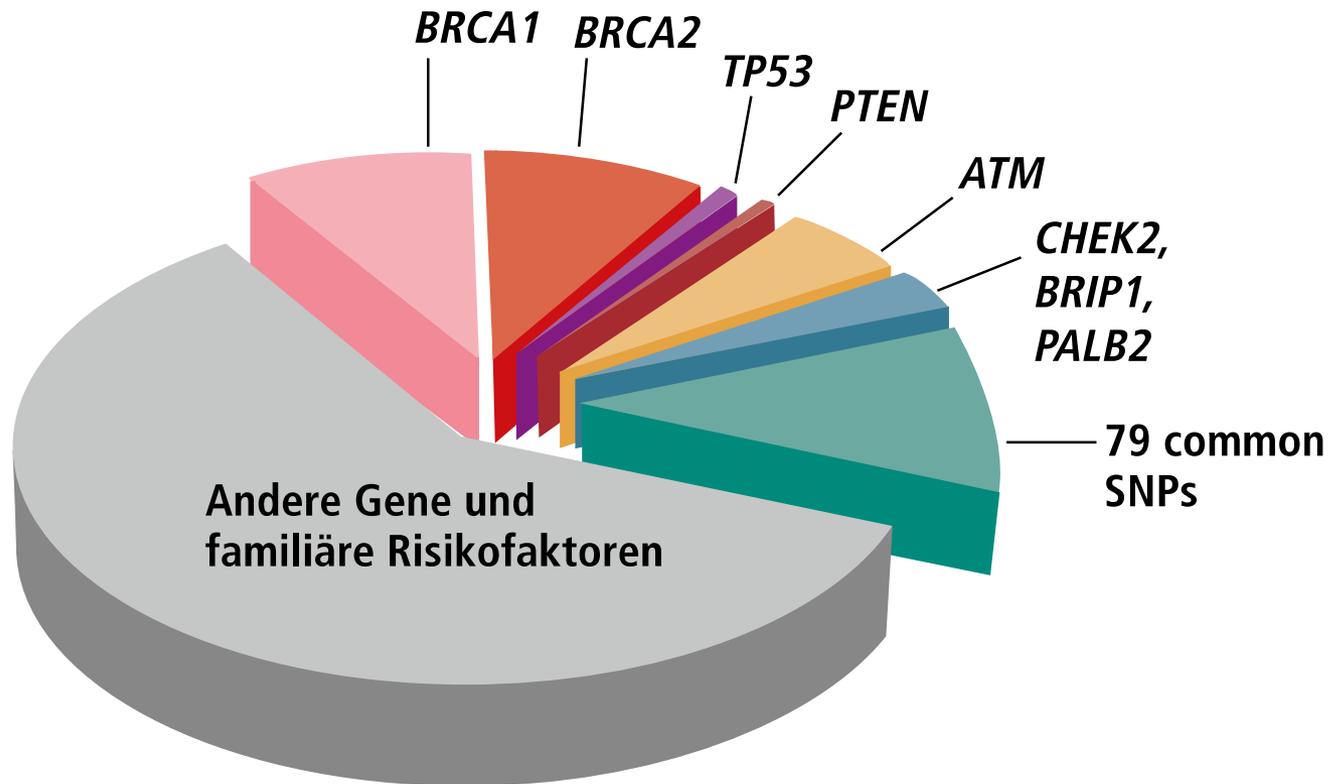




PBM- Non-BRCA Mutation

Risikoreduzierende Mastektomie

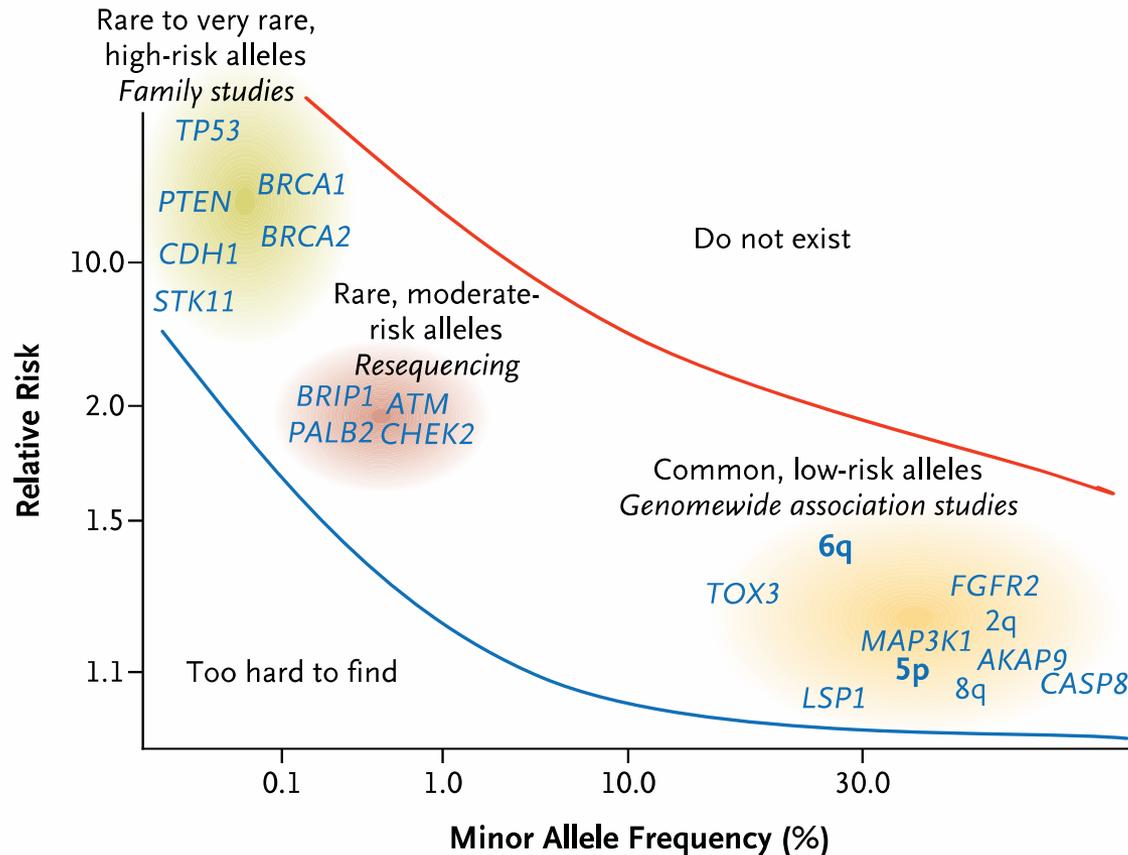
Keimbahnmutation und Brustkrebs



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

Hereditäres Mammakarzinom

Allelfrequenzen und Relative Risiken



Non-BRCA Keimbahnmutationen

Klinische Konsequenzen?

Table 3. Deleterious Mutations and Considered Management Changes for Patients and Their Family Members Following Positive Multigene Panel Patient Findings

Gene	Risk Category	Management Change Considered ^a	Considered Change	Family Testing Considered ^b
CDH1 (n=4)	High-risk BR/OV	4 of 4	Prophylactic gastrectomy	4 of 4
TP53 (n=3)	High-risk BR/OV	3 of 3	Increased cancer surveillance	3 of 3
PTEN (n=1)	High-risk BR/OV	1 of 1	Increased cancer surveillance	1 of 1
ATM (n=11) ^c	Mod-/low-risk BR/OV	1 of 11	Increased breast screening	6 of 11
BRIP1 (n=1)	Mod-/low-risk BR/OV	0 of 1	NA	0 of 1
CHEK2 (n=15)	Mod-/low-risk BR/OV	2 of 15	Increased breast screening	4 of 13
NBN (n=2)	Mod-/low-risk BR/OV	0 of 2	NA	0 of 1
PALB2 (n=8)	Mod-/low-risk BR/OV	5 of 8	Increased screening or mastectomy	7 of 7
RAD51C (n=3)	Mod-/low-risk BR/OV	2 of 3	Increased breast screening	3 of 3
MLH1 (n=1)	Lynch syndrome	1 of 1	Increased colorectal/endometrial screening	1 of 1
MSH2 (n=2)	Lynch syndrome	2 of 2	Increased colorectal/endometrial screening	1 of 1
MSH6 (n=2)	Lynch syndrome	2 of 2	Increased colorectal/endometrial screening	2 of 2
PMS2 (n=4)	Lynch syndrome	4 of 4	Increased colorectal screening	4 of 4
APC (n=1)	Other familial cancer	1 of 1	Prophylactic colectomy	1 of 1
BMPRI1A (n=1)	Other familial cancer	1 of 1	Increased gastric cancer screening	1 of 1
CDKN2A (n=3)	Other familial cancer	3 of 3	Increased pancreatic surveillance	3 of 3
MUTYH (n=1)	Other familial cancer	1 of 1	Increased colorectal screening	1 of 1
Total (n=63)	NA	33 of 63	NA	42 of 58

Balmaña J, et al. *JAMA Oncol* 2015

Abbreviations: BR/OV, breast and/or ovarian cancer; Mod, moderate; NA, not applicable.

^a See Table 2 for analysis criteria.

^b Family testing recommended if positive result would change management. Only living first-degree relatives and families of same were considered.

^c One patient had a concurrent deleterious *BARD1* mutation that was not considered in assessing clinical effect.

- Hochrisikoscreening durch Familiäre Disposition/Krebserkrankung ohnehin notwendig!
- Effekt von PBSO / PBM auf Gesamtüberleben bislang in keinem der angeführten Gene nachgewiesen!
- CAVE: relativ hohe Komplikationsrate von PBM mit Rekonstruktion!

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 (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	2.2-%	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

Hoch/Moderat Penetrante Gene

Einfluß der Familiengeschichte auf RR

	Bevölkerung	CHEK2 ¹ (1100delC) (RR 3.0)	CHEK2 ² (1100delC) (RR 2.26)	CHEK2 (1100delC) (1FDR, RR 3.12)	CHEK2 ³ (1100delC) (2FDR, RR 4.17)	CHEK2 (1100delC) („familial“, RR 4.80)
Alter	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz	5-Jahresinzidenz
25-29	0.04%	0.13%	0.10%	0.14%	0.18%	0.21%
30-34	0.14%	0.41%	0.31%	0.42%	0.57%	0.65%
35-39	0.30%	0.90%	0.68%	0.94%	1.26%	1.44%
40-44	0.61%	1.83%	1.38%	1.90%	2.54%	2.92%
45-49	0.94%	2.83%	2.13%	2.94%	3.93%	4.53%
50-54	1.12%	3.36%	2.53%	3.50%	4.68%	5.38%
55-59	1.33%	3.98%	3.00%	4.14%	5.53%	6.36%
60-64	1.72%	5.15%	3.88%	5.36%	7.16%	8.25%
65-69	2.11%	6.34%	4.78%	6.59%	8.81%	10.14%
70-75	2.20%	6.61%	4.98%	6.87% 0.18%	9.19%	10.57%

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

Adaptiert nach Robson M, ASCO 2017

Mutation in anderen Hochrisikogenen: Klinische Konsequenzen (LL und NCCN 2015)

	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>

Gen	Prävalenz	BC-Risiko	OC-Risiko	rrBME	rrBSO	
ATM	1.4%	25-35% <50.LJ 5-8%	-	-	-	
BARD1	0.5%	20-40%	-	-	-	Ewing-Sarkom, Osteosarkom, Neuroblastom
BRIP1	0.1%	<20%	10-15%	-	Option bei Eintritt in Menopause bzw 5 J vor erstem OC Fall	
CDH1	0.1%; bei bil ILC 6%	50%	unbekannt	Einzelfall- Entscheidung	-	Magen-Ca 30-80%
CHEK2	2.5%	2-3 fach erhöht	-	Einzelfall- Entscheidung	-	Prostata, Colon, SD, Magen, Sarkom/Nierenzel l-Ca
PALB2	1%	50%	5%	Einzelfall- Entscheidung	-	Pancreas-Ca bis 5%
PTEN	0.1%	85%	-	Einzelfall- Entscheidung	-	SD, Nieren-Ca, EM-CA, Colorektal-Ca, Melanom
RAD51C	0.2%	20%	10%	-	Option bei Eintritt in Menopause bzw 5 J vor erstem OC Fall	
RAD51D	0.1%	20%	10%	-	Option bei Eintritt in Menopause bzw 5 J vor erstem OC Fall	
TP53	0.3% De novo Mutrate	55%	-	Einzelfall- Entscheidung	-	KI für Irrrad, daher bei BC therapeut

Non-BRCA Keimbahnmutationen

Understand Risks to Determine Benefit...

- Risiken von Mutationen anderer Risikogene / Genkonstellationen kaum charakterisiert
- Krebsrisiko/Mortalitätsrisiko wird oft überschätzt
- Benefit von PBSO und PBM damit oft überschätzt
- Chirurgie-assoziierte Morbidität oft unterschätzt (Schmerz, Kosmesis, Komplikationen,...)
- Furcht ist oft primäre Motivation für Operation
- Nihil nocere!

Portschy PR *et al.* Ann Surg Oncol 2015
Heininger L *et al.* J Behav Med 2015
Gschwantler-Kaulich D *et al.* Eur J Surg Oncol 2016
Rosenberg SM *et al.* Ann Surg Oncol 2015

PBM/CPM bei Mamma-Ca-Pat
ohne Mutation

Risikoreduzierende Mastektomie

Mamma-Ca, keine Mutation, Wunsch nach CPM

- PBM- Komplikationen? bis zu 30% in der Literatur
- Risiko der Pat für ein Zweit-Ca? 0.3-0.5% pro Jahr
- ME besser als BET?
- Überlebensvorteil für PBM/CPM?
- psychologische Vorteile?

Daten aus den USA

- CPM verdreifacht von 1998-2012 (3.9% vs 12.7%)
- kein Überlebensvorteil
- ass. mit höheren Kosten
- Pat. überschätzen ihr Risiko- Aufklärung und Zeit!

Wong et al, 2017 Ann Surg

Metcalf et al 2018 J Clin Oncol

Billig et al 2018 The Breast

Katz et al 2013 JAMA

Arzt/Chirurg hat Einfluß auf die Entscheidung

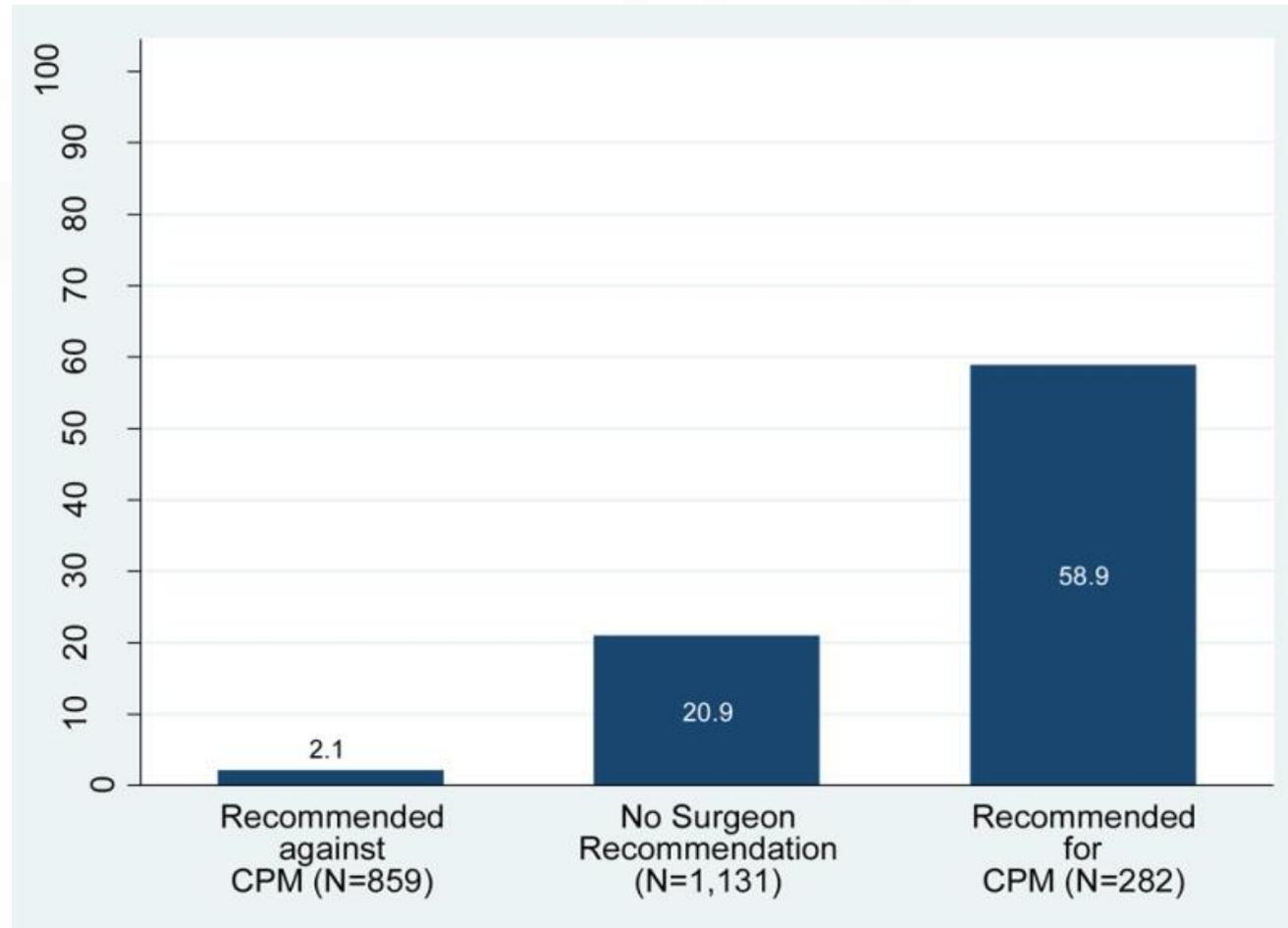
Jagsi et al, JAMA 2017

Umfrage bei 2402 BC-Pat

- pro CPM: 43.9%
 - nur 38.1% wußten, daß CPM Überleben nicht verbessert
 - 1466 (61.6%): BET; 508 (21.2%): unilat ME; 428 (17.3%): CPM
 - CPM: assoz. mit jüngerem Alter, höherem Bildungsgrad, FA, Privatvers.

 - 1569 BC-Pat ohne auff. FA bzw getestet ohne Mutation
 - 598 Pat (39.3%): CPM vom Chirurgen abgeraten-> 1.9% CPM
 - 746 Pat (46.8%): keine Empfehlung pro oder contra CPM -> 19% CPM
- ➔ bessere Aufklärung, um Overtreatment zu vermeiden!

Jagsi et al, JAMA 2017; Figure 3



Überlebensvorteil von CPM?

Cochrane Review 2018, *Carbine NE et al*

- 61 Studien
- CPM reduziert das Risiko für kontralateralen BC
- kein Überlebensvorteil

Metcalf et al, BMJ 2014

Wong et al, Ann Surg 2017

Fayanju et al, Ann Surg 2014

ME besser BET?

- BET genauso gut wie ME: lokoreg. Rez, Überleben
- BET sogar besseres Überleben als ME (Urs. Irrad)

Van Maaren MC et al, Lancet Oncology 2016

Agarwal S et al, JAMA Surg 2014

CPM pos Einfluß auf QoL?

Parker PA et al, JCO 2018

- prospektiv, 288 Mamma-Ca Pat, 50 Pat mit CPM
- CPM-Gruppe:
 - vor CPM: mehr Angst vor Rez, kontralat Ca als Kontrollgruppe; schlechteres body-image
 - nach CPM: body image distress ($p < 0.001$)
schlechtere QoL ($p = 0.02$)

QoL ähnlich bei beiden Gruppen vor der CPM,
aber in der CPM Gruppe Verschlechterung 1 Monat nach CPM
($p = 0.05$)

PBM/CPM ohne Mutation

- gesunde Frau: PBM abraten
- Mamma-Ca Pat:
 - wenn BET möglich: PBM/CPM abraten
 - wenn ME notwendig: trotzdem keine Indikation für CPM
- mögliche Faktoren, die diese Empfehlungen verändern:
 - sehr junge Pat (<30.Lj)
 - <40Lj. mit hochpos FA; Non-BRCA Mutation (Einzelfallentscheidung, s. Tabelle)
 - <40Lj., hohe Brustdichte

Take home message

- risikoreduzierende Eingriffe bei entsprechender Indikation
- ABER vorallem bei PBM:
- Aufklärung bzgl Komplikationen inkl worst case szenario
- keine PBM/CPM, wenn nicht klar indiziert
- Pat überschätzen ihr Ca-Risiko und den Benefit einer PBM/CPM
- Pat unterschätzen die möglichen Komplikationen und neg Einfluß auf die QoL
- CAVE: Overtreatment

Guidelines

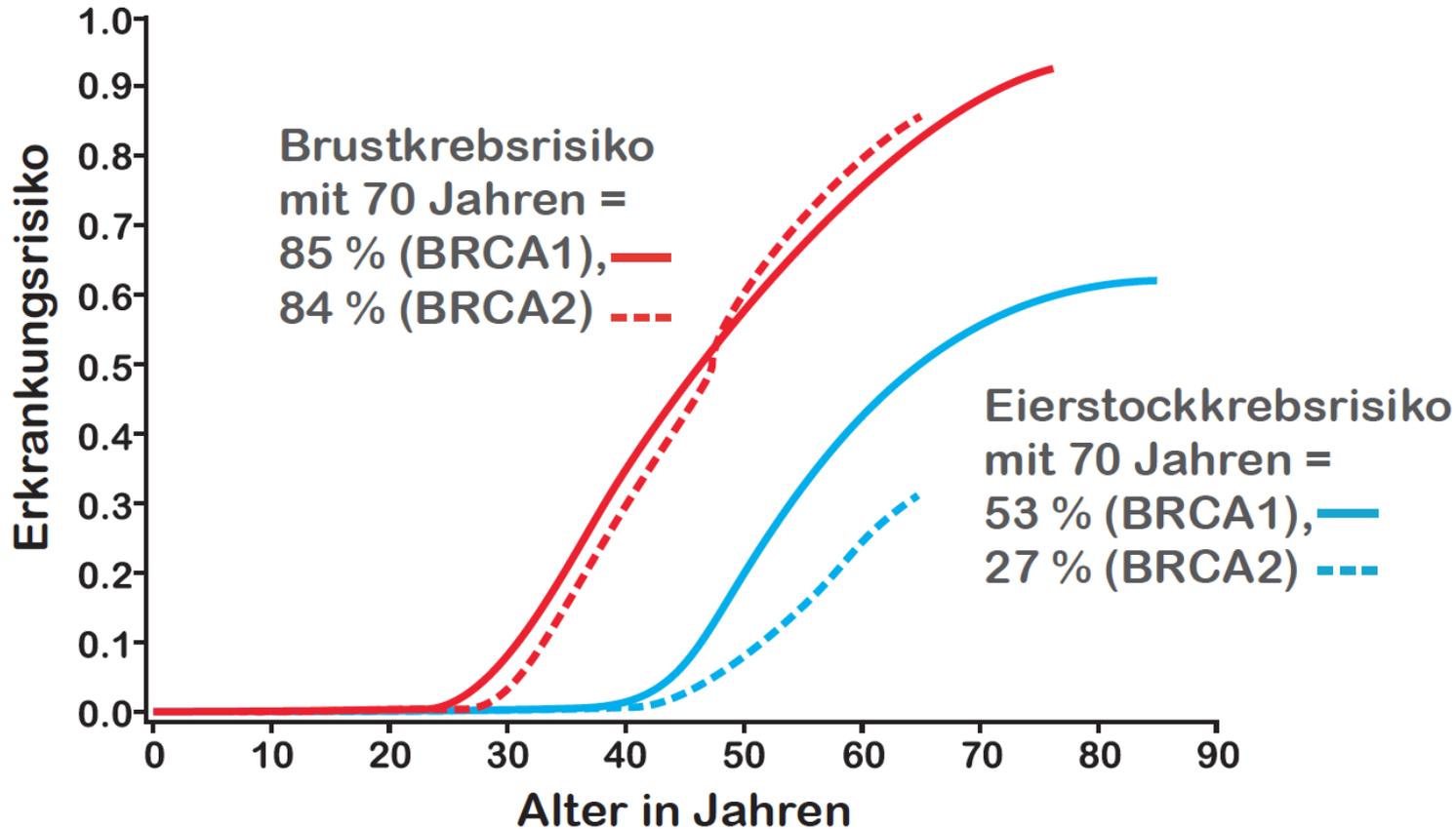
- Contralateral prophylactic mastectomy in women with breast cancer without a family history or genetic predisposition
Consensus statement from the Austrian Gynecologic Oncology Working Group of the Austrian Society of Obstetrics and Gynecology
Wr. Klin. Wochenschrift, März 2019
- American Society of Breast Surgeons: contralateral prophylactic mastectomy (CPM) consensus state- ment from the American Society of Breast Surgeons: data on CPM outcomes and risks.
- Austrian clinical practice guidelines for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from hereditary breast and ovarian cancer (HBOC).
- Consensus recommendation of the German consortium on familial breast and ovarian cancer to deal with the results of the multigene analysis 2017.
- NCCN guidelines; version 2.2019; Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian.
- Interdisciplinary screening, diagnosis, therapy and follow-up of breast cancer. Guidelines of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017).
- AGO Commission Mamma Germany: guidelines of the AGO Breast Committee, version 1.2018.
- Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs- 2020

Prophylaktische bilaterale Adnexexstirpation

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christoph Grimm

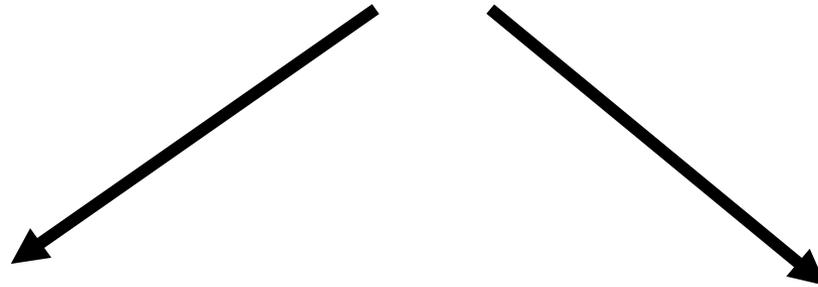
Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische
Onkologie

BRCA Erkrankungsrisiko



Procedere

Hochrisikopatientin



Früherkennung=
Screening

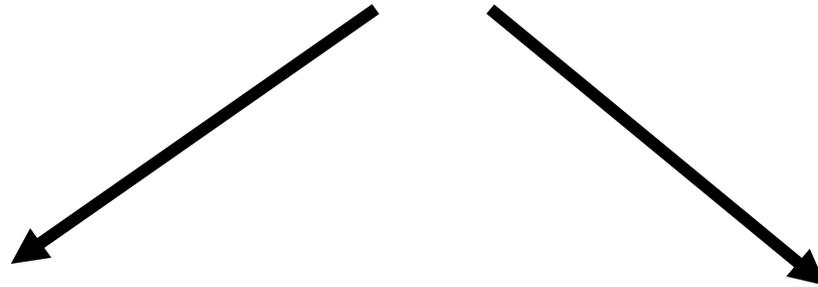
Ziel: Senkung der
Mortalität

Vorsorge=
Prävention

Ziel: Senkung der Inzidenz
und infolge Mortalität

Procedere

Hochrisikopatientin



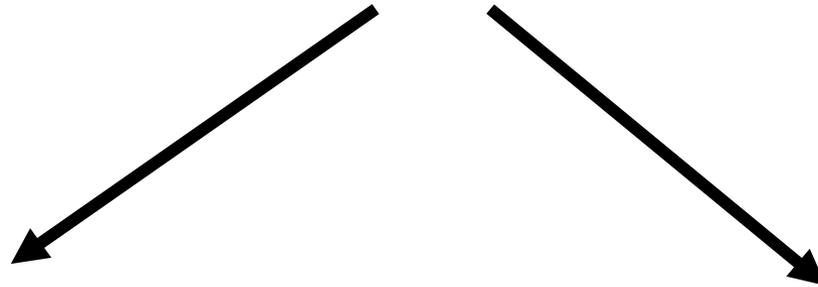
Früherkennung=
Screening

Vorsorge=
Prävention

Gut bei Mamma, schlecht
bei Ovar (TVUS + CA-
125)

Procedere

Hochrisikopatientin



Früherkennung=
Screening

Vorsorge=
Prävention

Chemoprävention: OC
Operative Prävention

Oral Contraceptives and Risk of Ovarian Cancer and Breast Cancer Among High-Risk Women: A Systematic Review and Meta-Analysis

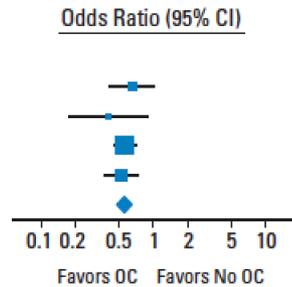
Chemoprävention - Orale Kontrazeptive
6476 BRCA 1/2 Mutationsträgerinnen
Inzidenz von Ovarialkarzinom und
Mammakarzinom?

Ovarialkarzinom

BRCA 1

Whittemore I, 2004
Gronwald, 2006
McLaughlin, 2007
Antoniou, 2009

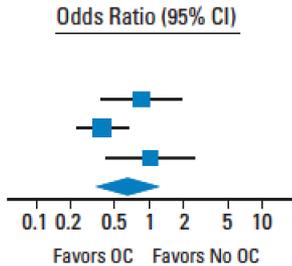
Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
0.650	0.410	1.030
0.400	0.180	0.889
0.560	0.446	0.703
0.520	0.370	0.730
0.552	0.466	0.655



BRCA 2

Whittemore II, 2004
McLaughlin, 2007
Antoniou, 2009

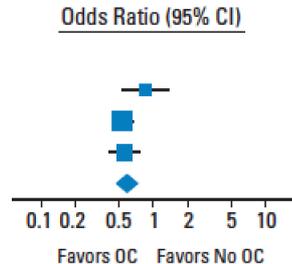
Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
0.860	0.380	1.948
0.390	0.230	0.661
1.040	0.423	2.558
0.649	0.339	1.244



BRCA 1/2

Whittemore, 2004
McLaughlin, 2007
Antoniou, 2009

Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
0.850	0.523	1.381
0.529	0.429	0.652
0.550	0.399	0.758
0.582	0.464	0.730



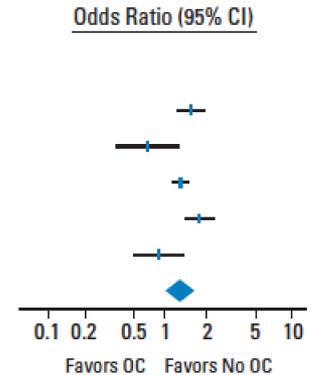
OR: 0.58
95%CI (0.46-

Mammakarzinom

BRCA 1

Brohet, 2007
Haile, 2006
Narod, 2002
Bernholtz, 2011
Gronwald, 2006

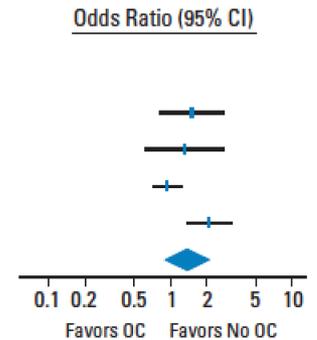
Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
1.470	1.131	1.911
0.640	0.352	1.165
1.200	1.024	1.406
1.715	1.307	2.251
0.800	0.500	1.280
1.191	0.916	1.548



BRCA 2

Brohet, 2007
Haile, 2006
Narod, 2002
Bernholtz, 2011

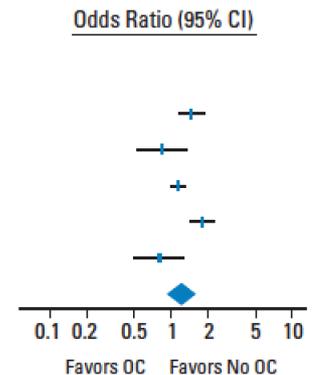
Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
1.490	0.811	2.737
1.290	0.606	2.744
0.940	0.716	1.234
2.070	1.339	3.201
1.364	0.888	2.097



BRCA 1/2

Brohet, 2007
Haile, 2006
Narod, 2002
Bernholtz, 2011
Gronwald, 2006

Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
1.473	1.158	1.874
0.839	0.525	1.341
1.128	0.984	1.293
1.808	1.435	2.277
0.800	0.500	1.280

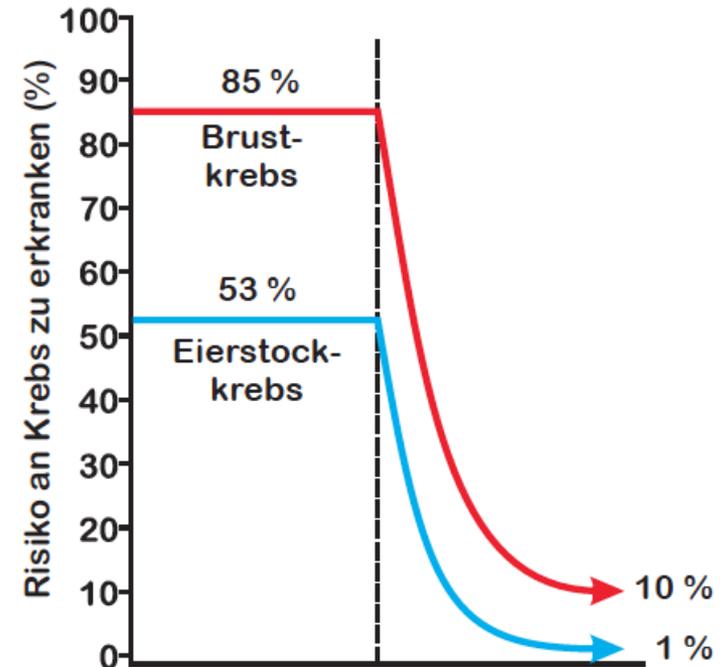


OR: 1.2 (n.s.)
95%CI (0.93-

Fig 2. Effect of oral contraceptives and ovarian cancer among (A) *BRCA1* mutation carriers, (B) *BRCA2* mutation carriers, and (C) *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers combined. There was no significant heterogeneity in these analyses. (A) Q-value of 1.24 for 3 *df*, *P* = .743. (B) Q-value of 4.68 for 2 *df*, *P* = .096. (C) Q-value of 3.12 for 2 *df*, *P* = .210. OC, oral contraceptive.

Vorbeugende Operationen

- Vorbeugende Entfernung des Brustgewebes (Prophylaktische Mastektomie)
- Vorbeugende Entfernung der Eierstöcke (Prophylaktische Ovariectomie)



pBSO: Mortalitätsreduktion!

Variable	No. of Patients	BRCA1			BRCA2			All Patients		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age group at study entry, years										
≤ 40	2,104	0.27	0.15 to 0.48	< .001	0.44	0.17 to 1.09	.08	0.30	0.19 to 0.49	< .001
41-50	1,906	0.23	0.16 to 0.33	< .001	0.29	0.14 to 0.59	< .001	0.24	0.17 to 0.33	< .001
51-60	1,189	0.28	0.19 to 0.43	< .001	0.19	0.08 to 0.43	< .001	0.27	0.18 to 0.38	< .001
≥ 61	584	0.43	0.25 to 0.71	.001	0.89	0.33 to 2.43	.84	0.49	0.31 to 0.76	.002
Total	5,783	0.30	0.24 to 0.38	< .001	0.33	0.22 to 0.50	< .001	0.31	0.26 to 0.38	< .001
Previous breast cancer										
Yes	2,561	0.31	0.24 to 0.39	< .001	0.34	0.22 to 0.52	< .001	0.32	0.26 to 0.39	< .001
No	2,633	0.21	0.12 to 0.37	< .001	0.67	0.08 to 5.35	.70	0.23	0.13 to 0.39	< .001

Operatives Management und Histologie

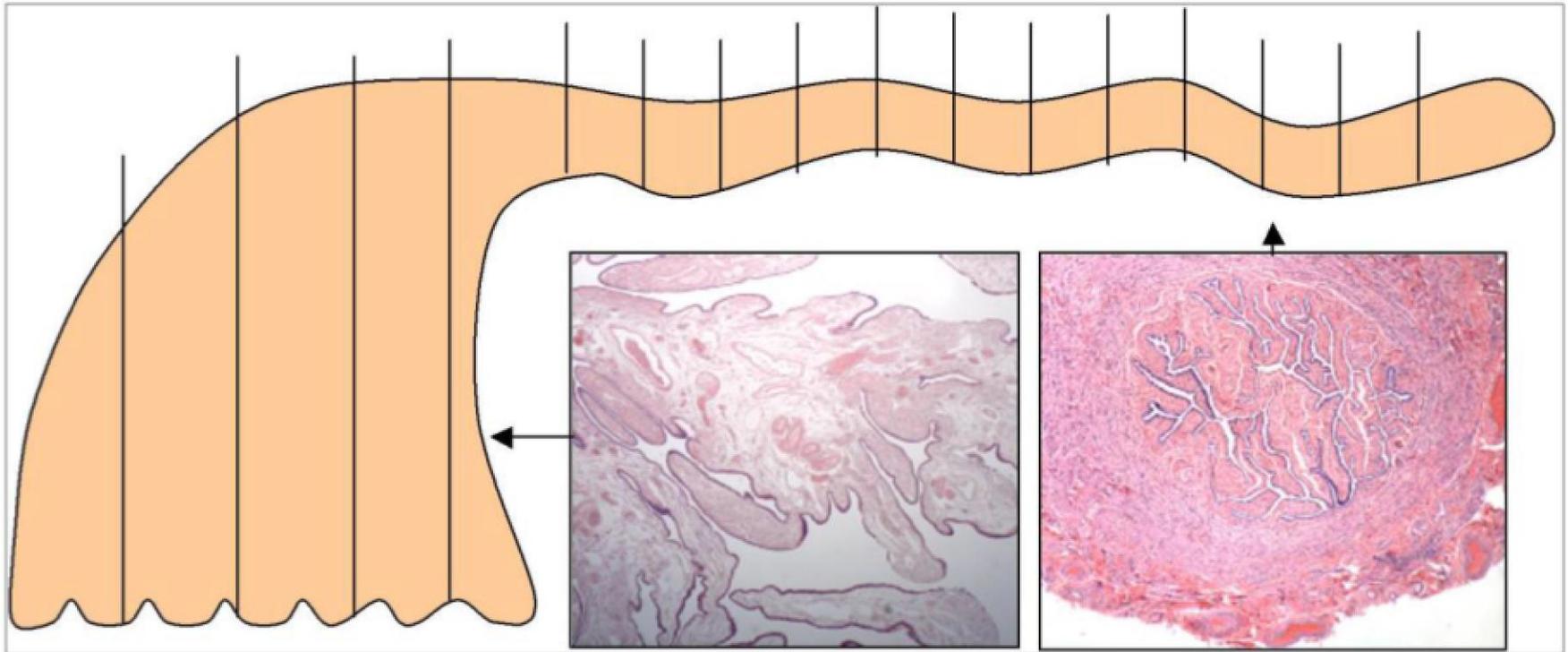
CAVEATS bei OP:

- Sorgfältiger Rundum-Blick;
- immer intraoperative Zytologie;
- sorgfältige histologische Aufarbeitung mittels SEEFIM-Protokoll (Risiko für okkultes OvCA und STICS!)

**9% okkulte Ovarialkarzinome, davon
2/3 intraoperativ unauffällig**

SEE-FIM

sectioning and extensively examining the fimbriated ends



Folgen

- Osteoporose
- Sexualität
- Wechselbeschwerden

Osteoporose nach pBSO

- Heterogene Daten

Osteopenie	40-55%
Osteoporose	6-12%
Frakturen	4% (keine Erhöhung gegenüber Kontrollpopulation)

- Knochendichtemessung postoperativ: 36-75 %
- Knochendichtemessung: Basis + 1/2 Jahre postoperativ bzw. risikoadaptiert

FRAX[®] Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos

Home

Risikorechner

Papierversion

Häufige Fragen

Referenzen

Deutsch

Risikorechner

Bitte beantworten Sie die untenstehenden Fragen für die Berechnung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur

Land: **Österreich** Name / ID: [Mehr zu den Risikofaktoren](#)

Fragebogen:

- Alter (zwischen 40 und 90 Jahren) oder Geburtsdatum
 Alter: Geburtsdatum: J: M: T:
- Geschlecht Männlich Weiblich
- Gewicht (kg)
- Körpergröße (cm)
- Vorausgehende Fraktur Nein Ja
- Hüftfraktur eines Elternteils Nein Ja
- Gegenwärtiges Rauchen Nein Ja
- Glukokortikosteroide Nein Ja
- Rheumatoide Arthritis Nein Ja

- Sekundäre Osteoporose Nein Ja
- Alkohol 3 und mehr Einheiten/Tag Nein Ja
- Knochenmineraldichte (KMD)

T-Score

BMI: 18.7
 Die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur (%)

mit BMD	
Major osteoporotic	9.9
Hip fracture	3.5

Wenn Sie einen TBS Wert haben, klicken Sie bitte hier:



Weight Conversion

Pounds kg

Height Conversion

Inches cm

00152102

Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Sexuelles Empfinden nach pBSO

- Sexuelle Dysfunktion 74%
 - Red. Sexuelles Verlangen 73%
 - Sex. Zufriedenheit 41%
 - Dyspareunie 28%
 - Wunsch nach mehr Information 59%
- => Topisches Östrogen: deutliche Besserung!

Wechselbeschwerden-HRT

- Wirksamkeit gBRCAm
- Safety
- Beginn (sofort postOP vs bei Symptomen)?
- Einflussfaktoren:
 - HE ja/nein
 - MammCA ja/nein
 - Mastektomie ja/nein
- 44-59% nehmen HRT nach pBSO ein

Endokrine Symptome nach pBSO

Symptom	T1 HRT users	T1 HRT Non users	T1 GS	T3 HRT users	T3 HRT Non users	T3 GS
Hitzewallung	0%	0%	1%	8%	42%	5%
Kaltes Schwitzen	4%	0%	3%	4%	39%	7%
Nachtschweiß	7%	0%	7%	8%	39%	12%
Verlust Interesse an Sex	0%	0%	5%	0%	28%	4%

GS= gynäkologisches Screening, T1=präoperativ/ vor dem Screening, T3= 9 Monate postoperativ/ 12 Monate post Screeningstart

Sicherheit der HRT

N=462 BRCA Mutationsträgerinnen ohne BC

pBSO : n=239

Table 3. Breast Cancer Risk Reduction After BPO Stratified by Postsurgical HRT Use

Variable		Total Sample			BPO Before Age 50		
		No.	HR	95% CI*	No.	HR	95% CI*
No surgery	No HRT	286	1.0	—	286	1.0	—
BPO	No HRT	62	0.38	0.09 to 1.59	50	0.59	0.14 to 2.52
BPO	Any HRT	93	0.37	0.14 to 0.96	89	0.30	0.11 to 0.85
BPO	E2 only	50	0.44	0.12 to 1.61	50	0.44	0.12 to 1.61
BPO	PROG ± E2	34	0.43	0.07 to 2.68	34	0.43	0.07 to 2.68

Abbreviations: BPO, bilateral prophylactic oophorectomy; HRT, hormone replacement therapy; HR, hazard ratio; E2, estrogen; PROG, progesterone.

*Adjusted for birth year, *BRCA1* versus *BRCA2*, center of ascertainment, and parity.

Beginn HRT

	Retrospektive Studie			Prospektive Studie		
Symptom	HRT users 77	HRT Non users 87	GS 286	HRT Users 26	HRT Non users 27	GS 93
Hitzewallung	20%	41%	2%	8%	42%	5%
Kaltes Schwitzen	23%	38%	2%	4%	39%	7%
Nachtschweiß	25%	39%	7%	8%	39%	12%
Verlust Interesse an Sex	16%	22%	4%	0%	28%	4%

GS= gynäkologisches Screening

HRT

- Hohes Risiko für BC : Mamma intakt
 - BRCA1m: HRT (Kombinationstherapie ohne HE, Östrogen Monotherapie bei St.p. HE)
 - BRCA2m: weniger Daten, HRT (vielleicht eher zurückhaltender)
- Mittleres Risiko für BC: St.p. Mastektomie
 - Kombinationstherapie ohne HE, Östrogen Monotherapie bei St.p. HE)
- St.p. Mamma CA:
 - HRT kontraindiziert
 - SSRI gegen vasomotorische Symptome
 - Lokale Östrogentherapie?

Lösung: prophTubektomie?

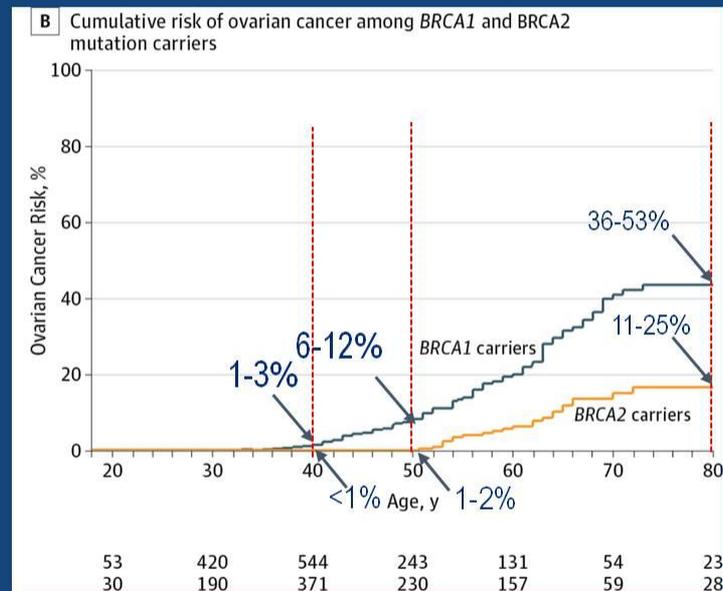
Testing Strategy	Estimated No. With Breast Cancer (% Risk Reduction Compared With Prophylactic [Bilateral] Salpingectomy at Age 40 y Alone)	Estimated No. With Ovarian Cancer (% Risk Reduction Compared With Prophylactic [Bilateral] Salpingectomy at Age 40 y alone)	Estimated No. of Deaths Attributed to Cardiovascular Disease
<i>BRCA1</i> (n=700)			
Prophylactic (bilateral) salpingectomy at age 40 y	274	123	0
Prophylactic salpingectomy at age 40 y, prophylactic oophorectomy at age 50 y	273 (↓0.4%)	105 (↓14.6%)	0
Bilateral salpingo-oophorectomy at age 40 y	212 (↓22.6%)	95 (↓22.8%)	5
<i>BRCA2</i> (n=1,600)			
Prophylactic (bilateral) salpingectomy at age 40 y	549	122	0
Prophylactic salpingectomy at age 40 y, prophylactic oophorectomy at age 50 y	543 (↓1.1%)	106 (↓13.1%)	0
Bilateral salpingo-oophorectomy at age 40 y	331 (↓39.7%)	97 (↓20.5%)	10

Synchrone Hysterektomie?

PRO	CONTRA
Tamoxifen Therapie	Höhere Morbidität
Hormonersatztherapie	Längerer Spitalsaufenthalt
Blutungen, Myome, etc	Komplexerer Eingriff

ProphBSO: News

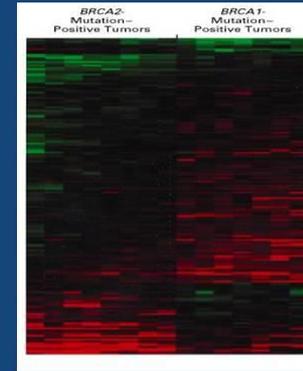
Cumulative Risks for Gynecologic Cancer in Carriers of *BRCA* Mutations (Prospective Cohort of 9856 Mutation Carriers)



Kuchenbaecker KB, et al. *JAMA*. 2017; 317:2402-16

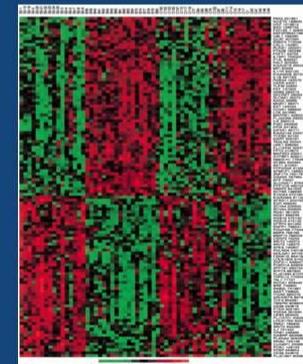
Mutations in *BRCA1* and *BRCA2* Cause Distinct Cancer Susceptibility Syndromes

- Breast Cancer
 - *BRCA1*: 10-24% ER positive
 - *BRCA2*: 65-79% ER positive
- Ovarian Cancer
 - *BRCA1*: 34-46% risk (to age 70)
 - *BRCA2*: 10-27% risk (to age 70)



Breast

Hedenfalk I, et al.
NEJM 2002



Ovary

Jazaeri A, et al.
JNCI 2002

PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18

Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: Noah D. Kauff, MD

DUKE CANCER INSTITUTE
A National Cancer Institute-designated Comprehensive Cancer Center

Results Stratified by Mutation Status

					RRSO Follow-up from Time of Oophorectomy	
	Women Electing RRSO	Breast Cancers after RRSO	Women Electing Surveillance	Breast Cancers during Surveillance	Hazard Ratio	95% CI
BRCA1 and BRCA2	303	19	294	28	0.53	0.29 - 0.96
BRCA1	190	15	178	19	0.61	0.30 - 1.22
BRCA2	113	4	116	9	0.28	0.08 - 0.92

PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: **Noah D. Kauff, MD**

DUKE CANCER INSTITUTE
A National Cancer Institute-designated Comprehensive Cancer Center

Results Treating RRSO as a Time-Dependent Covariate

	Women Electing RRSO	Breast Cancers after RRSO	Women Electing Surveillance	Breast Cancers during Surveillance	RRSO Follow-up from Time of Oophorectomy		RRSO Treated as a Time-Dependent Covariate	
					Hazard Ratio	95% CI	Hazard Ratio	95% CI
BRCA1 and BRCA2	303	19	294	28	0.53	0.29 - 0.96	0.57	0.31 - 1.05
BRCA1	190	15	178	19	0.61	0.30 - 1.22	0.68	0.33 - 1.38
BRCA2	113	4	116	9	0.28	0.08 - 0.92	0.30	0.09 - 1.00

HR for development of Breast Cancer following RRSO from Heemskerk-Gerritsen et al.

BRCA1: HR=1.21 (95% CI: 0.72 – 2.06)

BRCA2: HR=0.54 (95% CI: 0.17 – 1.66)

Study	Methods	HR for development of breast cancer following RRSO in BRCA2 mutation carriers
Kauff et al. JCO 2008 (re-analysis)	-RRSO treated as time-dependent covariate -F/U started from latest of ascertainment or genetic testing	HR = 0.30 (95% CI 0.09 - 1.00)
Heemskirk-Gerritsen et al. JNCI 2015	-RRSO treated as time-dependent covariate -F/U started from latest of ascertainment or genetic testing	HR = 0.54 (95% CI 0.17 - 1.66)
Kotsopoulos et al. JNCI 2017	-RRSO treated as time-dependent covariate -F/U started from latest of ascertainment or genetic testing	HR = 0.65 (95% CI 0.37 - 1.16)
Kotsopoulos et al. JNCI 2017 (limiting analysis to association with breast cancer diagnosed prior to age 50)	-RRSO treated as time-dependent covariate -F/U started from latest of ascertainment or genetic testing	HR = 0.18 (95% CI 0.05 - 0.63)

Zusammenfassung

- Nutzen der prophylaktischen Salpingoophorektomie
 - OC Risiko 90% ↓
 - Gesamtüberleben 70% ↑
- Differenz BRCA1m vs BRCA2m
 - Zeitpunkt für pBSO
 - +/- HE ??
 - Protektive Effekt auf MammaCA
- 2-zeitig??
 - BS nach abgeschlossener Familienplanung
 - BO postmenopausal
- Folgen
 - Vor OP besprechen!!, gezielte Therapie, HRT wenn notwendig



Früherkennungsprogramm

Art der Untersuchung	Ab 18 LJ	Ab 25 LJ	Ab 35 LJ	Bei Bedarf
Gynäkologische Untersuchung	1 x jährlich			
Ärztliche Brustuntersuchung	1 x jährlich			
Brustultraschall				x
Mammografie			1 x jährlich	
Brust MRT		1 x jährlich		
Vaginalultraschall			1 x jährlich	
Tumormarker			1 x jährlich	

Outcome

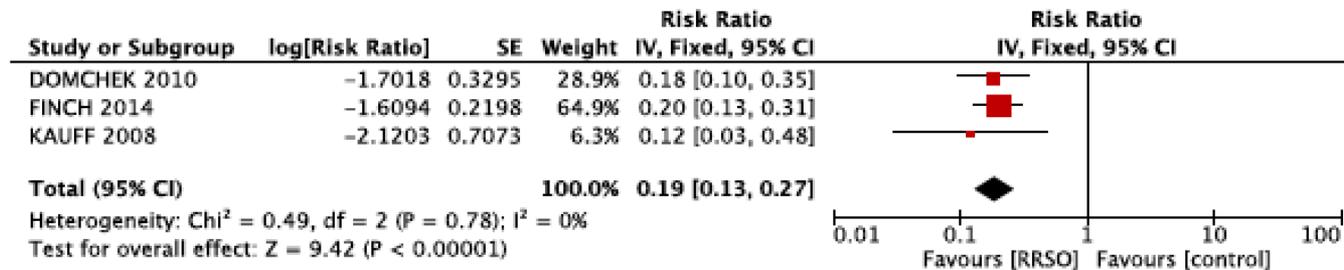


Figure 2 Forest plots of relative risk (RR) estimates for risk reduction of ovarian cancer associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in the overall population of BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers.

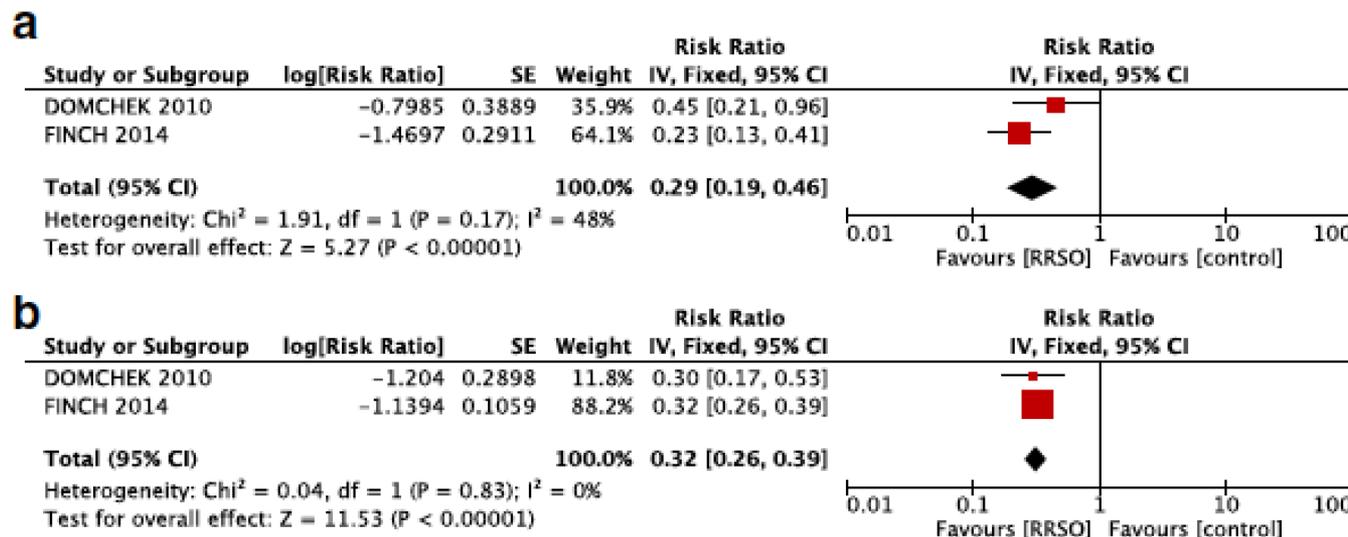


Figure 4 Forest plots of relative risk (RR) estimates for all-causes mortality associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers without prior (a) and with prior breast cancer (b).

Prophylaktische bilaterale rrBSO

- **80-96%** Risikoreduktion für Ovarialkarzinom
- **30-75%** Risikoreduktion für Mammakarzinom (BRCA1 *UND* 2!), spätere Erkrankung
- Verbesserung des erkrankungsspezifischen Überlebens
- Verbesserung des Gesamtüberleben
- In Ö: **46% rrBSO** - Durchschnittsalter 44 Jahre
- Auch HE ansprechen
- Nutzen nimmt mit dem Alter ab

Chemoprävention?

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Oral Contraceptives and Risk of Ovarian Cancer and Breast Cancer Among High-Risk Women: A Systematic Review and Meta-Analysis

Orale Kontrazeptive

6476 BRCA 1/2 Mutationsträgerinnen

Inzidenz von Ovarialkarzinom und Mammakarzinom?

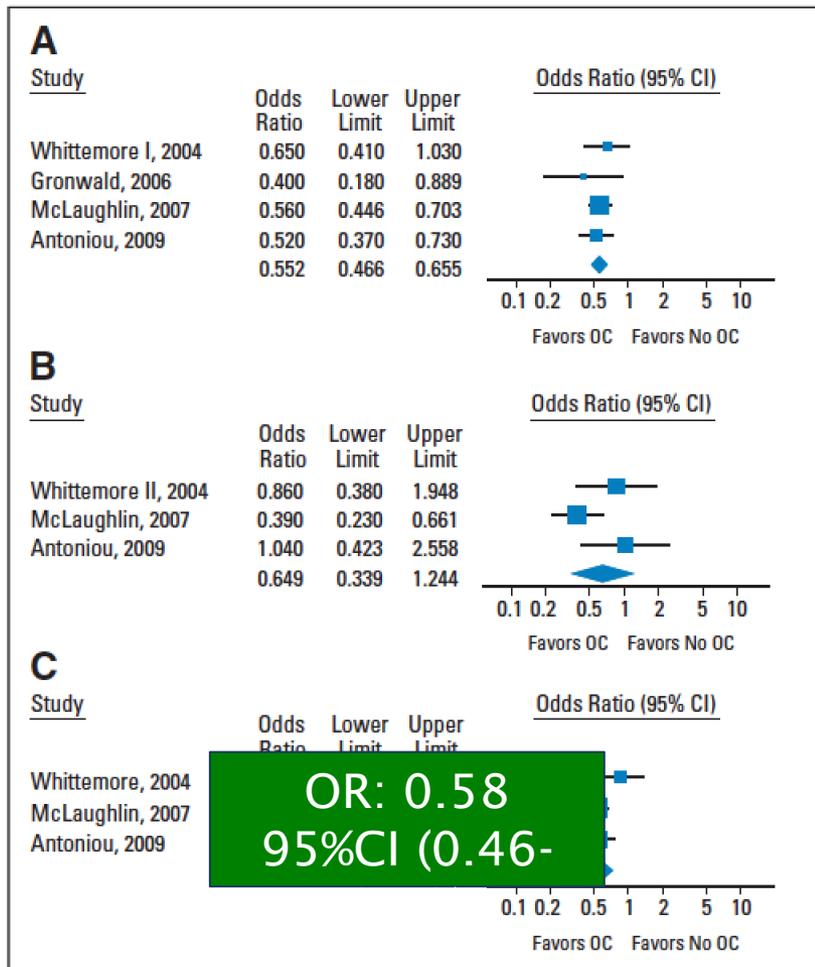
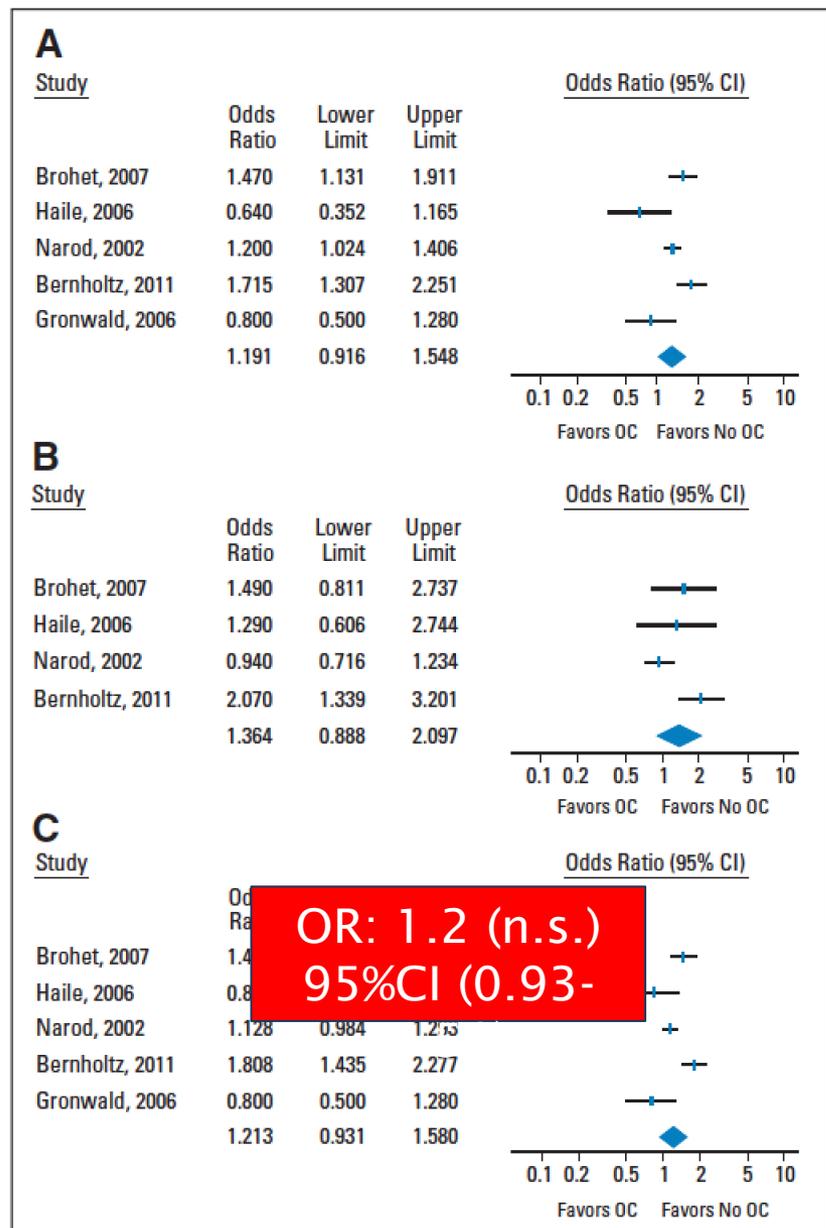


Fig 2. Forest plots for associations between oral contraceptives and ovarian cancer among (A) *BRCA1* mutation carriers, (B) *BRCA2* mutation carriers, and (C) *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers combined. There was no significant heterogeneity in these analyses. (A) Q-value of 1.24 for 3 *df*, $P = .743$. (B) Q-value of 4.68 for 2 *df*, $P = .096$. (C) Q-value of 3.12 for 2 *df*, $P = .210$. OC, oral contraceptive.



United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS)

Studiendesign

Prospektive, Single-Arm CAVE: kein RCT

Teilnehmerinnen

3563 mit BRCA 1/2 Mutation oder belasteter Familienanamnese

Screening Strategie

Studienphase I: TVUS und CA125 jährlich
Studienphase II: zusätzlich CA125 seriell alle 4 Monate + ROCA

CA 125 Interpretation

35 kU/l cut-off

Ergebnisse

Sensitivität 67-100% (OC)

Einfluss auf Outcome

30.8% (Phase I) und 42% (Phase II) Stadium I/II OC
R0 nach OC OP: 62% vs 92%

Interpretation

Serielle CA 125 Messungen alle 4 Monate sensitiver,
Screening im High-Risk Kollektiv nicht vergleichbar mit rrBSO

Status

Abgeschlossen

Klinisch psychologische Betreuung von HochrisikopatientInnen

Renate Lichtenschopf

Klinische Psychologin

Gesundheitspsychologin

Psychoonkologin

renate.lichtenschopf@akhwien.at



1.03.2021

Überblick

1. psychologische Aspekte der Beratung und Aufklärung
2. psychologische Aspekte der Entscheidungsfindung prophylaktische OP vs. Früherkennungsuntersuchungen

Einleitung

- vielfältige psychosoziale Prozesse vor, während und nach der genetischen Untersuchung
 - psychosoziale Faktoren spielen im gesamten Verlauf der Beratung und Untersuchung eine wichtige Rolle
- niederschwelliger psychologischer Support

Einleitung

Gentechnikgesetz §69 Abs. 2

- Befundbesprechung muss auch mögliche soziale und psychische Konsequenzen umfassen
- Auf die Zweckmäßigkeit einer zusätzlichen Beratung durch Psychologen, Psychotherapeuten oder Sozialarbeiter ist schriftlich hinzuweisen

ERSTBERATUNG

Psychologische Inhalte

- **Motivation**
- **Risikoeinschätzung** - Wissensstand
- **Unterstützung bei Entscheidungsfindung**
- **Psychische Belastung**
- **Belastungsprävention**

ERSTBERATUNG

Motivation



eigenmotiviert

versus

fremdmotiviert

„Was führt Sie in die Genetische Beratung?“

wichtiger Prädiktor:

- Die Motivation beeinflusst die Belastung durch ein ungünstiges Untersuchungsergebnis.

Motivation

prädiktiv:

- eigenes Erkrankungsrisiko
- Erkrankungsrisiko der Kinder

diagnostisch:

- Grund der eigenen Erkrankung
- Erkrankungshäufigkeit in der Familie

Grundlage für Entscheidungen:

- Früherkennung versus prophylaktische Operationen
- Lebensentscheidungen (Familienplanung etc.)

➤ Wunsch nach psychischer Entlastung

ERSTBERATUNG

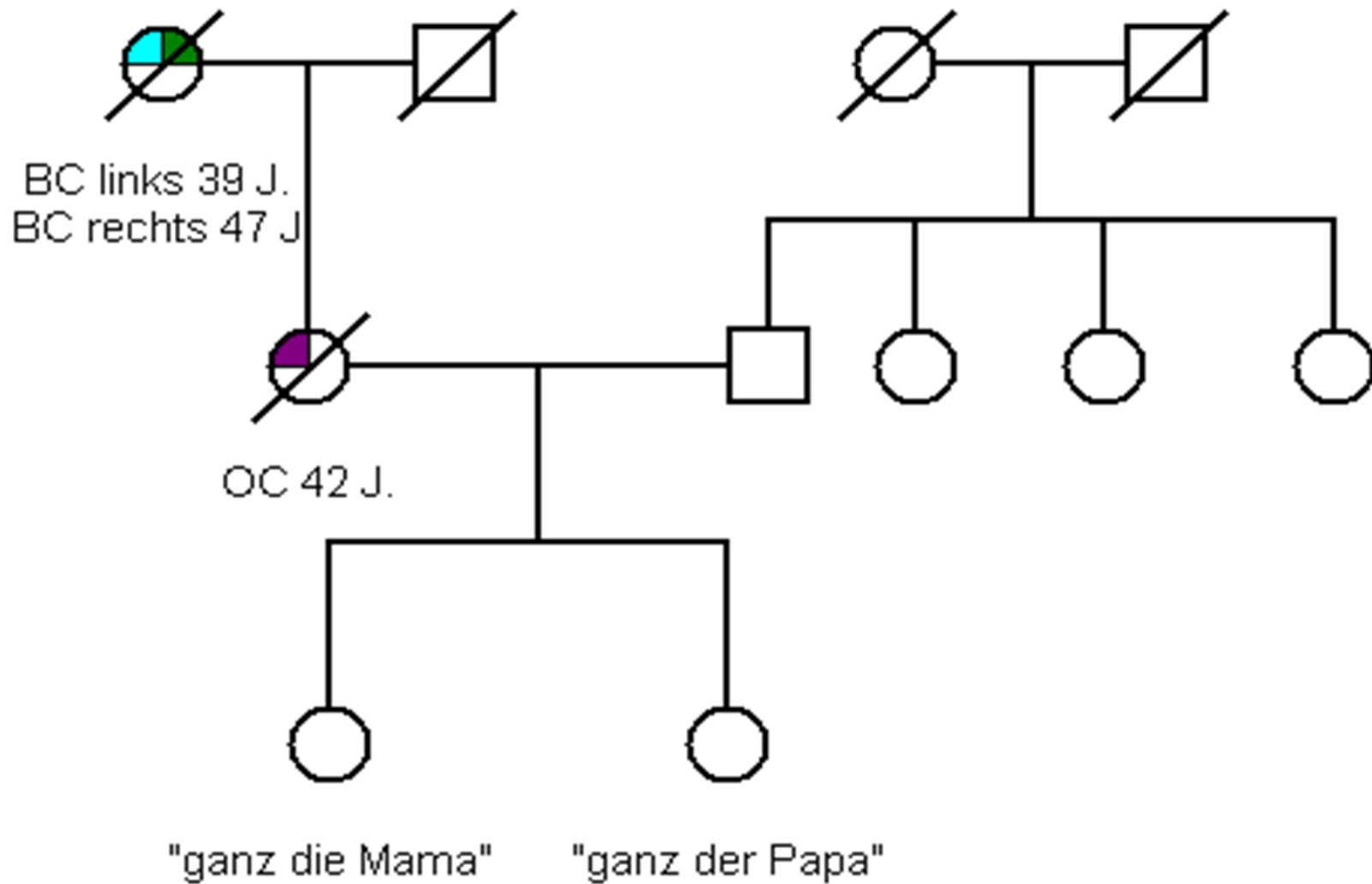
Wissensstand

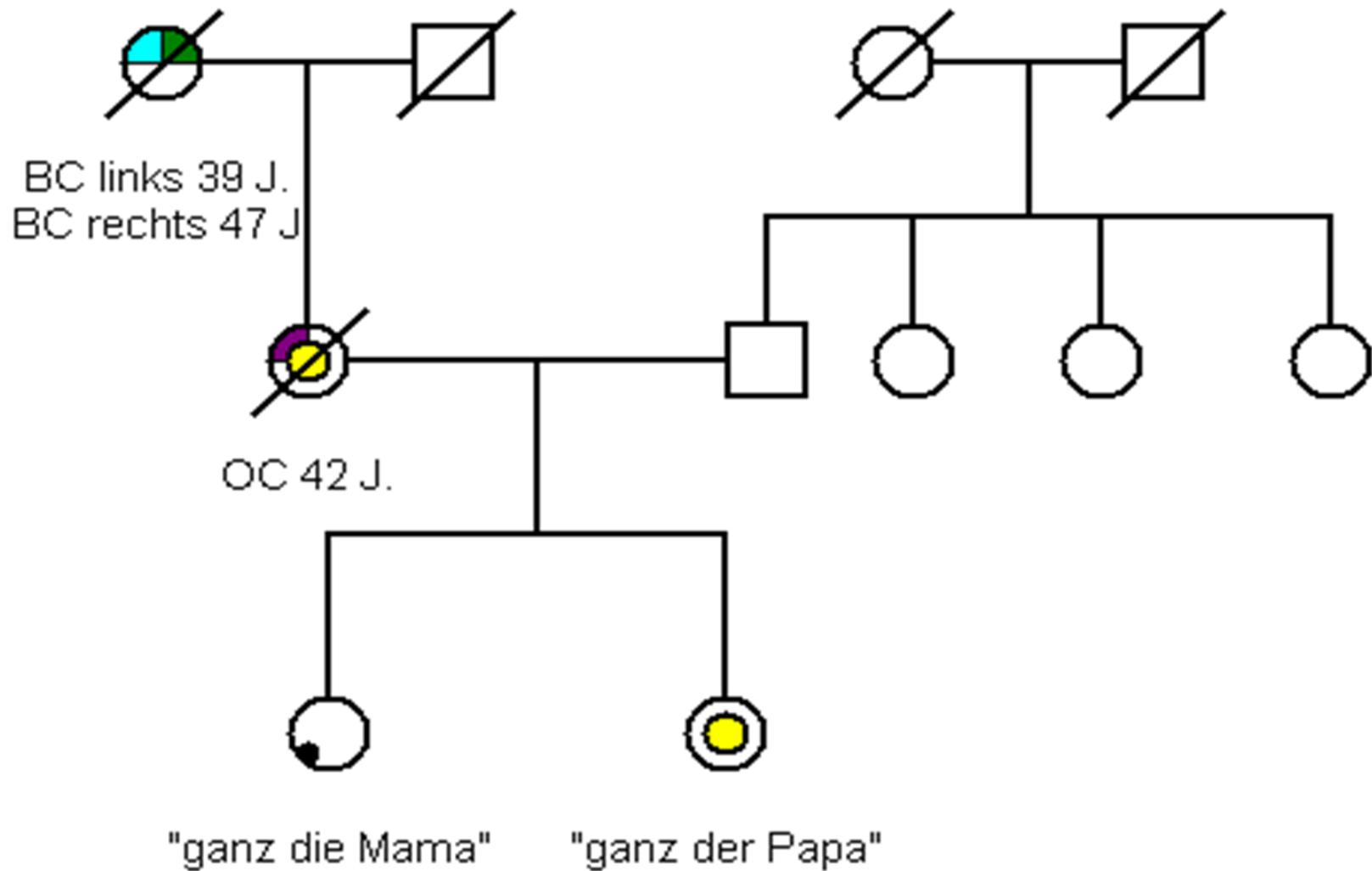
- sehr unterschiedlich
- fehlende Informationen
- häufige **Fehlschlüsse**:
 - „überspringen einer Generation“
 - Risiko aufgrund physischen Ähnlichkeit
 - könne nicht über Vater vererbt werden

Risikoeinschätzung

- Risiko wird zu hoch eingeschätzt
- Risiko wird aufgrund subjektiver Lebensüberzeugungen eingeschätzt
- Risiko wird aufgrund physischer/psychischer Ähnlichkeit eingeschätzt
- **hohe subjektive Risikoeinschätzung → massive Angst vor BC/OC → erschwert Wissensvermittlung**

BC Breast Cancer
OC Ovarian Cancer





psychische Belastung

In Familien mit erblichem Brustkrebs besteht häufig ein erhöhtes Niveau an psychischer Belastung durch:

- Krankheit
 - Krankheitsfolgen (psychisch und somatisch)
 - Todesfälle
- mögliche Vulnerabilitätsfaktoren:
- **aktuelle Lebenssituation -> wichtiger Prädiktor**

ERSTBERATUNG

familiäre Situation

- Herkunftsfamilie vom Ergebnis mitbetroffen
 - Kommunikation über Krankheit
 - Konflikte durch genetische Untersuchung
 - Recht auf Nicht Wissen
- bei Indikation sollte die Familie in die Beratung miteinbezogen werden.

ERSTBERATUNG

Belastungsprävention

Besprechung möglicher medizinischer und psychosozialer Folgen vor der Blutabnahme!

- „Wie würden Sie mittelfristig medizinisch entscheiden?“
- „Wie würden Sie vermutlich emotional reagieren?“
- „Wem würden Sie davon erzählen?“
- „Wie würden Sie damit umgehen, dass auch Ihre Kinder betroffen sein können?“

Wirksames präventives Mittel:

→ **Coping Strategien** – möglicher Umgang mit Mutation

WARTEZEIT

ANGST

wichtig: niederschwelliges Kontaktangebot

BEFUNDAUFKLÄRUNG

Mutation

akute Reaktionen sehr unterschiedlich

Trägerinnen:

- Schock
- leugnen
- Aggression
- Depression
- Integration

Nicht-Trägerinnen:

- Erleichterung
- ev. Derealisation
- oft Schuldgefühle
- („survivors guilt“)
gegenüber
betroffenen
Verwandten

BEFUNDAUFKLÄRUNG

Mutation

längerfristige Reaktionen

gesunde TrägerInnen

- Angst zu erkranken
- Angst zu sterben
- prophylaktische Operationen

erkrankte TrägerInnen

- bereits Erfahrung mit Krankheit – Vor- und Nachteile
 - nicht grundsätzlich weniger belastet als gesunde TrägerInnen!
-
- Sorge um Kinder
 - Schuldgefühle

Psychoedukation

- Informationsabende
- Informationsbroschüren
- Homepage:
www.brustgenberatung.at





**Decision making:
Früherkennung oder
Prophylaxe?**

© adpic

Entscheidung?

Früherkennung

- non invasiv
- reversibel

Cave:

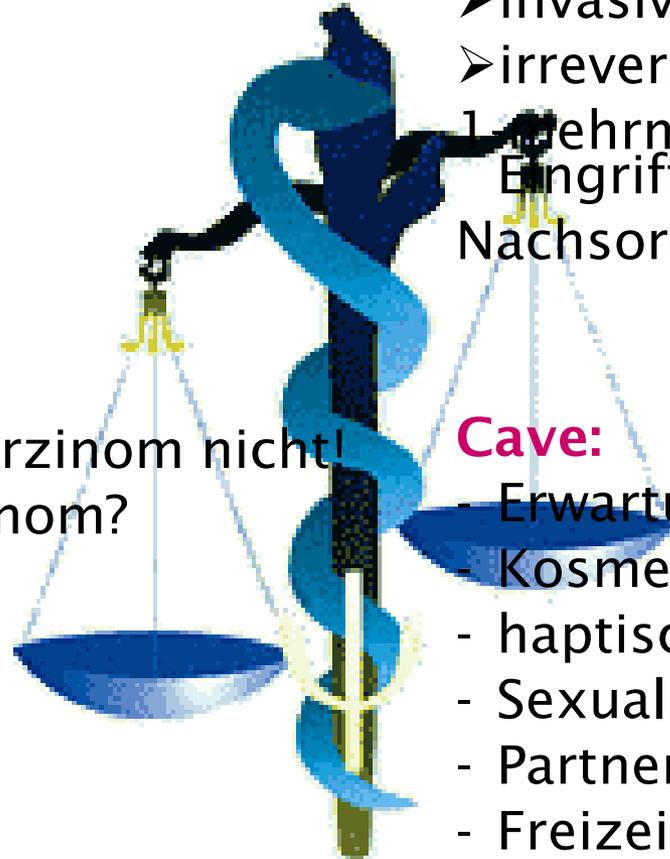
- verhindert Karzinom nicht!
- Intervallkarzinom?

Prophylaxe

- invasiv
- irreversibel
- 1. mehrmaliger operativer Eingriff
- Nachsorge

Cave:

- Erwartungshaltung?
- Kosmetik?
- haptisches Ergebnis?
- Sexualität?
- Partnerschaft?
- Freizeitverhalten?



Medizinische Konsequenzen

In der österreichischen Durchschnittsbevölkerung liegt das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs bei 12% und das Lebenszeitrisiko für Eierstockkrebs bei 1%.

Durch Mutationen in BRCA1 erhöht sich das Brustkrebsrisiko auf 70-90% und das Eierstockkrebsrisiko auf 45-60%.

- In den ersten zehn Jahren nach einer Brustkrebserkrankung liegt das **Risiko für eine zweite Brustkrebserkrankung auf der anderen Seite bei etwa 20%**.
- Auf Grund dieses **stark erhöhten Erkrankungsrisikos empfehlen** wir Ihnen **intensivierte Früherkennungsuntersuchungen**. Eine **wirksame Möglichkeit zur Vorsorge bieten die vorbeugende Entfernung des Brustdrüsengewebes und/oder der Eierstöcke**.
- Zusätzlich führt eine Mutation in BRCA1 zu einem erhöhten Risiko für Dickdarmkrebs, Leberkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Gebärmutterkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Magenkrebs, bei Männern auch für Prostatakrebs. Deswegen empfehlen wir Ihnen die konsequente Durchführung von Früherkennungs- und Screeninguntersuchungen nach Empfehlungen der Österreichischen Krebshilfe.

BRCA 1 Befundvorlage

BRCA 1/2 Mutation

zentrales Thema: Angst

gesunde Mutationsträgerinnen:

- Angst vor Erkrankung
- Angst „richtigen“ Zeitpunkt zu übersehen

erkrankte Mutationsträgerinnen:

- Angst durch hohes OC Risiko
- Angst durch hohes BC Rezidivrisiko
- sind nicht grundsätzlich weniger belastet als gesunde Mutationsträgerinnen

OC Ovarian Cancer
BC Breast Cancer

Einbruch der Angstabwehr

typische Zeitpunkte:

- Früherkennungsuntersuchungen
- neue Erkrankungen in der Familie
- Todesfälle in der Familie
- Näherung an das Erkrankungsalter einer wichtigen Bezugsperson

Psychologische Betreuung:

- niederschwellig
- supportiv
- non direktiv

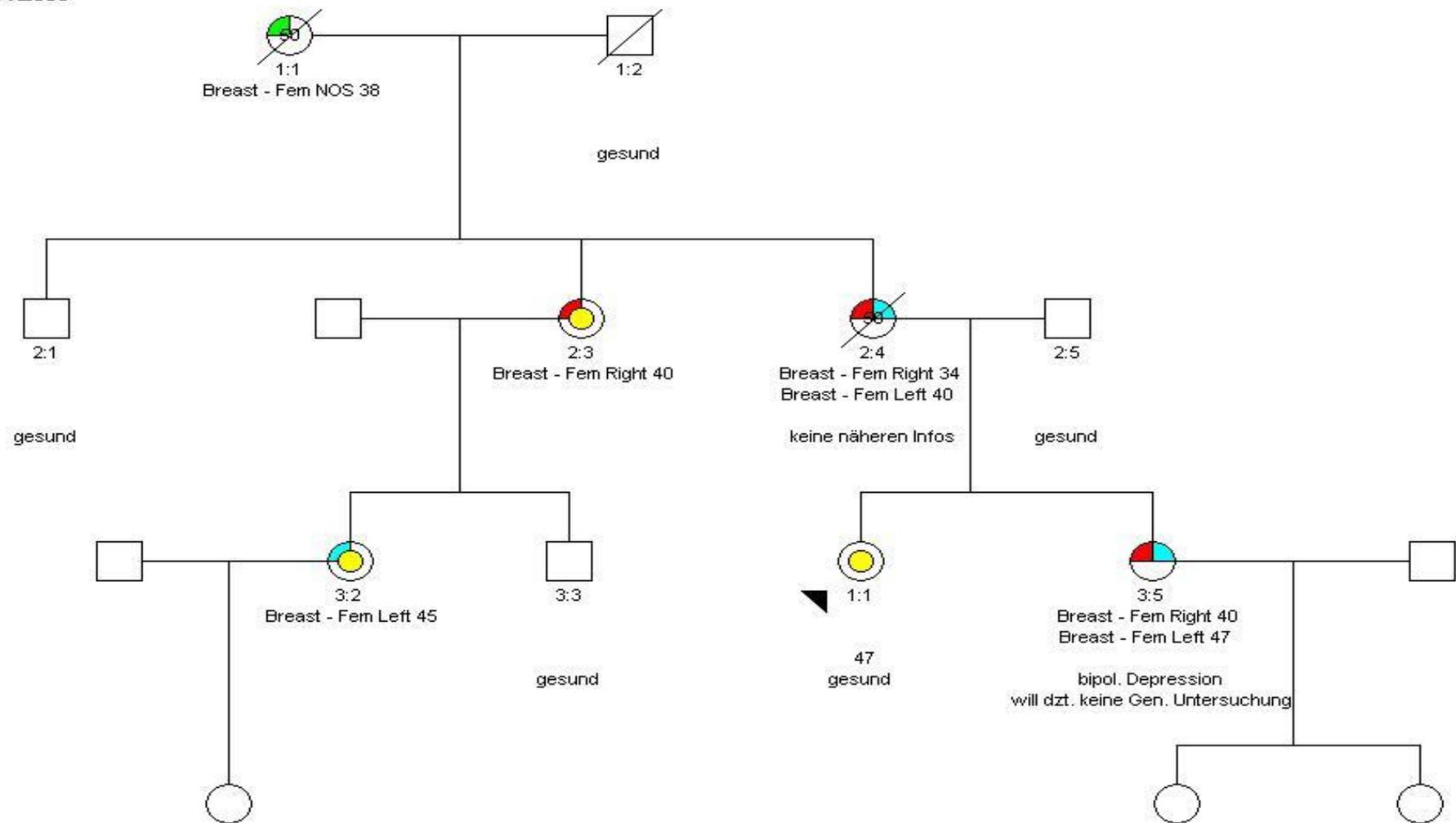
Fallgeschichte

Frau Maier:

- 47a, gesund, Mutationsträgerin BRCA 1
- Lehrerin, ledig, keine Kinder
- Überlegung einer genetischen Untersuchung mit 40a
- BRCA1 Mutationsaufklärung mit 42a
- möchte sofortige PM/PO
- bestehende Angststörung und rez. depr. Episoden seit 5a

Zitat:

„ Wenn ich mir jetzt die Brüste entfernen lassen und dann die Eierstöcke, nehmen Sie dann meinen Mutationsträgerbefund zurück?“



Was möchten Frauen vor einer PBM wissen?

N=684 (BPM od. CPM, BRCA 1/2) Sharon et al, 2007, Cancer Nurs

- **69% mehr Informationen zur Rekonstruktion**
Rekonstruktionsmöglichkeiten (NSM/SSM?), Implantat vs Eigengewebe, Aussehen, Gefühl, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Narbenbildung,...
- Fotos
- **Erfahrungsaustausch** mit betroffener Frauen
 - **Wissen über das operatives Procedere reduziert Angstgefühle !**

BPM bilaterale prophylaktische Mastektomie
CPM contralaterale prophylaktische Mastektomie

Psychosozialer Impact nach PBM

Retrospektive Befragung

✓ 60-95% hohe Zufriedenheit

(Pichert et al, Ann Oncol 2003; Hartmann et al, N Engl J Med 1999;
Hartmann et al, J Nat Cancer Inst 2001)

✓ Reduktion von krebsspezifischer Angst (84%) und BC Risiko (81%)

Litton et al, American Cancer Society 2009

✓ kein negativer Effekt auf allgem. QoL

(Hatcher et al, BMJ 2001; Brandberg et al, J Clin Oncol 2008)

■ negativer Impact auf Body Image und Sexualität

(Frost et al, JAMA 2000)

- 48% vermindertes Selbstbewusstsein
- 48% verminderte sexuelle Attraktivität
- 44% Unzufriedenheit mit Narben

(Brandberg et al, J Clin Oncol 2008, N=90 1 Jahr post PM)

PBM Prophylaktische bilaterale Mastektomie

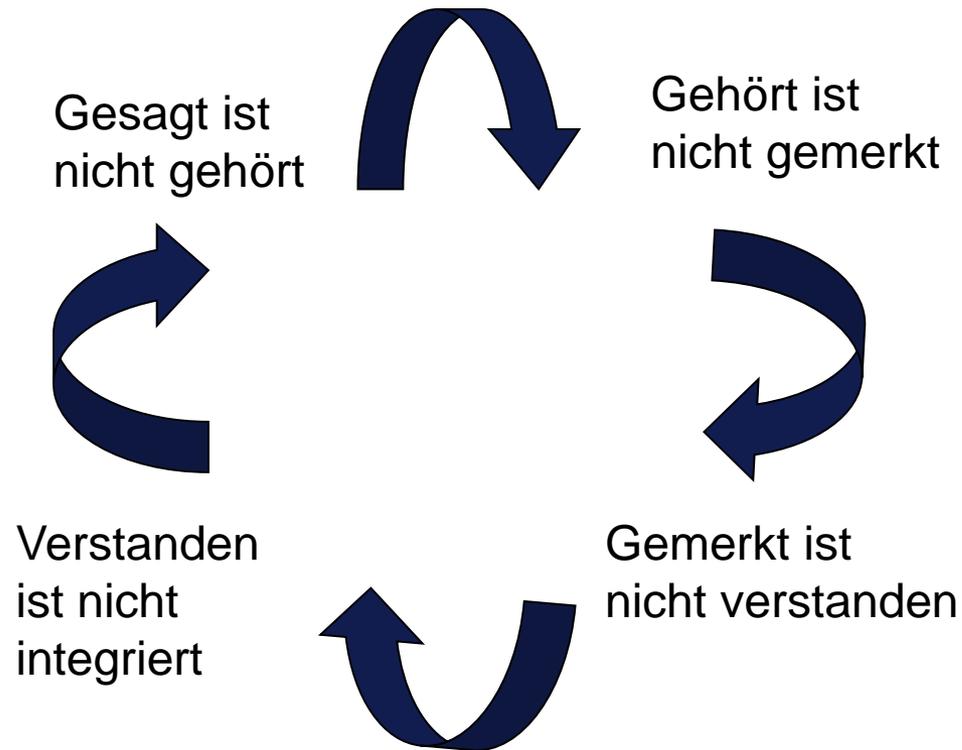
Conclusio



1. Motivation abklären
2. Besprechung medizinischer und psychosozialer Konsequenzen vor der Blutabnahme
3. Informed consent
4. Recht auf Nicht Wissen
5. höchstpersönliche Entscheidung

Entscheidungsfindung = Prozess

rationalen Faktoren werden emotional bewertet





**Herzlichen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!**

renate.lichtenschopf@akhwien.at
www.brustgenberatung.at

Klinische Studien bei MutationsträgerInnen

Yen Tan, PhD

Univ. Prof. Dr. Christian Singer

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Was sind klinische Studien?

- Untersuchungen, die Antworten auf wissenschaftliche Fragen geben und bessere Möglichkeiten zur Behandlung oder Prävention von Krankheiten erforschen sollen
- Finden mit freiwilligen Teilnehmern statt
- Unterscheiden sich in ihrem Studiendesign
- Zwei Haupttypen:
 - **Beobachtungsstudien** (z.B. Fall-Kontroll-, Kohorten-, Querschnittstudien)
 - Studienteilnehmerinnen bekommen keine studienbezogene Behandlung
 - Studienteilnehmerinnen werden in ihrer normalen Lebensführung beobachtet
 - **Interventionsstudie** (z.B. Randomisierte kontrollierte Studie)
 - Ein Teil der Teilnehmerinnen bekommt eine Behandlung („Intervention“) und ein anderer Teil der Teilnehmer bekommt keine Behandlung („Controls“)
 - die in einer kontrollierten, standardisierten und stark überwachten Umgebung durchgeführt werden

• Nach einem Zeitintervall untersucht man den Effekt zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Warum sind klinische Studien so wichtig?

- Um herauszufinden, ob eine neue Behandlungsmöglichkeit sicher und wirksam ist
- Die Prävention, Erkennung und Behandlung von Krankheiten zu verbessern

Fragestellungen

- Einfluss von Lebensstil auf Penetranz
- Einfluss von genetischen Co-faktoren auf Penetranz
- Etablierung von polygenomischen Risiko-Scores
- Reklassifikation von UVs
- Therapeutische Studien
- Prophylaktische Studien
- Lebensqualität und Unterstützungsbedarf bei BRCA Mutationsträgern

Beobachtungsstudien



The International BRCA1/2 Carrier Cohort Study

- Initiiert im Jahr 1997 bei IARC, France
- 15 Studienzentrum aus Europa und Großbritannien
- **Ziel**
 1. Alters-, geschlechts- und mutationsspezifisches Krebsrisikos bei BRCA1/2 Mutationsträgern
 2. Einfluß von Lifestyle- und genetische Faktoren auf das Krebsrisiko
 3. Wirksamkeit von prophylaktischen Operationen und Früherkennungsmaßnahmen



The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2

- Gegründet 2005 (Australien)
- >80 verschiedenen Gruppen aus Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Afrika
- **Ziel**
 - Identifizierung genetischer Modifizier, die das Krebsrisiko in BRCA Mutationsträgern beeinflussen
- Erfasst Genotyp- und Phänotypdaten z.B. Alter bei der Diagnose, Geschlecht, Familienanamnese usw.
- Bis heute:
 - phänotypdaten = ca. 80.000 weibliche und männliche BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger
 - genotypisierte Daten = ca. 43.000
 - mit weiteren 25.000, die dieses Jahr genotypisiert werden sollen
- >70 Publikationen

- Spin-off Projekt von CIMBA (2020) (NCI finanziert)
- Ein Multi-Konsortium Brustkrebs-GWAS-Projekt
- **Ziel:**
 - Entdeckung von Suszeptibilitäts-Loci und Erweiterung des Wissens über die Ätiologie von Brustkrebs insgesamt und nach Subtypen
 - Entwicklung von polygenen Risiko-Scores und deren Integration mit bekannten Risikofaktoren für eine personalisierte Brustkrebs-Risikobewertung
 - Entdeckung von Loci für die Brustkrebsprognose

Untersuchung des Therapieerfolges, der Lebensqualität und des Unterstützungsbedarfs von HochrisikopatientInnen

- **Ziele**

- Therapieergebnisse weiblicher, erkrankter BRCA Trägerinnen zu evaluieren und zu vergleichen
- Unterstützungsbedarf und Lebensqualität erkrankter Hochrisiko-PatientInnen zu identifizieren und zu evaluieren
- Lebensqualität, Krebsorgen bzw. Progredienzangst zwischen gesunden und erkrankten Hochrisiko-PatientInnen zu vergleichen
- 400 Männer und Frauen rekrutieren
- Pilot study → response rate 56%

Ander Studien

- BRCA-assoziiertes metastasierter Brustkrebs und PARP-Therapie (Pfizer finanziert)
- Brustkrebs-Hirnmetastasen
- BRCA-assoziiertes Prostatakrebs
- Tumorspektrum und Familienanamnese bei Männern mit BRCA1/2-Mutation oder VUS
- Kontralaterales Brustkrebsrisiko bei Frauen mit BRCA1/2-MutationTrends
- Trends in der Inanspruchnahme von prophylaktischen Operationen bei

Einschlußkriterien

Männer und Frauen

- Gesund oder erkrankt
- Alter >18 Jahre
- Teilnahme an genetischer Beratung bzw. genetischer Testung
- Mutationsträger (BRCA1/2 oder anderen Brust- und Eierstockkrebs-Risiko-Genen)
- DNA-Probe vorhanden und Histopathologie-Daten, falls erkrankt
- Phänotyp-Daten verfügbar
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Datenerhebung

Für alle Studien zusammen erfassen wir:

- Phänotyp-Daten
- Histopathologie-Daten (aus Pathologiebefunden)
- DNA-Proben (als Teil der Routineversorgung)
- Lebensstil und hormonelle Risikofaktoren (mit Hilfe von Fragebögen)
 - Baseline-Fragebogen zusammen mit Aufklärungsunterlagen
 - Follow-up-Fragebogen alle zwei Jahre
- Lebensqualität und Unterstützungsbedarf Faktoren (mit Hilfe von Fragebögen)
- Therapie- und Outcome-Daten

Clinical Trials



BRCA-P

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, International Phase 3 Study to determine the Preventive Effect of Denosumab on Breast Cancer in Women carrying a BRCA1 Germline Mutation

Conducted in:

Austria, United States of America, Australia, United Kingdom, Israel, Spain, Germany

Ziele

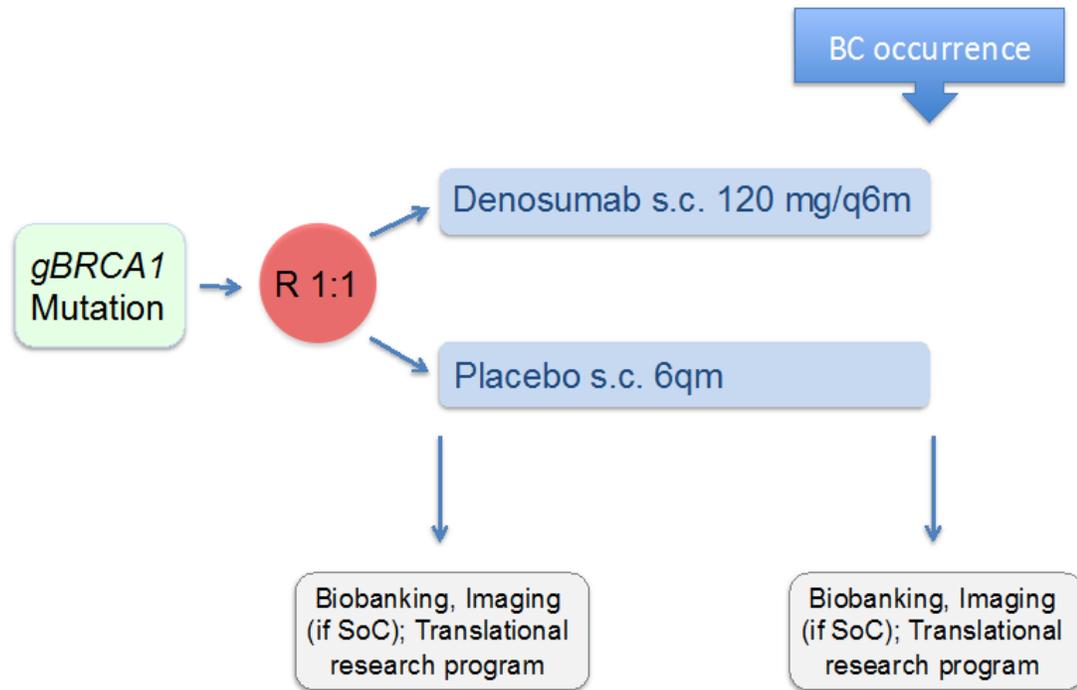
Primäres Ziel

Untersucht ob Denosumab eine sichere und wirksame Option zur Brustkrebsprävention ist

Sekundäre Ziele

- Untersucht, ob Denosumab das Risiko für Eierstockkrebs oder andere Krebserkrankungen reduziert,
- bewertet die Auswirkungen auf die Knochengesundheit, Nebenwirkungen und biologische Marker sowie die von Patienten berichtete Ergebnisse

Trial Design



- Sample size
 - 2918 patients from 7 countries
 - 1:1 randomized and blinded
 - Austria: 5 sites activated; 44 randomized participants
- Treatment arms
 - Arm A (Experimental): Denosumab 120mg s.c., q6m
 - Arm B (Placebo): Placebo s.c. q6m
- Daily calcium and vitamin D supplements highly recommended

Inclusion Criteria

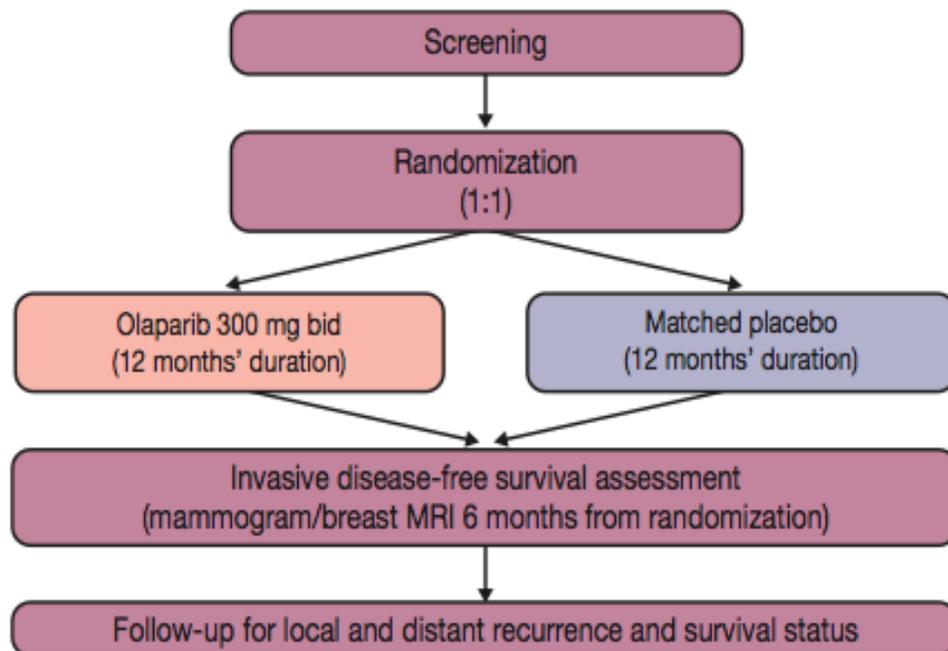
- **Women:**
 - With a confirmed *BRCA1* germline mutation
 - Age between 25 and 55 years
 - No evidence of breast cancer by mammography or MRI within last 6 months
 - No clinical evidence of ovarian cancer
 - Negative pregnancy test in women of childbearing potential
 - No preventive breast surgery planned during the study period
 - ECOG performance status of 0 or 1
 - Ability to provide informed consent prior to start of study

Exclusion Criteria

- Prior bilateral mastectomy
- History of breast cancer and/or ovarian cancer, including fallopian and peritoneal cancer
- History of other invasive cancer, except basal/squamous cell skin cancer or carcinoma in situ of the cervix or stage 1 papillary/follicular thyroid cancer
- Pregnant or lactating women (within last 2 months)
- Unwillingness to use contraception during and within 5 months after cessation of denosumab therapy
- Hypocalcemia or serum calcium $<2.0\text{mmol/L}$ (8.0mg/dL)
- Prior use of denosumab
- Prior history or current evidence of osteonecrosis or osteomyelitis of the jaw, or active dental/jaw condition which requires oral surgery including tooth extraction within 3 months of enrolment

COMPLETED

Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer



- **Ziel:** Untersucht ob Olaparib den adjuvant Outcome verbessert
- Rekrutierung ca. 4 Jahre (2014-2019)
- 1,836 gBRCA-mutierte Frauen mit HER2-negativem Brustkrebs nahmen teil
- Prim Endpunkt: invasive Disease Free Survival (iDFS) d.h. Rezidiv oder neuer Krebs
- Presseaussendung (17.02.2021)

Teilnahme an einer klinischen Studie

Wie kann man teilnehmen?

- **Mindestkriterien:**
 - 18+ Jahre
 - Unterschriebene Einwilligungserklärung
- Alle durchgeführten Studien, die Einwilligungserklärung und die verwendeten Fragebögen wurden von der Ethikkommission genehmigt (EK votum 2190/2019)

Publikationen

2020

Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variants

Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA)

Valentina Silvestri, PhD; Goska Leslie, MEng; Daniel R. Barnes, PhD; and the CIMBA Group

IMPORTANCE The limited data on cancer phenotypes in men with germline *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants (PVs) have hampered the development of evidence-based recommendations for early cancer detection and risk reduction in this population.

OBJECTIVE To compare the cancer spectrum and frequencies between male *BRCA1* and *BRCA2* PV carriers.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Retrospective cohort study of 6902 men, including 3651 *BRCA1* and 3251 *BRCA2* PV carriers, older than 18 years recruited from cancer genetics clinics from 1966 to 2017 by 53 study groups in 33 countries worldwide collaborating through the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA). Clinical data and pathologic characteristics were collected.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES *BRCA1/2* status was the outcome in a logistic regression, and cancer diagnoses were the independent predictors. All odds ratios (ORs) were adjusted for age, country of origin, and calendar year of the first interview.

RESULTS Among the 6902 men in the study (median [range] age, 51.6 [18-100] years), 1634 cancers were diagnosed in 1376 men (19.9%), the majority (922 of 1,376 [67%]) being *BRCA2* PV carriers. Being affected by any cancer was associated with a higher probability of being a *BRCA2*, rather than a *BRCA1*, PV carrier (OR, 3.23; 95% CI, 2.81-3.70; $P < .001$), as well as developing 2 (OR, 7.97; 95% CI, 5.47-11.60; $P < .001$) and 3 (OR, 19.60; 95% CI, 4.64-82.89; $P < .001$) primary tumors. A higher frequency of breast (OR, 5.47; 95% CI, 4.06-7.37; $P < .001$) and prostate (OR, 1.39; 95% CI, 1.09-1.78; $P = .008$) cancers was associated with a higher probability of being a *BRCA2* PV carrier. Among cancers other than breast and prostate, pancreatic cancer was associated with a higher probability (OR, 3.00; 95% CI, 1.55-5.81; $P = .001$) and colorectal cancer with a lower probability (OR, 0.47; 95% CI, 0.29-0.78; $P = .003$) of being a *BRCA2* PV carrier.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Significant differences in the cancer spectrum were observed in male *BRCA2*, compared with *BRCA1*, PV carriers. These data may inform future recommendations for surveillance of *BRCA1/2*-associated cancers and guide future prospective studies for estimating cancer risks in men with *BRCA1/2* PVs.

Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Results from The *BRCA1* and *BRCA2* Cohort Consortium

Hongyan Li¹, Mary Beth Terry^{2,3}, Antonis C. Antoniou⁴, Kelly-Anne Phillips^{5,6,7}, Karin Kast^{8,9,10}, Thea M. Mooij¹¹, Christoph Engel¹², Catherine Noguès¹³, Dominique Stoppa-Lyonnet^{14,15}, Christine Lasset¹⁶, Pascaline Berthet¹⁷, Veronique Mari¹⁸, Olivier Caron¹⁹; for the GENEPSO study; Daniel Barrowdale⁴, Debra Frost⁴, Carole Brewer²⁰, D. Gareth Evans²¹, Louise Izatt²², Lucy Side²³, Lisa Walker²⁴, Marc Tischkowitz²⁵, Mark T. Rogers²⁶, Mary E. Porteous²⁷, Katie Snape²⁸; for the EMBRACE study; Hanne E.J. Meijers-Heijboer²⁹, Johan J.P. Gille²⁹, Marinus J. Blok³⁰, Nicoline Hoogerbrugge³¹; for the HEBON Investigators; Mary B. Daly³², Irene L. Andrulis^{33,34}, Sandra S. Buys³⁵, Esther M. John³⁶; Sue-Anne McLachlan^{37,38}, Michael Friedlander^{39,40}; for the kConFab Investigators; Yen Y. Tan⁴¹, Ana Osorio⁴², Trinidad Caldes⁴³, Anna Jakubowska^{44,45}, Jacques Simard⁴⁶, Christian F. Singer⁴¹, Edith Olah⁴⁷, Marie Navratilova⁴⁸, Lenka Foretova⁴⁸, Anne-Marie Gerdes⁴⁹, Marie-José Roos-Blom¹¹, Brita Arver^{50,51}, Håkan Olsson⁵¹, Rita K. Schmutzler^{52,53}, John L. Hopper⁵, Roger L. Milne^{5,54,55}, Douglas F. Easton^{4,56}, Flora E. Van Leeuwen¹¹, Matti A. Rookus¹¹, Nadine Andrieu^{57,58,59,60}, and David E. Goldgar^{1,61}

ABSTRACT

Background: Tobacco smoking and alcohol consumption have been intensively studied in the general population to assess their effects on the risk of breast cancer, but very few studies have examined these effects in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. Given the high breast cancer risk for mutation carriers and the importance of *BRCA1* and *BRCA2* in DNA repair, better evidence on the associations of these lifestyle factors with breast cancer risk is essential.

Methods: Using a large international pooled cohort of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, we conducted retrospective (5,707 *BRCA1* mutation carriers and 3,525 *BRCA2* mutation carriers) and prospective (2,276 *BRCA1* mutation carriers and 1,610 *BRCA2* mutation carriers) analyses of alcohol and tobacco consumption using Cox proportional hazards models.

Results: For both *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, none of the smoking-related variables was associated with breast

cancer risk, except smoking for more than 5 years before a first full-term pregnancy (FFTP) when compared with parous women who never smoked. For *BRCA1* mutation carriers, the HR from retrospective analysis (HR_R) was 1.19 [95% confidence interval (CI), 1.02-1.39] and the HR from prospective analysis (HR_P) was 1.36 (95% CI, 0.99-1.87). For *BRCA2* mutation carriers, smoking for more than 5 years before an FFTP showed an association of a similar magnitude, but the confidence limits were wider (HR_R = 1.25; 95% CI, 1.01-1.55 and HR_P = 1.30; 95% CI, 0.83-2.01). For both carrier groups, alcohol consumption was not associated with breast cancer risk.

Conclusions: The finding that smoking during the prereproductive years increases breast cancer risk for mutation carriers warrants further investigation.

Impact: This is the largest prospective study of *BRCA* mutation carriers to assess these important risk factors.





Open

Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants

A full list of authors and their affiliations appears at the end of the paper.

Purpose: We assessed the associations between population-based polygenic risk scores (PRS) for breast (BC) or epithelial ovarian cancer (EOC) with cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variant carriers.

Methods: Retrospective cohort data on 18,935 *BRCA1* and 12,339 *BRCA2* female pathogenic variant carriers of European ancestry were available. Three versions of a 313 single-nucleotide polymorphism (SNP) BC PRS were evaluated based on whether they predict overall, estrogen receptor (ER)-negative, or ER-positive BC, and two PRS for overall or high-grade serous EOC. Associations were validated in a prospective cohort.

Results: The ER-negative PRS showed the strongest association with BC risk for *BRCA1* carriers (hazard ratio [HR] per standard deviation = 1.29 [95% CI 1.25–1.33], $P = 3 \times 10^{-72}$). For *BRCA2*, the strongest association was with overall BC PRS (HR = 1.31 [95% CI 1.27–1.36], $P = 7 \times 10^{-50}$). HR estimates decreased significantly with

age and there was evidence for differences in associations by predicted variant effects on protein expression. The HR estimates were smaller than general population estimates. The high-grade serous PRS yielded the strongest associations with EOC risk for *BRCA1* (HR = 1.32 [95% CI 1.25–1.40], $P = 3 \times 10^{-22}$) and *BRCA2* (HR = 1.44 [95% CI 1.30–1.60], $P = 4 \times 10^{-12}$) carriers. The associations in the prospective cohort were similar.

Conclusion: Population-based PRS are strongly associated with BC and EOC risks for *BRCA1/2* carriers and predict substantial absolute risk differences for women at PRS distribution extremes.

Genetics in Medicine (2020) 22:1653–1666; <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0862-x>

Key words: *BRCA1/2*; breast cancer; ovarian cancer; PRS; genetics

Association of Genomic Domains in *BRCA1* and *BRCA2* with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness

A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.

Abstract

Pathogenic sequence variants (PSV) in *BRCA1* or *BRCA2* (*BRCA1/2*) are associated with increased risk and severity of prostate cancer (PCa). We evaluated whether PSVs in *BRCA1/2* were associated with risk of overall PCa or high grade (Gleason 8+) PCa using an international sample of 65 *BRCA1* and 171 *BRCA2* male PSV carriers with PCa, and 3,388 *BRCA1* and 2,880 *BRCA2* male PSV carriers without PCa. PSVs in the 3' region of *BRCA2* (c.7914+) were significantly associated with elevated risk of PCa compared with reference bin c.1001-c.7913 (HR=1.78, 95%CI: 1.25–2.52, $p=0.001$), as well as elevated risk of Gleason 8+ PCa (HR=3.11, 95%CI: 1.63–5.95, $p=0.001$). c.756-c.1000 was also associated with elevated PCa risk (HR=2.83, 95%CI: 1.71–4.68, $p=0.00004$) and elevated risk of Gleason 8+ PCa (HR=4.95, 95%CI: 2.12–11.54, $p=0.0002$). No genotype-phenotype associations were detected for PSVs in *BRCA1*. These results demonstrate that specific *BRCA2* PSVs may be associated with elevated risk of developing aggressive PCa.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers



Nasim Mavaddat^{1*}, Antonis C. Antoniou¹, Thea M. Mooij², Maartje J. Hooning³, Bernadette A. Heemskerk-Gerritsen³, GENEPSO⁴, Catherine Noguès⁴, Marion Gauthier-Villars⁵, Olivier Caron⁶, Paul Gesta⁷, Pascal Pujol⁸, Alain Lortholary⁹, EMBRACE¹, Daniel Barrowdale¹, Debra Frost¹, D. Gareth Evans¹⁰, Louise Izatt¹¹, Julian Adlard¹², Ros Eeles¹³, Carole Brewer¹⁴, Marc Tischkowitz¹⁵, Alex Henderson¹⁶, Jackie Cook¹⁷, Diana Eccles¹⁸, HEBON¹⁹, Klaartje van Engelen²⁰, Marian J. E. Mourits²¹, Margreet G. E. M. Ausems²², Linetta B. Koppert²³, John L. Hopper²⁴, Esther M. John²⁵, Wendy K. Chung^{26,27}, Irene L. Andrulis^{28,29}, Mary B. Daly³⁰, Sandra S. Buys³¹, kConFab Investigators^{32,33}, Javier Benitez³⁴, Trinidad Caldes³⁵, Anna Jakubowska^{36,37}, Jacques Simard³⁸, Christian F. Singer³⁹, Yen Tan³⁹, Edith Olah⁴⁰, Marie Navratilova⁴¹, Lenka Foretova⁴¹, Anne-Marie Gerdes⁴², Marie-José Roos-Blom², Flora E. Van Leeuwen², Brita Arver^{43,44}, Håkan Olsson⁴⁴, Rita K. Schmutzler^{45,46}, Christoph Engel⁴⁷, Karin Kast^{48,49,50}, Kelly-Anne Phillips^{24,33,51}, Mary Beth Terry^{52,27}, Roger L. Milne^{24,53,54}, David E. Goldgar⁵⁵, Matti A. Rookus², Nadine Andrieu^{56,57,58,59†}, Douglas F. Easton^{1,60†}, on behalf of IBCCS, kConFab and BCFR

Abstract

Background: The effect of risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) on breast cancer risk for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers is uncertain. Retrospective analyses have suggested a protective effect but may be substantially biased. Prospective studies have had limited power, particularly for *BRCA2* mutation carriers. Further, previous studies have not considered the effect of RRSO in the context of natural menopause.

Methods: A multi-centre prospective cohort of 2272 *BRCA1* and 1605 *BRCA2* mutation carriers was followed for a mean of 5.4 and 4.9 years, respectively; 426 women developed incident breast cancer. RRSO was modelled as a time-dependent covariate in Cox regression, and its effect assessed in premenopausal and postmenopausal women.

Results: There was no association between RRSO and breast cancer for *BRCA1* (HR = 1.23; 95% CI 0.94–1.61) or *BRCA2* (HR = 0.88; 95% CI 0.62–1.24) mutation carriers. For *BRCA2* mutation carriers, HRs were 0.68 (95% CI 0.40–1.15) and 1.07 (95% CI 0.69–1.64) for RRSO carried out before or after age 45 years, respectively. The HR for *BRCA2* mutation carriers decreased with increasing time since RRSO (HR = 0.51; 95% CI 0.26–0.99 for 5 years or longer after RRSO). Estimates for premenopausal women were similar.

(Continued on next page)

ARTICLE

Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk: Retrospective and Prospective Analyses From a *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carrier Cohort Study

Lieske H. Schrijver, Håkan Olsson, Kelly-Anne Phillips, Mary Beth Terry, David E. Goldgar, Karin Kast, Christoph Engel, Thea M. Mooij, Julian Adlard, Daniel Barrowdale, Rosemarie Davidson, Ros Eeles, Steve Ellis, D. Gareth Evans, Debra Frost, Louise Izatt, Mary E. Porteous, Lucy E. Side, Lisa Walker, Pascaline Berthet, Valérie Bonadona, Dominique Leroux, Emmanuelle Mouret-Fourme, Laurence Venat-Bouvet, Sandra S. Buys, Melissa C. Southey, Esther M. John, Wendy K. Chung, Mary B. Daly, Anita Bane, Christi J. van Asperen, Encarna B. Gómez Garcia, Marian J. E. Mourits, Marie-José Roos-Blom, Michael L. Friedlander, Sue-Anne McLachlan, Christian F. Singer, Lenka Foretova, Anne-Marie Gerdes, Trinidad Caldes, Edith Olah, Anna Jakubowska, Catherine Noguès, Nadine Andrieu, Douglas F. Easton, Flora E. van Leeuwen, John L. Hopper, Roger L. Milne, Antonis C. Antoniou, Matti A. Rookus; on behalf of EMBRACE, GENEPSO, BCFR, HEBON, kConFab, and IBCCS

See the Notes section for the full list of authors and affiliations.

Correspondence to: Matti Rookus, PhD, Department of Epidemiology, Netherlands Cancer Institute, PO Box 90203, 1006 BE Amsterdam, the Netherlands (e-mail: m.rookus@nki.nl).

Abstract

Background: For *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, the association between oral contraceptive preparation (OCP) use and breast cancer (BC) risk is still unclear.

Methods: Breast cancer risk associations were estimated from OCP data on 6030 *BRCA1* and 3809 *BRCA2* mutation carriers using age-dependent Cox regression, stratified by study and birth cohort. Prospective, left-truncated retrospective and full-cohort retrospective analyses were performed.

Results: For *BRCA1* mutation carriers, OCP use was not associated with BC risk in prospective analyses (hazard ratio [HR] = 1.08, 95% confidence interval [CI] = 0.75 to 1.56), but in the left-truncated and full-cohort retrospective analyses, risks were increased by 26% (95% CI = 6% to 51%) and 39% (95% CI = 23% to 58%), respectively. For *BRCA2* mutation carriers, OCP use was associated with BC risk in prospective analyses (HR = 1.75, 95% CI = 1.03 to 2.97), but retrospective analyses were inconsistent (left-truncated:

An wen kann ich mich wenden?

Christian.singer@meduniwien.ac.at

Yen.tan@meduniwien.ac.at

Prüfungsfragen

Fragen 1

Klinische Studien unterscheiden sich in ihrem Studiendesign. Welcher Studientyp bewertet die Wirksamkeit der Behandlungsintervention in einer stark überwachten Umgebung und in der Regel unter stark ausgewählten Patientenstichproben? (2 richtige Antworten)

- A. Prospektive Kohortenstudie
- B. Querschnittstudie
- C. Randomisierte kontrollierte Studie
- D. Fall-Kontroll-Studie
- E. Kontrollierte Interventionsstudie

Fragen 2

Ein Mutationsträger möchte an einer Forschungsstudie teilnehmen. Welche der folgenden Kriterien sind die Mindestteilnahmekriterien? (2 richtige Antworten)

A. Familienanamnese

B. Alter >18J

C. DNA-probe

D. Histopathologie-Daten

E. Einwilligungserklärung

Fragen 3

Welches Dokument ist zwingend notwendig, um Teilnehmer in klinische Studien einzuschreiben?

- A. Studienprotokoll
- B. Fallbericht-Formular
- C. Prüfarzt-Broschüre
- D. Einwilligungserklärung
- E. Konformitätserklärung

Organisatorische Hinweise

Mag.a Ilka Vavti

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

AUFGABEN

- alle administrativen Agenden („Papierkram“)
- Prüfung der blutbegleitenden Unterlagen
- Freigabe der Einsendungen zur Analyse
- Datenmanagement, Verwaltung der Datenbank
- Korrespondenz per Telefon, Mail, Fax
- Erstellung und Versand von Befunden
- Versand von Abnahmeboxen u. Infomaterial



KONTAKT

- Tel. 01/40 400 DW 78295
- Fax 01/40400 DW 78299
-  info@brustgenberatung.at



POSTADRESSE

Labor für Familiären Brust- u. Eierstockkrebs
Univ.-Klinik f. Frauenheilkunde
Forschungsflächen 5Q/KB224, Raum 0.24
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

(wie auf der Versandbox aufgedruckt)



versandfertige Blutbox



Inhalt der Box



Inhalt der Box

- Blutabnahmeset (2 EDTA-Bluttröhrchen in Versandgefäßen, 1 Adapter, 1 Butterfly)
- Zuweisungsformular 1s.
- Einverständniserklärung für genetische Analyse 3s.
- Studie 6s.



Pflicht

Zuweisungsformular

Bitte **vollständig* u. leserlich** ausfüllen

deutliche Kennzeichnung, ob prädiktive oder therapeutische Analyse

- **therapeutische Analyse**: Angabe von Rechnungsadresse, UID-Nr.

- **prädiktive Analyse (kostenfrei)**: Zuweisungsschein (Überweisung) verpflichtend beilegen

bei Mitversicherten:

Daten des Hauptversicherten
(Name, SV-Nr., Geb.-Dat., Krankenkasse)

- falls Patientetikett: **ALLE*** fehlenden Daten ergänzen!

*(Telnr., Mailadresse – Angabe freiwillig)

**OHNE GEKLÄRTE SOZIALVERSICHERUNG DÜRFEN WIR
PRÄDIKTIVE ANALYSEN NICHT DURCHFÜHREN!**



prädiktive Analysen

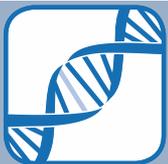
Zuweisungsschein (Überweisung)

vom Vertragsarzt (praktischer Arzt, Frauenarzt, ...)

alternativ: von interner Einrichtung

!!! CAVE: kein Wahlarzt !!!

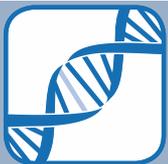
**Ohne Zuweisungsschein dürfen wir keine
prädiktive Analyse durchführen!**



prädiktive Analysen

Zuweisungsschein

Idealfall: Proband kommt mit Zuweisungsschein vom praktischen Arzt / Frauenarzt (Kassenarzt) zum Beratungsgespräch zu Ihnen zur Genetischen Beratung



therapeutische Analysen

Zuweisungsformular

Bei therapeutischen Analysen:
ausfüllen

**UNIVERSITÄTSKLINIK
DER FRAUENKLINIK
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN**
Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie
und gynäkologische Onkologie

Zuweisung zur genetischen Analyse BRCA1/BRCA2-Diagnostik
giltig ab: 16.10.2020 Version: 01 Seite 1 von 1

Patientendaten/Patientendaten:
Nachname _____ Vorname _____ Geburtsdatum _____
 weiblich männlich Geburtsname _____
Straße/Hausnummer _____ PLZ _____ Ort _____
Telefonnummer _____ Emailadresse _____

Versicherungsdaten:
Versicherungsnummer _____ Versicherungsträger _____
 selbstversichert mitversichert
Ausfüllen, falls mitversichert, Hauptversicherter:
Name: _____ SV-Nr.: _____ Geburtsdatum: _____

Anforderung:
 vollständige Analyse familiäre Mutation bekannt (Befund beilegen) Bestätigung des genetischen Befunds

Patientin/Patient: stationär ambulant

Klinische Informationen: Die zu untersuchende Person ist an Krebs erkrankt ja nein
Wenn ja, welche Krebserkrankung:
 Brustkrebs Ovarialkarzinom andere _____

Therapeutische Analyse (kostenpflichtig)
 TNBC metastasierender Krebs Ovarialkarzinom andere _____
 Histologie liegt bei _____
 Rechnungsadresse sowie UID Nummer: _____

Prädiktive Analyse
Indikation entsprechend Vertrag (muss zwingend angegeben werden):
In einer Linie der Familie (ohne Unterbrechung durch mehr als eine nicht erkrankte Frau) ist/sind ...
 mindestens eine Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt
 mindestens eine Frau an bilateralem Brustkrebs erkrankt, mit Ersterkrankung vor dem 51. Lebensjahr
 mindestens eine Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt
 mindestens zwei Frauen an Brustkrebs erkrankt, davon eine vor dem 51. Lebensjahr
 mindestens zwei Frauen an Eierstockkrebs erkrankt
 mindestens eine Frau an Eierstockkrebs und eine weitere Frau an Brustkrebs erkrankt
 3 oder mehr Frauen an Brustkrebs erkrankt
 mindestens ein Mann an Brustkrebs erkrankt
 eine krankheitsrelevante Mutation in BRCA1 und BRCA2 in der Familie bekannt, Gen/spezifischer Mutation: _____
 vorausgegangene genetische Analysen in der Familie (bitte Vorbefunde beilegen)

Hiernit wird die fachärztliche genetische Beratung bestätigt:
Datum der genetischen Beratung: _____ Datum der Blutabnahme: _____

Name des Facharztes _____ Unterschrift des Facharztes _____

Telefon-Nr. für eventuelle Rückfragen _____



prädiktive Analysen

Zuweisungsformular

Familienanamnese:
bei prädiktiven Analysen bitte
zutreffendes Selektionskriterium
ankreuzen!



Zuweisung zur genetischen Analyse BRCA1/BRCA2-Diagnostik

giltig ab: 16.10.2020

Version: 01

Seite 1 von 1

Patientendaten/Patientendaten:

Nachname _____ Vorname _____ Geburtsdatum _____
 weiblich männlich Geburtsname _____
Straße/Hausnummer _____ PLZ _____ Ort _____
Telefonnummer _____ Emailadresse _____

Versicherungsdaten:

Versicherungsnummer _____ Versicherungsträger _____
 selbstversichert mitversichert
Ausfüllen, falls mitversichert, Hauptversicherer:
Name: _____ SV-Nr. _____ Geburtsdatum: _____

Anforderung:

vollständige Analyse familiäre Mutation bekannt (Befund belegen) Bestätigung des genetischen Befunds

Patientin/Patient: stationär ambulant

Klinische Informationen: Die zu untersuchende Person ist an Krebs erkrankt ja nein

Wenn ja, welche Krebserkrankung:
 Brustkrebs Ovarialkarzinom andere _____

Therapeutische Analyse (kostenpflichtig)

TNBC metastasierter Brustkrebs Ovarialkarzinom andere _____
 Histologie liegt bei
 Rechnungsadresse sowie UID Nummer: _____

Prädiktive Analyse

Indikation entsprechend Vertrag (muss zwingend angegeben werden):

In einer Linie der Familie (ohne Unterbrechung durch mehr als eine nicht erkrankte Frau) ist/sind ...

- mindestens eine Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt
- mindestens eine Frau an bilateralem Brustkrebs erkrankt, mit Ersterkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens eine Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt
- mindestens zwei Frauen an Brustkrebs erkrankt, davon eine vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens zwei Frauen an Eierstockkrebs erkrankt
- mindestens eine Frau an Eierstockkrebs und eine weitere Frau an Brustkrebs erkrankt
- 3 oder mehr Frauen an Brustkrebs erkrankt
- mindestens ein Mann an Brustkrebs erkrankt
- eine krankheitsrelevante Mutation in BRCA1 und BRCA2 in der Familie bekannt, Gen/spezifisch Mutation: _____
- vorausgegangene genetische Analysen in der Familie (bitte Vorbefunde belegen)

Hiermit wird die fachärztliche genetische Beratung bestätigt:

Datum der genetischen Beratung: _____ Datum der Blutabnahme: _____

Name des Facharztes _____ Unterschrift des Facharztes _____

Telefon-Nr. für eventuelle Rückfragen _____



ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

Selbstzahler

- in Österreich nicht krankenversicherte Probanden
- oder
- Probanden mit nicht erfüllten Selektionskriterien (Analyse auf Wunsch):
- Analyse möglich auf Basis Selbstzahler (kostenpflichtig)



Pflicht

Einwilligungserklärung 3seitig



Name der Patientin / des Patienten:

geb. am

Einverständnis zur Durchführung einer genetischen Untersuchung

Ich bin damit einverstanden, dass bei = mir selbst, = meinem Kind = der von mir vertretenen Person

hinsichtlich des Verdachts / der Abklärung auf:

(z.B. Krebserblich / Genetisch / Art der Abklärung / Art der Untersuchung)

an einer entnommenen Probe eine genetische Analyse durchgeführt wird.

Ich wurde fachärztlich über Wesen, Tragweite und Aussagekraft und Konsequenzen der genetischen Analyse sowie ggf. über mögliche Risiken der Probenentnahme aufgeklärt und stimme in freiem Einverständnis der Analyse zu. Die Untersuchung kann ich bis zur Kenntnisnahme des Befundes ohne Angabe von Gründen abbrechen oder auf eine Ergebnismitteilung verzichten. Auch die anderen hier getätigten Entscheidungen kann ich jederzeit durch schriftliche Mitteilung an das Institut ändern oder widerrufen. Die Entscheidungen gelten für mich bzw. entsprechend auch für mein Kind bzw. die von mir vertretene Person.

Die Analyse erfolgt in der Regel an oben genanntem Institut. Sofern es aus technischen oder medizinischen Überlegungen oder in Ihrem Interesse notwendig bzw. zweckmäßig ist, kann die Analyse auch an einem anderen diagnostischen Labor im In- oder Ausland erfolgen. Die personenbezogenen Daten (v.a. Stammdaten, Kontaktdaten, Gesundheitsdaten, Familienäden) sowie die Ergebnisse der genetischen Analysen werden in dem Institut, welches die Analyse durchführt, gemäß den gesetzlichen Vorschriften verarbeitet. Dabei werden, ebenso wie bei der Wahrung Ihrer Betroffenenrechte, alle gesetzlichen Vorgaben des Datenschutzes sowie des österreichischen Gentechnikgesetzes eingehalten.

Mitteilung von Befunden, Dokumentation

Die Ergebnisse der Analyse werden in einem Befund zusammengefasst und sollen im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt werden. Der Befund wird – falls nicht anders festgelegt – an die/den überweisende/n und ggf. die/den behandelnde/n Ärztin/Arzt übermittelt. Weitere Personen erhalten den Befund nur, wenn Sie dies ausdrücklich wünschen und erlauben.

Ich bitte darum, den Befund der genetischen Analyse auch an folgende/n Ärztin/Arzt zu senden:

Name der/s Ärztin/Ärztin, Fachrichtung Onkologie

Genetische Analysen der Keimbahn sind lt. Österreichischem Gentechnikgesetz (GTC) einwilligungspflichtig. Es werden verschiedene Anhaltstypen unterschieden: Typ 2 = Feststellung bzw. Abklärung einer bestehenden Krankheit; Typ 3/4 = Feststellung eines Erkrankungsrisikos (Prädisposition) oder eines Überträgerstatus, davon Typ 3 = für eine vorbeugbare oder therapierbare Erkrankung, Typ 4 = für eine NICHT vorbeugbare oder therapierbare Erkrankung.



Ergebnisse aus einer Analyse des Typs 4 dürfen nicht in Arztbriefen und Krankengeschichten dokumentiert werden. Für Ergebnisse aus Analysen des Typs 2 und 3 ist eine Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichten meist sinnvoll, um eine optimale Behandlung sicherzustellen. Sie können einer Dokumentation aber auch schriftlich widersprechen. Falls Sie die Dokumentation des Analysebefundes in Arztbriefen und Krankengeschichten ablehnen, geben Sie dies bitte nachfolgend an, falls Sie mit der Dokumentation einverstanden sind, kreuzen Sie das entsprechende Feld bitte nicht an.

Ich WIDERSPRECHE der Dokumentation der diagnostischen bzw. therapielevanten Befunde
 in Arztbriefen und Krankheitsgeschichten in der elektronischen Gesundheitsakte ELGA

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ALLGEMEIN

Zusätzliche Informationen speziell für genomweite Analysen (z.B. Exomsequenzierung)

Wiederholungsanalysen: Das Wissen über genetische Veränderungen steigt stetig an. Bei manchen medizinischen Fragestellungen kann in seltenen Fällen eine erneute Analyse der Proben / Daten nach einer gewissen Zeit zu neuen Erkenntnissen führen. Falls sich dabei Befunde ergeben sollten, die für Sie von Bedeutung sein könnten, würden wir dies Ihnen bzw. den Sie betreuenden Arzt/innen mitteilen. Es besteht jedoch kein Anspruch auf eine Wiederholungsanalyse. Falls sie derartige Wiederholungsanalysen nicht wünschen, bitten wir Sie, das nachfolgend anzugeben; falls Sie mit ggf. sinnvollen Wiederholungsanalysen einverstanden sind, kreuzen Sie das Feld bitte nicht an.

Ich wünsche KEINE ggf. mögliche Wiederholungsanalyse zur weiteren Abklärung nach Abschluss der jetzigen Analysen.

Zusatzbefunde: Im Rahmen mancher genetischen Analysen wird ein umfassender genetischer Datensatz erzeugt, welcher gezielt für die spezifische Fragestellung ausgewertet wird. Manchmal werden dabei auch genetische Varianten oder Veränderungen festgestellt, die nicht direkt mit der oben genannten Fragestellung in Zusammenhang stehen, aber aus anderen medizinischen Gründen für Vorsorge oder Therapie relevant sein könnten. Solche Zusatzbefunde werden nur dann mitgeteilt, wenn Sie sinnvoll sein könnten oder Sie die Mitteilung wünschen. Falls Sie keine Mitteilung / Information wünschen, bitten wir Sie, das nachfolgend anzugeben; falls Sie mit der Mitteilung von ggf. erhobenen Zusatzbefunden einverstanden sind, kreuzen Sie das Feld bitte nicht an.

Ich möchte NICHT über gegebenenfalls erhobene medizinisch relevante Zusatzbefunde informiert werden.

Zukünftiger Umgang mit Proben bzw. Daten, Qualitätssicherung

Nicht verwendetes Probenmaterial wird nach Abschluss der gewünschten Analysen aufbewahrt und steht für weitere diagnostische Analysen zur Verfügung. Eine gesonderte Analyse von Proben bzw. Daten kann gesetzlich für Qualitätskontrollen, Methodenentwicklung, wissenschaftliche Zwecke oder die Aus- und Weiterbildung verwendet werden. Dabei wird auf eine Pseudonymisierung der Proben geachtet, das heißt, es werden Informationen, die direkte Rückschlüsse auf die konkrete Person zulassen, entfernt bzw. unkenntlich gemacht. Falls Sie das nicht wünschen, bitten wir Sie, dies nachfolgend anzugeben; falls Sie damit einverstanden sind, kreuzen Sie das Feld bitte nicht an.

Version Nov2020

Seite 2/3



Ich bin NICHT einverstanden mit der pseudonymisierten Verwendung meiner Proben bzw. Daten für Qualitätskontrollen, Methodenentwicklung, wissenschaftliche Zwecke oder Aus- und Weiterbildung.

Datenschutzinformation gemäß Art 13 DSGVO

Die Medizinische Universität Wien ist für die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten verantwortlich und trifft technische und organisatorische Maßnahmen, um diese angemessen zu schützen. Ihre Daten werden auf Grundlage Ihrer Einwilligung sowie der anwendbaren gesetzlichen Bestimmungen (insb. Art 9 Abs. 2 lit a und lit h EU-DSGVO iVm §§ 64 ff GTC) zum Zwecke der genetischen Analyse und gegebenenfalls auch zu wissenschaftlichen Zwecken, zu Zwecken der Qualitätskontrollen, der Methodenentwicklung oder der Aus- und Weiterbildung verarbeitet. Die Daten werden gemäß den gesetzlichen Bestimmungen gespeichert. Sofern es aus medizinischen Überlegungen oder in Ihrem Interesse notwendig bzw. zweckmäßig ist, werden Ihre personenbezogenen Daten zu Analysewecken auch anderen zugelassenen diagnostischen Laboren im In- und Ausland übermittelt. Unter Umständen können Ihre Daten auch in Laboren in Ländern außerhalb der EU (Drittland) verarbeitet werden, die nicht der DSGVO unterliegen. Nicht für alle Drittländer liegt ein Angemessenheitsbeschluss vor, der ein gleichwertiges Datenschutzniveau gewährleistet, wie es in EU-Ländern aufgrund der DSGVO gegeben ist. Dadurch besteht das Risiko, dass Sie die Ihnen gemäß DSGVO zustehenden Rechte nicht durchsetzen können. Der Empfänger der Daten ist aber jedenfalls verpflichtet, Ihre Daten angemessen zu schützen. Zu Zwecken der Forschung können Ihre Daten in pseudonymisierter Form auch an andere wissenschaftliche Einrichtungen im In- und Ausland bzw. in Drittstaaten weitergegeben werden.

Ihnen stehen die Rechte auf Auskunft, Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung, Datenübertragbarkeit, Widerspruch gegen die Datenverarbeitung und Widerruf der Einwilligung zu. Durch den Widerruf der Einwilligung wird die Rechtmäßigkeit der Verarbeitung bis zum erfolgten Widerruf nicht berührt. Werden Sie sich bitte entweder an die/den betreuende Ärztin/Arzt oder an die/den Datenschutzbeauftragte/n. Die E-Mail-Adresse für datenschutzrechtliche Anfragen lautet: datenschutz@meduniwien.ac.at. Weiters weisen wir Sie darauf hin, dass Beschwerden oder Ansprüche im Zusammenhang mit Datenschutz bei der Datenschutzbehörde der Republik Österreich geltend gemacht werden können.

Ort, Datum: Nachname, Vorname Patient/in bzw. Vertreter/in (Büchstaben Unterschrift Patient/in bzw. Vertreter/in)

Ort, Datum: Nachname, Vorname aufklärende/s Facharzt/ärztin Unterschrift Arzt/Ärztin

Weitere Absprachen / Informationen / Kennwort für telefonische Rückfragen etc.:

Version Nov2020

Seite 3/3



ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

Pflicht

Einwilligungserklärung

wichtig: Unterschrift von Arzt u. Proband

**Ohne Unterschrift des Probanden
darf lt. Gentechnikgesetz keine
Analyse erfolgen!**



Einwilligungserklärung



Ich bin NICHT einverstanden mit der pseudonymisierten Verwendung meiner Proben bzw. Daten für Qualitätskontrollen, Methodenentwicklung, wissenschaftliche Zwecke oder Aus- und Weiterbildung.

Datenschutzinformation gemäß Art 13 DSGVO

Die Medizinische Universität Wien ist für die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten verantwortlich und trifft technische und organisatorische Maßnahmen, um diese angemessen zu schützen. Ihre Daten werden auf Grundlage Ihrer Einwilligung sowie der anwendbaren gesetzlichen Bestimmungen (insb. Art 9 Abs. 2 lit a und lit h EU-DSGVO iVm §§ 64 ff GTG) zum Zwecke der genetischen Analyse und gegebenenfalls auch zu wissenschaftlichen Zwecken, zu Zwecken der Qualitätskontrollen, der Methodenentwicklung oder der Aus- und Weiterbildung verarbeitet. Die Daten werden gemäß den gesetzlichen Bestimmungen gespeichert. Sofern es aus medizinischen Überlegungen oder in Ihrem Interesse notwendig bzw. zweckmäßig ist, werden Ihre personenbezogenen Daten zu Analysezielen auch an andere zugelassene diagnostischen Laboren im In- und Ausland übermittelt. Unter Umständen können Ihre Daten auch in Laboren in Ländern außerhalb der EU (Drittland) verarbeitet werden, die nicht der DSGVO unterliegen. Nicht für alle Drittländer liegt ein Angemessenheitsbeschluss vor, der ein gleichwertiges Datenschutzniveau gewährleistet, wie es in EU-Ländern aufgrund der DSGVO gegeben ist. Dadurch besteht das Risiko, dass Sie die Ihnen gemäß DSGVO zustehenden Rechte nicht durchsetzen können. Der Empfänger der Daten ist aber jedenfalls verpflichtet, Ihre Daten angemessen zu schützen. Zu Zwecken der Forschung können Ihre Daten in pseudonymisierter Form auch an andere wissenschaftliche Einrichtungen im In- und Ausland bzw. in Drittstaaten weitergegeben werden.

Ihnen stehen die Rechte auf Auskunft, Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung, Datenübertragbarkeit, Widerspruch gegen die Datenverarbeitung und Widerruf der Einwilligung zu. Durch den Widerruf der Einwilligung wird die Rechtmäßigkeit der Verarbeitung bis zum erfolgten Widerruf nicht berührt. Wenden Sie sich bitte entweder an die/den betreuende Ärztin/Arzt oder an die/den Datenschutzbeauftragte/n. Die E-Mail-Adresse für datenschutzrechtliche Anfragen lautet: datenschutz@meduniwien.ac.at. Weiters weisen wir Sie darauf hin, dass Beschwerden oder Ansprüche im Zusammenhang mit Datenschutz bei der Datenschutzbehörde der Republik Österreich geltend gemacht werden können.

Ort, Datum Nachname, Vorname Patient/in bzw. Vertreter/in /Blockbuch haben Unterschrift Patient/in bzw. Vertreter/in

Ort, Datum Nachname, Vorname aufklärende/n Facharzt/ärztin Unterschrift Arzt/Ärztin

Weitere Absprachen / Informationen / Kennwort für telefonische Rückfragen etc.:



Familienanamnese

- wenn bereits eine Mutation in der Familie bekannt:
externen Befund in Kopie beilegen, Verwandtschaftsverhältnis zum Probanden vermerken
- bzw. Info an uns, falls Befund nicht organisierbar



Studie

Einverständnisformular Studie (6seitig)

- wir ersuchen um Teilnahme
- Datum, Unterschrift von Proband und Arzt



Proband erkrankt:

wir freuen uns über den
histologischen Befund



Blutabnahme

- 2 EDTA-Röhrchen Vollblut pro Proband
- **Verfallsdatum** der Röhrchen beachten
- Blutröhrchen beschriften (Name, Geb.-Dat.)
oder mit Patientenetikett versehen
- Verfallsdatum **bitte nicht überkleben**
- Versandgefäße bitte **nicht bekleben** (werden wiederverwendet)
- möglichst keine Blutabnahme während CHT



Blutversand

- alle Unterlagen in die Versandbox dazu packen
- bitte nur unsere Versandboxen verwenden
- möglichst per EMS (oder DHL) versenden
- Blutsendung bitte **per Mail ankündigen** (vollständiger Name des Probanden, einsendender Arzt)
- **Blutversandssperre** (Sommer, Weihnachten, Feiertage) beachten (wird rechtzeitig bekannt gegeben u. erinnert)



Ergebnismitteilung: fertiger Befund

- eingeschrieben zu Ihren Händen
- am Kuvert Vermerk „Persönlich – streng vertraulich“
- Originalbefund zur persönlichen Aushändigung an Probanden
- weibl. Mutationsträger: IBCCS-Studie
- Formular „Einwilligung in die Ergebnismitteilung“ (wird mit Befund mitgeschickt)
 - bitte **zeitnah** an uns retour (per Fax/Mail/Post)



Einwilligungserklärung in die Ergebnismitteilung

Seite 1:



Einwilligung zur Beratung über Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchungen bei familiärer Veranlagung zu Brust- und/oder Eierstockkrebs

Liebe Ratsuchende!
Lieber Ratsuchender!

Bei Ihnen wurden molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt, bei denen nach Erblichkeit und Ursache von Brust- und/oder Eierstockkrebs gesucht wurde.

In der Genetischen Beratung wurde nach Ihren Angaben ein Stammbaum Ihrer Familie erstellt, in dem bisher aufgetretene Krebserkrankungen erfasst wurden.

Nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Durchführung der Genetischen Analyse wurde Ihnen Blut abgenommen.

Das Untersuchungsergebnis der Mutationsanalyse liegt nun vor. Auf Grund dieser Ergebnisse wollen wir Sie über mögliche Konsequenzen und die daraus resultierende Vorgangsweise informieren und Ihnen eine Betreuung durch unser Team anbieten.

Auf Grund des ärztlichen Berufsgeheimnisses wird jegliche Information streng vertraulich behandelt. Die Ergebnisse der Mutationsanalyse werden nur Ihnen persönlich auf Wunsch mitgeteilt. Wie bereits bei der genetischen Beratung im Zuge des Aufklärungsgesprächs hingewiesen, können Sie eine Widerspruchserklärung äußern, die das Dokumentieren des Ergebnisses in Arztbriefen oder Krankengeschichten untersagt.

Wir möchten Sie auf Folgendes hinweisen: Arbeitgeber und Versicherungen ist es nach dem Gentechnikgesetz (1994, §67) verboten, Ergebnisse von Genanalysen von Ihren Arbeitnehmern, Arbeitssuchenden oder Versicherungswerbem zu erheben, zu verlangen, anzunehmen oder sonst zu verwerten.

Ergebnisse Genuntersuchung
bei Familiärem Brust- und Eierstockkrebs



ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

Einwilligungserklärung in die Ergebnismitteilung



Einwilligungserklärung

Ich, _____, bestätige, dass ich die Informationen zur Beratung über Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchungen bei Familiärem Brust- und/oder Eierstockkrebs gelesen und verstanden habe. Ich stimme einer Beratung zu den Ergebnissen der Analysen zu.

Ich stimme zu, dass ich künftig über Neuigkeiten und Informationen der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Klin. Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Medizinische Universität Wien, informiert werde.

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Straße: _____

Ort: _____

Telefonnummer: _____

E-Mail: _____

Sozialversicherungsnummer: _____

Sozialversicherungsträger: _____

Datum: _____

Unterschrift des Patienten: _____

Unterschrift des Arztes: _____

Name des Arztes: _____

Ergebnisse Genuntersuchung
bei Familiärem Brust- und Eierstockkrebs

Seite 2:
gemeinsam mit
Probanden ausfüllen,
unterschrieben bitte
zeitnah an uns zurück
(faxen, mailen, schicken)



ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

Was ist im Kuvert drin?

- genetischer Befund
- Formular „Einwilligung in die Ergebnismitteilung“
- grafische Darstellung des Probanden incl. Trägerstatus (Vermerk „Arztexemplar“)
- Mutationsträger: Familienbrief mit erwähnter Mutation
- Mutationsträgerinnen: Studienfragebogen mit frankiertem Rückkuvert plus Begleitbriefe für Arzt und Proband
- männliche Mutationsträger: Broschüre der Österr. Krebshilfe



Arztexemplar mit Trägerstatus

Legende Stammbaum

-  Indexperson (die erste untersuchte Person einer Familie)
-  BRCA1 MutationsträgerIn
-  BRCA2 MutationsträgerIn
-  BRCA1 und BRCA2 MutationsträgerIn
-  BRCA1 oder BRCA2 UV-TrägerIn
-  NichtträgerIn/Wildtyp
-  ,verstorben
-  hat eine Krebserkrankung (darunter: Erkrankungsart + Erkrankungsalter)
-  hat zwei Krebserkrankungen
-  andere Mutation als BRCA, prophyl. OPs lt. Leitlinie empfohlen
-  andere Mutation als BRCA, prophyl. OPs lt. Leitlinie nicht empfohlen



Bitte informieren Sie uns

- wenn Proband nicht aufgeklärt werden kann (verstorben, im Ausland, ...) oder will („Recht auf Nicht-Wissen“)
- über (Neu-)Erkrankungen des Probanden oder in der Familie (BC, OC)
- über (prophylaktische) OPs
- wenn Proband verstorben ist (falls bekannt: Todesursache, Sterbedatum)



Unser Internetauftritt: www.brustgenberatung.at *

- Beratungsstellen flächendeckend in ganz Österreich - mit gewünschten Kontaktdaten
- übersichtliche Erstinformation zum Thema
- weiterführende Informationen
- passwortgeschützter **Ärztebereich** (Download von Formularen, Schulungsvorträgen etc.), Passwort: brca

*aktuell in Überarbeitung





[Burgenland](#)

[Kärnten](#)

[Niederösterreich](#)

[Oberösterreich](#)

[Salzburg](#)

[Steiermark](#)

[Tirol](#)

[Vorarlberg](#)

[Wien](#)

[Partner im Ausland](#)

Beratungsstellen

Österreichweit gibt es in allen Bundesländern über 70 Beratungsstellen für familiären Brust- und Eierstockkrebs. In allen Beratungsstellen Österreichs werden Familien nach den gleichen Richtlinien beraten.



Wir stehen Ihnen gerne jederzeit für eine persönliche Beratung zur Verfügung. Auch psychologische Betreuung im Zusammenhang mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs gehört zu unserem Angebot.

Versuchen Sie bitte möglichst viele Informationen über Ihre Familiengeschichte einzuholen. Besonders wichtig sind Krebserkrankungen die in Ihrer Familie aufgetreten sind. Holen Sie bitte auch die Informationen ein, in welchem Alter Ihre Familienmitglieder erkrankt sind. Bitte nehmen Sie - falls vorhanden - auch alle Befunde mit die mit Krebsfällen in der Familie in Zusammenhang stehen.





[Burgenland](#)

[Kärnten](#)

[Niederösterreich](#)

[Oberösterreich](#)

[Salzburg](#)

[Steiermark](#)

[Tirol](#)

[Vorarlberg](#)

[Wien](#)

[Partner im Ausland](#)

Kärnten

Klagenfurt

LKH Klagenfurt

Abteilung für Gynäkologie
OA Dr. Ernst Pius Forsthuber
St. Weiterstr. 47
9026 Klagenfurt
Tel.: 0463/538-0

LKH Klagenfurt

Institut für medizinische und chemische
Labordiagnostik
Dr. Sabine Sussitz-Rack
St. Weiterstr. 47
9026 Klagenfurt
Tel.: 0463/538-23350

Dr. Erich Ropp

Facharzt für Gynäkologie
Villacherstr. 1A/6. Stock
9020 Klagenfurt
Kassen: BVA, GKK, GSKK, GU, KSA, VA
Tel.: 0463/54518

Villach

LKH Villach

Abteilung für Gynäkologie und
Geburtshilfe
OÄ Dr. Claudia Pasterk
Dr. Corinna Montoneri (dzt. karenziert)
Nikolaigasse 43
9500 Villach
04242/208-2039

Privatklinik Villach

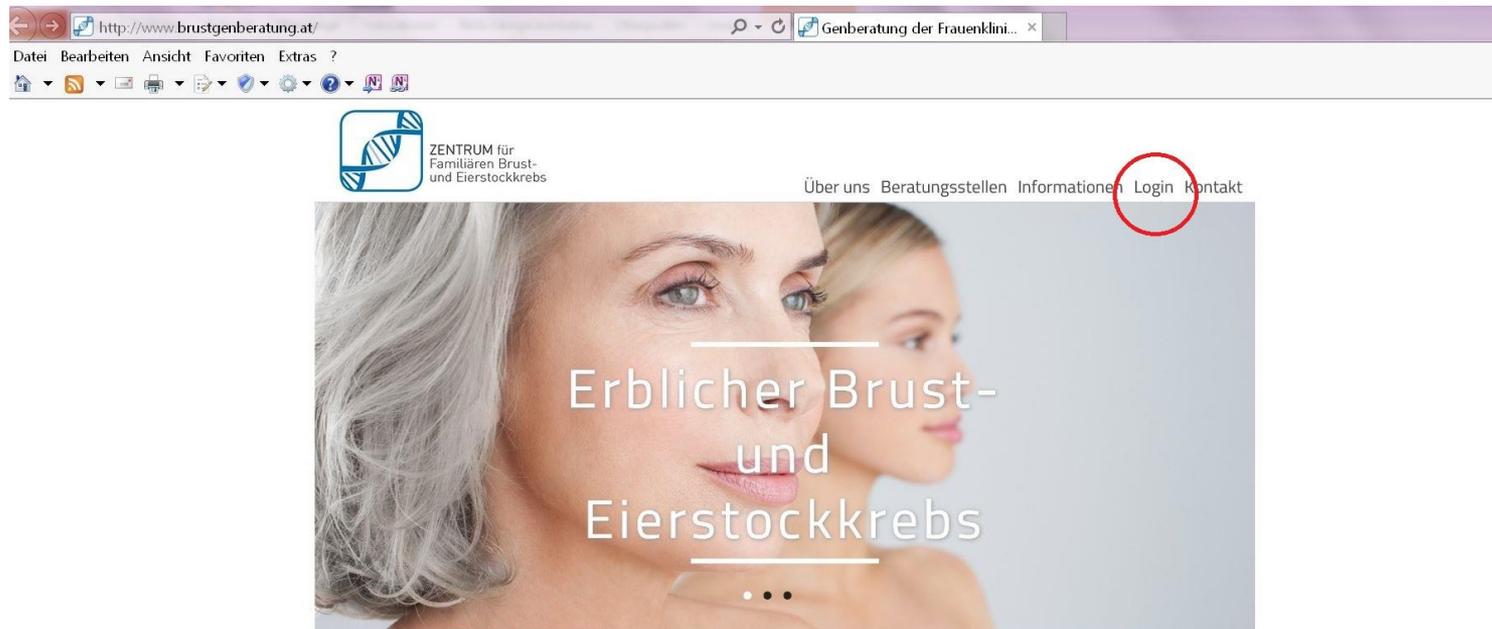
Dr. Klaus Unterrieder
FA für Gynäkologie und Geburtshilfe
Dr. W.-Hochsteinerstr. 4
9504 Warmbad Villach
Tel.: +43(0)4242/3044-5666
Fax: 04242/3044-157

Kontakt Daten,
wie Sie es
wünschen
(Änderungen
jederzeit möglich)



www.brustgenberatung.at

passwortgeschützter Downloadbereich



The screenshot shows a web browser window with the address bar displaying <http://www.brustgenberatung.at/>. The browser's menu bar includes 'Datei', 'Bearbeiten', 'Ansicht', 'Favoriten', and 'Extras'. The main content area features the logo of the 'ZENTRUM für Familiären Brust- und Eierstockkrebs' on the left. On the right, a navigation menu contains the links 'Über uns', 'Beratungsstellen', 'Informationen', 'Login', and 'Kontakt'. The 'Login' link is circled in red. Below the navigation menu is a large banner image of two women, one with white hair and one with blonde hair. Overlaid on the image is the text 'Erblicher Brust- und Eierstockkrebs' in white, with horizontal lines above and below the text. Three small black dots are centered below the banner image.

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.



ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

www.brustgenberatung.at

http://www.brustgenberatung.at/intern/aerztinneninfo/

ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

Über uns Beratungsstellen Informationen Login Kontakt

Geschützt: Login

Dieser Inhalt ist passwortgeschützt. Um ihn anschauen zu können, bitte das
Passwort eingeben:

Passwort:

ABSENDEN

Kontakt

Zentrum für familiären Brust- und
Eierstockkrebs
+43 (1) 40 400-78290

Beratungsstellen

- Burgenland
- Kärnten
- Oberösterreich
- Salzburg
- Steiermark
- Tirol
- Vorarlberg
- Wien

**Passwort:
brca**



ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

www.brustgenberatung.at

http://www.brustgenberatung.at/intern/aerztinneninfo/ Login – Brustgenberatung

Datei Bearbeiten Ansicht Favoriten Extras ?

ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

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

Geschützt: Login

Unterlagen für die genetische Beratung

- [Zuweisung](#)
- [Einwilligungserklärung](#)
- [Stammbaumbogen](#) und [Inlay](#)
- [Beratungsbestätigung](#)

Informationen

Unterlagen zum Refresher-Seminar 22.6.2018

1. [Begrüßung](#)
2. [Genetische Beratung und Aufklärung in der Praxis](#)
3. [PANEL-Vorstellung/Genetische Analyse](#)
4. [Therapeutische vs. prädiktive Testung](#)
5. [Organisatorisches](#)



unser „elektronisches Herz“



www.progenygenetics.com



ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

Progeny

Funktionen:

- Datenbank
- grafische Darstellungen möglich



Datenblätter

Progeny 5

File Edit View Tools Window Help

Save Data Save Pos Print Undo Redo Align Properties Warehouse AddText AddTab

Individual Data Sheet

UPN : 1 Data Entry Form Design

Alle Patienten Familien mit Mut. FamilyID_General General_Cancer_Hlth Nachsorge Proteomics Psycho

Mutation Mut.(1) Familie Familie# Untersuchte Mitglieder Aufgeklärt FERTIG Nummer 1

Code Nachname Vorname Katharina Date of Birth 24.08.1934 Age 70 Titel

Abndat Präpdat Menge Set

(1)eingeladen (1)aufgeklärt ATM ATM Blutabnahme ATM Status

(2)eingeladen (2)aufgeklärt Weitere Blutabnahmen Proteomics

Aufklärung Kommentar

Progeny Grund k.U.

Erstbesuch Kommentar k.U.

Microsoft Office

Ready NUM

Start Kalender - Micro... VORLAGEN ab A... Microsoft Po... Microsoft Excel - ... Progeny 5 Desktop Office Adresse DE 11:26



Datenschutz

- Progeny nur am eigenen internen Netzwerk
- PCs kennwortgeschützt
- Unterlagen in versperren Schränken
- Raum immer verschlossen
- Weitergabe von Daten nur codiert



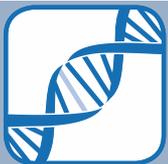
Infomaterial

- allgemeiner Folder
- Eierstockkrebs-Folder



Bei Fragen aller Art

zögern Sie nicht, uns zu
kontaktieren!



Fragen zum Vortrag „Organisatorisches“ (Mehrfachnennung möglich)

1. Die Selektionskriterien bzgl. Familienanamnese müssen erfüllt sein:
 - a) Bei prädiktiver und therapeutischer Analyse
 - b) nur bei prädiktiver Analyse
 - c) nur bei therapeutischer Analyse



Fragen zum Vortrag „Organisatorisches“ (Mehrfachnennung möglich)

2. Mein Proband ist in Österreich unversichert, wird die Analyse trotzdem gemacht?
- a) ja, kostenfrei
 - b) nein
 - c) ja, aber nicht kostenfrei



Fragen zum Vortrag „Organisatorisches“ (Mehrfachnennung möglich)

3. Was muss bei den Blutröhrchen beachtet werden?
- a) Verfallsdatum muss gültig sein
 - b) Verfallsdatum darf nicht überklebt werden
 - c) die richtige Röhrchenart (EDTA) muss zutreffen
 - d) ich kann jedes beliebige Blutröhrchen verwenden



Danke für die Aufmerksamkeit!

 info@brustgenberatung.at

 www.brustgenberatung.at

