

BRCA1/BRCA2-Mutationen bei familiärem Mamma-/ Ovarialkarzinom und/oder Olaparib-Therapie

Medizinisch genetischer Hintergrund

Mutationen der Gene BRCA1 oder BRCA2 sind insbesondere assoziiert mit einem erhöhten Risiko für weibliches und männliches Mammakarzinom sowie Karzinome der Ovarien, Eileiter und primäre Peritonealkarzinome. Entsprechend können ein jüngeres Alter bei Erstdiagnose, syn- und metachrone Primärtumore und/oder eine familiäre Tumor-Häufung hinweisend sein. Über die klinischen Verdachtskriterien auf Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC) gem. S3-Leitlinie Mammakarzinom (siehe Rückseite, Pkt A) hinaus, konnte gezeigt werden, dass zusätzlich auch bei triple-negativem Mammakarzinom < 60 Jahre oder solitärem Ovarialkarzinom eine BRCA-Mutationswahrscheinlichkeit von >10% vorliegt. Etwa 5% der an Mammakarzinom und ca. 10-15% der an Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen weisen erbliche Mutationen der Gene BRCA1 und BRCA2 auf. Neben diesen beiden Genen sind weitere Gene beschrieben, wie z.B. ATM, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, die mit erhöhten Risiken für Mamma- und/oder Ovarialkarzinom und zum Teil anderen Krebserkrankungen assoziiert sind und deren Analyse prinzipiell ebenfalls möglich ist.

BRCA1 und BRCA2 sind wichtige Faktoren bei der Reparatur von DNA-Strangbrüchen. Bei Mutationen in diesen beiden Genen sind die entsprechenden Zellen zu einem gewissen Grad defizient in der Reparatur dieser Schäden, sodass es zur Akkumulation von Mutationen (Carcinogenese) oder aber auch zu einem Absterben dieser Zelle(n) kommen kann (Apoptose).

Ein weiterer Reparaturweg, der nicht durch Mutationen in BRCA1 und BRCA2 geschädigt ist, führt über die Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP-1). Tumorzellen akkumulieren aufgrund ihrer Physiologie zahlreiche DNA-Schäden. Bei simultanem Vorliegen einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation und Gabe eines sogenannten PARP-Inhibitors kann so eine synthetische Letalität generiert werden, die vor allem entsprechende Tumorzellen aufgrund des Fehlens zweier effektiver DNA-Reparatur-Programme in die Apoptose führen kann.

Anwendung: Therapie-Option PARP-Inhibitor

1. Eierstockkrebs: Der PARP-Inhibitor Olaparib (Lynparza®) kann bei platin-sensitiven high-grade serösen Ovarialkarzinomrezidiv unabhängig vom BRCA-Mutationstatus nach Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie erfolgreich^{1,2} als Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Darüber hinaus zeigten Moore et al.³ eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für Olaparib als Ersttherapie im Vergleich zum Placebo. 2019 wurde Olaparib daher als Erhaltungstherapie auch in der Erstlinie zugelassen. Diese gilt aktuell jedoch nur für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation in der Keimbahn (d.h. erblich) oder im Tumor bei fortgeschrittenem high-grade serösen Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie.

2. Brustkrebs: Die Zulassung von Olaparib bei Mammakarzinom erfolgte im April 2019. Maßgeblich war die OlympiAD-Studie⁴, in der gezeigt werden konnte, dass Patientinnen mit BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnmutation und metastasiertem, HER2/neu-negativem Brustkrebs unter Olaparib ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben von 7 Monaten (vs. 4,2 Monate bei Mono-Chemotherapie) hatten. Zudem war die Ansprechrate unter Olaparib etwa verdoppelt (59,9% versus 28,8% im Vergleich zur Standard-Chemotherapie).

Im August 2022 erfolgte die Zulassungserweiterung basierend auf den Ergebnissen der OlympiA-Studie⁷. In dieser Phase-III-Studie reduzierte Olaparib in der Adjuvanz innerhalb von 3 Jahren das Risiko einer invasiven Erkrankung oder Tod um 42 % gegenüber dem Placebo signifikant. Es konnte außerdem ein Vorteil beim Gesamtüberleben belegt werden: Olaparib reduzierte statistisch signifikant innerhalb von 4 Jahren das Sterberisiko um 32 % gegenüber dem Placebo.

Abrechnung genetischer Untersuchungen EBM

Die molekulargenetische Analyse bei familiärem Mamma- oder Ovarialkarzinom sowie die Gen-Analytik vor Olaparib-Therapie sind im EBM abgebildet. Für die Möglichkeit der Abrechnung müssen jedoch spezifische Bedingungen erfüllt sein. Entscheidend für die Abrechnungsfähigkeit sind die Angaben zur Anforderung auf dem Formular, siehe Rückseite.

Humangenetische Beratung

Sofern eine Patientin mit ihrer Eigen-/Familienanamnese die Indikationskriterien (siehe Punkt A umseitiges Formular) erfüllt, besteht der v.a. erbliches Mamma- und Ovarialkarzinom. Neben der (therapielevanten) Diagnostik der Gene BRCA1 und BRCA2 ist die zusätzliche Analyse weiterer Gene empfehlenswert, da sich ggf. besondere therapeutische und prophylaktische Maßnahmen/ Empfehlungen für die Patientin und ihre Angehörigen ergeben. Eine humangenetische Beratung ist in diesen Fällen empfehlenswert. Im Hinblick auf die mögliche Dringlichkeit der Analyse wird diese jedoch nicht immer vorab zu gewährleisten sein. Eine humangenetische Beratung ist bei auffälligem molekulargenetischem Befund und/oder bei auffälliger Familienanamnese unbedingt zu empfehlen; kann auch im späteren Verlauf noch erfolgen, eventuell gemeinsam mit weiteren Familienmitgliedern. Hier kann der Patientin und den Angehörigen das Analyseergebnis ausführlich erläutert und ggf. das Vorliegen anderer erblicher Tumorsyndrome molekulargenetisch abgeklärt werden.

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Marco Graf, Tel: 0231-9572-6659

Dr. med. Stefanie Schön, Tel: 0231-9572-7232

Literatur

Siehe [Eintrag im Online-Analyseverzeichnis](#).

Formular zur Anforderung genetischer Analytik bei Brust- oder Eierstockkrebs

ACHTUNG: Für die Anforderung werden benötigt: **EDTA-Blut (2 ml) + Laborüberweisung Muster 10 + dieses Formular** inkl. vollständiger Angaben zu A) oder B), mit ärztlicher Unterschrift sowie mit Einverständniserklärung Patient/in gemäß GenDG!

Patient/in (Name, Vorname in Druckbuchstaben):

A) Gen-Analytik bei familiärem Mamma-/ Ovarialkarzinom bei Vorliegen klinischer Verdachtskriterien gem. S3-Leitlinie Mammakarzinom (GOP 11440); bitte Zutreffendes ankreuzen:

- mindestens 3 Frauen erkrankt an Brustkrebs aus der gleichen Linie einer Familie, unabhängig vom Alter,
- mindestens 2 Frauen, davon 1 jünger als 51 Jahre, erkrankt an Brustkrebs aus der gleichen Linie einer Familie,
- mindestens 2 Frauen erkrankt an Eierstockkrebs aus der gleichen Linie einer Familie,
- mindestens 1 Frau erkrankt an Brustkrebs und 1 weitere Frau erkrankt an Eierstockkrebs oder 1 Frau erkrankt an Brust- und Eierstockkrebs aus der gleichen Linie einer Familie,
- mindestens 1 Frau jünger als 36 Jahre erkrankt an Brustkrebs,
- mindestens 1 Frau jünger als 50 Jahre erkrankt an bilateralem Brustkrebs,
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs erkrankt und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt in der Familie.

B) Gen-Analytik vor OLAPARIB-Therapie (BRCA1 und BRCA2) ohne Verdachtskriterien (s.o.), Abrechnung nach Ziffer GOP 11601, Auswahl, sofern die klinischen Verdachtskriterien HBOC nach der GOP 11440 nicht erfüllt sind und das zur Behandlung geplante und/oder eingesetzte Arzneimittel angegeben wird.

- Analyse der Gene BRCA1 und BRCA2 einzig im Hinblick auf die Therapieoption Olaparib

Ort, Datum

Name/Stempel, Unterschrift verantwortliche/r Ärztin/Arzt

Aufklärung und Einwilligungserklärung Patient/in

Hiermit bestätige ich, dass ich entsprechend Gendiagnostikgesetz (GenDG) durch u.g. verantwortliche/n Ärztin/Arzt aufgeklärt, informiert und humangenetisch beraten wurde über:

- die Art und den Umfang der genetischen Analyse, sowie Aussagekraft und Konsequenzen der angeforderten Untersuchung,
- die von mir erhobenen, verarbeiteten und gespeicherten Daten (gem. EU-DSGVO)
- meinen Anspruch auf eine genetische Beratung und angemessene Bedenkzeit zur Einwilligung in die genannte Untersuchung,
- mein Recht, diese Einwilligung jederzeit ohne Begründung zu widerrufen und die Vernichtung des Untersuchungsmaterials zu verlangen,
- mein Recht, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren (Recht auf Nicht-Wissen),
- die Vernichtung der Untersuchungsergebnisse nach 10 Jahren sowie die Vernichtung des Probenmaterials nach Abschluss der Untersuchung.
- bei komplexen Fragestellungen kann eine längerfristige Aufbewahrung sinnvoll sein.
Hiermit bin ich einverstanden Nein Ja
(Dies beinhaltet keinen Anspruch auf Aufbewahrung. Keine Auswahl wird als „Nein“ gewertet.)
- die Möglichkeit, dass in Einzelfällen evtl. Zusatzbefunde erhoben werden können, die nicht mit der o.g. Fragestellung in Zusammenhang stehen. Eventuell erhobene Zusatzbefunde möchte ich erfahren (keine Auswahl wird als „Nur, wenn...“ gewertet):
 Nein Ja Nur, wenn sich dadurch therapeutische oder vorbeugende Konsequenzen ergeben.
(Dies beinhaltet keinen Anspruch auf Vollständigkeit oder zukünftige Aktualisierungen von Zusatzbefunden; bei Familienanalysen dienen die Analyseergebnisse *nicht Betroffener* nur zur Beurteilung von Varianten des Indexpatienten)

Ich bin einverstanden (nicht Zutreffendes bitte streichen):

- mit der Entnahme von Probenmaterial sowie mit der o.g. genetischen Diagnostik
- , dass die Untersuchungsergebnisse durch den verantwortlichen Arzt an mitbehandelnde Ärzte mitgeteilt werden dürfen,
- , dass der Untersuchungsauftrag an ein spezialisiertes Labor weitergeleitet werden darf,
- , dass bei Anwendung moderner Analyseverfahren ggf. auch genetische Daten erhoben, aber nicht ausgewertet werden, die nicht mit der genannten Fragestellung in Zusammenhang stehen,
- , dass Probe und erhobene Daten anonymisiert für die Qualitätssicherung und wissenschaftliche Fragen verwendet werden können,
- , dass bei Gengruppen-Untersuchungen die Zusammensetzung der im Analyseauftrag genannten Gene je nach klinischer Fragestellung/Stand der Wissenschaft sinnvoll angepasst werden kann.

Ort, Datum

Name und Unterschrift Patient/in bzw. gesetzl. Vertreter/in

Name/Stempel, Unterschrift verantwortl. Ärztin/Arzt