

Workshop genomDE

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs,
DK-FBREK als Paradigma für eine Wissen generierende
Krebsprävention

Rita Schmutzler, Uniklinik Köln
Kordinatorin des DK-FBREK



- Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, DK-FBREK
- Bedeutung einer erblichen Belastung für Brust- und Eierstockkrebs
- Ziele der Wissen generierenden Versorgung
- Umsetzung in ein risikoadaptiertes Krebspräventionskonzept
- Chancen durch genomDE für die Krebsprävention

Best-practice Beispiel der Genommedizin in Versorgung und Forschung



Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, DK-FBREK



23 universitäre Zentren



~230 Kooperationspartner

Kontakt	
Gesprächskreise bundesweit	
Online Gesprächskreise	
Zentren für familiären Brust- & Eierstockkrebs	
Vorstand	
Geschäftsstelle	
Migrationsbeauftragte / Gönner*ler*innen	
Newsletter Anmeldung	
Newsletter Abmeldung	

Ansprechpartner

WICHTIGER HINWEIS: Aus aktuellem Anlass finden die Treffen unserer regionalen Gesprächskreise bis Weiteres nicht bzw. online statt. Unter den hier genannten Kontaktdaten sind wir natürlich weiterhin für da. Sehr gerne könnt ihr zudem auch an unseren bundesweiten online-Gesprächskreisen teilnehmen.

Gesprächskreise bundesweit Zentren für familiären Brust- & Eierstockkrebs



BRCA-Netzwerk

Bedeutung der familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs

Familiäre Belastung, n=1548



Rhiem K, Bücker-Nott HJ, et al. *Breast J.* 2019;25(3):455-60

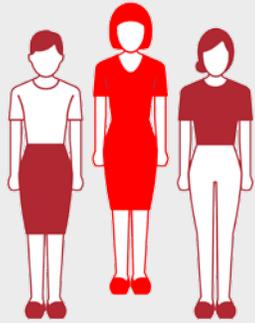
- Die erbliche Belastung ist ein relevantes Gesundheitsproblem
- Hoher Anteil an ungeklärter Erblichkeit

N= 21.401

Distinct groups of familial BC and OC history (including proband)	Families		Families with pathogenic mutation		
	N	% of total	<i>BRCA1/2</i> n	Prev (%)	95% CI (%)
Total	21 401	100.0	5136	24.0	23.4 to 24.6
≥3 females with BC ₅₁₊ (no BC<51, no OC, no mBC)	684	3.2	25	3.7	2.5 to 5.3
≥2 females with BC, of these ≥1 with BC ₅₀₋ (no OC, no mBC)	12 996	60.7	2379	18.3	17.7 to 19.0
Single female with unilateral BC ₃₅₋ (no further female BC, no OC, no mBC)	1267	5.9	173	13.7	11.9 to 15.7
Single female with bBC ₅₀₋ (no further female BC, no OC, no mBC)	480	2.2	109	22.7	19.2 to 26.7
≥1 females with BC and ≥1 female with OC (no mBC)	5072	23.7	2111	41.6	40.3 to 43.0
≥2 females with OC (no female BC, no mBC)	260	1.2	109	41.9	36.1 to 48.0
≥1 male with BC and ≥1 females with BC or OC	642	3.0	230	35.8	32.2 to 39.6

Kast et al. *Cancer Genetics* 2016, Hauke et al. *Cancer Med* 2018

Routinediagnostik mittels TruRisk® Genpanel V3.1.1



<i>ATM</i>	<i>BARD1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CDH1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>PALB2</i>
<i>RAD51C</i>	<i>RAD51D</i>	<i>TP53</i>	<i>EPCAM</i>	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
<i>PTEN</i>	<i>STK11</i>	<i>APC</i>	<i>FAM175A</i>	<i>FANCC</i>	<i>FANCM</i>	<i>HOXB13</i>	<i>MEN1</i>
<i>MRE11A</i>	<i>MUTYH</i>	<i>NBN</i>	<i>NF1</i>	<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>RAD50</i>	<i>RECQL</i>
<i>SMARCA4</i>	<i>XRCC2</i>						



- „Kerngene“ mit gesicherter Assoziation mit BC und/oder OC
- Weiterer Syndrom assoziierte Gene (Lynch/HNPCC; Cowden; Peutz-Jeghers) die ebenfalls mit einem BC und/oder Eierstockkrebsrisiko einhergehen können
- Forschungsgene für die eine Assoziation mit BC/OC derzeit untersucht wird

Implementierung neuer Risikogene in die klinische Diagnostik: Transfer eines disruptiven Prozesses in eine koordinierte Wissen generierende Versorgung



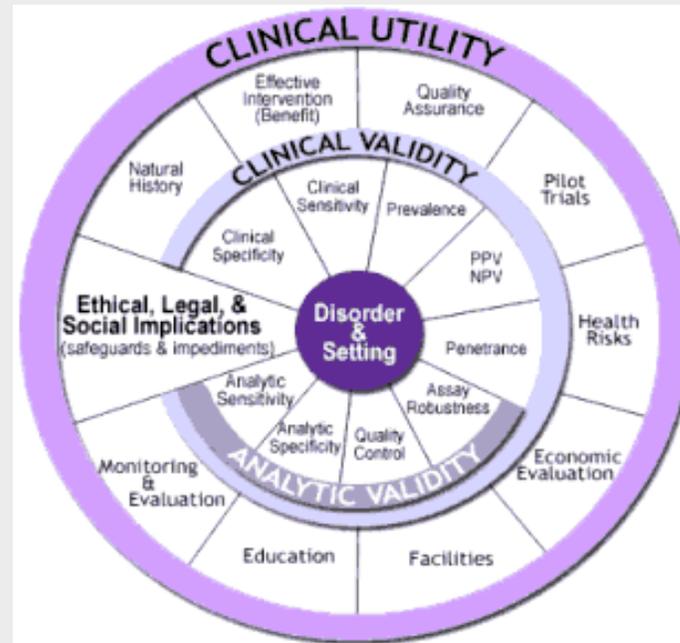
Neu entdeckte Risikogene sind zunächst nur analytisch validiert
Sie müssen danach klinisch validiert werden.

➔ **Wissen generierende Versorgung zum klinischen Nutzenbeleg**



➔ **ACCE= analytical validity, clinical validity, clinical utility, ethical aspects**

- Prävalenz der Erkrankung?
- Altersabh. Penetranz der Erkrankung?
- Klinisches Erscheinungsbild?
- Natürlicher Krankheitsverlauf?
- Effektivität Prävention?
- Effektivität Therapie?
(Mortalität und Morbidität)



ACCE-Modell zur Evaluation Genetischer Tests

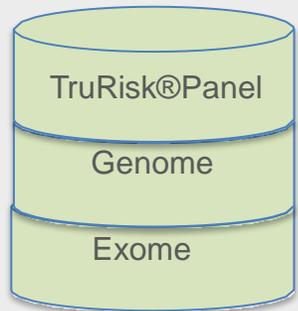
Center for Disease Control, Office of Public Health Genomics (OPHG), CDC, US-Dept. Health and Human Services

➔ Der klinische Nutzen einer genetischen Untersuchung muss durch prospektive klinische Daten zur Effektivität der präventiven Maßnahmen belegt werden.

Ergebnis-orientierte Evaluation der Maßnahmen

Kernelemente: Umfassende klinische Datenbank und Biobank

Biobank
~28.000 DNAs von Risikofamilien



HerediCaRe Datenbank
>100.000 Risikopersonen



- Neue Risikogene
- Funktionelle Bedeutung
- Verbesserung der klin. Befundinterpretation

- Effektivität der Früherkennung ?
- Effektivität prophylaktischer Operationen ?
- Verbesserung von Morbidität und Mortalität

Bereiche und Arbeitsgruppen im DK-FBREK zur Umsetzung der Wissen generierenden Versorgung



Bereich Molekulargenetik
Bereich Humangenetik
Bereich klin. Diagnostik
Bereich Klinik

AG Risiko
AG Bioinformatik
AG SOP
AG klin. Konsens
AG Dokumentation
AG Verträge

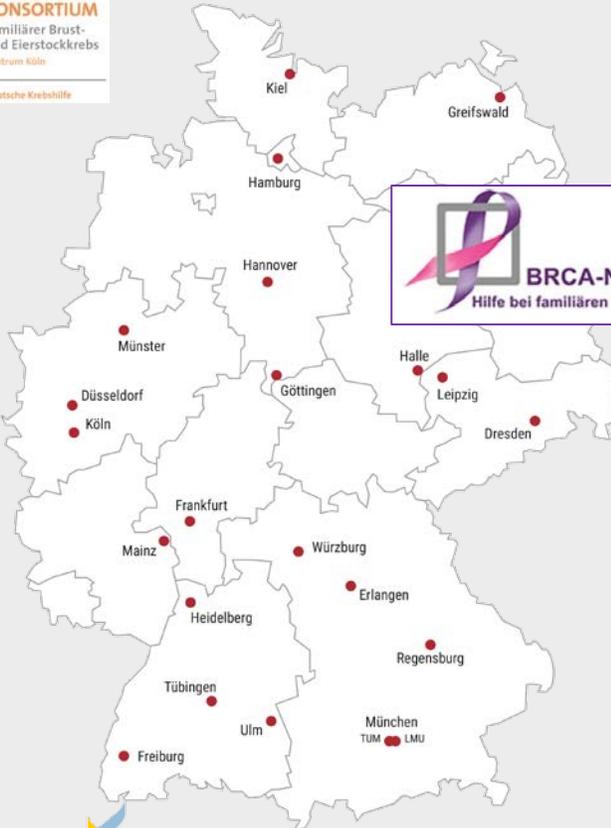
Weiterentwicklung des TruRisk Genpanels
Weiterentwicklung nicht-direktive Beratung
Weiterentwicklung risiko-adaptierte Früherkennung
Evidenz der klin. Maßnahmen

Standards zur Risikoerfassung und -Berechnung
Standards zur Datenprozessierung und Annotation
Anpassung des SOP
S1-Empfehlungen auf Basis der besten Evidenz
Jährliche Datenstatistik
Verträge mit den Kostenträgern

➤ validieren Ergebnisse, überführen Resultate in standardisierte und strukturierte Konzepte

Umsetzung: DK als starkes Netzwerk in der klinischen Versorgung

23 universitäre Zentren



Spezialisierte Verträge mit **>90 Krankenkassen** nach §140a

Intersektorale Kooperation

- Gemeinsames SOPs
- Interdisziplinäre online Gendiagnostikboards
- eLearning Plattform

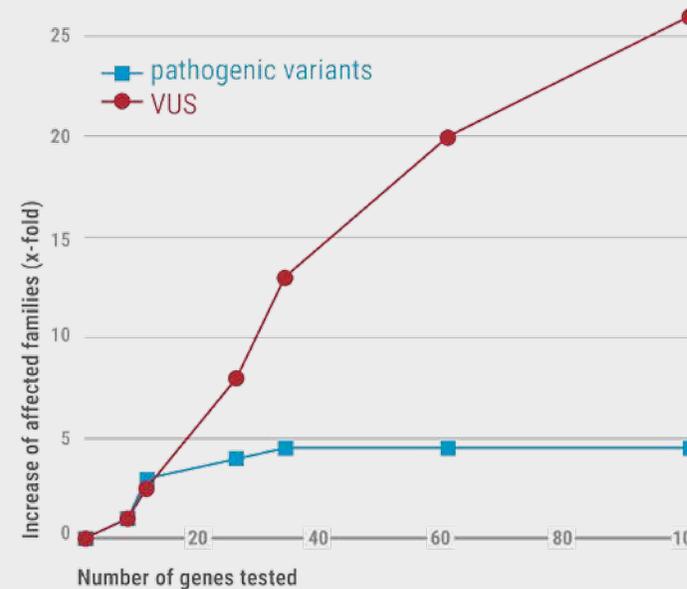
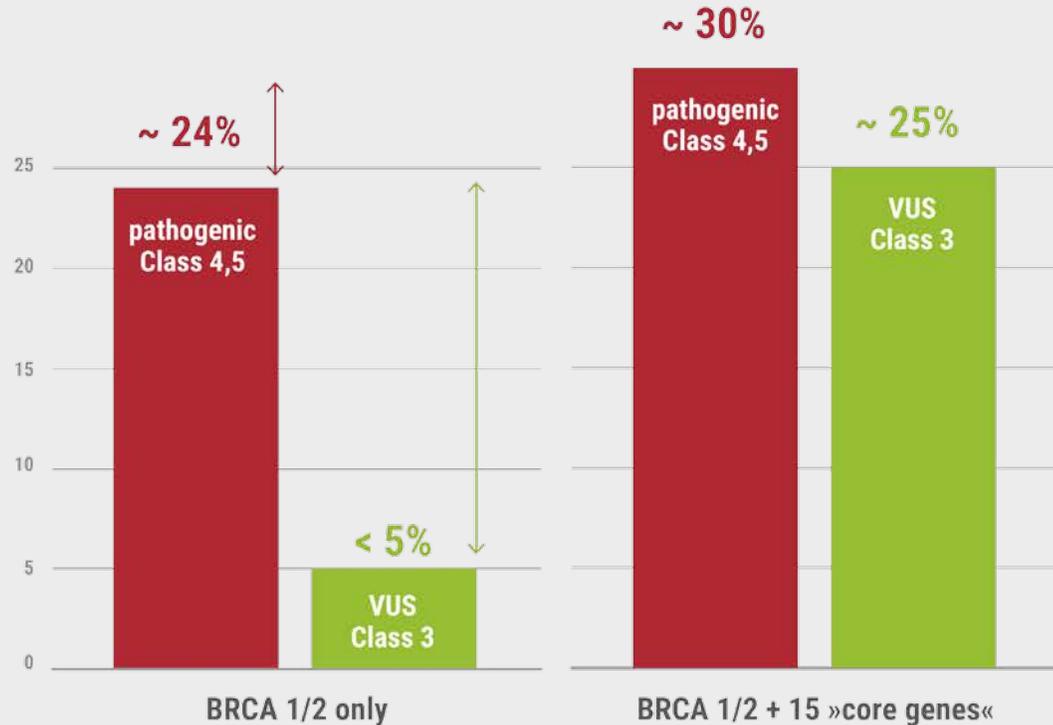


>230 Kooperationspartner zert. Brustzentren und gyn. KZ



www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de

Neue Herausforderung: Mit steigender Zahl von Risikogenen steigt die Zahl der Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS) dramatisch an



Links: Hauke et al.,
DK-FBREK Daten,
Cancer Med. 2018
Apr;7(4):1349-1358

Rechts: Adapted from
Maxwell et al.
AJHG 2016; 98: 801-817.

Von 9,600 distinkten Varianten, werden **5.100** als VUS eingestuft. (~16,000 Familien).
Etwa 800 VUS werden jährlich neue gemeldet.



Daher stellt die Klassifizierung von VUS eine zentrale Herausforderung dar

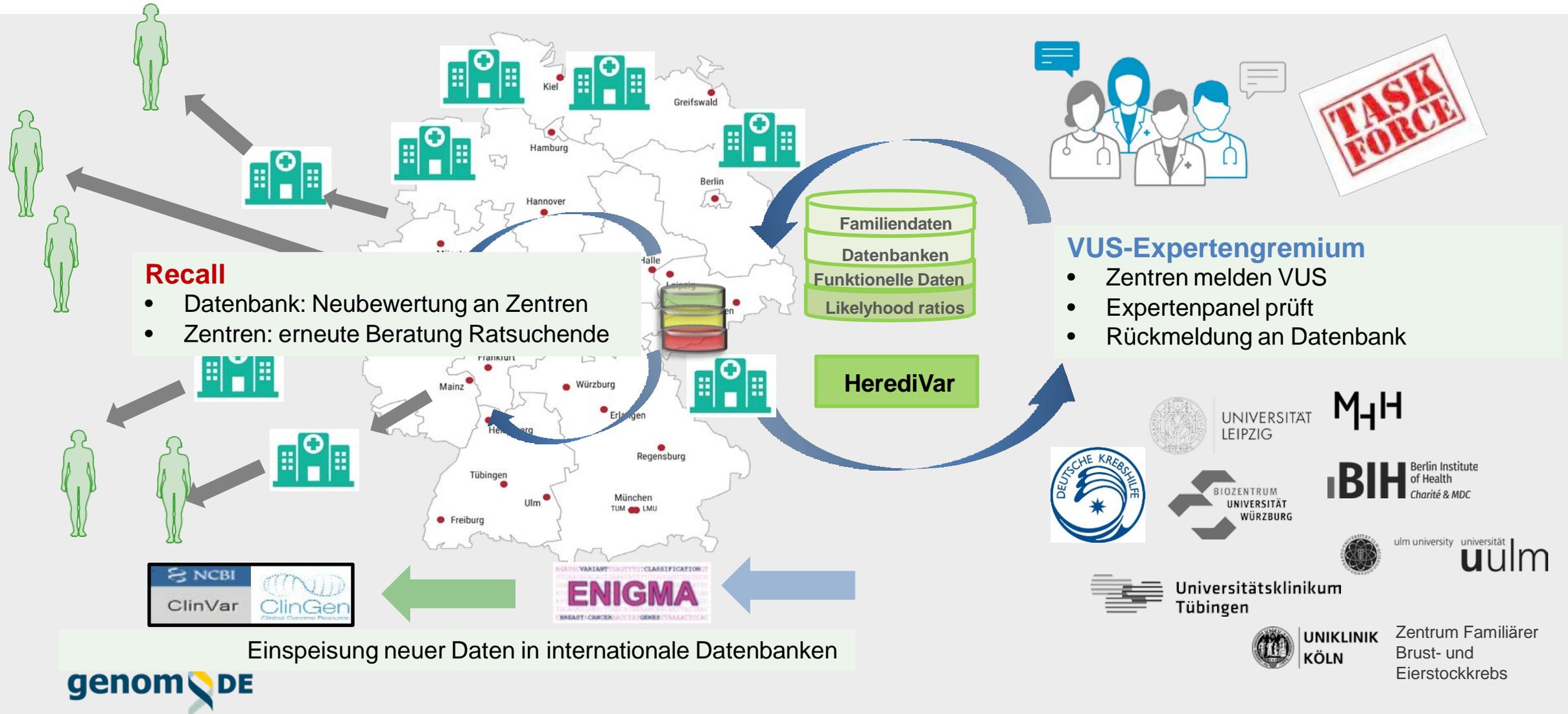
Genomanalysen in genomDE



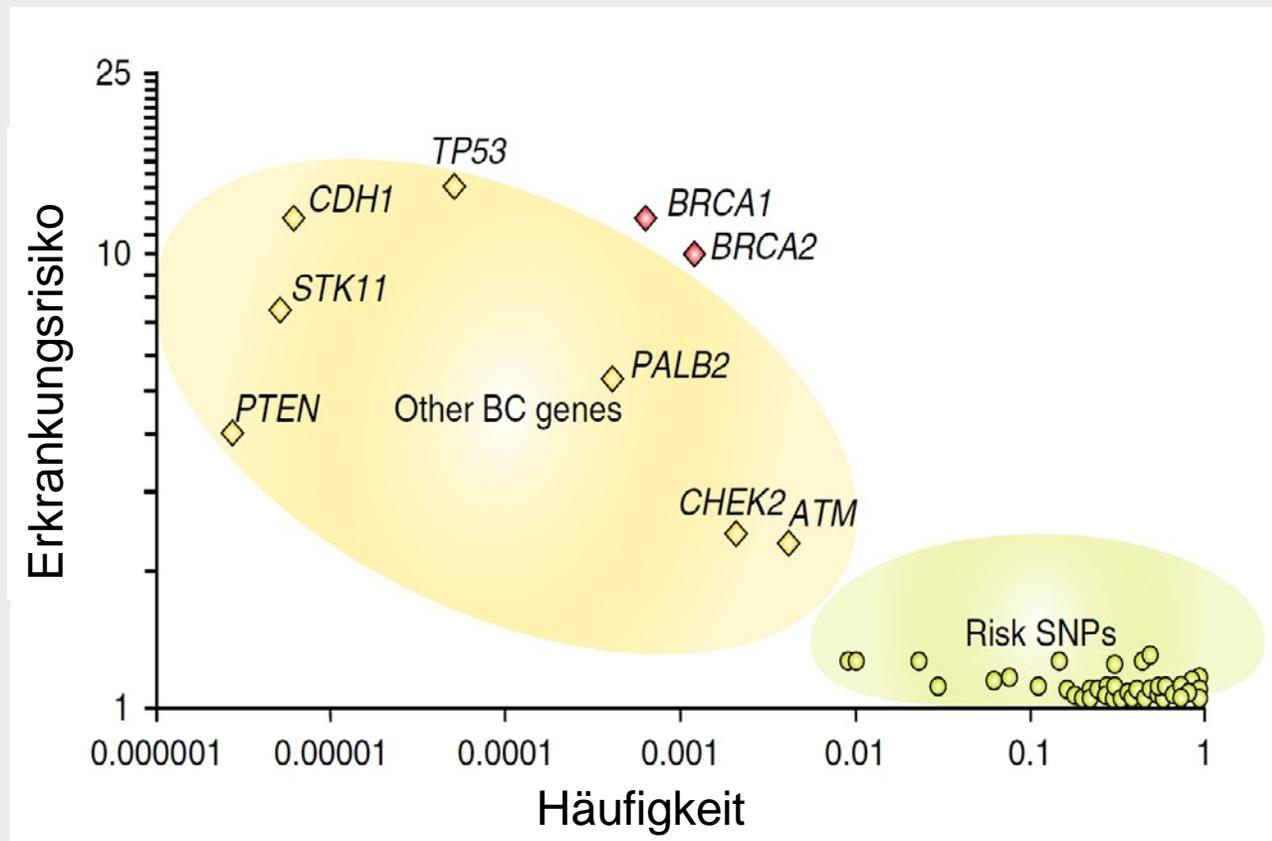
Aufgaben	Bedarfe	Setting
1. Sequenzierung	Hochdurchsatzplattformen	(de-)zentral möglich
2. Rohdaten Prozessierung	Bioinformatische Annotation	(de-)zentral möglich
3. Funktionelle und Klinische Charakterisierung	Humangenetische und klinische Interpretation	dezentral nötig

➤ Daher vernetzte Versorgung auch in genomDE wichtig

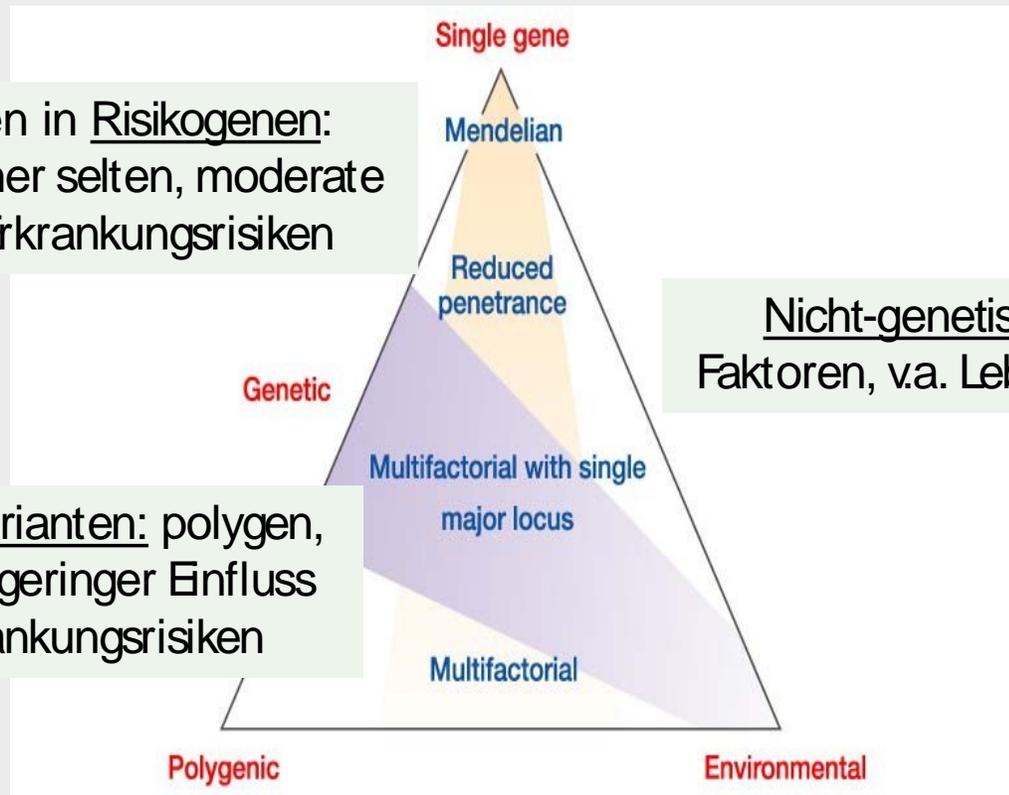
Reevaluation: obligat im Rahmen der wissen-generierenden Versorgung



Risikogene und Niedrigrisiko-Varianten für Brustkrebs



Chance von genomDE: Brustkrebs als multifaktorielle Erkrankung definieren



Mutationen in Risikogenen:
monogen, eher selten, moderate
bis hohe Erkrankungsrisiken

Niedrigrisiko-Varianten: polygen,
häufig, jeweils geringer Einfluss
auf die Erkrankungsrisiken

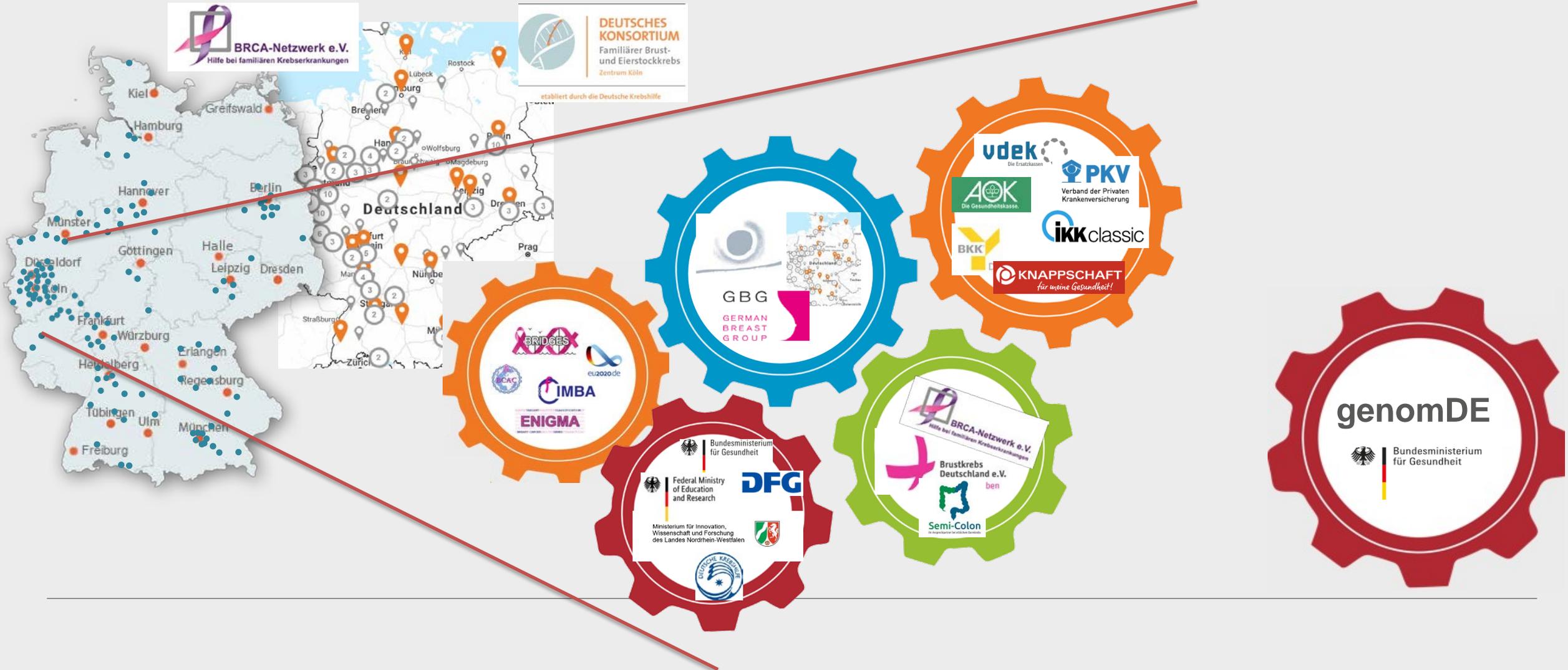
Nicht-genetische
Faktoren, v.a. Lebensstil

Zielsetzung in genomDE:

- Das Zusammenspiel genetischer und nicht-genetischer Varianten entschlüsseln
- Mehrwert nicht nur für Risikopopulationen sondern die Allg. Bevölkerung

Definition: Von multifaktoriellen Erkrankungen spricht man dann, wenn Krankheiten von mehreren Einflüssen abhängen, z.B. vom Zusammenspiel mehrerer Gene (polygen) und/oder von verschiedenen exogenen Faktoren.

genomDE in Forschung und Versorgung: Für eine effective und individualisierte Krebsprävention



Angaben zu möglichen Interessenskonflikten

Es liegen keine Interessenskonflikte vor

Das HerediVar-Projekt wird durch die Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Förderschwerpunktes Translationale Onkologie gefördert (DKH-Fördernummer 70114178)



Das HerediCaRe-Projekt wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Förderung modellhafter Register Register für die Versorgungsforschung gefördert (BMBF-Förderkennzeichen 01GY1901)

