

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 Varianten 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.

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 eine pathogene Variante aufweisen. 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 Variante 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 Varianten in einem der Gene mit einem Lebenszeitriskio von 50 bis 80 Prozent für Brustkrebs einher-

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.

gehen. 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 allerdings 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, Varianten werden also mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent an die Nachkommen weitergegeben.



Wer sollte untersucht werden?

Die genetische Diagnostik erfolgt zunächst bei einer selbst von Brustkrebs Betroffenen, der sog. Indexpatientin. Nur wenn bei dieser eine pathogene Variante 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 pathogene Variante 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 Variante 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.

Welche Konsequenzen hat eine genetische Diagnostik?

Wird eine pathogene Variante in einem der Risikogene nachgewiesen, wird die Trägerin der Variante 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 der Nachweis einer pathogenen Variante auch Konsequenzen für die Zusammenstellung der Chemotherapie, da sich bestimmte Medikamente als besonders wirksam bei *BRCA*-assoziierten Tumoren erwiesen haben.

Der Nachweis einer pathogenen Variante ermöglicht darüber hinaus die prädiktive Diagnostik gesunder Angehöriger, um deren Risiko für eine Tumorentstehung einzuschätzen. Auch gesunde Variantenträgerinnen 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* (Stufe 1) sowie ggf. *ATM*, *CDH1*, *NBN*, *RAD51D* und *TP53* (Stufe 2) 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 Variante 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. Irene Paech
FÄ f. Humangenetik

Dr. med. Constanze Heine
FÄ. f. Humangenetik

E-Mail: praxis-humangenetik@labor-leipzig.de
Telefon: +49 341 99398 491

Dr. Jürgen Klammt
Laborleitung Humangenetik
E-Mail: j.klammt@labor-leipzig.de
Telefon: +49 341 6565-795