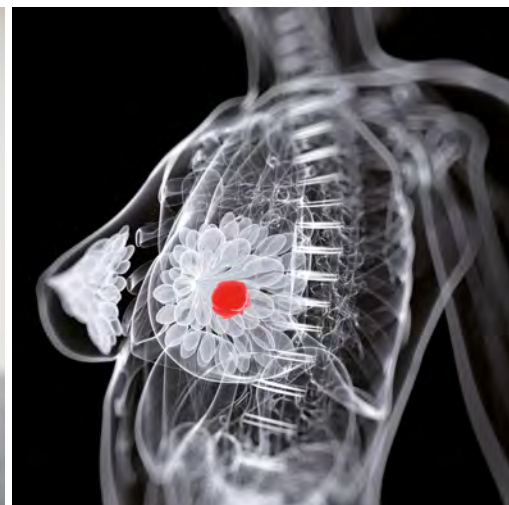


**LaDR** Der Laborverbund  
Dr. Kramer & Kollegen



# Themenheft

## Familiärer Brust- und Eierstockkrebs





Der LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen ist ärztlich und inhabergeführt. Um die 19 regionalen Facharztlabore herum sind bundesweit mehr als 3 700 Mitarbeiter tätig, davon über 170 Labor-ärzt\*innen, Humangenetiker\*innen, Hygieniker\*innen, Mikrobiolog\*innen, Patholog\*innen und Naturwissenschaftler\*innen sowie Spezialist\*innen aus klinischen Fachgebieten. Seit über 75 Jahren steht der LADR Laborverbund mit ärztlicher Tradition für labormedizinische Qualität und Beratung. Die LADR Fachlabore versorgen bundesweit gemeinsam mit den kooperierenden Laborgemeinschaften mehr als 20 000 Ärztinnen und Ärzte im Interesse der Patient\*innen. Darüber hinaus vertrauen über 400 Kliniken ihre Analytik den Laboratorien des LADR Laborverbundes an.

**LADR** Ihr Labor  
vor Ort

Die Labore des LADR Laborverbundes finden Sie in weiten Teilen Deutschlands.  
Alle Standorte im Überblick auf: [www.LADR.de/LADR-deutschlandweit](http://www.LADR.de/LADR-deutschlandweit)



# Themenheft

## Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Stand 11/2022

### Inhalt

Wie häufig ist familiärer Brust- und Eierstockkrebs?	4
Wie wird familiärer (erblicher) Brustkrebs vererbt?	5
Relevante Gene für Brust- und Eierstockkrebs	6
Wann besteht der Verdacht auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs?	8
Wem sollte eine genetische Analyse angeboten werden?	9
Brustkrebs im Rahmen komplexer Krankheiten/Syndrome	10
Erkrankungsrisiken für Mutationsträgerinnen in Hochrisikogenen	11
Hohes Zweitkarzinomrisiko	13
Vorsorgemaßnahmen und Therapieoptionen bei Frauen mit hohen Erkrankungsrisiken bzw. Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation	14
Prophylaktische Mastektomie und Salpingoovarektomie	15
Umfassende Beratung betroffener Familien ist von entscheidender Bedeutung	16
Wie wird eine genetische Untersuchung veranlasst?	18
Fachliteratur	19

## Wie häufig ist familiärer Brust- und Eierstockkrebs?

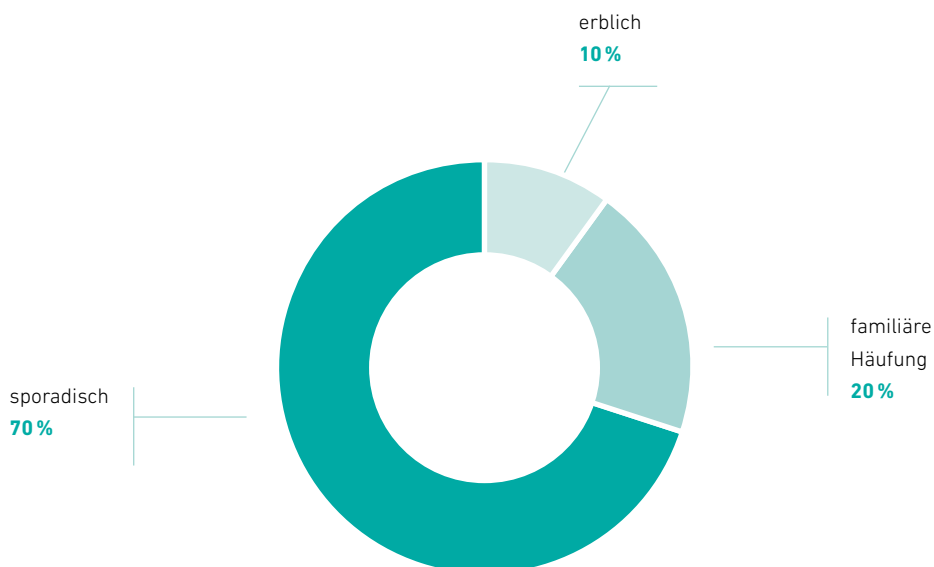
Bei etwas mehr als 10 % aller Frauen wird im Laufe des Lebens die Diagnose Brustkrebs gestellt, d. h. jährlich in Deutschland bei mehr als 70 000 Frauen, bei ca. 7 000 Frauen wird Eierstockkrebs diagnostiziert. Brustkrebs ist damit mit Abstand die häufigste Krebsdiagnose bei Frauen. Für Brustkrebs gilt in besonderem Maße, dass eine möglichst frühe Diagnosestellung die Prognose entscheidend beeinflusst.

Ca. 70 % aller Brustkrebsfälle werden als sporadisch angesehen und zeigen in der Regel keine familiäre Häufung. In 30 % ist mindestens eine nahe verwandte Person betroffen. In 20 % ist nach unserem derzeitigen Kenntnisstand eine sehr komplexe genetische Basis mit einer Vielzahl verantwortlicher Erbanlagen (Polygenie) mit individuell sehr geringen Risikoerhöhungen im Wechselspiel mit äußeren Einflussfaktoren Grundlage der familiären

Häufung. In ca. 10 % aller Fälle liegt erblicher Brustkrebs als Folge einer veränderten Erbanlage mit sehr hohem Erkrankungsrisiko vor.

Aufgrund der großen Häufigkeit von Brustkrebs kann es in einer einzelnen Familie auch zu einer zufälligen Häufung sporadischer Fälle kommen (Abb. 1).

Abb. 1:  
Genetische Basis  
von Brustkrebs



## Wie wird familiärer (erblicher) Brustkrebs vererbt?

Erblicher Brust- und Eierstockkrebs folgt in der Regel einem autosomal-dominanten Erbgang. Hierbei führt das Vorliegen einer Mutation eines Risikogens auf einem der paarigen Chromosomen zur Erkrankung. Hieraus lässt sich ableiten, dass Kinder betroffener Personen bzw. von Anlageträger\*innen ein statistisches Risiko von 50 % aufweisen, ebenfalls wieder Anlageträger\*in zu sein und damit selbst auch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko zu tragen (Tab. 2, Seite 11). Wichtig ist, dass die verantwortlichen Erbgutveränderungen auch von Männern, die selbst ein wesentlich geringeres Erkrankungsrisiko tragen, vererbt werden können. Die mit einer Mutation verbundenen individuellen Erkrankungsrisiken können von

den errechneten durchschnittlichen Risiken für Anlageträger\*innen abweichen. Ein Teil der Anlageträger\*innen entwickelt lebenslang keine Krebserkrankung. Dies bezeichnet man als unvollständige Penetranz. Innerhalb einer Familie kann die Erkrankung darüber hinaus sehr unterschiedlich ausgeprägt sein (Ovarial- und/oder Mammakarzinom, unterschiedliche Erkrankungsalter). Unser Wissen über die Gründe hierfür (z. B. modifizierende Einflüsse anderer Gene, die Art der Mutation selbst, exogene Einflüsse) ist bisher aber noch sehr lückenhaft. Praktische Konsequenzen lassen sich aus ersten Forschungsergebnissen für die Praxis noch nicht ableiten.



**Innerhalb einer Familie kann die Erkrankung sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.**

## Relevante Gene für Brust- und Eierstockkrebs

Obwohl inzwischen eine große Zahl verantwortlicher Gene für Brust- und Eierstockkrebs identifiziert wurde bzw. diskutiert wird, ist deren Bedeutung doch sehr unterschiedlich bzw. bisher noch gar nicht bekannt. Für eine genetische Analyse kommt daher bisher nur eine relative kleine Anzahl in Betracht. Angaben zu Häufigkeiten und Erkrankungsrisiken für einzelne Gene divergieren in der aktuellen Literatur z. T. erheblich. Hier sind weitergehende Studien abzuwarten.

### Hochrisiko-Varianten

Hierunter werden krankheitsverursachende Mutationen in Genen zusammengefasst, die in der Bevölkerung sehr selten sind (meist < 0,5 %) und mit einem relativen Erkrankungsrisiko von über 4-fach verbunden sind (Tab. 2, Seite 11). Von besonderer Bedeutung sind hierbei vor allem die beiden Hauptgene *BRCA1* (BRest CAncer Gen 1) und *BRCA2*, die mit je ca. 30 % der Fälle für erblichen Brust- und Eierstockkrebs verantwortlich sind (Abb. 2). Pathogene Mutationen in Genen, die für seltene syndromale

Krankheitsbilder verantwortlich sind, sind ebenfalls mit einem hohen Erkrankungsrisiko für Brustkrebs verbunden (Tab. 1, Seite 10).

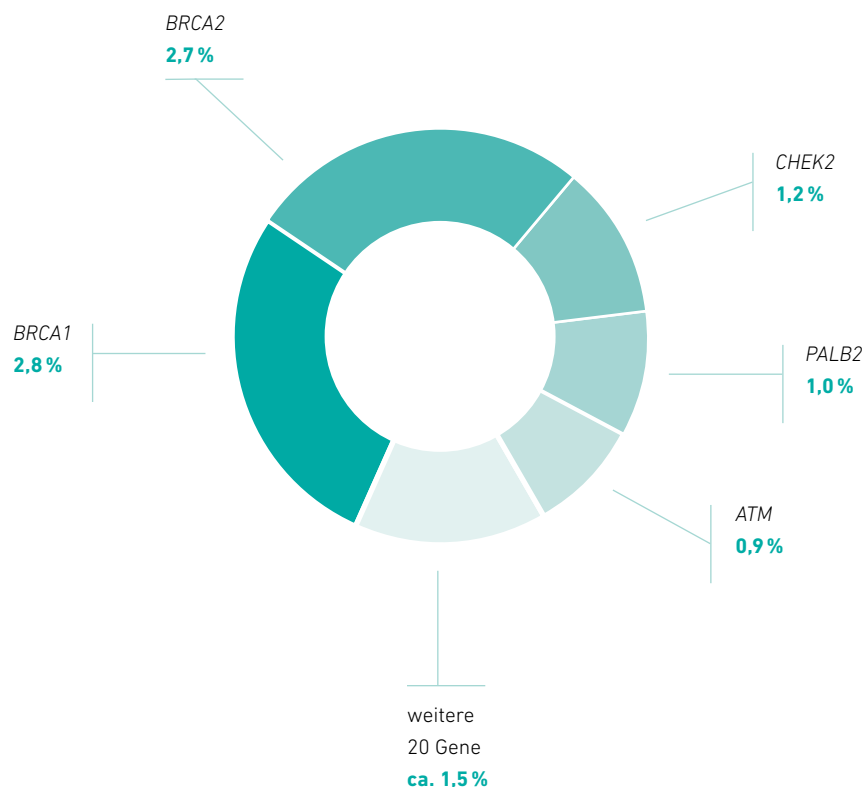
### Moderate Risiko-Varianten

Hier werden Varianten mit einer Häufigkeit von ca. 1/200 bis 1/100 in der Bevölkerung und einem relativen Risiko von 2–4-fach für pathogene Varianten eingeschlossen. Beispiele sind pathogene Varianten in den Genen *CHEK2*, *ATM* und *PALB2* (Tab. 2, Seite 11).

### Low-Risk-Varianten

Hierunter werden vor allem Polymorphismen verstanden, die meist eine Mindesthäufigkeit von 5 % in der Normalbevölkerung aufweisen und allein in der Regel keinen eigenen Krankheitswert besitzen. Sie wurden meist im Rahmen großer Assoziationsstudien identifiziert. Bisher sind mehr als ca. 180 Low-Risk-Gene bzw. Genorte bekannt. Sie sind mit einem z. T. deutlich geringer als 1,5-fachem Brustkrebsrisiko verbunden.

Abb. 2: Häufigkeit von Mutationen in Hoch- und moderaten Risikogenen bei erblichem Brustkrebs. Die Angaben beziehen sich auf alle Brustkrebsfälle der Studie von Kurian et al. (2017), von denen ca. 10 % erblich sind.



Mit einem Panel von 25 Risikogenen für Brust- und Eierstockkrebs wurde die Häufigkeit pathogener Mutationen der einzelnen Gene unter 26384 Patientinnen mit Brustkrebs ermittelt. Bei 10 % der untersuchten Frauen fand sich (mindestens) in einem der untersuchten Gene eine relevante Mutation.

Kurian et al. (2017) wiesen weiterhin in einem Kollektiv von 5020 Patientinnen mit Eierstock-

krebs bei 14 % der Frauen Mutationen in einem Gen nach. Die Häufigkeitsverteilung entsprach weitgehend derjenigen von Patientinnen mit Brustkrebs: *BRCA2*: 4 %, *BRCA1*: 5 %; *CHEK2*: 0,5 %; *ATM*: 0,9 %, *PALB2*: 0,4 %. Auf weitere untersuchte Gene entfielen insgesamt ca. 3,2 % (Daten modifiziert nach Kurian et al., 2017, Abb. 2 und 3).

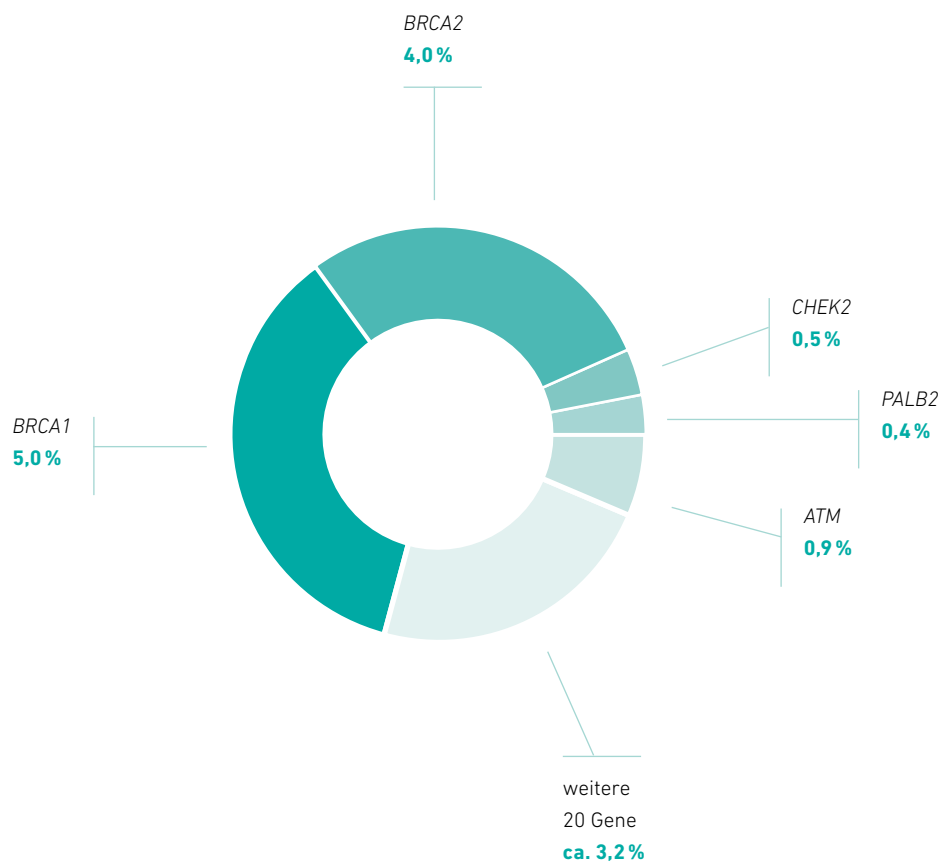


Abb. 3: Häufigkeit von Mutationen in Hoch- und moderaten Risikogenen bei erblichem Eierstockkrebs. Die Angaben beziehen sich auf alle Eierstockkrebsfälle der Studie von Kurian et al. (2017), von denen ca. 14 % erblich sind.

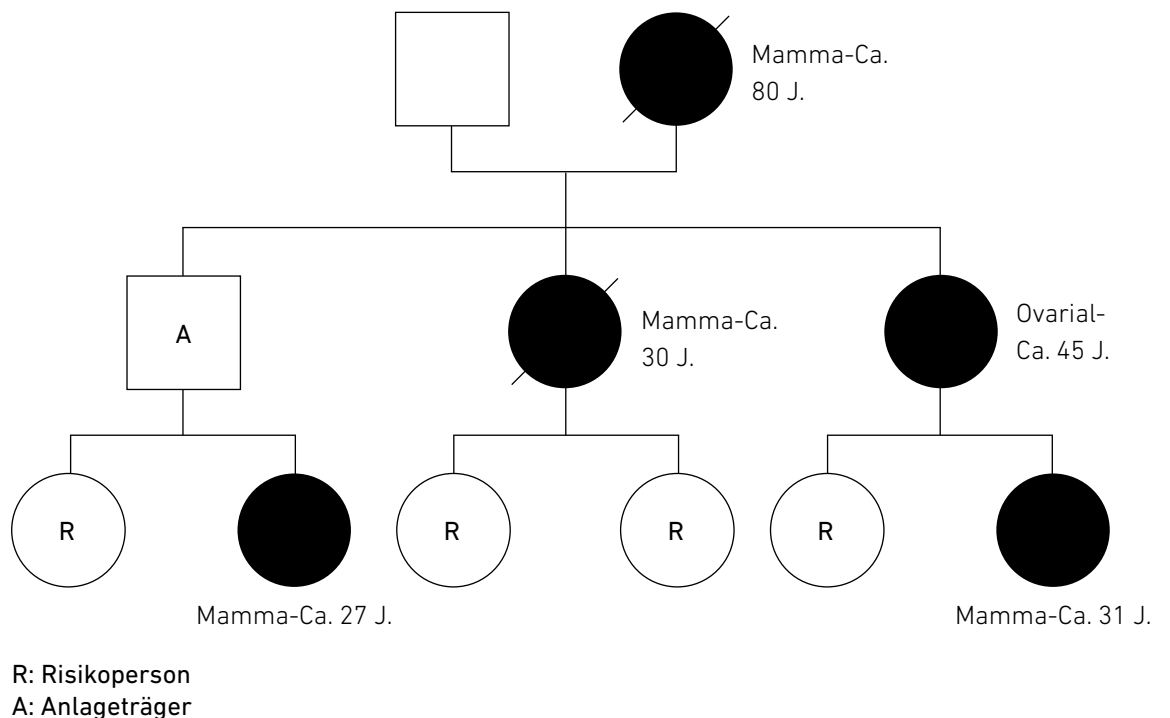
## Wann besteht der Verdacht auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs?

Typische Hinweise auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs sind:

- Familiäre Häufung von Brust- und/oder Eierstockkrebs
- Frühes Erkrankungsalter Betroffener
- Mehrere Tumore bei einer betroffenen Person
- Männliche Patienten mit Brustkrebs in betroffenen Familien
- Charakteristische histopathologische und immunhistochemische Merkmale wie Invasives Ca. mit medullären Eigenschaften, G3-Morphologie, triple-Negativität

Keiner der Hinweise kann die molekulargenetische Diagnose ersetzen, da sie weder pathognomonisch für familiären Brust- und Eierstockkrebs sind, noch bei betroffenen Mutationsträgerinnen vorliegen müssen.

Abb. 4:  
Stammbaum einer Familie mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs





## Wem sollte eine genetische Analyse angeboten werden?

Die aktuelle S3-Leitlinie Mammakarzinom (1) sieht vor, dass eine genetische Untersuchung angeboten werden soll, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10%igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht.

Bewertungsausschusses für die *BRCA*-Testung mit Wirkung vom 1.4.2021 eine Anpassung des EBM-Katalogs beschlossen, die die *BRCA*-Testung aus Blut und Tumorgewebe betrifft.

GOP 11601: Obligater Nachweis oder Ausschluss von Mutationen in den Genen *BRCA1*

Eine 10%ige Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit liegt vor, wenn in einer Linie der Familie

- mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind,
- mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr,
- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind,
- mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind,
- mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist,
- mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist,
- mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist,
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind.

Die Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik vom 1.4.2017 definiert als Voraussetzung für die Berechnung der Gebührenordnungsziffer 11440 (Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom) die Erfüllung der S3-Leitlinie Brustkrebs und damit das Zutreffen eines der o.g. Kriterien.

Die S3-Leitlinie Mammakarzinom (1) führt aus, dass bei unselektierten Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom in 8,5% eine *BRCA1*- und in 2,7% eine *BRCA2*-Keimbahnmutation nachgewiesen wurden, wobei die Daten aufgrund unvollständiger Familienformationen derzeit noch nicht abschließend bewertet werden können. Das Vorhandensein typischer histopathologischer Merkmale sollte jedoch „Anlass sein, eine genetische Disposition in Betracht zu ziehen und eine familienanamnestische Befragung anzuregen“ (Seite 60, 3.34 der S3-Leitlinie).

Wegen der Indikationserweiterung der Behandlung mit PARP-Inhibitoren hat der

und *BRCA2* in der Keimbahn zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung

- eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms oder
- eines platin sensitiven, fortgeschrittenen oder rezidierten oder progressiven high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms\* oder
- eines metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms\* oder
- eines nach mindestens 16 wöchiger platinhaltiger Behandlung in der Erstlinien-Chemotherapie nicht progredienten, metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas.

\* Da eine Therapie dieser Patientengruppen auch bereits bei Nachweis einer *BRCA1*- oder *BRCA2*- Mutation im Tumormaterial möglich ist, ermöglicht GOP 19456 unter den beschriebenen Voraussetzungen eine Mutationsanalyse aus dem Tumormaterial.

## Brustkrebs im Rahmen komplexer Krankheiten/Syndrome

Brustkrebs kann im Rahmen zahlreicher erblicher Krankheiten auftreten. Eine syndromale Krankheit muss bei entsprechendem Verdacht daher immer in Betracht gezogen werden. Dies setzt eine umfassende Anamnese, körperliche Untersuchung und sehr genaue Familienanamnese voraus. Tab. 1 fasst eine Auswahl wichtiger Krankheitsbilder und deren Risiken für Brustkrebs zusammen. Die Häufigkeits- wie auch Risikoangaben variieren in der Literatur in Abhängigkeit von der Fragestellung, des

untersuchten Kollektivs und teilweise unterschiedlicher zugrundeliegender Definitionen zum Teil erheblich, sie sollen daher lediglich eine Größenordnung vermitteln. Auch die in dieser Übersicht verwendeten Quellen weisen geringfügige Unterschiede auf. Bei Diagnose eines Syndroms sind teilweise Syndrom-spezifische Vorsorgemaßnahmen zu berücksichtigen. Syndromale Erkrankungen sind insgesamt eine seltene Ursache von Brustkrebs.

Tab. 1:  
Syndrome mit hohem Risiko für Brustkrebs

Name der Erkrankung	Genbezeichnung	Wichtige Symptome des Syndroms	Brustkrebsrisiko im Rahmen des Syndroms
Li-Fraumeni-Syndrom	<i>TP53</i>	Weitere Tumore wie Weichteiltumore, Sarkome, Leukämien, Lymphome, Lungen-, Magen-, Darm-Ca.	bis 75 %
Cowden-Syndrom ( <i>PTEN</i> -Hamartom-Tumor-Syndrom)	<i>PTEN</i>	Multiple Hamartome der Haut, Schilddrüsentumore, Endometrium-Ca., Lipome Makrocephalie	bis 85 %
Peutz-Jeghers-Syndrom	<i>STK11</i>	Gastrointestinale Polypose mit charakteristischen Pigmentflecken an Haut und Schleimhäuten	bis 50 %
Erbliches diffuses Magen Ca.	<i>CDH1</i>	Diffuses Magen-Ca.	bis 50 %
Neurofibromatose Typ 1 ( <i>NF1</i> )	<i>NF1</i>	Café-au-lait-Flecken, Neurofibrome, ZNS-Tumore	ca. 25 %

Unter Frauen mit Brustkrebs werden Mutationen in den für syndromale Erkrankungen relevanten Genen in jeweils weniger als 0,1 %

nachgewiesen (Kurian et al., 2017 (3) und Breast Cancer Association Consortium, 2021 (4)).

## Erkrankungsrisiken für Mutations-trägerinnen in Hochrisikogenen

Wesentlicher Bestandteil der Beratung ist die Diskussion der Erkrankungsrisiken bei Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation und der sich daraus ergebenden möglichen Konsequenzen. Tab. 2 fasst die wesentlichen Risiken für Anlageträger\*innen der Hochrisikogene zusammen. Individuell können die angegebenen Risiken je nach der zugrunde liegenden Mutation hiervon deutlich abweichen.

	Risiko Allgemein-Bevölkerung	Erkrankungsrisiken für Trägerinnen pathogener Mutationen				
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ATM</i>	<i>PALB2</i>
Brust (weiblich)	12 %	50–80 %	40–70 %	bis 30 %	> 20 %	ca. 40 %
Ovarien	1–2 %	24–40 %	11–18 %	n.s.	n.b.	ca. 5 %
Brust (männlich)	0,1 %	1–2 %	5–10 %	n.b.	n.b.	n.b.
Prostata	15 %	< 30 %	> 40 %	n.b.	n.b.	n.b.
Pankreas	0,5 %	1–3 %	2–7 %	n.s.	ca. 3 %	n.s.
Häufigkeit von Mutations-trägern in der Bevölkerung*	–	0,1 %	0,3 %	0,6 %	0,3 %	0,1 %
Häufigkeit von Mutations-trägerinnen bei Frauen mit BK*	–	2,8 %	2,7 %	1,2 %	0,9 %	1,0 %

Tab. 2: Erkrankungs-wahrscheinlichkeiten für Mutations-träger\*innen relevanter Risikogene

n.b.: nicht bekannt, n.s.: nicht signifikant,

\* Zahlen nach Kurian et al., 2017 (3) und Breast Cancer Association Consortium, 2021 (4)

Charakteristisch für erblichen Brust- und Eierstockkrebs ist das im Vergleich zur Normalbevölkerung statistisch frühere Erkrän-

kungsalter (Abb. 5 und 6, Seite 12), dem das empfohlene Vorsorgeprogramm Rechnung trägt.

Abb. 5:  
Altersabhängige  
Erkrankungs-  
wahrscheinlichkeiten  
für Brustkrebs für  
*BRCA1*- und *BRCA2*-  
Mutationsträgerinnen  
bis zum 70. Lebens-  
jahr im Vergleich zur  
Normalbevölkerung  
(nach Meindl,  
[www.mammamia-  
online.de](http://www.mammamia-online.de))

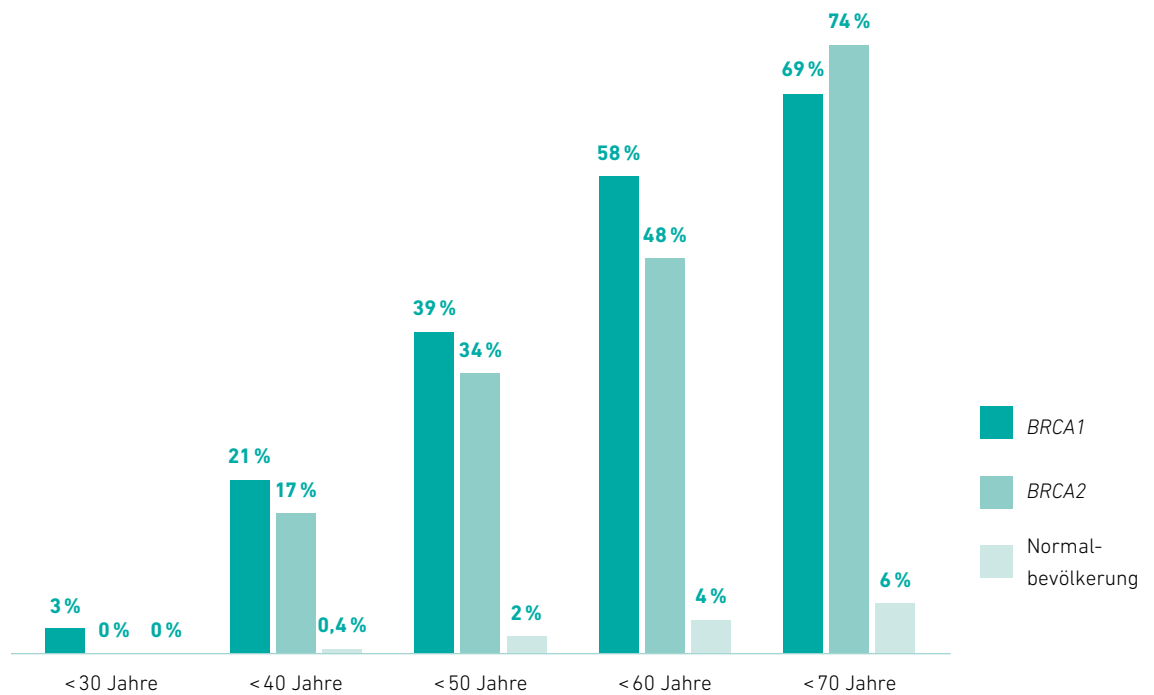
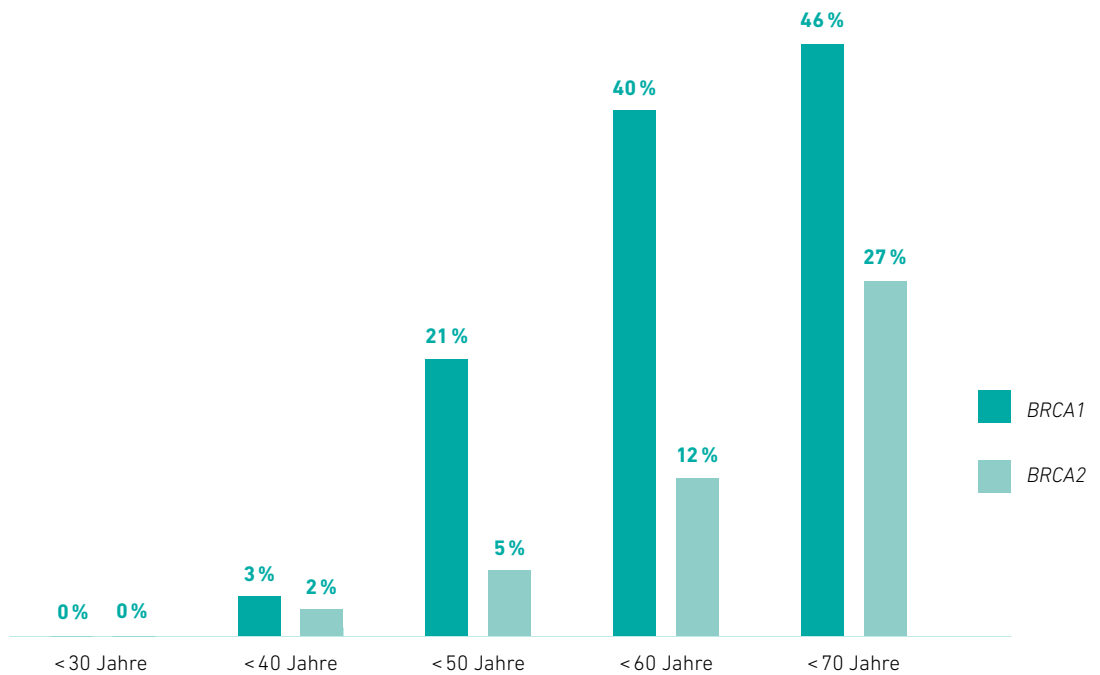


Abb. 6:  
Altersabhängige  
Erkrankungs-  
wahrscheinlichkeiten  
für Eierstockkrebs für  
*BRCA1*- und *BRCA2*-  
Mutationsträgerinnen  
bis zum 70.  
Lebensjahr. Auf  
Häufigkeitsangaben  
von Eierstockkrebs  
der Normalbevölke-  
rung wurde in der  
Abbildung verzichtet.  
Die Gesamthäufigkeit  
in der Normalbevölke-  
rung beträgt 1–2 %  
und hat einen Erkrankungs-  
gipfel jenseits des 70. Lebensjahres.  
(nach Meindl,  
[www.mammamia-  
online.de](http://www.mammamia-online.de))



## Hohes Zweitkarzinomrisiko

Das Risiko für ein kontralaterales Mamma-  
karzinom hängt u.a. vom Erkrankungsalter  
und dem verantwortlichen Gen ab. Das Erkran-  
kungsrisiko für die gesunde Brust beträgt  
25-45 % in 15 Jahren für Patientinnen mit nach-  
gewiesenen *BRCA1/2*-Mutationen. Ein frühes

Erkrankungsalter geht ebenso wie eine positive  
Familienanamnese mit mehreren betroffenen  
Frauen mit einem höheren Zweiterkrankungs-  
risiko einher.



## Vorsorgemaßnahmen und Therapieoptionen bei Frauen mit hohen Erkrankungsrisiken bzw. Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation

Bei Frauen mit einer nachgewiesenen Mutation in den *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genen sowie bei Frauen mit einem verbleibendem Lebenszeitrisiko  $\geq 30\%$  kann eine intensiviertere Früherkennung unter Hinzunahme der MRT erfolgen (S3-Leitlinie Brustkrebs).

Das Vorsorgeprogramm für Frauen mit Mutationen im *BRCA1* oder *BRCA2*-Gen bzw. einem mindestens 30 % betragenden Erkrankungsrisiko umfasst für Frauen ab dem 25. Lebensjahr oder in Familien mit noch früher aufgetretenen Erkrankungen, das 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie beginnt:

- Halbjährliche ärztliche Tastuntersuchung
- Jährlich MRT ab 25. bis 69. Lebensjahr
- Halbjährlich Ultraschall bis 69. Lebensjahr
- Ab 40. Lebensjahr alle 1–2 Jahre Mammographie

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs schlägt für Frauen mit pathogenen Mutationen in den Genen mit teilweise deutlich geringeren Erkrankungsrisiken wie *PALB2* oder *CHEK2* ein modifiziertes Vorsorgeprogramm vor.

Diese Empfehlungen sind jedoch nicht Bestandteil der S3-Leitlinie Mammakarzinom. Dort wird hierzu ausgeführt: „Auch wenn bereits Genpanel-Analysen angeboten werden, sollten Genotyp-Phänotyp-Untersuchungen abgewartet werden, um konkrete präventive Maßnahmen basierend auf dem klinischen Erscheinungsbild empfehlen zu können (Seite 58 der S3-Leitlinie)“. (Siehe auch Seite 15).

# Prophylaktische Mastektomie, Salpingo-Oophorektomie und medikamentöse Behandlung mit PARP-Inhibitoren

Eine prophylaktische bilaterale Mastektomie bei Trägerinnen einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen senkt das Risiko für eine Erkrankung um über 95 %. Die bilaterale Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um ca. 97 %.

Die S3-Leitlinie (1) führt hierzu aus: „...**Bei gesunden Frauen** mit einer pathogenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genmutation führt die beidseitige prophylaktische Mastektomie zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert. Daher setzt eine Einzelfallentscheidung für oder gegen ein bilaterale prophylaktische Mastektomie stets fallbezogen eine umfassende Aufklärung und ausführliche multidisziplinäre Beratung über Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs mit Berücksichtigung der möglichen Alternativen voraus“ (Seite 64, 3.38.). Gleiche Überlegungen werden für die prophylaktische Operation der kontralateralen Brust **bei betroffenen Frauen** formuliert: „Die Indikationen sollten daher sehr streng gestellt werden“ (Seite 65).

Für die prophylaktische Adnexektomie sowohl bei gesunden als auch bereits unilateral erkrankten Mutationsträgerinnen werden in der S3-Leitlinie Mammakarzinom (1) ähnliche Bedingungen formuliert, wobei für beide Gruppen von einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und einer Erhöhung des Gesamtüberlebens ausgegangen wird (Seite 66) .

Die vom Deutschen Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs (5) auch für Trägerinnen von Mutationen in weiteren Genen vorgeschlagenen diagnostischen Früherkennungsuntersuchungen als auch möglicher prophylaktischer Maßnahmen haben bisher jedoch in der vorgeschlagenen Form nicht Eingang in die S3-Leitlinie Mammakarzinom (1) gefunden.

Eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren ist bei Patientinnen mit Nachweis einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms oder bei Nachweis einer Keimbahn- oder somatischen Mutation aus Tumormaterial eines platin sensitiven, fortgeschrittenen oder rezidivierten oder progressiven high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms möglich (siehe auch Seite 9).

## Umfassende Beratung betroffener Familien ist von entscheidender Bedeutung

Umfassende humangenetische und frauenärztliche Beratungen sind für betroffene Frauen und Risikopersonen von besonderer Bedeutung. In der humangenetischen Beratung wird ermittelt, ob überhaupt eine spezielle Risikosituation besteht und eine genetische Testung sinnvoll sein kann. Der individuelle Sachverhalt wird den Ratsuchenden verständlich erklärt und danach schriftlich zusammengefasst.

Die Diagnose erblicher Brust- und Eierstockkrebs kann für betroffene Familien wichtige Konsequenzen haben:

- Anlageträgerinnen können Vorsorge und Therapieoptionen in Anspruch nehmen.
- Nahe Verwandte betroffener Personen haben ein deutlich erhöhtes Risiko, ebenfalls die Mutation zu tragen. Es beträgt für Kinder von Anlageträgern 50 %, von denen Töchter selbst wiederum ein stark erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen (siehe Tab. 2, Seite 11). Risikopersonen (mögliche Anlageträgerinnen mit hohem Risiko) mit einem statistischen Erkrankungsrisiko von 30 % und mehr und gesicherten Anlageträgerinnen wird empfohlen, das spezielle engmaschige Vorsorgeprogramm (siehe oben) wahrzunehmen, das die Früherkennung erleichtern und damit die Heilungschancen deutlich verbessern kann.

Eine prädiktive genetische Analyse kann bei einer Risikoperson nur dann zum Ausschluss eines erhöhten Erkrankungsrisikos führen, wenn bei einer betroffenen Person der Familie die verantwortliche Mutation nachgewiesen wurde. Bei dieser Fragestellung sollte daher in jedem Fall die molekulargenetische Diagnosesicherung bei einer betroffenen Person erfolgen.

Vor der Entscheidung zur molekulargenetischen Untersuchung sollen Risikopersonen im Rahmen einer genetischen Beratung umfassend beraten werden. Die Entscheidung für oder gegen eine molekulargenetische Testung ist immer individuell und persönlich.

Die S3-Leitlinie Mammakarzinom weist dazu aus: „Die Beratung soll eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen. Diese setzt eine umfassende Information der Frau und die Klärung und Einbeziehung der Präferenzen der Frau in den Entscheidungsprozess voraus. Evidenzbasierte Entscheidungshilfen können die Entscheidungen der Frauen verbessern“ (Seite 58, 3.31. der S3-Leitlinie). (Siehe auch Seite 15).



Bei der Risikoberatung vor genetischer Testung sollten insbesondere folgende Inhalte berücksichtigt werden:

- *Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation*
- *Erkrankungsrisiken bei positivem Befund*
- *Nutzen und Schaden präventiver und therapeutischer Optionen einschließlich der Option, nichts zu tun*
- *Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Befunde*
- *Bedeutung der genetischen Testung für die Familienangehörigen*

Quelle: S3-Leitlinie Mammakarzinom (1), Seite 59, 3.32.

Nach Erhalt des Genbefundes sollten bei der Risikoberatung vor dem Angebot präventiver Maßnahmen insbesondere folgende Inhalte vertieft werden:

- *Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom genetischen Befund, Alter und Begleiterkrankungen (natürlicher Verlauf)*
- *Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Testergebnisse der intensivierten Früherkennung*
- *Nutzen der präventiven Optionen (intensivierte Früherkennung, prophylaktische Operationen, medikamentöse Therapien) hinsichtlich Mortalitätsreduktion, Morbiditätsreduktion und Lebensqualität*
- *Risiken der präventiven Optionen einschließlich Langzeitfolgen*
- *Konkurrierende Risiken, Prognose und Therapierbarkeit im Falle eines Krankheitseintrittes ohne präventive Maßnahmen unter Berücksichtigung des spezifischen Erscheinungsbildes des genetisch definierten Tumorsubtyps*
- *Ggf. Risiken für assoziierte Tumore*
- *Psychoonkologische Beratungsangebote*

Quelle: S3-Leitlinie Mammakarzinom (1), Seite 59, 3.32.

# Wie wird eine genetische Untersuchung veranlasst?

**Bei einer erkrankten Person kann nach umfassender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung ein diagnostischer molekulargenetischer Test von jedem/r Arzt\*in veranlasst werden.** Eine vorhergehende genetische Beratung ist unbedingt zu empfehlen. Sie kann bei uns erfolgen.

Als Kassenleistung sollte ein Mindestrisiko von 10 % für das Vorliegen einer pathogenen Mutation in einem Brustkrebsgen als Voraussetzung für eine molekulargenetische Analyse bestehen (siehe Seite 9 unter „Wem soll eine genetische Analyse angeboten werden?“).

**Eine prädiktive Testung bei einer bisher nicht betroffenen Risikoperson darf nach dem GenDG nur nach einer genetischen Beratung veranlasst werden.** Die Beratung darf nur durch Fachärzt\*innen für Humangenetik, Ärzt\*innen

mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik oder der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung erfolgen.

Bei weitergehenden Fragen, z. B. zu konkreten Einzelfällen, stehen Ihnen der/die Mitarbeiter \*in des LADR Fachbereichs Humangenetik gern zur Verfügung (T: 02361 30 00-201). Hier können auch Termine zur genetischen Beratung vereinbart werden.

Für Patientinnen und Risikopersonen steht ein kurzes LADR Informationsblatt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ (Best.-Nr. 116173) zur Verfügung.

Die Analyse erfordert eine 4 ml EDTA-Probe, die zusammen mit einer Einwilligungserklärung an das LADR Laborzentrum Recklinghausen, Abteilung Humangenetik, eingesandt werden kann.

## Fachbereich Humangenetik

### LADR Laborzentrum Recklinghausen

LADR MVZ Dres. Bachg, Haselhorst & Kollegen  
Recklinghausen GbR  
Fachbereich Humangenetik  
Berghäuser Straße 295  
45659 Recklinghausen  
T: 02361 30 00 - 201  
F: 02361 30 00 - 211  
humangenetik@LADR.de  
www.LADR.de

### PD. Dr. med. Bianca Mitterski

Fachärztin für Humangenetik;  
Ärztliche Leitung Humangenetik

### PD. Dr. rer. nat. Larissa Arning

Fachhumangenetikerin

### Dr. rer. nat. Beatrix Böckmann

Dipl. Biologin, Molekulargenetik

### Dipl. Biologin Anne Purczeld

Zytogenetik

### Prof. Dr. med. Klaus Zerres

Facharzt für Humangenetik

# Fachliteratur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-0450L, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 01.10.2022)
2. Couch FJ et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3:1190-1196
3. Kurian AW et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology*, 2017 DOI: 10.1200/PO.16.00066
4. Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes – associations analysis in more than 113.000 women. *N Engl J Med.* 2021; 384: 428-39
5. Rhiem K. et al. Consensus recommendations of the German Consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Care* 2022; 17:199-207

Alle Rechte – auch der auszugsweisen Wiedergabe – vorbehalten.

© LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR 2022,  
Bildrechte bei den jeweiligen Fotografen und Bildarchiven.

Die Autoren haben das Werk mit großer Sorgfalt und nach ihrem aktuellen Wissensstand zusammengestellt. Da die Medizin sich ständig weiterentwickelt, sollten bei Verwendung in Diagnostik und Therapie alle Angaben immer den jeweiligen Beipackzetteln und Fachinformationen der Hersteller entnommen werden. Sollten Sie auf Unstimmigkeiten stoßen oder Rückfragen haben, kontaktieren Sie uns bitte.



**LADR**

---

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum  
Baden-Baden**  
T: 07221 21 17-0

**LADR Laborzentrum  
Berlin**  
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum  
Braunschweig**  
T: 0531 310 76-100

**LADR Laborzentrum  
Bremen**  
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum  
Hannover**  
T: 0511 901 36-0

**Hormonzentrum  
Münster**  
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum  
an den Immanuel Kliniken,  
Hennigsdorf**  
T: 03302 20 60-100  
**Zweigpraxis Bernau,  
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum  
Neuruppin**  
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum  
Nord, Flintbek**  
T: 04347 90 80-100  
**Zweigpraxis Eutin**

**LADR Laborzentrum  
Nord-West, Schüttorf**  
T: 05923 98 87-100  
**Zweigpraxis Leer**  
T: 0491 454 59-0

**LADR Laborzentrum  
Paderborn**  
T: 05251 28 81 87-0

**LADR Laborzentrum  
Recklinghausen**  
T: 02361 30 00-0

**LADR Zentrallabor  
Dr. Kramer & Kollegen,  
Geesthacht**  
T: 04152 803-0

**MVZ Labor Dr. Klein  
Dr. Schmitt GmbH**  
Kaiserslautern  
T: 0631 303 24-0

Partner des Labor-  
verbundes:  
**LIS Labor im Sommershof,**  
Köln  
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Der Laborverbund  
Dr. Kramer & Kollegen GbR**  
Lauenburger Straße 67  
21502 Geesthacht  
T: 04152 803-0  
F: 04152 803-369  
interesse@LADR.de

Der Laborverbund dient ausschließlich der Präsentation unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.