

## Informationen zur Beratung und Testung bei Verdacht auf genetisch verursachten Brustkrebs oder Eierstockkrebs

Bei rund 30% aller Frauen mit Brustkrebs liegt eine familiäre Belastung-, ein junges Erkrankungsalter- oder mehrfache Tumorerkrankungen vor, was hinweisend auf eine genetische Belastung sein kann.

Mutationen von für die homologe Rekombination maßgeblich verantwortlichen Genen gelten als „high risk Mutation“ in Bezug auf die Inzidenz von Brust- und Eierstockkrebs. Zu nennen sind in erster Linie Mutationen der Hochrisikogene BRCA 1 und 2 (breast cancer gene), die bei 10% aller Frauen mit Brustkrebs vorkommen ( im Vergleich: Vorkommen in der Allgemeinbevölkerung 1-2/1000). Sollte eine familiäre Belastung für Brust- oder Eierstockkrebs bestehen, ist die Inzidenz für eine Mutation bei Erkrankten sogar mit 20% im Falle von Brustkrebs und mit 40% im Falle von Eierstockkrebs anzugeben.

2021 wurden Mutationen von TP53 und PALB2 ebenfalls als Hochrisiko für eine Erkrankung an Brust- oder Eierstockkrebs eingestuft.

Es wurden weitere Gene identifiziert, deren Mutation mit einem moderaten Risiko für Brust- oder Eierstockkrebs verbunden ist, insbesondere CHEK2, RAD51C, RAD51D, ATM, CDH1 und BRIP1. Auch bei fehlendem Nachweis einer Mutation kann das familiäre Erkrankungsrisiko wegen polygenetischer Veränderungen erhöht sein.

Anlageträger können bei entsprechender Familienanamnese ein erhöhtes Risiko auch für Weichteil- und Knochensarkome, Leukämie, Hirntumore, Magenkrebs, Darmkrebs, Endometriumkarzinom und Prostatakarzinom aufweisen. Insgesamt sind etwa 30 % der Frauen mit Brustkrebs von einer relevanten Mutation oder einer polygenetischen Veränderung betroffen.

### Wann sollte beraten- und ggf. auf eine Mutation getestet werden ?

- wenn wenigstens 3 Frauen der Familie an Brustkrebs erkrankt sind
- mindestens 2 Frauen erkrankt sind, eine davon vor dem 51. LJ
- Mindestens eine Frau der Familie an Brust- und Ovarialkarzinom erkrankt ist
- Eine Frau der Familie an Brust- und eine weitere an Ovarialkarzinom erkrankt ist
- Eine Frau der Familie vor dem 51. LJ an einem bilateralen Mammakarzinom erkrankt ist
- Eine Frau der Familie an einem Mammakarzinom vor dem 36. LJ erkrankt ist
- Mindesten ein Mann am Mammakarzinom und eine weitere Person an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt.
- Eine Patientin vor dem 60. LJ an einem triple negativen Mammakarzinom erkrankt
- Eine Patientin vor dem 80. LJ an einem serösen high risk Ovarialkarzinom erkrankt
- Eine Patientin mit triple negativen Mammakarzinom metastasiert ist und die Indikation zu einem Parp Inhibitor geprüft werden soll

## Wer kann sich in unserem Brustzentrum beraten- und testen lassen ?

Als Kooperationspartner des familiären Zentrums der Charité können wir allen an Brust- oder Eierstockkrebs Erkrankten die Beratung und Testung anbieten, sofern die genannten Kriterien in der Familiengeschichte zu finden sind.

Sollten Sie nicht erkrankt sein, jedoch auf Basis Ihrer Familiengeschichte eine familiäre Risikokonstellation für Krebserkrankungen vermuten, können Sie sich in einen der familiären Zentren vorstellen, z.B. in der Universität Dresden oder in dem familiären Zentrum der Charité, Campus Mitte:

### **Zentrumshotline Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Charité Mitte**

Telefon: +49 (0)30 450 527 237 (Mo bis Fr 9 – 13 Uhr)

Website: [https://frauenklinik.charite.de/forschung/ags/ag\\_karsten\\_speiser/](https://frauenklinik.charite.de/forschung/ags/ag_karsten_speiser/)

Zentrum: [https://frauenklinik.charite.de/leistungen/erblicher\\_brust\\_und\\_eierstockkrebs/](https://frauenklinik.charite.de/leistungen/erblicher_brust_und_eierstockkrebs/)

Alternativ ist eine Beratung in einer Praxis für Humangenetik möglich, z.B. bei

Dr. W. Heinritz, Facharzt für Humangenetik in Cottbus  
Thiemstr. 111, 03048 Cottbus  
Telefon: 0355/ 790508

## Welche Relevanz hat der Nachweis einer Mutation für die Betroffene?

- 1.) Relevanz für die Familie: Kinder und Eltern der Betroffenen können die Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ebenfalls aufweisen. Geschwister mit einer Wahrscheinlichkeit von 25%. Somit sollte der Test Familienangehörigen angeboten werden.
- 2.) Gesunde Frauen mit einer Mutation können an einem intensiven Früherkennungsprogramm teilnehmen
- 3.) Gesunde Frauen mit einer Mutation werden über die Möglichkeit prophylaktischer Operationen aufgeklärt. In Frage kommen die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter bzw. die Entfernung der Brustdrüsen bei BRCA1- oder BRCA2 Mutation. In mehreren Gesprächen wird das Für und Wider individuell geklärt
- 4.) Es gibt spezielle Therapien gegen die Brustkrebserkrankung, die nur bei nachgewiesener Mutation wirksam sind. Der Nachweis einer Hochrisikomutation kann also nützlich sein, um hochwirksame spezifische Medikamente einsetzen zu können.

## **Früherkennung bei gesicherter familiärer Belastung für Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom**

Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation haben ein lebenslanges Risiko von rund 70 %, an Brustkrebs zu erkranken. Das Risiko für eine Erkrankung an Eierstockkrebs liegt lebenslang bei rund 50 % für BRCA1-Mutationsträgerinnen und bei rund 20 % für BRCA2-Mutationsträgerinnen.

Bei Nachweis einer Mutation in den Hochrisikogenen BRCA1 oder BRCA2 ist die Teilnahme an einer intensivierten Diagnostik im Rahmen eines speziellen Früherkennungs- oder Nachsorgeprogramms indiziert. Bei Nachweis einer PALB2 Mutation, einer pT53 Mutation kann ebenfalls eine intensivierte Früherkennung in Anspruch genommen werden. Desweiteren können Patientinnen mit Z.n. Hodkin Lymphomen die Untersuchungen in Anspruch nehmen.

Untersuchungen im Falle einer **nachgewiesenen Hochrisikomutation** :

Untersuchung	Alter der Betroffenen	Häufigkeit der Untersuchung
<b>Brust abtasten</b>	➤ 25 Jahre	Alle 6 Monate
<b>Sonographie der Brust</b>	➤ 25 Jahre	Alle 6 Monate
<b>Mammographie (optional)</b>	➤ 40 Jahre	Alle 1- bis 2 Jahre
<b>MRT der Brust</b>	➤ 25 Jahre	Jährlich einmal

Früherkennung nach **Ausschluss einer Hochrisikomutation** aber bei aus der Familiengeschichte berechneten hohen Risiko für Brustkrebs

Untersuchung	Alter der Betroffenen	Häufigkeit der Untersuchung
<b>Brust abtasten</b>	➤ 31 Jahre	Alle 6 Monate
<b>Sonographie der Brust</b>	➤ 31 Jahre	Alle 6 Monate
<b>Mammographie</b>	➤ 40 Jahre	Alle 1- bis 2 Jahre
<b>MRT der Brust</b>	➤ 31 Jahre bis 50 Jahre	Jährlich einmal

Nach dem 50. Lebensjahr wird bei Fehlen einer Mutation das intensivierte Früherkennungsprogramm beendet – die weitere Nachsorge erfolgt Rahmen der allgemeinen Brustkrebsfrüherkennungsmaßnahmen. Aktuell wird überprüft, ob die intensivierte Früherkennung weiter angeboten werden wird.

In Hinblick auf das Ovarialkarzinom gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt leider keine etablierte Früherkennung.

#### **Chirurgische Prävention bei high risk Mutation:**

Eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie reduziert die Eierstockkrebsinzidenz und Mortalität, somit auch die Gesamtmortalität.

Die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie reduziert die Brustkrebsinzidenz. Eine Reduktion der Mortalität wurde bei BRCA1 Mutation, nicht bei gesunden Frauen mit BRCA2 Mutation nachgewiesen. Bei BRCA 2 muss die Maßnahme entsprechend individuell abgewogen werden. Der zu erwartende Benefit einer Mastektomie auf die Brustkrebsinzidenz und Mortalität hängt von dem Alter der Patientin ab.

Der zu erwartende Benefit einer prophylaktischen Brustentfernung ist umso höher, je früher er durchgeführt wird. Zum Zeitpunkt der Wechseljahre oder später ist der Benefit nur noch gering. Der Eingriff wird daher grundsätzlich nach Abschluss der Familienplanung empfohlen, möglichst vor dem 30. LJ. Die prophylaktische Entfernung der Eierstöcke und Eileiter führt zur vorzeitigen Wechseljahren. Nicht an Brustkrebs Erkrankte können bis zum Zeitpunkt der zu erwartenden Wechseljahre eine Hormonsubstitution erhalten. Frauen, die bereits an Brustkrebs erkrankt waren,

Erstellt und Freigabe 11.8.21:

Dr. N. Bangemann CÄ des Brustzentrums

Geplante Überprüfung 11.8.2023

sollten keine Hormone bekommen. Dennoch wird die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter bei BRCA1 Mutation möglichst vor dem 40. LJ empfohlen, bei BRCA2 Mutation oder PALB2 mit etwa 45LJ. Gerade für diese Patientinnen ist eine fundierte Beratung wichtig, wobei detailliert erläutert wird, was bei Wechseljahresbeschwerden gemacht werden kann, wie selbigen vorgebäugt wird und wie man auch Auswirkungen auf die Herzleistung, die Gefäße, die Hirnleistung und die Knochen vermeidet.

### **Brustkrebs bei BRCA Mutation:**

Ist eine Brusterhaltung trotz nachgewiesener Mutation möglich?! Ja. „Es gibt keinen klaren Beweis, dass eine radikale Mastektomie das Überleben von Frauen mit Brustkrebs auf der Basis einer Mutation verbessert“. Allerdings ist das Risiko einer Zweit- oder Dritterkrankung in der betroffenen Brust oder auf der Gegenseite erhöht. Jede Frau kann für sich entscheiden, ob sie aus diesem Grund eine Entfernung der Brustdrüsen wünscht.

### **Systemtherapie bei BRCA Mutation**

Bei nachgewiesener BRCA Mutation ist die Chemotherapiesensibilität üblicherweise erhöht. Die Auswahl der Medikamente wird allerdings eher abhängig von der Immunhistochemie, als von der nachgewiesenen Mutation getroffen. Bei Indikation für eine Chemotherapie erhalten betroffene Frauen die Behandlung vor der geplanten Operation. Im Falle eines sehr guten Ansprechens und gleichzeitigen Nachweis von PDL1 an den -Tumorzellen kann individuell erwogen werden, die Chemotherapie abzukürzen.

Aktuell wurde anhand der Daten der so genannten Olympia-Studie prospektiv bewiesen, dass die Erhaltungstherapie mit Olaparib (ein Parp Inhibitor) die Wahrscheinlichkeit, gesund zu bleiben, um relativ 42% erhöht. Wir erwarten die Zulassung der Substanz 2021/22.

Im Falle einer Metastasierung sind die erwähnten PARP Inhibitoren wirksamer als eine Chemotherapie. Zugelassen sind Olaparib und Talazoparib. Bei familiären Risiko und triple Negativität des Tumors sollten Patientinnen entsprechend auf eine mögliche high risk Mutation untersucht werden, sofern eine Metastasierung nachgewiesen wird.

Aktuell wird mit Hochdruck an weiteren wirksamen und möglichst chemotherapiefreien Kombinationsmöglichkeiten gearbeitet. Im Gespräch sind Kombinationen der Parp Inhibitoren mit Checkpointinhibitoren, mit HER2-Antikörpern und mit Zellzyklusmodulatoren sowie antihormoneller Therapie.

## Relevante Adressen

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

[www.brca-netzwerk.de](http://www.brca-netzwerk.de)

[www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/](http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/) für Hilfe bei familiären Brust- und Eierstockkrebs

[www.youngsurvival.org](http://www.youngsurvival.org) für junge Frauen nach Brustkrebs

[www.cankado.com](http://www.cankado.com) eHealth-Plattform, z.B. für ein digitales Tagebuch

[www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)

[www.brustkrebsdeutschland.de](http://www.brustkrebsdeutschland.de)

Humangenetische Beratung für nicht Erkrankte mit familiär gehäuften Auftreten von  
Krebserkrankungen Charite´, familiäres Zentrum für Brust- und  
Eierstockkrebs, PD. Dr. D. Speiser, Prof. Dr. U. Bick

Chariteplatz 1, 10117 Berlin

Tel.: 030/ 450 527237 täglich 9-13 Uhr

## Humangenetische Beratung für

### Bereits an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankte Frauen

Dr. N. Bangemann, A. Briesemann CTK MVZ Senologie

0355/ 46 2565/ 46 3313 oder 56 79449