



**Mamma- und Ovarialkarzinom, familiär
Erweiterte Diagnostik (Core Genes) [C.50.9] [C56]**

OMIM-Nr: 604370, 113705 (*BRCA1*), 600185 (*BRCA2*), 607585 (*ATM*), 192090 (*CDH1*), 604373 (*CHEK2*), 602667 (*NBN*), 610355 (*PALB2*), 602774 (*RAD51C*), 602954 (*RAD51D*), 191170 (*TP53*)

Dipl.-Biol. Anne Holtorf, Dr. biol. hum. Stefanie Kühner

Wissenschaftlicher Hintergrund

Jede 8. bis 10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, allein in Deutschland waren es 2012 rund 74.000 Neuerkrankungen. Etwa 7.200 Frauen erkrankten im gleichen Zeitraum an Ovarialkarzinom. Etwa **5-10%** aller Mamma- und Ovarialkarzinome sind **erblich** bedingt und folgen einem **autosomal-dominanten** Erbgang. Charakteristisch für die erbliche Form sind ein **frühes Erkrankungsalter** (vor dem 50. Lebensjahr) und **familiär gehäuftes Auftreten**. Da in diesen Fällen eine genetische Untersuchung indiziert sein kann, wurden Kriterien definiert, bei denen mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 10% Mutationen in den Hochrisiko-Genen *BRCA1* oder *BRCA2* vorliegen (Tab. 1). Tatsächlich wird jedoch in bis zu 25% der Familien, welche diese Kriterien erfüllen, eine kausale Mutation identifiziert (Meindl et al, Medgen 25:259, 2013).

Indikationskriterien für die <i>BRCA1/2</i> - (bzw. grau unterlegt) „Core Gene“-Diagnostik
mindestens 3 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs, unabhängig vom Alter
mindestens 2 Frauen davon 1 jünger als 50 Jahre aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs
mindestens 2 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Eierstockkrebs
mindestens 1 Frau erkrankte an Brustkrebs und 1 weitere Frau an Eierstockkrebs oder 1 Frau erkrankte an Brust- und Eierstockkrebs
mindestens 1 Frau unter 36 Jahren erkrankte an Brustkrebs
mindestens 1 Frau unter 50 Jahren erkrankte an bilateralem Brustkrebs
mindestens 1 Mann erkrankte an Brustkrebs und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs

Tab. 1: Indikationskriterien gemäß S3-Leitlinie Mammakarzinom * mod. nach Meindl et al, Medgen 2:202 (2015)

Für Trägerinnen einer Keimbahnmutation in einem „Brustkrebsgen“ ist das Erkrankungsrisiko lebenslang erhöht, wobei ein Tumor erst entsteht, wenn das zweite intakte Allel ebenfalls eine Mutation erfährt (**Loss of Heterozygosity, LOH**). Das Erkrankungsrisiko liegt für Brustkrebs bei einer nachgewiesenen *BRCA1*-Mutation zwischen 60-85%, für bilateralen Brustkrebs zwischen 30-60% und für ein Ovarialkarzinom bei 45%. Bei einer nachgewiesenen *BRCA2*-Mutation liegt das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs bei 40-85%, für bilateralen Brustkrebs bei 15-40% und für ein Ovarial-

karzinom bei 15-20%. Männliche Anlageträger von *BRCA*-Mutationen haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, insbesondere für Brust-, Prostata-, Pankreas-, Magen- und kolorektale Karzinome. Bei männlichen Patienten werden häufiger Mutationen im *BRCA2*-Gen gefunden.

Neben *BRCA1* und *BRCA2* wurden inzwischen **weitere Gene** identifiziert, in denen Mutationen bzw. Varianten ebenfalls mit erhöhten Erkrankungsrisiken assoziiert sind. Das „Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ (GC-HBOC) hat kürzlich 8 weitere „Core Genes“ (*ATM, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53*) vorgeschlagen, die in eine erweiterte Diagnostik eingeschlossen werden sollen. Da deren Krankheitsassoziation jedoch z.T. schwächer ist, muss auch mit Befunden gerechnet werden, deren klinische Relevanz derzeit noch unklar ist, d.h. die Patienten müssen entsprechend aufgeklärt werden. Kriterien für die erweiterte Diagnostik siehe **Tab. 1**.

Die Gene *RAD51C/D* sind in ungefähr 1,5% aller familiären Mamma- und Ovarialkarzinome mit moderat penetranter Wirkung verändert und führen zu einem 6-fach erhöhten Ovarialkarzinomrisiko. Eine *ATM*- oder *NBN*-Mutation erhöht das Brustkrebsrisiko um den Faktor 2,4. In etwa 1% der Brustkrebspatientinnen wurden Mutationen im *PALB2*-Gen nachgewiesen, die mit einem 8-fach erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind (Antoniou et al, N Engl J Med 371:497, 2015). Auch Pankreaskarzinome werden gehäuft beobachtet. Mutationen im *CHEK2*-Gen erhöhen das Brustkrebsrisiko ebenfalls um das 2-3-fache, wobei die Deletion c.1100delC eine der häufigsten Veränderungen ist, die bei ca. 4% der erblich belasteten Familien identifiziert werden kann. Für Männer, die diese Deletion tragen, ist auch das Prostatakarzinomrisiko erhöht. Mutationen im *CDH1*-Gen verursachen das hereditäre diffuse Magenkarzinom und wurden mit lobulärem Brustkrebs assoziiert beschrieben. Mutationen im *TP53*-Gen verursachen das Li-Fraumeni-Syndrom und gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko für Brustkrebs einher. Alle betroffenen Gene spielen eine Rolle bei der DNA-Doppelstrangbruchreparatur. Lebenszeitrissen für Mutationsträgerinnen s. Tab. 2

„Core Genes“	Lebenszeitrissen für	
	Mammakarzinom	Ovarialkarzinom
<i>CHEK2</i>	25-45%	-
<i>PALB2</i>	35-65%	-
<i>ATM</i>	25-45%	-
<i>NBN</i>	25-50%	-
<i>RAD51C</i>	15-25%	10-20%
<i>RAD51D</i>	15-25%	10-20%
<i>TP53</i>	80-90%	-
<i>CDH1</i>	40-60%	-

Tab. 2: Lebenszeitrissen für Anlageträgerinnen von Mutationen/Varianten in „Core Genes“ (modifiziert nach Meindl et al, medgen 27:202, 2015)



Für Frauen mit nachgewiesener Mutation in *BRCA1/2* und Frauen aus *BRCA1/2*-negativ getesteten Familien mit einem Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$, oder einem verbleibenden Lebenszeitrisiko $\geq 30\%$ wird in Deutschland ein strukturiertes **Früherkennungsprogramm** empfohlen. Außerdem gibt es die Möglichkeit prophylaktischer Operationen zur Risikoreduktion, die im Rahmen einer interdisziplinären Beratung und Betreuung erläutert werden. Erweiterte Vorschläge zu intensivierten **Früherkennungsstrategien** bei **Mutationen der 10 Core-Gene** s. Tab. 3 (mod. nach Meindl et al, medgen 27:202, 2015).

Intensiviertes Früherkennungsprogramm:

Mutationen in *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CDH1* (Hochrisikogene):

- jährlich MRT ab 25. Lj. bis ACR1* bzw. max. 69. Lj.
- halbjährlich Ultraschall bis 69. Lj.
- ab 40.–45. Lj. evtl. alle 2 Jahre Mammografie

Mutationen in *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *NBN*, *RAD51C/D* (Risikogene)

- jährlich MRT ab 30. Lj. bis ACR1* bzw. max. 69. Lj.
- jährlich Ultraschall bis 69. Lj.
- ab 40.–45. Lj. evtl. alle 2 Jahre Mammografie

Prophylaktische Maßnahmen Brust:

Mutationen in *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CDH1* (Hochrisikogene)

- evtl. kontralaterale Mastektomie (ME) bei junger Ersterkrankung
- evtl. bds. ME bei entsprechender Familienanamnese

Mutationen in *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *NBN*, *RAD51C/D* (Risikogene)

- generell keine Empfehlung, ME evtl. indiziert bei gehäuftem Auftreten von bilateralem Brustkrebs in Familien mit *PALB2*-Mutationen

Prophylaktische Maßnahmen Eierstock

Mutationen in *BRCA1* und *BRCA2* (Hochrisikogene)

- Salpingo-Oophorektomie zwischen 40. und 45. Lj.

Mutationen in *RAD51C* und *RAD51D* (Risikogene)

- Zeitpunkt der Salpingo-Oophorektomie abhängig vom Erkrankungsalter in der Familie

* Dichte-Kategorisierung Röntgen-Mammografie des ACR (American College of Radiology)

- ARC1: fetttransparent
- ARC2: mit fibroglandulären Strukturen
- ARC3: heterogen dicht
- ARC4: extrem dicht

Bei der **prädiktiven Diagnostik** werden gesunde Risikopersonen untersucht, in der Regel erstgradige Verwandte von Betroffenen. Laut **Gendiagnostikgesetz** (GenDG) soll bei jeder diagnostischen genetischen Untersuchung eine **genetische Beratung** angeboten werden. Bei prädiktiver genetischer Diagnostik muss laut GenDG vor der Untersuchung und nach Vorliegen des Resultats genetisch beraten werden.

Bisher ist ausschließlich die Untersuchung der Hochrisiko-Gene *BRCA1/2* eine Regelleistung der Krankenversicherungen. Die erweiterte Diagnostik der zusätzlichen 8 „Core Genes“ kann derzeit nur mit einer Kostenübernahmeerklärung der Krankenkasse oder in speziellen Fällen im Rahmen einer Studie erfolgen.

Indikation

V.a. familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom

Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

- Ausnahmekennziffer: **32010**
- Diagnose: **V.a. familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom** (ICD-10 Code: [C.50.9] [C56])
- Auftrag:
 - Stufe I: **Mutationsuche inkl. MLPA *BRCA1*-Gen**
 - Stufe II: **Mutationsuche inkl. MLPA *BRCA2*-Gen,**
 - Stufe III: **Mutationsuche „Core Genes“ *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *PALB2*, *TP53*, *RAD51C*, *RAD51D*** nach Rücksprache und Kostenübernahmeerklärung der Krankenversicherung

Hinweis: Schriftliche **Einwilligungserklärung** gemäß GenDG und geeigneter schriftlicher **Nachweis der Indikationskriterien** (z.B. Stammbaum) erforderlich!

Material

4ml EDTA-Blut

Methode

Aus genomischer DNA werden alle kodierende Regionen der zu untersuchenden Gene einschließlich der Spleißstellen sequenziert. Die Deletions-/Duplikationsanalyse erfolgt mittels MLPA.

Dauer der Untersuchung

Stufe I / II *BRCA1* / *BRCA2*: jeweils 1-2 Wochen

Stufe III *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *PALB2*, *TP53*, *RAD51C*, *RAD51D*: 1-2 Wochen

Literatur

Schol et al, medgen 27:223 (2015) / Meindl et al, medgen 27:202 (2015) / Antoniou et al, NEngl J Med 371:497 (2014) / Huijts et al, European Journal of Human Genetics 22:46 (2014) / Meindl et al, Medgen 25:259 (2013) / Gao et al, Mutagenesis 28:683 (2013) / Interdisziplinäre Stufe-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie, und Nachsorge des Mammakarzinoms, DKG et DGGG (2012) / Slater et al, Clin Genet 78:490 (2010) / Meindl et al, Dtsch Arztebl Int 108:323 (2011) / Loveday et al, Nat.Genet 43:879 (2011) / Schrader et al, J Med Genet 48:64 (2011) / Meindl et al, Nat Genet 42:410 (2010) / Rhiem und Schmutzler, Gynäkologe 43:79 (2010) / Balmana et al, Ann Oncol 20s:19 (2009) / Jones et al, Science 324:217 / Engert et al, Hum Mutat 29:948 (2008) / Antoniou et al, J Med Genet 42:602 (2005) / Nelson et al, Ann Intern Med 143:362 (2005) / Phelan et al, J Med Genet 42:138 (2005) / Hartmann et Ford, Nature Genetics 32:180 (2002) / GCHBOC, Int J Cancer 97:472 (2002) / Meijers-Heijboer et al, Lancet 355:2015 (2000)