



**UNIKLINIK
KÖLN**

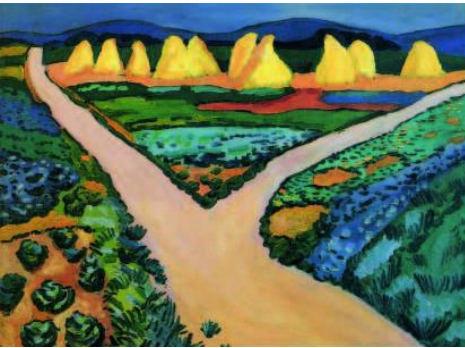
Zentrum für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs



**DEUTSCHES
KONSORTIUM**
für familiären Brust-
und Eierstockkrebs

unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe e.V.

Herausforderungen der risiko-adaptierten Prävention: Das Risiko als Chance nutzen



Rita K. Schmutzler, Universitätsklinik Köln

Koordinatorin des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Themen

- „State of the art“ beim erblichen Brustkrebs
- Fallstricke in der klinische Translation
- Plädoyer für eine Standardisierung, Institutionalisierung und Harmonisierung risiko-adaptierter Präventionskonzepte auf EU-Ebene

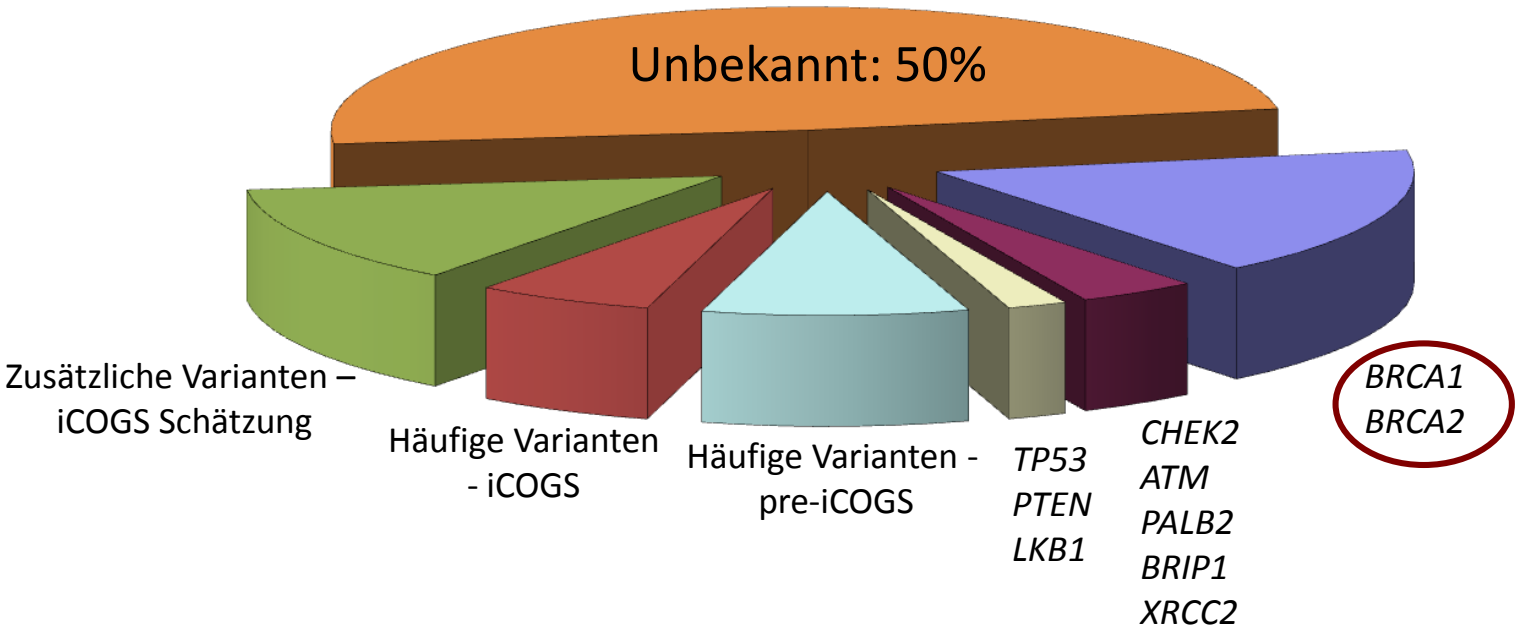
Erblichkeit für Brustkrebs als Paradigma:

25-40% der häufigen soliden Tumoren sind mit erblichen Faktoren assoziiert

Tumor type	Heritable factors (95% CI)	Heritable and environmental factors (95% CI)
Breast cancer	27% (4-41)	6 % (0-22)
Colon cancer	35% (10-48)	5 % (0-23)
Prostate cancer	42% (29-50)	0 (0-9)

Lichtenstein et al. NEJM 2000

Beitrag genetischer Risikofaktoren an der familiären Häufung von Brustkrebs



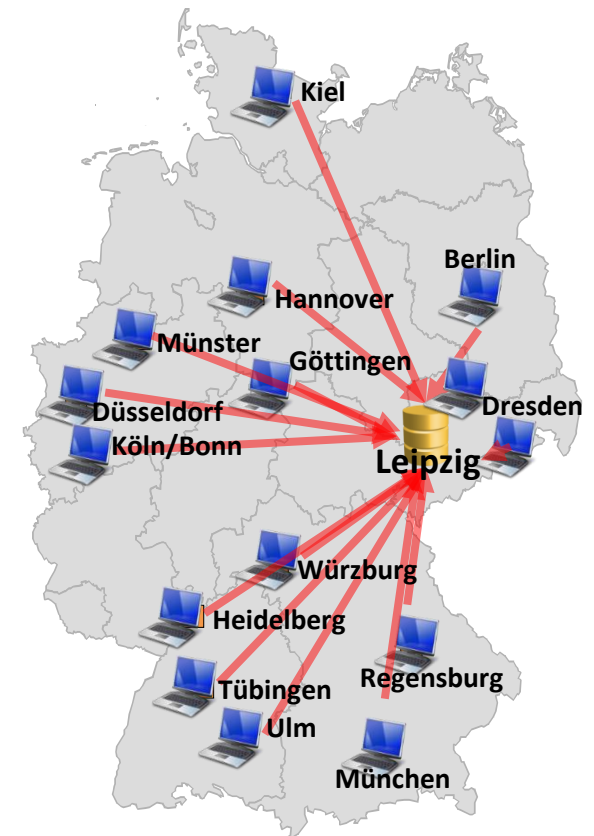
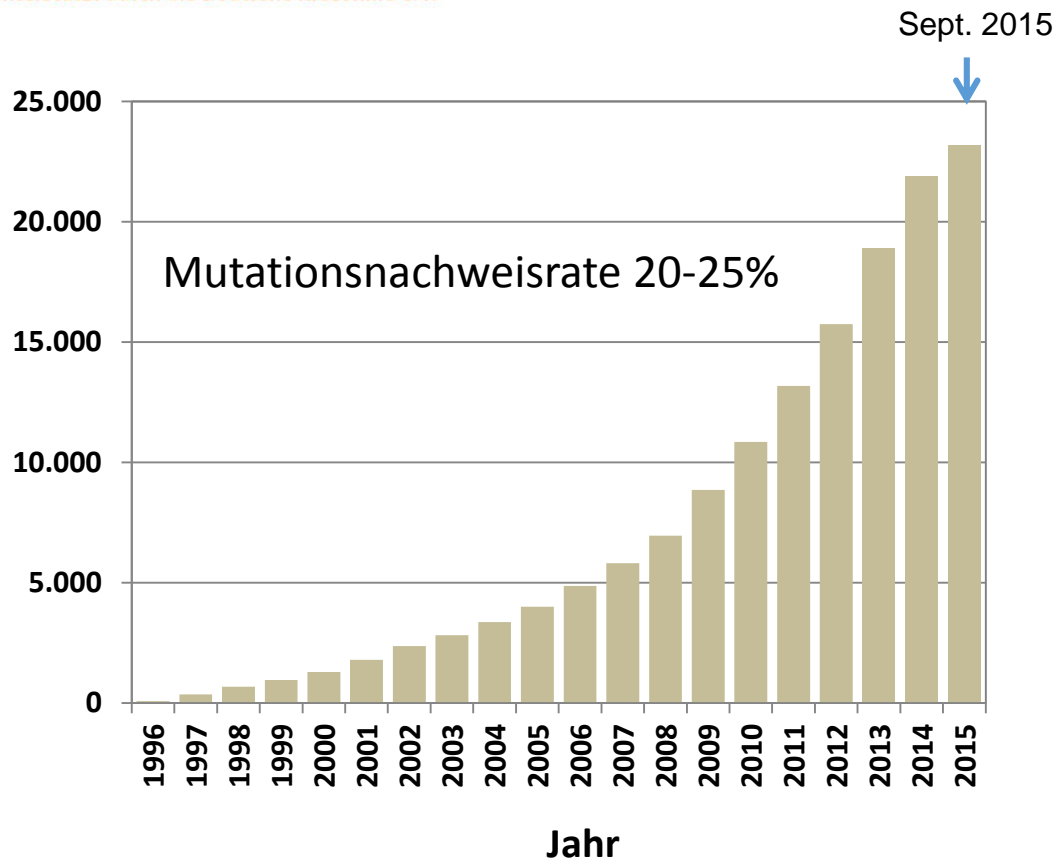


DEUTSCHES KONSORTIUM

für familiären Brust-
und Eierstockkrebs

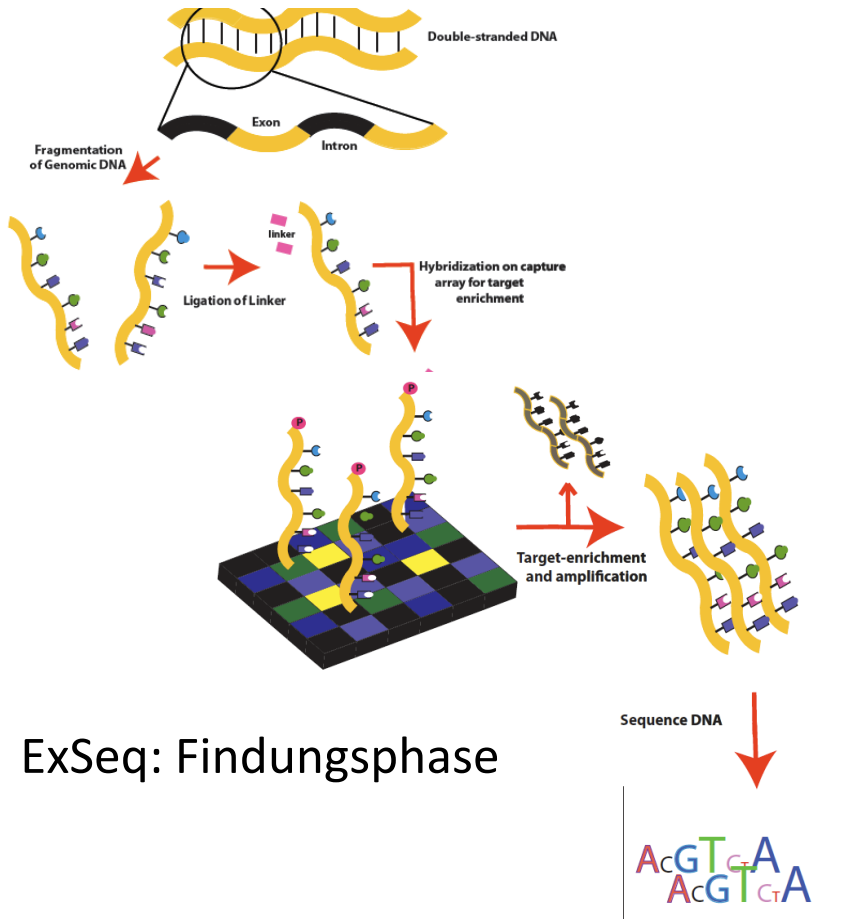
unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe e.V.

- seit 1996, 15 Zentren (Koordinatorin: Rita Schmutzler)
- Nationale Datenbank (IMISE*, Leipzig)
- Nationale DNA-Biobank (Köln)



Zweite Ära der Genentdeckung:

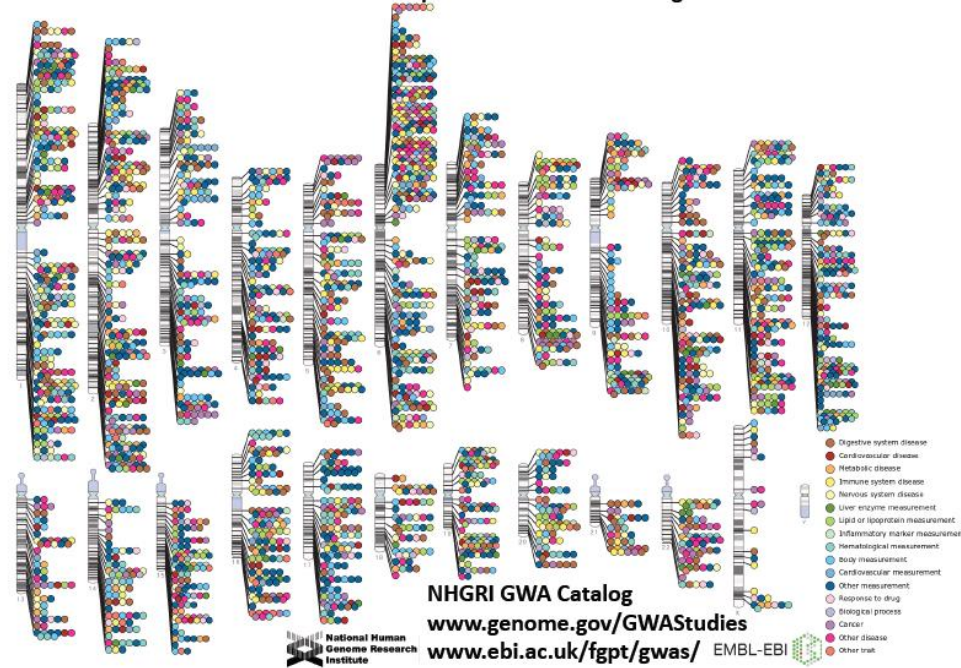
Exomweite Sequenzierung und genomweite Assoziationsstudies



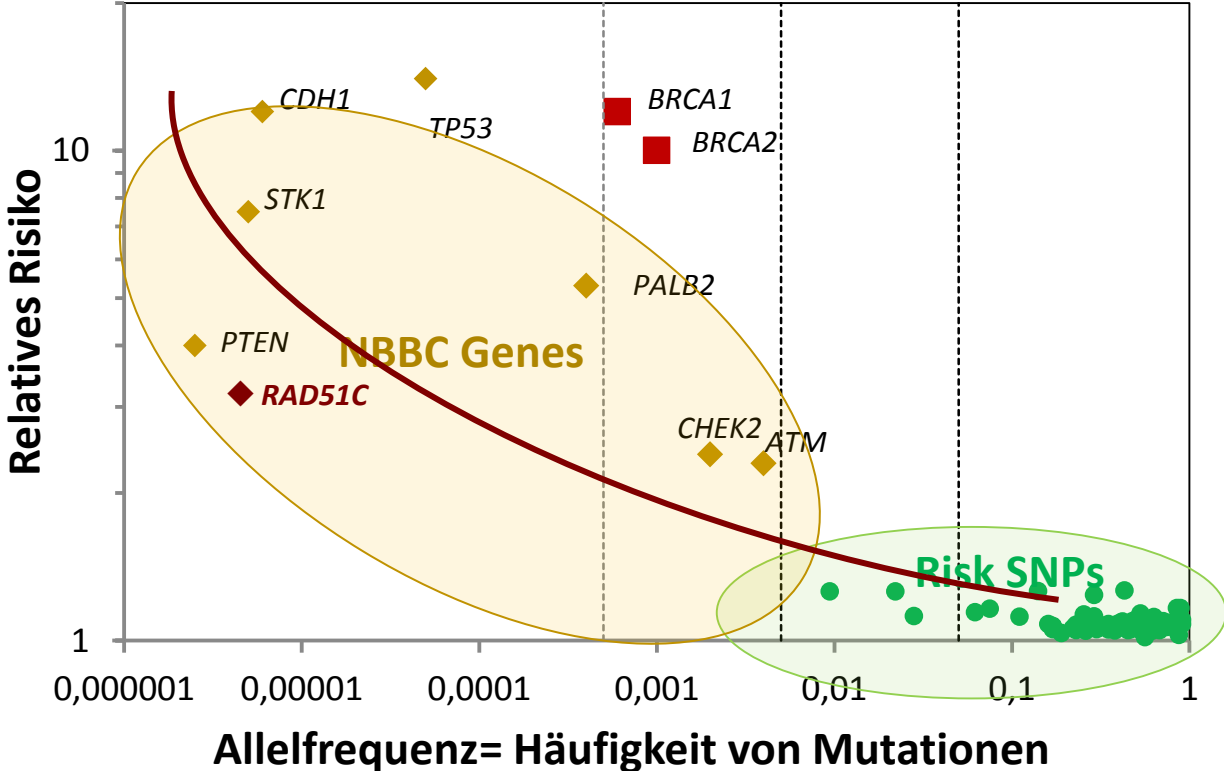
ExSeq: Findungsphase

Kandidatengene, Case/Control:
Validerungsphase

Published Genome-Wide Associations through 12/2012
Published GWA at $p \leq 5 \times 10^{-8}$ for 17 trait categories



EU-Horizon2020 Bridges Projekt: Suche nach der "missing heritability"



- Risikofaktoren definieren ein Risikokontinuum
- Personalisierte Risikoprädiktion

RAD51C als „proof of concept“ für die Existenz weiterer Risikogene



DEUTSCHES
KONSORTIUM
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs

Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish *RAD51C* as a human cancer susceptibility gene

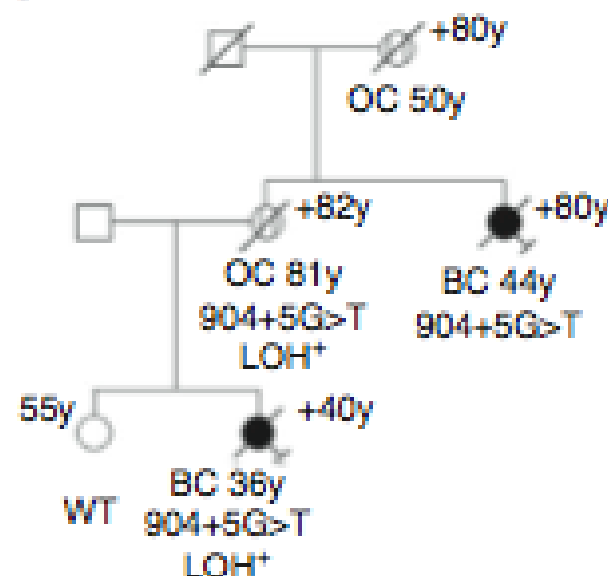
Alfons Meindl¹, Heide Hellebrand^{1,16}, Constanze Wiek^{2,16}, Verena Erven², Barbara Wappenschmidt³, Dieter Niederacher⁴, Marcel Freund², Peter Lichtner⁵, Linda Hartmann⁶, Heiner Schaal⁶, Juliane Ramser¹, Ellen Honisch⁴, Christian Kubisch⁷, Hans E Wichmann⁸, Karin Kast⁹, Helmut Deißler¹⁰, Christoph Engel¹¹, Bertram Müller-Myhsok¹², Kornelia Neveling¹³, Marion Kiechle¹, Christopher G Mathew¹⁴, Detlev Schindler¹³, Rita K Schmutzler^{3,17} & Helmut Hanenberg^{2,15,17*}

NATURE GENETICS ADVANCE ONLINE PUBLICATION 2010

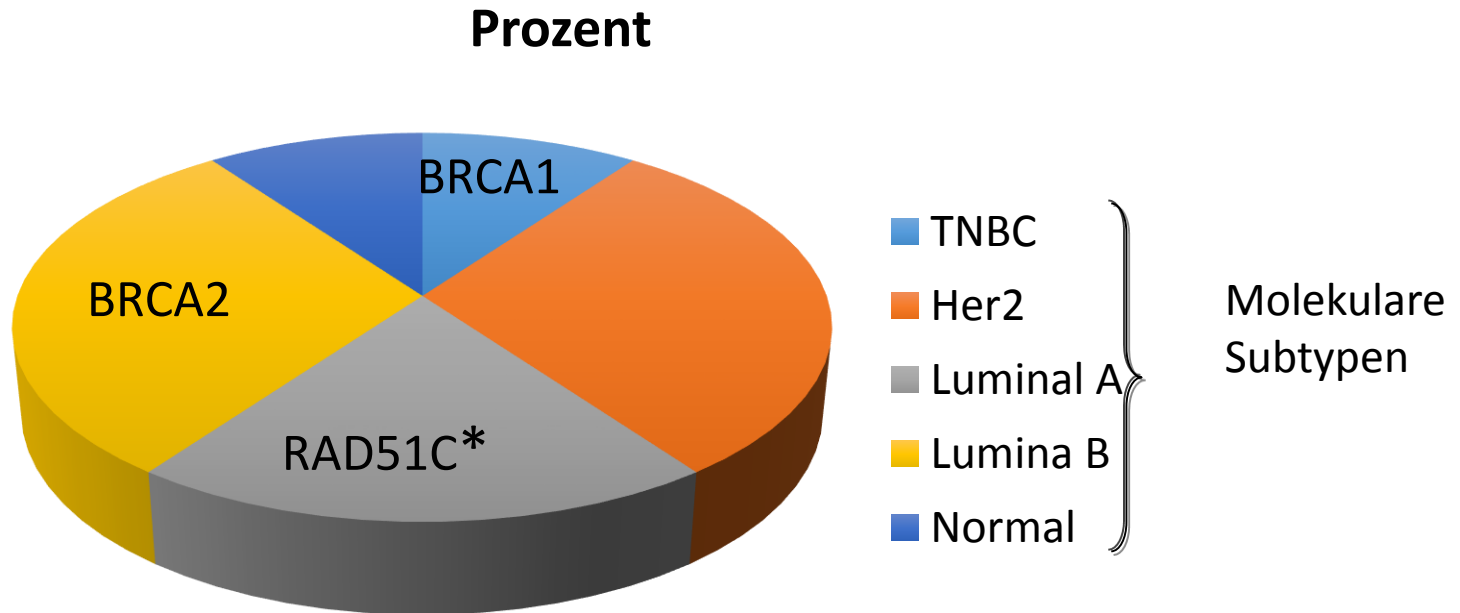
Bedeutung

- Sehr selten mutiert (ca. 0,5%)
Weltweit bisher ca 100 Familien identifiziert
- Risiko für Eierstockkrebs
- Risiko für Brustkrebs?
- Phänotyp der Tumoren?

Patentiert



Genotyp/Phänotyp Korrelation



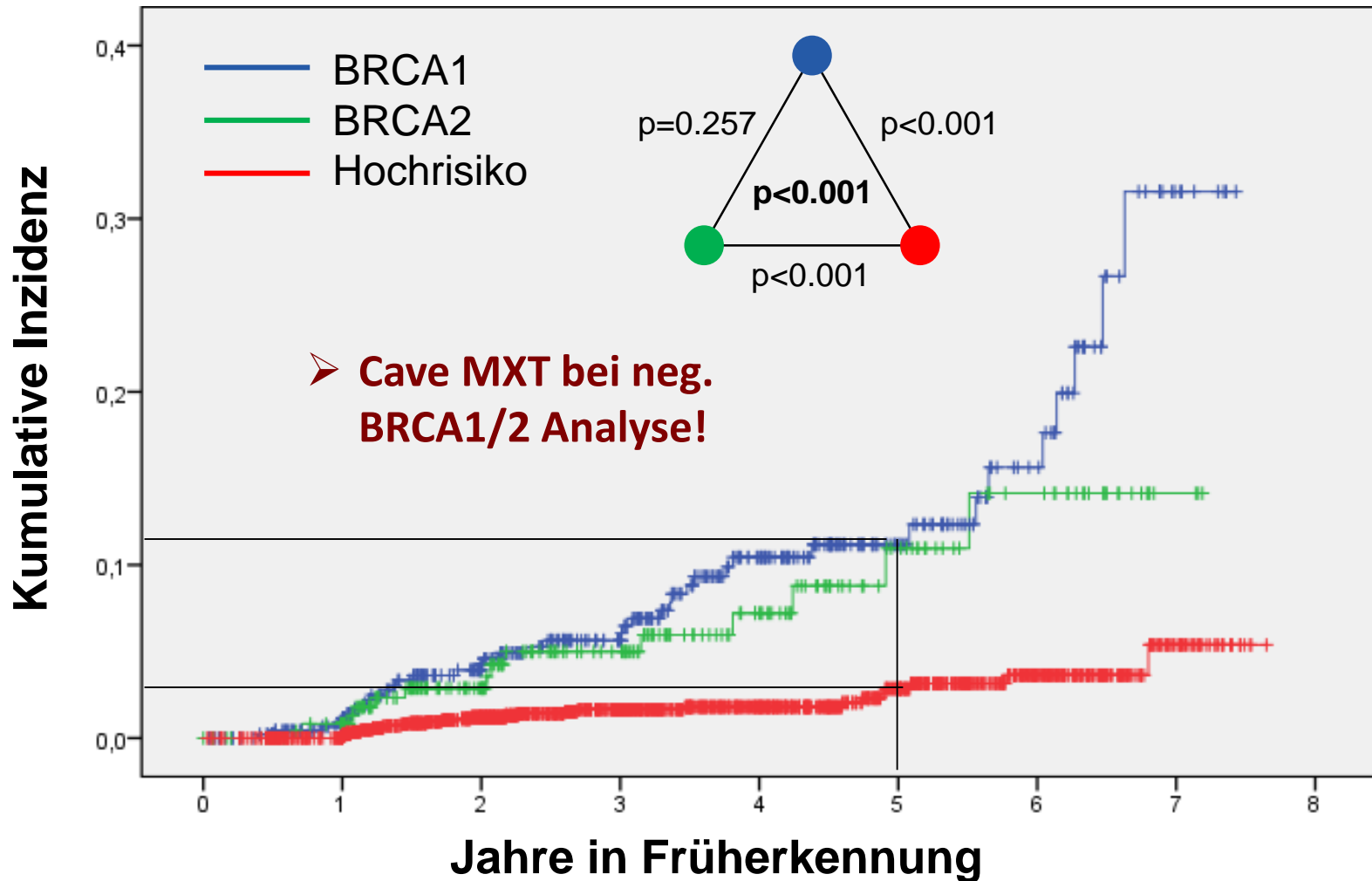
**Meindl ... Schmutzler, Nat. Genet 2010*

Gevensleben... Schmutzler, Virchows Arch. 2014

- Der Genotyp definiert den Phänotyp (klin. Verlauf, Histologie etc.)
- Zukünftig nicht nur Vorhersage des Risikos sondern auch des Tumorsubtyps

Prospektives kumulatives Erkrankungsrisiko für Brustkrebs

4.500 gesunde Ratsuchende, 12.563 Beobachtungsjahre



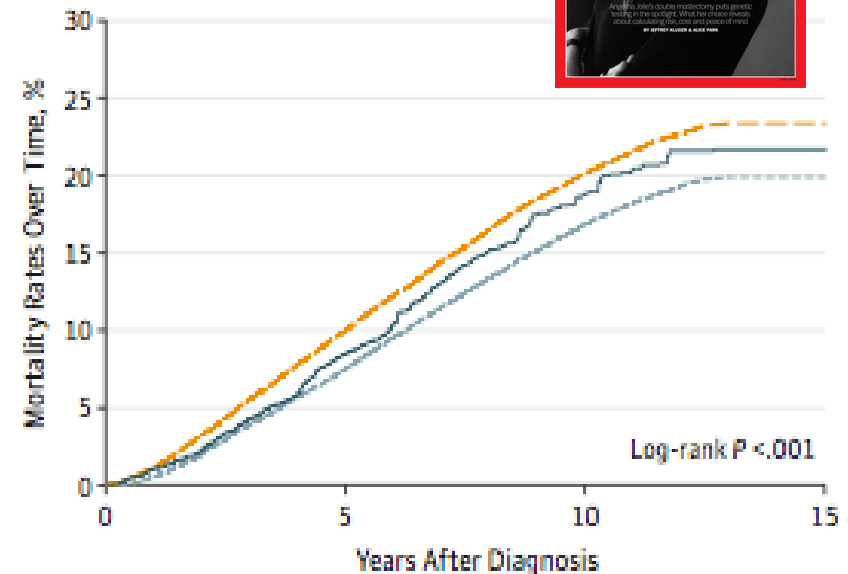
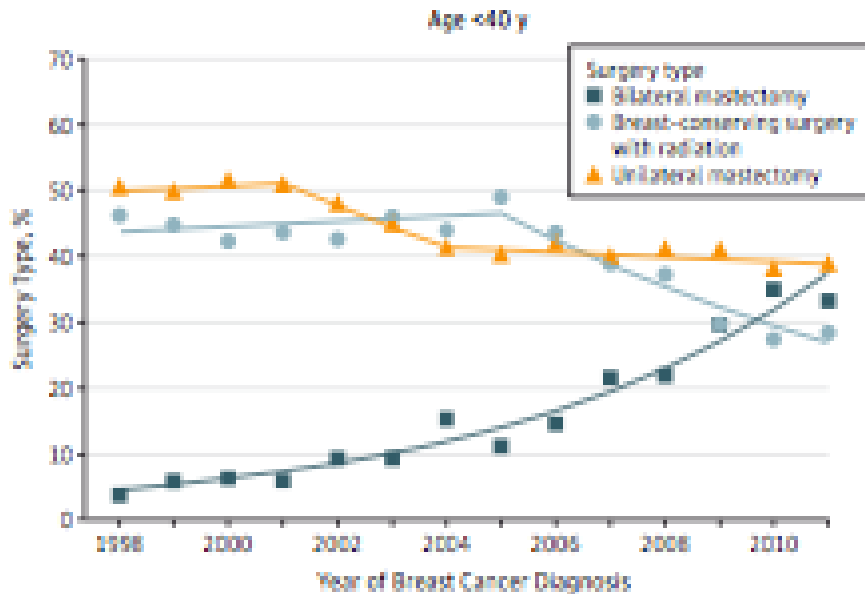
Use of and Mortality After Bilateral Mastectomy Compared With Other Surgical Treatments for Breast Cancer in California, 1998-2011



Allison W. Kurian, MD, MSc; Daphne Y. Lichtensztajn, MD, MPH; Theresa H. M. Keegan, PhD; David O. Nelson, PhD; Christina A. Clarke, PhD; Scarlett L. Gomez, PhD

JAMA. 2014;312(9):902-914. doi:10.1001/jama.2014.10707

N=189 734 pts



- Stark ansteigender Wunsch nach prophylaktischer Mastektomie auch in D

Nicht validierte Brustkrebs Genpanels



BROCA 40 gene panel

(cross-cancer, <http://web.labmed.washington.edu/tests/genetics/BROCA>)

APC
ATM
ATR
BAP1
BARD1
BMPR1A
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CDK4
CDKN2A
CHEK1
CHEK2
EPCAM
FAM175A
GALNT12
GEN1
GREM1
HOXB13
MLH1
MRE11A
MSH2
MSH6
MUTYH
NBN
PALB2
PMS2
PRSS1
PTEN
RAD50
RAD51
RAD51C
RAD51D
RET
SMAD4
STK11
TP53
TP53BP1
VHL
XRCC2

AMBRY Genetics BreastNext (16 genes)

<http://www.amrygen.com/tests/breastnext>

ATM
BARD1
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CHEK2
MRE11A
MUTYH
NBN
PALB2
PTEN
RAD50
RAD51C
STK11
TP53

CEGAT CAN02: Brust- und Ovarialkarzinom (30 genes)

http://www.cegat.de/Tumorerkrankungen_171.html

ATM
BARD1
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CHEK2
EPCAM
FANCA
FANCC
FANCD2
FANCE
FANCF
FANGC
MEN1
MLH1
MRE11A
MSH2
MSH3
MSH6
NBN
PALB2
PMS1
PMS2
PTCH1
PTEN
RAD50
RAD51C
STK11
TP53

TruSight™ Cancer (Illumina)

http://res.illumina.com/documents/products/5cdatasets/5cdatasets%5Cdatasheet_truSight_cancer.pdf

AIP
ALK
APC
ATM
BAP1
BLM
BMPR1A
BRCA1
BRCA2
BRIP1
BUB1B
CDC73
CDH1
CDK4
CDKN1C
CDKN2A
CEBPA
CEP57
CHEK2
CYLD
DDB2
DICER1
DIS3L2
EGFR
EPCAM
ERCC2
ERCC3
ERCC5
EXT1
EXT2
EZH2
FANCA
FANCB
FANCC
FANCD2
FANCE
FANCF
FANGC
FANCI
FANCL
FANCM
FH
FLCN
GATA2
GPC3
HNF1A

HRAS
KIT
MAX
MEN1
MET
MLH1
MSH2
MSH6
MUTYH
NBN
NF1
NF2
NSD1
PALB2
PHOX2B
PMS1
PMS2
PRF1
PRKAR1A
PTCH1
PTEN
RAD51C
RAD51D
RB1
RECQL4
RET
RHBDF2
RUNX1
SBDS
SDHAF2
SDHB
SDHC
SDHD
SLX4
SMAD4
SMARCB1
STK11
SUFU
TMEM127
TP53
TSC1
TSC2
VHL
WRN
WT1
XPA
XPC

CENTOGENE BC/OC panel (16 genes)

<https://www.centogene.com/centogene>

ATM
BARD1
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CHEK2
MRE11A
MSH6
NBN
PALB2
PTEN
RAD51
RAD51C
STK11
TP53

MYRIAD myRISK Panel (25 genes)

APC
ATM
BARD1
BMPR1A
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CDK4
CDKN2A
CHEK2
EPCAM
MLH1
MSH2
MSH6
MUTYH
NBN
PALB2
PMS2
PTEN
RAD51C
RAD51D
SMAD4
STK11
TP53

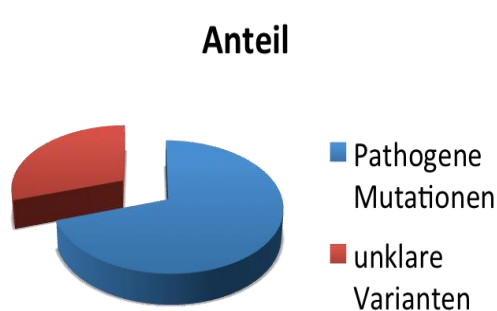
Klassifikation von Genvarianten

(Plon et al., *Human Mutation*, 2008)

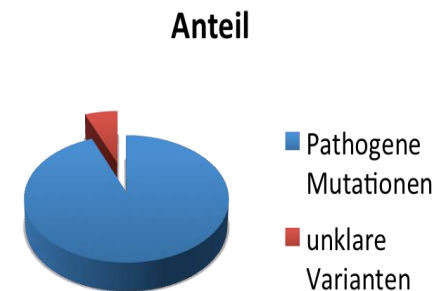
Proposed Classification System for Sequence Variants Identified by Genetic Testing

Class	Description	Probability of being pathogenic	
5	Definitely pathogenic	> 0.99	prophyl. OP, gezielte Therapie
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	

Klassifikation
BRCA1/2



Stand 1995



Stand 2015

Rechtliche Aspekte aktueller Entwicklungen in der molekulargenetischen Tumordiagnostik

Stefan Huster und Rita K. Schmutzler

Medizinrecht 2015

Prof. Dr. Stefan Huster, Lehrstuhl für Öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie, Ruhr-Universität Bochum;

Prof. Dr. Rita K. Schmutzler, Direktorin des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln.

Eine **rechtssichere Lösung** lässt sich daher für **somatische genetische Veränderungen, die Rückschlüsse auf Keimbahnmutationen** zulassen, auf der Grundlage des geltenden Rechts **nicht** konstruieren. Daher wäre es wünschenswert, wenn der **Gesetzgeber die Anwendbarkeit des GenDG auch in diesen Fällen ausdrücklich klarstellen würde**, um dem Schutz der Betroffenen und ihrer Daten Rechnung zu tragen, zumal die einschlägig interessierten Kreise – etwa **Versicherungen** – bereits mit **Wahrscheinlichkeitsinformationen** arbeiten können und keine 100%ige Sicherheit über das Vorliegen einer Keimbahnmutation benötigen.

Bioinformatische Auswertung von Genpanelanalysen



Handelsblatt

DEUTSCHLANDS WIRTSCHAFTS- UND FINANZZEITUNG

G 0253 NR. 165 / PREIS 2,90 €
WOCHENENDE, 28./29./30. AUGUST 2015

Dax	E-Stoxx 50	Dow Jones	S&P 500	Euro/Dollar	Euro/Yen	Brentöl	Gold	Bund 10J.	US Staat
10315.62 +3.18%	3280.78 +3.47%	16654.90 +2.27%	1980.32 +2.05%	1.1243\$ -0.63%	136.10¥ +0.31%	45.46\$ +9.04%	1124.28\$ -0.09%	0.742% +0.038PP	2.188% +0.012PP

Die Goldgräber der Gen-Ära

Durchbruch bei Gentests: Die Preise für die Entschlüsselung des menschlichen Erbguts fallen, der Markt boomt. Das lockt nicht nur Start-ups, sondern auch etablierte Konzerne.

THEMEN DES TAGES

Hoffnungsschimmer für Kiew
Die Ukraine hat den drohenden Staatsbankrott im letzten Moment abgewendet. Die Regierung in Kiew einigte sich mit ihren wichtigsten Geldgebern auf einen Schuldenerlass von 20 Prozent oder umgerechnet rund 3,7 Milliarden Dollar. Seite 12

Chinesen wollen bei Daimler einsteigen
Der Stuttgarter Autokonzern spricht mit seinem chinesischen Joint-Venture-Partner BAIC über eine Beteiligung. Konzernchef Dieter Zetsche will aber nicht...

START-UPS

Wie bei Google

Junge Firmen wie Sophia Genetics treiben die Forschung voran.

Ein typisches Beispiel für die neue Klasse der Genomicsfirmen ist die junge Schweizer Firma Sophia Genetics: „Wir werten die Daten einer Gen-Sequenzierung mit unserem Algorithmus aus und machen sie so nutzbar“, erklärt Mitgründer Jurgi Camblong das Geschäftsmodell des 2011 gegründeten Unternehmens.

Aber die Konkurrenz schläft nicht: „Das ist wie bei Google“, erklärt der junge CEO. „Derjenige gewinnt, der die meisten Daten hat.“ Denn nur so könne der Algorithmus zur Gen-Analyse immer besser werden. Bei Sophia Genetics bringen 20 hauseigenen Spezialisten alle 14 Tage eine überarbeitete Version heraus.

Share Genomic Health

Disruptive Genomic Health

Solche Daten und Datenbanken gehören in die öffentliche Hand!

Almost 40 years ago, WHO commissioned a report on screening from James Maxwell Glover Wilson, then Principal Medical Officer at the Ministry of Health in London, England, and Gunner Jungner, then Chief of the Clinical Chemistry Department of Sahlgren's Hospital in Gothenburg, Sweden. The report¹, published in 1968, was entitled: *Principles and practice of screening for disease* and it has since become a public health classic.



DEUTSCHES
KONSORTIUM

Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs

Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years

Anne Andermann,^a Ingeborg Blancquaert,^b Sylvie Beauchamp^b & Véronique Déry^c

Bulletin of the World Health Organization | April 2008, 86 (4)

Box 2. Synthesis of emerging screening criteria proposed over the past 40 years

- The screening programme should respond to a recognized need.
- The objectives of screening should be defined at the outset.
- There should be a defined target population.
- There should be scientific evidence of screening programme effectiveness.
- The programme should integrate education, testing, clinical services and programme management.
- There should be quality assurance, with mechanisms to minimize potential risks of screening.
- The programme should ensure informed choice, confidentiality and respect for autonomy.
- The programme should promote equity and access to screening for the entire target population.
- Programme evaluation should be planned from the outset.
- The overall benefits of screening should outweigh the harm.

consumers.²⁷ Although genetic services and screening programmes aim to improve the health of the population, there is growing concern that the increasing number of genetic tests becoming available at lower costs could compromise the viability of the health care system. Even though the tests themselves may be inexpensive and suitable for large-scale use, the infrastructure and human resources needed to provide appropriate education, counselling, interventions and follow-up are likely to be far more costly. When it comes to the allocation

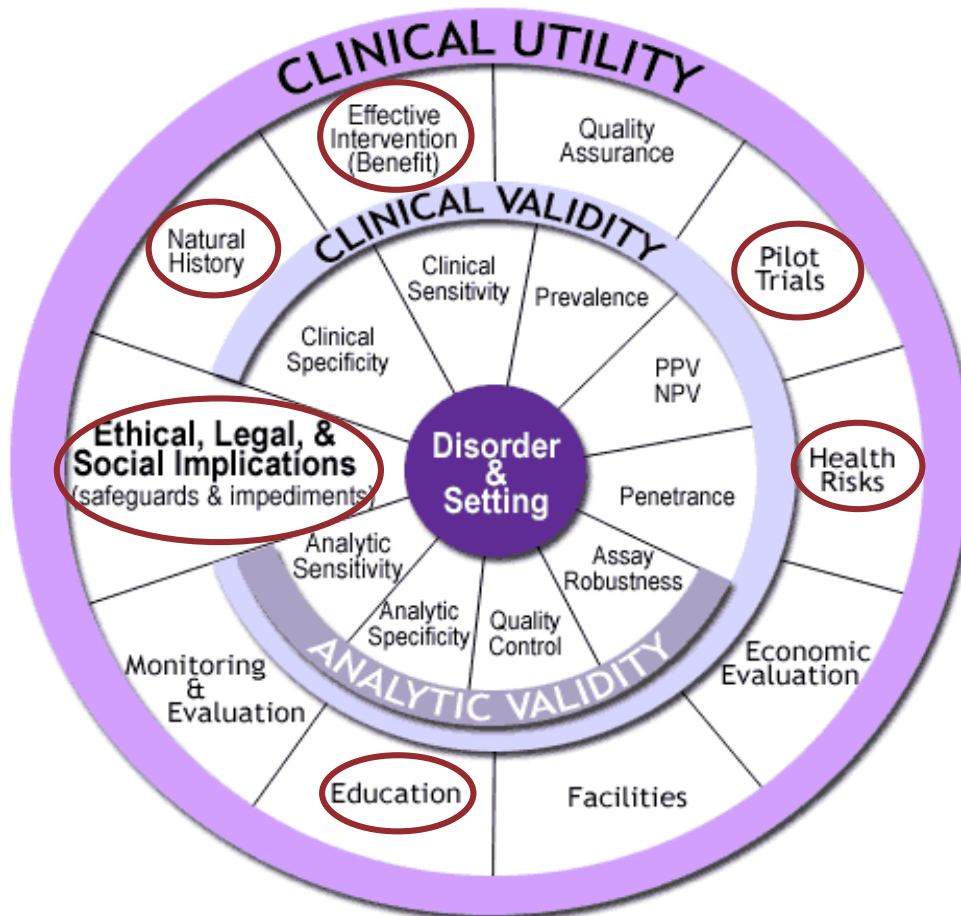
Ultimately, the decisions to develop, implement and continue to fund genetic screening programmes are political.²⁶ On the one hand, governments

Prerequisites for prevention in the genomic era

Office of public health genomics (OPHG) of the CDC, ACCE
Eurogentest, harmonization of genetic testing in Europe



DEUTSCHES
KONSORTIUM
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs



ACCE Model

- Analytic validity ✓
- Clinical validity ✓
- **Clinical utility** ↓
- **Ethical, legal and social implication** ↓

ELSA-Projekte zur risiko-adaptierten Prävention

Titel des Projektes:

„Modellierung der ökonomischen, rechtlichen, ethischen und risikokommunikativen Auswirkungen einer risikoadaptierten Früherkennung beim familiären Mamma-, Ovarial- und Kolonkarzinom“ (More-risk-study)

Förderkennzeichen:

IIA5-2512 FSB 002 (Kapitel 15 01 Titel 544 01)

Leitung:

Prof. Dr. med. Rita K. Schmutzler



Systemmedizin, komplexe Erkrankungen, Mammakarzinom, Priorisierung, risiko-adjustierte Prävention, Krankheitsbegriff



Leitung:

Prof. Dr. Peter Dabrock



Implementierung risiko-adaptierter Präventionsmaßnahmen



Bundesministerium
für Gesundheit



Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.



DKG
KREBSGESELLSCHAFT



ADT
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.

Nationaler Krebsplan

Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen

1.4 Querschnittsthema: "Risikoadaptierte Krebsfrüherkennung"

Zielesprecherin: Frau Prof. Dr. Rita Schmutzler, Klinikum Universität Köln, Universitäts-Frauenklinik; Deutsche Krebshilfe

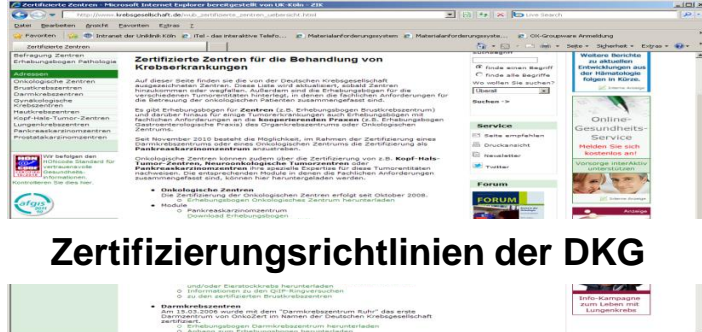
www.bundesgesundheitsministerium.de

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

AWMF-Register-Nummer: 032 - 0450L

Kurzversion 3.0

Juli 2012



Zertifizierungsrichtlinien der DKG

The screenshot shows a webpage with the following content:

- Zertifizierte Zentren - Prozess (Internat) Experten bereitet sich vor**
- Zertifizierte Zentren für die Behandlung von Krebserkrankungen**
- Zertifizierte Zentren für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms**
- Zertifizierte Zentren für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms**
- Zertifizierte Zentren für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms**

i.V. Verträge nach § 140a
QM: Doku, QI, Transparenz

RiskAp Initiative, gefördert vom BMG 2015*



DEUTSCHES
KONSORTIUM
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs

- Rahmenplan für risiko-adaptierte präventive Maßnahmen auf der Metaebene
- Basis: Zielepapier des Natl. Krebsplans
- **Themen:** Identifikation von Risikofaktoren und Risikopersonen, Risikokommunikation, Voraussetzungen für das Angebot risiko-adaptierter Prävention (EBM, ELSA)
- Intern. und interdisziplinäre Expertengruppe
- Assoziiert an aktuelle EU-Initiativen

*PI: Rita Schmutzler and Christiane Woopen, CERES (center for ethics, rights, economics, and social sciences of health at the University of Cologne)

Einbettung in Programme auf EU-Ebene



Mission statement

Cancon aims to contribute in different ways to reducing the cancer burden in the EU: it will help raise cancer survival and reduce cancer mortality by:

- Improving the quality of cancer care among member states;
- Improving the quality of life of cancer patients and survivors with proposals on survivorship;
- Ensuring reintegration and palliative care and a decrease in inequalities at various levels of the cancer control field.

These key elements will be combined with other relevant aspects of cancer control to create a European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control.



Conference

Putting **Science** into **Standards**:
evidence-based **quality assurance**
– an example for **breast cancer**

Hosted by EARTO, CEN/CENELEC
and the EC-JRC

JRC Ispra • Italy • 20-21 October 2015



Aktionsplan

Handlungsfelder	Ziele
Verstetigung und Vernetzung „ quaternary care centers “ für familiäre Tumorerkrankungen	Standards in Beratung, Genanalyse, klinischer Interpretation und Präventionsangebot
Etablierung familiärer Krebsregister inkl. genetischer Daten (Voraussetzung zur Interpretation genetischer Befunde)	Evidenz-basierte präventive Maßnahmen (prospektive Kohorten)
Edukationsmaßnahmen zur Verbesserung der genetischen und präventiven „ literacy “ von Ärzte und Ratsuchenden	Quaternäre Prevention: <ul style="list-style-type: none">- Vermeidung von Überprävention,- Sicherstellung präferenz-sensitiver Entscheidungsfindung
Definition von Rechte und Pflichten für die Inanspruchnahme risiko-adaptierter präventiver Maßnahmen	Verteilungsrechtigkeit in der Prävention

Vielen Dank an..



**DEUTSCHES
KONSORTIUM**
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs

Deutsches Konsortium



ceres

cologne center for
ethics, rights, economics, and social sciences
of health

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

Deutsche Krebshilfe



EU Horizon2020



The BRCA-Network

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



**DEUTSCHES
KONSORTIUM**
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs

