

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 links dargestellte Icon auf den Folien befindet, sehen Sie unter **„Notizen“** die entsprechenden Foliennotizen des/der Referenten_in hinterlegt. Sie finden die „Notizen“ oben rechts.



Befindet sich neben einer Grafik, einer Tabelle o. ä. das links dargestellte 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 (Kontakt Daten 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 (Kontakt Daten 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!



Varianten unklarer Signifikanz (VUS)

Herausforderungen bei der klinischen Interpretation genetischer Untersuchungen

Dr. rer. nat. Jan Hauke

Dipl.-Biologe

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

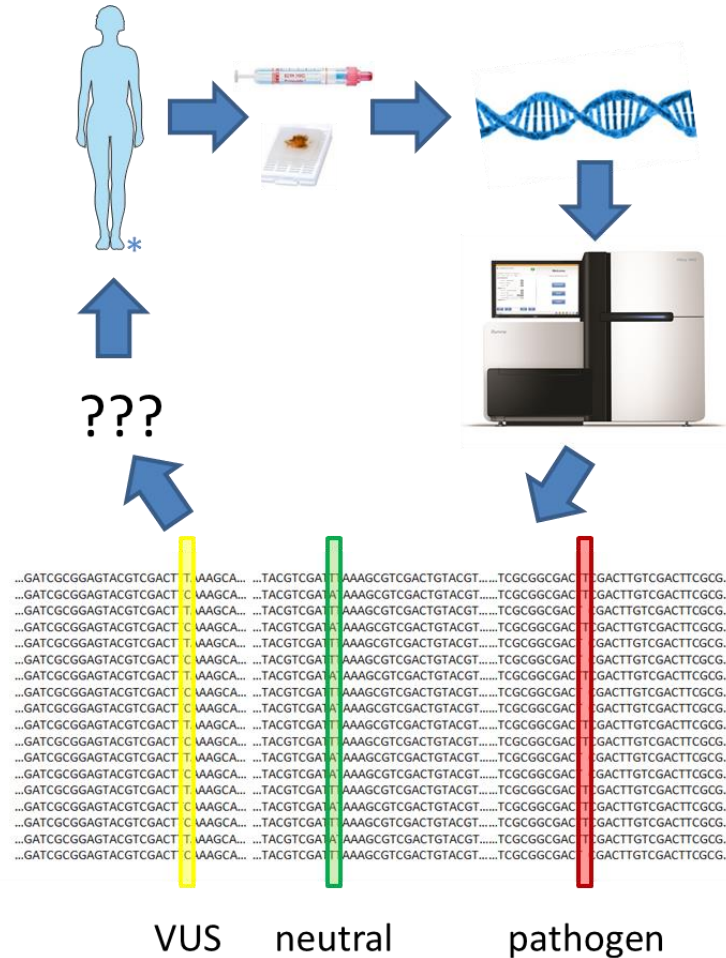
Uniklinik Köln

Lernziele

Nach erfolgreicher Absolvierung dieses Lernmoduls...

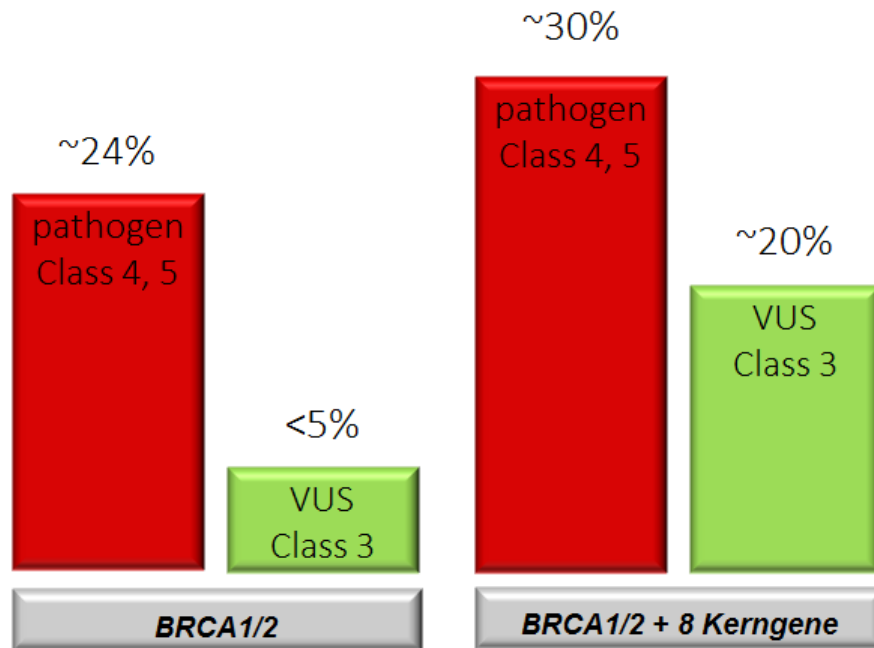
- ...kennen Sie Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS) und deren Häufigkeiten.
 - ...kennen Sie das Klassifikationssystem für die Beurteilung von Varianten.
 - ...kennen Sie die wichtigsten Verfahren zur Evaluation von Sequenzvarianten und die Limitationen von in silico Vorhersageprogrammen sowie die Bedeutung des Recall-Systems für die PatientInnen und Patienten.
 - ...können Sie darauf basierend einen genetischen Befund klinisch bewerten.
-

Panelanalysen ermöglichen die Untersuchung von vielen Genen führen jedoch zu einer hohen Anzahl an VUS



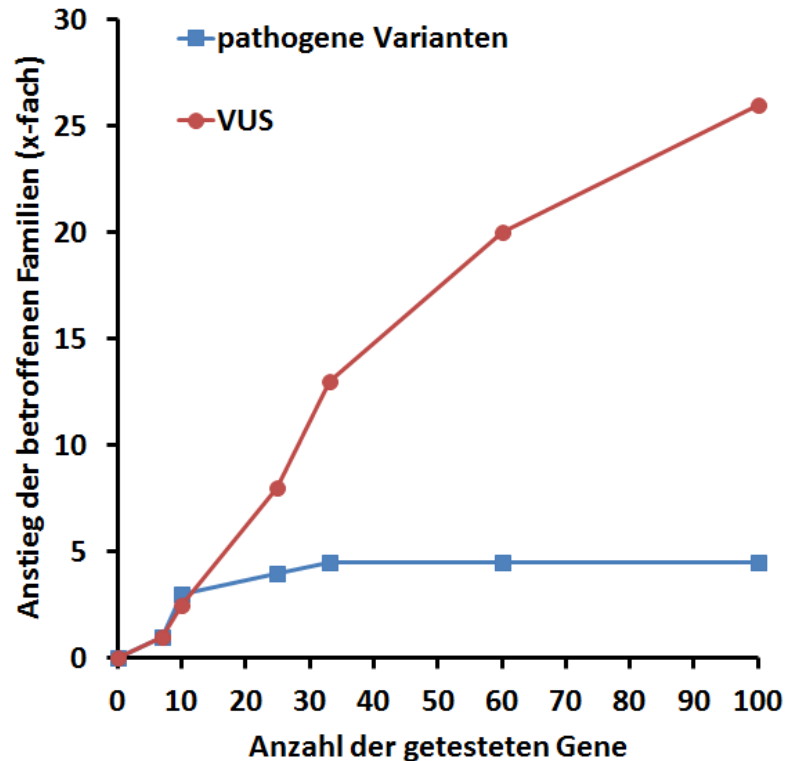
- Die Next Generation Sequencing (NGS)-Verfahren erlauben die massive parallele Untersuchung von vielen Bereichen des Genoms.
- Viele Sequenzvarianten werden identifiziert.
- Nicht alle Varianten sind eindeutig klassifizierbar (Variante mit unklarer Signifikanz, VUS).
- Klinische Relevanz der VUS zunächst unklar, weiterer diagnostischer und Forschungsaufwand nötig.
- Bis dahin haben VUS keine klinischen Konsequenzen!

Panelanalysen führen zu einer hohen VUS-Quote



- Die Anzahl der identifizierten VUS und damit der Aufwand für die Beurteilung steigt im Vergleich zur Untersuchung einzelner Gene.
- Je getestetem Gen sind etwa 1 - 2 % der Patientinnen und Patienten betroffen.
- Bereits die Paneltestung von 10 Genen führt zu einem VUS-Befund bei jeder fünften Frau.
- D.h. 20 % aller Frauen, bei denen eine TruRisk-Genpaneltestung durchgeführt wird, erhalten einen unklaren Genbefund!

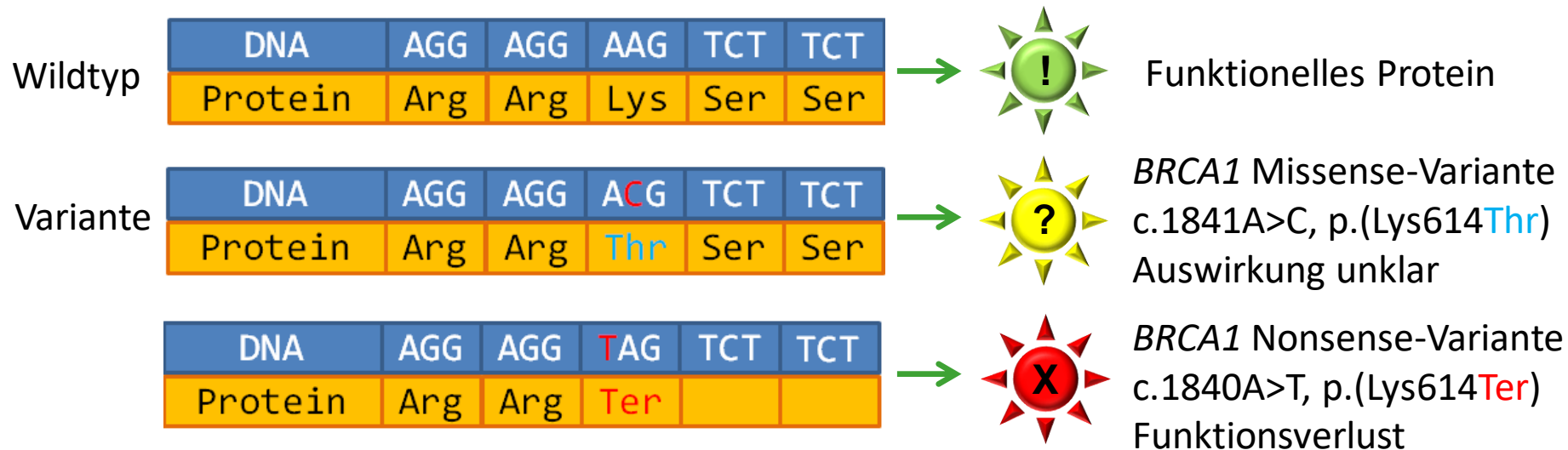
Zahl der VUS steigt mit Zahl der untersuchten Gene



- Durch die Hinzunahme weiterer, weniger gut charakterisierter Gene, steigt die Zahl der durch einen VUS-Befund betroffenen Familien deutlich an.
- Die Zahl der identifizierten klinisch relevanten Veränderungen steigt hingegen kaum noch.
- Dies liegt darin begründet, dass alle weiteren noch zu identifizierenden Risikogene vermutlich sehr selten mutiert sind.

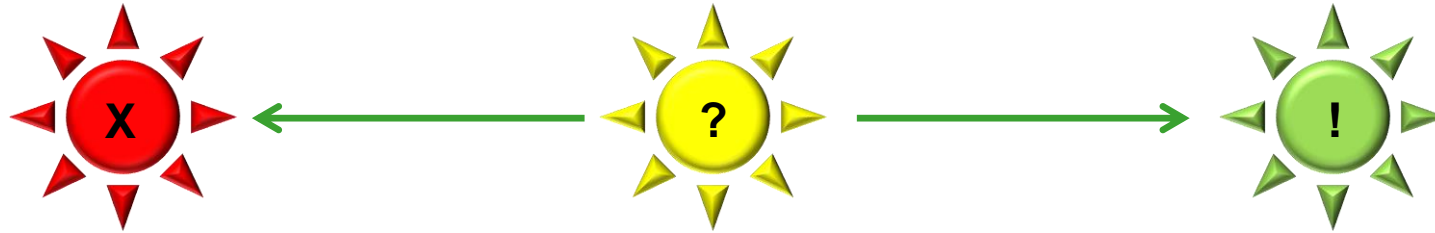
Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS)

- Bei VUS handelt es sich meist um Missense-Varianten (seltener um Duplikationen oder Veränderungen, welche das Spleißen beeinflussen könnten).
- Dabei hat der Austausch eines Nukleotids auf DNA-Ebene den Austausch einer einzelnen Aminosäure auf Proteinebene zur Folge.
- Während Frameshift oder Nonsense-Varianten zur Einführung eines Stopp-Codons und somit zu einem verkürzten Protein führen, was einen Funktionsverlust sehr wahrscheinlich macht, ist der Effekt eines Aminosäureaustauschs auf die Funktion des Proteins nur sehr schwer vorhersagbar.



Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS)

- Meist kommen die einzelnen Varianten nur sehr selten vor und wurden daher in der Literatur nicht oder nur bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten beschrieben.
- Daher fehlen oft weitere Informationen zur Klassifikation.
- Für eine Klassifikation sind vielfach aufwendige Analysen notwendig.



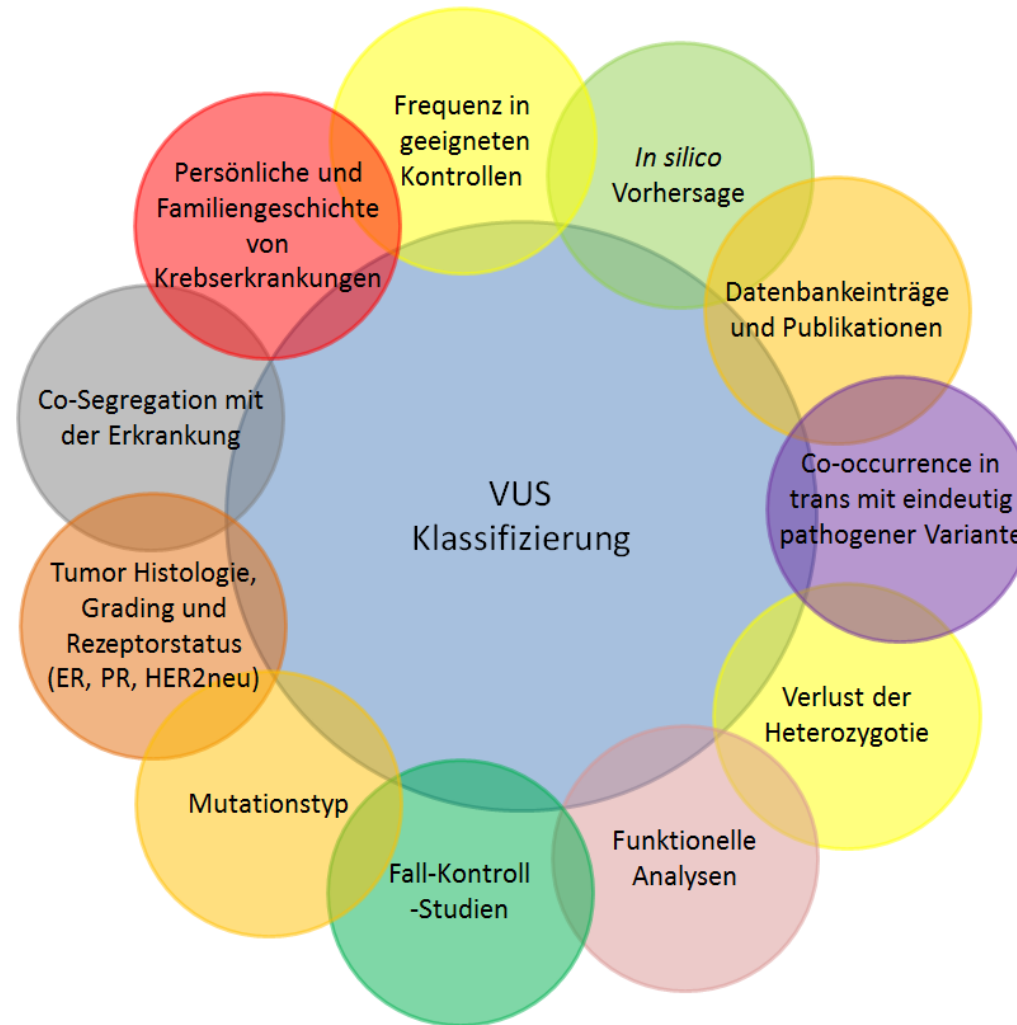
- Die funktionelle Charakterisierung von VUS ist daher eine zentrale Herausforderung in der genetischen Analyse, die jedes Labor leisten bzw. veranlassen sollte, welche genetische Untersuchungen durchführt.
- Auch ist eine Vereinheitlichung der Klassifizierung, Nomenklatur und Bewertungsrichtlinien für die klinische Interpretation notwendig.

Variantenklassifizierung am Beispiel des International Agency for Research on Cancer (IARC) 5-Klassen-Systems

Klasse	Bedeutung	Klinische Konsequenzen
1	nicht pathogen	nein
2	wahrscheinlich nicht pathogen	nein
3	unklare Signifikanz	nein, weitere Analysen nötig
4	wahrscheinlich pathogen	ja
5	pathogen	ja

- International hat sich ein 5-Klassen-System durchgesetzt, welches in Anlehnung an das BI-RADS-System vom IARC entwickelt wurde (Plon et al., 2008) und nun den meisten Bewertungsrichtlinien zugrunde liegt.

Für die Bewertung von Varianten steht eine Vielzahl von Informationen zur Verfügung, die unterschiedlich gewichtet werden



Bewertungsrichtlinien ACMG

- 2015 veröffentlichten das American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und die Vereinigung für molekulare Pathologie (Association for Molecular Pathology, AMG) ihre überarbeiteten Richtlinien zur Bewertung von Sequenzvarianten.
- Diese sind praktisch auf die meisten Gene anzuwenden.
- Sie werden bereits in den meisten gendiagnostischen Laboren verwendet.
- Anpassungen an genspezifische Besonderheiten sind notwendig.

Genspezifische Bewertungsrichtlinien: Beispiel ENIGMA

- Für die gut untersuchten Gene *BRCA1/2* hat das ENIGMA-Konsortium (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) genspezifische Bewertungsrichtlinien erarbeitet.
- Ziel: Einheitliche Klassifizierung aller Keimbahnvarianten in *BRCA1* und *BRCA2*
- Eigene genspezifische Bewertungsrichtlinien basieren auf dem von Goldgar et al. entwickelten „multifactorial likelihood model“.
- Viele der zur Verfügung stehenden Informationen werden in einem Algorithmus zusammengeführt.
- Insbesondere Informationen aus Segregationsanalysen, der Familiengeschichte, Tumoreigenschaften und „co-occurrence“-Analysen und die Ergebnisse von in silico Vorhersageprogrammen werden verwendet.
- Klassifizierte Varianten werden in die frei zugängliche ClinVar-Datenbank eingespeist.

AGATGC VARIANT TGAGTTGT CLASSIFICATION GT
GTGAACAGACACTGAAATATTTCTAGGAATTGCGGGA
GGAATTTGAAATTC
ATGTTGAA
ATTGAA
TGCAGAGAAATCTGAACATAAAAACAACAATTACGAC
BREASTCANCERACCTATGENESTTAAACTCCAC

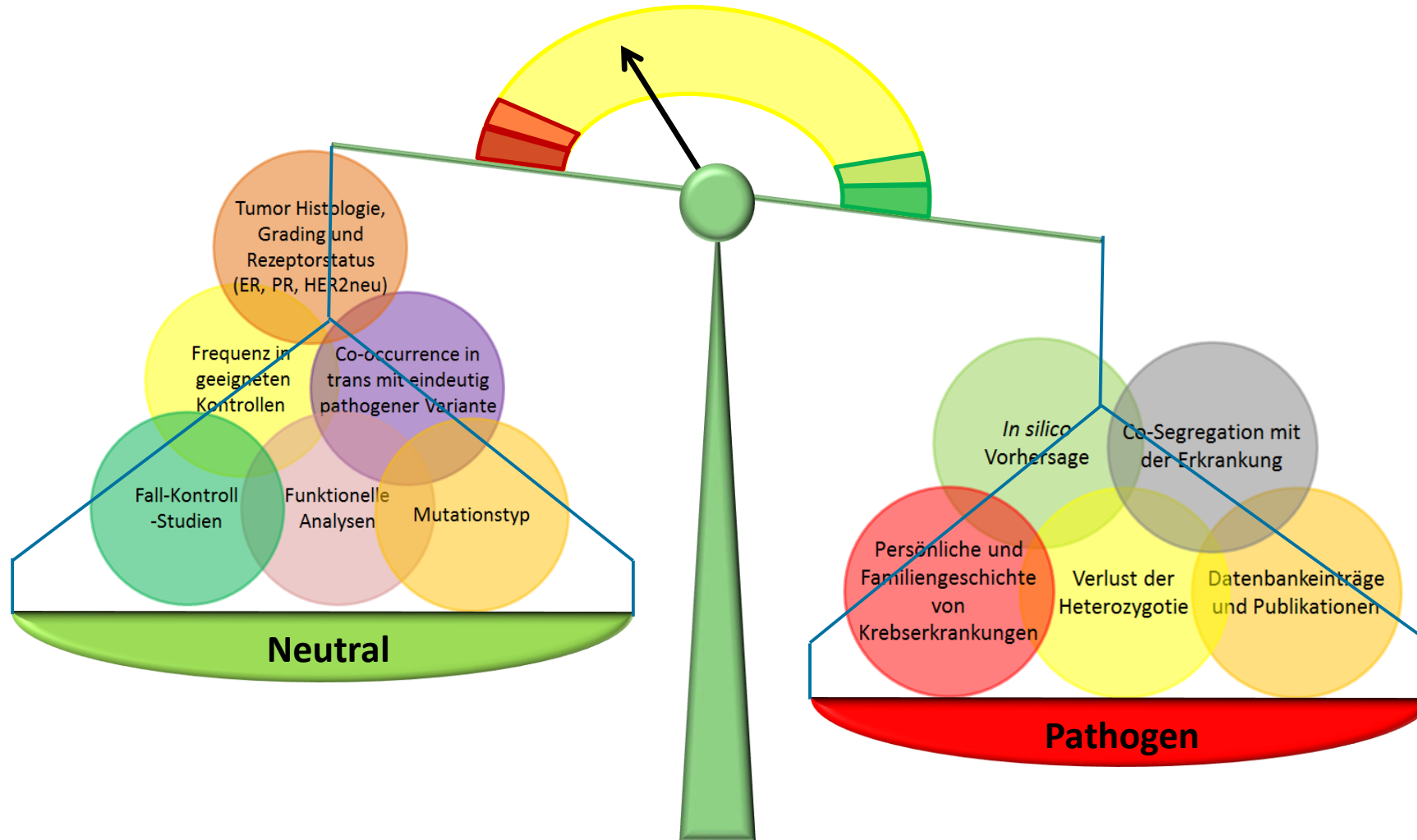
ENIGMA



Bewertungsrichtlinien des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

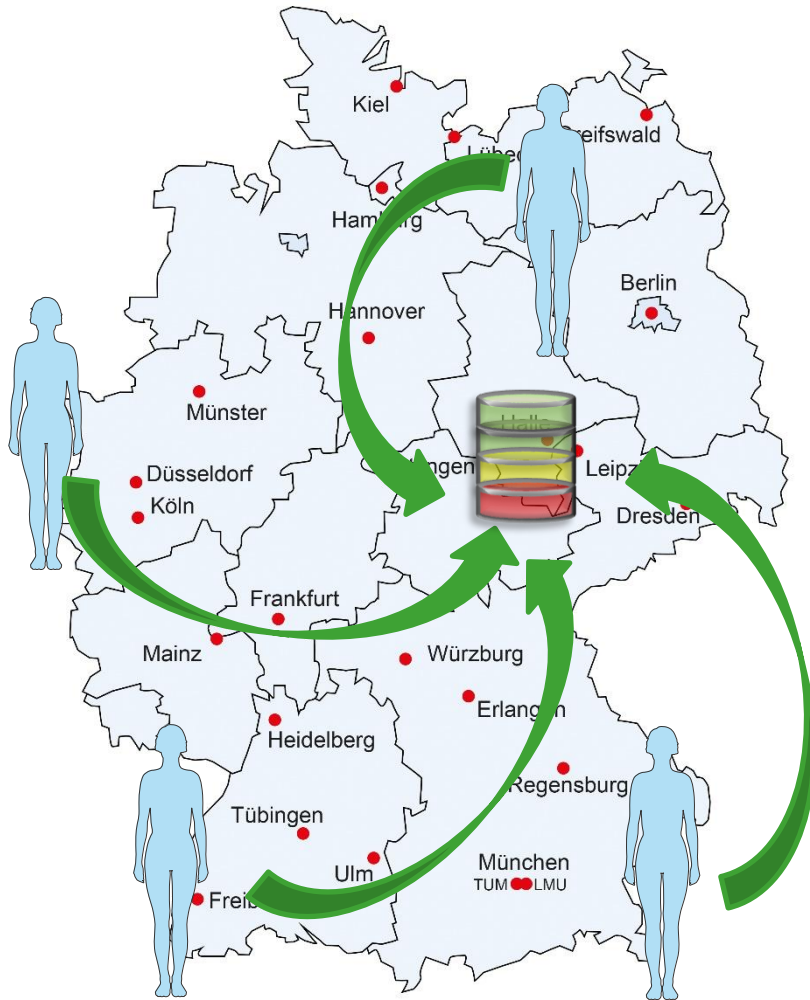
- Basierend auf den Richtlinien des ENIGMA-Konsortiums für *BRCA1/2* und den ACMG-Richtlinien hat das Expertengremium des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBREK) für die Variantenbewertung (VUS-Task-Force) eigene Richtlinien für die Klassifizierung von Sequenzvarianten in den bekannten Risikogenen für Brust- und Eierstockkrebs erstellt.
- Besonderheiten wurden durch die Berücksichtigung der von den ClinGen-Expertengruppen angepassten, genspezifischen Kriterien berücksichtigt.
- Die Anwendung dieser Richtlinien soll zu Vereinheitlichung der Variantenbewertung innerhalb des DK-FBREK beitragen. Im August 2023 wurden nun die genspezifischen ACMG-Richtlinien für *BRCA1* und *BRCA2* veröffentlicht, welche im DK-FBREK Anwendung finden und nochmals zu einer Verbesserung und Vereinheitlichung der Variantenbewertung führen werden.

Multifaktorielle Klassifizierung von Varianten



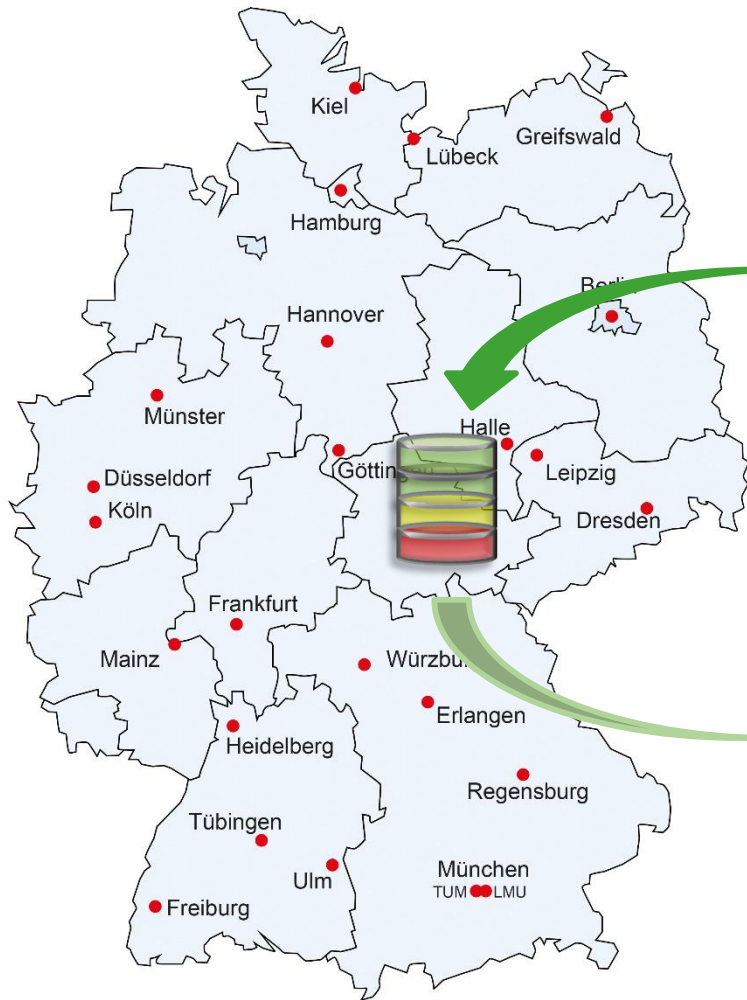
Die Beurteilung von Varianten sollte immer auf allen verfügbaren Informationen beruhen. Widersprüchliche Daten haben zur Folge, dass Varianten oft nicht eindeutig klassifiziert werden können.

Umgang mit VUS im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs



- Das Vorliegen einer VUS stellt per se **keine Indikation für prophylaktische Maßnahmen** dar.
- Weiteres Vorgehen und klinische Konsequenzen sollten in gemeinsamen **Gendiagnostikboards** von Ärztinnen/Ärzten und Analytikerinnen/Analytikern besprochen werden.
- Evtl. **weitere Untersuchungen** z.B. Linienklärungen, Segregationsuntersuchungen und funktionelle Untersuchungen im Rahmen der **Wissen generierenden Versorgung**.
- Die von den behandelnden Zentren vorgenommenen Bewertungen werden in eine Zentrale Datenbank eingegeben.

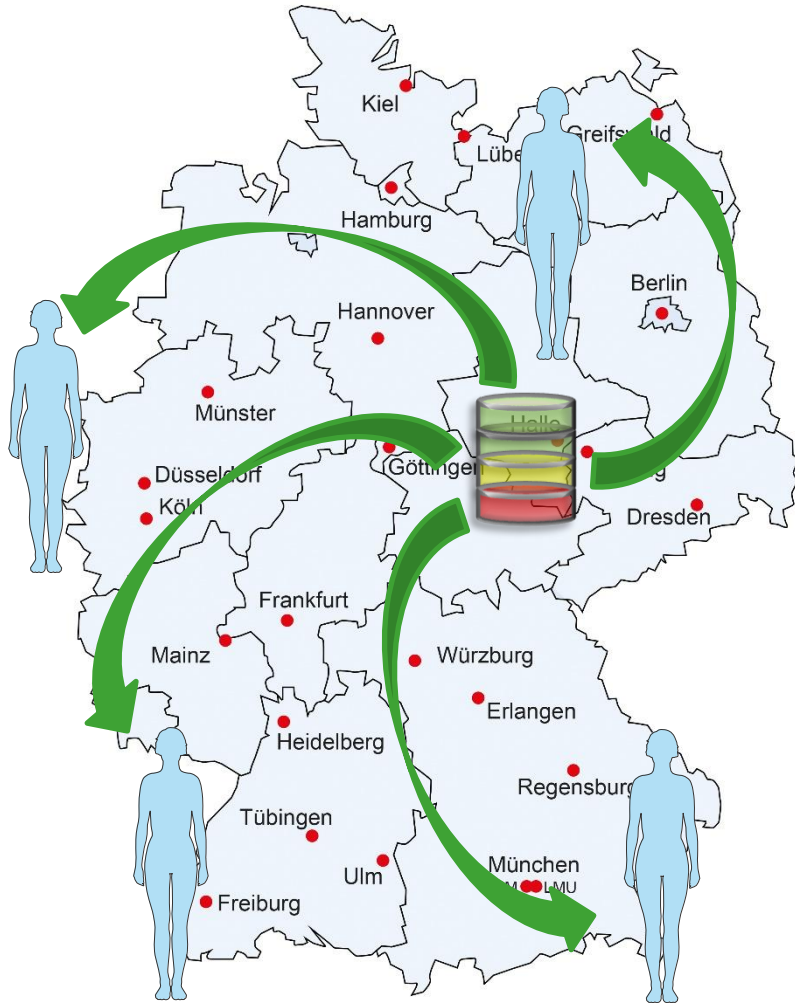
Umgang mit VUS im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs



- Meldung an das **Expertengremium (VUS-Task-Force)**

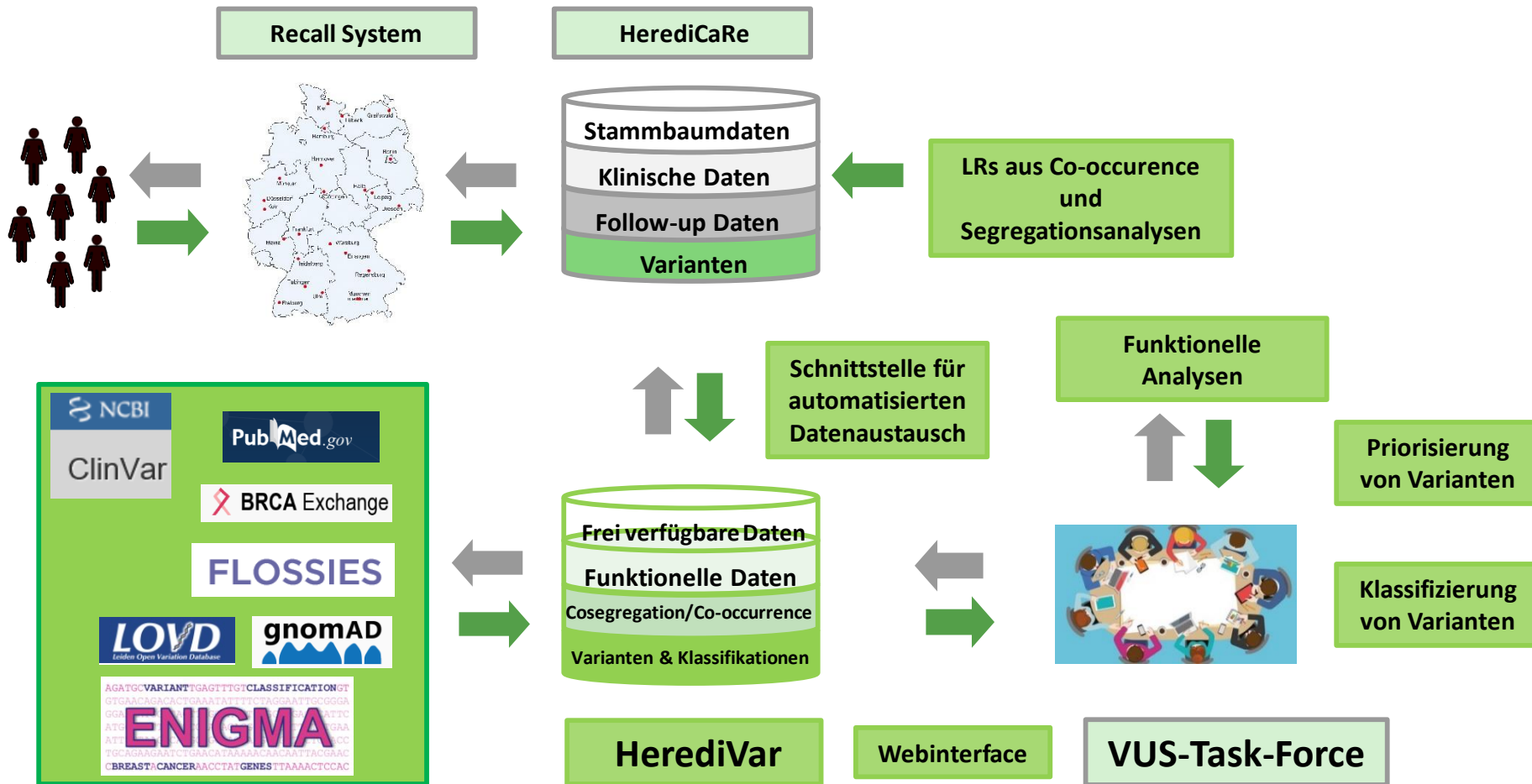
- Variantenbewertungen werden überprüft, diese können sich ändern, die **Neubewertungen** werden in der Datenbank hinterlegt.

Beispiel eines Recall-Systems



- Die behandelnden Zentren werden über die Umklassifizierungen informiert und die betroffenen Patientinnen und Patienten können durch die Zentren über die Neueinschätzung und ggf. Änderung der klinischen Empfehlungen informiert werden.
- Dieses Recall-System ist eine wichtige Säule der Wissen generierenden Versorgung in den Zentren des DK-FBREK.
- Es wird durch eine Förderung der Deutschen Krebshilfe im Prioritätenprogramm „Translationale Forschung“ unterstützt.

Das interaktive Datenbank-Tool „HerediVar“ für eine verbesserte, automatisierte und vernetzte Variantenklassifizierung



Die Klassifizierung von VUS wird durch bioinformatische Analysemethoden verbessert. Das Expertengremium, die VUS-Task-Force, bleibt die Voraussetzung für eine zuverlässige Klassifizierung von VUS.

Die interaktive Datenbank „HerediVar“ beschleunigt die Arbeit der VUS-Task-Force, es kann auf genomweite Datensätze ausgeweitet werden und ermöglicht einen Austausch der Daten mit anderen Datenbanken und Registern.

Zusammenfassung

- Bei der Paneldiagnostik ist die Bewertung der VUS mit zunehmender Genzahl eine zentrale Herausforderungen für die Gendiagnostik.
 - VUS sollten zur weiteren Evaluation in Datenbanken dokumentiert werden.
 - VUS werden vom Expertengremium des DK-FBREK „VUS-Task-Force“, nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft überprüft und bewertet.
 - Einheitliche Bewertungsrichtlinien und Nomenklatur sind die Voraussetzung für eine standardisierte Variantenklassifizierung.
 - Der Nachweis einer VUS stellt **keine Indikation** für klinische Maßnahmen dar!
 - Ein **Recall** System sollte angeboten werden, damit Patientinnen/Patienten und Ärztinnen/Ärzten über Reklassifizierungen informiert werden können und die Behandlung/Betreuung ggf. angepasst werden kann.
-

Quellenverzeichnis

- Calo et al. (2010): The Clinical Significance of Unknown Sequence Variants in BRCA Genes Cancers, in: *Cancers (Basel)*, 2(3): 1644–1660.
 - Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs.
 - enigmaconsortium.org [Internet] <https://enigmaconsortium.org/> [Stand 2021-08-10]
 - Hauke et al. (2018): Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, in: *Cancer Med.*, 7(4): 1349-1358.
 - Hauke et al. (2021): Aktualisierte Kriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zur Klassifizierung von Keimbahn-Sequenzvarianten in Risikogenen für familiären Brust- und Eierstockkrebs, in: *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 18(02): 136-162.
 - Maxwell et al. (2016): Evaluation of ACMG-Guideline-Based Variant Classification of Cancer Susceptibility and Non-Cancer-Associated Genes in Families Affected by Breast Cancer, in: *Am J Hum Genet.*, 98(5): 801-170.
 - Plon et al. (2008): Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results, in: *Hum Mutat.*, 29(11): 1282-91.
 - Richards et al. (2015): Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants, in: *Genet Med.*, 17(5): 405-24.
 - Wappenschmidt et al. (2020): Criteria of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer for the Classification of Germline Sequence Variants in Risk Genes for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, in: *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 80(4):410-429.
-

Ein Projekt von



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



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

Gefördert durch:



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
