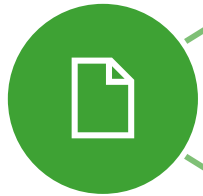


Bearbeitungshinweise



Um zur nächsten Folie zu gelangen und um die Darstellung aller Animationen zu gewährleisten, **klicken Sie bitte in die „Hauptfolie“** und nicht in die Gliederung!



Falls sich dieses Icon auf den Folien befindet, sehen Sie unter **„Anhänge“** die entsprechenden Inhalte. Die „Anhänge“ finden Sie oben rechts.



Falls sich dieses Icon auf den Folien befindet, sehen Sie unter **„Notizen“** oben rechts im Player die entsprechenden Foliennotizen der Referentin oder des Referenten hinterlegt.



Befindet sich neben einer Grafik, einer Tabelle o. ä. das Lupen-Symbol, so erscheint per Klick auf das entsprechende Objekt eine **vergrößerte Ansicht** bzw. eine **Animation**!

Präambel

Die onlinebasierte Fortbildung richtet sich insbesondere an ärztliche Mitarbeitende aus zertifizierten Brustkrebszentren und Gynäkologischen Krebszentren, die eine Kooperation mit einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs anstreben oder bereits abgeschlossen haben. Als Teilnehmende an der onlinebasierten Fortbildung erhalten Sie alle relevanten Informationen und Lerninhalte, die für Ihre Kooperation und Ihre aktive Beteiligung an der Aufklärung zur genetischen Untersuchung Ihrer Patientinnen und Patienten nötig sind.

Die onlinebasierte Fortbildung besteht aus zwei Teilen: aus Online-Vorträgen sowie einer Hospitation in einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs. Im Anschluss an die Vorträge bieten wir Ihnen eine kurze Wissensabfrage an, bei der eine Rate von 70 % richtiger Antworten erforderlich ist. Nach erfolgreicher Teilnahme an den Vorträgen und der Wissensabfrage wird Ihnen innerhalb weniger Tage eine Bestätigung an Ihre E-Mail-Adresse zugesandt. Bitte bringen Sie diese Bestätigung sowie das Formular zum Hospitationsnachweis (auf der Lernplattform zu finden) zur Hospitation in dem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs mit, mit dem Ihre Klinik einen Kooperationsvertrag abschließen möchte bzw. bereits abgeschlossen hat. Die Terminabstimmung für die Hospitationen können Sie selbst flexibel vornehmen (Kontaktdaten der Zentren finden Sie auf der Lernplattform). Im Anschluss an die Hospitation können Sie sich dann mit dem unterschriebenen und eingescannten Dokument „Hospitationsnachweis“ bei der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. melden, um das finale Zertifikat zu erhalten, das 2 Jahre gültig ist (Kontaktdaten auf der Lernplattform).

Das Vorliegen eines gültigen Zertifikats bei mindestens einer ärztlichen Mitarbeiterin bzw. einem ärztlichen Mitarbeiter ist eine der Voraussetzungen für den Abschluss bzw. die Aufrechterhaltung eines Kooperationsvertrages mit einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs .

Wir hoffen, dass Ihnen unser neues Lernformat gefällt und wünschen Ihnen eine interessante Fortbildung und viel Erfolg!



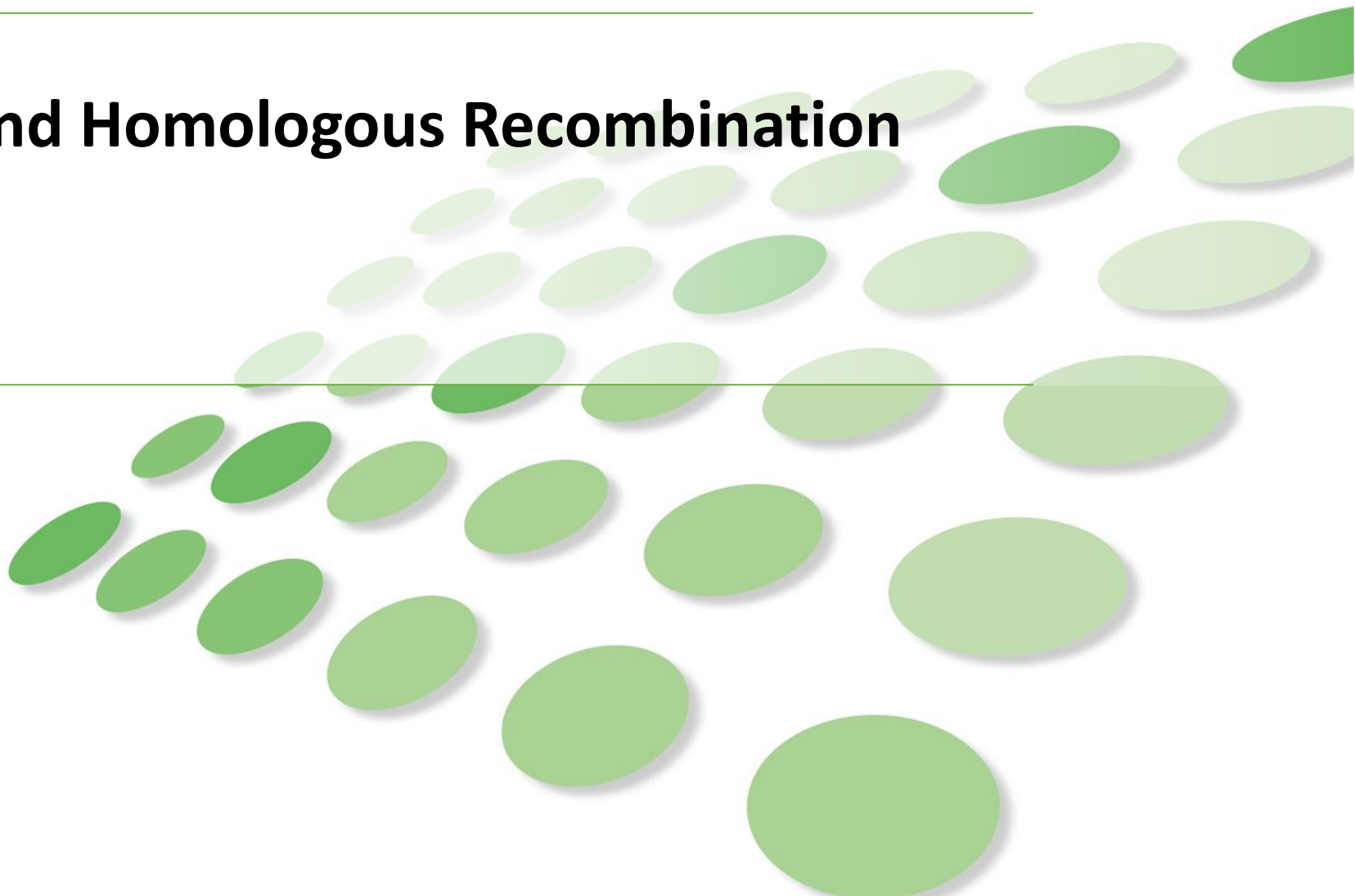
***BRCA1/2*-Mutationen und Homologous Recombination Deficiency (HRD)**

PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen

Privatdozent für Molekulare Medizin

Leiter der Forschungsabteilung

Uniklinik Köln



Lernziele

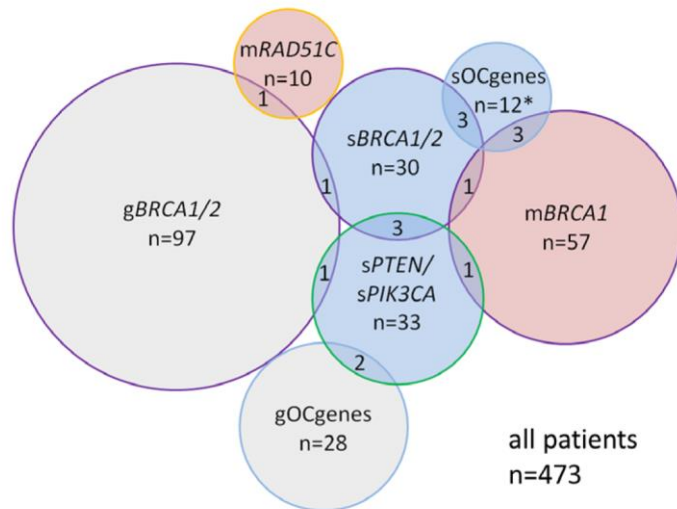
Nach erfolgreicher Absolvierung dieses Lernmoduls ...

- kennen Sie die Unterschiede zwischen *tBRCA* (tumour), *sBRCA* (somatic), *gBRCA* (germline) Mutationen.
 - kennen Sie den Einfluss von Keimbahnmutationen in *BRCA1/2* und weiteren Genen auf das Therapieansprechen.
 - kennen Sie den Zusatznutzen der HRD-Testungen für die zielgerichtete Therapie.
-

Begriffserläuterungen

Bei einer *tBRCA*-Mutation handelt es sich um eine pathogene *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation, die durch die Sequenzierung von DNA aus Tumorgewebe nachgewiesen wurde. Es ist unklar, ob es sich um eine somatische, tumorspezifische Mutation oder um eine ererbte Keimbahnmutation handelt.

Durch die ergänzende Sequenzierung von Normalgewebe (Blut, Sputum) kann geklärt werden, ob es sich bei der vorliegenden *tBRCA*-Mutation um eine somatische (*sBRCA*) oder um eine ererbte Keimbahnmutation handelt (*gBRCA*).



Ergebnis aus der AGO-TR1 Studie: *gBRCA*-Mutationen sind häufiger als *sBRCA*-Mutationen (97/473 vs 30/473)

BRCA1/2-Tumortestung oder Keimbahntestung oder beides?

Keimbahntestung (Analyse von Blut, Sputum):

Vorteil: Es können auch pathogene große genetische Veränderungen, CNVs (copy number variations) identifiziert werden, die in der fragmentierten Tumor-DNA nicht nachweisbar sind (2 % aller Patientinnen).

Nachteil: Somatische Mutationen können nicht detektiert werden (bei 6 % aller Patientinnen).

Tumortestung (Analyse von FFPE Tumormaterial):

Vorteil: Es können somatische Mutationen und Keimbahnmutationen identifiziert werden.

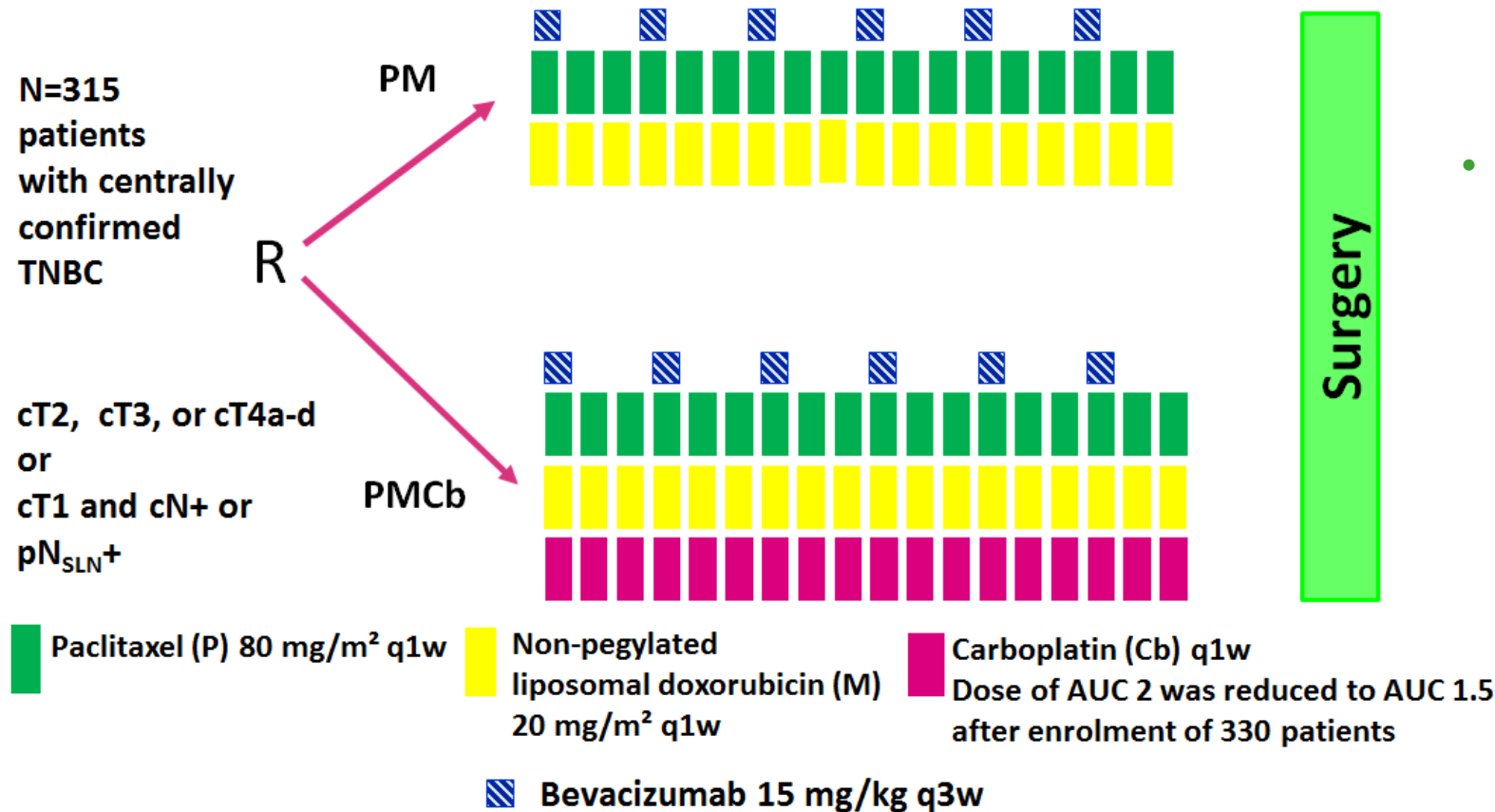
Nachteil: CNVs werden verpasst; keine Unterscheidung zwischen Keimbahn- und somatischen Mutationen.

Keimbahn- und Tumortestungen sind **komplementär**. Nur so können alle Mutationsarten identifiziert und Keimbahnmutationen von somatischen Mutationen eindeutig unterschieden werden (**→ Prävention**).



GeparSixto BRCA study

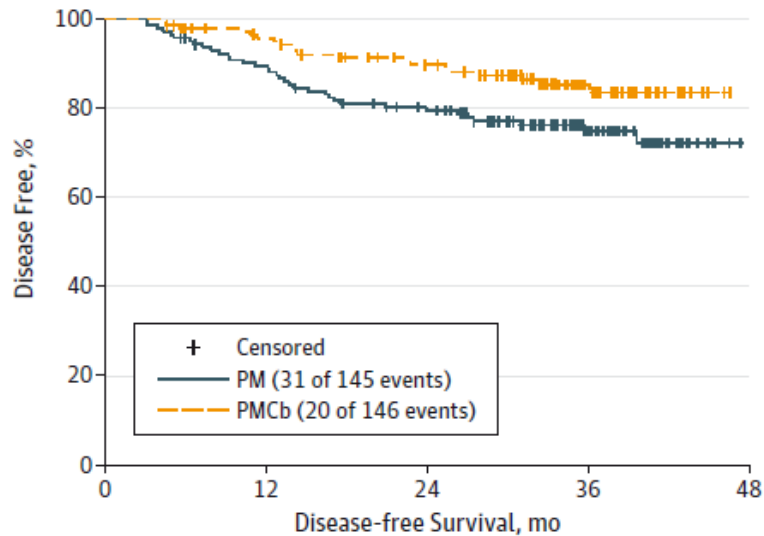
Hahnen et al., JAMA Oncology, 2017.



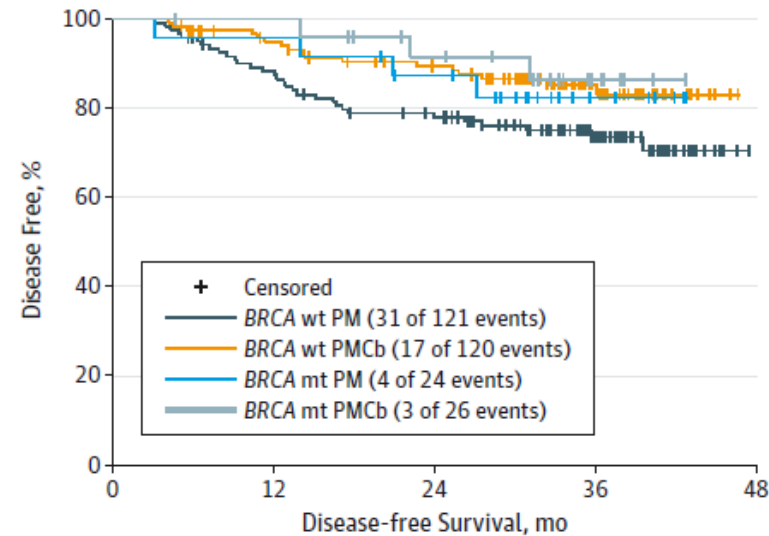
- Randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich zweier neoadjuvanter Therapieansätze (PM und PM(Cb)) für die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen mit primärem Brustkrebs



A By treatment arm



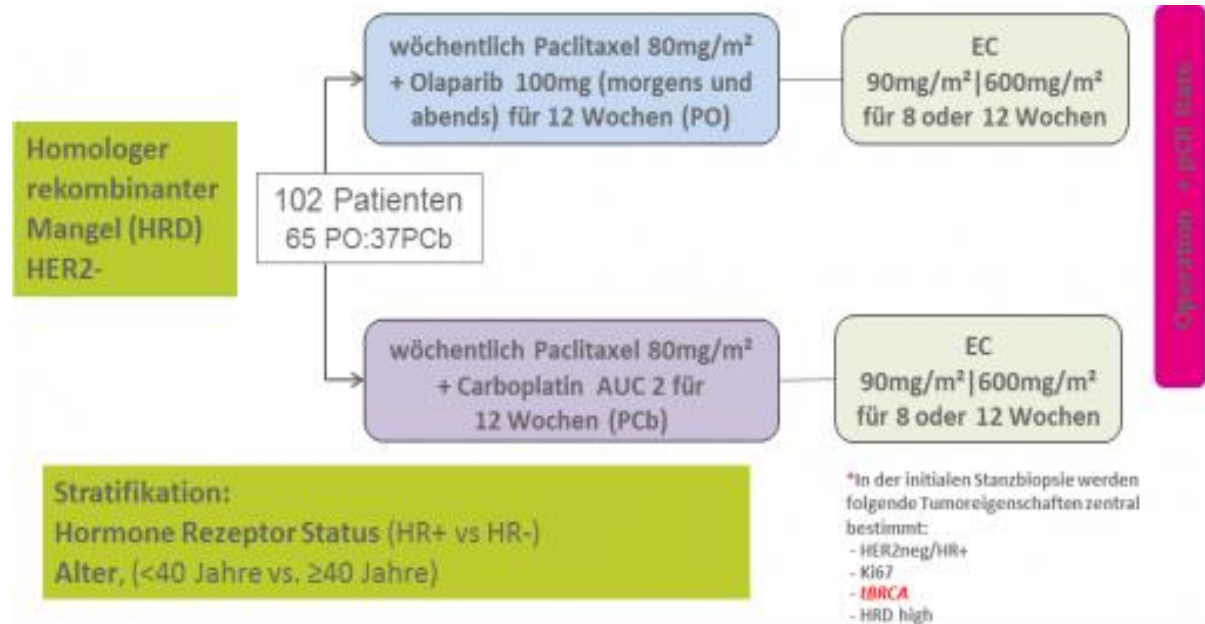
B By mutation status and treatment arm



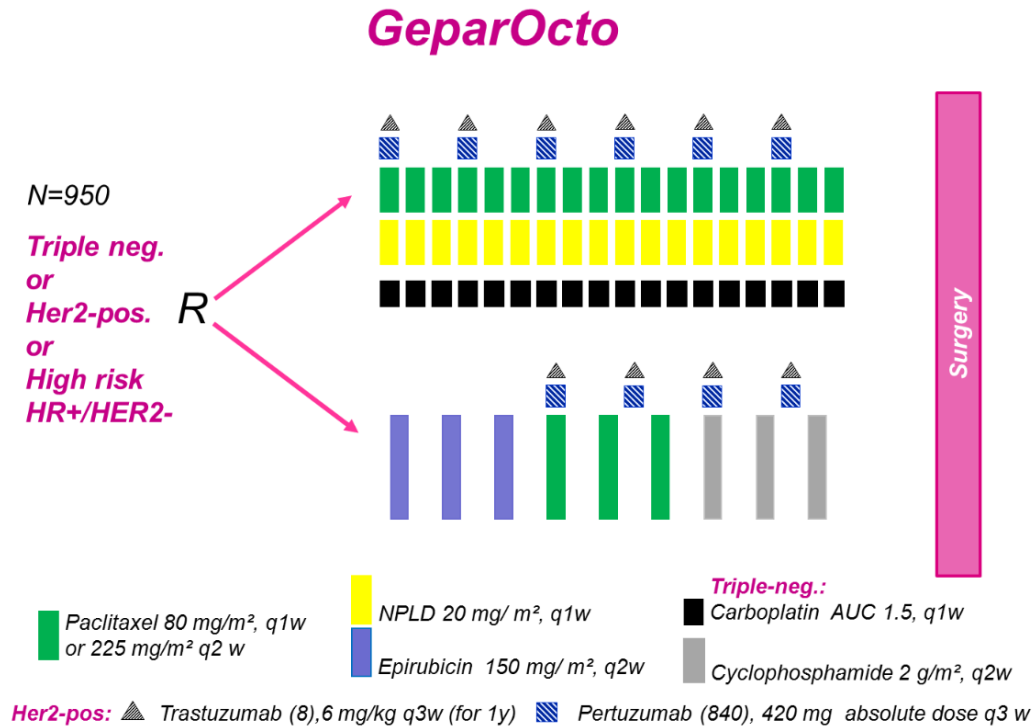
- Besseres Ansprechen auf Chemotherapie bei *BRCA1/2*-positivem Genbefund
- Schlechtestes Ansprechen bei *BRCA1/2*-Wildtyp im Carboplatin- neg. Therapiearm

Table 2. Comparison of pCR Rates by Treatment Arms and by *BRCA1* and *BRCA2* Germline Mutation Status

Type of Treatment in Cb vs NonCb Arm	pCR ^a		pCR ^b	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Cb vs nonCb, overall	1.87 (1.17-2.97)	.009	2.00 (1.25-3.19)	.004
Cb vs nonCb, mutant	0.94 (0.29-3.05)	.92	1.29 (0.46-3.56)	.63
Cb vs nonCb, wild-type	2.14 (1.28-3.58)	.004	2.23 (1.31-3.80)	.003



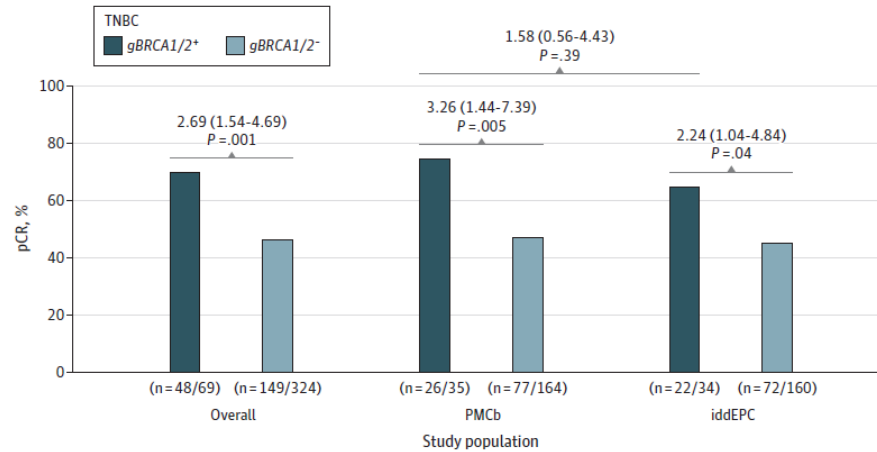
- 106 Patientinnen mit nachgewiesener HRD (Myriad); Vergleich Paclitaxel+Olaparib (PO-Arm) vs Paclitaxel+Carboplatin (PCb-Arm);
- 56 % der Patientinnen trugen *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen (Testung in Köln);
- pCR-Raten bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutationen höher als bei Patientinnen ohne (Gesamt 62,7 % vs. 41,3 %; PO-Arm 61,0 % vs 48,1 %; PCb-Arm 66,7 % vs 31,6 %)



- Randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich zweier hochdosierter, dosisintensiver Therapieansätze (ETC und PM(Cb)) für die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen mit primärem Brustkrebs

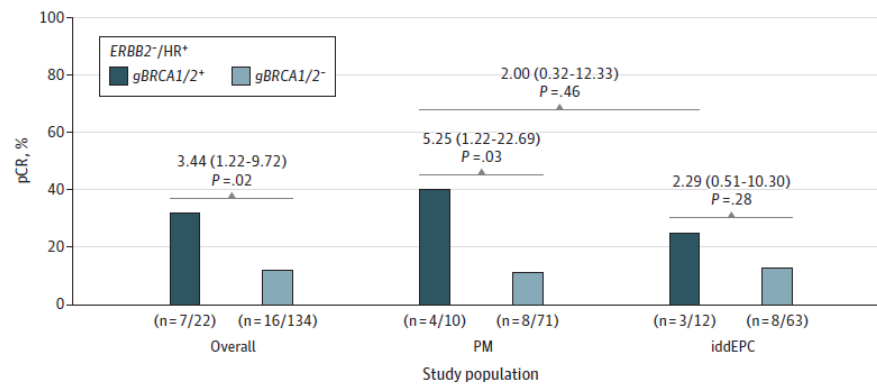


C pCR in TNBC subgroup



- *BRCA1/2*-positive Patientinnen zeigen höhere pCR-Raten als Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation, unabhängig vom histologischen Subtyp und unabhängig vom Studienarm.

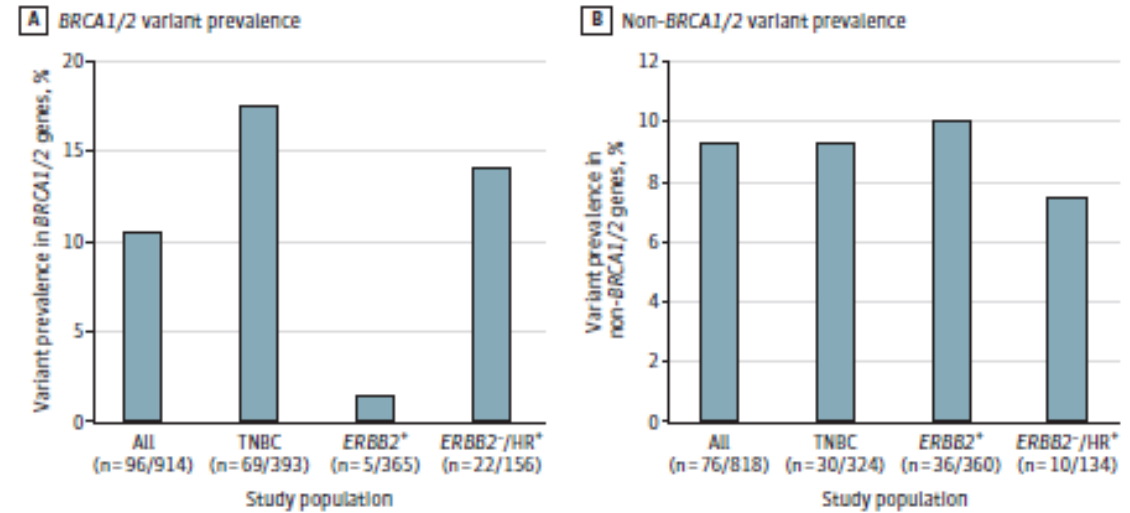
D pCR in the ERBB2-/HR+ subgroup





	overall (%)	TNBC (%)	ERBB2+ (%)	ERBB2-/HR+ (%)
BRCA1/2-positive patients	96/914 (10.5)	69/393 (17.6)	5/365 (1.4)	22/156 (14.1)
BRCA1 only	69 (7.5)	56 (14.2)	3 (0.8)	10 (6.4)
BRCA1 and NBN	1 (0.1)	1 (0.3)	/	/
BRCA1 and RAD50	1 (0.1)	1 (0.3)	/	/
BRCA1 and XRCC2	1 (0.1)	1 (0.3)	/	/
BRCA1 and BRCA2	1 (0.1)	1 (0.3)	/	/
BRCA2 only	21 (2.3)	9 (2.3)	1 (0.3)	11 (7.1)
BRCA2 and CHEK2	1 (0.1)	/	/	1 (0.6)
BRCA2 and XRCC2	1 (0.1)	/	1 (0.3)	/
BRCA1/2-negative patients with variants in non-BRCA1/2 genes	76/818 (9.3)	30/324 (9.3)	36/360 (10.0)	10/134 (7.5)
ATM only	9* (1.1)	/	6 (1.7)	3* (2.2)
ATM and CHEK2	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	/
ATM and TP53	1 (0.1)	/	1 (0.3)	/
BARD1 only	4 (0.5)	2 (0.6)	/	2 (1.5)
BRIP1 only	5 (0.6)	5 (1.5)	/	/
CHEK2 only	23* (2.8)	1 (0.3)	19* (5.3)	3 (2.2)
FANCM only	14 (1.7)	9 (2.8)	5 (1.4)	/
NBN only	1 (0.1)	1 (0.3)	/	/
PALB2 only	10 (1.2)	8 (2.5)	1 (0.3)	1 (0.7)
PALB2 and XRCC2	1 (0.1)	1 (0.3)	/	/
RAD50 only	1 (0.1)	1 (0.3)	/	/
RAD51C only	1 (0.1)	1 (0.3)	/	/
TP53 only	3 (0.4)	/	3 (0.8)	/
XRCC2 only	1 (0.1)	/	/	1 (0.7)

Figure 2. Germline Variant Prevalence and Pathologic Complete Response (pCR) Rates According to Variant Status and Study Arm



- BRCA1/2-negative Patientinnen mit Mutationen in den weiteren Risikogenen/DNA-Reparaturgenen zeigten kein besseres Therapieansprechen; Gen-spezifische Effekte können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Homologous Recombination Deficiency (HRD)

HRD Testung

Miller et al ., Annals Oncol, 2020 Sep 28;S0923-7534(20)42164-7.

„Gegenwärtig lässt sich die klinische Validität von HRD-Tests am besten im Hinblick auf den PARPi-Nutzen beurteilen.“

Table 1. Summary of critical evidence review of homologous recombination deficiency (HRD) tests				
HRD test	Test LOE	Clinical validity	Clinical utility 1st line maintenance	Clinical utility platinum sensitive relapsed disease
Germline <i>BRCA</i> mutations	I	Good	Good	Good
Tumour <i>BRCA</i> mutations	I	Good	Good	Good
Somatic <i>BRCA</i> mutations	I/II	Good/fair	Good	Good
Non- <i>BRCA</i> mutations HRR genes	II	Marginal	No evidence	Marginal
HR genomic scar assays:				
GIS	I	Good	Good	Good
LOH	II	Good	No evidence	Good

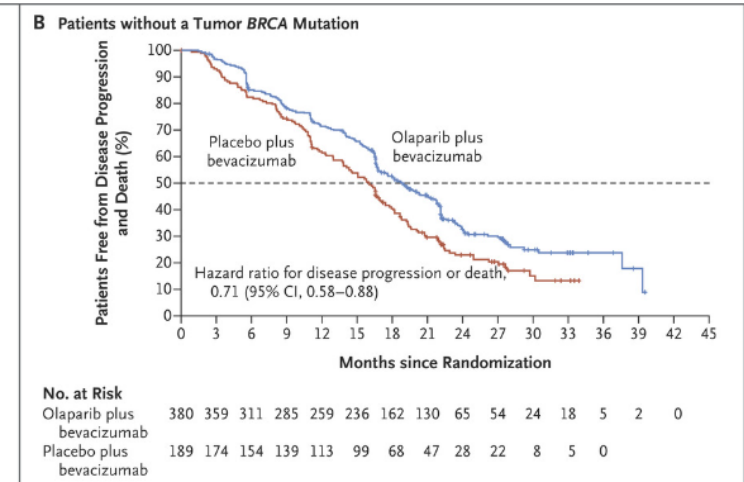
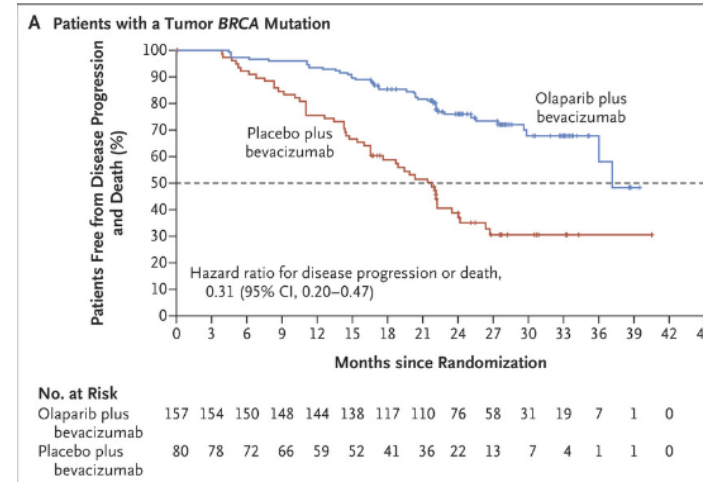
For each HRD test, where relevant, the level of evidence (LOE) as per Simon criteria¹⁸ (supplementary Table 3, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2102>) and evaluation of genomic applications in practice and prevention (EGAPP) ranking¹⁷ is provided. For EGAPP ranking, clinical validity is defined as 'accuracy of prediction of PARP inhibitor sensitivity' and clinical utility describes the 'accuracy of prediction of PARP inhibitor benefit' in the first-line and platinum-sensitive relapsed maintenance settings. Clinical utility is reported as good, fair, or marginal, where marginal reflects the fact that the studies may not have been poor in general but may not have been designed to address the specific question. LOE and EGAPP ranking is designed to evaluate genomic (not functional) tests and is only provided for HRD tests for which there is sufficient clinical evidence to evaluate. Tumour *BRCA* incorporates both germline (inherited) *BRCA* and somatic (acquired) *BRCA* mutations.

GIS, genomic instability score; LOH, loss of heterozygosity score.

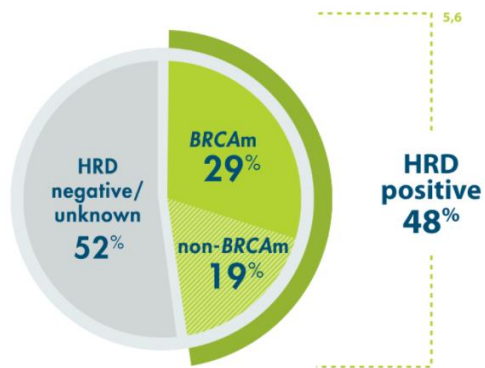
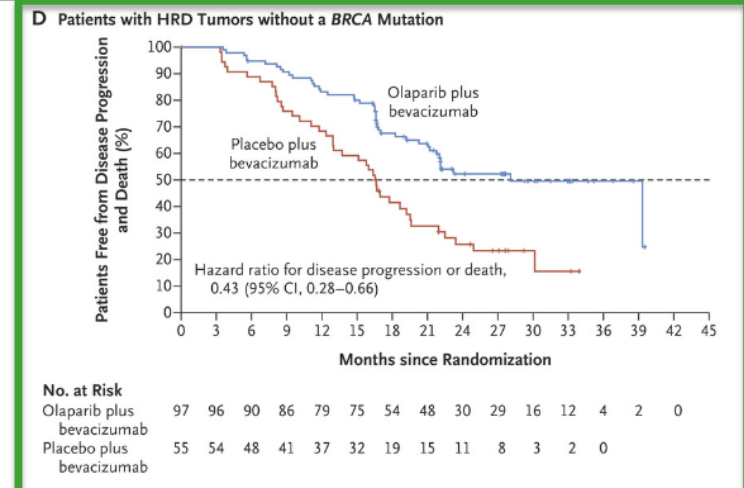
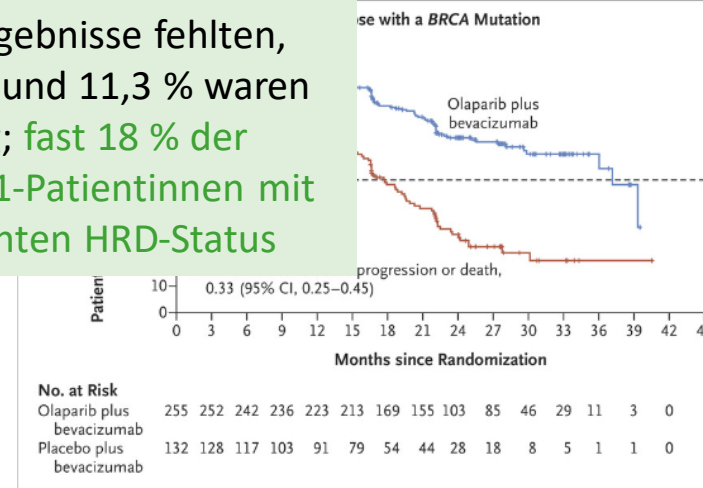
PAOLA-1/ENGOT-ov25

Ray-Coquard et al. 2019 N Engl J Med. 2019 Dec 19;381(25):2416-2428

- Effektivität der Erhaltungstherapie mit Olaparib plus Bevacizumab nach Biomarker-Status bei klinischen „higher-“ und „lower-risk“ Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Eierstockkrebs



4,2 % der Testergebnisse fehlten, 2,1 % scheiterten und 11,3 % waren nicht schlüssig; fast 18 % der gesamten PAOLA-1-Patientinnen mit einem unbekannten HRD-Status



Zusammenfassung

- Ein positiver *gBRCA1/2*-Mutationsstatus kann als robuster Biomarker für das Therapieansprechen gewertet werden (siehe auch: Byrski et al., 2014; Tutt et al., 2018).
- *tBRCA*-, *sBRCA*- und *gBRCA*-Mutationen sind hinweisend auf eine *homologous recombination deficiency* (Miller et al., 2020); *gBRCA*-Mutationen sind häufiger als *sBRCA*-Mutationen (Hauke et al., 2019).
- Bei Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation kann die zusätzliche HRD-Testung solche Patientinnen identifizieren, die von einer zielgerichteten Therapie profitieren könnten (PARPi).
- Es bleibt zu prüfen, ob ein höheres Therapieansprechen auch für Patientinnen mit Mutationen in einem der weiteren Risikogenen im Vergleich zu Patientinnen ohne Mutation erreicht werden kann. Hierzu fehlen aufgrund der nur geringen Fallzahlen noch aussagekräftige Studien.
- Ausblick: Mehrere universitäre HRD-Tests sind in der Entwicklung („european HRD“, „*harmonizeHRD*“). Die performance wird anhand der PAOLA-1 Proben geprüft und mit dem Myriad-Test verglichen.

Quellenverzeichnis

- Fasching, P. A. et al. (2020): Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study), in: Ann Oncol, 32(1): 49-57.
 - Hahnen, E. et al. (2017): Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial, in: JAMA Oncol, 3(10): 1378-1385.
 - Harter, P. et al. (2017): Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1), in: PLoS One, 12(10): e0186043.
 - Hauke, J. et al. (2019): Deleterious somatic variants in 473 consecutive individuals with ovarian cancer: results of the observational AGO-TR1 study (NCT02222883), in: J Med Genet, 56(9): 574-580.
 - Miller, R. E. et al. (2020): ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer, in: Ann Oncol, doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2102.
 - oc.lynpazahcp.com de [Internet] <https://www.oc.lynpazahcp.com/> [Stand 2021-11-09].
 - Pohl-Rescigno, E. et al. (2020): Association of Germline Variant Status With Therapy Response in High-risk Early-Stage Breast Cancer: A Secondary Analysis of the GeparOcto Randomized Clinical Trial, in: JAMA Oncol, 6(5): 1-5.
 - Ray-Coquard, I. et al. (2019): Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer, in: N Engl J Med, 381(25): 2416-2428.
-

Ein Projekt von



Deutsches Konsortium
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs
Etabliert durch die Deutsche Krebshilfe



akademie
für medizinische Fortbildung
Ärztekammer Westfalen-Lippe
Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Impressum

Die onlinebasierte Fortbildung „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ wurde – mit Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages durch die Bundesregierung – durch die DKG e. V. und das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (Projektleitung: PD Dr. Wesselmann, DKG e. V. und Prof. Dr. Rita Schmutzler, Koordinatorin Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs) konzipiert.

Die Inhalte des Curriculums wurden durch die Arbeitsgemeinschaft Curriculum des Deutschen Konsortiums entwickelt, basierend auf den Vorarbeiten am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln unter der Leitung von Prof. Dr. Rita Schmutzler und Prof. Dr. Kerstin Rhiem.

© Schulungsinhalte: Universitätsklinikum Köln, UKK (für das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, DK)

© elearning Format: UKK (für DK) und DKG e. V.

Die Inhalte dieser Präsentation sind urheberrechtlich geschützt. Jegliche Verwendung und/oder Weiterverarbeitung der geschützten Inhalte ist untersagt bzw. bedarf der Genehmigung der Urheber.

Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Curriculum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Prof. Dr. rer. nat. Norbert Arnold

Dr. med. Barbora Cierna

PD Dr. Eva Maria Fallenberg

Dr. sc. hum. Christine Fischer

Dr. med. Sabine Grill

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm

PD Dr. med. Ines Gruber

Andrea Hahne

PD Dr. med. Karin Kast

Dr. med. Kathrin Loosen

Dr. med. Stefanie Pertschy

PD Dr. med. Anne Quante

Prof. Dr. med. Kerstin Rhiem

Prof. Dr. med. Brigitte Schlegelberger

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler

PD Dr. med. Dorothee Speiser

PD Dr. med Alexander Volk

PD Dr. rer. nat. Anke Waha

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard H. F. Weber

Assoziierte Mitglieder/

Externe Expertinnen und Experten:

Dr. rer. nat. Britta Blümcke

Julia Dick, M.Sc

PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen

Anke Harney

PD Dr. rer. nat. Jan Hauke

Friedhelm Meier

Prof. Dr. rer. nat. Tanja Zimmermann