



Arztinformation

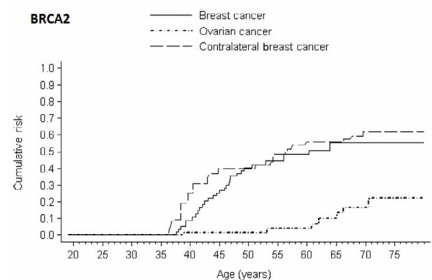
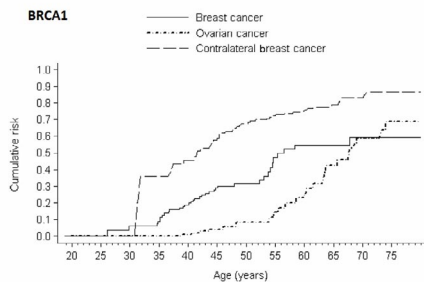
▶ **FAKTEN ZU *BRCA1* UND *BRCA2***

## FAMILIÄRES MAMMA- UND OVARIALKARZINOM, HBOC (HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER) – FAMILIÄRES MAMMAKARZINOM, HBC (HEREDITARY BREAST CANCER)

Mammakarzinome zählen zu den häufigsten Tumorerkrankungen der westlichen Welt, an der ca. jede 8. Frau im Laufe ihres Lebens erkrankt. Ca. 3-4 % aller Mammakarzinome sind Folge einer krankheitsverursachenden genetischen Veränderung (pathogene Variante) in den Hochrisikogenen *BRCA1* oder *BRCA2* (PMID: 32243226). Das damit assoziierte Tumorsyndrom wird als »Erblicher Brust- und Eierstockkrebs« (engl. Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC)) bezeichnet. Zu der Gruppe der Hochrisikogene, gehören die Gene die mit einem Lebenszeitrisiko für Brustkrebs von über 30 % einhergehen (www.nice.org.uk/CG164). Neben *BRCA1* und *BRCA2* gehören pathogene Varianten in den Genen *CDH1* (sog. Hereditäres diffuses Magenkarzinom), *PALB2*, *PTEN* (sog. Cowden-Syndrom), *STK11* (sog. Peutz-Jeghers-Syndrom) sowie *TP53* (sog. Li-Fraumeni-Syndrom) zu der Hochrisiko-Gruppe (PMID: 26484312).<sup>[1]</sup>

Weitere 4-6 % aller Mammakarzinome werden durch pathogene Varianten in den moderaten Risikogenen *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *NBN*, *NF1*, *RAD51C* sowie *RAD51D* verursacht (PMID: 32243226). Diese moderaten Risikogene sind mit einem Lebenszeitrisiko für Brustkrebs zwischen 17 % bis 30 % assoziiert (www.nice.org.uk/CG164).

Pathogene Varianten in vielen Brustkrebs-Risikogenen gehen zudem mit einem erhöhten Risiko für weitere Tumorerkrankungen einher. Hierzu gehört insbesondere das Risiko für ein Ovarialkarzinom bei pathogenen Varianten in *BRCA1*, *BRCA2* und *PALB2*. Eine Risikoerhöhung für diffuse Magenkarzinome besteht für pathogene Varianten in *CDH1*, unterschiedliche Tumorerkrankungen können mit *TP53* und *STK11* assoziiert sein.

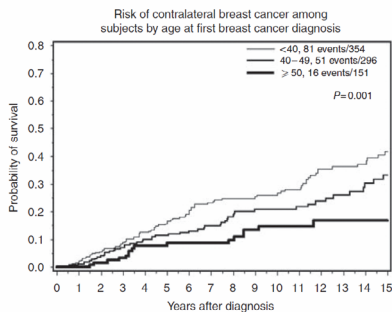


## MAMMAKARZINOM

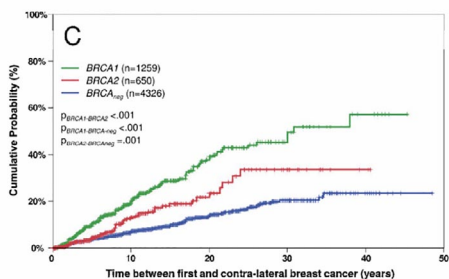
Bei pathogenen Varianten in *BRCA1* und *BRCA2* wird das Risiko bis zum Alter von 80 Jahren an Brustkrebs zu erkranken auf etwa 70% geschätzt (PMID: 28632866). Das Erkrankungsrisiko steigt bereits ab dem 25. Lebensjahr an, sodass Frauen ab diesem Alter gemäß S3-Leitlinie eine intensivierete Früherkennung empfohlen wird (siehe Grafik links von Mavaddat et al. 2013). Da die Inzidenz für Mammakarzinome bei Trägerinnen einer pathogenen Variante in *BRCA1* und *BRCA2* altersabhängig ist, sind die altersabhängigen Erkrankungswahrscheinlichkeiten besser als die Lebenszeitriskien geeignet, um den Ratsuchenden eine adäquate Risikoeinschätzung ihres gegenwärtigen Erkrankungsrisikos vermitteln zu können.

## KONTRALATERALES MAMMAKARZINOM

Zudem ist das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom bei Trägerinnen einer pathogenen Variante in *BRCA1* oder *BRCA2* im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht. Dabei ist das Risiko umso höher, je früher die Ersterkrankung aufgetreten ist. Trägerinnen einer pathogenen Variante in *BRCA1* haben dabei im Vergleich zu *BRCA2*-Anlageträgerinnen ein höheres Risiko (PMID: 28632866).



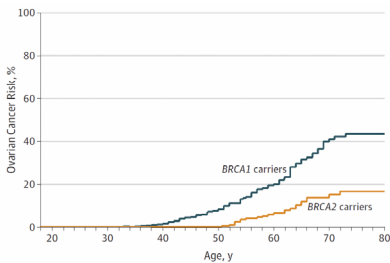
(Metcalfe et al. 2011; Rhiem et al. 2012)



## OVARIALKARZINOM

Neben einem erhöhten Risiko für Mammakarzinome, gehen pathogene Varianten in *BRCA1* und *BRCA2* insbesondere mit einem erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome einher. Das Risiko bis zum 80. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt bei Trägerinnen einer pathogenen *BRCA1*-Variante bei ca. 44 % und steigt ab dem ca. 40. Lebensjahr an.<sup>[1]</sup> Im Vergleich dazu liegt das Risiko von Trägerinnen einer pathogenen *BRCA2*-Variante bis zum 80. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom zu erkranken bei ca. 17 %.<sup>[1]</sup>

Von den übrigen Genen ist für pathogene Varianten in den Genen *ATM*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C* sowie *RAD51D* eine Risikoerhöhung für ein Ovarialkarzinom auszusprechen (PMID: 34582274).



(Kuchenbaecker et al. 2017)

Ca. 20 % der Ovarialkarzinome, insbesondere seröse high-grade Ovarialkarzinome, entstehen im Rahmen einer monogenen Tumoprädisposition (PMID: 34582274). Bei Diagnose eines Ovarialkarzinoms wird in ca. 4-14 % der Fälle eine pathogene Keimbahnvariante in *BRCA1* oder *BRCA2* nachgewiesen (PMID: 33801055), bzw. in 5-7 % der Fälle treten die pathogenen Varianten in *BRCA1* oder *BRCA2* sporadisch in den Tumorzellen auf (PMID: 33801055).

In beiden Fällen hat der Nachweis einer pathogenen Variante therapeutische Konsequenzen, da hier eine Oxaliplatin-basierte Therapie bzw. PARP-Inhibitoren in Frage kommen.<sup>[2]</sup>

## ■ PROPHYLAKTISCH-PRÄVENTIVE CHIRURGIE

Ovarialkarzinom: Eine Empfehlung entsprechend den Leitlinien wird für eine Salpingo-Oophorektomie bei pathogenen Varianten in *BRCA1* ab dem 35.-40. Lebensjahr sowie bei *BRCA2* ab dem 40. Lebensjahr, bzw. jeweils fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter, ausgesprochen.<sup>[1]</sup>

Bei Nachweis einer pathogenen Variante in den Genen *BRIP1*, *RAD51C* oder *RAD51D* sollte ebenfalls die Möglichkeit einer Salpingo-Oophorektomie bei Eintritt in die Menopause, bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familienanamnese in Betracht gezogen werden.<sup>[1]</sup>

Bei pathogenen Varianten in *PALB2* ist dies ebenfalls zu überlegen, wenn in der Familie bereits Ovarialkarzinome aufgetreten sind, dies stellt jedoch immer eine Einzelfallentscheidung dar.<sup>[1]</sup>

Mammakarzinom: Bei Nachweis einer pathogenen Variante in *BRCA1* oder *BRCA2* besteht die Möglichkeit einer prophylaktischen Mastektomie. Für die Risikobewertung ist jedoch zu berücksichtigen, ob bereits ein Mammakarzinom aufgetreten ist und wenn ja, in welchem Alter, zudem sollte die Familienanamnese bzgl. Mammakarzinome miteinbezogen werden sowie Komorbiditäten oder Lebenserwartung.<sup>[1]</sup>

Bei pathogenen Varianten in den Genen *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN* sowie *TP53* steht die Möglichkeit einer prophylaktischen Mastektomie prinzipiell zur Verfügung, jedoch stellt dies immer eine Einzelfallentscheidung dar.<sup>[1]</sup>

Insgesamt ist hier eine ausführliche interdisziplinäre Beratung zur genauen Bestimmung des individuellen Risikos und der sich daraus ergebenden Empfehlungen notwendig.

## WEITERE ASSOZIIERTE TUMORRISIKEN BEI *BRCA1* UND *BRCA2*

Lebenszeitriskien für assoziierte Tumorerkrankungen

|                        | <i>BRCA1</i>          | <i>BRCA2</i>           | Allgemeinbevölkerung |
|------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Mammakarzinom männlich | 1 - 3 % <sup>1</sup>  | 3 - 12 % <sup>1</sup>  | 0,1 %                |
| Prostatakarzinom       | 7 - 26 % <sup>2</sup> | 19 - 61 % <sup>2</sup> | 12,1 %               |
| Pankreaskarzinom       | 2 % <sup>3</sup>      | 5 - 10 % <sup>3</sup>  | 1,8 %                |

<sup>1</sup> PMID: 18042939; <sup>2</sup> PMID: 28448241; <sup>3</sup> S3-Leitlinie Pankreaskarzinom Version 2.0, 12/2021

## BRUSTKREBS-FRÜHERKENNUNG

- ▶ Hochrisikovororge bei pathogenen Varianten in *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* und *TP53*

Ab dem 20. Lebensjahr (*TP53*), 25. Lebensjahr (*BRCA1/2*), 30. Lebensjahr (*PALB2*) bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie: Ultraschalluntersuchung alle 6 Monate, MRT jährlich (bis max. 70. Lebensjahr)  
Ab dem 40. Lebensjahr: ergänzend Mammographie alle 1-2 Jahre.<sup>[4]</sup>

- ▶ Moderate Risikovororge bei pathogenen Varianten in *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*

Ab dem 30. Lebensjahr, bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie: Ultraschalluntersuchung und MRT jährlich, ab dem 40. Lebensjahr: ergänzend Mammographie alle 1-2 Jahre.<sup>[4]</sup>

## ■ MOLEKULARGENETISCHE ANALYSE

Die Indikationsstellung für die molekulargenetische Analyse von *BRCA1* und *BRCA2* folgt spezifischen Kriterien entsprechend der S3-Leitlinie Mammakarzinom: <sup>[5]</sup>

- ▶ mind. 3 Frauen sind an Brustkrebs erkrankt, unabhängig vom Alter
- ▶ mind. 2 Frauen sind an Brustkrebs erkrankt, davon eine vor dem 51. Geburtstag
- ▶ mind. 1 Frau ist an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt
- ▶ mind. 2 Frauen sind an Eierstockkrebs erkrankt
- ▶ mind. 1 Frau ist an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt
- ▶ mind. 1 Frau ist mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt
- ▶ mind. 1 Frau ist mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt
- ▶ mind. 1 Mann ist an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt

Gemäß der aktuellen AGO-Richtlinien (Version 2022) ist eine Analyse der Gene *BRCA1/2* zudem in folgenden Situationen indiziert:

- ▶ eigene Erkrankung mit einem triple-negativen Brustkrebs mit einem Erkrankungsalter vor dem 60. Lebensjahr
- ▶ eigene Erkrankung mit Eierstockkrebs
- ▶ bei therapeutischer Relevanz (e.g. PARP-Inhibitoren)

Eine molekulargenetische Untersuchung sollte im Idealfall immer zuerst an einer Person erfolgen, die an einem Tumor aus dem *BRCA1/2*-Spektrum erkrankt ist (sog. »Indexperson«). Die weitgehende Beschränkung der molekulargenetischen Untersuchung auf erkrankte Personen wird darin begründet, dass die Aussagekraft negativer Ergebnisse bei Nichterkrankten deutlich geringer ist, da man nicht weiß, ob überhaupt eine Variante in *BRCA1/2* oder anderen Genen in der Familie krankheitsursächlich ist, und nicht weiß, ob eine gesunde Ratsuchende diese geerbt hat. Falls dies nicht möglich sein sollte, kann im Einzelfall eine Untersuchung von gesunden Angehörigen erfolgen, wenn klinisch ein dringender Verdacht auf eine erbliche Brust- und Eierstockkrebserkrankung in der Familie besteht. Die Frage, ob eine Veränderung in *BRCA1/2* in der Familie ggf. krankheitsverursachend sein könnte, kann dabei nicht beantwortet werden. Daher bedeutet ein unauffälliges Testergebnis bei einer nichterkrankten Person keinen Risikoausschluss, sondern lediglich eine Risikoreduktion für die getestete Person und deren Nachkommen. Für weitere Familienangehörige (beispielsweise Geschwister der getesteten Person) lassen sich durch das Ergebnis hingegen keine Risikoeinschätzungen ableiten.

Alle Analysen zu erblichen Tumorerkrankungen werden in einem NGS-Panel-Ansatz einschließlich 123 Genen, für die eine sichere Assoziation zu erblichen Tumorerkrankungen gezeigt werden konnte, durchgeführt. In der Auswertung werden leitliniengemäß diejenigen Gene beachtet, für die eine Analyse angefordert wurde.

Wenn der Patient entsprechend seiner Einwilligung über Zusatzbefunde informiert werden will, werden ggf. auch pathogene Varianten in den übrigen Genen mitgeteilt.

Bei einer genetischen Diagnostik besteht die Möglichkeit, dass Varianten unklarer Signifikanz (VUS) nachgewiesen werden können. VUS sind Varianten die aufgrund der derzeitig zur Verfügung stehenden Daten nicht eindeutig als pathogen (krankheitsursächlich) bzw. benigne eingestuft werden können. Im MGZ werden alle VUS im Abstand von 2-3 Jahren re-evaluiert, bei Änderung der Einschätzung werden die zuständigen Ärzte informiert. Für eine bessere Datenauswertung werden alle Sequenzierdaten in internationalen Datenbanken hinterlegt.

Die regulären Analysezeiten des Labors des MGZ für die molekulargenetische Diagnostik betragen ca. zwei bis drei Wochen. Falls das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung für die Therapie relevant sein sollte, bieten wir zudem eine »Fast-Track«-Genanalyse mit einer Analysezeit von ca. einer Woche an.

## ■ HUMANGENETISCHE BERATUNG

Eine genetische Beratung ist generell bei vermehrt in der Familie aufgetretenen Tumorerkrankungen, bei Vorliegen eines Ovarialkarzinoms oder bei einer Brustkrebs-erkrankung <50 Jahren sinnvoll, um die Eigen- und Familienanamnese zu ergänzen. Eine genetische Beratung beinhaltet die Risikoeinschätzung für das Auftreten einer Tumorerkrankung in der Familie, ggfs. die Veranlassung molekulargenetischer Diagnostik und die Formulierung einer auf dieses Risiko angepassten Früherkennungsempfehlung für die Ratsuchende bzw. die Familie.

Zudem kann bei gegebener Indikation mit dem Online-Tool CanRisk bzw. BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) die individuelle Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Brust- oder Eierstockkrebs-erkrankung berechnet werden. Dies wird anhand familienanamnestischer Angaben sowie genetischen und weiteren Risikofaktoren berechnet, sodass auch bei einer familiären Belastung, ohne den Nachweis einer pathogenen Variante in einem der Risikogene, eine adäquate Risikoeinschätzung erfolgen kann. Liegt das Lebenszeitrisiko bei über 5 % spricht man von einer »Hochrisikosituation« und es wird eine angepasste intensivierete Früherkennung empfohlen.

Dafür stehen am MGZ in München vierzehn Fachärztinnen für Humangenetik und sechs Assistenzärzte sowie an einer der Filialpraxen in Altötting, Deggendorf, Donauwörth, Eggenfelden, Freising, Garmisch-Partenkirchen, Landshut, Lindenberg, Rosenheim, Straubing oder Traunstein für die humangenetische Beratung zur Verfügung. Zudem erfolgt die regelmäßige Teilnahme an den Tumorkonferenzen derjenigen Brustkrebszentren die vom MGZ betreut werden.

Zur Terminvereinbarung verweisen wir auf unsere Homepage:

[www.mgz-muenchen.de](http://www.mgz-muenchen.de)

---

[1] Konsensempfehlungen Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Stand 2022  
[2] S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren, Version 5.1  
[3] S3-Leitlinie Pankreaskarzinom Version 2.0, 12/2021  
[4] Bauernfeind et al., 2021 Manual Mammakarzinome, 18. Auflage 2021  
[5] S3-Leitlinie Mammakarzinom Version 4.4, 2021

## ■ INFORMATIONSMATERIAL

Auf unserer Internetseite finden Sie umfangreiches Informationsmaterial sowohl zu weiteren klinischen Themen als auch zu organisatorischen Hinweisen.

Besuchen Sie uns unter [www.mgz-muenchen.de](http://www.mgz-muenchen.de)



Prof. Dr. med.  
Elke Holinski-Feder



Prof. Dr. med.  
Angela Abicht



Dr. med.  
Teresa Neuhann

Fachärztinnen für Humangenetik



Dr. med. Pia Ahren<sup>2,5</sup>  
Dr. med. Stefanie Balg<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Kerstin Becker<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Anne Behnecke<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Anna Lena Burgemeister<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Carolina Courage<sup>1,2</sup>  
Prof. Dr. med. Isabel Diebold<sup>1,2,4</sup>  
Dr. med. Christian Gebhard<sup>2,5</sup>  
Dr. med. Antonia Kirchoff<sup>2,5</sup>  
Dr. med. Felicitas Maier<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Yvonne Müller-Koch<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Caroline von Plettenberg<sup>2,5</sup>  
Dr. med. Silja Robling<sup>1,2,3</sup>  
Dr. med. Zelia Schmederer<sup>2,5</sup>  
Dr. med. Miriam Stampfer<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Verena Steinke-Lange<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Maximilian Witzel<sup>2,4,5</sup>

- <sup>1</sup> Facharzt für Humangenetik
- <sup>2</sup> in Anstellung
- <sup>3</sup> Facharzt für Innere Medizin, am MGZ nicht praktizierend
- <sup>4</sup> Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, am MGZ nicht praktizierend
- <sup>5</sup> in Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik

## MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder

Prof. Dr. med. Angela Abicht

Dr. med. Teresa Neuhann

Partnerschaft von Fachärztinnen für Humangenetik mbB, MVZ



Die Akkreditierung gilt nur für den in der Urkundenanlage D-ML-13242-01-00 festgelegten Umfang.

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München  
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66  
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de