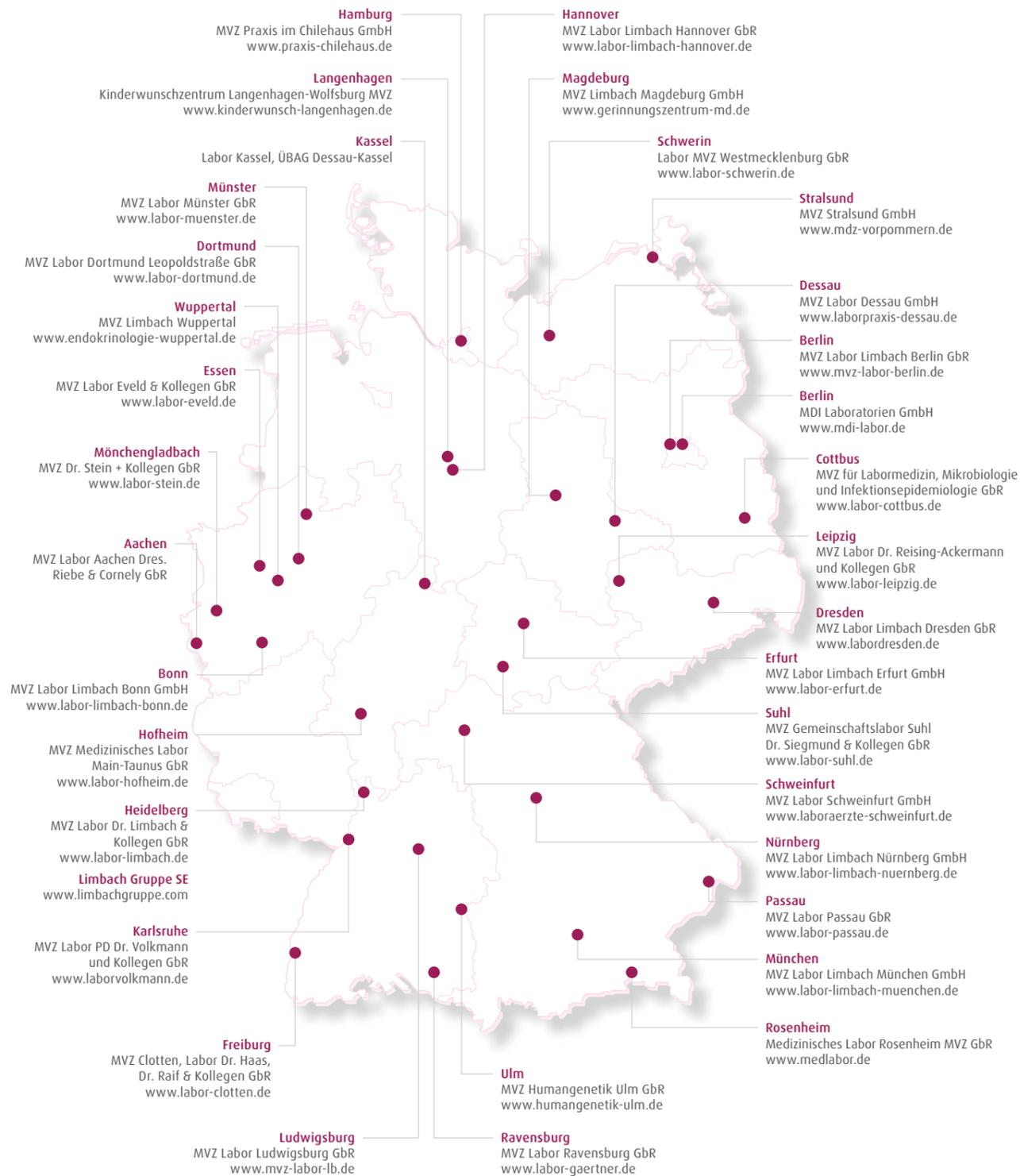


Mehr als Labor



Hereditärer Brust- und Ovarialkrebs

Der Einfluss der Gene auf hereditären Brust- und Ovarialkrebs (HBOC)

Epidemiologie

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung. In Mitteleuropa ist etwa jede achte bis zehnte Frau in ihrem Leben davon betroffen. Die Frage nach einer möglichen genetischen Veranlagung für das Entstehen von Brustkrebs ergibt sich insbesondere, wenn innerhalb der Familie mehrere Frauen betroffen sind.

Etwa fünf bis zehn Prozent der Brustkrebserkrankungen sind auf erblich bedingte Mutationen zurückzuführen. Bei etwa 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr betrifft dies in Deutschland jährlich 3.500 bis 7.000 Frauen.

Wie entsteht erblich bedingter Brustkrebs?

Ein Tumor entsteht durch die ungesteuerte Vermehrung von genetisch zunehmend entarteten Zellen. Dies im gesunden Organismus zu verhindern, ist die Aufgabe von Proteinen, die durch sogenannte Tumorsuppressorgene kodiert werden. Treten Schäden an der Erbsubstanz auf, z. B. durch die Einwirkung von exogenen Faktoren wie ionisierende Strahlung und Toxine, steuern diese Proteine die Reparaturprozesse der DNA.

Wann ist eine Diagnostik indiziert?

Eine genetische Diagnostik wird nur dann von den Krankenkassen übernommen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wird:

- mindestens drei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs, unabhängig vom Alter.
- mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie, davon eine jünger als 51 Jahre, erkrankten an Brustkrebs.
- mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Eierstockkrebs.
- mindestens eine Frau erkrankte an Brustkrebs und eine weitere Frau an Eierstockkrebs oder eine Frau erkrankte an Brust- und Eierstockkrebs.
- mindestens eine Frau jünger als 36 Jahre erkrankte an Brustkrebs.
- mindestens eine Frau jünger als 51 Jahre erkrankte an bilateralem Brustkrebs.
- mindestens ein Mann erkrankte an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs.



Herausgeber: MVZ LABOR DR. REISING-ACKERMANN UND KOLLEGEN (STAND 02-05-2018)

Wer sollte untersucht werden?

Die genetische Diagnostik erfolgt zunächst bei einer selbst von Brustkrebs Betroffenen, der sog. Indexpatientin. Nur wenn bei dieser eine pathogene Mutation nachgewiesen wird, ist der Verdacht auf familiären Brustkrebs bestätigt.

Sollte in einer Familie keine Indexpatientin für eine genetische Diagnostik zur Verfügung stehen, ist eine Untersuchung bei einer primär gesunden Angehörigen nur in Ausnahmefällen möglich. In diesen Fällen muss zuerst das individuelle Risiko, eine Mutation zu tragen, auf der Grundlage der Familienanamnese errechnet werden. Hierfür stehen verschiedene Computerprogramme zur Verfügung. Die Kalkulation erfolgt in der Regel durch einen Facharzt für Humangenetik.

Wenn innerhalb einer Familie eine krebsprädisponierende Mutation nachgewiesen wurde, kann eine prädiktive Diagnostik bei den gesunden Angehörigen erfolgen. Voraussetzung hierfür ist die Volljährigkeit der Ratsuchenden, weiterhin ist diese gemäß §10 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz vor Beginn der Genanalyse und nach der Befunderstellung durch einen nach §7 Abs. 1,3 GenDG qualifizierten Arzt zu beraten.

Aufgrund der Diploidie des menschlichen Chromosomensatzes liegen die Tumorsuppressorgene in zweifacher Kopie vor. Zu einem unkontrollierten Tumorwachstum kommt es in der Regel erst dann, wenn beide Allele von einer Mutation betroffen sind. Da dies normalerweise das kumulative Zusammentreffen von zwei Zufallsereignissen voraussetzt, entsteht der sporadische Brustkrebs typischerweise im fortgeschrittenen Alter und betrifft in der Regel nur eine oder wenige Personen innerhalb einer Familie. Wenn allerdings bereits eine vererbte Mutation in einem der Tumorsuppressorgene vorliegt, ist nur ein Zufallsereignis notwendig, um die Grundlage einer Tumorentstehung herzustellen. Dies ist der Grund, warum der familiäre Brustkrebs durch das Auftreten in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen, ein junges Erkrankungsalter oder auch die Entwicklung von bilateralen Tumoren charakterisiert ist.

Welche Gene sind für den erblich bedingten Brustkrebs verantwortlich?

Die am besten untersuchten Risikogene sind BRCA1 und BRCA2, die zu Beginn der 90er Jahre entdeckt wurden. Hierbei handelt es sich um die sogenannten Hauptrisikogene, da pathogene Mutationen in einem der Gene mit einem Lebenszeitrisiko von 50 bis 80 Prozent für Brustkrebs einhergehen. Zusätzlich besteht dann ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Eierstockkrebs. Darüber hinaus wurden mittlerweile mehrere weitere Gene entdeckt, die mit einem niedrig bis moderat erhöhten Risiko für Brustkrebs einhergehen. Eine Untersuchung ist aller-



dings nur in den Genen sinnvoll, über die ein ausreichender Kenntnisstand hinsichtlich der nachweisbaren Veränderungen und deren klinischer Konsequenz vorliegt. Derzeit wird in unserem Labor zusätzlich zu der Diagnostik der Gene BRCA1 und BRCA2 routinemäßig die Untersuchung der Tumorsuppressorgene PALB2, CHEK2 und RAD51C angeboten.

Wie wird genetisch bedingter Brustkrebs vererbt?

Der genetisch bedingte Brustkrebs folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, Mutationen werden also mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent an die Nachkommen weitergegeben.

Welche Konsequenzen hat eine genetische Diagnostik?

Wird eine pathogene Mutation in einem der Risikogene nachgewiesen, wird die Mutationsträgerin in ein intensivierte Früherkennungsprogramm eingebunden. Je nach zugrundeliegendem Gendefekt werden außerdem als prophylaktische Operationen eine Salpingo-Ovarektomie sowie eine Mastektomie empfohlen bzw. angeboten. In einigen Fällen hat ein Mutationsnachweis auch Konsequenzen für die Zusammenstellung der Chemotherapie, da sich bestimmte Medikamente als besonders wirksam bei BRCA-assoziierten Tumoren erwiesen haben.

Ein Mutationsnachweis ermöglicht darüber hinaus die prädiktive Diagnostik gesunder Angehöriger, um deren Risiko für eine Tumorentstehung einzuschätzen. Auch gesunde Mutationsträgerinnen werden in das intensivierte Früherkennungsprogramm eingebunden, um einen evtl. entstehenden Tumor frühzeitig diagnostizieren und therapeutisch intervenieren zu können.

Labordiagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines hereditären Mamma- oder Ovarialkarzinoms erfolgt eine parallele Analyse der Gene BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 und RAD51C mittels Next-Generation Sequencing (NGS).

Material

Für die Untersuchung werden ca. 2 ml EDTA-Blut benötigt, die molekulargenetische Analyse und Befunderstellung nehmen in der Regel 4 bis 6 Wochen in Anspruch. Sollte mit dieser Untersuchung keine ursächliche Mutation nachgewiesen werden, die Eigen- und Familienanamnese aber deutlich auf eine erbliche Komponente hindeuten, kann in Rücksprache eine Ausweitung der Diagnostik erfolgen. Insbesondere, wenn innerhalb der Familie unterschiedliche Arten von Tumoren aufgetreten sind, ist das Vorliegen eines generellen Tumorprädispositionssyndroms (wie dem Li-Fraumeni-Syndrom oder dem PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom) in Betracht zu ziehen. Bei entsprechender Indikationsstellung ist eine weiterführende Untersuchung unkompliziert und ohne erneute Blutentnahme möglich.

Abrechnung

Das Laborbudget des anfordernden Arztes wird durch die Abrechnung humangenetischer Leistungen aus dem Kapitel 11 des EBM nicht belastet.

Ihre Ansprechpartner:
Dr. med. Dagmar Huhle
FÄ f. Humangenetik,
FÄ f. Kinder- und Jugendmedizin
E-Mail: d.huhle@labor-leipzig.de
Telefon: +49 341 99398491

Dr. rer. nat. Barbara Thamm
Fachhumangenetikerin GfH
E-Mail: b.thamm@labor-leipzig.de
Telefon: +49 341 6565-791

