

## Indikationskriterien für genetische Diagnostik Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens

### Indikationskriterien für die Krankheit: **Familiärer Brust-/Eierstockkrebs** **[BRCA1/BRCA2]**

#### 1. Allgemeine Angaben zum Verfasser

##### Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *Institut für Humangenetik*  
Anschrift: *Universitätsklinikum Münster*  
PLZ: *48149*  
Ort: *Münster*  
Tel.: *0251/83-55401*  
Fax: *0251 83-55431*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*  
Internet: *humangenetik@uni-muenster.de*

##### Leiter der Einrichtung:

Name: *Prof. Dr. med. Peter Wieacker*  
Telefon: *0251/83-55401*  
Fax: *0251/83-55431*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*

##### Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:

Name: *Prof. Dr. med. P. Wieacker und Dr. B. Welling*  
Telefon: *0251/83-55401*  
Fax: *0251/83-55431*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*  
Datum: *22.08.2007*

##### Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:

Name: *Prof. Dr. Alfons Meindl*  
Telefon: *089-4140-6750*  
Fax: *089-4140-7410*  
Email: *alfons.meindl@lrz.tum.de*  
Datum: *31.10.2008*

##### Vorsitzender

Prof. Dr. med. Peter Propping, Bonn

##### Stellvertretende Vorsitzende

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber,  
Regensburg  
Prof. Dr. med. André Reis, Erlangen

##### Schatzmeisterin

Prof. Dr. med. Evelin Schröck,  
Dresden

##### Schriftführerin

Prof. Dr. rer. nat. Christine Zühlke,  
Lübeck

##### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Olaf Riess, Tübingen  
Prof. Dr. med. Stefan Mundlos,  
Berlin  
Prof. Dr. med. Gerd Utermann,  
Innsbruck  
Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke,  
Hannover  
(Tagungspräsident 2008)  
Prof. Dr. med. Klaus Zerres,  
Aachen  
(Tagungspräsident 2009)

##### Adresse des Vorsitzenden

Institut für Humangenetik  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-  
Universität  
Wilhelmstr. 31  
53111 Bonn  
Telefon 0228-287-22346  
Telefax 0228-287-22380

propping@uni-bonn.de

##### Geschäftsstelle

Dipl.-Soz. Christine Scholz  
Inselkammerstr. 4  
82008 München-Unterhaching  
Telefon+49 (089) 614 56 95 9  
Telefax+49 (089) 55 02 78 56  
organisation@gfhev.de

##### gfh Bankverbindung

Postbank München  
Konto 231 394 805  
BLZ 700 100 80

##### IBAN

DE19 7001 0080 0231 3948 05  
BIC  
PBNK DEFF

##### Vereinsregister München

VR 12341

## 2. Angaben zur Krankheit und Herangehensweise

2.1 Name der Krankheit (ggf. Synonyme): *Familiärer Brust-/Eierstockkrebs*

2.2 OMIM# der Krankheit: *114480*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung des/der untersuchten DNA- oder Chromosomensegments/segmente:  
*BRCA1/BRCA2*

*Nach dem gegenwaertigen Kenntnisstand ist die Mutationsanalyse in den moderat penetranten Genen wie CHEK2, PALB2, ATM oder BRIP1 kommerziell nicht indiziert und kann nur im Rahmen von Studien angeboten werden. Das gilt ebenso für Gene mit Niedrigrisikovarianten wie FGFR2 oder TNRC9.*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *113705 / 600185*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum  
*Punktmutationen, Deletionen und Insertionen weniger Nukleotide, größere Deletionen*

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode  
*DHPLC, DNA-Sequenzierung, MLPA, High resolution melting (Light cycler)*

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren (Ermittlung der Testrichtigkeit) *nahezu 100%*

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland: (Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)  
*Ein monogener Erbgang, bei dem BRCA1/2 verändert sind, wird für ca. 2,5% aller Brustkrebsfälle angenommen. Jede 250. Frau ist sehr wahrscheinlich Trägerin einer Mutation im BRCA1 oder BRCA2-Gen.*

2.9 Falls die Prävalenz der Krankheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen, aus der zu untersuchende Personen stammen, hiervon abweichen, Prävalenz und Bevölkerungsgruppe hier beispielhaft angeben:

2.10 In welchem "Setting" soll die Diagnostik zur Anwendung kommen?

	ja	nein
A. (Differential)diagnostik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Prädiktive Diagnostik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Risikoermittlung bei Angehörigen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Pränatal	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Ggf. Kommentar: *2.10A trifft nur zu, wenn es um die Feststellung ‚erblicher Brust-/Eierstockkrebs‘ geht. Bei diesem gibt es höhere Neuerkrankungsrisiken und evtl. spezifische histopathologische Ausprägungen, wie z.B. triple-negative Tumoren bei BRCA1-Mutationen.*

### 3. Testcharakteristika

		Genotyp bzw. Krankheit	
		vorhanden	fehlend
Test	pos.	A	B
	neg.	C	D

A: richtig Positive      C: falsch Negative  
B: falsch Positive      D: richtig Negative

Sensitivität:  $A/(A+C)$

Spezifität:  $D/(D+B)$

pos. prädikt. Wert:  $A/(A+B)$

neg. prädikt. Wert:  $D/(C+D)$

#### 3.1 Analytische Sensitivität

(Anteil positiver Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp vorhanden ist)

*ca. 90%*

#### 3.2 Analytische Spezifität

(Anteil negativer Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp nicht vorhanden ist)

*nahezu 100%*

#### 3.3 Klinische Sensitivität

(Anteil positiver Testergebnisse, wenn die Krankheit vorhanden ist)

Die Angabe der klinischen Sensitivität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein. In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.

*Nur bei eindeutig autosomal-dominantem Erbgang mit mindestens vier erstgradig verwandten Betroffenen mit Brustkrebs oder zwei erstgradig verwandten betroffenen Frauen mit Brustkrebs und Eierstockkrebs werden in 50% der Fälle BRCA-Mutationen gefunden. Für andere Konstellationen schwankt die Mutationsprävalenz zwischen 10-40%. Die Prävalenzen sollten für jede Population bestimmt werden.*

#### 3.4 Klinische Spezifität

(Anteil negativer Testergebnisse, wenn die Krankheit nicht vorhanden ist)

Die Angabe der klinischen Spezifität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein. In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.

*nahezu 100%*

#### 3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

(Lebenszeitrisiko für das Auftreten der Krankheit, wenn der Test positiv ist).

*BRCA1-Mutation bei einer Frau: 60-80% für Brustkrebs und 40-55% für Eierstockkrebs*

*BRCA2-Mutation bei einer Frau: 45-80% für Brustkrebs und 10-20% für Eierstockkrebs*

*BRCA2-Mutation bei einem Mann: 6-7% für Brustkrebs*

*Bei Mutationsträgern besteht ein erhöhtes Risiko für assoziierte Tumoren, wie Darm-, Prostata-, Pankreas-, Hautkrebs und Leukämien.*

### 3.6 Negativ klinisch prädiktiver Wert

(Wahrscheinlichkeit die Krankheit nicht zu entwickeln, wenn der Test negativ ist). Gehen Sie hier bitte von einem familiär bedingt erhöhten Risiko für ein nicht betroffenes Individuum aus. Es sind hier sind ggf. allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht:

*Bei den familiären Fällen ist die spezifische Konstellation zu berücksichtigen. Das verbleibende genetische Risiko und das Lebenszeitrisko für Brustkrebserkrankung sind mithilfe von Risikoberechnungsprogrammen (z.B. Cyrillic 2.1) zu ermitteln.*

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

*Ein prädiktiver Gentest sollte in der Regel nur dann durchgeführt werden, wenn ein Indexpatient untersucht werden kann.*

## 4. Klinischer Nutzen

### 4.1 (Differential)diagnose: Die untersuchte Person ist klinisch betroffen

(Zu beantworten wenn in 2.10 "A" angekreuzt wurde)

4.1.1 Kann eine Diagnosesicherung *für erblichen bedingten Brust-/Eierstockkrebs* anders als durch genetische Untersuchungen erfolgen?

Nein  (weiter mit 4.1.4)

Ja

klinisch

bildgebend

endoskopisch

biochemisch

elektrophysiologisch

auf andere Weise (bitte beschreiben)

4.1.2 Wie ist die Belastung alternativer Diagnosemethoden für den Patienten zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

4.1.3 Wie ist die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden für den Kostenträger zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

4.1.4 Wird die Art der Behandlung des Krankheitsfalls durch die genetische Diagnostik beeinflusst?

Nein

Ja

Therapie (bitte beschreiben)

Prognose (bitte beschreiben)

Management (bitte beschreiben) *Bei Mutationsnachweis ist ein intensives Früherkennungsprogramm wegen der Möglichkeit eines zweiten Tumors (Brust oder Ovar) oder eines Tumors in anderen Organen empfehlenswert. Bei BRCA1-Mutationsträgerinnen wird nach abgeschlossener Familienplanung eine Salpingo-Ovarektomie geraten, bei BRCA2-Trägerinnen, empfohlen.*

#### 4.2 Prädiktives Setting: Untersuchte Person ist frei von spezifischen Symptomen, trägt aber ein familiär bedingtes erhöhtes Risiko

(Zu beantworten wenn in 2.10 "B" angekreuzt wurde)

4.2.1 Werden Lebensführung und Prävention durch das Ergebnis einer genetischen Diagnostik beeinflusst?

*Ja.*

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

*Intensives Früherkennungsprogram, evtl. prophylaktische Mastektomie bzw. Ovariectomie*

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

*übliche Vorsorgeuntersuchungen*

4.2.2 Welche Optionen im Hinblick auf Lebensführung und Prävention stehen der Risikoperson offen, wenn keine genetische Diagnostik erfolgt?

(bitte beschreiben)

*Intensives Früherkennungsprogram*

#### 4.3 Ermittlung genetischer Risiken bei Angehörigen (bitte jeweils begründen)

(Zu beantworten wenn in 2.10 "C" angekreuzt wurde)

4.3.1 Klärt das Testergebnis beim Indexpatienten die genetische Situation in der Familie?

*Ja, im Falle des Nachweises einer krankheitsrelevanten Mutation.*

4.3.2 Kann eine genetische Diagnostik beim Indexpatienten genetische oder andere Untersuchungen bei Familienangehörigen ersparen?

*Ja.*

4.3.3 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine prädiktive Diagnostik bei Angehörigen?

*Ja.*

#### 4.4 Pränataldiagnostik

(Zu beantworten wenn in 2.10 "D" angekreuzt wurde)

4.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?

#### 5. Ggf. weitere Konsequenzen aus der genetischen Diagnostik.

Gehen Sie davon aus, dass sich aus dem Ergebnis einer möglichen genetischen Diagnostik keine unmittelbaren medizinischen Konsequenzen ergeben. Gibt es Evidenz, dass eine durchgeführte genetische Diagnostik gleichwohl einen Nutzen für den Patienten und Angehörige darstellen kann? (bitte beschreiben)

*entfällt*