

BRCA1-/BRCA2-bedingte Tumorveranlagungen:

Vielschichtige Bedeutung der Keimbahndiagnostik
aus Sicht des Medizinischen Genetikers

Karl Heinimann, MD PhD

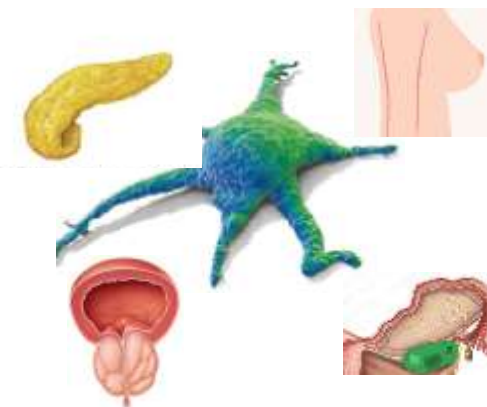
Medizinische Genetik FMH/FAMH

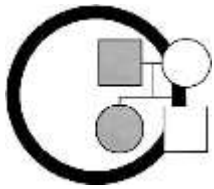
karl.heinimann@usb.ch

Bieler Forum der

Schweiz. Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

26.01.2023





Medizinische Genetik

Definition und Aufgabenspektrum



www.chrismadden.co.uk

Diagnostik
Interpretation



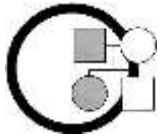
Indikationsstellung
Differential-
Diagnose(n)

Genetische
Erkrankung

Risikoabschätzung
Information



Facharzt-Titel Medizinische Genetik seit 1999



Keimbahn-Untersuchungen

Vielfältige Indikationen & viele (heikle) Fragen

Genetische Untersuchungen beim Menschen

Genetische Untersuchungen beim Menschen erweitern zunehmend das Spektrum von diagnostischen, präventiven und therapeutischen Möglichkeiten von Erbkrankheiten. Bestimmte Krankheitsveranlagungen oder Gesundheitsrisiken können bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome entdeckt werden, manche genetische Defekte lassen sich sogar schon vor der Geburt feststellen. Genetische Untersuchungen können deshalb heikle ethische, psychologische und soziale Fragen bezüglich der Lebens- und Familienplanung aufwerfen.



Diagnostisch

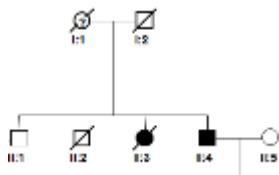
Prädiktiv

Therapeutisch

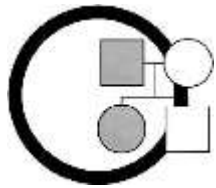
Präventiv

Präimplantation - pränatal - postnatal

Ethische - psychologische - soziale Fragen



=> Kein Gen-Test ohne genetische Beratung !



Medizinische Genetik

Definition und Aufgabenspektrum



www.chrismadden.co.uk



Diagnostik
Interpretation

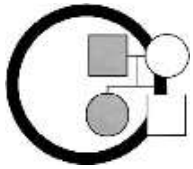
Indikationsstellung
Differentialdiagnose
Diagnose

Gatekeeper-Funktion
Krankung

Risikoabschätzung
Information



Facharzt-Titel Medizinische Genetik seit 1999



Fragen an den Genetiker



www.whsc.emory.edu

- ❖ Update der CH-Guidelines zu Beratung und Testung von Prädispositionen zu Brust-, Ovarial- und *neu auch Pankreas- und Prostata-Krebs: Wieso?*
- ❖ Welche *Bedeutung* hat eine *Mutation* für Klinik, Management und onkologische Therapie?
- ❖ Wie kann nachvollzogen werden, ob die *einleitenden Bemerkungen* der Analysenliste (AL) *erfüllt* sind?

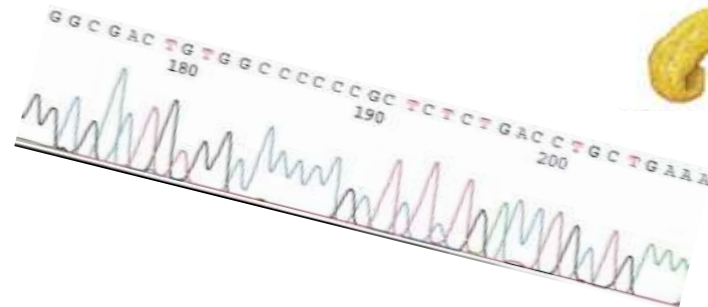


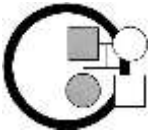
Swiss Medical Weekly

Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift
An open access, online journal • www.smw.ch

Review article: Medical guidelines | Published 15 September 2021 | doi:10.4414/SMW.2021.v000331
Cite this as: Swiss Med Wkly. 2021;101:w30028

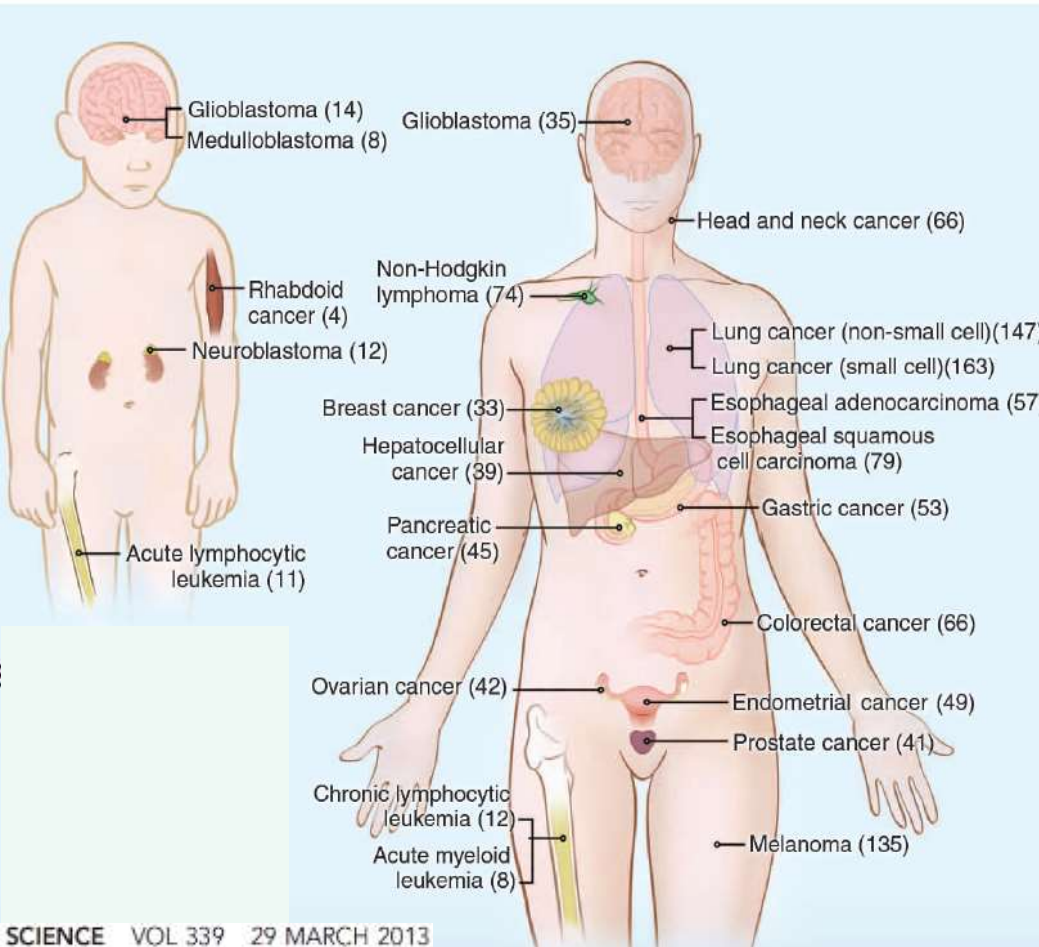
Update Swiss guideline for counselling and testing for predisposition to breast, ovarian, pancreatic and prostate cancer



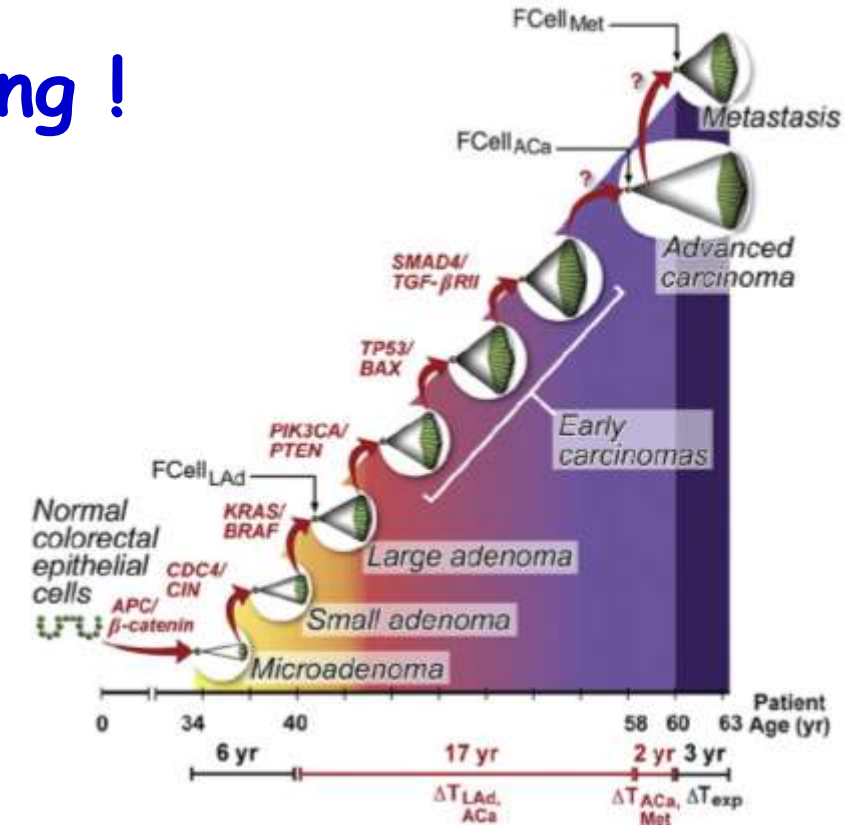


Krebs ist eine genetische Erkrankung !

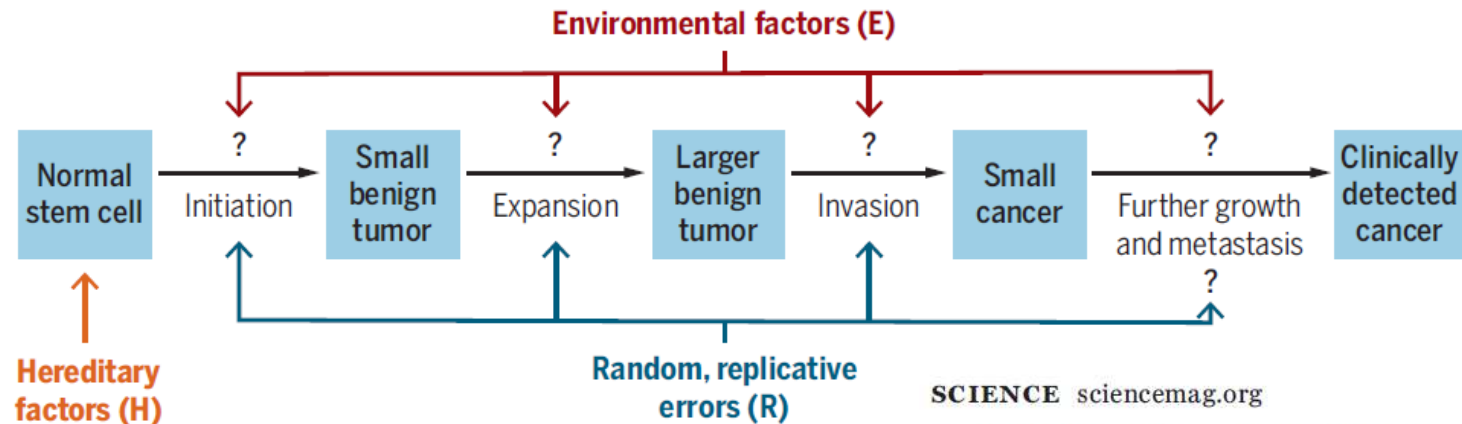
Anzahl somatischer Varianten pro Tumor



Sequentielle, mehrstufige Akkumulation von Mutationen / pathogenen Varianten in Tumorsuppressor- und Onkogenen



Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, Elsevier 2013



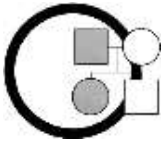
Hereditary factors (H)

Random, replicative errors (R)

The Cancer Genome Atlas Understanding genomics to improve cancer care

Article Nature | Vol 578 | 6 February 2020
Pan-cancer analysis of whole genomes

The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium

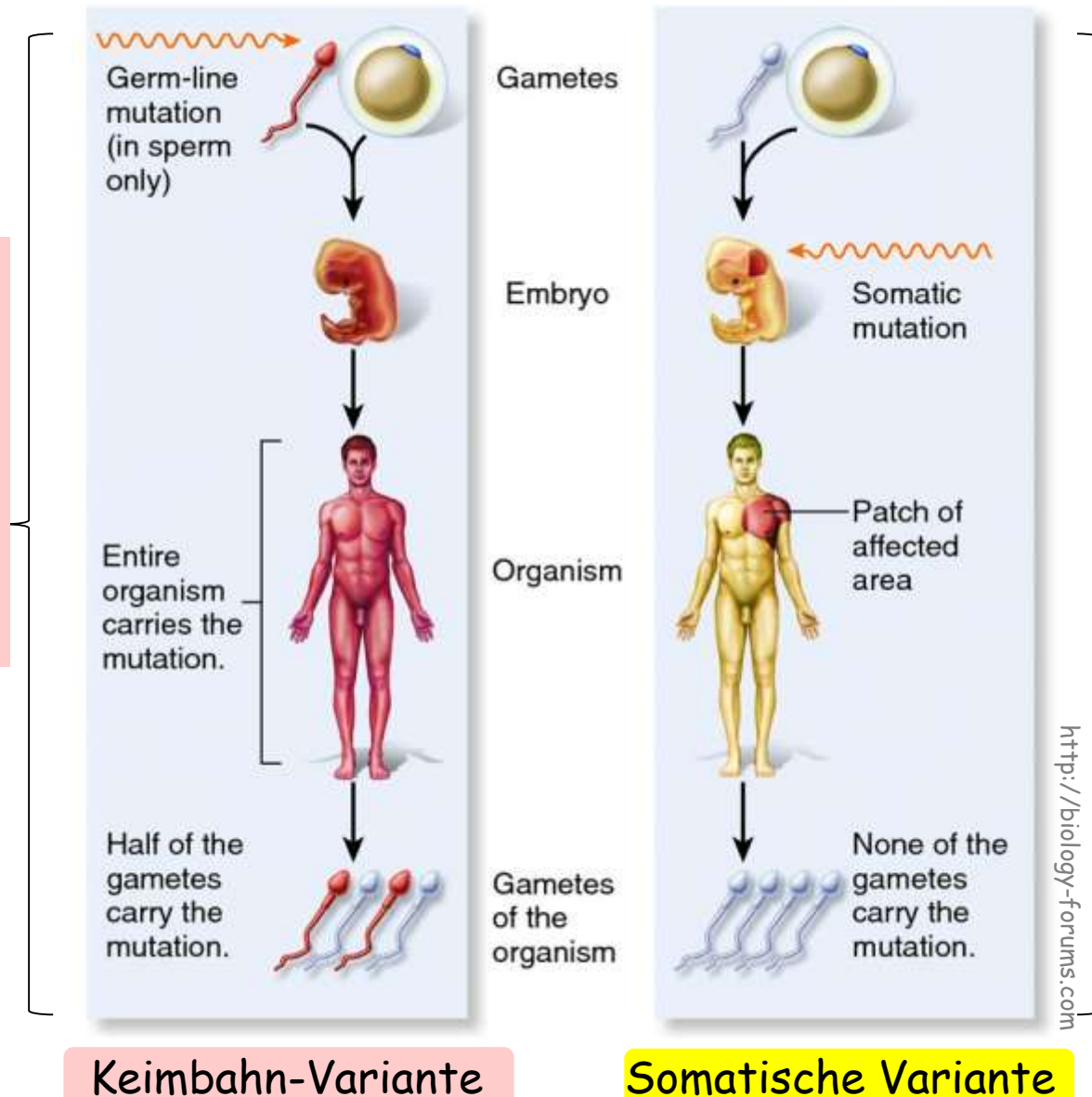


Bedeutung von pathogenen Gen-Varianten

Keimbahn- versus Körper (Soma)-Zellen

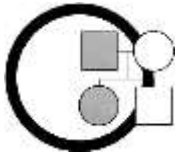
Bedeutung (u.a.):

- Gezielte Krebs-Vorsorge
- Gezielte Krebs-Behandlung
- Chemo-Prävention
- Prädiktive Testung von Angehörigen



Bedeutung (u.a.):

- Mutations-/Pathway-spezifische Krebsbehandlung mittels Antikörper-Therapien, PARP- bzw. Immun-Checkpoint-Inhibitoren
- Resistenzbildung
- Prognose



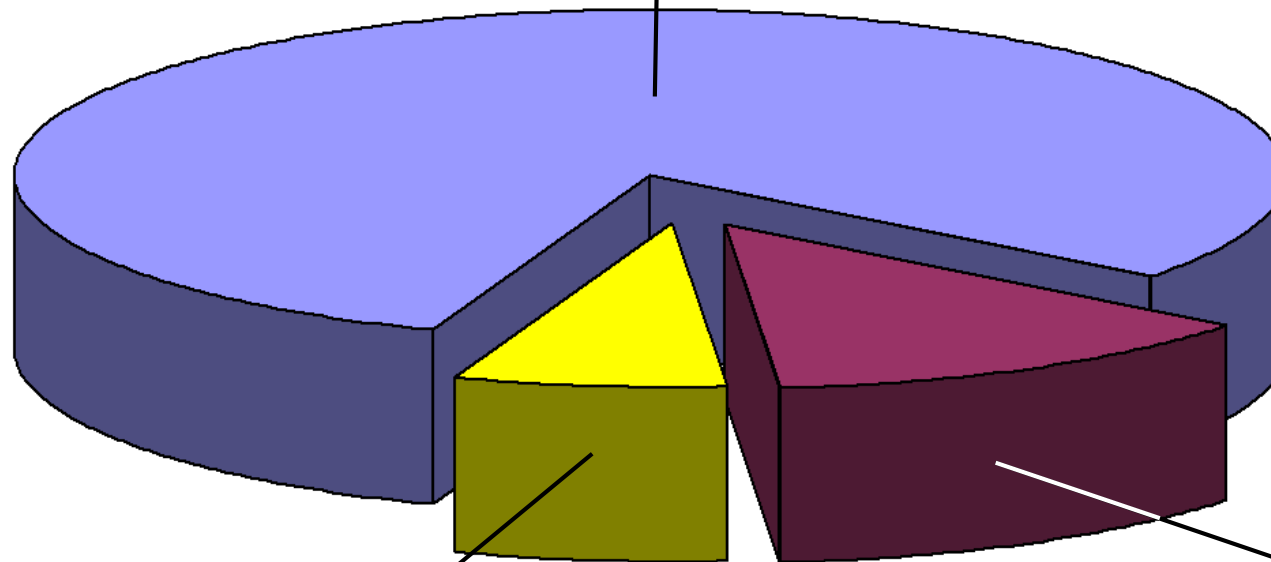
Ätiologie von Tumorerkrankungen

sporadisch - familiär - hereditär

ca. 70-80% sporadisch (zufällig)

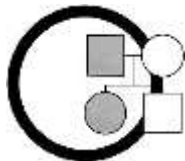
Somatische Varianten

Polygen



ca. 5-10% hereditär
Keimbahn- und somatische Varianten
Monogen

ca. 15-20% „familiär gehäuft“
Mono- und polygen



Genetische Prädisposition zu Krebs bei **8%** aller Krebserkrankungen

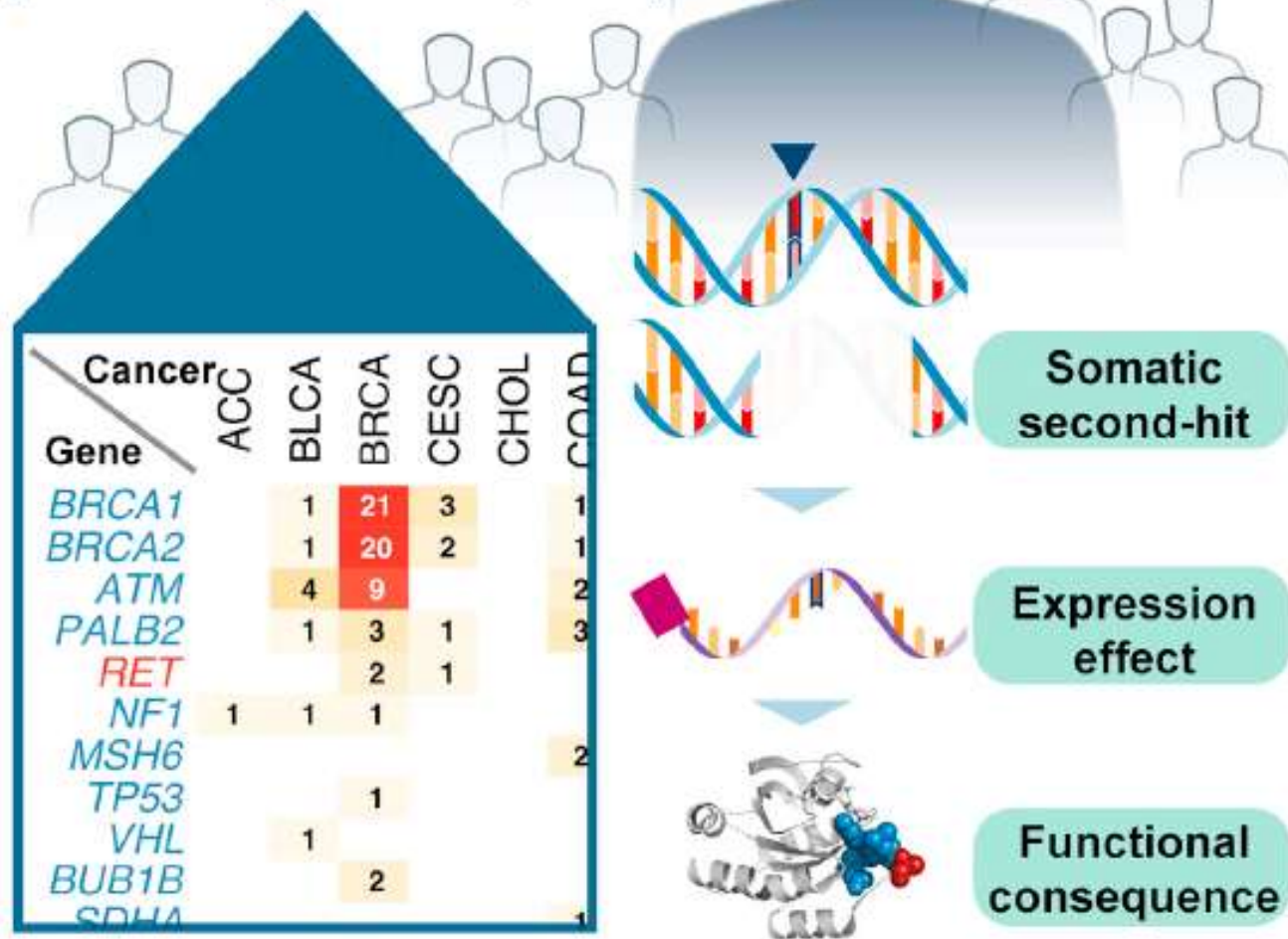
- Family history curation is essential («phenotyping»!)
- Integration of *somatic* molecular data in variant classification guidelines

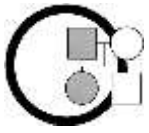
Cell 173, 355–370, April 5, 2018

Genetic predisposition in cancer

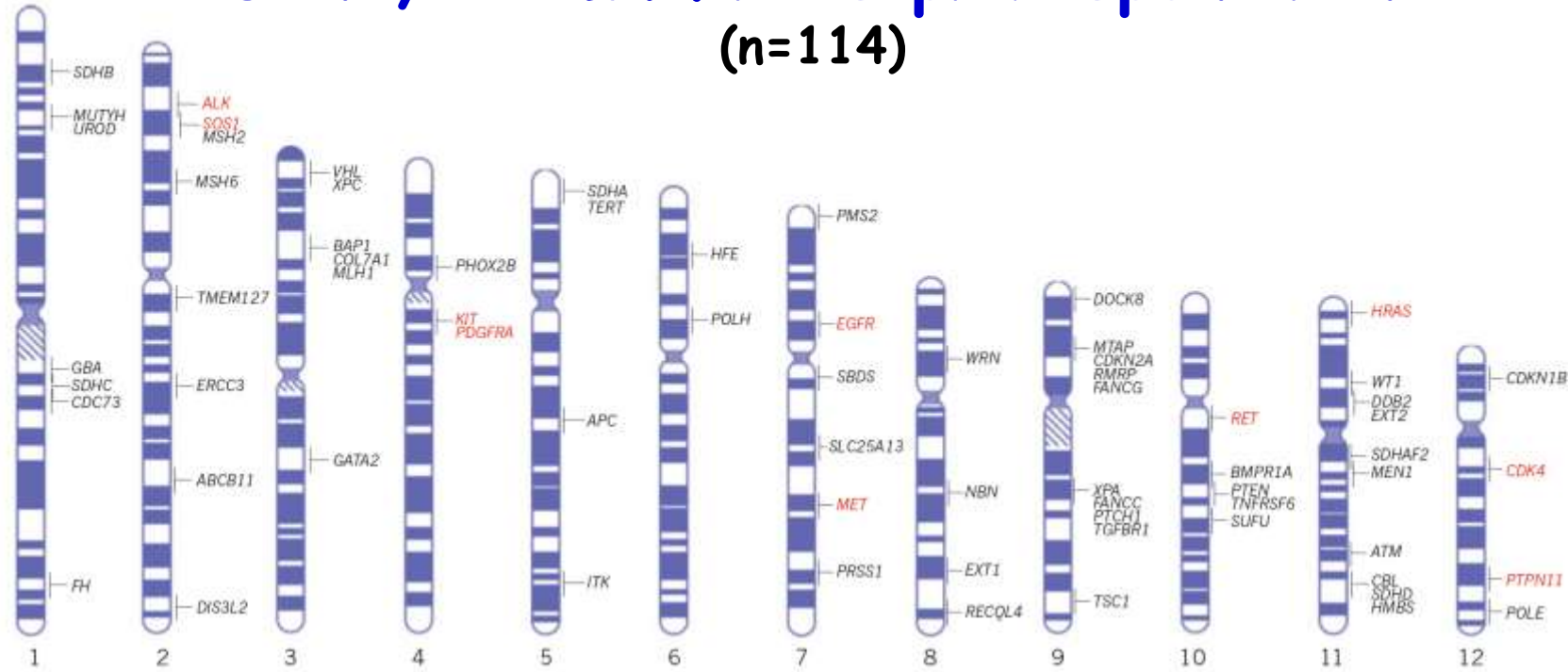
- 10,389 cases in 33 cancer types
- 1.46bn germline variant calls
- 871 predisposition variants (truncation, missense, CNV)

8% carriers

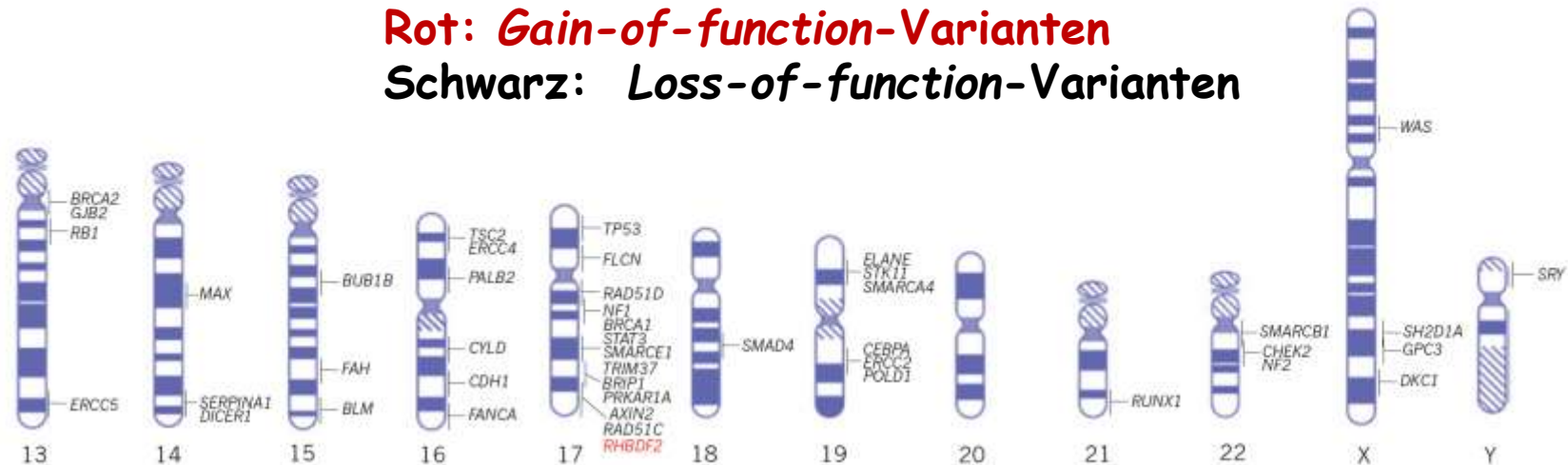


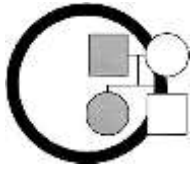


Gene, die zu Krebs prädisponieren (n=114)



Rot: Gain-of-function-Varianten
Schwarz: Loss-of-function-Varianten





Fragen an den Genetiker



www.whsc.emory.edu

- ❖ Update der CH-Guidelines zu Beratung und Testung von Prädispositionen zu Brust-, Ovarial- und *neu auch Pankreas- und Prostata-Krebs: Wieso?*
- ❖ Welche Bedeutung hat eine Mutation für Klinik, Management und onkologische Therapie?
- ❖ Wie kann nachvollzogen werden, ob die einleitenden Bemerkungen der Analysenliste (AL) erfüllt sind?

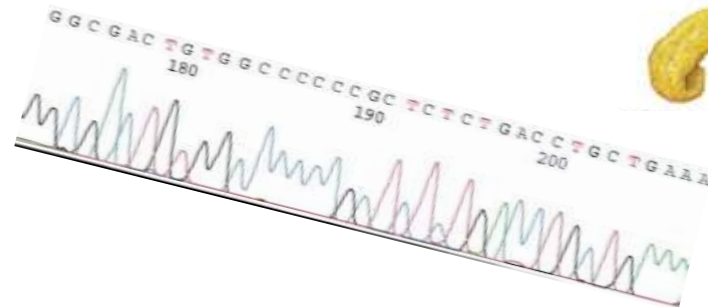


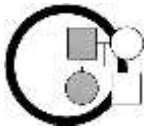
Swiss Medical Weekly

Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift
An open access, online journal • www.smw.ch

Review article: Medical guidelines | Published 15 September 2021 | doi:10.4414/SMW.2021.v00031
Cite this as: Swiss Med Wkly. 2021;101:w30028

Update Swiss guideline for counselling and testing for predisposition to breast, ovarian, pancreatic and prostate cancer

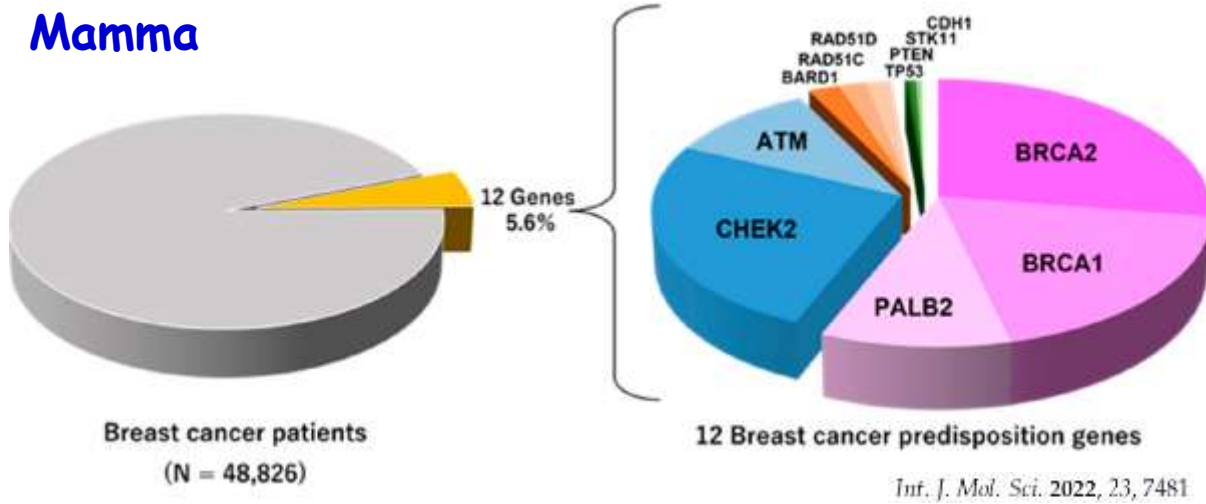




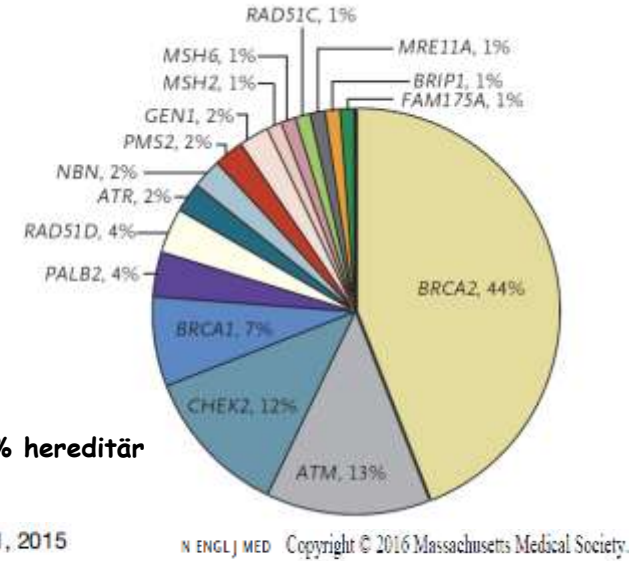
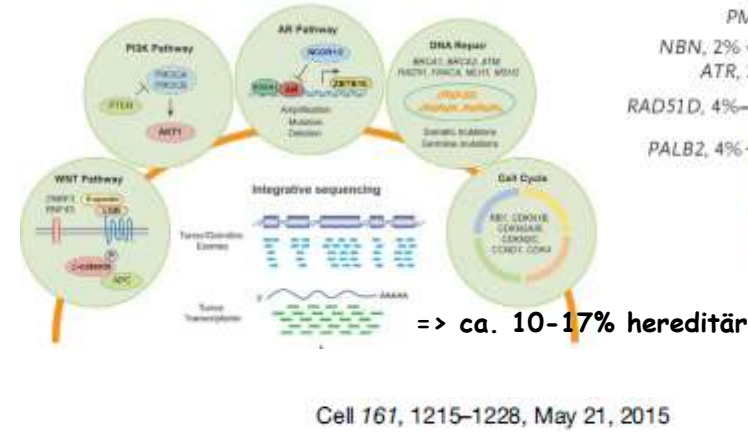
bona fide-Gene, die zu Krebs prädisponieren

Mamma - Ovarien - Prostata - Pankreas

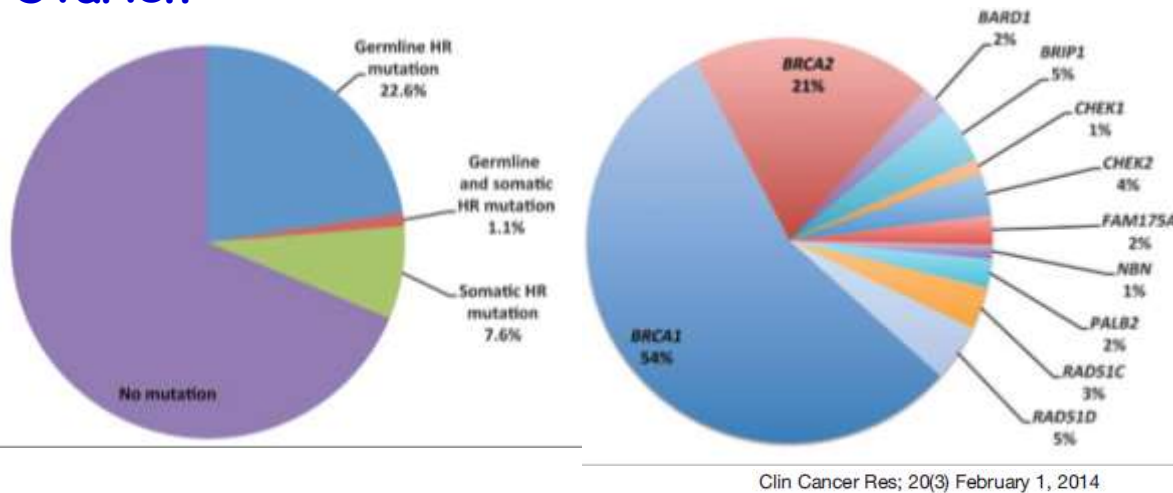
Mamma



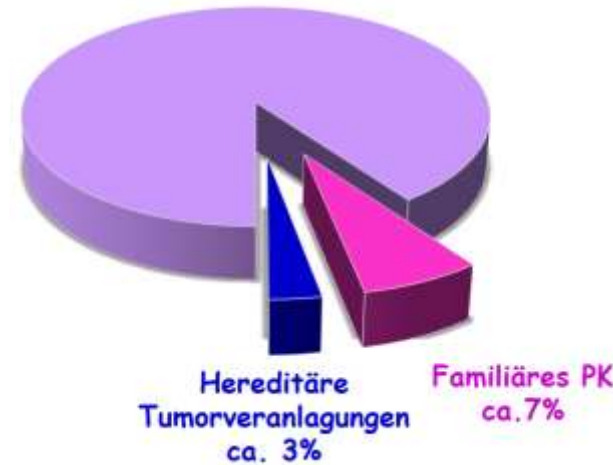
Prostata



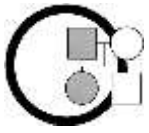
Ovarien



Pankreas



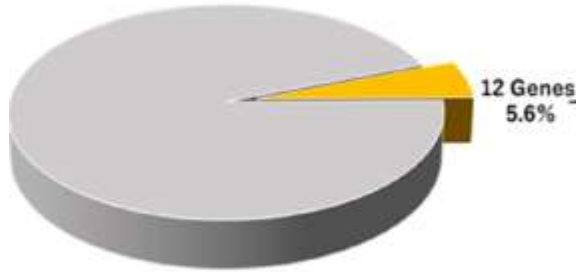
Gene	Cumulative PDAC Incidence	Odds Ratio
ATM	6.3% by age 70 years ³	5.71-8.96 ^{4,5}
BRCA1	2.5% by age 80 years ⁶	2.58-2.95 ^{4,5}
BRCA2	2.5% by age 80 years ⁶	6.20-9.07 ^{4,5}
CDKN2A	20.7% by age 70 years ⁷	12.33-35.97 ^{4,5}
MLH1	6.2% by age 75 years ⁸	6.66 ⁴
MSH2	0.5% by age 75 years ⁸	7.10 ⁵
MSH6	1.4% by age 75 years ⁸	7.79 ⁵
PALB2	2%-3% by age 80 years ⁹	14.82 ⁵
STK11	11% by age 70 years ¹⁰	NA
TP53	NA	6.70-7.15 ^{4,5}



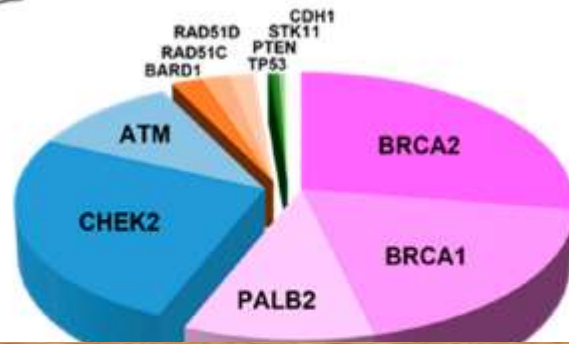
bona fide-Gene, die zu Krebs prädisponieren

Mamma - Ovarien - Prostata - Pankreas

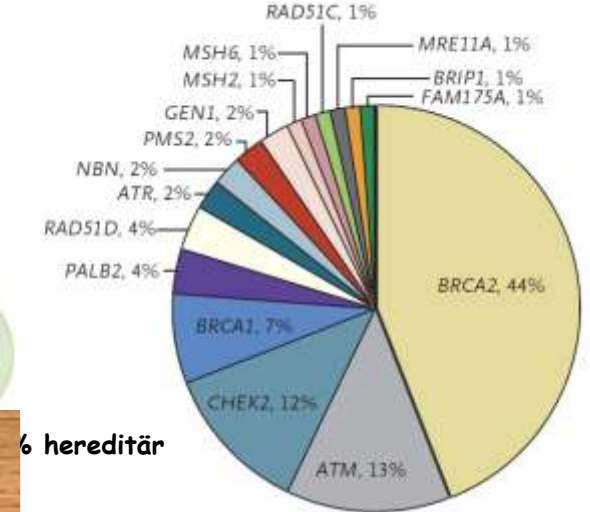
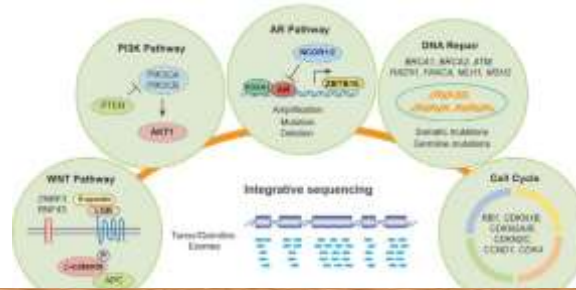
Mamma



Breast cancer patients
(N = 48,826)



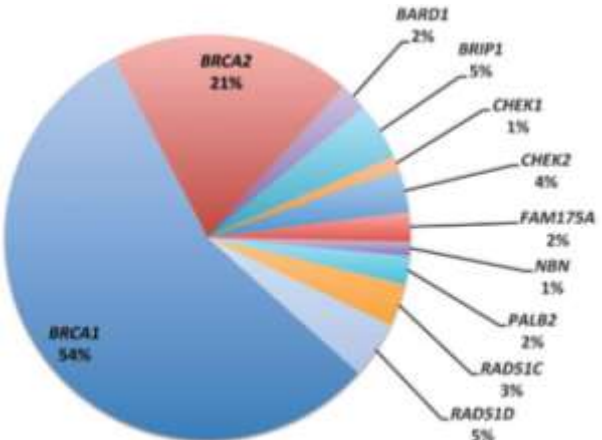
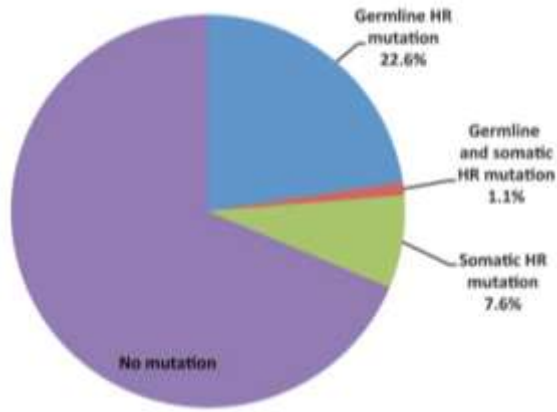
Prostata



6 hereditär
2015
N ENGL J MED Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

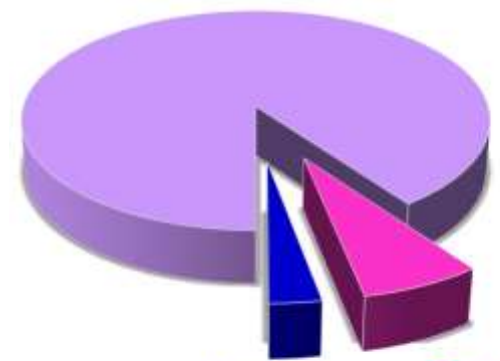
Überall prominent dabei:
BRCA1 & BRCA2 !

Ovarien



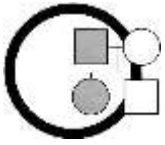
Clin Cancer Res; 20(3) February 1, 2014

Pankreas



Gene	Cumulative PDAC Incidence	Odds Ratio
ATM	6.3% by age 70 years ³	5.71-8.96 ^{4,5}
BRCA1	2.5% by age 80 years ⁶	2.58-2.95 ^{4,5}
BRCA2	2.5% by age 80 years ⁶	6.20-9.07 ^{4,5}
CDKN2A	20.7% by age 70 years ⁷	12.33-35.97 ^{4,5}
MLH1	6.2% by age 75 years ⁸	6.66 ⁴
MSH2	0.5% by age 75 years ⁸	7.10 ⁵
MSH6	1.4% by age 75 years ⁸	7.79 ⁵
PALB2	2%-3% by age 80 years ⁹	14.82 ⁵
STK11	11% by age 70 years ¹⁰	NA
TP53	NA	6.70-7.15 ^{4,5}

J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3230-3234.



Neue Erkenntnisse => Update (inter)nationaler Guidelines z.B. National Comprehensive Cancer Network, ESMO, ...



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2023 Hereditary Cancer Testing Criteria

GENERAL TESTING CRITERIA³

Testing is clinically indicated in the following scenarios:

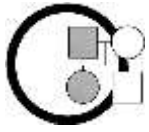
- Individuals with any blood relative with a known P/LP variant in a cancer susceptibility gene
- Individuals meeting the criteria below but who tested negative with previous limited testing (eg, single gene and/or absent deletion/duplication analysis) and are interested in pursuing multi-gene testing
- A P/LP variant identified on tumor genomic testing that has clinical implications if also identified in the germline
- To aid in systemic therapy and surgical decision-making^b
- Individual who meets Li-Fraumeni syndrome (LFS) testing criteria (see CRIT-7) or Cowden syndrome/PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS) testing criteria (see CRIT-8) or Lynch syndrome See [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#)
- For personal or family history of
 - ▶ Breast cancer See [Testing Criteria for High-Penetrance Breast Cancer Susceptibility Genes \(CRIT-2\)](#)
 - ▶ Ovarian cancer See [Testing Criteria for High-Penetrance Ovarian Cancer Susceptibility Genes \(CRIT-4\)](#)
 - ▶ Pancreatic cancer See [Testing Criteria for Pancreatic Cancer Susceptibility Genes \(CRIT-5\)](#)
 - ▶ Prostate cancer See [Testing Criteria for Prostate Cancer Susceptibility Genes \(CRIT-6\)](#)
 - ▶ Colorectal cancer See [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#)

• Personal history of breast cancer with specific features:

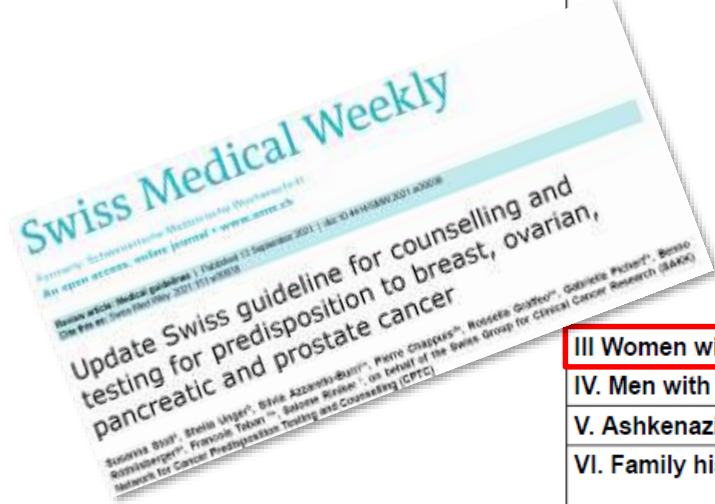
- ▶ ≤50 y
- ▶ Any age:
 - ◊ Treatment indications
 - To aid in systemic treatment decisions using PARP inhibitors for breast cancer in the metastatic setting^{h,j} (See [NCCN Guidelines for Breast Cancer](#))
 - To aid in adjuvant treatment decisions with olaparib for high-risk,^j HER2-negative breast cancer^h
 - ◊ Pathology/histology
 - Triple-negative breast cancer
 - Multiple primary breast cancers (synchronous or metachronous)^k
 - Lobular breast cancer with personal or family history of diffuse gastric cancer See [NCCN Guidelines for Gastric Cancer](#)
 - ◊ Male breast cancer
 - ◊ Ancestry: Ashkenazi Jewish ancestry
- ▶ Any age (continued):
 - ◊ Family history^l
 - ≥1 close blood relative^m with ANY:
 - breast cancer at age ≤50
 - male breast cancer
 - ovarian cancer
 - pancreatic cancer
 - prostate cancer with metastatic,ⁿ or high- or very-high-risk group (Initial Risk Stratification and Staging Workup in [NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#))
 - ≥3 total diagnoses of breast cancer in patient and/or close blood relatives^m
 - ≥2 close blood relatives^m with either breast or prostate cancer (any grade)

• Family history of cancer only

- ▶ An affected individual (not meeting testing criteria listed above) or unaffected individual with a first- or second-degree blood relative meeting any of the criteria listed above (except unaffected individuals whose relatives meet criteria only for systemic therapy decision-making).^o
 - ◊ If the affected relative has pancreatic cancer or prostate cancer only first-degree relatives should be offered testing unless indicated based on additional family history.
- ▶ An affected or unaffected individual who otherwise does not meet the criteria above but has a probability >5% of a BRCA1/2 pathogenic variant based on prior probability models (eg, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)^p



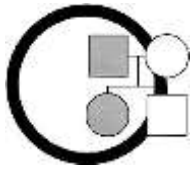
...und Update der CH-Guidelines 09/2021



I Carrier testing	Testing of an individual from a family with a known pathogenic variant in <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> or in another gene conferring high or moderate risk for breast and/or ovarian cancer	
II Women with a personal history of breast cancer or ductal carcinoma in situ and one of the following	Age at diagnosis ≤ 40 y (any case) or ≤ 45 y (at oncogeneticist's discretion)	
	Triple negative (ER, PR ¹ and HER2 negative) BC ² ≤ 60 y	
	Bilateral BC or second separate primary	if the first cancer was diagnosed ≤ 50 y with ≥ 1 close relative ³ with BC (if only one relative affected, then age at diagnosis ≤ 50 y)
	Age at diagnosis ≤ 50 y with	1 close relative with BC ≤ 50 y unknown or limited family history ⁴
	Diagnosed at any age with	≥ 2 close relatives with BC a close male relative with BC ≥ 1 close relative with ovarian or pancreatic or metastatic/intraductal/cribriform prostate cancer at any age
III Women with a personal history of ovarian cancer ⁵	Non-mucinous epithelial subtypes at any age ⁶	
IV. Men with a personal history of breast cancer		
V. Ashkenazi Jewish heritage	Search for the 3 founder <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> pathogenic variants ⁷ regardless of personal or family history	
VI. Family history only	Testing of an unaffected individual when an appropriate affected family member is unavailable for testing with ≥ 1 close relative with breast or ovarian cancer fulfilling one of the above criteria (points II-IV)	
VII. Somatic pathogenic variant	Germline confirmation of a pathogenic variant in a gene conferring high or moderate risk for breast and/or ovarian cancer detected by tumour profiling on any tumour type	
VIII. Pancreatic cancer	Exocrine pancreatic cancer at any age (first step: tumour profiling)	
	Unaffected individuals with	familial pancreatic cancer (2 first-degree relatives with pancreatic cancer) ≥ 3 individuals with pancreatic cancer (same side of the family) ⁸
IX. Prostate cancer	Metastatic, intraductal or cribriform prostate cancer at any age (first step: tumour profiling)	
	High-grade (Gleason Score ≥ 7) prostate cancer and	Ashkenazi Jewish ancestry 1 close relative with breast cancer (age ≤ 50 y) or ovarian or pancreatic cancer or metastatic/intraductal/cribriform prostate cancer
		≥ 2 close relatives with breast or prostate cancer at any age ⁸

¹ BC: breast cancer; ER: Oestrogen receptor; PR: Progesterone receptor

² Close relative: First- or second-degree relative on the same side of the family. First-degree relatives: Mother/father, sister/brother, daughter/son. Second-degree relatives: Grandparents, aunt/uncle, niece/nephew, grandchildren



Fragen an den Genetiker



www.whsc.emory.edu

- ❖ Update der CH-Guidelines zu Beratung und Testung von Prädispositionen zu Brust-, Ovarial- und neu auch Pankreas- und Prostata-Krebs: Wieso?
- ❖ Welche **Bedeutung** hat eine **Mutation** für Klinik, Management und onkologische Therapie?
- ❖ Wie kann nachvollzogen werden, ob die einleitenden Bemerkungen der Analysenliste (AL) erfüllt sind?

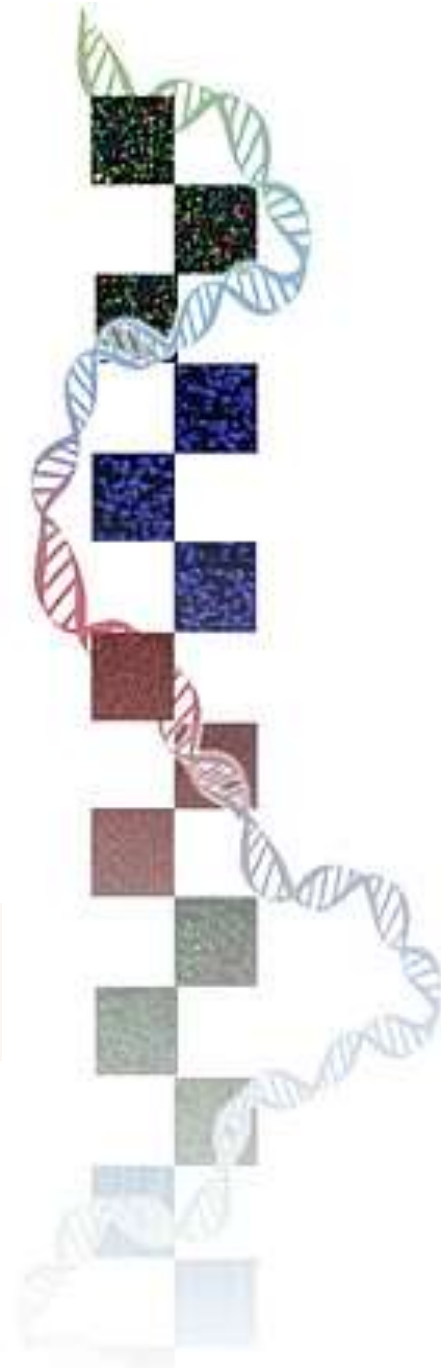
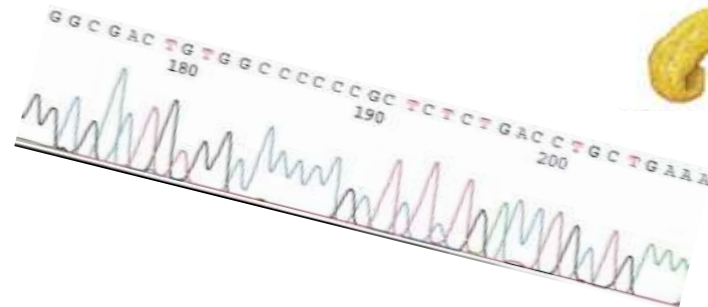


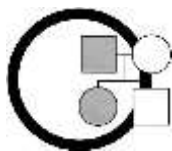
Swiss Medical Weekly

Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift
An open access, online journal • www.smw.ch

Review article: Medical guidelines | Published 15 September 2021 | doi:10.4414/SMW.2021.v00031
Cite this as: Swiss Med Wkly. 2021;101:w30028

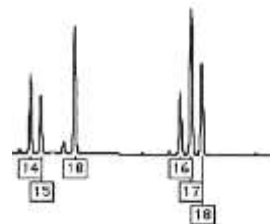
Update Swiss guideline for counselling and testing for predisposition to breast, ovarian, pancreatic and prostate cancer





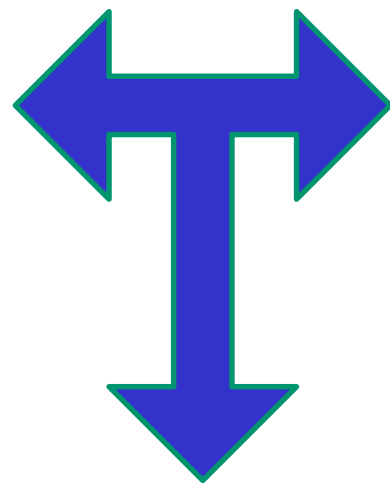
Vielfältige molekulargenetische Diagnostik

«Man findet nur, wonach man sucht...»



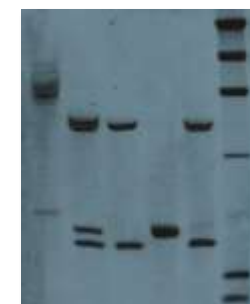
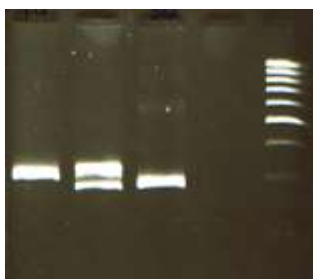
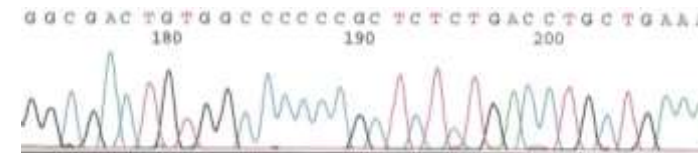
Indirekt:

- STR / Microsatellites
- Single Nucleotide Polymorphisms (SNP)
- Expression analysis
- Linkage analysis
- ...



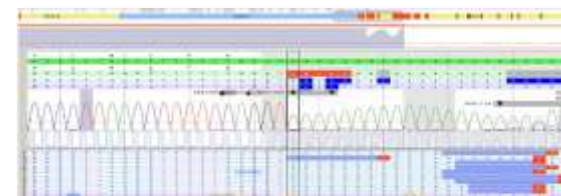
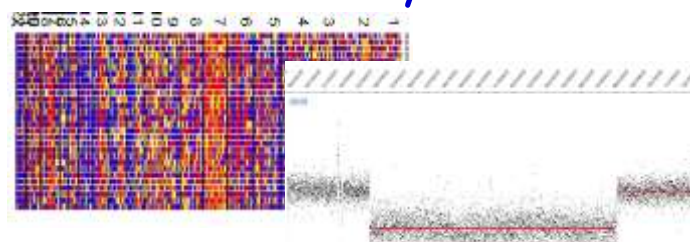
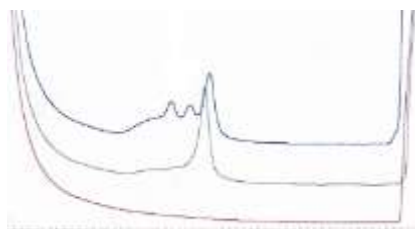
Direkt:

- Sanger-Sequenzierung (AL-Pos. XXXX.56, 6013.58)
- Gendosis-Bestimmungen (AL-Pos. XXXX.55)
- Southern-Blotting
- Methylierungsanalysen
- ...

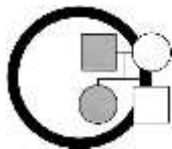


Hochdurchsatz-Methoden:

- Comparative Genomic Hybridisation (CGH)
- Oligonucleotide Arrays / Microarrays
- Massively Parallel Sequencing (NGS) (AL-Pos. XXXX.60, 6010.08)

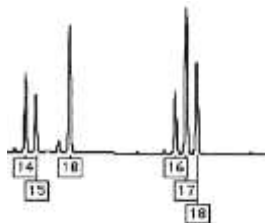


Die klinische Fragestellung bestimmt die Methodik
(Noch) keine Methode entdeckt alle genetischen Aberrationen!



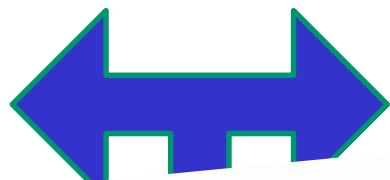
Vielfältige molekulargenetische Diagnostik

«Man findet nur, wonach man sucht...»



Indirekt:

- STR / Microsatellites
- Single Gene



Direkt:



(X.56, 6013.58)
(XXX.55)

Antrag zur Verrechnung unter einer Orphan Disease-Position der Analysenliste
(Richtlinien siehe Rückseite)

Genpanel-Untersuchung mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung mit Spezifizierung der Krankheitsgruppe

Krankheitsgruppe gemäss AL:

-
-
-

<10 Gene und Zusatzpositionen, falls medizinisch indiziert, gemäss Limitationen

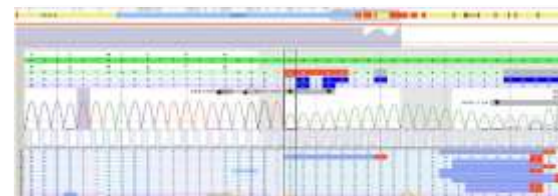
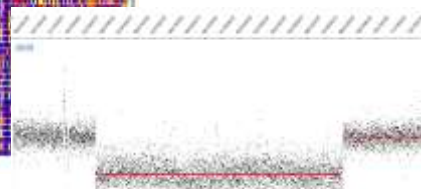
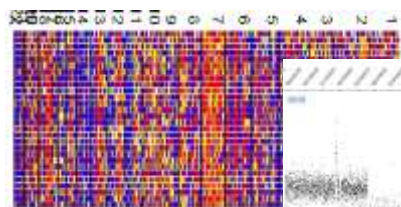
11-100 Gene und Zusatzpositionen, falls medizinisch indiziert, gemäss Limitationen

>100 Gene und Zusatzpositionen, falls medizinisch indiziert, gemäss Limitationen

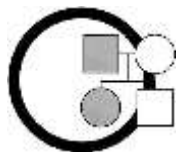
Positionsnummer:

arrays / microarrays

massively Parallel Sequencing (NGS) (AL-Pos. XXXX.60, 6010.08)



Die klinische Fragestellung bestimmt die Methodik
(Noch) keine Methode entdeckt alle genetischen Aberrationen!



Hochdurchsatz-Sequenzierung

«NGS - Next Generation Sequencing»



Ermöglicht die Sequenzierung

- multipler Gene → **Gen-Panels**
 - >1 bis >7'600 Gene
- des gesamten **Exoms**
 - 95% der Exone, ca. 35 Mb
- des **Genoms** (2x 3 Gb)

Single genes

Several individual genes

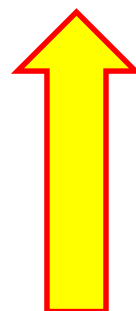
Disease-focused panel of genes (tens to hundreds)

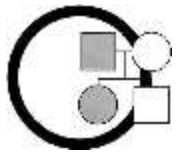
Whole exome

- 22,000 genes
- Coding regions only
- Untranslated regions
- No introns
- Only 1% of the genome
- But ~ 85% of disease-causing mutations

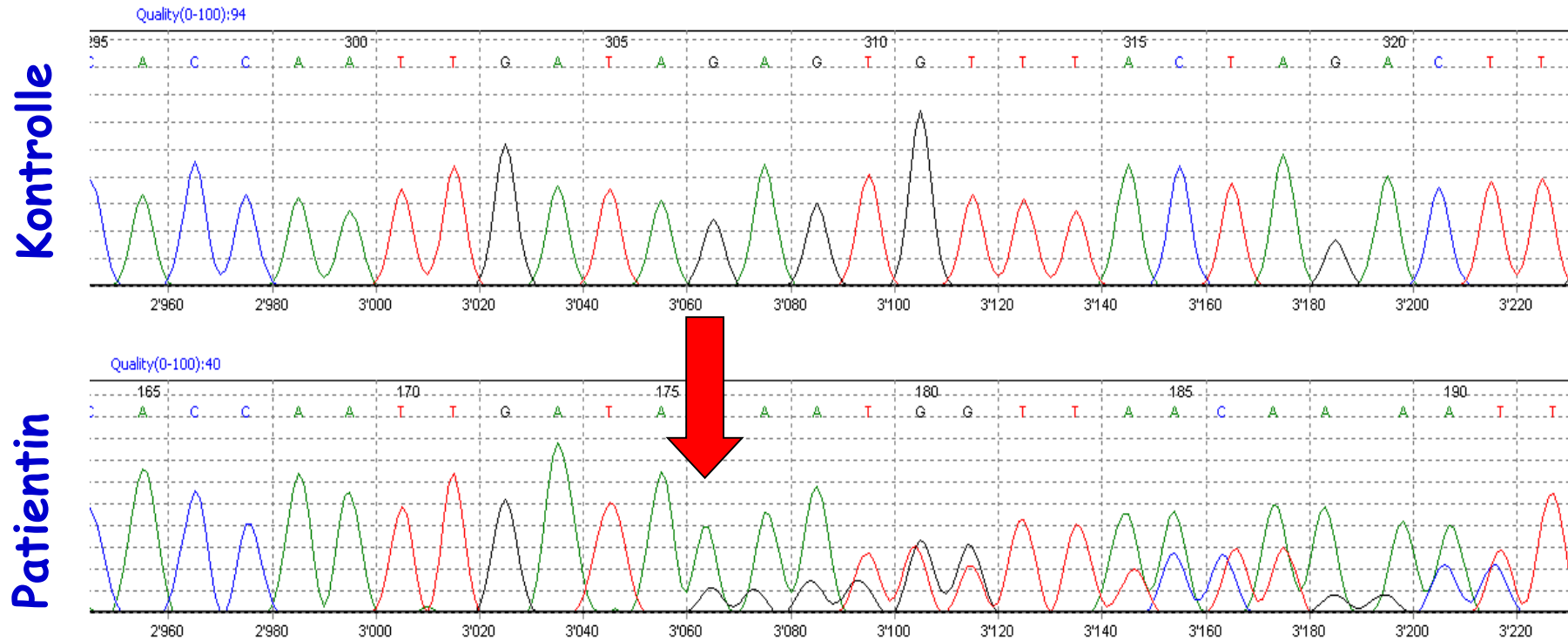
Whole genome

- The whole thing!
- Requires more cost for sequencing and analysis

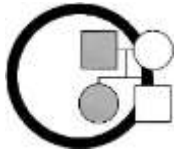




BRCA1 - Sequenzvariante identifiziert: Interpretation ?



Heterozygote Duplikation (Insertion) von 1 Basenpaar (Adenin (A))



Klinische Bedeutung einer Sequenz-Variante?

Theorie klar und einfach - Anwendung sehr anspruchsvoll

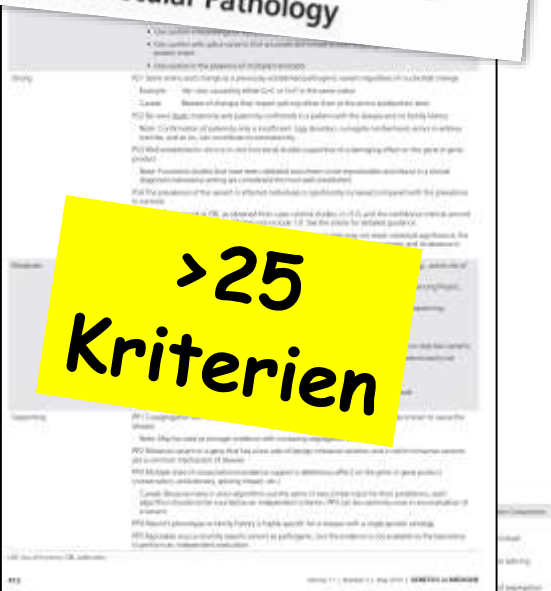
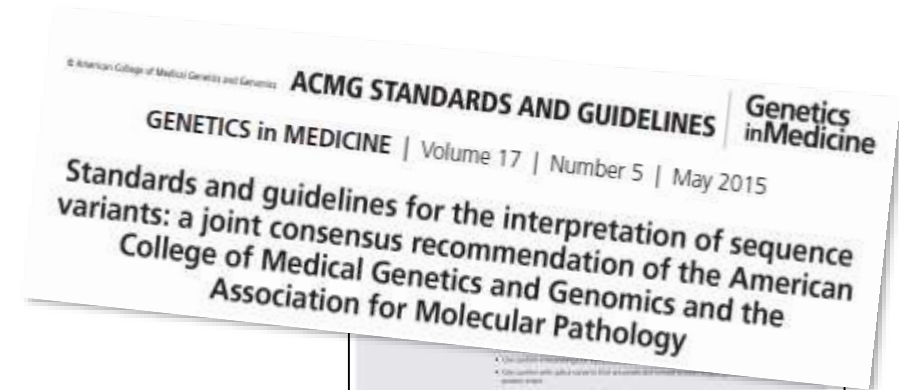
TABLE 3. Proposed Classification System for Sequence Variants Identified by Genetic Testing

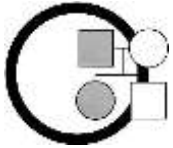
Class	Description	Probability of being pathogenic
5	Definitely pathogenic	> 0.99
4	Likely pathogenic	0.95–0.99
3	Uncertain	0.05–0.949
2	Likely not pathogenic or of little clinical significance	0.001–0.049
1	Not pathogenic or of no clinical significance	< 0.001

TABLE 4. Testing Recommendations Associated With Each Class of Variant

Class	Clinical testing	Surveillance recommendations if at-risk relative is positive	Research testing of
5	Test at-risk relatives for variant	Full high-risk surveillance guidelines	Not indicated
4	Test at-risk relatives for variant ^a	Full high-risk surveillance guidelines	May be helpful to further
3	Do not use for predictive testing in at-risk relatives ^a	Based on family history (and other risk factors)	May be helpful to further
2	Do not use for predictive testing in at-risk relatives ^a	Treat as "no mutation detected" for this disorder	May be helpful to further
1	Do not use for predictive testing in at-risk relatives ^a	Treat as "no mutation detected" for this disorder	Not indicated

^aRecommend continuing to test proband for any additional testing modalities available for the disorder in question; e.g., rearrangement testing.





Sequenzvarianten / Varianten unklarer Signifikanz

Wie ermittelt man deren Pathogenität ?



TABLE 1. Subjects Necessary to Characterize a Breast Cancer Variant as Pathogenic^{a,b,c,d}

Relative risk	Tumor type	MAF=0.001	MAF=0.0001	MAF=0.00001
12	Breast	663	6544	65,358
6	Breast	1652	16,392	163,792
3	Breast	5491	54,650	546,238
1.5	Breast	49,162	490,135	4,899,864

MAF: Minor Allele Frequency

Mayo Clin Proc. ■ January 2017;92(1):159-172

Kuration von 90-127 Sequenzvarianten (SV):
Mediane Bearbeitungszeit: **54 Min. pro SV** (5-223 Min.)
Dewey FE et al., JAMA, 2014

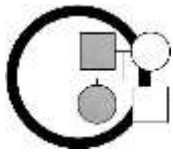
Mardis Genome Medicine 2010, 284
<http://genomemedicine.com/content/2/11/84>



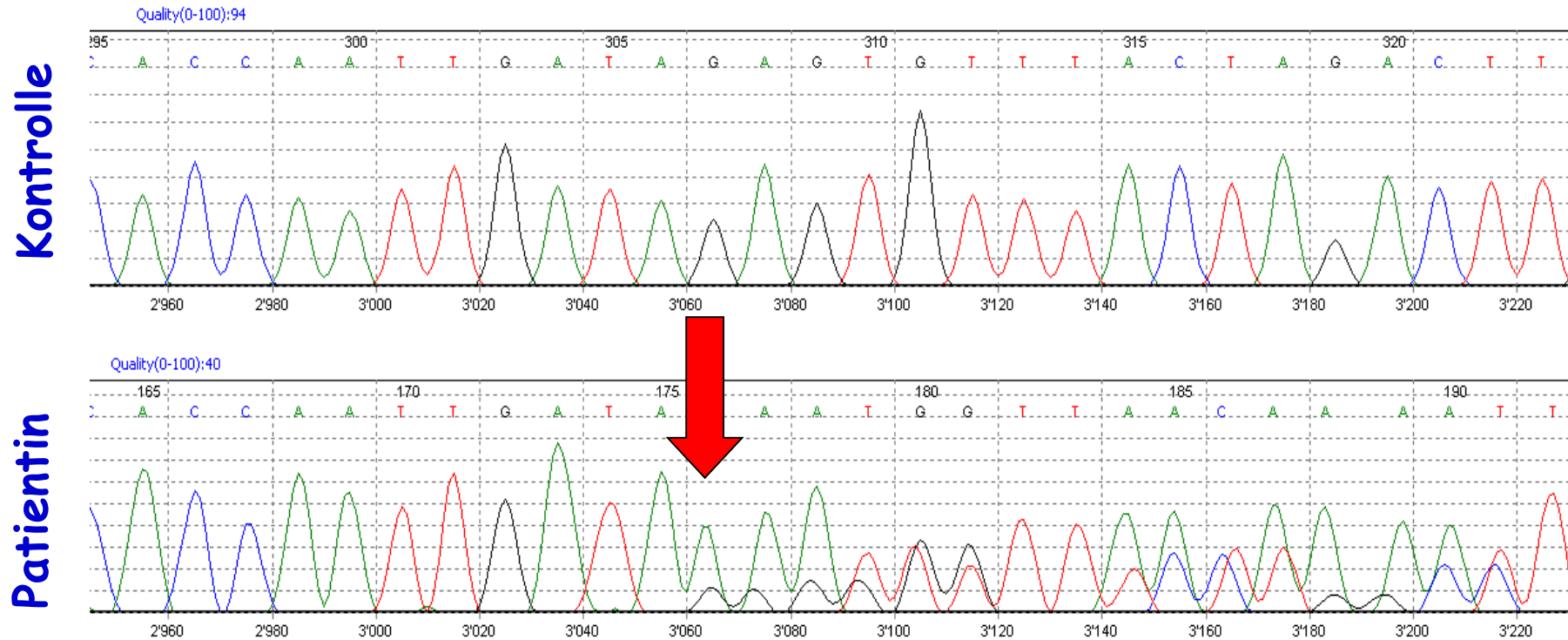
MUSINGS

The \$1,000 genome, the \$100,000 analysis?

Elaine R Mardis*



Pathogene BRCA1-Keimbahnmutation identifiziert



Heterozygote Duplikation (Insertion) von 1 Basenpaar (Adenin (A))

Kontrolle: Nukleotid-Sequenz ttgatagagtgtttactaga

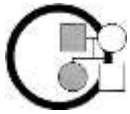
Aminosäure-Sequenz D R V F T R

Patient: Nukleotid-Sequenz ttgataa→gagtgtttactag

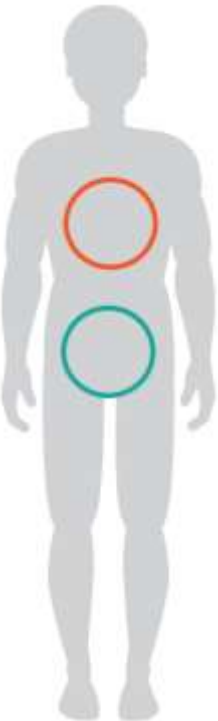
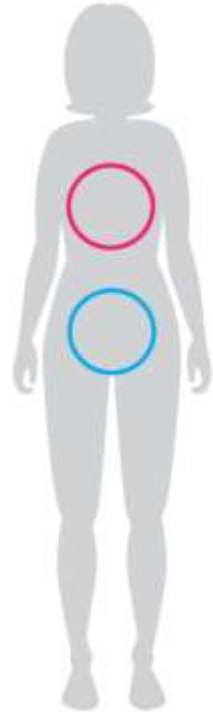
Aminosäure-Sequenz D K S V Y Ter

⇒ Insertion führt zu Leseraster-Verschiebung (Frameshift)

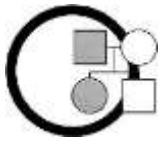
⇒ vorzeitiger Synthese-Abbruch (tag=Stop-Kodon) / nonsense-mediated decay



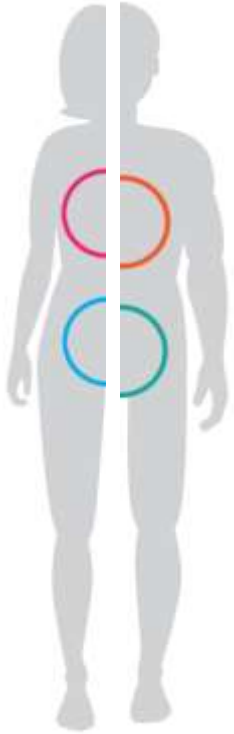
BRCA1 - und BRCA2-Trägerinnen und -Träger Erkrankungswahrscheinlichkeiten



Organ	Allgemeinbevölkerung	BRCA1	BRCA2
Brustkrebs (Frau)	ca. 12%	ca. 55-72% (70.Lj.)	ca. 45-69%
- Kontralateraler Brustkrebs	ca. 2% (inn. 5 J.)	ca. 20-30% (inn. 10 J.) ca. 40-50% (inn. 20 J.)	
Eierstock-Krebs	ca. 1-2%	ca. 39-44%	ca. 11-17%
Bauchspeicheldrüsen-Krebs	ca. 0.5%	ca. 1-3%	ca. 3-5% (70. Lj.)
Melanom (Haut & Auge)	ca. 1.6%		erhöht
Organ	Allgemeinbevölkerung	BRCA1	BRCA2
Brustkrebs (Mann)	ca. 0.1%	ca. 1-2%	6-8%
Prostatakrebs	ca. 6% (69. Lj.)	ca. 29% (85. Lj.)	60% (85. Lj.)



BRCA1 - und BRCA2-Trägerinnen und -Träger Management



Empfehlungen/Optionen	Beginn	Intervall
Selbstuntersuchung der Brust	F: 18, M: 35-40	Monatlich
Ärztliche Untersuchung der Brust	F: 25, M: 35-40	½-bis jährlich
MRI der Brust	25-29	Jährlich
(3D-)Mammographie der Brust	30-75	Jährlich
ggfs. Ultraschall der Brust		
Transvaginaler Ultraschall	30-35	Jährlich ?
Tumormarker CA-125 im Blut	30-35	Jährlich ?
Prostata	40	Jährlich
Bauchspeicheldrüse	Je nach Familiengeschichte	Individuell

Risiko-reduzierende chirurgische Optionen

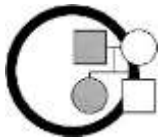
Beidseitige Brustdrüsen-Entfernung (mit
Rekonstruktion)

Individuell

Beidseitige Eileiter-/Eierstock-
Entfernung

BRCA1: 35-40, BRCA2: 40-45
bzw. abhängig von Familiengeschichte





BRCA1/2-Trägerinnen

Empfohlene Krebs-Vorsorgeuntersuchungen

Empfehlungen

Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

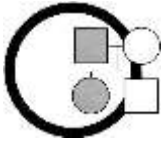
Eidgenössisches Departement des Innern EDI

Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Kranken- und Unfallversicherung

Referenzdokument «Überwachungsprotokoll»
zu Artikel 12d Absatz 1 Buchstabe d der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) - Stand 01/2021

Grund für die Überwachung	Alter / Bildgebungsmodalität (MRI = Kernspintomografie, MG = Mammografie)											
	20 - 29		30 - 39		40 - 49		50 - 59		60 - 69		70 - 75	
	MRI	MG	MRI	MG	MRI	MG	MRI	MG	MRI	MG	MRI	MG
Lebenszeitrisiko mässig erhöht (17 - 29%)	kein Screening		kein Screening		-	jährlich	-	jährlich	-	alle 2 Jahre	-	alle 2 Jahre
Lebenszeitrisiko stark erhöht (≥30 %)	kein Screening		jährlich ¹⁾	jährlich ^{2),3)}	jährlich ¹⁾	jährlich	jährlich ¹⁾	jährlich	alle 2 Jahre ^{1),4)}	alle 2 Jahre ⁴⁾	-	alle 2 Jahre
BRCA1/2-Mutation	jährlich ab 25 J ⁵⁾	-	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	-	alle 2 Jahre
STK11-Mutation	jährlich ab 25J ⁵⁾	-	jährlich	jährlich ³⁾	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	-	alle 2 Jahre
TP53-Mutation	jährlich	-	jährlich	-	jährlich	-	jährlich	-	jährlich	-	kein Screening	

BRCA1: 35-40, BRCA2: 40-45
bzw. abhängig von Familiengeschichte



Cost-Effectiveness of Genetic Testing Breast and Ovarian Cancer

JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS
2023, VOL. 26, NO. 1, 19–33
<https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2152233>
Article 0192-RT.R1/2152233



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

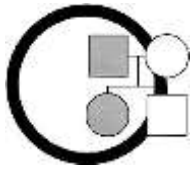
ORIGINAL RESEARCH

 OPEN ACCESS



A review of the cost-effectiveness of genetic testing for germline variants in familial cancer

surgeries or undertake frequent routine testing for these cancers. However, genetic testing requires healthcare resources and money. Previous reviews on the cost-effectiveness of genetic testing in familial cancers have concluded that targeted screening i.e., selective assessment of people at high-risk could justify the costs of testing. Our evaluation of economic studies in breast and ovarian cancer, however, suggests that genetic testing is cost-effective across a wide variety of situations starting from the screening of all healthy women above 30 years to the testing of women with existing breast or ovarian cancer. Testing in metastatic breast cancer to inform treatment with Olaparib, a drug known



Fragen an den Genetiker



www.whsc.emory.edu

- ❖ Update der CH-Guidelines zu Beratung und Testung von Prädispositionen zu Brust-, Ovarial- und neu auch Pankreas- und Prostata-Krebs: Wieso?
- ❖ Welche Bedeutung hat eine Mutation für Klinik, Management und onkologische Therapie?
- ❖ Wie kann nachvollzogen werden, ob die **einleitenden Bemerkungen** der Analysenliste (AL) **erfüllt** sind?

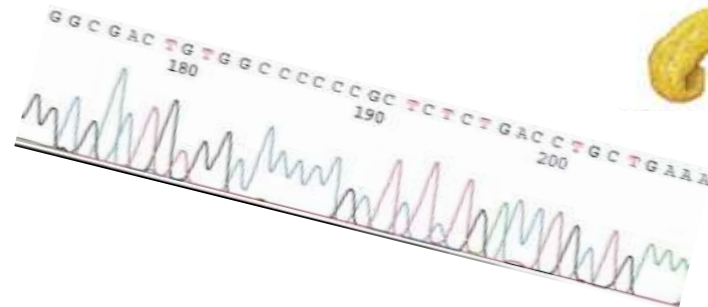


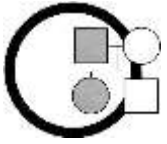
Swiss Medical Weekly

Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift
An open access, online journal • www.smw.ch

Review article: Medical guidelines | Published 15 September 2021 | doi:10.4414/SMW.2021.v00033
Cite this as: Swiss Med Wkly. 2021;101:w30026

Update Swiss guideline for counselling and testing for predisposition to breast, ovarian, pancreatic and prostate cancer





Sind die einleitenden Bemerkungen der AL erfüllt?

Ja, eindeutig bei BRCA1/BRCA2-Fragestellungen

1.1 Diagnostische Laboranalysen

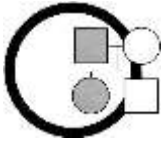
Die als Pflichtleistung zu vergütenden Analysen müssen nach Artikel 25 Absatz 1 KVG der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit und ihrer Folgen dienen. Die Diagnostik hat mit einer akzeptablen Wahrscheinlichkeit die Konsequenz, dass sie

1. einen Entscheid über **Notwendigkeit und Art einer medizinischen Behandlung** oder
2. eine **richtungsgebende Änderung** der bisher angewendeten **medizinischen Behandlung** oder
3. eine **richtungsgebende Änderung** der **notwendigen Untersuchungen** (z.B. zur rechtzeitigen Verhütung, Erkennung oder Behandlung von typischerweise zu erwartenden Komplikationen) oder
4. einen **Verzicht auf weitere Untersuchungen** von typischerweise zu erwartenden Krankheitssymptomen, Folgeerkrankungen oder Beschwerden

zur Folge hat.

Die Erfüllung einer der obengenannten Konsequenzen ist genügend für die Kostenübernahme durch die OKP.

Analysen, bei denen schon zum Zeitpunkt der Anordnung feststeht, dass das Resultat keine der 4 oben erwähnten Konsequenzen hat, sind von der Kostenübernahme ausgeschlossen.



Sind die einleitenden Bemerkungen der AL erfüllt?

Ja, eindeutig bei BRCA1/BRCA2-Fragestellungen

1.1 Diagnostische Laboranalysen

Die als Pflichtleistung zu vergütenden Analysen müssen nach Artikel 25 Absatz 1 KVG der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit und ihrer Folgen dienen. Die Diagnostik hat mit einer akzeptablen Wahrscheinlichkeit die Konsequenz, dass sie

1. einen Entscheid über **Notwendigkeit und Art einer medizinischen Behandlung** oder
2. eine **richtungsgebende Änderung** der bisher angewendeten **medizinischen Behandlung** oder
3. eine **richtungsgebende Änderung** der **notwendigen Untersuchungen** (z.B. zur rechtzeitigen Verhütung, Erkennung oder Behandlung von typischerweise zu erwartenden Komplikationen) oder
4. einen **Verzicht auf weitere Untersuchungen** von typischerweise zu erwartenden Krankheitssymptomen, Folgeerkrankungen oder Beschwerden

Kriterien



Swiss Medical Weekly
 Fortwähly, Schweizerische Medizinische Wochenschrift
 An open access, online journal • www.smw.ch

Review article: Medical guidelines | Published 13 September 2021 | doi:10.4455/SMW.2021.w0038
 Citations: Swiss Med Wkly 2021;101:w0038

Update Swiss guideline for counselling and testing for predisposition to breast, ovarian, pancreatic and prostate cancer

Susanne Stöckli, Stefa Unger, Silvia Azzarito-Barri, Pierre Chappuis, Rosalia Gratton, Gabriela Pichler, Benno Schönbeger, Francois Taban, Sabine Rivier, on behalf of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SARCO) Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling (CPTC)

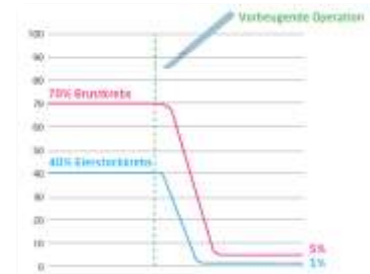
Management / Früherkennung

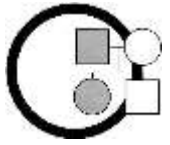


BRCA1- und BRCA2-Trägerinnen und -Träger
Management

Empfehlungen/Optionen	Beginn	Intervall
Selbstuntersuchung der Brust	F: 18, M: 35-40	Monatlich
Ärztliche Untersuchung der Brust	F: 25, M: 35-40	½-bis jährlich
MRI der Brust	25-29	Jährlich
(3D-)Mammographie der Brust	30-75	Jährlich
ggfs. Ultraschall der Brust		
Transvaginaler Ultraschall	30-35	Jährlich ?
Tumormarker CA-125 im Blut	30-35	Jährlich ?
Prostata	40	Jährlich
Bauchspeicheldrüse	Je nach Familiengeschichte	Individuell

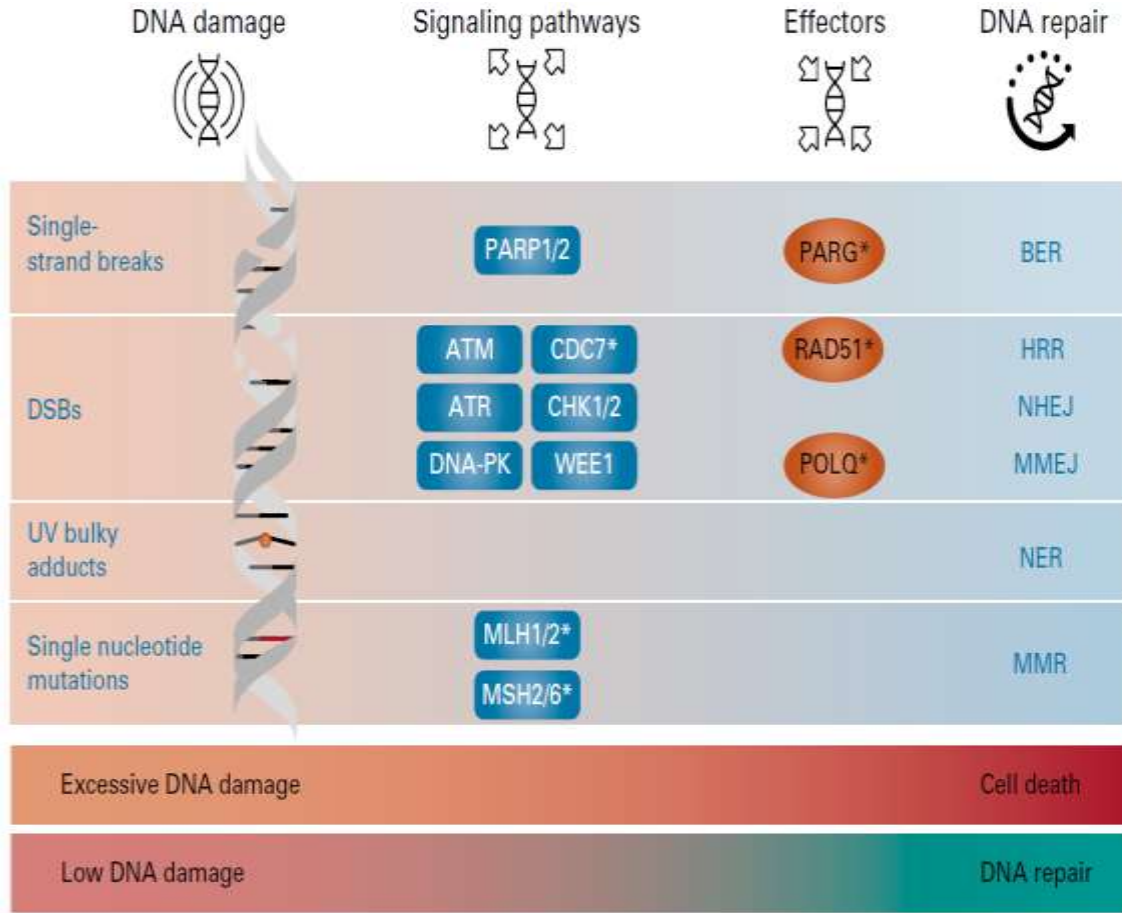
Behandlung



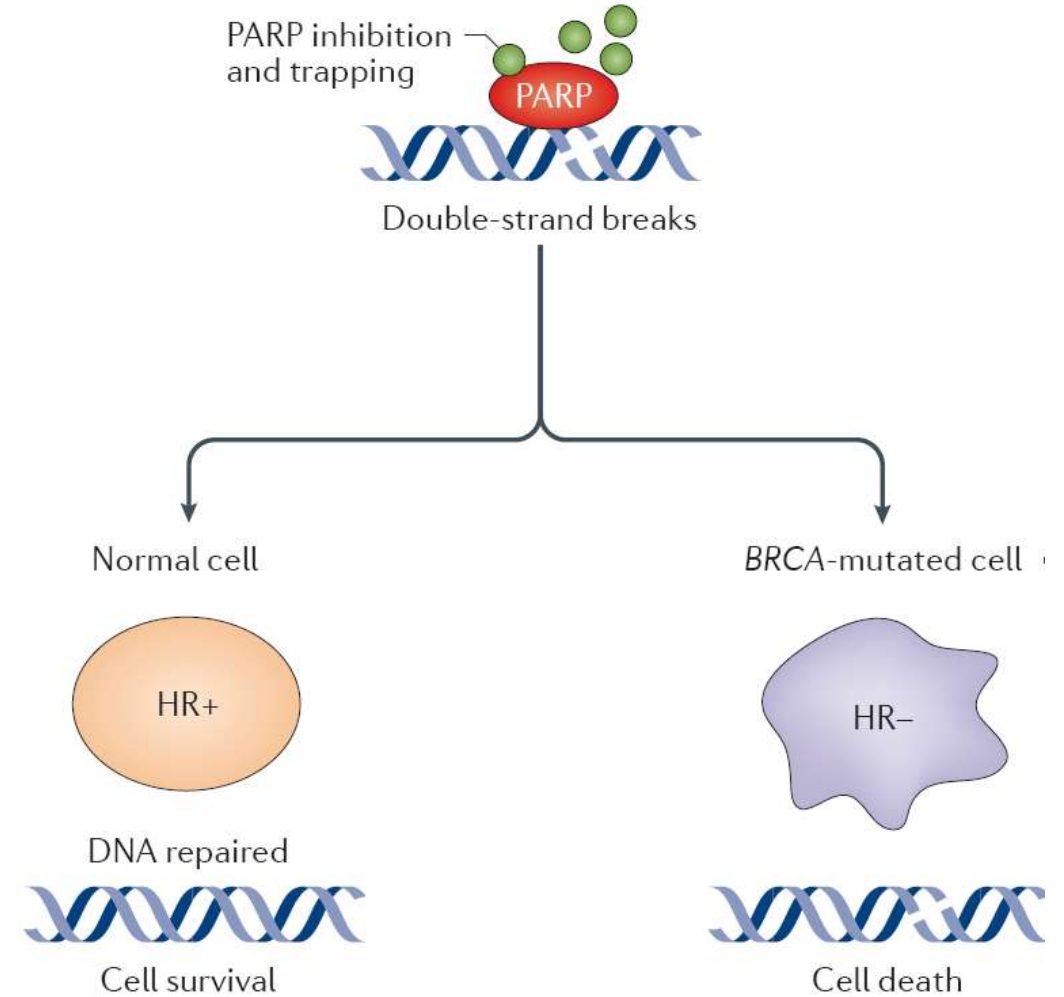


Synthetische Letalität

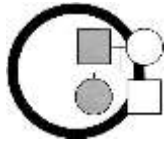
PARP-Inhibitoren zur Behandlung von BRCA1/BRCA2 (HR)-defizienten Tumoren



J Clin Oncol 37. © 2019



PARP: poly(ADP-ribose) polymerase
 HR: Homologe Rekombination

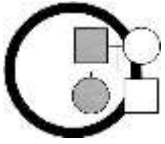


Einsatz von PARP-Inhibitoren

Zugelassene Indikationen



PARP inhibitor	Year of approval	Approving organization	Indication
Olaparib	2014	FDA, EMA	Advanced ovarian carcinoma
	2017	FDA, EMA	Recurring ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma
	2018	FDA	HER2 negative breast cancer
	2019	EMA	HER2 negative breast cancer
	2018	FDA	First-line treatment of advanced ovarian, fallopian and primary peritoneal carcinoma
	2019	EMA	First-line treatment of advanced ovarian, fallopian and primary peritoneal carcinoma
	2019	FDA	Metastatic pancreatic cancer
	2020	FDA	First-line treatment of advanced ovarian, fallopian and primary peritoneal carcinoma in combination with bevacizumab
	2020	FDA	Metastatic castration-resistant prostate cancer
	2022	FDA	Deleterious or suspected deleterious high-risk early breast cancer that have been treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy



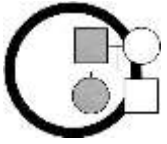
DNA damage response inhibitors

Approved Indications (FDA)

Inhibitor	Class/Mechanisms of Action	Stage and Indication
Olaparib	PARP inhibitor	<p>Approved: HER2-negative BC; FC; OC; PaC; PeC; PC</p> <p>Phase III: BC; CRC; EC; NSCLC; SCLC; SCC</p> <p>Phase II/III: TNBC</p> <p>Phase II: Blac; CC; GC; CBM; HNC; OSC; RCC; UC; HER2-positive; Solid tumors</p>
Talazoparib	PARP inhibitor	<p>Approved: BC; HER2-negative BC</p> <p>Phase III: OC; PC</p> <p>Phase II: EC, FC; SCLC; SCC; TNBC; Solid tumors</p> <p>Phase I/II: AML</p>
Niraparib	PARP1 inhibitor PARP2 inhibitor	<p>Approved: FC; OC; PeC</p> <p>Phase III: HER2-negative BC; NSCLC; SCLC</p> <p>Phase II: BC; CC; CCA; CNSC; EC; GC; GBM; Glioma; HNC; Mesothelioma; NT; EsC; PaC; RCC; UC; TNBC; Solid tumors; Uveal melanoma</p>
Rucaparib	PARP1 inhibitor PARP2 inhibitor	<p>Approved: FC; OC; PeC; PC</p> <p>Phase II: BC; CC; EC; GC; UC; Mesothelioma; PaC; TNBC; Solid tumors</p> <p>Phase I/II: NSCLC</p>

20852.01
20852.02
20852.03
20852.04
20852.05
20852.06

BC, breast cancer; FC, fallopian tube cancer; OC, ovarian cancer; PaC, pancreatic cancer; PC, prostate cancer; PeC, peritoneal cancer; TNBC, triple-negative breast cancer;... . ClinicalTrials.gov and AdisInsight data accessed on 20 November 2022.



Sind die einleitenden Bemerkungen der AL erfüllt?

Ja, eindeutig bei BRCA1/BRCA2-Fragestellungen

1.1 Diagnostische Laboranalysen

Die als Pflichtleistung zu vergütenden Analysen müssen nach Artikel 25 Absatz 1 KVG der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit und ihrer Folgen dienen. Die Diagnostik hat mit einer akzeptablen Wahrscheinlichkeit die Konsequenz, dass sie

1. einen Entscheid über **Notwendigkeit und Art einer medizinischen Behandlung** oder
2. eine **richtungsgebende Änderung** der bisher angewendeten **medizinischen Behandlung** oder
3. eine **richtungsgebende Änderung** der **notwendigen Untersuchungen** (z.B. zur rechtzeitigen Verhütung, Erkennung oder Behandlung von typischerweise zu erwartenden Komplikationen) oder
4. einen **Verzicht auf weitere Untersuchungen** von typischerweise zu erwartenden Krankheitssymptomen, Folgeerkrankungen oder Beschwerden

Kriterien



Swiss Medical Weekly

Formerly: Schweizerische Medizinische Wochemschrift
An open access, online journal • www.smw.ch

Review article: Medical guidelines | Published 13 September 2021 | doi:10.1159/000520009
Cite this as: Swiss Med Wkly 2021;151:20009

Update Swiss guideline for counselling and testing for predisposition to breast, ovarian, pancreatic and prostate cancer

Susanne Stoll^a, Sheila Unger^a, Silvia Azzarelli-Burri^a, Pierre Chappuis^a, Rossella Gratton^a, Gabriella Pichert^a, Benno Rothlisberger^a, Francois Tostan^a, Salome Riviker^a, on behalf of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Network for Cancer Predisposition Testing and Counselling (CPTC)

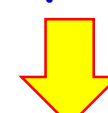
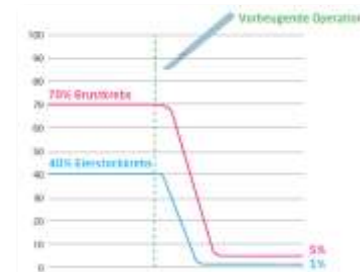
Management / Früherkennung



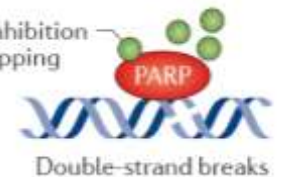
BRCA1- und BRCA2-Trägerinnen und -Träger
Management

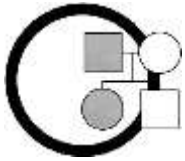
Empfehlungen/Optionen	Beginn	Intervall
Selbstuntersuchung der Brust	F: 18, M: 35-40	Monatlich
Ärztliche Untersuchung der Brust	F: 25, M: 35-40	½- bis jährlich
MRI der Brust	25-29	Jährlich
(3D-)Mammographie der Brust	30-75	Jährlich
ggfs. Ultraschall der Brust		
Transvaginaler Ultraschall	30-35	Jährlich ?
Tumormarker CA-125 im Blut	30-35	Jährlich ?
Prostata	40	Jährlich
Bauchspeicheldrüse	Je nach Familiengeschichte	Individuell

Behandlung / Therapie



PARP inhibition and trapping





Professionelle genetische Ressourcen im Internet



www.orpha.net



www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116



Schweizerische
Gesellschaft für
Medizinische Genetik

www.sgmg.ch



www.unispital-basel.ch/medizinische-genetik

