

## Testung auf erblichen Brust- oder Eierstockkrebs (HBOC-Syndrom) - Bedeutung für Praxis und Patientenbehandlung

Einsatz der *BRACAnalysis*<sup>®</sup> für Ihr medizinisches  
und chirurgisches Behandlungs-Management

# Vorteile der BRCA Testung

## FÜR IHRE PATIENTIN

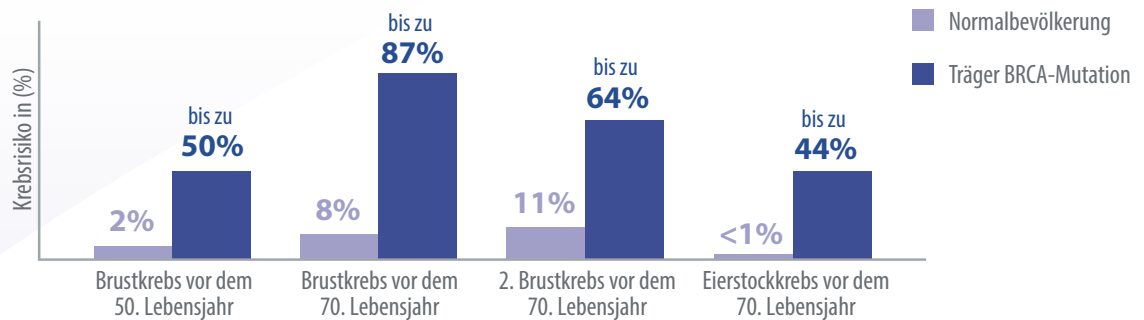
- Ermöglicht der Patientin bewusste Entscheidungen zu möglicher Vorsorge, vorbeugenden Massnahmen und Eingriffen zu treffen
- Vermittelt Familien entscheidendes Wissen um ererbte Risiken

## FÜR IHRE PRAXIS

- Individuelle Behandlungspläne für Ihre Patientinnen
- Umsetzung der Empfehlungen Internationaler Medizinischer Gesellschaften<sup>1-5</sup>

## ERHÖHTES RISIKO EINER PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN KREBSERKRANKUNG<sup>†</sup>

*Mutationen erhöhen deutlich das Risiko der Entstehung von Krebs*



† Literatur und ergänzende Daten zu Risikofaktoren und zur medizinischen Behandlung finden Sie unter: [www.myriadpro.com/references](http://www.myriadpro.com/references)

### UNTER BRUSTKREBSPATIENTEN:

entschieden sich 76 % der Frauen für einen BRCA-Test, bei 79 % dieser Frauen beeinflusste das Ergebnis des Gentests die Entscheidung über operative Eingriffe.<sup>6</sup>

## ACHTEN SIE AUF WARNHINWEISE IN DER PERSÖNLICHEN ODER FAMILIÄREN ANAMNESE IHRER PATIENTEN\*

- Eierstockkrebs
- Diagnose von Brustkrebs vor dem 50. Lebensjahr
- Zwei primäre Brustkrebskrankungen bei der gleichen Person
- Zwei Personen mit Brustkrebs im gleichen Arm der Familie
- Männlicher Brustkrebs
- „Triple-negativer“ Brustkrebs
- Pankreaskrebs mit weiterem HBOC-bedingtem Krebs \*\*
- Jüdisch-aschkenasische Herkunft mit HBOC-bedingtem Krebs \*\*
- Bereits identifizierte BRCA-Mutation in der Familie

### MEDIZINISCHE NOTWENDIGKEIT

Es werden nur etwa 10 % der Träger von BRCA-Mutationen identifiziert.<sup>7</sup>

\* Die Bewertungskriterien basieren auf den Richtlinien medizinischer Gesellschaften. Sehen Sie auch unter: [www.myriadpro.com/guidelines](http://www.myriadpro.com/guidelines).

\*\* Zu den HBOC-bedingten Krebsarten gehören unter anderem Brustkrebs, Eierstockkrebs und Pankreaskrebs.

# Bedeutung der Testergebnisse

## MÖGLICHE ERGEBNISSE DER BRACAnalysis®-TESTUNG - WAS BEDEUTEN DIESE FÜR DIE WEITERE BEHANDLUNG ?

### AUSSAGEKRAFT DES POSITIVEN ERGEBNISSES

#### POSITIV FÜR EINE ERKRANKUNGS-RELEVANTE MUTATION



#### DIAGNOSE DES HBOC-SYNDROMS: ERHÖHTES KREBSRISIKO

Richten Sie sich nach den Empfehlungen zur Behandlung von Mutationsträgern.

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und die European Society for Medical Oncology (ESMO) sind zwei der vielen Organisationen, die Empfehlungen zur medizinischen Behandlung von BRCA-Mutationsträgern publiziert haben; diese beinhalten:

• *Intensive Überwachung bereits ab dem 20. Lebensjahr einschliesslich Brust-MRT*

• *Vorbeugende medikamentöse Therapie*

• *OP zur Risikominderung*

### BEDEUTUNG DES NEGATIVEN ERGEBNISSES

#### KEINE KRANKHEITSRELEVANTE MUTATION ERKANNT



Bereits in der Familie identifizierte Mutation



#### KEIN ERHÖHTES KREBSRISIKO

Behandlung entsprechend den Vorsorgeempfehlungen für die Allgemeinbevölkerung

Bisher keine in der Familie identifizierte Mutation



#### WAHRSCHEINLICHKEIT DES HBOC-SYNDROMS SIGNIFIKANT REDUZIERT

Behandlung entsprechend negativem Testergebnis und der persönlichen/familiären Krebsvorgeschichte

Das NCCN und die ESMO sind zwei der vielen Organisationen, die Empfehlungen zur medizinischen Behandlung derartiger Patienten publiziert haben.

### ERFAHRUNG IST DER SCHLÜSSEL

#### GENETISCHE VARIANTE MIT UNKLARER BEDEUTUNG (VUS)



#### BEHANDLUNG ENTSPRECHEND DER PERSÖNLICHEN/FAMILIÄREN KREBSVORGESCHICHTE

#### DEFINITION GENETISCHE VARIANTE MIT UNKLARER BEDEUTUNG (VUS)

Eine VUS ist eine Variation der DNA-Sequenz, bei der noch unklar ist, ob sie das Risiko für Brust- oder Eierstockkrebs beeinflusst.

#### BEHANDLUNG DER PATIENTEN

Die Behandlung richtet sich nach der persönlichen bzw. familiären Krebsvorgeschichte der Patienten.

#### NEUKLASSIFIZIERUNG EINER VARIANTE

Wenn es aufgrund neuer Daten möglich ist, eine bislang unklare Variante als harmlos oder schädlich zu klassifizieren, sendet Myriad den Ärzten der betroffenen Patienten einen aktualisierten Bericht.

Myriad hat die weltweit geringste Rate an VUS mit < 3 % VUS für *BRCA1*-/*BRCA2*-Mutationen.<sup>7</sup>

## KLINISCHE RICHTLINIEN HELFEN, DEN SPEZIFISCHEN BEDÜRFNISSEN BRCA-POSITIVER PATIENTEN BEZÜGLICH VORSORGE UND OPERATION GERECHT ZU WERDEN

- Nach NCCN stellt die (auch vermutete) genetische Veranlagung für Brustkrebs eine relative Kontraindikation gegen brusterhaltenden Therapie mit nachfolgender Radiatio dar.<sup>8</sup>
- Bei einer brusterhaltenden Therapie kann das höhere Risiko eines ipsi-lateralen Rezidivs bzw. eines kontra-lateralen Zweittumors bestehen bleiben.
- Vor einer Strahlentherapie sollte eine prophylaktische bilaterale Mastektomie zur Risikosenkung erwogen werden.
- Die Richtlinien des NCCN, der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und der ESMO enthalten spezifische Empfehlungen zur Früherkennung bei HBOC-Patientinnen.<sup>1,2,4</sup>

	Verfahren	Beginn im Alter von	Häufigkeit
Brustkrebs Früherkennung	Selbstuntersuchung der Brust	18 Jahre	monatlich
	Klinische Untersuchung der Brust	25 Jahre	zweimal pro Jahr
	Mammografie	25 Jahre	jährlich
	MRT	25 Jahre	jährlich
Überwachung auf Eierstockkrebs <sup>a</sup>	Untersuchung des Unterleibs	30 Jahre, Patientinnen, die sich gegen RRBSO entscheiden	zweimal pro Jahr
	TVUS und CA-125 <sup>b</sup>	30 Jahre, Patientinnen, die sich gegen RRBSO entscheiden	zweimal pro Jahr

a. Die NCCN-Richtlinien empfehlen zur Risikoreduktion eine Salpingo-Oophorectomie (RRBSO), idealerweise im Alter von 35 bis 40 Jahren nach Abschluss der Familienplanung oder im Einzelfall abhängig von dem Alter, in dem in der Familie erstmals Eierstockkrebs auftrat.

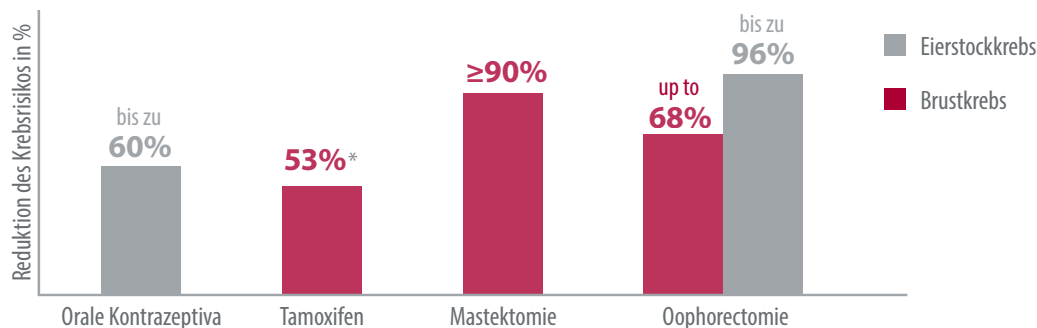
b. Die NCCN-Richtlinien empfehlen Patientinnen, die sich nicht für eine RRBSO entscheiden, ab dem 30. Lebensjahr bzw. fünf bis zehn Jahre vor der ersten Diagnose von Eierstockkrebs in der Familie, alle sechs Monate eine begleitende transvaginale Ultraschall-(TVUS)-Untersuchung und eine Prüfung auf das Krebsantigen 125 (CA-125).

“ Der Test und die Operation waren bei Weitem die beste Entscheidung, die ich je getroffen habe. Ich hatte das Gefühl, dass ich in einer Kristallkugel meine mögliche Zukunft sah, und konnte so Entscheidungen treffen, als ich noch gesund war. ”

- Stefanie B.

## BEHANDLUNGSMETHODEN REDUZIEREN DAS RISIKO DEUTLICH<sup>†</sup>

Senkung des Risikos für erblich bedingten Krebs durch bewährte medikamentöse Behandlung



\* Bei kontra-lateralem Brustkrebs.

† Literatur und ergänzende Daten zu Risikofaktoren und zur medizinischen Behandlung finden Sie unter [www.myriadpro.com/references](http://www.myriadpro.com/references)

“ Ich brauchte sieben Jahre, bis ich mich auf BRCA-Mutationen testen ließ. Danach benötigte ich nicht einmal vier Monate für alle prophylaktischen Operationen, damit ich kein Opfer des Krebses werde. ”

- Jodi V.

# Bewertung des HBOC-Risikos anhand eines bewährten vierstufigen Protokolls

- 1 SCREENING**
  - Ermittlung der persönlichen und familiären Krebsvorgeschichte jedes Patienten (mit jeweiligem Diagnose-Alter)
  - Jährliche Aktualisierung der Informationen
- 2 BEWERTUNG**
  - Prüfung auf Warnhinweise
  - Besprechung einer möglichen BRCA-Testung mit des Patienten
- 3 DIAGNOSE**
  - Anforderung einer BRCA-Testung mit Hilfe des speziellen Myriad Untersuchungs-Kits
  - Interpretation der Ergebnisse und Risikobewertung
- 4 BEHANDLUNG**
  - Aufstellung des medizinischen Behandlungsplans entsprechend klinischer Richtlinien und Empfehlungen

---

## Durch die Unterstützung von Myriad ist das einfach

### Medizinische Unterstützung

Myriad bietet ein Team hoch qualifizierter erfahrener medizinischer Spezialisten, die Ihnen per Telefon, E-Mail und persönlich zur Verfügung stehen.

### Praxissupport

Unsere Mitarbeitenden helfen Ihnen kooperierende medizinische Einrichtungen zu finden, die auf die spezielle Myriad Technologie zugreifen können und unterstützen Sie bei der Einführung und Anwendung molekularer Tests in Ihrer klinischen Praxis.

### Fachgesellschaften empfehlen molekulare Testung auf HBOC-Syndrom

Fachgesellschaft	Website URL
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Bewertung des genetischen/familiären Risikos: Brust- und Eierstockkrebs <sup>1</sup>	<a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf">www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf</a> (Anmeldung erforderlich)
European Society for Medical Oncology (ESMO) <sup>2</sup> BRCA bei Brustkrebs	<a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi31.full">http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi31.full</a>
European Society for Medical Oncology (ESMO) <sup>3</sup> primärer Brustkrebs	<a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi12.full">http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi12.full</a>
American Society of Clinical Oncology (ASCO) <sup>4,5</sup>	<a href="http://www.cancer.net/cancer-types/hereditary-breast-and-ovarian-cancer">http://www.cancer.net/cancer-types/hereditary-breast-and-ovarian-cancer</a>

## Technische Informationen

Der BRACAnalysis®-Test ist ein molekularer Diagnosetest auf das Syndrom für erblich bedingten Brust- und Eierstockkrebs (HBOC-Syndrom) und Krebsarten, die mit Mutationen der Gene *BRCA1* und *BRCA2* zusammenhängen. Bei dem genetischen Test wird sowohl eine vollständige Sequenzierung der beiden Gene durchgeführt als auch nach grossen Genumlagerungen gesucht.

**Sequenzierung:** Die Mehrzahl der Mutationen an den Genen *BRCA1* und *BRCA2* werden durch Sequenzierung detektiert, die als führender Standard in der Molekular Diagnostik gilt<sup>9</sup>. Die Myriad Technologie nutzt das für diesen Einsatz hoch-validierte Sanger-Sequenzierungsverfahren.

- *BRCA1* liegt auf dem Chromosom 17q21 und besteht aus 5'400 Basenpaaren in 22 codierenden Exons. Die vollständige Sequenzierung erfolgt vorwärts- und rückwärts gerichtet für alle codierenden Exons sowie für 750 benachbarte Basenpaare nicht codierender Introns. Die nicht codierenden Exons 1 und 4 werden nicht analysiert. Der Wildtyp des *BRCA1* Gens codiert ein Protein mit 1'863 Aminosäuren.
- *BRCA2* liegt auf dem Chromosom 13q12.3 und besteht aus 10'200 Basenpaaren in 26 codierenden Exons. Die vollständige Sequenzierung erfolgt vorwärts- und rückwärts gerichtet für alle codierenden Exons sowie für 900 benachbarte Basenpaare nicht codierender Introns. Das nicht codierende Exon 1 wird nicht analysiert. Der Wildtyp des Gens *BRCA2* codiert ein Protein mit 3'418 Aminosäuren.

**Grosse Genumlagerungen:** Etwa 10 % aller Mutationen bei Hochrisikopatienten (mit einem über 30%igen Risiko einer krankheitrelevanten Mutation) und 7 % der Patienten mit niedrigerem Risiko weisen eine grosse Genumlagerung des Gens *BRCA1* oder *BRCA2* auf (Literatur: Judkins<sup>10</sup>). Grosse strukturelle Genumlagerungen (Löschungen, Duplikationen usw.) sind in der Regel durch Sequenzierungsverfahren nicht erkennbar. Die Myriad Technologie nutzt zur Erkennung grosser Genumlagerungen die Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), ein sehr robustes und zuverlässiges Verfahren. Mit dem MLPA-Verfahren erkannte Mutationen werden durch eine quantitative Multiplex-PCR-Sequenzierung oder ein CGH-Mikroarray bestätigt.

### TESTANGEBOTE

**BRACAnalysis®-Test:** Sequenzierung und Analyse auf grosse Genumlagerungen der Gene *BRCA1* und *BRCA2*. Dieser Test ist für Personen vorgesehen, bei denen keine bekannten Genmutationen in der Familie vorliegen.

**Single Site BRACAnalysis®-Test:** Dieser Test ist für Personen vorgesehen, die bereits wissen, dass es in ihrer Familie eine Mutation der Gene *BRCA1* oder *BRCA2* gibt. Vor dem Test wird eine Kopie der Testergebnisse benötigt (bzw. die Bezeichnung der Genmutation) von Familienmitgliedern, die positiv getestet wurden.

**Multisite-3-BRACAnalysis®-Test:** Dieser Test prüft Personen mit jüdisch-ashkenasischer Herkunft (aus Mittel- und Osteuropa) auf die drei häufigsten Mutationen der Gene *BRCA1* und *BRCA2*. Diese drei Mutationen (*BRCA1*: 187delAG, 538insC und *BRCA1*: 617delT) treten bei bis zu 2,5 % der Personen jüdisch-ashkenasischer Herkunft auf. Wenn eine Person jüdisch-ashkenasischer Herkunft für die drei häufigsten Mutationen negativ getestet wird und in der Familie signifikante Krebsvorerkrankungen vorhanden sind, sollte ein vollständiger BRACAnalysis®-Test erwogen werden.

## Literaturhinweise

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2011 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Siehe dazu [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
2. Balmaña J, et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011;22 (suppl 6): vi31-vi34.
3. Aebi S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. (2011;22(suppl 6): vi12-vi24.
4. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. JCO. 2003;21(12):2397-406.
5. Robson M, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. Journal Clinical Oncology. 2010;28(5):893-901.
6. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, et al. Utilization of BRCA1/BRCA2 mutation testing in newly diagnosed breast cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:1003-1007.
7. Data on file. Myriad Genetics.
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): breast cancer. Version 1.2012. National Comprehensive
9. Eng C, et al. Interpreting epidemiological research: blinded comparison of methods used to estimate the prevalence of inherited mutations in BRCA1. JMG. 2001;38:824-833.
10. Judkins T, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. Cancer. 2012; Apr 27. doi: 10.1002/cncr.27556. [Epub vor dem Druck]

## BRACAnalysis®

Test auf das HBOC-Syndrom  
(erblich bedingter Brust- und Eierstockkrebs)



MYRIAD®

Myriad Genetics GmbH  
Leutschenbachstrasse 95  
8050 Zürich  
Schweiz  
[www.myriad.com](http://www.myriad.com)  
[www.myriad.ch](http://www.myriad.ch)