

10/07/23

Symposium genomDE 2023

Benefit der Genomsequenzierung bei erblichen
Tumorerkrankungen am Beispiel des Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler

*Direktorin, Nationales Zentrum Familiäre Tumorerkrankungen
Uniklinik Köln*

Koordinatorin, Dt. Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Inhalt

- I. Ausgangssituation
- II. Indikationsstellung
- III. Durchführung
- IV. Klinischer Nutzen

Dt. Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs seit 1996

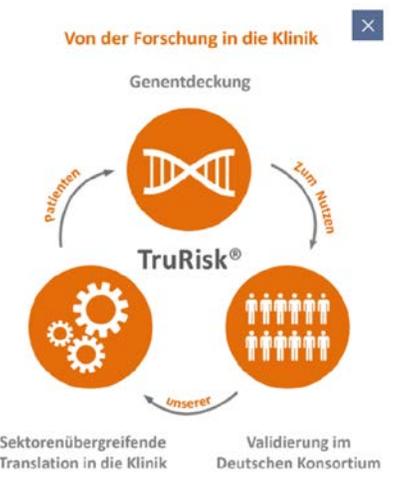
Risiko-adaptierte Brustkrebsprävention in der wissengenerierenden vernetzten Versorgung



23 universitäre Zentrum



Wissengenerierende Versorgung



Spezialverträge mit 92 Krankenkassen

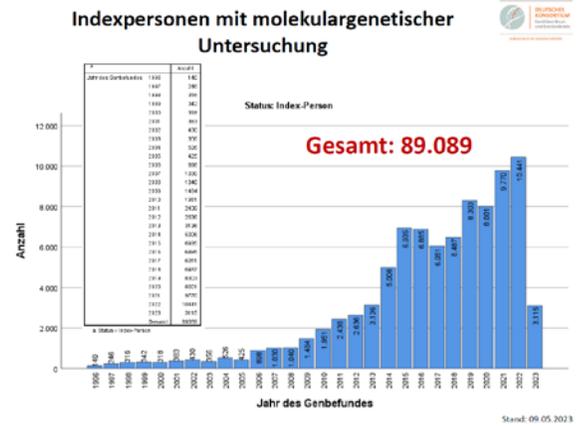
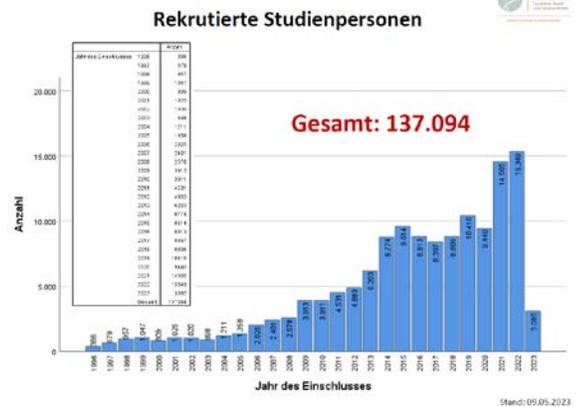
214 Koop-Partner (zert. BZ und gyn KZ)



Inkl. online Curriculum



HerediCaRe-Register
Ergebnisorientierte Evaluation



Bedeutung der familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs, BC und OC

Etablierte und validierte Einschlusskriterien

Familiäre Belastung, n=1548

Grundgesamtheit: alle an BC erkrankte Frauen



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

- Die erbliche Belastung für Brustkrebs ist ein relevantes Gesundheitsproblem und betrifft rund 25.000 Neuerkrankungen pro Jahr

TruRisk® PRS v4.1 - 34 Gene (Keimbahntestung)

ATM	BARD1	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDH1	CHEK2	PALB2
PTEN	RAD51C	RAD51D	STK11	TP53	EPCAM	MLH1	MSH2
MSH6	PMS2	SMARCA4	APC	CDKN2A	FAM175A	FANCC	FANCM
HOXB13	MEN1	MRE11A	MUTYH	NBN	NF1	NTHL1	POLD1
POLE	RAD50						

- 30%ige Mutationsprävalenz bei der Analyse von 13 Kerngenen



AG1 genomDE Versorgungsintegrität

1. Indikationsstellung zur Genomanalyse

DK-FBREK: Erkrankte an Brust- und/ oder Eierstockkrebs

- Validierte klinische Einschlusskriterien sind erfüllt
- Genpaneldiagnostik validierter Risikogene, e.g. TruRisk[®] negativ
- Fokus auf Indikationen mit hoher Mutationsprävalenz:
 - Erkrankte mit ≥ 2 Tumoren, meta- oder synchron
 - Jung erkrankte < 36 Jahre



Fallzahlberechnung auf Basis der Datenbank des DK Stand Q1/2023



**DEUTSCHES
KONSORTIUM**
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs

etabliert durch die Deutsche Krebshilfe

Mutationsprävalenz, MP, im Gesamtkollektiv: **26%** (17.392/ 66.395)

Zu a) MP in Pat. mit ≥ 2 Tu: **38%** (3.591/9.470)

Zu b) MP in Pat. mit BC < 36 J: **30%** (2.392/7.921)



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Fallzahlen

Zu a) Pat. mit ≥ 2 Tu: **14%** (9.470/ 66.395)

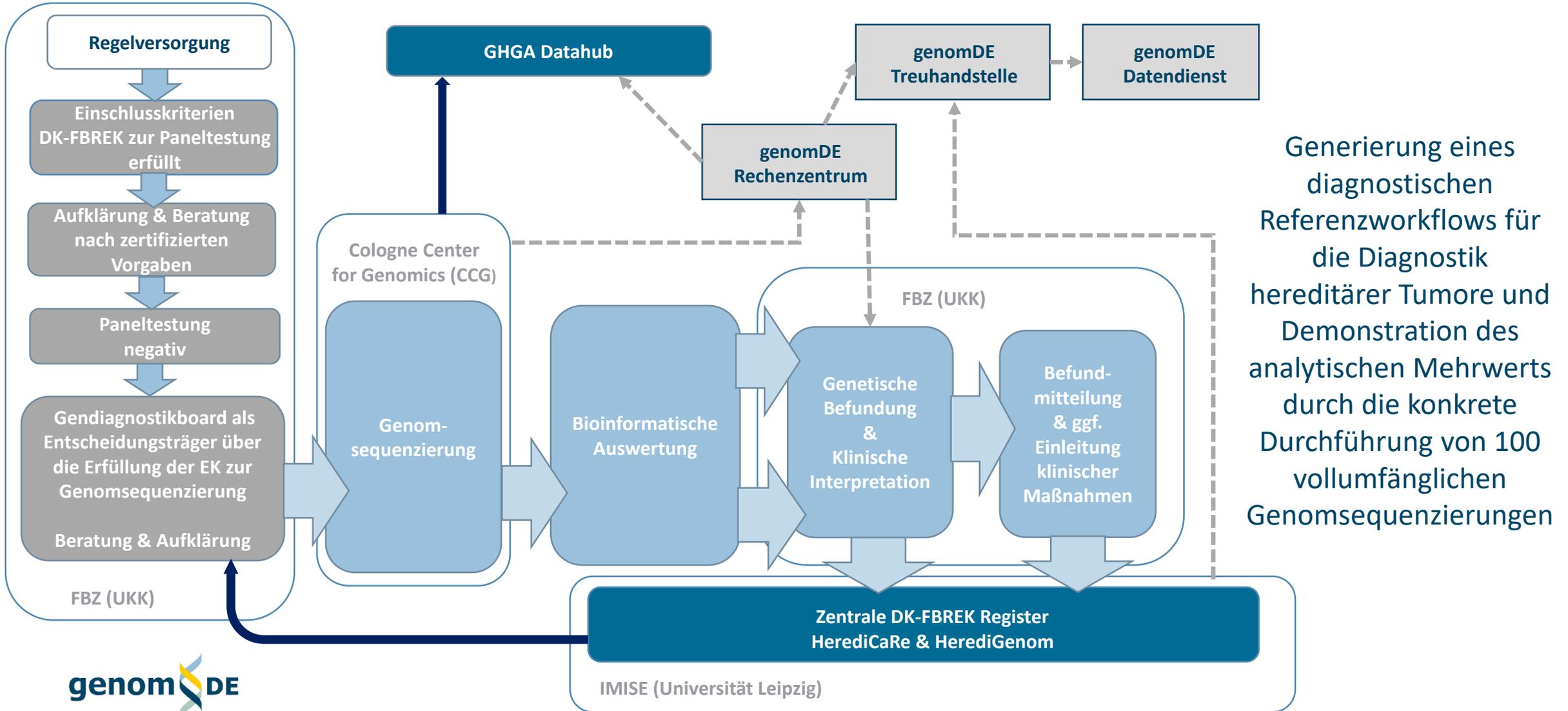
Zu b) Pat. mit BC < 36 J: **12%** (7.921/ 66.395)

➤ Bei rund 8.000 -10.000 Paneltestungen pro Jahr, davon 6.000- 7.500 neg.:

Zu a) ca. **900** Fälle pro Jahr

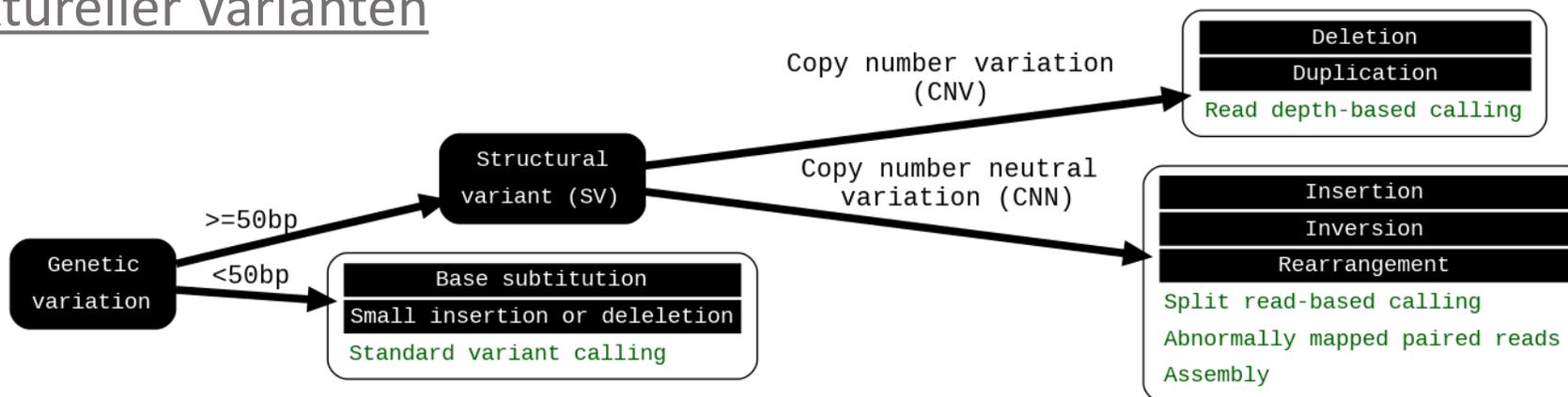
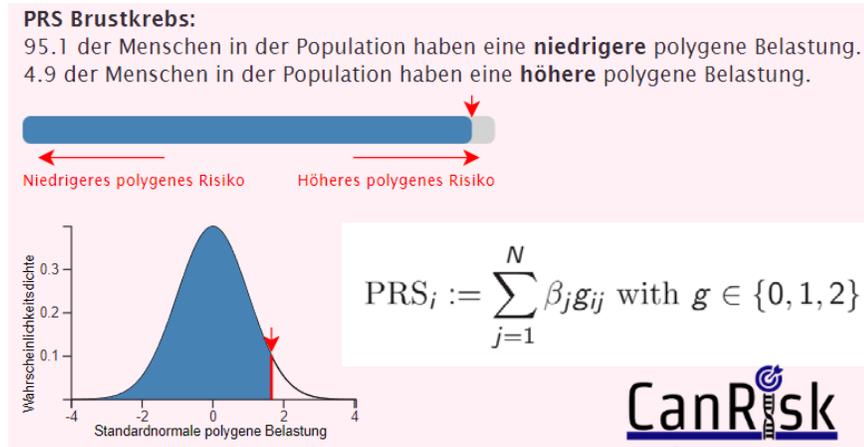
Zu b) ca. **850** Fälle pro Jahr

Use Case Familiärer Brust- & Eierstockkrebs im Rahmen der genomDE Förderung



Analytischer Mehrwert der Genomsequenzierung im Kontext Familiärer Brust- & Eierstockkrebs

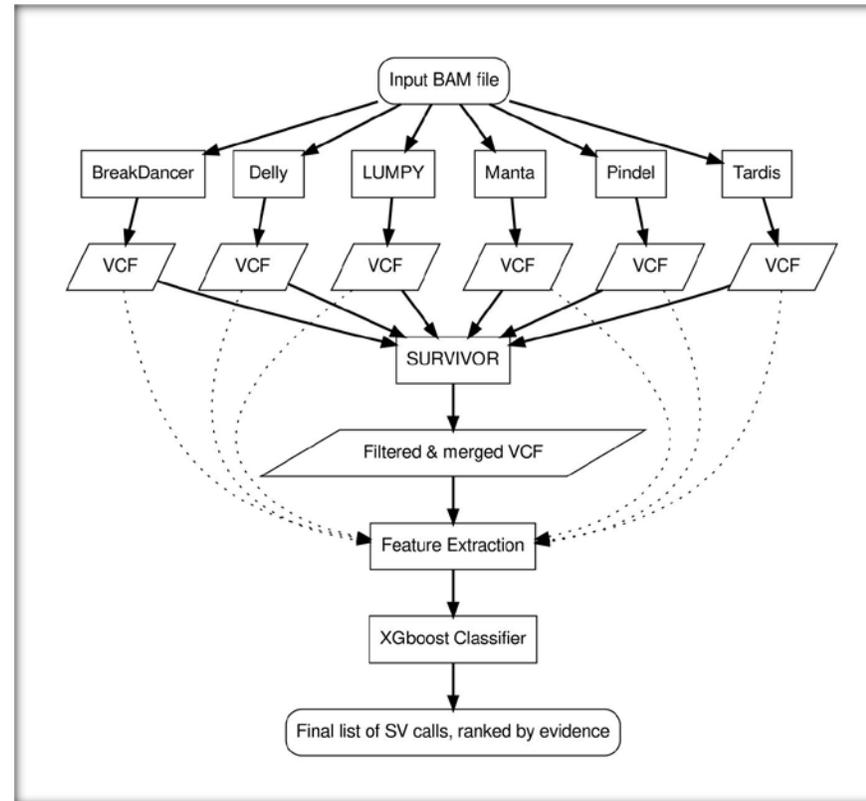
- Weiterentwicklung Polygener Risikoscore (PRS): Stetige Optimierung durch Anpassung der Varianten-Sets und -Gewichte an den aktuellsten Stand der Forschung und spezifische Fragestellungen
- Detektion intronischer pathogener Varianten in den etablierten Risikogenen
- Detektion struktureller Varianten



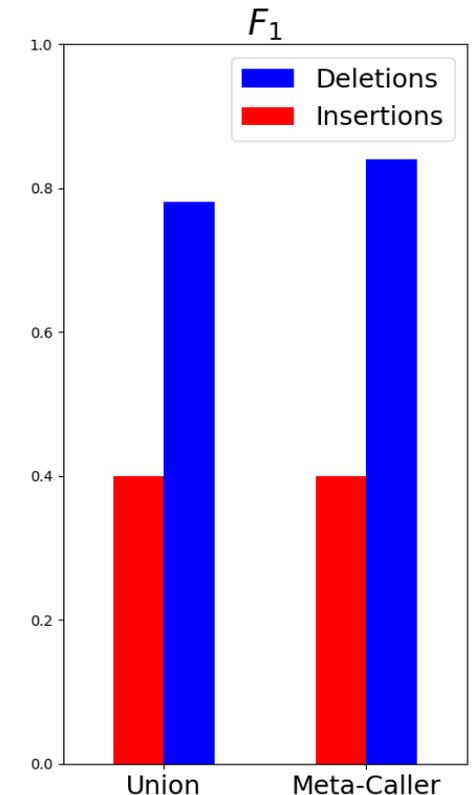
Bioinformatische Forschung:

Verbesserung der Detektionsrate struktureller Varianten durch Methoden des maschinellen Lernens

		TP	FP	FN	F_1
GIAB reference	DEL	4051	-	-	-
	INS	5213	-	-	-
BreakDancer	DEL	1356	460	2695	0.46
	INS	3	14	5210	< 0.01
Delly	DEL	2308	790	1743	0.65
	INS	393	158	4820	0.14
LUMPY	DEL	2081	156	1970	0.66
	INS	24	15	5189	0.01
Manta	DEL	2787	123	1264	0.80
	INS	720	67	4493	0.24
Pindel	DEL	2655	684	1396	0.72
	INS	1149	873	4064	0.32
TARDIS	DEL	1544	38	2507	0.55
	INS	506	1126	4707	0.15



$$F_1 = \frac{2TP}{2TP + FP + FN}$$





Wie geht es nach der Genomanalyse weiter?

- **Klinische Maßnahmen sind nicht Teil des Modellvorhabens und können im Rahmen der Besonderen Versorgung erfasst werden**



Klinische Konsequenzen

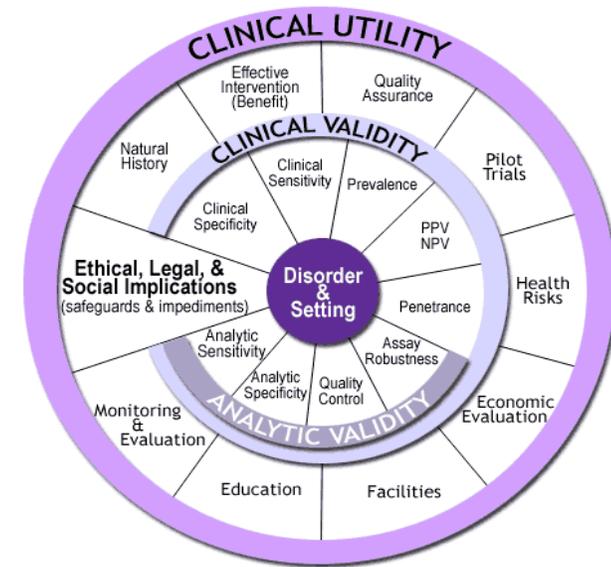
- Betroffene: Intensivierte Nachsorge
- Familienangehörige: Prädiktive Testung: falls positiv
 - intensivierte Früherkennung
 - Prophylaktische Operation

Klinischer Nutzenbeleg als Voraussetzung eines Angebots in der Regelversorgung

1. Kenntnis von Risikogenen und Risikofaktoren **UND**
2. Nachweis des klinischen Nutzens der Gendiagnostik

- Wie hoch ist das Risiko?
- Altersabhängige Erkrankungsraten?
- Histopathologischer Subtyp?
- Effektivität Prävention?

➤ Reduktion von Morbidität und Mortalität?



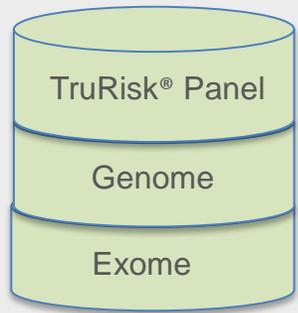
ACCE Modell des OPHG, CDC, USA:
Klinische Evaluation genetischer Tests

➤ Angebot klinischer Maßnahmen mit ergebnisorientierter Evaluation und Verbesserung

Ergebnis-orientierte Evaluation der Maßnahmen

Kernelemente: Umfassende klinische Datenbank und Biobank

Biobank
~28.000 DNAs von Risikofamilien



Zusatzuntersuchungen

- Häufigkeit der gefundenen Varianten
- Segregation, Co-Occurrence
- Pathogenetische Klassifikation

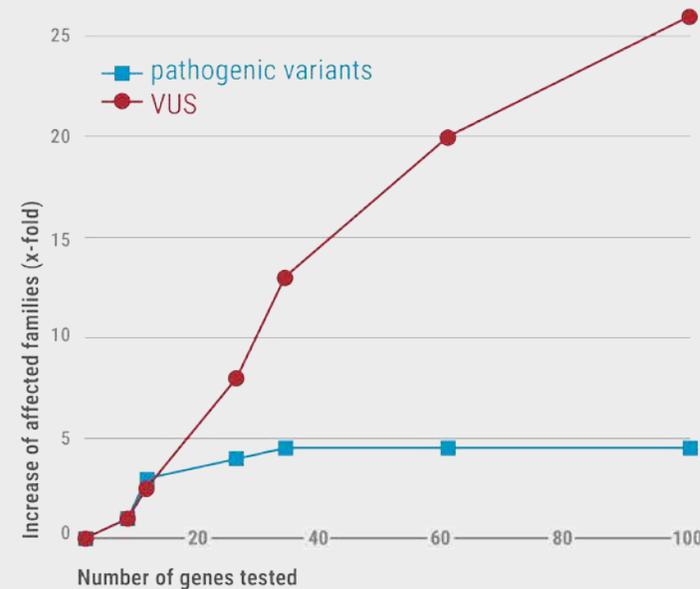
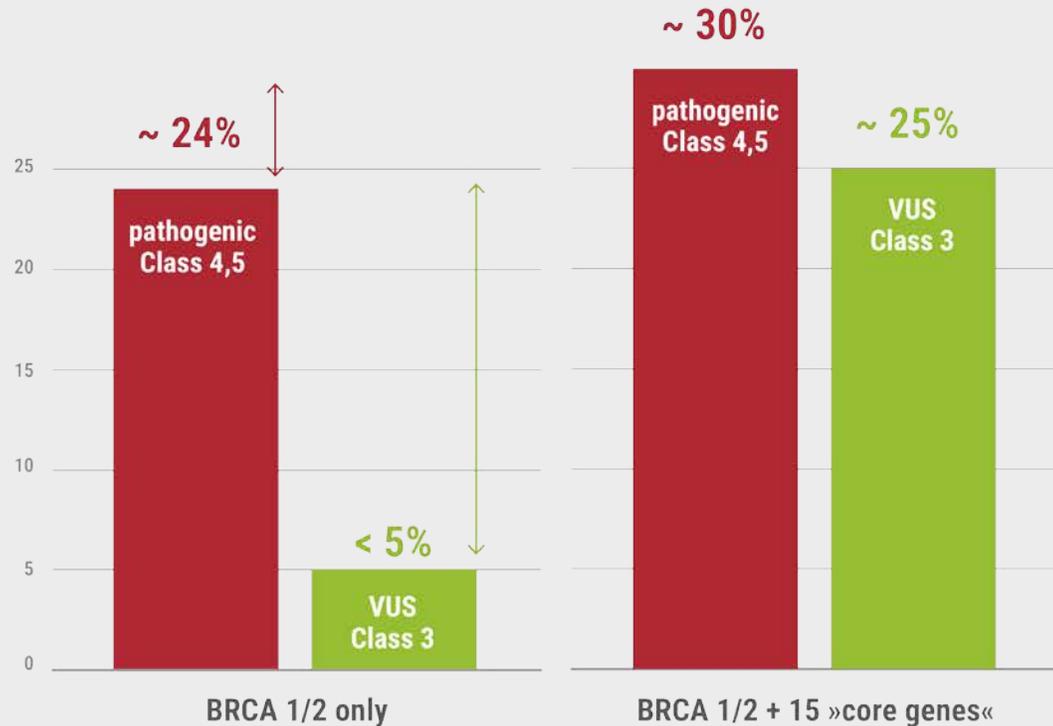


HerediCaRe Datenbank
~ 140.000 Risikopersonen



- Effektivität der intensivierten Früherkennung/Nachsorge ?
- Effektivität prophylaktischer Operationen ?
- Datenbank als Datenknoten im MV
- Genomdaten und klin. Kerndatensatz mit follow-up an Plattformträger des MV

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



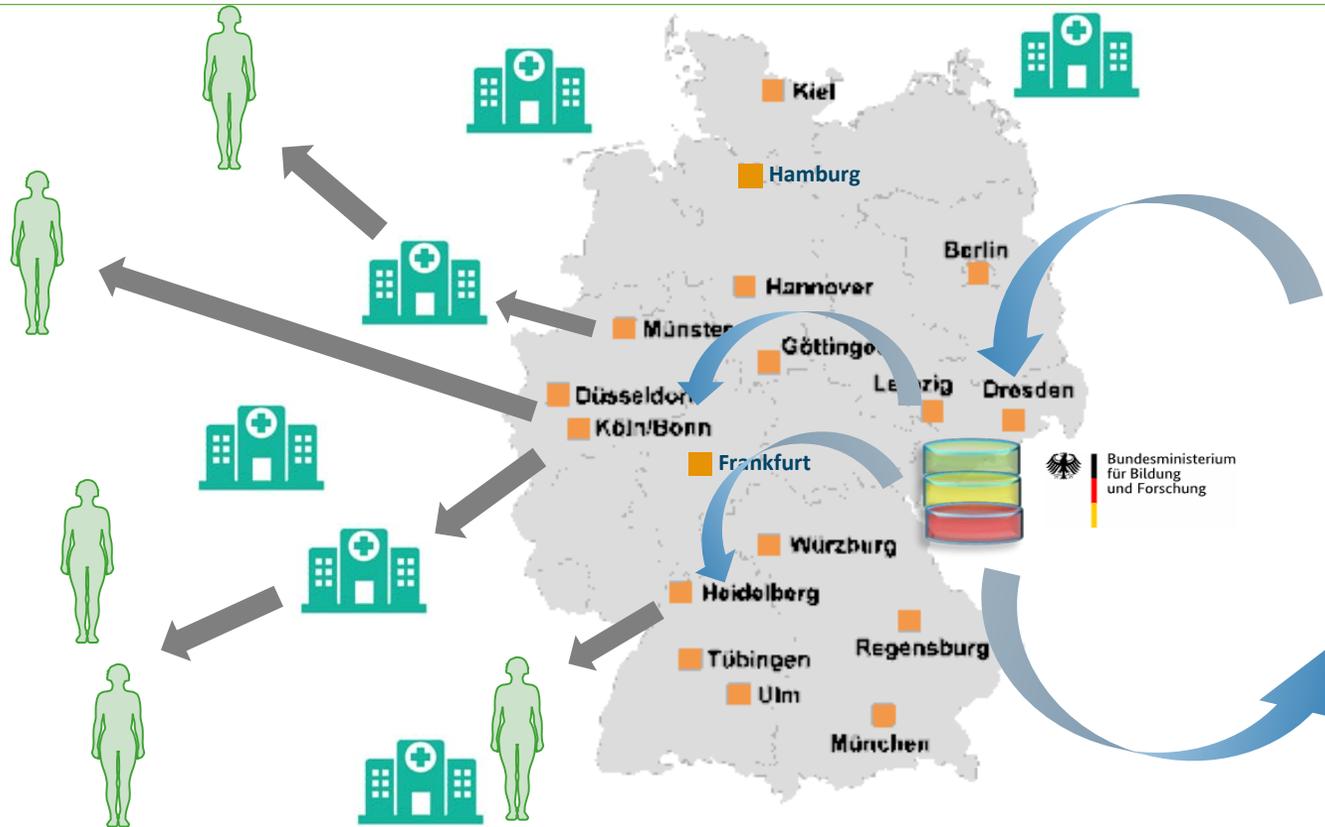
Links: Hauke et al.,
DK-FBREK Daten,
Cancer Med. 2018
Apr;7(4):1349-1358

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

HerediVar-Projekt, gefördert durch die Dt. Krebshilfe



Recall

- Datenbank meldet Neubewertung an Zentren
- Zentren kontaktieren Ratsuchende zur erneuten
- Beratung



VUS-Task force

Multifaktorielle Analyse:

- Autom. DB-Screen
- Funktionelle Analysen
- Co-Segregation
- Co-Occurrence



Einspeisung neuer Daten in internationale Datenbanken

Zusammenfassung

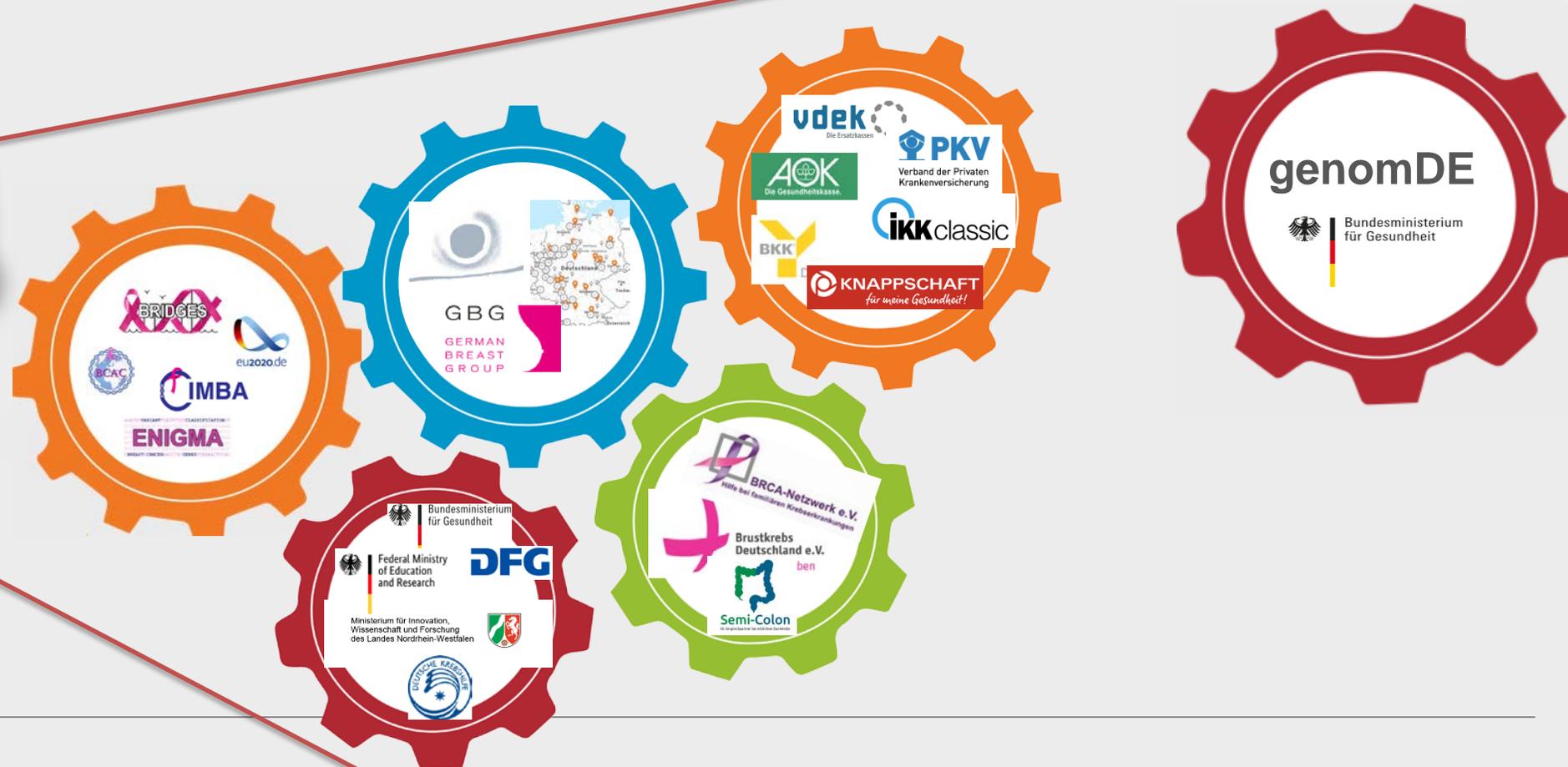
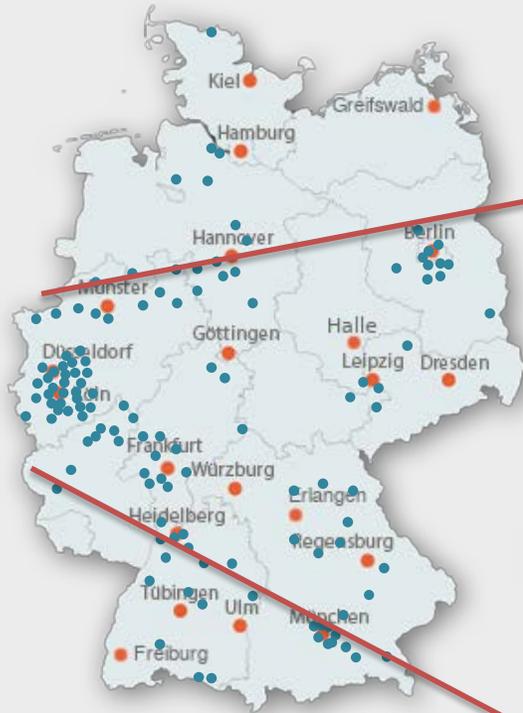
- Der erbliche Brust- und Eierstockkrebs ist ein relevantes Gesundheitsproblem
- Mit dem im Rahmen der Besonderen Versorgung aufgebauten Netz ist ein breiter Zugang der Betroffenen zu einer strukturierten, ergebnisorientierten und wissengenerierenden Versorgung gewährleistet
- Die derzeitige Genpanelanalyse deckt nur einen Bruchteil der zugrunde liegenden genetischen Veränderungen auf
- Das Modellvorhaben ermöglicht die systematische Suche nach neuen genetischen Alterationen
- Klinische Maßnahmen können im *komplementär* aufgestellten klinischen Versorgungskonzept angeboten werden
- Durch die umfassende Datenbank des Konsortiums ist ein recall möglich, sodass Betroffene bei Neubewertungen rekontaktiert werden können.
- Die Datenbank kann als Datenknoten für das MV genutzt werden und erleichtert den systematischen, harmonisierten und FHIR-konformen Datentransfer

genomDE zur Nutzung von Forschung für die Versorgung



**DEUTSCHES
KONSORTIUM**
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs
Zentrum Köln

etabliert durch die Deutsche Krebshilfe





IMPRESSUM

TMF – Technologie- und Methodenplattform für
die vernetzte medizinische Forschung e.V.
Charlottenstraße 42/Dorotheenstraße
10117 Berlin

Förderer und Partner:

Platz für Ihr Logo

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages