

# Statement

von

## Univ. Prof. Dr. med. Rita Schmutzler

- *Direktorin, Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Uniklinik Köln  
([www.familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de/](http://www.familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de/))*
- *Koordinatorin, Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
([www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/](http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/)) gefördert durch die Deutsche  
Krebshilfe*

anlässlich

der Pressekonferenz

**„Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs – was nun?“  
Ersatzkassen weiten Angebot für Beratung  
und Risikobestimmung aus**

am 21. August 2015

im Tagungszentrum im Haus der Bundespressekonferenz,  
Schiffbauerdamm 40/Ecke Reinhardtstraße 55,  
10117 Berlin

(Es gilt das gesprochene Wort.)

# Die Genomforschung eröffnet neue Möglichkeiten der risikoadaptierten Prävention und gen-getriebener, zielgerichteter Therapien und erfordert neue Versorgungsstrukturen

## Zur Historie

Nach der Entdeckung der Risikogene *BRCA1* und *BRCA2* in den Jahren 1994 und 1995 wurde 1996 mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, bestehend aus mittlerweile 15 interdisziplinären universitären Zentren, gegründet. Genveränderungen (Mutationen) in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* sind für rund fünf Prozent der Brust- und Eierstockkrebserkrankungen ursächlich. Primäres Ziel des Konsortiums war zunächst die Einbettung der Genanalyse in ein umfassendes Beratungs- und Betreuungskonzept. Nach zehnjähriger Arbeit und der Erfassung tausender Risikofamilien konnte das Konsortium im Jahr 2005 evidenzbasierte Daten zu den Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung, zum nicht-direktiven Beratungskonzept und zur Effektivität der präventiven Maßnahmen vorlegen, die zu einer Übernahme der Maßnahmen durch die Kostenträger im Rahmen von Selektivverträgen nach § 140a führten. In jüngster Zeit konnten jedoch neue und bahnbrechende Erkenntnisse gewonnen werden, deren Translation in die klinische Versorgung eine Erweiterung der Versorgung über die Etablierung neuer Konzepte und neuer Strukturen erfordert.

## Neue Entwicklungen

Epidemiologische Daten legten seit Längerem nahe, dass nicht nur die fünf Prozent *BRCA1/2*-assoziiierter Tumoren, sondern rund 25 Prozent (!) aller Brust- und Eierstockkrebserkrankungen auf genetische Risikofaktoren zurückzuführen sind bzw. genetische Risikofaktoren zumindest mitverantwortlich für die Tumorentstehung sind<sup>1</sup>. Während über zwei Jahrzehnte hinweg jedoch keine weiteren Risikogene identifiziert werden konnten, sind wir gerade in eine zweite Ära der Genentdeckung eingetreten. Diese neue Entwicklung ist bedingt durch rasante technische Fortschritte auf dem Gebiet der genomweiten Analysen mittels Hochdurchsatz-Plattformen. Dabei stellte die Identifikation des Risikogens *RAD51C* durch das Deutsche Konsortium ein Paradebeispiel für die Existenz weiterer Risikogene dar<sup>2</sup>. Das Konsortium ist in alle relevanten und aktuellen Forschungsprojekte zum Nachweis neuer Risikogene auf internationaler Ebene eingebunden<sup>3-7</sup> und hat aufgrund neuester Ergebnisse Anfang 2015 das **TruRisk®** Genpanel eingeführt, das bereits 34 Gene umfasst. Das Panel wird ständig aktualisiert und stets an den aktuellen Forschungsstand angepasst. Durch diese neuen Erkenntnisse zu den genetischen Ursachen von Brust- und Eierstockkrebs ist ein massiver Translationsdruck zur Umsetzung und Nutzbarmachung der neuesten Forschungsergebnisse für die klinische Versorgung entstanden. Dieser wird verstärkt durch die mediale

Aufmerksamkeit und die großen Erwartungen seitens der Betroffenen wie auch der Ärzteschaft in eine zielgerichtete/risiko-adaptierte und damit potentiell effektivere Prävention wie auch Therapie von Tumorerkrankungen. Als Beispiel hat Frau Elsner bereits das Outing von Angelina Jolie genannt, welches mittlerweile als Jolie-Effekt<sup>8</sup> in die Fachwelt eingegangen ist, und wie bereits erwähnt zu einem deutlichen und anhaltenden Anstieg der Nachfrage nach genetischer Testung geführt hat.

Darüber hinaus konnte kürzlich erstmals eine zielgerichtete Therapie für die *BRCA1/2* Tumoren in die Klinik eingeführt werden (Lynparza im Juni 2015)<sup>9,10</sup>. Eine weitere Herausforderung stellt hierbei die Tatsache dar, dass *BRCA1/2* Mutationen nicht nur als Keimbahnmutationen, sondern auch als primär somatische Mutationen, begrenzt auf Tumorgewebe auftreten können. Dies hat anlässlich der aktuellen Markteinführung von Lynparza dazu geführt, dass Tumoranalysen seitens einer Vielzahl von Anbietern propagiert werden, die keine Erfahrung in der Bewertung von *BRCA1/2* Mutationen vorzuweisen haben und somit Über- wie Untertherapien auf der Basis inkorrektur Bewertungen erwartbar sind. Noch wichtiger wiegt, dass nur unzulängliche Daten zur Wirksamkeit des Präparates bei rein somatischen Mutationen vorliegen.

Diese atemberaubenden Entwicklungen kontrastieren jedoch mit einer Vielzahl von Unzulänglichkeiten bzw. Erkenntnisrückständen seitens der klinischen Implementierung:

1. Allen voran bedarf es dringlich einer Verbesserung der genetischen Kenntnisse (**genetic literacy**) in der breiten Ärzteschaft, um einen verantwortungsvollen und patientenorientierten Umgang mit den Möglichkeiten der prädiktiven und diagnostischen genetischen Analyse sicher zu stellen. Dies impliziert auch die Fähigkeit zur kritischen Bewertung kommerzieller Gentests, die die Gefahr bergen, sich als neue Form von Blockbustern im Diagnosebereich ohne erkennbaren klinischen Nutzen bzw. sogar zum Schaden der Betroffenen zu etablieren. Durch die Qualifizierung der Ärzte soll sichergestellt werden, dass die zukünftig zu erwartende Steigerung des Wunsches nach bzw. der Inanspruchnahme prädiktiver und diagnostischer Genuntersuchung auf breites Wissen und Kompetenz bei den Leistungserbringern stößt und die bereits jetzt bestehende Unterversorgung an beratungskompetenten Ärzten kompensiert wird.
2. Dem Problem der zunehmenden Komplexität der genetischen Ursachen und der Herausforderungen bei der Bewertung von Mutationen im Rahmen der neuen Genpanelanalysen soll mit der Neugründung interdisziplinär zusammengesetzter **Gendiagnoseboards**, bestehend aus Onkologen, Humangenetikern und Pathologen begegnet werden, die eine bestmögliche und auf aktuellem Wissensstand beruhende Genbefundung garantieren werden.

3. Da der *BRCA1/2* Gendiagnostik mit der Einführung von Lynparza erstmals eine therapeutische Bedeutung zukommt, ist ein enger Zusammenschluss zwischen Diagnostiker und Therapeuten erforderlich, der in **Kooperationsverträgen zwischen Konsortialzentren mit ausgewählten zertifizierten Brustzentren und Gynäkologischen Krebszentren** abgebildet wird. Hierbei wird die Aufklärung zur diagnostischen Genuntersuchung im Rahmen einer engen sektorenübergreifenden Zusammenarbeit zum Primärbehandler verlagert. Voraus ging ein erstes und erfolgreiches Pilotprojekt zwischen dem Zentrum Köln und dem Huysenstift Essen. Begleitend ist ebenfalls eine enge Zusammenarbeit der Kooperationspartner zur Erfassung der Langzeitverläufe unter Lynparza im Rahmen einer Registerstudie angeschoben worden.

Zusammenfassend stellen die anvisierten neuen Strukturen und Prozesse eine hervorragende, und auch auf EU-Ebene, einzigartige Chance dar, die neuen und brennenden Herausforderungen in der prädiktiven und diagnostischen Genuntersuchung aufzugreifen und in ein innovatives Konzept der transparenten, sektorenübergreifenden und evidenz-getriebenen Kooperation zwischen Leistungserbringer und Kostenträgern einzubetten. Auf diese Weise kann die Gendiagnostik in ein nutzenorientiertes Gesundheitsversorgungskonzept (value-based health care) mit Signalwirkung für weitere Tumorentitäten eingebettet werden.

#### Zitierte Literatur

<sup>1</sup> Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. [Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland.](#) N Engl J Med. 343:78-852, 2000

<sup>2</sup> Meindl A, ... Schmutzler RK, Hanenberg H. [Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene.](#) Nat Genet. 2010 42:410-414, 2010

<sup>3</sup> Michailidou K, ... Schmutzler RK, ... Easton DF. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. Nat Genet. 47:373-80, 2015

<sup>4</sup> Kuchenbaecker KB... Schmutzler RK, Chenevix-Trench G; Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. Nat Genet. 47:164-71, 2015

<sup>5</sup> Garcia-Closas M, .....Schmutzler RK, ...Kraft P. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. Nat Genet. 45:392-8, 2013

<sup>6</sup> Michailidou K, ... Schmutzler RK, .. Easton DF. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. Nat Genet. 2013 Apr;45(4):353-61, 361e1-2. doi: 10.1038/ng.2563.

<sup>7</sup> Ghoussaini M, ... Schmutzler RK, ...Easton DF. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. Nat Genet. 2012 44:312-318, 2012

<sup>8</sup> Evans DG, Barwell J, Eccles DM, et al. [The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services.](#) Breast Cancer Res. 16:442, 2014

<sup>9</sup> Audeh MW, K, Schmutzler RK, et al. [Oral poly\(ADP-ribose\) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial.](#) Lancet. 2010 376:245-51. 2010

<sup>10</sup> Tutt A, .. Schmutzler RK, Wardley A, et al. [Oral poly\(ADP-ribose\) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial.](#) Lancet. 2010 376:235-44, 2010