



Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Fachinformation für Ärzte

Neu-Ulm | Stuttgart | München | Singen | Prien | Künzelsau

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Etwa jede 8. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Eierstockkrebs betrifft ca. jede 72. Frau. Etwa 5-10% aller Brust- und Eierstockkrebserkrankungen sind erblich bedingt. Ursache von erblichem Brust- und Eierstockkrebs können genetische Veränderungen (Mutationen) in verschiedenen Genen sein. Diese können in Risikofamilien untersucht werden.

Indikationskriterien für eine genetische Diagnostik:

Stammbaumkriterien:

(nach den Vorgaben des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs):

- ▷ Mind. 3 Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter
- ▷ Mind. 2 Frauen mit Brustkrebs, davon eine Frau vor dem 51. Geburtstag erkrankt
- ▷ Mind. 1 Frau mit beidseitigem Brustkrebs, erster Brustkrebs vor dem 51. Geburtstag
- ▷ Mind. 1 Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag
- ▷ Mind. 1 Frau mit Brust- und Eierstockkrebs oder eine Frau mit Brust- und eine Frau mit Eierstockkrebs
- ▷ Mind. 2 Frauen mit Eierstockkrebs
- ▷ Mind. 1 Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs

Weitere Indikationskriterien:

- ▷ 1 Frau mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag
- ▷ 1 Frau mit triple-negativer Brustkrebserkrankung vor dem 50. Geburtstag

Die genetische Untersuchung erfolgt in erster Linie bei einer betroffenen Frau. Findet sich eine familienspezifische Mutation in einem Risikogen, dann können weitere, auch gesunde Familienangehörige auf das Vorliegen der familiären Mutation untersucht werden.

Bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs, bei denen eine Therapie mit PARP-Inhibitoren im Raum steht, kann eine Testung der Gene BRCA1 und BRCA2 auch dann sinnvoll sein, wenn die oben genannten Kriterien nicht erfüllt sind.

Genetische Ursachen und Erkrankungsrisiken

Bei etwa 25 % der Familien, die die oben genannten Kriterien erfüllen, findet sich bei der genetischen Abklärung eine sicher krankheitsverursachende Variante (Mutation) in den **Hochrisiko-Genen BRCA1 oder BRCA2**.

Frauen

- ▷ Brustkrebsrisiko ca. 70 %
- ▷ Eierstockkrebsrisiko ca. 45 % (BRCA1) bzw. 17 % (BRCA2)
- ▷ erhöhtes Risiko für ein Zweitkarzinom, kontralaterales Brustkrebsrisiko höher bei junger Ersterkrankung

Männer

- ▷ Brustkrebsrisiko ca. 1 % (BRCA1) bzw. 8 % (BRCA2)
- ▷ etwas erhöhtes Prostatakrebsrisiko

Frauen und Männer

- ▷ etwas erhöhtes Bauchspeicheldrüsenkrebsrisiko
- ▷ gut charakterisiertes Erkrankungs- und Mutationsspektrum
- ▷ **in ca. 3 % der genetischen Untersuchungen Nachweis von unklaren Veränderungen** (hierbei kann keine Aussage getroffen werden, ob die genetische Veränderung krankheitsverursachend ist oder nicht, sogenannte Variante unklarer Signifikanz)

Mit einer Häufigkeit von insgesamt ca. 6 % finden sich Mutationen in einer Anzahl **weiterer, seltener veränderter Gene**, insbesondere CHEK2, PALB2, RAD51C, ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, PTEN, RAD51D, STK11 und TP53.

- ▷ je nach Gen moderates bis hohes Lebenszeit-Erkrankungsrisiko für Brustkrebs und/oder für Eierstockkrebs, ggf. auch assoziierte Krebsrisiken in anderen Organen
- ▷ teilweise spärliche Datenlage
- ▷ **Nachweis von unklaren Varianten in ca. 15 %**

Mutationen in den Genen für erblichen Brust- und Eierstockkrebs werden autosomal-dominant vererbt mit einer Vererbungswahrscheinlichkeit an Nachkommen von 50 %. Sowohl Frauen als auch Männer können Träger einer Mutation sein und diese an die Kinder vererben.

Genetische Diagnostik

In Abhängigkeit von der Familiengeschichte und dem Wunsch der Patientin werden die Gene **BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, RAD51C, ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, PTEN, RAD51D, STK11 und TP53** untersucht. Zu Veränderungen in diesen Genen kann in der Mehrzahl der Fälle eine fundierte Aussage gemacht werden, sodass eine ausführliche und informative genetische Beratung und eine gezielte Empfehlung zum klinischen Vorgehen möglich werden.

Durch die Hochdurchsatzanalyse (NGS - Next Generation-Sequencing) ist es möglich, schnell und kostengünstig eine Vielzahl von Genen gleichzeitig zu untersuchen. In unserem Labor wird hierfür das Illumina-System NovaSeq6000/NextSeq500 (2x150 bp paired-end reads) eingesetzt. Durch MLPA-Analysen werden zusätzlich für ausgewählte Gene Deletionen und Duplikationen (Stückverluste und -zugewinne) abgeklärt.

Varianten in den untersuchten Genen werden in Anlehnung an die ACMG-Standards und Leitlinien bewertet.

Im Befund werden berichtet:

- ▶ sicher und wahrscheinlich krankheitsverursachende Varianten (Varianten Klasse 4 und 5)
- ▶ unklare Varianten (Varianten unklarer Signifikanz = VUS Klasse 3)

Im Befund werden nicht berichtet:

- ▶ nach aktueller Datenlage als sicher oder wahrscheinlich harmlos einzustufende Varianten (Klasse 1 und 2)

Klinische Konsequenzen bei Mutationsnachweis

- ▷ Einschätzung des individuellen Erkrankungsrisikos und der empfohlenen Maßnahmen zur Früherkennung und Risikoreduktion (z. B. Möglichkeit einer vorbeugenden Brust- und Eierstockentfernung bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen)
- ▷ Relevanz für die Therapieplanung bei betroffenen Personen (z. B. Wahl der Chemotherapie, Operationsplanung: Brust-erhaltend versus Mastektomie, Vermeidung einer Bestrahlung bei TP53-Mutation, ggf. Einsatz von PARP-Inhibitoren bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen)
- ▷ Möglichkeit einer genetischen Untersuchung (prädiktive Testung) gesunder volljähriger Familienangehöriger
- ▷ in Zukunft bei zunehmendem Erkenntnisgewinn ggf. neue genspezifische Behandlungsoptionen und Etablierung von gen- und ggf. auch mutations-spezifischen Empfehlungen zur Früherkennung und Risikoreduktion

Intensivierte Früherkennung

Das engmaschige Früherkennungsprogramm für Brustkrebs an spezialisierten Zentren umfasst Ultraschall und MRT der Brust sowie Mammographien. Diese Untersuchungen werden risikoadaptiert angeboten (siehe Tabelle 1):

- ▷ Risikogruppe 1: Trägerinnen von Mutationen in Hochrisikogenen
- ▷ Risikogruppe 2: Trägerinnen von Mutationen in Genen mit moderat erhöhtem Risiko
- ▷ Risikogruppe 3: Frauen aus Familien ohne Mutationsnachweis und mit erhöhtem Risiko

Daten des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs haben gezeigt, dass das kontralaterale Brustkrebsrisiko signifikant vom Ersterkrankungsalter abhängt, auch bei Frauen ohne Mutationsnachweis. Bei betroffenen Frauen mit Brustkrebs aus Risikofamilien (erfüllte Stammbaumkriterien) und ohne Mutationsnachweis erfolgt daher eine intensivierte Früherkennung/Nachsorge bis zum Alter von 50 Jahren, wenn die Ersterkrankung vor dem Alter von 46 Jahren auftrat. Bei gesunden Frauen aus mutationsnegativen Familien erfolgt die Risikoberechnung mit dem Risikoberechnungsprogramm BOADICEA V/CanRisk (nach Quandt et al. 2020, siehe unten).

Tabelle 1: Intensiviertes Früherkennungs-/Nachsorgeprogramm in Abhängigkeit der ermittelten Risikogruppen

Risikogruppe	Alter (Jahre)	MRT	Mammographie	Sonographie
1: Mutationen in den Hochrisikogenen BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2	25*-70 (BRCA1/2) 20*-70 (TP53) 30*-70 (PALB2)	1 x jährlich	Ggf. ab dem 40. Lj alle 1-2 Jahre	2 x jährlich
2: Mutationen in Genen mit moderat erhöhtem Risiko ATM, CHEK2, CDH1, RAD51C, RAD51D, BARD1, BRIP1, PTEN	30*-70	1 x jährlich	Ggf. ab dem 40. Lj alle 1-2 Jahre	1 x jährlich
3: Frauen aus mutationsneg. Familien und Risikosituation a) betroffen mit Brustkrebs Erkrankungsalter < 46 Jahre b) gesund mit erhöhtem rechnerischen Risiko	a) ab Diagnose - 50 b) 30*-50	1 x jährlich	Ggf. ab dem 40. Lj alle 1-2 Jahre ab dem 50. Lj Mammographie-screening	1 x jährlich
Nach prophylaktischer Mastektomie	i. d. R. Ausschluss aus intensivierter Früherkennung	einmalige Nachkontrolle		

*bzw. Beginn jeweils 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter an Brustkrebs in der Familie

i. d. R. = in der Regel, Lj = Lebensjahr, MRT = Magnetresonanztomographie

Quellen: in Anlehnung an Witzel et al., 2018, Waha et al., 2018, Quante et al., 2020, Konsensus des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Version 2020.1

Prophylaktisch-präventive Chirurgie

Die Empfehlungen zu prophylaktischen Operationen der Brust und/oder der Eierstöcke werden ebenfalls risikoadaptiert in Abhängigkeit des genetischen Befundes und der individuellen Gegebenheiten ausgesprochen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Prophylaktische Chirurgie

Gene	Prophylaktische Mastektomie	Prophylaktische Adnexektomie
BRCA1, BRCA2	ja	Ja BRCA1: Option ab 35 Jahre, Empfehlung ab 40 Jahre* BRCA2: Empfehlung ab 40 Jahre*
CDH1, CHEK2, PALB2, TP53, PTEN	Einzelfallentscheidung	i. d. R. nein PALB2: Einzelfallentscheidung
BRIP1, RAD51C, RAD51D	derzeit nein	Option: bei Eintritt in die Menopause*
ATM, BARD1	i. d. R. nein	i. d. R. nein

*bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Ovarialkarzinom-Erkrankungsalter in der Familie, i. d. R. = in der Regel
Quelle: Konsensus des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Version 2020.1



Risikoberechnung

Nur in einem Teil der genetisch untersuchten Familien findet sich eine krankheitsverursachende Mutation. Eine monogene Ursache für erblichen Brust- und Eierstockkrebs kann durch eine unauffällige genetische Testung jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zum einen können eventuell untersuchungstechnisch nicht sämtliche mögliche Mutationen in den untersuchten Genen erfasst werden oder es könnten auch Veränderungen in nicht-untersuchten oder unbekanntem Genen vorliegen. Zum anderen könnten die Brustkrebserkrankungen auch multifaktoriell (Zusammenwirken von vielen genetischen und äußeren Faktoren) verursacht worden sein.

Für gesunde Angehörige aus Familien mit gehäuften Brust- bzw. Eierstockkrebserkrankungen ohne Mutationsnachweis besteht häufig ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko. In der genetischen Beratung erfolgt daher eine Risikoberechnung mit dem standardisierten Risikoberechnungsprogramm BOADICEA V5/CanRisk, welches neben den Stammbaumdaten auch molekulargenetische Untersuchungsbefunde berücksichtigen kann.

- ▶ Für gesunde Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren aus Familien ohne Mutationsnachweis, die ein rechnerisches 10-Jahres-Risiko für Brustkrebs $\geq 5\%$ aufweisen, steht ein strukturiertes Früherkennungsprogramm entsprechend der Risikogruppe 3 zur Verfügung.
- ▶ Dieses steht sicherheitshalber auch gesunden Risikopersonen mit Ausschluss einer familiären Mutation in den moderaten Risikogenen ATM, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D, CHEK2 und rechnerischer Risikosituation (10-Jahres-Risiko für Brustkrebs $\geq 5\%$) offen. Man vermutet, dass das erhöhte Brustkrebsrisiko in diesen Familien nicht nur durch die Mutation im moderaten Risikogen alleine bedingt wird, sondern dass hierfür auch noch weitere genetische Faktoren eine Rolle spielen. Diese sind noch nicht umfassend charakterisiert und aktuell Forschungsinteresse.

Wenn die Betroffenen in der Familie nicht mehr zur Verfügung stehen

In manchen Familien stehen erkrankte Familienangehörige für eine Untersuchung nicht zu Verfügung oder sind bereits verstorben. In diesem Fall können gesunde Angehörige genetisch untersucht werden, wenn bei ihnen nach dem Stammbaum ein deutlich erhöhtes Risiko besteht. Dieses ist definiert als eine empirische Mutationswahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation von $\geq 10\%$. Hierfür werden empirische Mutationswahrscheinlichkeiten zugrunde gelegt, die auf bestimmten Familienkonstellationen beruhen. So ist zum Beispiel die Untersuchung erstgradiger gesunder Angehöriger möglich, wenn in der Familie unter anderem eine der folgenden Konstellationen vorliegt (nach Quante et al., 2020, siehe auch Kast et al., 2016):

- ▷ mindestens eine Frau und ein Mann mit Brustkrebs
- ▷ mindestens eine Frau mit beidseitigem Brustkrebs und Ersterkrankung vor dem 51. Geburtstag
- ▷ mindestens eine Frau mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag oder mindestens eine Frau mit triple-negativem Brustkrebs vor dem 50. Geburtstag

Allerdings ist auf diesem Wege eine vollständige Entlastung der gesunden Ratsuchenden nicht möglich, da bei unauffälligem genetischem Befund offenbleiben muss, ob eine familiäre Mutation ausgeschlossen werden konnte oder ob ggf. bei den betroffenen Frauen eine durch unsere aktuellen Methoden nicht erfassbare Mutation vorlag.

Anlageträgerschaft für autosomal-rezessive Erkrankungen

Manche o.g. Gene sind mit schwerwiegenden, übergeordneten autosomal-rezessiv vererbten Syndromen assoziiert, wenn auf beiden vorhandenen Genkopien eine Mutation vorliegt (z. B. Fanconi-Anämie bei BRCA1, BRCA2, RAD51C, BRIP1, PALB2; Ataxia teleangiectatica bei ATM). Dies hat möglicherweise eine Bedeutung bei der Familienplanung, vor allem, wenn eine Blutsverwandtschaft zum Partner besteht. Auch hierüber informieren wir im Rahmen unseres umfassenden Beratungsgesprächs.



Ausblick

In den nächsten Jahren ist mit einer individualisierteren Risikoeinschätzung unter Einbezug von genetischen Daten und weiteren Faktoren zu rechnen. Das Risikoberechnungsprogramm BOADICEA V5/CanRisk beinhaltet bereits zusätzliche Risikofaktoren wie u. a. Gewicht, Lebensstil, Brustdichte und einen aus > 300 genetischen Varianten zusammengesetzten polygenen Risikoscore. Im Rahmen von klinischen Validierungen am deutschen Kollektiv bleibt zu klären, ob sich durch Einbezug der zusätzlichen Risikofaktoren ein klinischer Nutzen ergibt. Daher fließen diese zunächst nicht in die aktuelle Risikoberechnung nach BOADICEA V5/CanRisk mit ein. Hier muss das Ergebnis der derzeit laufenden Studien abgewartet werden.

Quellen/Literatur

Kast et al., Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer, *J Med Genet* 2016; 53:465-471

Quante et al., Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierete Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs, *Gynäkologe* 2020; 53:259–264

Waha et al., Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zum Umgang mit den Ergebnissen der Multigenanalyse, *Tumor-Diagn u Ther* 2018; 39:187–193

Witzel I & Speiser D., Früherkennung von Karzinomen - Herausforderungen im Zeitalter der Multigenanalyse, *Gynäkologe* 2018; 51:391–396

Konsensus des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2020 Version 2020.1, <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>

Unsere Ärzte, Ihre Ansprechpartner für erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Dr. med. Karl Mehnert
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn
Dr. med. Gabriele du Bois
Helena Böhler-Rabel
Dr. med. Silke Hartmann
Dr. med. Maren Wenzel
Dr. med. Guntram Borck
PD Dr. med. Wolfram Klein
Dr. med. Anna Lena Burgemeister
Dr. med. Ina Ulrich
Dr. med. Laura von der Heyden
Dr. med. Alina Henn
Dr. med. Cord-Christian Becker
Dr. med. Hans-Martin Büttel
Dr. med. univ. Veronika Bach
Dr. med. Verena Pfaff-Sommer
Ann-Kathrin Tschürtz
Anastasia Gazou

Kontaktdaten für die Genetische
Sprechstunde am Genetikum

Neu-Ulm: Telefon 0731-98 49 00
Stuttgart: Telefon 0711-22 00 92 30
München: Telefon 089-24 20 76 70

info@genetikum.de
www.genetikum.de

Unser Diagnostik-
Support ist täglich
von 9.00 bis 16.00 Uhr
für Sie erreichbar

0731 – 98 49 05 0

Die gen.ial

Informationen aus der Humangenetik für Ärzte

Die gen.ial informiert regelmäßig über spannende Themen aus der Humangenetik, Fallbeispiele aus dem Praxisalltag und Aktuelles aus dem Genetikum. Sie können die gen.ial kostenfrei unter www.genetikum.de/genial abonnieren oder uns eine E-Mail senden an genial@genetikum.de.



Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ML-13250-01-00

www.genetikum.de



genetikum[®]
GENETISCHE BERATUNG & DIAGNOSTIK