genetikum

Erblicher Brust- und Eierstockkrebs (HBOC)

Fachinformation für Ärzte

Stand: Februar 2025

Liebe Kolleginnen & Kollegen,

gerne möchten wir Ihnen mit beiliegender ärztlicher Fachinformation wesentliche Auskünfte zum **erblichen Brust und Eierstockkrebs (HBOC)** geben und veranschaulichen, inwieweit das genetikum Sie bei der genetischen Diagnostik und der Ableitung geeigneter Früherkennungsmaßnahmen sowie möglicher Therapieoptionen Ihrer Patienten unterstützen kann. Basierend auf unserer umfassenden medizinisch-wissenschaftlichen Expertise verstehen wir uns als Ihr Partner für alle humangenetischen Fragestellungen und unterstützen Sie bei der Betreuung Ihrer Patienten mit einem umfangreichen Leistungsspektrum. Dazu gehören:

1. Fundierte fachspezifische Befunde
2. Kollegialer, interdisziplinärer Dialog und konsiliarische Zusammenarbeit
3. Bereitstellung von Patientenflyern und ärztlichen Fachinformationen zu genetischbedingten Fragestellungen

Mit unseren Medizinischen Versorgungszentren und integrierten Laboratorien stehen wir Ihnen an drei Haupt-Standorten in Süddeutschland und wo sinnvoll möglich auch über eine Videoberatung zur Verfügung. Die Kolleginnen und Kollegen freuen sich über Ihre Kontaktaufnahme.

Genetische Ursachen und Erkrankungsrisiken

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Etwa **12 %** der Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Eierstockkrebs betrifft ca. jede **72. Frau**. Etwa 5-10 % aller Brust- und Eierstockkrebserkrankungen sind erblich bedingt. Die Ursachen von erblichem Brust- und Eierstockkrebs können genetische Veränderungen in verschiedenen Genen sein. Diese können in Risikofamilien untersucht werden.

Bei etwa 25% der Familien, welche die unten beschriebenen Kriterien erfüllen, findet sich bei der genetischen Abklärung eine sicher krankheitsverursachende Variante in den Hochrisiko-Genen BRCA1 oder BRCA2. In diesen Fällen liegt das Risiko für Frauen an Brustkrebs zu erkranken bei ca. 70 %. Das Eierstockkrebsrisiko liegt bei ca. 45 % (BRCA1) bzw. 17 % (BRCA2). Es gibt zudem ein erhöhtes Risiko für ein Zweitkarzinom bei Ersterkrankung in jungen Jahren. Für Männer mit pathogener BRCA2-Variante besteht zudem ein deutlich erhöhtes Prostatakrebsrisiko.

Mit einer Häufigkeit von insgesamt ca. 4 % finden sich Mutationen in einer Anzahl weiterer Gene, insbesondere CHEK2, PALB2, RAD51C, ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, PTEN, RAD51D, STK11 und TP53.

Darüberhinaus gilt für Frauen & Männer

(bei einer Mutation in BRCA1/BRCA2)

- erhöhtes Bauchspeicheldrüsenkrebsrisiko
- gut charakterisiertes Erkrankungs- und Mutationsspektrum
- in ca. 3 % der genetischen Untersuchungen Nachweis von unklaren Veränderungen

Für diese Gene gilt:

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

Veränderungen in den Genen für erblichen Brust- und Eierstockkrebs werden mit einer Wahrscheinlichkeit von **50 %** an Nachkommen weitergegeben. Sowohl Frauen als auch Männer können Träger einer Mutation sein und diese an die Kinder vererben.

Indikationskriterien für eine genetische Diagnostik

Nach den Vorgaben der S3-Leitlinie Mammakarzinom:

Eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine erwartbare genetisch-bedingte Erkrankungen ist anzunehmen, wenn in einer Linie der Familie eine der folgenden Konstellationen vorliegt:

- mind. drei Frauen an Brustkrebs erkrankt, unabhängig vom Alter
- mind. zwei Frauen an Brustkrebs, davon eine Frau vor dem 51. Geburtstag erkrankt
- mind. eine Frau an Brustkrebs und eine Frau an Eierstockkrebs erkrankt
- mind. zwei Frauen an Eierstockkrebs erkrankt
- mind. eine Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt
- mind. eine Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt
- mind. eine Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt
- mind. ein Mann an Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt

Die Untersuchung erfolgt primär bei einer bereits erkrankten Person (Indexpatient), sofern diese zur Verfügung steht. Findet sich eine familienspezifische Veränderung in einem Risiko-Gen, dann können weitere Familienangehörige auf das Vorliegen der erblich bedingten Veränderung untersucht werden.

Therapien mit PARP-Inhibitoren

BRCA-defiziente Tumorzellen nutzen die Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARP) als alternativen Weg der DNA-Reparatur. PARP-Inhibitoren (PARPi) hemmen das Einzelstrang-Reparaturenzym PARP und zielen direkt auf BRCA-defiziente Krebszellen ab, die hierdurch in den physiologischen Zelltod (Apoptose) gehen. Im Rahmen der Phase III-Studie OlympiA konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit PARPi das invasive krankheitsfreie Überleben von Brustkrebs-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant steigern konnte. Sofern bestimmte klinische Voraussetzungen erfüllt sind und eine wahrscheinlich pathogene (Klasse 4) oder pathogene (Klasse 5) Veränderung in den Genen BRCA1 oder BRCA2 vorliegt, ist eine Therapie mit PARPi derzeit für die Behandlung von Mamma-, Ovarial-, Prostata- und Pankreaskarzinomen zugelassen und wird in der Regel von den Krankenkassen erstattet.

Genetische Diagnostik

In Abhängigkeit von der Familienvorgeschichte 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.

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

Im Befund wird berichtet

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

Im Befund werden nicht berichtet

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

Intensivierte Früherkennung

Das engmaschige Früherkennungsprogramm für Brustkrebs an spezialisierten Zentren umfasst Ultraschall und MRT der Brust sowie Mammographien. Diese Untersuchungen werden risikoadaptiert angeboten (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 CanRisk.

Klinische Schlussfolgerung 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: Brusterhaltend versus Mastektomie, Vermeidung einer Bestrahlung bei TP53-Mutation, ggf. Einsatz von PARP- Inhibitoren bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen)
- Möglichkeit der genetischen Untersuchung (prädiktive Testung) gesunder Familienangehöriger
- In Zukunft bei zunehmendem Erkenntnisgewinn ggf. genspezifische Behandlungsoptionen und Etablierung von gen- und mutationsspezifischen Empfehlungen zur Früherkennung und Risikoreduktion

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)	1x jährlich	Ggf. ab dem 40. Lj alle 1-2 Jahre	2x jährlich
2: Mutationen in Genen mit moderat erhöhtem Risiko ATM, CHEK2, CDH1, RAD51C, RAD51D, BARD1, BRIP1, PTEN	30*-70	1x jährlich	Ggf. ab dem 40. Lj alle 1-2 Jahre	1x 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	1x jährlich	Ggf. ab dem 40. Lj alle 1-2 Jahre ab dem 50. Lj. Mammographie-screening	1x 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
Quelle: link.springer.com/article/10.1007/s00129-018-4203-y#rightslink

Prophylaktische Chirurgie

Gen	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 derzeit nein	i. d. R. nein PALB2: Einzelfallentscheidung
BRIP1, RAD51C, RAD51D	i. d. R. nein	Option: bei Eintritt in die Menopause*
ATM, BARD1		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 2022.

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 unbekannten 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 CanRisk, welches neben den Stammbaumdaten auch molekulargenetische Untersuchungsbefunde berücksichtigt.

Für gesunde Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren aus Familien ohne Mutationsnachweis, die ein rechnerisches 10-Jahres-Risiko für Brustkrebs ≥ 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 ≥ 5 %) offen. Es wird vermutet, dass das erhöhte Brustkrebsrisiko in diesen Familien nicht nur durch die Mutation im moderaten Risikogen alleine bedingt wird, sondern auch weitere genetische Faktoren eine Rolle spielen. Diese sind noch nicht umfassend charakterisiert und Gegenstand aktueller Forschung.

Wenn die Betroffenen in der Familie nicht zur Verfügung stehen

In manchen Familien stehen erkrankte Familienangehörige für eine Untersuchung nicht zur Verfügung oder sind bereits verstorben. In diesem Fall können gesunde Angehörige genetisch untersucht werden, wenn in ihrer Familie ein deutlich erhöhtes Risiko besteht. Dieses ist definiert als eine empirische Mutationswahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation von ≥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 unten aufgeführten Konstellationen vorliegt (nach Quante et al., 2020, siehe auch Kast et al., 2016):

Allerdings ist auf diesem Wege eine vollständige Entlastung der gesunden Ratsuchenden nicht möglich, da

Option 01

die Möglichkeit einer familiären Mutation besteht, die bei der Patientin nicht vorliegt

Option 02

es bei der erkrankten Person keine krankheitsverursachende Veränderung gibt, sodass von einem anderweitig bedingten Risiko auszugehen ist, das mit der genetischen Untersuchung nicht erfasst wird

- 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

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 für die Familienplanung, vor allem, wenn eine Blutsverwandtschaft zum Partner besteht. Auch hierüber informieren wir im Rahmen unseres umfassenden Beratungsgesprächs.

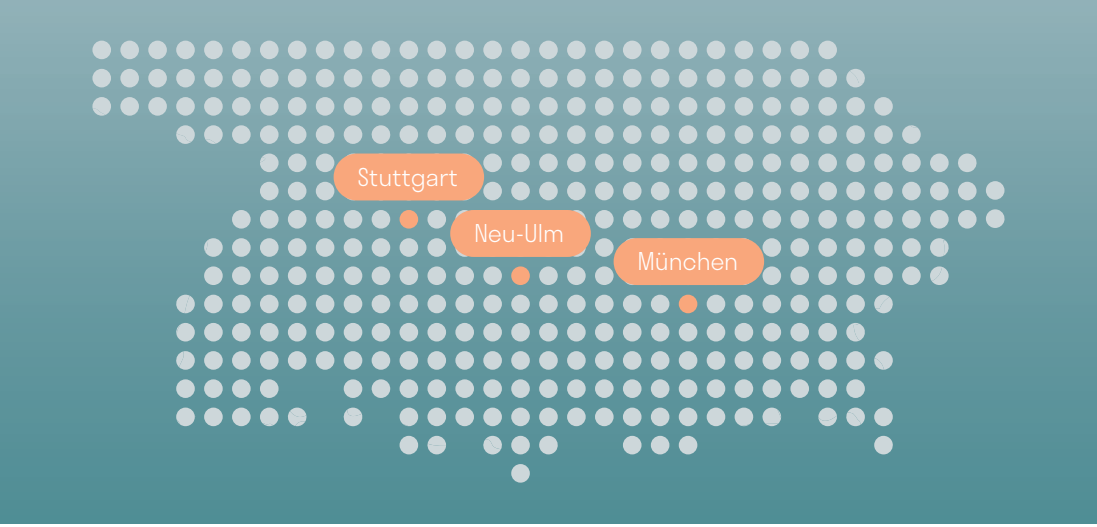
Was wird für eine genetische Diagnostik benötigt?

- Untersuchungsmaterial 5-10 ml EDTA-Blut
- Untersuchungsanforderung/Probeneinsendeformular
- Einverständniserklärung
- Überweisungsschein für Labordiagnostik („Muster 10“)
- Klinische Informationen wie Arztbriefe und medizinische Befunde

Die Kosten der genetischen Diagnostik werden in der Regel von der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung übernommen. Bei privat versicherten Patienten verschicken wir gerne vorab Kostenvoranschläge zur Klärung der Kostenübernahme.

Eine genetische Untersuchung belastet nicht das Laborbudget des niedergelassenen Arztes. Vor und nach den Untersuchungen bieten wir genetische Beratungen an, um mit den Betroffenen und deren Familien die Bedeutung der Untersuchungen und weitere Empfehlungen zu besprechen.

Gerne steht Ihnen unser Team an Fachärzten mit dessen Expertise zu Fragen bezüglich indizierter Untersuchungen zur Verfügung.



Unsere Standorte

Für eine persönliche genetische Sprechstunde stehen wir Ihnen an folgenden Standorten und mit einer digitalen Sprechstunde zur Verfügung. Sprechen Sie uns gerne an:

Stuttgart
Lautenschlagerstr. 23
70173 Stuttgart
T 0711 36 086-0

Neu-Ulm
Wegenerstr. 15
89231 Neu-Ulm
T 0731 14 610-0

München
Sendlinger Str. 37
80331 München
T 089 69 31 92-0

E info@genetikum.de

W www.genetikum.de

Quellen

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 I Quante et al., Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierte 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-Diagnose und Therapie 2018; 39:187–193 I 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. https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/

genetikum