

SONDERDRUCK

wiener klinische wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

**EMPFEHLUNG DER ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR
GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE ÖSTERREICH ZUR
GENETISCHEN TESTUNG VON PATIENTINNEN MIT
OVARIALKARZINOM**

Die englische Originalfassung dieses Beitrages ist in der
Wien Klin Wochenschr (2015) 128 erschienen
DOI 10.1007/s00508-015-0814-7

IMPRESSUM

Medieninhaber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, Tel.: 01/330 24 15-0, Fax: 01/330 24 26-260, Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Druck:** Friedrich VDV, Vereinigte Druckereien- und Verlags-GmbH & CO KG, 4020 Linz; **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2015 Springer-Verlag/Wien. Springer Medizin ist Teil von Springer Science + Business Media, springer.at.

Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie Österreich zur genetischen Testung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Christian Marth · Michael Hubalek · Edgar Petru · Stephan Polterauer · Alexander Reinthaller · Christian Schauer · Tonja Scholl-Firon · Christian F. Singer · Johannes Zschocke · Alain G. Zeimet

Die englische Originalfassung dieses Beitrages ist in der Wien Klin Wochenschr (2015) 128: DOI 10.1007/s00508-015-0814-7 erschienen.

Zusammenfassung In Österreich erkranken jedes Jahr etwa 700 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Etwa 15% der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom sind Träger einer Keimbahnmutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen. Aufgrund des häufig gemeinsamen Vorkommens von Mamma- und Ovarialkarzinomen spricht man vom „hereditären Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom“ (HBOC). Etwa 25–55% dieser familiären Erkrankungen werden Keimbahnmutationen des *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gens zugeschrieben, etwa 5–10%

anderen bekannten Tumordispositionssyndromen. Die verbleibenden Erkrankungen werden durch bisher nicht bekannte Gene erklärt. *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen werden autosomal-dominant mit hoher Penetranz vererbt. Physiologischerweise kodieren *BRCA1* bzw. *BRCA2* für sogenannte Tumorsuppressorproteine. Funktionelle Mutationen dieser Gene führen zum Ausfall des Allels. Ein Ausfall auch des zweiten Allels führt zum Verlust der entsprechenden Proteine und erleichtert die maligne Transformation.

Eine genetische Testung und Bestimmung einer Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* soll allen Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom angeboten werden. Durch den Nachweis von Mutationen im Bereich sogenannter Krebs susceptibility gene (wie *BRCA1* und *BRCA2*) können bei Patientinnen mit manifestem Ovarialkarzinom neue, innovative Therapien eingesetzt werden. Durch die vorliegende Empfehlung soll die genetische Testung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom einheitlich definiert werden.

Schlüsselwörter Ovarialkarzinom · *BRCA1* · *BRCA2* · Mutation · PARP

AGO Austria recommendations for genetic testing of patients with ovarian cancer

Abstract In Austria 700 women are diagnosed every year with ovarian carcinoma. Approximately 15% of the patients with epithelial ovarian cancer have a germline mutation in the *BRCA1* or *BRCA2* genes. The increased incidence of breast and/or ovarian cancer in genetically related family members has given rise to the term “hereditary breast and ovarian cancer syndrome” (HBOC). Some 25% to 55% of these in-family diseases are attributed to germline mutations of *BRCA1* or *BRCA2*, and approximately 5% to 10% to other known

C. Marth, MD PhD (✉) · M. Hubalek, MD PhD · A. G. Zeimet, MD PhD
Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
E-Mail: christian.marth@uki.at

E. Petru, MD PhD
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

S. Polterauer, MD PhD · A. Reinthaller, MD PhD · C. F. Singer, MD PhD
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

C. Schauer, MD
Abteilung für Gynäkologie, Krankenhaus, Barmherzigen Brüder, Wien, Österreich

T. Scholl-Firon, MD
Gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilung, Wilhelminenspital, Wien, Österreich

J. Zschocke, MD PhD
Sektion für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

tumor predisposition syndromes. The remaining persons may carry mutations in as yet unidentified genes. HBOC caused by *BRCA1* and *BRCA2* mutations is an autosomal dominant disorder with high penetrance. *BRCA1* and *BRCA2* encode for so-called tumor-suppressor proteins. Inherited functional mutations of these genes cause loss of function of the respective allele. Loss of function of the second allele causes complete loss of the corresponding protein and facilitates the development of a malignancy.

The AGO recommends that testing for a germline mutation in *BRCA1* or *BRCA2* should be offered to all patients with epithelial ovarian cancer. When mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, or other cancer-susceptibility genes have been identified, patients with ovarian carcinoma can be treated with new, innovative therapies. This recommendation is intended as a standard guideline for genetic testing of patients with an ovarian carcinoma.

Keywords Ovarian cancer · *BRCA1* · *BRCA2* · mutation · PARP

Mammakarzinom und Ovarialkarzinom

Die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat in einer Leitlinie vom Mai 2011 zur Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Hochrisiko-Patientinnen Stellung genommen. Aus diesen Empfehlungen wurde die Indikation zur molekulargenetischen Analyse von *BRCA1* und *BRCA2* definiert [1]:

Indikationen zur molekulargenetischen Analyse von *BRCA1* und *BRCA2*

2 Brustkrebsfälle vor dem 50. Lebensjahr
3 Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr
1 Brustkrebsfall vor dem 35. Lebensjahr
1 Brustkrebsfall vor dem 50. Lebensjahr und 1 Eierstockkrebsfall jeglichen Alters
2 Eierstockkrebsfälle jeglichen Alters
Männlicher und weiblicher Brustkrebs jeglichen Alters

Dies stellt weiterhin die gültige Grundlage für das Angebot einer genetischen Testung dar und erfüllt auch die Kriterien für die Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung.

In Tirol wurde im Rahmen der Empfehlungen des Tiroler Arbeitskreises für klinische Onkologie die deutsche S3 Leitlinie übernommen [2].

Empfehlungen des TAKO

Nur eine betroffene Person in einer Familie

Brustkrebs mit Erstmanifestation bis zum Alter von 35 Jahren
Beidseitiger Brustkrebs mit Erstmanifestation bis zum Alter von 50 Jahren
Sowohl Brustkrebs als auch Eierstockkrebs, altersunabhängig

Mehrere betroffene Personen in einer Familie

Zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine mit Erstmanifestation bis zum Alter von 50 Jahren
Eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
Zwei Frauen mit Eierstockkrebs
Drei oder mehr Frauen mit Brustkrebs
Ein Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs

Im Allgemeinen sollte bei einer Prävalenz der Mutation von über 10 % eine genetische Testung angeboten werden. Selbst das sehr restriktive National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt eine genetische Testung bei einem kalkulierten Risiko von 10% oder mehr [3].

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurden bisher nur bei positiver Familienanamnese, die weitere an Ovarial- bzw. Mammakarzinom erkrankte Familienmitglieder voraussetzte, die Kosten für die Analyse getragen. Durch Erkenntnisse der letzten Jahre ist aber klar geworden, dass bei Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom Keimbahnmutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen in bis zu 15 % der Fälle vorliegen [4, 5]. Die Hälfte dieser Patientinnen hat keine offensichtliche Familienanamnese für ein Ovarialkarzinom. Der Grund dafür liegt zum einen im Fehlen von weiteren weiblichen Familienmitgliedern und zum anderen in der Unkenntnis der medizinischen Familiengeschichte.

Eine Keimbahnmutation für *BRCA1* und *BRCA2* ist mit einem frühen Erkrankungsalter beim Mammakarzinom assoziiert. Beim Ovarialkarzinom ist eine Korrelation mit dem Alter weniger deutlich, da 35 % der Patientinnen mit erblichem Ovarialkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 60 Jahre sind.

Neben den Keimbahnmutationen sind zumindest weitere 2–8% der Fälle mit somatischen *BRCA1* und *BRCA2*-Mutationen assoziiert [5], sodass bis zu 20 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Funktionsstörung, ausgelöst durch eine Mutation, aufweisen. Darüber hinaus ist bekannt, dass 9–14 % epigenetische Veränderungen, wie z. B. die Methylierung des *BRCA1*-Promoters, zu einer Ausschaltung (silencing) des *BRCA1*-Gens führen [6].

Die Kenntnis über das Vorliegen einer BRCA-Mutation hat vielfältige Folgen. Zum einen ist bekannt, dass Patientinnen mit einer mutationsbedingten BRCA-Dysfunktion ein besseres Überleben und ein besseres Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie aufweisen. Darüber hinaus weist eine BRCA-Keimbahnmutation auch auf das Risiko anderer Tumorerkrankungen, insbesondere Mammakarzinom, hin. Die betroffenen Patientinnen können an einem intensivierten Früherkennungsprogramm teilnehmen oder prophylaktische Operationen durchführen

lassen. Darüber hinaus gibt der Nachweis einer Keimbahnmutation wichtige Informationen für andere Familienmitglieder und deren potentielles Tumorrisiko und ermöglicht eine personalisierte Prävention für Hochrisikopersonen. Besondere Bedeutung gewinnt die genetische Testung durch die Einführung von neuen therapeutischen Möglichkeiten durch sogenannte „PARP-Inhibitoren“, die vor allem beim Vorliegen einer Mutation von *BRCA1* oder *BRCA2* einen deutlichen Nutzen aufweisen [7].

Neue Technologien wie „next generation sequencing“ reduzieren die Kosten für genetische Analysen und erlauben die zusätzliche Analyse von weiteren Genen. In Blutproben von zwei GOG-Studien (GOG 218 und 262) wurde eine genetische Testung durchgeführt und es konnten bei 13,7% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom *BRCA1/2*-Mutationen nachgewiesen werden, darüber hinaus bei weiteren 5,6% der Patientinnen Mutationen in anderen Genen, vor allem in *BRIP1*, *PALB2*, *CHEK2*, *NBN* und *ATM* [8]. Die neuen Untersuchungsverfahren stellen besondere Herausforderungen an die Interpretation der genetischen Daten, die Kenntnis unterschiedlichster Krebsdispositionen und die genetische Beratung.

Aufgrund dieser neuen Fakten empfiehlt die AGO Österreich für Frauen mit Ovarialkarzinom:

1. Eine genetische Testung und Bestimmung einer Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* soll allen Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom angeboten werden. Patientinnen mit Borderline-Ovarialtumoren oder nicht-epithelialen Ovarialtumoren haben außerhalb der Kriterien für familiäres Brust- und Ovarialkarzinom durch eine Testung keinen Nutzen zu erwarten.
2. Vor Durchführung der Keimbahnmutationsanalyse von *BRCA1* und *BRCA2* im Blut muss die Patientin im Rahmen einer formellen genetischen Beratung über die Bedeutung bezüglich einer möglichen familiären Disposition aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt werden. Auch die Befundmitteilung muss durch einen Facharzt für Medizinische Genetik oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt entsprechend dem Gentechnikgesetz (GTG) inklusive persönlichem Beratungsbrief erfolgen. Im Rahmen der Befundmitteilung sollten der Patientin auch die Implikationen für die Familie erklärt werden.
3. Vor Durchführung einer genetischen Analyse an DNA aus Tumorgewebe, bei der potentiell konstitutionelle Mutationen z. B. in *BRCA1* und *BRCA2* erfasst werden, muss die Patientin über die mögliche Bedeutung der Analyse bezüglich einer ggf. vorliegenden familiären Disposition informiert und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt werden. Bei Nachweis einer wahrscheinlich konstitutionellen Mutation im Tumorgewebe muss der Befund im Rahmen einer genetischen Beratung entsprechend GTG mitgeteilt werden. Dabei müssen der Patientin u. a. die mögliche Bedeutung des Befundes für sie selber und ihre Verwandten sowie die Möglichkeiten der weiteren Abklärung erläutert werden und eine Mutationsana-

lyse an gesichert konstitutioneller genomischer DNA (typischerweise aus Blut) angeboten werden.

4. Aufgrund der großen Bedeutung für Prognose und Behandlung, insbesondere auch des Angebots einer Therapie mit PARP-Inhibitoren, sollte neben der Analyse von Keimbahnmutationen an DNA aus einer Blutprobe auch eine qualitätsgesicherte Testung von Tumormaterial angestrebt werden. Im Sinne der Implementierung einer „Personalized Medicine“ unterstützt die AGO ausdrücklich alle innovativen Maßnahmen, die dazu führen, dass unter Nutzung neuer Techniken, wie das „next generation sequencing“, neben den beiden häufigsten mutierten Genen, *BRCA1* und *BRCA2*, auch weitere, in die homologe Rekombinations-Reparatur der DNA involvierte Gene und darüber hinaus andere tumorbiologisch relevante Gene, untersucht werden können. Neben der reinen Mutationsanalyse sollen in Zukunft auch Tests entwickelt werden, die über Mutationen hinaus, z. B. über epigenetische oder funktionelle Analysen, eine bessere Charakterisierung des Tumors erlauben.

Interessenkonflikt

Alle Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Singer CF, Tea MK, Pristauz G, Hubalek M, Rappaport C, et al. Leitlinie zur Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Hochrisikopatientinnen, insbesondere bei Frauen aus HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) Familien. Wien Klin Wochenschr. 2012;124:334-9.
2. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S_3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf; <http://www.tako.or.at>.
3. Cancer Research UK, Ovarian Cancer Key Facts, www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/keyfacts/ovariancancer/.
4. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. Cancer. 2005;104:2807-16.
5. Ramus SJ, Gayther SA. The contribution of *BRCA1* and *BRCA2* to ovarian cancer. Mol Oncol. 2009;3:138-50.
6. Cunningham JM et al. Clinical characteristics of ovarian cancer classified by *BRCA1*, *BRCA2*, and *RAD51C* status. Sci Rep. 2014;4:4026.
7. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012;366:1382-92.
8. Norquist BS et al. Germline mutations in DNA repair genes in women with ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer treated on GOG protocols 218 and 262. Presented at SGO 45th Annual Meeting on Women's Cancer 2014.