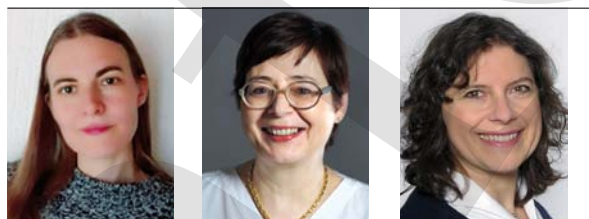


Bestmögliche Betreuung und Überwachung durch Identifizierung eines erhöhten Erkrankungsrisikos

# Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom

Screeninguntersuchungen in der Allgemeinbevölkerung zur Früherkennung von Ovarial- oder Mammakarzinomen sind von umstrittener Nützlichkeit respektive Kosteneffizienz. Die Identifizierung von Risikogruppen dagegen ist von grosser Bedeutung, um sie einer frühzeitigen adäquaten intensivierten Vorsorge zuzuführen. Dies geschieht aktuell abhängig von persönlicher Anamnese und Familienanamnese mittels Hochdurchsatzsequenzierung hochpenetranter Gene. Neben BRCA1/2, den Hauptgenen für den hereditären Brust- und Eierstockkrebs, können auch weitere mit Mamma- oder Ovarialkarzinom assoziierte Gene analysiert werden.



Dr. med. Silvia  
Azzarello-Burri  
Zürich-Schlieren

PD Dr. med.  
Nicole Bürki  
Basel

Prof. Dr. med.  
Anita Rauch  
Zürich-Schlieren

**La question de savoir si les tests de dépistage pour la détection précoce du cancer de l'ovaire ou du sein sont importants reste controversée. La situation est différente si un groupe à risque peut être soumis avec succès à un examen précoce. Cela se fait actuellement en fonction de l'anamnèse personnelle et familiale par séquençage à haut débit de gènes hautement pénétrés. En plus de BRCA1/2, les principaux gènes du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire, d'autres gènes associés au cancer du sein ou de l'ovaire peuvent également être analysés.**

Krebs ist die häufigste Todesursache bei Frauen zwischen 25 und 84 Jahren. Laut dem Bundesamt für Statistik ist das Mammakarzinom die häufigste Krebskrankheit der Frau. Das Ovarialkarzinom kommt nach dem Kolonkarzinom, Tumoren der Lunge/Bronchien/Lufttröhre, Hautmelanom, Endometriumkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom und Pankreaskarzinom an 8. Stelle.

## Screeninguntersuchungen

Es lässt sich ein Anstieg von jährlichen Brustkrebs-Neuerkrankungen feststellen. Aktuell liegt die Zahl bei ca. 8800/Jahr (BFS 2017). Reduziert hingegen haben sich die Brustkrebs-Sterbefälle, vermutlich die Folge von Krebsfrüherkennung und verbesserten Therapien. Wie die Krebsfrüherkennung geschehen soll ist schweizweit uneinheitlich und es stellt sich die Frage nach der Nützlichkeit eines Mammographie-Screenings der Allgemeinbevölkerung ab dem Alter von 50 Jahren (1). Zu beachten gilt auch, dass 20% der Brustkrebsfälle vor dem 50. Lebensjahr auftreten und somit durch ein Mammographie-Screening, das erst bei über 50-jährigen Frauen einsetzt, verpasst werden. Zudem ist wie Studien bei Hochrisikopatienten zeigen, die Sensitivität der Mammographie (ca. 40%) im Vergleich zum MRI (ca. 85%) gering (2). Die Kombination aus beiden bildgebenden Verfahren zeigte hier eine Sensitivität von ca. 93%, wobei die Spezifität der Mammographie mit ca. 94% im Vergleich zur Spezifität des MRIs mit ca. 85% und MRI plus Mammographie mit ca. 80% angegeben wird. Hierbei ist der Nutzen der intensivierten Vorsorgeuntersuchungen oder auch prophylaktischer Chirurgie im Sinne einer höheren

Überlebenswahrscheinlichkeit bei Hochrisikopatientinnen mit BRCA1/2-Mutationen klar belegt (3).

Für das Ovarialkarzinom gibt es bisher keine als treffsicher erwiesene Vorsorgeuntersuchung. Eine starke Risikoreduktion kann bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen mittels prophylaktischer Operationen erzielt werden. Deshalb ist die Identifizierung von genetisch bedingten Risikopersonen für intensivierte Vorsorgemassnahmen oder prophylaktische Chirurgie von grosser Wichtigkeit.

## Genetik der Tumorentstehung

Karzinome entstehen immer durch eine Anhäufung von Genmutationen. Dadurch kommt es schliesslich zu vermehrtem Wachstum, Invasion und Metastasenbildung. Im Rahmen der «two hit hypothese» benötigt es zur Tumorentstehung je eine Mutation in den auf beiden Chromosomen (Allelen) vorhandenen Tumorsuppressor-Genen. Während beim sporadischen (nicht vererbten Krebs) diese Veränderungen im Verlauf des Lebens entstehen, ist beim hereditären Krebs eine Mutation (Keimbahnmutation) schon seit Geburt vorhanden. Es braucht im Verlauf des Lebens (vereinfacht dargestellt) dann nur noch eine Mutation zur Wegberei-tung der Tumorentstehung, weshalb dann Tumoren häufiger und früher zu beobachten sind. Somit besteht im Falle des Vorliegens einer Keimbahnmutation z.B. im BRCA-1/2-Gen ein stark erhöhtes Krebserkrankungsrisiko. Die genetische Testung auf eine Keimbahnmutation wird aktuell abhängig von persönlicher Anamnese und Familienanamnese empfohlen. Richtlinien hierzu wurden in der Schweizerischen Ärztezeitung publiziert (4) und sind unter folgendem Link auf der SAKK-Homepage zu «Genetic counseling» jederzeit einzusehen: [https://www.sakk.ch/sites/default/files/2018-11/Swiss\\_guidelines\\_for\\_counseling\\_and\\_testing\\_for\\_genetic\\_predisposition\\_to\\_breast\\_and\\_ovarian\\_cancer.pdf](https://www.sakk.ch/sites/default/files/2018-11/Swiss_guidelines_for_counseling_and_testing_for_genetic_predisposition_to_breast_and_ovarian_cancer.pdf).

## BRCA1- und BRCA2-assoziertes hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom

BRCA1/2-Mutationen führen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Mammakarzinome bei Frauen und Männern, Ovarialkarzi-

nomen (inklusive Tuben- und primären peritonealen Karzinomen), Prostatakarzinomen, Pankreaskarzinomen und Melanomen. Die Prävalenz von BRCA-1/2-Mutationen wird generell bei ca. 1:400 bis 1:500 angenommen (5,6,7). Eine Zusammenfassung der wichtigsten Karzinomerkrankungsrisiken bei BRCA-1/2-Mutationen findet sich in (Tab. 1). Zusätzlich wird auch ein erhöhtes Risiko für weitere Krebserkrankungen diskutiert.

Aufgrund oben genannter Erkrankungsrisiken werden bei Mutationsträgerinnen aktuell folgende Vorsorgeuntersuchungen empfohlen (ESMO/ NCCN guidelines (17, 18)):

- ▶ Monatliche Selbstuntersuchung der Brust ab dem Alter von 18 Jahren
- ▶ Halbjährliche klinische Brustuntersuchung ab dem Alter von 25 Jahren
- ▶ Jährliches MRI der Brust im Alter von 25-29 Jahren

- ▶ Jährliches MRI der Brust und zusätzlich Mammographie im Alter von 30-75 Jahren
- ▶ Option der prophylaktischen Mastektomie (mit Risikoreduktion um ca. 90-95%)
- ▶ Adnexektomie nach abgeschlossener Familienplanung typischerweise im Alter von 35-40 Jahren oder im Alter von 40-45 Jahren für BRCA2-Mutationsträgerinnen (mit Risikoreduktion um ca. 95%)
- ▶ Allenfalls transvaginaler Ultraschall mit CA-125-Bestimmung auch bei unklarem Benefit falls keine Adnexektomie durchgeführt werden sollte
- ▶ optional Chemoprävention mit Tamoxifen für 5 Jahre

Bei männlichen Mutationsträgern werden folgende Vorsorgeuntersuchungen empfohlen:

- ▶ Brustselbstuntersuchung ab dem Alter von 35 Jahren mit allenfalls Basismammographie
- ▶ Jährliche klinische Untersuchung der Brust ab dem Alter von 30-35 Jahren
- ▶ Prostatakrebs-Screening ab dem Alter von 40-45 Jahren bei BRCA2-Mutationsträgern, allenfalls auch bei BRCA1-Mutationsträgern

Für beide Geschlechter sind ab dem Alter von 30 bis 35 Jahren auch jährliche Haut- und Augenhintergrundsuntersuchungen bezüglich des erhöhten Melanomrisikos bei BRCA2-Mutationsträgern empfohlen.

Im klinischen Alltag berücksichtigen wir in der Schweiz grösstenteils die oben genannten Richtlinien in der Betreuung unserer Patientinnen und Patienten. Ein Unterschied besteht aber im Einsatz der bildgebenden Verfahren in der Überwachung hinsichtlich Mammakarzinomrisikos, siehe (Tab. 2). Hier sind die in der jeweiligen Risiko- und Alterskategorie von den Krankenkassen aktuell obligat rückvergüteten Vorsorgeuntersuchungen zusammengefasst. Eine MRI-Untersuchung wird bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen und ihren Töchtern oder Schwestern ab dem Alter von 30 Jahren bis 50 Jahren, gegebenenfalls bis 60 Jahren vergütet. Bei Frauen mit einer TP53-Mutation, also einem SBLA-Syndrom (siehe auch Tab. 3) mit häufig sehr frühem Erkrankungsalter und ihren Töchtern oder Schwestern werden MRIs aber bereits ab dem Alter von 20 Jahren routinemässig rückerstattet. In einer besonderen Situation kann jeweils eine spezifische Kostensprache im Einzelfall angefragt werden. In der Regel fängt man mit der

Karzinom	Allgemeinbevölkerung	Risiko bei Mutation in BRCA1	Risiko bei Mutation in BRCA2
Mammakarzinom	12%	72% bis ins Alter von 80 Jahren	69% bis ins Alter von 80 Jahren
Kontralaterales Mammakarzinom	2% innert 5 Jahren	40% innert 20 Jahren 83% bis ins Alter von 70 Jahren	26% innert 20 Jahren 62% bis ins Alter von 70 Jahren
Ovarialkarzinom	1-2%	44% bis ins Alter von 80 Jahren	17% bis ins Alter von 80 Jahren
Mammakarzinom beim Mann	0.1%	Ca. 1%	Ca. 7-8%
Prostatakarzinom	6% bis ins Alter von 69 Jahren	8.6% bis ins Alter von 65 Jahren	16% bis ins Alter von 65 Jahren 20% Lebenszeitrisiko
Pankreaskarzinom	0.5%	1-3%	2-7%
Melanomrisiko (kutan und okulär)	1.6%		erhöht

nach Ref. 5,8-16

Alter (Jahre)	Brustkrebsrisiko-Kategorien					
	mässig erhöhtes Risiko	stark erhöhtes Risiko				
	17-29% LTR*	≥ 30% LTR*	≥ 30% HR für BRCA-Mutation*	BRCA 1/2-Mutation	≥ 30% HR für p53-Mutation*	p53-Mutation
20-29	-	-	-	-	MRI 1x/J.	MRI 1x/J.
30-39	-	+/- MG 1x/J.	MRI 1x/J., +/- MG 1x/J.	MRI 1x/J., +/- MG 1x/J.	MRI 1x/J.	MRI 1x/J.
40-49	MG 1x/J.	MG 1x/J.	MG 1x/J. + MRI 1x/J.	MG 1x/J. + MRI 1x/J.	MRI 1x/J.	MRI 1x/J.
50-59	+/- MG 1x/J.	MG 1x/J.	MG 1x/J. +/- MRI 1x/J.	MG 1x/J. +/- MRI 1x/J.	MG 1x/J. +/- MRI 1x/J.	+/- MRI 1x/J.
60-69	MG alle 2 J.	MG alle 2 J.	MG alle 2 J.	MG 1x/J.	MG alle 2 J.	-
70+	MG alle 2 J.	MG alle 2 J.	MG alle 2 J.	MG alle 2 J.	MG alle 2 J.	-

Zu Artikel 12d Absatz 1d der KLV in Anlehnung an NICE Clinical Guideline 164, Stand 2/2015  
 LTR=Lifetime risk, HR=Heterozygotenrisiko, MG = Mammografie, MRI=Magnetresonanz-Imaging  
 \* Wie definiert in der NICE Clinical Guideline 164  
 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg164/resources/cg164-familial-breast-cancer-full-guideline3>)

Bildgebung 5 bis 10 Jahre vor der Diagnosestellung bei der jüngsten Erkrankten an.

Aufgrund des oben beschriebenen Tumorentstehungsmechanismus, hängt das Risiko für die Krebserkrankung nicht nur von der genetischen Prädisposition ab, sondern auch Umwelt- und Lebensstilfaktoren können einen Einfluss haben. Es zeigt sich insbesondere eine Reduktion des Brustkrebsrisikos bei Mutationsträgerinnen durch körperliche Aktivität und gesundes Körpergewicht, ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung. Einen Übersichtsartikel auf Deutsch über die Auswirkungen des Lebensstils bei BRCA-Mutationsträgerinnen wurde mit entsprechenden Literaturangaben im Leading Opinions Gynäkologie und Geburtshilfe 3/2017 publiziert (19).

Zu beachten gilt auch ein Risiko für autosomal-rezessive Erkrankungen bei Nachkommen, wenn der Partner ebenfalls Träger einer Mutation in demselben Gen sein sollte. Biallelische Mutationen im BRCA2-Gen führen zur Fanconi-Anämie und biallelische BRCA1-Mutationen können zu einer Fanconi-Anämie ähnlichen Erkrankung mit Mikrozephalie, Kleinwuchs, Entwicklungsrückstand und Krebsprädisposition führen (20).

Bei nachgewiesener Mutation kann sich zudem die Therapie bei einem Karzinom ändern (z. B. Chemotherapie mit Cisplatin oder Therapie mit PARP-Inhibitoren bei BRCA1- oder -2-Mutationen; Zurückhaltung mit Bestrahlung bei TP53 und biallelischen ATM-Mutationen).

### Hochdurchsatzsequenzierung bei Verdacht auf hereditäres Ovarial- und Mammakarzinom

Neben den Genen BRCA1 und BRCA2 sind aktuell weitere hochpenetrante Gene bekannt, welche mit einem stark erhöhten Erkrankungsrisiko für Brust- oder Eierstockkrebs assoziiert werden. Da Mutationen in diesen Genen auch mit klaren klinischen Konsequenzen im Sinne von Vorsorgeuntersuchungen oder chirurgischen Massnahmen für damit assoziierte spezifische Krebserkrankungen verbunden sind, wird in der gängigen Praxis zunehmend eine Testung einer Gruppe von Genen durchgeführt, anstelle von lediglich einer BRCA1/2-Testung. Die genaue Anzahl der Gene, die in Frage kommen, richtet sich nach der individuellen persönlichen Anamnese und der Familienanamnese. Generell wird aktuell empfohlen eine Gruppe von Genen mit gut bekannten Erkrankungsrisiken und entsprechend vorgeschlagenen Vorsorgeuntersuchungen/Massnahmen (nach ESMO/NCCN guidelines) im Falle einer detektierten Mutation zu testen (Empfehlung SAKK) und NICHT ein möglichst breites Panel von Genen mit wenig klinischer Relevanz. Unter folgendem Link finden Sie auf der SAKK-Homepage weitere Informationen: [https://www.sakk.ch/sites/default/files/2018-11/CPTC\\_Network\\_statement\\_on\\_panels\\_combined.pdf](https://www.sakk.ch/sites/default/files/2018-11/CPTC_Network_statement_on_panels_combined.pdf)

TAB. 3 Gene mit stark erhöhtem Brustkrebsrisiko		
	Erhöhtes Risiko für weitere Tumorerkrankungen bei heterozygoten Mutationsträgern	Autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung (biallelische Mutationen)
BRCA1/2	Ovarialkarzinom (incl. Tuben, Peritoneum), Prostatakarzinom, Pankreaskarzinom, Melanom	Fanconi-Anämie bzw. Fanconi-Anämie ähnliche Erkrankung
ATM	Möglicherweise erhöhtes Risiko für verschiedene Krebsarten (Ovarialkarzinom)	Ataxia-Teleangiektasie-Syndrom
CHEK2	Kolonkarzinom	
PALB2		Fanconi-Anämie
PTEN	Tumoren der Schilddrüse (bereits im Kindesalter), Endometrium-, Haut-, Kolon-, Nieren-Karzinome	
TP53	Sarkome, Hirntumoren, adrenokortikales Karzinom, Leukämien, weitere Krebsarten (u.a. Ovarialkarzinom). Tumoren häufig bereits im Kindesalter.	
STK11	Ovarialtumore, Gastrointestinale Polyposis- und Krebserkrankungen, Karzinome von Uterus und Zervix (Adenoma malignum), Hodentumoren, Lungenkrebs	
CDH1 (lobulärer Brustkrebs)	Diffuses Magenkarzinom (mit gegebenenfalls Konsequenz einer prophylaktischen Magenresektion)	

Bei hereditärem Brustkrebs sind dabei folgende Gene zu nennen: BRCA1/2, ATM, CHEK2, PALB2, PTEN, TP53, STK11, CDH1 (bei lobulärem Brustkrebs), beim hereditären Ovarialkarzinom sind es die Gene BRCA1/2, BRIP1, Lynch-Syndrom-Gene (MLH1, MSH2, MSH6), RAD51C und RAD51D. Laut aktueller Analysenliste kostet die Analyse von 1-10 Genen mittels Hochdurchsatzsequenzierung im Grundpreis 2900.- CHF, für 11-100 Gene 3300.- CHF. Zur Überprüfung einer detektierten Sequenzvariante oder Exon-Deletion- oder Duplikation können zusätzliche Analyseschritte mittels Sanger-Sequenzierung der entsprechenden Stelle bzw. mittels MLPA notwendig werden mit entsprechend höheren Kosten, so dass die Gesamtkosten einer Abklärung auf bis zu ca. CHF 4000.- zu stehen kommen. Je nach Anamnese bzw. Familienanamnese (4) sollte nach Artikel 12d KLV eine genetische Testung bei Patienten und Angehörigen ersten Grades von der Krankenkasse übernommen werden, wenn die Indikation dazu durch einen Facharzt medizinische Genetik oder ein Mitglied des «Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling» der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) gestellt wird. Bei Unklarheiten hinsichtlich Indikation oder Erfüllung der WZW-Kriterien wird das Einholen einer Kostengutsprache empfohlen.

Eine genetische Beratung vor der genetischen Testung mit Besprechung der möglichen Konsequenzen eines pathologischen Befundes in allen im Panel vorgeschlagenen Genen und der Möglichkeit eines eventuellen unklaren Befundes ist von grosser Wichtigkeit. Bei BRCA1 und 2 ergeben sich in ca. 5% unklare Resultate, bei grösseren Genpanels bis zu 30%. Je nach Situation und Wunsch des Patienten kann es auch sinnvoll sein, nur die Gene BRCA1/2 zu testen oder auch stufenweise vorzugehen. Dabei gilt v.a. auch zu beachten, dass Mutationen in den oben aufgeführten Genen nicht nur zu einem erhöhten Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko führen, sondern auch mit anderen Krebserkrankungen, je nach Mutation bereits im Kindesalter, assoziiert werden (Tab.3). Das Wissen bezüglich spezifischer Erkrankungsrisiken je nach

Mutation wird jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit zunehmen/ bzw. sich ändern und vor der genetischen Beratung v.a. im Falle eines pathologischen Befundes muss die aktuelle Literatur jeweils konsultiert werden.

Wie oben erwähnt, sollte auch im vornherein darauf hingewiesen werden, dass ein unklarer Befund folgen kann. Je mehr Gene untersucht werden, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine seltene Genvariante unklarer Krankheitsrelevanz identifiziert wird. Nach aktuellem Wissensstand kann der Befund dann noch nicht klassifiziert werden, ob es sich um eine pathogene oder benigne Genvariante handelt, so dass eine «variant of unknown significance = VUS» befundet wird. Aufgrund einer unklaren Variante sollen keine Konsequenzen, wie z.B. prophylaktische Operationen oder die Testung von gesunden Angehörigen, gezogen werden. Auch muss dem Patienten mitgeteilt werden, dass im Falle eines unauffälligen Resultates eine genetische Prädisposition dennoch nicht ausgeschlossen werden kann.

**Dr. med. Silvia Azzarello-Burri<sup>1</sup>**  
**PD Dr. med. Nicole Bürki<sup>2</sup>,**  
**Prof. Dr. med. Anita Rauch<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich, Schlieren

<sup>2</sup>Genetische Beratung, gynäkologische Onkologie, Universitätsspital Basel  
 nicole.buerki@usb.ch  
 azzarello-burri@medgen.uzh.ch

**+** **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben deklariert, keine Interessenskonflikte in Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

**Literatur:**

1. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med* 2014;370(21):1965-1967
2. Phi X et al. Magnetic Resonance Imaging Improves Breast Screening Sensitivity in BRCA Mutation Carriers Age ≥ 50 Years: Evidence From an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2015 ;33(4) :349-356
3. Kurian A W et al. Survival Analysis of Cancer Risk Reduction Strategies for BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2010 ;28(2) :222-231
4. Chappuis P O et al. Genetic predisposition to breast and ovarian cancer. *Schweiz Ärzteztg* 2017 ;98(21-22) :682-684
5. Petrucelli N et al. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews* 2016
6. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer* 2000 ;83(10) :1301-1308
7. Whittemore A S et al. Prevalence of BRCA1 Mutation Carriers among U.S. Non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(12):2078-83
8. Kuchenbaecker K B et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017 ; 317(23) :2402-2416
9. Mavaddat N et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013 ;105(11) :812-822
10. Tai Y C et al. Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007 ;99(3) :1811-1814
11. Evans D G R et al. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet* 2010 ;47 :710-711
12. Mersch J et al. Cancers Associated with BRCA1 and BRCA2 Mutations other than Breast and Ovarian. *Cancer* 2015 ;121(2) :269-275
13. Moran A. et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Familial Cancer* 2012 ;11 :235-242
14. Van Asperen C J et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005 ;42 :711-719
15. Thompson D et al. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002 ;94(18) :1358-1365
16. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999 ;91(15) :1310-1316
17. Paluch-Shimon S et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology* 2016 ;27(Supplement 5) :v103-v110
18. NCCN Guidelines Version 2.2019 BRCA-Related Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome
19. Azzarello-Burri S M, Rauch A. Auswirkungen von Lebensstil und Genetik. *Leading Opinions Gynäkologie und Geburtshilfe* 2017 ; 3:28-30
20. Freire B L et al. Homozygous loss of function BRCA1 variant causing a Fanconi-anemia-like phenotype, a clinical report and review of previous patients. *Eur J Med Genet* 2018 ;61 :130-133

**Take-Home Message**

- ◆ Zur bestmöglichen Betreuung und Überwachung ist die Identifizierung von Familien mit hereditärem Mamma- und Ovarialkarzinom von grosser Wichtigkeit. Es soll deshalb grosszügig an die genetische Beratung und Testung gedacht werden.
- ◆ Eine genetische Testung erfolgt aktuell je nach persönlicher Anamnese und Familienanamnese in der Regel mittels Hochdurchsatzsequenzierung einer kleineren Gruppe von hochpenetranten Genen mit bekannten klinischen Konsequenzen im Falle einer detektierten Mutation und zunehmend nicht nur einer Testung auf BRCA1- und 2-Mutationen.
- ◆ Aufgrund der unterschiedlichen Erkrankungsspektren je nach Mutation und möglichen Genvarianten unklarer Signifikanz ist eine ausführliche genetische Beratung vor und nach der genetischen Testung von grosser Wichtigkeit.

**Message à retenir**

- ◆ L'identification des familles atteintes d'un cancer héréditaire du sein et de l'ovaire est d'une grande importance pour les meilleurs soins et le meilleur suivi possible. Une réflexion généreuse devrait donc être menée sur le conseil et le dépistage génétique.
- ◆ Selon l'anamnèse personnelle et familiale, les tests génétiques sont généralement effectués par séquençage à haut débit d'un plus petit groupe de gènes hautement pénétrants, avec des conséquences cliniques connues en cas de mutation détectée, et de plus en plus non seulement pour les mutations BRCA1 et 2.
- ◆ En raison des différents spectres de la maladie en fonction de la mutation et des variantes génétiques possibles dont la signification n'est pas claire, un conseil génétique approfondi avant et après les tests génétiques est d'une grande importance.