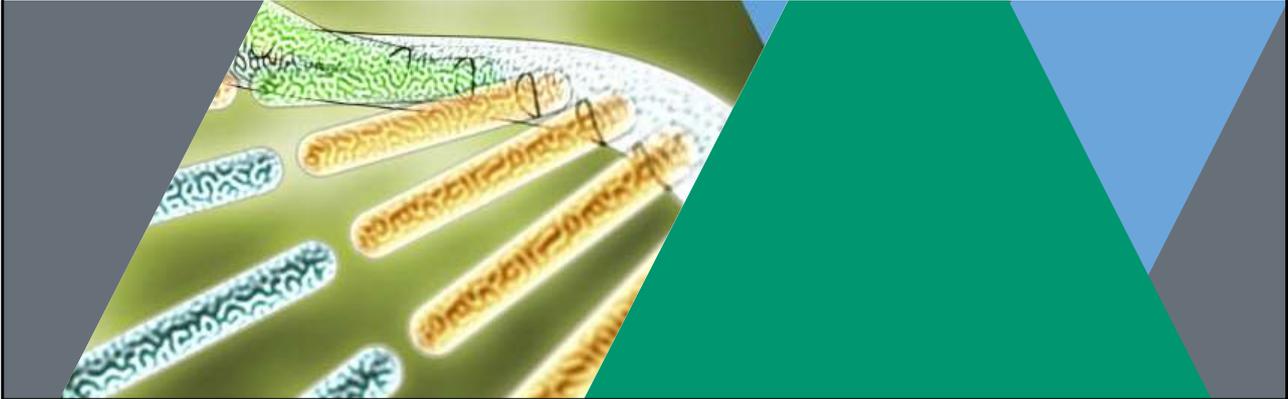


Onkogenetische Beratung und ANP Angebot bei Verdacht auf hereditäre Tumorsyndrome

Dr. med. Manuela Rabaglio und Muriel Fluri, MScN, RN, 25. Onkologiepflege-Kongress 23.03.2023



Grundbegriffe - Molekulargenetik

Genom = Erbgut : Gesamtheit der vererbaren Informationen einer Zelle = **Bibliothek**

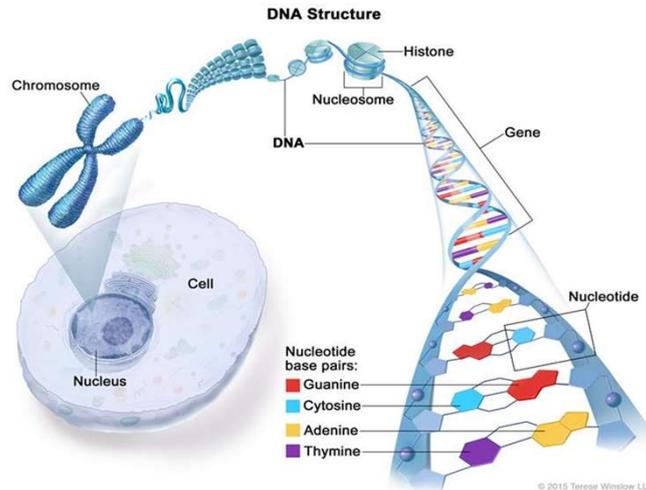


Stiftsbibliothek St. Gallen

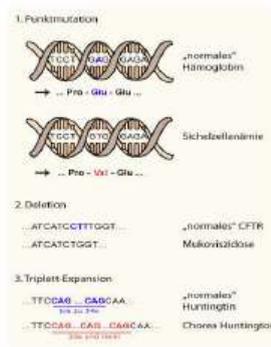
Grundbegriffe - Molekulargenetik

Chromosom = Büchergestell

Gen = Buch



Mutationen (Varianten) = Buchstabenfehler



Normal: „DAS IST EIN GEN“

Mutation 1: „DAS IST EIN REN“

Mutation 2: „DAS IST KEI NGE N..“

Mutation 3: „DAS IST EIN EIN EIN EIN GEN“

Gen Mutationen (= Varianten)

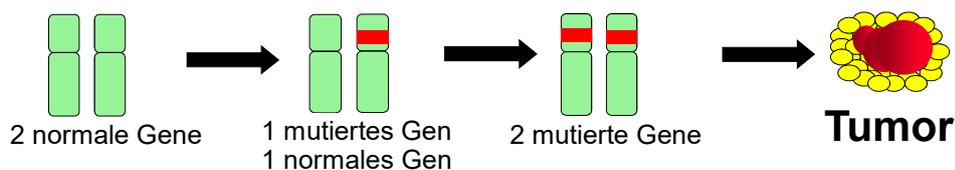
Erworbene (somatic/sporadic)

- Wenn DNA während der Zellteilung „falsch“ kopiert wird oder wenn Zellen an „Karzinogenen“ ausgesetzt werden
- Nur in Tumorzellen und nicht an die Nachkommen weitergegeben
- Akkumulation in einer Zelle führt zur Krebs Initiierung und/oder Progression

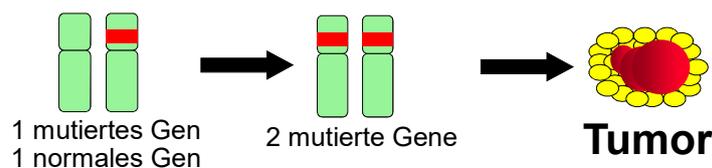
Hereditäre (germline)

- In den Keimzellen (Eizellen oder Spermien)
- Können von Generation zu Generation weitergegeben werden
- Die Mutation ist in jeder Zelle des Körpers vorhanden

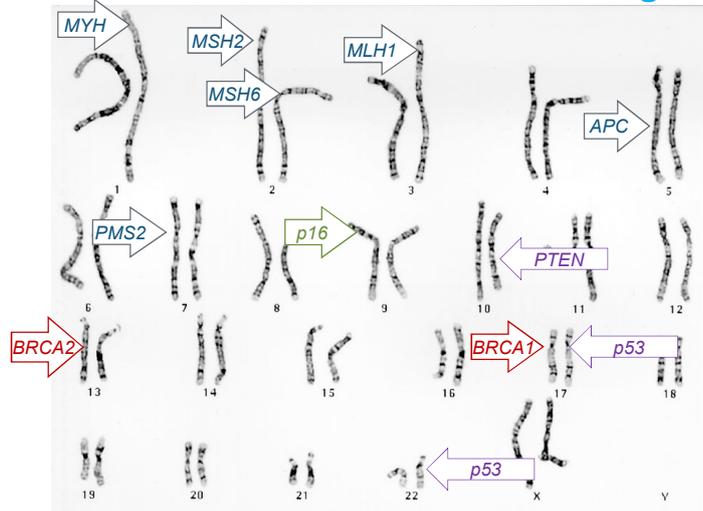
Entwicklung von sporadischem und erblichem Krebs



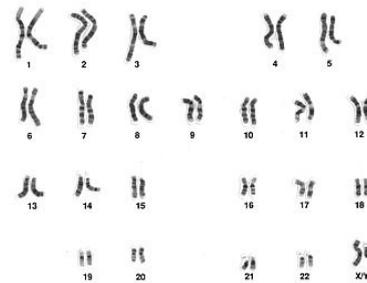
Bei erblichem Krebs, ist ein beschädigtes Gen geerbt



Lokalisation von erblichen Krebsgenen



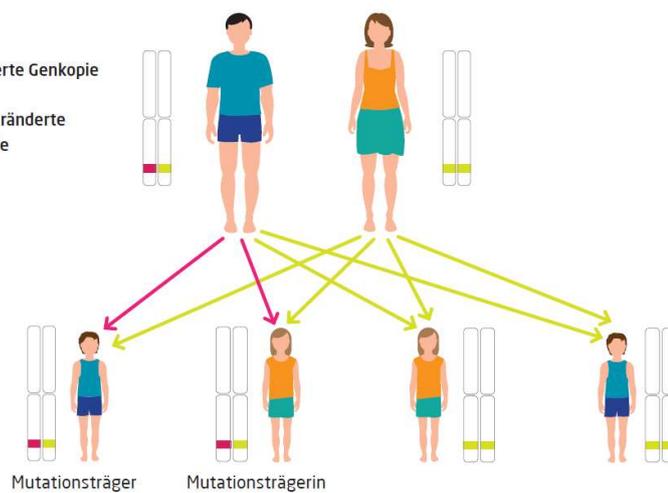
- Die Krebsgene befinden sich meistens auf Autosomen
- Mütterliche und väterliche Familiengeschichte sind ebenso wichtig



Autosomal dominanter Erbgang

50% Wahrscheinlichkeit für Vererbung an die nächste Generation

- Veränderte Genkopie
- Nicht veränderte Genkopie

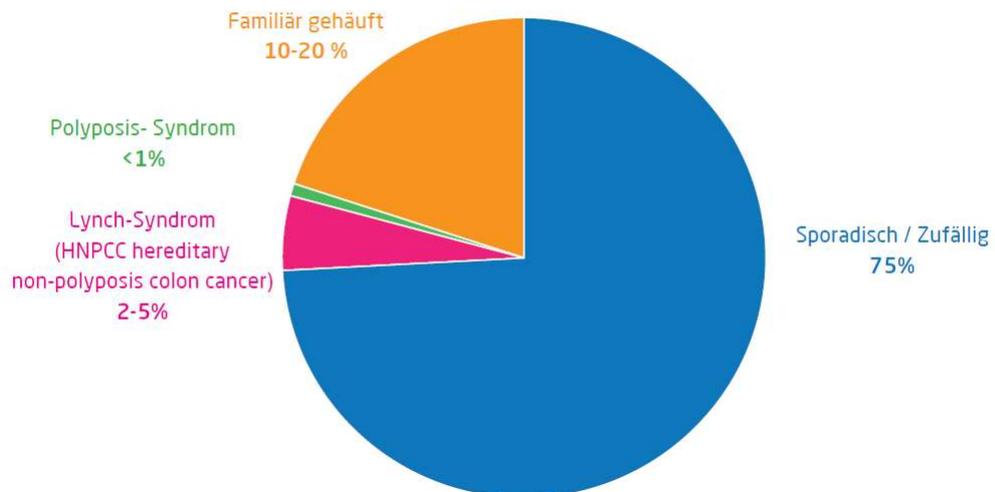


SAKK: Genetischer Beratungslinien Lynch-Syndrom

Hereditäre Krebserkrankungen

• Cowden-Syndrom	PTEN
• Familiäre adenomatöse Polypose	APC, MUTYH
• Heredit. diffuses Magenkarzinom	CDH1
• Juveniles Polypose-Syndrom	SMAD4, BMPR1A
• Li-Fraumeni-Syndrom	TP53
• Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11
• Von Hippel-Lindau-Syndrom	VHL
• HNPCC (Lynch Syndrom)	MLH1/MSH2/MSH6/PMS2
• Brust-und Eierstockkrebs Syndrom	BRCA1/BRCA2

Entstehung von Dickdarmkrebs



SAKK: Genetischer Beratungsleitfaden Lynch-Syndrom

Wann wird eine erbliche Ursache vermutet?

- Darmkrebs in jungem Alter (< 50J), Lokalisation rechtsseitig
- Mehrfache Darmkrebserkrankungen bei einer Person
- Darmkrebs und weitere Tumoren aus dem Lynch-Syndrom-Spektrum: Gebärmutterkrebs, Eierstockkrebs, Magenkrebs, Dünndarmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Harnleiter-/Blasenkrebs, u.a.
- Gebärmutterkrebs <60J
- Nachgewiesene Instabilität oder Verlust der Eiweiss-Expression im Tumor
- Häufung Lynch-Syndrom typischer Krebserkrankungen in der Familie

SAKK: Genetischer Beratungsleitfaden Lynch-Syndrom

Lebenszeitrisiken für Krebserkrankungen bei HNPCC (Hereditäres Nicht-Polypöses Colorektales Carcinom) auch Lynch-Syndrom genannt

- Darmkrebsrisiko bis zu **60%**
- Gebärmutterkrebsrisiko bis zu **57%**
- Weitere Tumore: Harnwege- / Blasenkrebs **2-18%**, Eierstockkrebs **5-38%**, Magenkrebs **0.2-16%**, Bauchspeicheldrüsenkrebs **0.5-6%**

SAKK: Genetischer Beratungsleitfaden Lynch-Syndrom

Konsequenzen bei einem Nachweis des Lynchsyndroms

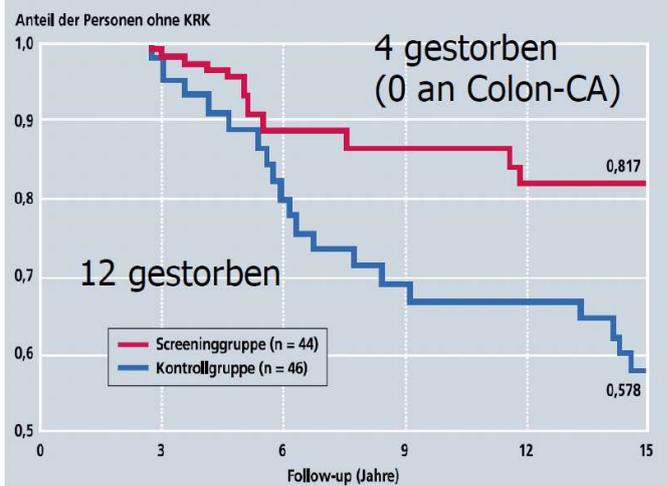
- Jährliche Darmspiegelung
- Jährlicher transvaginaler Ultraschall der Gebärmutter mit ev. Gewebeentnahme
- Weitere Untersuchungen je nach Familiengeschichte

**Kinder und Geschwister haben ein Risiko von 50% die Mutation geerbt zu haben
weitere Blutsverwandte haben ein geringeres Risiko**

SAKK: Genetischer Beratungsleitfaden Lynch-Syndrom

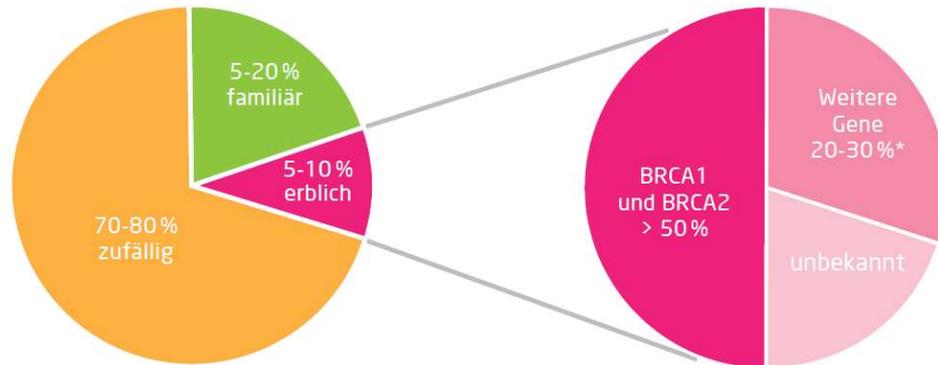
Warum die Mühe?

Grafik



Nach Järvinenet. al.; GASTROENTEROLOGY 2000;118:829–8344

Ursachen für erblich bedingten Brustkrebs



* Beispiele für andere Genveränderungen, welche zu erblich bedingten Krebserkrankungen führen:

TP53

Li Fraumeni Syndrom

CDH1

hereditäres Magenkarzinom

PTEN

Cowden Syndrom

CHEK2

hereditäres Mamma- / Prostatakarzinom

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

Lynch Syndrom (HNPCC)

ATM, PALB2

Mammakarzinome

STK11

Peutz-Jeghers-Syndrom

RAD50, RAD51C, RAD51D

Mamma- und Ovarialkarzinome

SAKK: Leitfaden genetische Beratung bei erblich bedingtem Brust- und Eierstockkrebs

Wann wird eine erbliche Ursache vermutet?

- mehrere an Brustkrebs erkrankte Frauen (<50 Jahre) in einem Familienzweig
- Vorkommen von Brustkrebs und Eierstockkrebs
- junges Erkrankungsalter Brustkrebs <40 Jahre
- beidseitiger Brustkrebs
- spezielle Biologie (TNBC, medullär)
- Brustkrebs bei Männern

SAKK: Leitfaden genetische Beratung bei erblich bedingtem Brust- und Eierstockkrebs

Lebenszeitrisiken für Krebserkrankungen bei BRCA-Mutationen

Trägerinnen einer BRCA-Mutation:

- Brustkrebsrisiko bis zu **80%**
- Eierstockkrebsrisiko bis **50%**

Träger einer BRCA-Mutation:

- Brustkrebsrisiko von **8%**
- Je nach Mutation ein leicht erhöhtes Prostatakrebsrisiko bis ca. **20%**

Frauen und Männer mit BRCA-Mutation:

- Leicht erhöhtes Risiko für Melanom und Pankreaskrebs

SAKK: Leitfaden genetische Beratung bei erblich bedingtem Brust- und Eierstockkrebs

Insel Gruppe – Onkogenetische Beratung und ANP Angebot bei Verdacht auf hereditäre Tumorsyndrome M.Rabaglio und M.Fluri

27.03.2023 17

Konsequenzen bei einem Nachweis einer BRCA-Mutation

Trägerinnen einer BRCA-Mutation:

Brustkrebsrisiko:



- Vorsorgliche Operation: Entfernung der Brustdrüsen

Eierstockkrebsrisiko:

- Vorsorgliche Operation: Entfernung der Eierstöcke mit Eileiter

Träger einer BRCA-Mutation:

- Tastuntersuchung der Brust und Prostatavorsorge ab ca. 40 Jahren

Frauen und Männer mit BRCA-Mutation:

- Jährliche Hautuntersuchung bei der Dermatologin / dem Dermatologen

SAKK: Leitfaden genetische Beratung bei erblich bedingtem Brust- und Eierstockkrebs

Insel Gruppe – Onkogenetische Beratung und ANP Angebot bei Verdacht auf hereditäre Tumorsyndrome M.Rabaglio und M.Fluri

27.03.2023 18

Was bedeutet mein Testresultat?



Bundesgesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen GUMG

Art. 10 Genetische Untersuchungen bei Personen

Genetische Untersuchungen dürfen bei Personen nur durchgeführt werden, wenn sie einem **medizinischen Zweck** dienen und das **Selbstbestimmungsrecht** nach Artikel 18 gewahrt wird.

Art. 14 Genetische Beratung im Allgemeinen

Präsymptomatische und pränatale genetische Untersuchungen sowie Untersuchungen zur Familienplanung müssen **vor und nach ihrer Durchführung** von einer **nichtdirektiven, fachkundigen genetischen Beratung begleitet** sein. Das Beratungsgespräch ist zu dokumentieren.



Bundesgesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen GUMG

Art. 27 **Nachforschungsverbot**

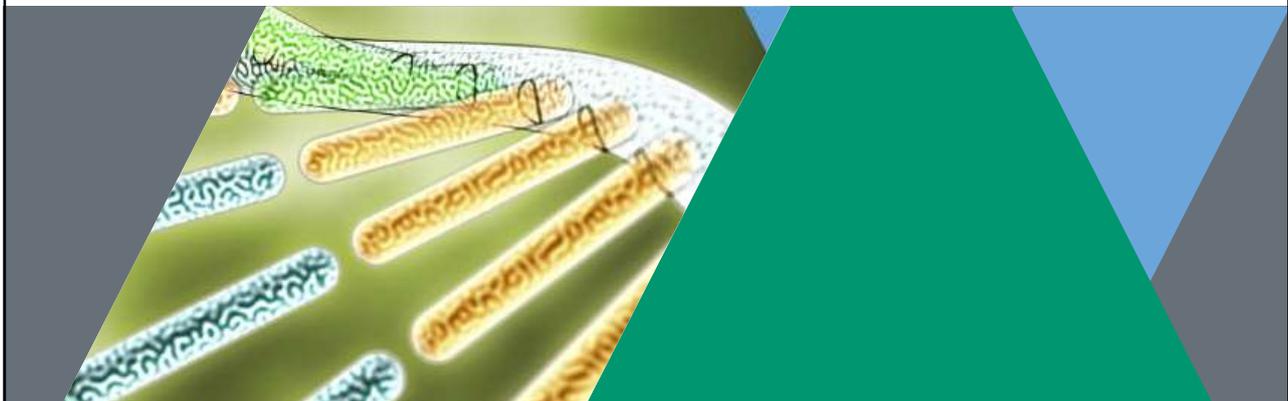
Versicherungseinrichtungen dürfen von der antragstellenden Person bei folgenden Versicherungen weder die Offenlegung von Ergebnissen aus früheren präsymptomatischen oder pränatalen genetischen Untersuchungen oder Untersuchungen zur Familienplanung verlangen noch solche Ergebnisse verwerten:

- a. Versicherungen, auf die das Bundesgesetz vom 6. Oktober 2000 über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts ganz oder teilweise anwendbar ist;
- b. berufliche Vorsorge im obligatorischen und im überobligatorischen Bereich;
- c. Versicherungen betreffend die Lohnfortzahlungspflicht im Krankheitsfall oder bei Mutterschaft;
- d. Lebensversicherungen mit einer Versicherungssumme von höchstens 400 000 Franken;
- e. freiwillige Invaliditätsversicherungen mit einer Jahresrente von höchstens 40 000 Franken.

→ Krankenkassen-Zusatzversicherungen sind davon ausgenommen (Art. 28)

Advanced Nursing Practice Angebot für Personen mit Verdacht auf eine erbliche Tumorveranlagung oder mit einer bestätigten Veranlagung

Muriel Fluri, MScN, RN, 25. Onkologiepflege-Kongress 23.03.2023



Entwicklung eines Advanced Nursing Practice Angebotes für Personen mit Verdacht auf eine erbliche Tumorveranlagung oder mit einer bestätigten Veranlagung

Ziel des Projektes:

An der Universitätsklinik für Medizinische Onkologie steht Personen mit Verdacht auf eine erbliche Tumorveranlagung oder mit einer bestätigten Veranlagung eine individuelle, personenzentrierte und kontinuierliche Begleitung von der Abklärung bis zur langfristigen Nachsorge zur Verfügung.

Methoden

- Stakeholderanalyse
- Literaturrecherche
- Pilotphase
- Konzepterarbeitung
- Evaluation

Status des Projektes:

Übergang zum Normalbetrieb

Aufgaben und Kompetenzen der NP

Vor der genetischen Beratung:

- Telefonisches Aufgebot mit Anleitung zum ausfüllen des Stammbaumes

Genetische Beratung:

- Erfassen der Familienanamnese
- Beratung gemäss Leitfaden
- Einverständniserklärung und Klärung von Fragen zusammen mit der Onkologin

Nach der genetischen Beratung:

- Telefonische Terminvereinbarung für die Resultatbesprechung

Aufgaben und Kompetenzen der NP

Neben der genetischen Beratung:

- Kommunikation mit internen und externen Fachdiensten
- Kommunikation mit der Krankenkasse
- Stammbaum in elektronische Datenbank eingeben
- Risikoberechnung für Brust- und Eierstockkrebs

Fragebogen für die Risikoberechnung (CanRisk / BOADICEA)



Fragen für die Risikoberechnung von Brust- und Eierstockkrebs

1 Persönliche Angaben				
Name:		Geburtsdatum:		
Grösse:		Gewicht:		
2 Lebensstil				
Trinken Sie Alkohol? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein				
Falls ja, bitte Häufigkeit und Art des Konsums angeben				
W Wein	<input type="checkbox"/> Täglich	<input type="checkbox"/> Wöchentlich	<input type="checkbox"/> Monatlich	Anzahl Gläser
Bier/ Cider	<input type="checkbox"/> Täglich	<input type="checkbox"/> Wöchentlich	<input type="checkbox"/> Monatlich	Anzahl Gläser
Alcopops	<input type="checkbox"/> Täglich	<input type="checkbox"/> Wöchentlich	<input type="checkbox"/> Monatlich	Anzahl Gläser
Spirituosen	<input type="checkbox"/> Täglich	<input type="checkbox"/> Wöchentlich	<input type="checkbox"/> Monatlich	Anzahl Gläser
3 Frauengesundheit				
Wie alt waren Sie bei Ihrer ersten Menstruation? _____ Jahre				
Haben Sie jemals die Pille genommen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein				
Wenn Ja, wie lange (bitte Anzahl Jahre unten ankreuzen)				
<input type="checkbox"/> Weniger als 1 J.	<input type="checkbox"/> 1-4 Jahre	<input type="checkbox"/> 5-9 Jahre	<input type="checkbox"/> 10-14 Jahre	<input type="checkbox"/> 15 Jahre oder länger
Haben Sie in den letzten zwei Jahren die Pille genommen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein				
Ist Ihre Menstruation seit mindestens 6 Monaten vollständig ausgeblieben, ohne dass Sie schwanger waren oder Sie die Pille genommen haben? (Menopause / Wechseljahre) <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein				
Wenn Ja, in welchem Alter: (bitte unten ankreuzen)				
<input type="checkbox"/> unter 40 Jahren	<input type="checkbox"/> zw. 40-44 Jahren	<input type="checkbox"/> zw. 45-49 Jahren	<input type="checkbox"/> zw. 50-54 Jahren	<input type="checkbox"/> über 54 Jahren

Resultatbesprechung

- Wird von der Onkologin durchgeführt
- Unterstützungsangebot für Personen mit bestätigten pathogenen Varianten
- Termin für Follow-up Anruf

Unterstützungsangebot der Nurse Practitioner

Falls pathogene Variante detektiert wurde:

- Follow-up Anruf ca. 2 Wochen nach der Resultatbesprechung mit Erfassung des psychosozialen Belastung
- Falls gewünscht, Organisation der Früherkennungsmassnahmen
- Unterstützung bei der Information von Angehörigen
- Aufarbeitung von VUS-Fällen
- Kontaktperson für diverse Anliegen

Evaluation der achtmonatigen Pilotphase

Interviews mit den Stakeholdern und Betroffenen ergab ein positives Feedback. Es handelt sich um ein kleines Sample weitere Evaluation ist Notwendig.

«Ja, Ihr Anruf hat mir geholfen. Ich war positiv überrascht. Ich fühlte mich unterstützt und hatte eine Bezugsperson, falls ich Fragen hatte. Der Zeitpunkt war sehr passend, ich war sehr aufgewühlt, tief betroffen und traurig. »

Evaluation

Die Nurse Practitioner als Schnittstelle zwischen den Fachdiensten

- Über 600 Kontakte mit Indexpersonen und Blutsverwandten
- 100 Kontakte mit Krankenversicherungen
- 300 Kontakte mit verschiedenen Laboren
- 100 Kontakte zuweisenden Personen
- Über 500 Kontakte mit verschiedenen Sekretariaten

Schlussfolgerung

- Das ANP Angebot ist präsent und wird sowohl von Seiten der Fachpersonen als auch von Seiten der Betroffenen genutzt.
- Die NP ist für Fachpersonen und betroffene Personen niederschwellig via Telefon/E-Mail erreichbar.
- Wir erwarten, dass wir durch vermehrtes Feedback unser Unterstützungsangebot verbessern und die Beratung und Betreuung optimieren können.

Herzlichen Dank!

Inselspital Universitätsspital Bern
Universitätsklinik für
Medizinische Onkologie
Telefon Sekretariat: 031 632 41 14



Inselspital Universitätsspital Bern
Universitätsklinik für
Frauenheilkunde
Telefon Sekretariat: 031 632 16 50

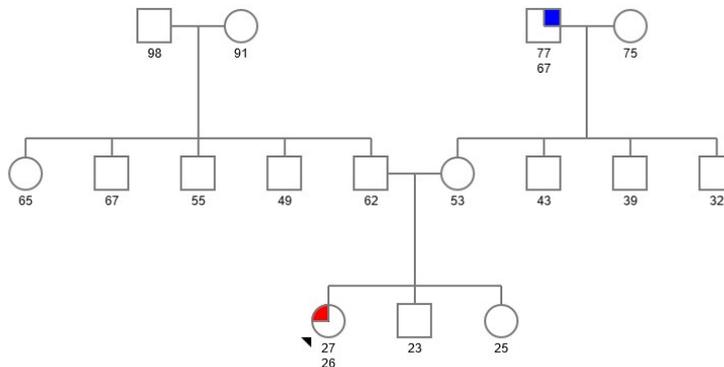


Gerne beantworten wir Ihre Anfragen per E-Mail:

- mauriel.fluri@insel.ch
- manuela.rabaglio@insel.ch

27 jährige Patientin mit metastasiertem Mamma Karzinom

 Breast  Prostata



27 jährige Patientin mit metastasiertem Mamma Karzinom

Analyse: Hochdurchsatzsequenzierung (NGS) anhand von DNA aus peripherem Blut

Panel BRCA Standard

Genliste BRCA1, BRCA2

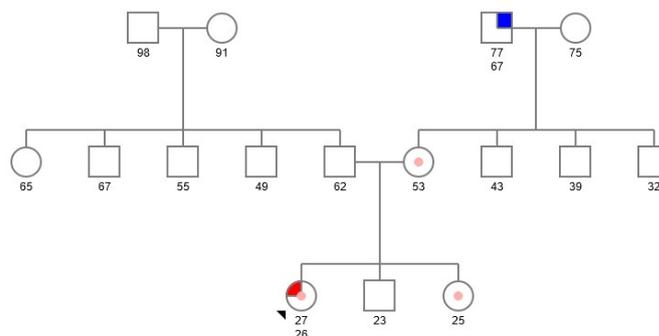
CNV-Analyse MLPAs für BRCA1 (P002-D1) und BRCA2 (P045-D1). NGS-basierte Analyse aller Gene des Panels.

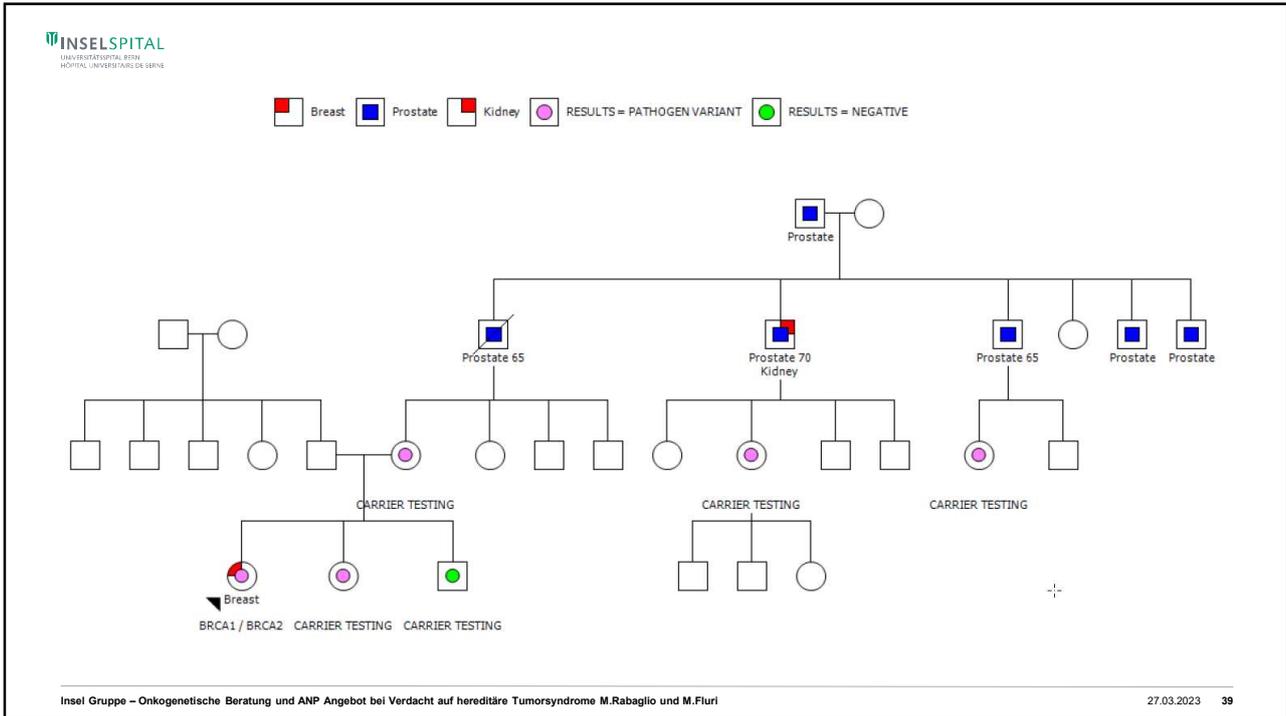
Resultat: Pathogene Mutation

	Gen	Sequenzvariante	Typ	Klassifikation	Zygotie
	BRCA2	NM_000059.3:c.7958T>C / p.(Leu2653Pro)	Missense-Mutation	PATHOGEN	heterozygot

27 jährige Patientin mit metastasiertem Mamma Karzinom

 Breast
  Prostata
  BRCA2 mut





INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSPITAL BERN
HOSPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE

Vielen Dank!

Inselspital Universitätsspital Bern
 Universitätsklinik für
 Medizinische Onkologie
 Telefon Sekretariat: 031 632 41 14



Inselspital Universitätsspital Bern
 Universitätsklinik für
 Frauenheilkunde
 Telefon Sekretariat: 031 632 16 50



Gerne beantworten wir Ihre Anfragen per E-Mail:

- muriel.fluri@insel.ch
- manuela.rabaglio@insel.ch

Insel Gruppe – Onkogenetische Beratung und ANP Angebot bei Verdacht auf hereditäre Tumorsyndrome M.Rabaglio und M.Fluri

27.03.2023 40