



Fachbereich Humangenetik

Akkreditiert nach DIN EN ISO 15189 (D-ML-18291-01-00)

Ärztliches Fachpersonal:

Prof. Dr. med. Nataliya Di Donato (Fachbereichsleitung),
Dr. med. B. Auber (Stellvertretung), Dr. med. A.-C. Berking,
Dr. med. C. Du, Dr. med. C. Hendrich, Dr. med. J. Penkert,
Dr. med. T. Ripberger

Genetische Diagnostik

Telefon: +49 511 532 3114 | Fax: +49 511 532 4521
humangenetik-diagnostik@mh-hannover.de

Genetische Ambulanz

Telefon: +49 511 532 6533 | Fax: +49 511 532 8533
humangenetik@mh-hannover.de

Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Telefon: +49 511 532-0
www.mh-hannover.de

Ambulanzzentrum der MHH GmbH · OE 6300 · Carl-Neuberg-Straße 1 · D-30625 Hannover

Frau
Stefanie Krüger-Heintzen
Gneisenastr. 14a
31275 Lehrte

Hannover, 14.07.2026

Nachrichtlich:

- ☒ Frau Dr. med. Britta Langkopf, FÄ für Allgemeinmedizin, Praxis Dr. med. Britta Langkopf und Imke Stengel, Burgdorfer Str. 11, 31275 Lehrte
- ☒ Frau Dr. med. Anne Brinckmann, Frauenärztliches Zentrum Dietlind Dembeck und Kolleginnen, Parkstraße 16, 31275 Lehrte
- ☒ Frau Dr. Lena Steinkasserer, FÄ für Gynäkologie, MHH Gynäkologie, OE:6410, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Humangenetische Beurteilung, betrifft die Genetische Beratung am 03.07.2026 Stefanie Krüger-Heintzen, geboren am 18.04.1979, Fam-ID 121758

Epikrise: Ratsuchende mit bds. Brustkrebs (ED 47 J.). Genetische Diagnostik bei Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs. Kein Nachweis einer pathogenen Variante in den untersuchten Genen; Nachweis einer Variante unklarer Signifikanz (VUS) im *BRCA2*-Gen. Nachsorge und allgemeine Früherkennung empfohlen. Kontaktaufnahme zur Reevaluation der VUS in 4 Jahren empfohlen.

Sehr geehrte Frau Krüger-Heintzen,
im Folgenden fassen wir die Ergebnisse der genetischen Beratung zusammen.

Indikation Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs, Eigen- und Familienanamnese siehe unten;
Kriterien des *Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs* bzw. der *Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik* für die genetische Diagnostik erfüllt.

Ergebnis der genetischen Diagnostik, Befund anbei

Keine sicher pathogene (krankheitsursächliche) Variante identifiziert.

Nachweis einer Variante unklarer Signifikanz (VUS), *BRCA2*:c.9290G>A p.(Cys3097Tyr)

[Panelgendiagnostik der Gene *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*]

Bedeutung des Untersuchungsergebnisses Grundsätzlich ist bei Nachweis einer VUS anhand der zur Verfügung stehenden Daten keine abschließende Bewertung der Genveränderung möglich. Das heißt, es kann derzeit nicht geklärt werden, ob es sich um

- (i) eine Normvariante ohne Krankheitswert oder
- (ii) eine krankheitsursächliche Genveränderung handelt.

Durch die nun vorliegenden Befunde kann eine genetische Prädisposition für Krebserkrankungen nicht ausgeschlossen werden, da nur bei einem Teil der Familien mit familiärer Häufung von Brust- und Eierstockkrebs eine krankheitsursächliche Variante in den untersuchten Genen identifiziert werden kann. In anderen Familien liegen nach heutigem Kenntnisstand vermutlich Varianten in anderen, bisher nicht bekannten Erbanlagen bzw. eine polygene und/oder multifaktorielle Ursache vor.

Früherkennung Aktuell keine Indikation für speziell intensivierte Früherkennungsuntersuchungen für Brustkrebs; Bitte folgen Sie den Empfehlungen des Sie klinisch betreuenden ärztlichen Personals sowie den allgemeinen Früherkennungsempfehlungen (siehe z.B. www.kbv.de, Stichwort „Vorsorge-Checker“).

Risikoreduzierende Operationen Derzeit keine Indikation für risikoreduzierende Operationen.

Weiteres Vorgehen Bitte informieren Sie uns, falls in Ihrer Familie weitere Krebserkrankungen auftreten. In dem Fall kann überprüft werden, ob sich dadurch die Beurteilung Ihres Risikos ändert bzw. ob eine weiterführende molekulargenetische Diagnostik in Ihrer Familie sinnvoll ist.

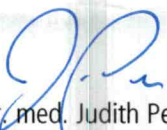
Wir empfehlen Ihnen darüber hinaus, in etwa vier Jahren erneut bei uns nachzufragen, damit wir Sie über den aktuellen Wissensstand informieren und besprechen können, ob zu diesem Zeitpunkt weitere molekulargenetische Untersuchungsmöglichkeiten für Ihre Familie zur Verfügung stehen.

Andere bei Ihnen oder in Ihrer Familie aufgetretene Erkrankungen waren nicht Gegenstand der aktuellen Beratung. Eine Stellungnahme ist nur nach Vorlage aussagekräftiger Krankenunterlagen möglich.

Für Rückfragen oder weitere Informationen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Wir verbleiben mit freundlichen Grüßen

Sarah Zajonz
Genetic Counselor (M. Sc.)


Dr. med. Judith Penkert
Fachärztin für Humangenetik

Prof. Dr. med. Nataliya Di Donato
Fachärztin für Humangenetik

Eigen- und Familienanamnese Wir haben einen Stammbaum über mindestens drei Generationen erhoben. Folgende, für die Beratung relevante Erkrankungen sind aufgetreten:

- Sie selbst, 47 J. alt: Mammakarzinom bds. (ED 47 J.; NST; rechts ER+/PR+/Her2+, G2 cT2 cN0 Mx; links ER+/PR+/Her2+, G3 cT1c cN0 Mx). Befunde liegen uns vor.
- Ihre Großmutter mütterlicherseits, verstorben mit 75 J.: Brustkrebs (ED 70 J.). Keine Befunde vorliegend.
- Ihre Tante mütterlicherseits, verstorben mit 70 J.: Magenkrebs (ED 68 J.). Keine Befunde vorliegend.
- Ihre 51j. Schwester: Gebärmutterhalskrebs (ED 39 J.). Keine Befunde vorliegend.

Weitere für den Beratungsanlass relevante Erkrankungen seien nicht aufgetreten. Blutsverwandte Partnerschaften seien in Ihrer Familie nicht bekannt.

Anhang: Weitere wichtige Informationen **Familiärer Brust- und Eierstockkrebs**

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. In der Durchschnittsbevölkerung erkranken etwa 12 von 100 Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (12%). Krebserkrankungen der Eierstöcke treten bei etwa 1 bis 2 von 100 Frauen auf (1-2%). Noch seltener sind Brustkrebserkrankungen bei Männern. Bei ihnen tritt die Erkrankung nur bei etwa 1 von 1000 auf (0,1%). Brust und Eierstockkrebserkrankungen bei Frauen sind meist sporadisch, d.h. sie sind Einzelfälle in den Familien betroffener Frauen. Ein kleiner Teil der Erkrankungen, etwa 5-10 von 100 Erkrankungen (5-10%), hat vermutlich erbliche Ursachen. Der familiäre Brust- und Eierstockkrebs ist durch eine verminderte Penetranz und variable Expressivität gekennzeichnet. Unter verminderter Penetranz versteht man die Tatsache, dass nur ein Teil der Träger dominanter Genveränderungen erkrankt. Unter variabler Expressivität versteht man die Tatsache, dass die Erkrankung bei verschiedenen Trägern dominanter Genveränderungen unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann.

Der **Verdacht auf eine erbliche Veranlagung für Brust- und Eierstockkrebs** ergibt sich anhand der Eigenanamnese und Familienvorgeschichte aber auch auf Grund von Untersuchungsergebnissen des Tumorgewebes. Typische Merkmale der Eigenanamnese und Familiengeschichte sind zum Beispiel:

- in jüngerem Alter als üblich auftretende Brustkrebserkrankungen,
- beidseitig an Brustkrebs erkrankte Frauen,
- mehrere Generationen einer Familie sind betroffen,
- in einer Familie ist sowohl Brust- als auch Eierstockkrebs aufgetreten oder
- Männer sind an Brustkrebs erkrankt.

Die Verdachtsdiagnose Familiärer Brust- und/oder Eierstockkrebs wird gemäß den vom *Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs* und den in der *Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik* festgelegten Kriterien gestellt. Bei bestehendem Verdacht sollte, nach Möglichkeit betroffenen Angehörigen (d.h. Indexpersonen), eine genetische Untersuchung (siehe unten) angeboten werden.

Bei der **genetischen Untersuchung** sind grundsätzlich folgende Ergebnisse zu unterscheiden:

- *Nachweis einer pathogenen (d.h. krankheitsursächlichen) Genvariante* Dies würde die Diagnose „Familiärer Brust- und/oder Eierstockkrebs“ in der Familie bestätigen und bedeuten, dass ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen bei Anlageträgern/innen besteht.
- *Nachweis einer Variante unklarer Signifikanz (VUS)* Hierbei handelt es sich um eine genetische Veränderung deren Bedeutung nach heutigem Wissensstand nicht eindeutig beurteilt werden kann. Die Veränderung könnte mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen, es könnte sich aber auch um eine seltene Variante ohne Krankheitswert handeln
- *Keine krankheitsursächlichen Veränderungen nachgewiesen* Es ist auch möglich, dass bei der genetischen Untersuchung keine relevante Veränderung in einem der untersuchten Gene nachgewiesen wird. Dies schließt eine genetische Prädisposition nicht aus. Möglicherweise sind in diesen Familien Veränderungen in bislang nicht mit der Erkrankung assoziierten Genen oder komplexe Mechanismen, an denen mehrere Gene beteiligt sind, ursächlich.

Die erbliche Veranlagung für Brust- und/oder Eierstockkrebs folgt dem **autosomal-dominanten** Erbgang. Anlageträger/innen haben neben der krankheitsursächlich veränderten Erbanlage (Genkopie) auch eine „regelrechte“ Erbanlage. Die Wahrscheinlichkeit die regelrechte oder die veränderte Genkopie (Allel) an Nachkommen zu vererben beträgt bei jedem Nachkommen jeweils 50% (1 in 2). Dies gilt unabhängig davon, ob die übertragende Person selbst von einer Krebserkrankung betroffen ist. Eine krankheitsursächliche Variante kann sowohl vom Vater als auch von der Mutter vererbt werden. Das heißt, dass auch Männer krankheitsursächliche Genveränderungen für "Familiären Brust- und/oder Eierstockkrebs" erben, tragen und vererben können.

Abhängig von der Familienanamnese, der eigenen Krankengeschichte und dem Ergebnis der genetischen Untersuchungen lassen sich für betroffenen Familien **mögliche Konsequenzen** ableiten:

- Empfehlung für speziell intensivierte Früherkennungsuntersuchungen (z.B. der Brust),
- Möglichkeit beziehungsweise Indikation für risikoreduzierende Operationen (z.B. Entfernung des Brustdrüsengewebes (Mastektomie) und/oder der Eierstöcke und Eileiter (Salpingoovarektomie) und
- vorhersagende (prädiktive) genetische Untersuchungen zum Nachweis/Ausschluss zuvor identifizierter krankheitsursächlicher Varianten.

Bitte informieren Sie Ihre Angehörigen über Ihre Befunde, damit auch sie sich gegebenenfalls beraten und genetisch untersuchen lassen können.

Auf Wunsch kann eine **psychologische Unterstützung** bei der Verarbeitung der Erkrankung bzw. eines erhöhten Erkrankungsrisikos wahrgenommen werden (Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH), nehmen Sie gern Kontakt über die Emailadresse psychoonkologie@mh-hannover.de auf. Über die Webseite www.psychoonkologie-niedersachsen.de können Sie sich über die Möglichkeiten einer ambulanten psychoonkologischen Versorgung in Niedersachsen informieren.

In Deutschland wurde ein bundesweites Netzwerk für Frauen mit einer erblichen Belastung für "Familiären Brust- und/oder Eierstockkrebs" aufgebaut. Die **Selbsthilfe** bietet Unterstützung in verschiedenen Bereichen an. Ein Kontakt kann über die Homepage (www.brca-netzwerk.de) hergestellt werden.

Nach dem **Gendiagnostikgesetz (GenDG)** haben Versicherer und Arbeitgeber kein Recht auf die Vorlage des Untersuchungsergebnisses einer genetischen Untersuchung. Eine Ausnahme besteht bei Lebens-, Berufsunfähigkeits-, Erwerbsfähigkeits- und Pflegerentenversicherungen, wenn eine Leistung von mehr als 300.000 € oder mehr als 30.000 € Jahresrente vereinbart werden (siehe GenDG §18 und §19). Im Zweifelsfall sollte eine juristische Beratung in Anspruch genommen werden.

Panelgendiagnostik bei V.a. "Familiären Brust- und Eierstockkrebs"

Eine erbliche Veranlagung für „Familiären Brust- und/oder Eierstockkrebs“ kann auf krankheitsursächlichen Genveränderungen in verschiedenen Erbanlagen (Genen) basieren. Nach den Empfehlungen des Deutschen Konsortiums „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ werden krankheitsursächliche Genveränderungen in den folgenden Erbanlagen als klinisch relevant betrachtet. Bei Nachweis einer krankheitsursächlichen Variante wird Frauen daher in der Regel eine intensivierte Früherkennung bezüglich Brustkrebs empfohlen.

BRCA1- und BRCA2-Gen Als häufigste Ursache für "familiären Brust- und/oder Eierstockkrebs" können krankheitsursächliche Genvarianten in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* nachgewiesen werden. Trägerinnen einer krankheitsursächlichen Variante im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen haben als junge Frauen eine Wahrscheinlichkeit von etwa 70% (d.h. 70 von 100 Frauen) im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken (Kuchenbaecker et al., 2017, PMID 28632866). Die Wahrscheinlichkeit an Eierstockkrebs zu erkranken ist, gegenüber der Durchschnittsbevölkerung, ebenfalls deutlich erhöht. Sie beträgt etwa 17% bei Veränderungen im *BRCA2*-Gen und etwa 44% bei Veränderungen im *BRCA1*-Gen. Bei an Brustkrebs erkrankten Frauen mit einer krankheitsursächlichen Variante im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von bis zu 40%, innerhalb von 20 Jahren nach Ersterkrankung erneut eine Brustkrebserkrankung in der bei der Ersterkrankung nicht betroffenen Brust zu entwickeln. Dieses Risiko ist abhängig vom Alter bei der Ersterkrankung (Riehm et al., 2012, PMID 23216834).

Männliche Träger einer krankheitsursächlichen Variante im *BRCA1*- bzw. *BRCA2*-Gen haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs: etwa 1-5% bei *BRCA1*- und etwa 5-10% bei *BRCA2*-Genveränderungen (Korde et al., 2010, PMID 20308661). Zusätzlich besteht, insbesondere bei Veränderungen im *BRCA2*-Gen, eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für früh auftretenden, aggressiven Prostatakrebs. Aktuell wird bei *BRCA1* bzw. *BRCA2* von einer etwa 3- bzw. 8-fach erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit ausgegangen (Castro et al., 2013, PMID 23569316). Während eine intensivierte Früherkennung für Prostatakrebs für Träger krankheitsursächlicher *BRCA2*-Genvarianten, inklusive PSA-Wert, ab dem 40. Lebensjahr empfohlen wird, wird bei Trägern einer krankheitsursächlichen *BRCA1*-Genvariante empfohlen ein analoges Vorgehen abzuwägen. Es ist aktuell unklar und Gegenstand wissenschaftlicher Studien, ob diese intensivierte Früherkennung für Prostatakrebs gerechtfertigt ist (NCCN Guidelines, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2022).

In einigen Familien mit einer krankheitsursächlichen Variante, insbesondere im *BRCA2*-Gen, werden auch gehäuft Pankreaskarzinome (Bauchspeicheldrüsenkrebskrankungen) beobachtet (Holter et al., 2015, PMID 25940717; Pihlak et al., 2017, PMID 29069866). Ob bei Trägern/innen einer krankheitsursächlichen Variante im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen auch ein relevant erhöhtes Risiko für weitere Krebserkrankungen im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung besteht, ist noch nicht abschließend geklärt. Wahrscheinlich sind hier auch weitere (genetische) modifizierende Einflüsse bedeutend.

Bei PatientInnen mit Nachweis einer krankheitsursächlichen Variante im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen besteht ggf. die Möglichkeit einer Therapie mit PARP-Inhibitoren (z.B. bei einigen Formen von Brust-, Eierstock- und Bauchspeicheldrüsenkrebs) (Moore et al NEJM 2018, PMID: 30345884

ATM-Gen Bei Frauen, die eine krankheitsursächliche Variante im *ATM*-Gen tragen, liegt eine moderate Erhöhung des Brustkrebsrisikos vor. Das Lebenszeitrisko für Brustkrebs wird mit etwa 20-30% angegeben (Dorling et al., 2020, PMID 33471991). Fundierte Daten zum Auftreten von Brustkrebs bei Männern liegen derzeit nicht vor (Schmutzler et al., 2017, DOI: 10.1055/s-0043-108531

BARD1-Gen Trägerinnen einer krankheitsursächlichen Variante im *BARD1*-Gen haben im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung ein moderat erhöhtes Lebenszeitrisko von etwa 20-30% (Dorling et al., 2021, PMID 33471991), an Brustkrebs zu erkranken, vor allem in jüngerem Alter, d.h. unter 50 Jahren (Weber-Lassalle et al. 2019, PMID 31036035, Couch et al. 2017, PMID 28418444, Slavin et al. 2017, PMID: 28649662

BRIP1-Gen Trägerinnen einer krankheitsursächlichen Variante im *BRIP1*-Gen haben im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung ein erhöhtes Risiko für epitheliale (seröse, vorwiegend high-grade) Ovarialkarzinome. Die lebenslange Erkrankungswahrscheinlichkeit wird, bei noch geringer Datenlage, mit ca. 6% (4-10%) angegeben (Ramus et al., 2015, PMID 26315354). Bisher ergeben sich keine Hinweise auf ein deutlich erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei TrägerInnen einer krankheitsursächlichen Variante im *BRIP1*-Gen; dennoch wird aktuell ein moderat intensiviertes Früherkennungsprogramm im Deutschen Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs empfohlen.

CDH1-Gen Bei krankheitsursächlichen Varianten im *CDH1*-Gen werden neben Brustkrebserkrankungen, (meist) vom lobulären Typ, auch Magenkrebskrankungen (diffuse Magenkarzinome) und weitere Tumorerkrankungen beschrieben. Das Lebenszeitrisko für Brustkrebs wird mit 40-50% angegeben (Hansford et al., 2015, PMID 26182300).

CHEK2-Gen Krankheitsursächliche Varianten im *CHEK2*-Gen können zu einer moderaten Erhöhung des Erkrankungsrisikos für Brustkrebs führen (Hu et al, 2020, PMID 32091585). Das Lebenszeitrisko wird mit etwa 20-30% angegeben, ist allerdings auch von der Familienanamnese abhängig (Cybulski et al., 2011, PMID 21876083, Dorling et al., 2021, PMID 33471991), sodass eine Kombination mit weiteren, bisher unbekannten, genetischen Faktoren wahrscheinlich erscheint. Fundierte Daten zum Auftreten von Eierstockkrebs liegen nicht vor (Schmutzler et al., 2017, DOI: 10.1055/s-0043-108531

PALB2-Gen Krankheitsursächliche Varianten im *PALB2*-Gen sind mit einem Lebenszeitrisko für Brustkrebs von etwa 55% assoziiert. Valide Daten zur Wahrscheinlichkeit einer kontralateralen Brustkrebserkrankung liegen aktuell nicht vor, wobei es Hinweise darauf gibt, dass insbesondere Frauen, die primär prämenopausal an einem Östrogenrezeptor-negativen Brustkrebs erkrankten, ein erhöhtes kontralaterales Brustkrebsrisiko haben (Yadav et al. 2023, PMID: 36623243 *PALB2*-Gen haben mit einem Lebenszeitrisko von etwa 1% eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs gegenüber dem Basisrisiko von 0,1% in der männlichen Durchschnittsbevölkerung. Aktuelle Studien weisen auf ein moderat erhöhtes Eierstockkrebsrisiko hin (ca. 5% bei Trägerinnen einer krankheitsursächlichen Variante im *PALB2*-Gen im Vergleich zum Basisrisiko von 1-2%). Ferner gibt es Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von Bauchspeicheldrüsenkrebs bei TrägerInnen einer krankheitsursächlichen Variante im *PALB2*-Gen: im Vergleich zum Basisrisiko von etwa 1-2% ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Frauen auf 1-4% und Männern auf 2-5 % erhöht. (Risikoangaben aus Yang et al. 2019, PMID 31841383). Die Erkrankungswahrscheinlichkeiten sind deutlich abhängig von der Familienanamnese hinsichtlich Brust- bzw. Eierstockkrebs. Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für andere Krebserkrankungen liegen derzeit nicht vor.

PTEN-Gen Krankheitsursächliche Keimbahnvarianten im *PTEN*-Gen sind mit dem PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS) assoziiert. Das PHTS umfasst u.a. das Cowden-Syndrom (CS) und das Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom (BRRS, assoziiert u. a. mit Makrozephalie (Vergrößerung des knöchernen Schädels), intestinaler (hamartomatöser) Polyposis, Lipomen und Hyperpigmentierungen insbesondere im Bereich der Glans penis). Beim CS handelt es sich um ein seltenes Tumordispositionssyndrom. Die klinische Variabilität der Erkrankung ist, selbst innerhalb einer Familie, groß. Beim CS besteht eine hohe Erkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs (67-85%). Zudem treten gehäuft auch andere maligne Tumoren auf: Schilddrüsenkarzinom (papillär oder follikulär) 6-38%; Gebärmutterkörperkrebs (Endometriumkarzinom) 21-28%; Nierenkarzinome (meist papillär) 2-34%; Darmkrebs 9-17%. In aller Regel besteht eine Makrozephalie und im Erwachsenenalter finden sich häufig typische Hautsymptome (Trichilemmome, papillomatöse Papeln, palmare Keratosen) (Tan et al.

2012, PMID 22252256; Lamis et al. 2020, PMID 31433956). Eine Entwicklungsretardierung oder Autismus besteht bei einem Teil der von PHTS Betroffenen.

RAD51C- und RAD51D-Gen Für Trägerinnen von krankheitsursächlichen Varianten in den Genen *RAD51C* bzw. *RAD51D* wird ein Lebenszeitrisko für Eierstockkrebs von etwa 11% (*RAD51C*) bzw. 13% (*RAD51D*) angegeben (Yang et al., 2020, PMID 32107557). Krankheitsursächliche Varianten im *RAD51C*- bzw. *RAD51D*-Gen können zu einer moderaten Erhöhung des Erkrankungsrisikos für Brustkrebs führen, das Lebenszeitrisko wird mit etwa 20-30% angegeben (Dorling et al., 2021, PMID 33471991). Eine risikoreduzierende Entfernung der Eierstöcke- und Eileiter kann als Option bei Eintritt in die Menopause erwogen werden.

STK11-Gen Krankheitsverursachende Veränderungen im *STK11*-Gen sind ursächlich für das sehr seltene Peutz-Jeghers-Syndrom und gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko für verschiedene Tumorerkrankungen einher. Die Wahrscheinlichkeit für eine Brustkrebserkrankung beträgt bei Trägerinnen einer krankheitsursächlichen Variante 24-55% und ist damit um das 2- bis 5-fache gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöht. Auch gutartige Eierstocktumore treten gehäuft auf. Maligne Eierstocktumore (Eierstockkrebs) werden nicht gehäuft beobachtet (Kristy et al. 2018, PMID 30311389). Zudem wurden Polypen und maligne Tumorerkrankungen des Magens bzw. des Darms (29% bzw. 39%), des Gebärmutterhalses (10-23%), des Gebärmutterkörpers (9%), der Bauchspeicheldrüse (11-36%), der Hoden (9%), der Schilddrüse und der Lunge (7-17%) beschrieben. Typischerweise bestehen bei jüngeren Betroffenen charakteristische Hyperpigmentierungen im Mund und Lippenbereich, die häufig im Erwachsenenalter verblassen. Intensivierte Früherkennungsuntersuchungen der Brust und Früherkennungsuntersuchungen weiterer Organsysteme (Schilddrüse, Darm u.a.) sind indiziert. Risiko-reduzierende Operationen werden aktuell aus genetischer Indikation nicht regelhaft angeboten (Sapna et al. 2015, PMID 25645574).

TP53-Gen Bei etwa 8% der Frauen, die im Alter von unter 30 Jahren an Brustkrebs erkrankt sind, liegt eine krankheitsursächliche Variante im *TP53*-Gen vor (Schmutzler et al., 2017, DOI: 10.1055/s-0043-108531 *TP53*-Gen ist das Risiko für eine Brustkrebserkrankung ca. 6-fach höher, als in der weiblichen Durchschnittsbevölkerung. Zudem ist die Anlageträgerschaft einer krankheitsursächlichen Veränderung im *TP53*-Gen mit einem hohen Risiko verbunden, im Laufe des Lebens an unterschiedlichen Krebsarten zu erkranken.

Autosomal-rezessive Erkrankungen im Zusammenhang mit den Genen *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, ggf. *BRCA1*
Falls krankheitsursächliche Varianten auf beiden, jeweils von einem Elternteil ererbten Kopien des jeweiligen o.g. Gens bei den Nachkommen vorliegen, kann es zu schwerwiegenden Erkrankungen/Fehlbildungen bereits im Kindesalter kommen. Die beiden damit assoziierten, sehr seltenen Krankheitsbilder heißen **Fanconi-Anämie (FA)**, betrifft die Gene *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, ggf. *BRCA1*) bzw. **Ataxia teleangiectatica (AT)**, betrifft das *ATM*-Gen. Bei einer FA können u.a. folgende Symptome auftreten: eingeschränkte Blutbildung im Knochenmark, angeborene Fehlbildungen (z.B. der Arme und Daumen), Kleinwuchs, kleiner Kopfumfang und Hautveränderungen. Eine AT geht unter anderem mit einer fortschreitenden Gangunsicherheit und weiteren neurologischen Symptomen im Kleinkindalter sowie einer Immunschwäche und einem erhöhten Risiko für bösartige Erkrankungen einher.

In beiden Fällen ist die Erkrankung autosomal-rezessiv vererbt: Von einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung spricht man, wenn auf beiden homologen (von Vater und Mutter ererbten) Chromosomen eine veränderte Erbanlage vorhanden sein muss, damit es zur Ausprägung der Erkrankung kommt. Die Eltern eines betroffenen Kindes sind also beide Anlageträger für diese Erkrankung. Die Wiederholungswahrscheinlichkeit der Krankheit bei Geschwistern von Betroffenen beträgt 25% (1 von 4). Gesunde Geschwister eines Betroffenen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 2/3 wiederum Anlageträger.

Vor dem Hintergrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer FA/AT bei Nachkommen wird TrägerInnen einer krankheitsverursachenden Variante in einem der o.g. Gene bei Kinderwunsch eine genetische Beratung gemeinsam mit dem Partner/der Partnerin angeboten.

Ambulanzzentrum der MHH GmbH

Geschäftsführung: Indra Weltner, M. Sc., Ärztliche Leitung: Prof. Dr. Nataliya Di Donato
Bank für Sozialwirtschaft, IBAN DE24 3702 0500 0009 4960 00, SWIFT/BIC BFSWDE33HAN
Sitz der Gesellschaft: Hannover, Amtsgericht Hannover HRB 202179, USt-IdNr: DE256712359



Ärztliches Fachpersonal:

Prof. Dr. med. Nataliya Di Donato (Fachbereichsleitung),
Dr. med. B. Auber (Stellvertretung), Dr. med. A.-C. Berking,
Dr. med. C. Du, Dr. med. C. Hendrich, Dr. med. J. Penkert,
Dr. med. T. Ripperger

Genetische Diagnostik

Telefon: +49 511 532 3114 | Fax: +49 511 532 4521
humangenetik-diagnostik@mh-hannover.de

Genetische Ambulanz

Telefon: +49 511 532 6533 | Fax: +49 511 532 8533
humangenetik@mh-hannover.de

Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Telefon: +49 511 532-0
www.mh-hannover.de

Ambulanzzentrum der MHH GmbH · OE 6300 · Carl-Neuberg-Straße 1 · D-30625 Hannover

Frau
Dr. med. Judith Penkert
Ambulanzzentrum der MHH GmbH
Fachbereich Humangenetik, OE 6300
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Hannover, 14.07.2026

Humangenetisches Untersuchungsergebnis

Name:	Krüger-Heintzen, Stefanie		Geschlecht:	weiblich	Geb.-Datum:	18.04.1979	
ID Person:	141150	ID Familie:	121758	ID Auftrag:	215166	ID Ergebnis:	ER 974047
ID Material:		Materialbezeichnung:		Analysestart:	Eingangsdatum:	Abnahmedatum:	
306289		Blut, EDTA		03.07.2026	03.07.2026	03.07.2026	

Indikation: FastTrack, Mammakarzinom, V.a. hereditäres Mamma- und/oder Ovarialkarzinom, mindestens drei Frauen aus der gleichen Linie erkrankten an Mammakarzinom unabhängig vom Alter, mindestens zwei Frauen davon eine jünger als 51 Jahre aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Mammakarzinom

Anforderung: diagnostisch: Panel HBOC v03

Ergebnis: **Nachweis der unten genannten Variante unklarer Signifikanz im *BRCA2*-Gen**
Keine krankheitsursächliche Variante in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* und *TP53* identifiziert

Gen	Referenz	HGVS Nomenklatur	Zygotie	Klassifizierung
<i>BRCA2</i>	ENST00000380152.8	c.9290G>A p.(Cys3097Tyr)	heterozygot	VUS

Wissenschaftlich begründete Beurteilung:

Bei der o.g. Person wurde keine eindeutig krankheitsursächliche Variante in den o.g. Genen nachgewiesen. Es wurde jedoch eine Variante unklarer Signifikanz (VUS) im *BRCA2*-Gen detektiert (weitere Details s. Anhang). Damit kann molekulargenetisch keine Diagnose gestellt werden.

Wenn keine krankheitsursächliche Variante oder eine VUS in einem der untersuchten Gene nachgewiesen wurde, kann für gesunde Verwandte dennoch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Brustkrebs oder Eierstockkrebs bestehen, die Höhe des empirischen Risikos ist abhängig von der Familienanamnese. Ggf. ist eine genetische Beratung der Familie indiziert.

Eine prädiktive Gendiagnostik für weitere Familienmitglieder hinsichtlich der o.g. VUS kann derzeit aufgrund der unklaren klinischen Bedeutung nicht angeboten werden.

Ambulanzzentrum der MHH GmbH

Geschäftsführung: Indra Weltner, M. Sc., Ärztliche Leitung: Prof. Dr. Nataliya Di Donato
Bank für Sozialwirtschaft, IBAN DE24 3702 0500 0009 4960 00, SWIFT/BIC BFSWDE33HAN
Sitz der Gesellschaft: Hannover, Amtsgericht Hannover HRB 202179, USt-IdNr: DE256712359

Krüger-Heintzen, Stefanie; geb. 18.04.1979; Beurteilung ER 974047
Material: 306289; Abnahmedatum: 03.07.2026

Datum: 14.07.2026
Seite: 1 / 2

Dr. med. Bernd Auber
Facharzt für Humangenetik


Verena Wittig
Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Prof. Dr. med. Nataliya Di Donato
Fachärztin für Humangenetik


Dr. med. Chen Du
Fachärztin für Humangenetik

Detaillierte Informationen zu o.g. Variante c.9290G>A p.(Cys3097Tyr) im BRCA2-Gen:

Konsequenz: Die Veränderung führt zu einem Aminosäureaustausch (sog. missense Variante).

Vorkommen in der Normalbevölkerung (Populationsdatenbank gnomAD v3.1.2 und v2.1.1 non cancer): nicht vorhanden

in silico-Vorhersage (REVEL >0,64 PP3 bzw. <0,29 BP4): keine Verwendung laut aktuellem VCEP.

Missense gnomAD constraint Z-Score (PP2 ab >3,09): keine Verwendung laut aktuellem VCEP.

Spleißprogramme: deuten nicht auf ein aberrantes Spleißen hin.

Literatur: nicht vorhanden

Klassifikation nach ACMG/ ClinGen BRCA2 VCEP: Variante unklarer Signifikanz (VUS) (Kriterien: PM2_Supporting, BP4_Supporting; entspricht 0 Punkten nach PMID: 32720330).

Methoden und allgemeine Zusatzinformationen:

Molekulargenetische Untersuchung

Ggf. DNA-Extraktion, Aufarbeitung: Custom Panel V05 (Fa. IDT), Sequenzierung auf einem Illumina NextSeq 500-, NextSeq 550- oder NovaSeq X Plus-Sequencer.

Analyse

Analyse aller kodierenden Exons der zu untersuchenden Gene sowie flankierende intronische Regionen (mindestens von -3 bis +8). Regionen, die diesen Kriterien entsprechen, jedoch eine durchschnittliche Sequenzierentiefe von unter 20 Reads aufweisen, sind in einer Tabelle am Ende des Befundes aufgeführt. Abgleich der ermittelten DNA-Sequenz mit Referenzsequenzen aus Gendatenbanken. Analyse auf Kopienzahlveränderungen: semiquantitatives, auf den Sequenzierdaten basierendes Verfahren (ClinCNV); Untersuchung auf Vorliegen größerer genomischer Deletionen oder Duplikationen in den analysierten Regionen. Auswertung: Software GSVAR.

Variantenklassifizierung

Variantenklassifizierung nach den aktuellen ACMG Standards and Guidelines (PMID: 25741868) mit dem Punktesystem (PMID: 32720330) sowie den aktuellen Empfehlungen der ClinGen Sequence Variant Classification (SVC) Working Group (<https://clinicalgenome.org/tools/clingen-variant-classification-guidance/>) oder den aktuellen genspezifischen ClinGen "Criteria Specifications" (<https://cspec.genome.network/cspec/ui/svil/>). Bewertung von Kopienzahlvarianten (CNVs) entsprechend den Empfehlungen von Riggs *et al.* mittels ClinGen CNV Interpretation Calculator (<https://cnvcalc.clinicalgenome.org/cnvcalc/>). In silico Analysen mittels Alamut mit Modul MaxEnt und GSVAR mit Modulen REVEL, AlphaMissense und SpliceAI. Zusätzlich Nutzung folgender Datenbanken: ClinVar (www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar), gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>), ggf. spezifische Datenbanken.

Einschränkung der Methodik

- Die Sensitivität zur Detektion pathogener Varianten in den analysierten Regionen beträgt mit den angewandten Verfahren etwa 95%.
- Bei homologen Regionen ist die Aussagekraft der Analyse eingeschränkt.
- Die angewandte Methodik ist nicht zur spezifischen Diagnostik von Mosaiken geeignet. Insbesondere können Mosaik mit einem Variantenallelanteil unter 15% nicht detektiert werden.
- Die Beurteilung von Varianten im mitochondrialen Genom ist nicht Bestandteil der akkreditierten Diagnostik.

Für die Laborleistungen wurden folgende EBM-Ziffern abgerechnet: 1x11440, 1x11302

Ambulanzzentrum der MHH GmbH

Geschäftsführung: Indra Weltner, M. Sc., Ärztliche Leitung: Prof. Dr. Nataliya Di Donato
Bank für Sozialwirtschaft, IBAN DE24 3702 0500 0009 4960 00, SWIFT/BIC BFSWDE33HAN
Sitz der Gesellschaft: Hannover, Amtsgericht Hannover HRB 202179, USt-IdNr: DE256712359

Krüger-Heintzen, Stefanie; geb. 18.04.1979; Beurteilung ER 974047
Material: 306289; Abnahmedatum: 03.07.2026

Datum: 14.07.2026
Seite: 2 / 2