



Ovarialkarzinom (OC) [C56], Eileiterkarzinom [C57.9], Peritonealkarzinom [C48.-]

OMIM-Nummer: 167000 (Ovarialkarzinom), 113705 (*BRCA1*), 600185 (*BRCA2*), 607585 (*ATM*), 605882 (*BRIP1*), 602667 (*NBN*), 610355 (*PALB2*), 602948 (*RAD51B*), 602774 (*RAD51C*), 602954 (*RAD51D*)

Wissenschaftlich-medizinischer Hintergrund

Krebserkrankungen der Eierstöcke machen etwa 3.2% aller bösartigen Neubildungen bei Frauen aus, und sind für 5.3% der Krebssterbefälle ursächlich (www.krebsdaten.de). Meist werden die Tumoren erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, sodass die relative 5-Jahres-Überlebensrate aktuell bei durchschnittlich 41% liegt. Bei 75% aller OC handelt es sich um schnell und aggressiv wachsende Tumoren (high-grade seröse Karzinome, gemischte Karzinome und Karzinosarkome), die wiederum für 90% der Mortalität beim Eierstockkrebs verantwortlich sind.

Das Risiko, an einem OC zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter und ist von verschiedenen hormonellen Faktoren abhängig. Zusätzlich stellt eine familiäre Häufung bestimmter Tumorerkrankungen (vor allem Eierstock-, Brust-, Darm- und/oder Endometriumkarzinome) einen etablierten Risikofaktor dar. Aber auch unabhängig von der familiären Konstellation oder des Erkrankungsalters der Patientin liegt das Risiko für

eine genetische Prädisposition bei durchschnittlich 20.8% (ursächliche Varianten *BRCA1* oder *BRCA2*) bzw. 25.8% (ursächliche Varianten in *BRCA1/2* oder weiteren Risikogenen). Aktuell sollen alle Frauen mit OC auf das Risiko des Vorliegens einer genetischen Prädisposition aufgeklärt und ihnen eine genetische Beratung angeboten werden.

Neben Keimbahnvarianten lassen sich in 6-7% der Patienten somatische, also auf den Tumor begrenzte, Varianten in ***BRCA1*** und ***BRCA2*** nachweisen. Alle Patienten mit somatischer Variante oder Keimbahnvariante in *BRCA1* und *BRCA2* haben per Definition einen Tumor mit einer **Defizienz der homologen DNA-Reparatur (HRD)**. Weitere 11-15% der Patienten haben eine HRD durch epigenetisches Silencing der *BRCA*-Gene. Weitere Gene, die in die Reparatur der homologen Rekombination (HRR) involviert sind und ebenfalls zu einer HRD führen können, sind: *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*. HRD wird zudem über das Vorliegen einer genomischen Instabilität definiert, die über den Verlust der Heterozygotie

Tumor	Spezifikationen	Therapie + Voraussetzung	Behörde
epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primäres Peritonealkarzinom	fortgeschritten, high-grade, mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie	Olaparib: <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> mutiert (Keimbahn und/oder somatisch) Niraparib: keine	FDA, EMA
	rezidivierend, high-grade, mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie	Olaparib: keine Rucaparib: keine Niraparib: serös	FDA, EMA
	progredient oder rezidivierend, high-grade, nach Therapie mit zwei oder mehr Platin-basierten Chemotherapien und Intoleranz gegenüber weiterer platin-haltiger Chemotherapie	Rucaparib: <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> mutiert (Keimbahn und/oder somatisch)	FDA, EMA
	fortgeschritten, high-grade, mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab	Olaparib mit Bevacizumab: HRD positiv (<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> mutiert und/oder genomische Instabilität)	FDA, EMA
Ovarialkarzinom	fortgeschritten, nach Therapie mit drei oder mehr Chemothérapie-Linien	Olaparib: <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> mutiert (Keimbahn) Niraparib: HRD positiv (<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> mutiert und/oder genomische Instabilität)	FDA
Eileiterkarzinom, primäres Peritonealkarzinom	fortgeschritten, nach Therapie mit drei oder mehr Chemotherapie-Linien	Niraparib: HRD positiv (<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> mutiert und/oder genomische Instabilität)	FDA

Tabelle: PARPi-Therapie beim Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, Peritonealkarzinom



(LOH: Verlust einer Allelkopie in der Tumor-DNA mit einer Länge >15 Mb und < gesamtes Chromosom), telomerische Imbalancen (TAI: unterschiedliche Allelkopien in der Subtelomerregion mit einer Größe >11 Mb) und large-scale state transitions (LST: allelische Imbalancen >10 MB durch Translokationen, Zugewinne und Verluste) gemessen werden kann.

Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialen OC, Karzinom des Eileiters oder primärem Peritonealkarzinom (Stadium IIB-IV) erhalten eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einem Taxan und ggf. Bevacizumab. Derzeit sind zudem verschiedene Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitoren (PARPi) für (Erhaltungs-)Therapie von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) bzw. European Medicines Agency (EMA) unter bestimmten Voraussetzungen zugelassen.

Bei 10% der Patienten mit fortgeschrittenem epithelialen OC, Karzinom des Eileiters oder primärem Peritonealkarzinom lässt sich eine Defizienz der DNA-Fehlpaarungsreparatur (dMMR) nachweisen. Tumoren mit einer dMMR können Varianten in zellulären Schlüsselwegen akkumulieren und somit zu einer Tumorgenese führen. Ein sensitiver Marker für dMMR ist die Messung der **Mikrosatelliteninstabilität (MSI)**. Zusätzlich zeigen dMMR-Tumoren eine erhöhte **Tumormutationslast (TMB)**. Pembrolizumab wurde von der FDA für die Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierten soliden Tumoren mit dMMR bzw. einer hohen MSI (MSI-H) zugelassen. Eine dMMR kann u.a. auf Keimbahnvarianten in den Lynch-Syndrom-assoziierten Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*, einer Deletion von *EPCAM* oder einer *MLH1*-Promotormethylierung im Tumor zurückgeführt werden.

Fragen?

Ihr Kontakt zu uns:
Telefonkontakt: +49.89.895578-0
E-Mail: info@medizinische-genetik.de

Autoren:

Dipl.-Ing. (FH) Tanja Hinrichsen
Dr. rer. nat. Anne Holtorf

Literatur

Haunschild, Tewari. 2020, Gynecol Oncol, S0090-8258(20)33953-6 / www.krebsdaten.de/ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0, 2019, AWMF-Registriernummer: 032/035OLK/ Fachinformationen der unterschiedlichen PARPi/ Harter et al. 2017, PLoS One 12:e0186043

Präanalytik

Material:

250 ng DNA aus FFPE-Tumorgewebe

FFPE-Tumorblock oder Objektträger mit FFPE-Tumorgewebe

Dauer der Untersuchung:

Panel/Einzelmarker-Analyse:	5-7 Tage
Analyse Mikrosatelliteninstabilität:	5-7 Tage
TMB:	10 Tage

Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

Diagnose/Verdachtsdiagnose:

Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, Peritonealkarzinom (ICD-10 Code:[C56, C57.0, C48.-])

Indikation: fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom, Karzinom des Eileiters oder primäres Peritonealkarzinom

Auftrag: an Tumorgewebe:

BRCA1/BRCA2-Analyse, HRD-Analyse*, ggf. Analyse *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*

Einzelmarker-Analyse (Nennung des Markers notwendig), MSI, TMB, molekularpathologisches Gutachten (**Einschränkung: kein Nachweis von Deletionen/Duplikationen >20 bp sowie CNVs**)

BRCA1/BRCA2-Analyse aus peripherem Blut, wenn kein Tumorgewebe vorhanden ist, bzw. ergänzend zum Nachweis/Ausschluss von Deletionen/Duplikationen >20 bp sowie CNVs

*derzeit in Etablierung und nur als Weiterleitung verfügbar