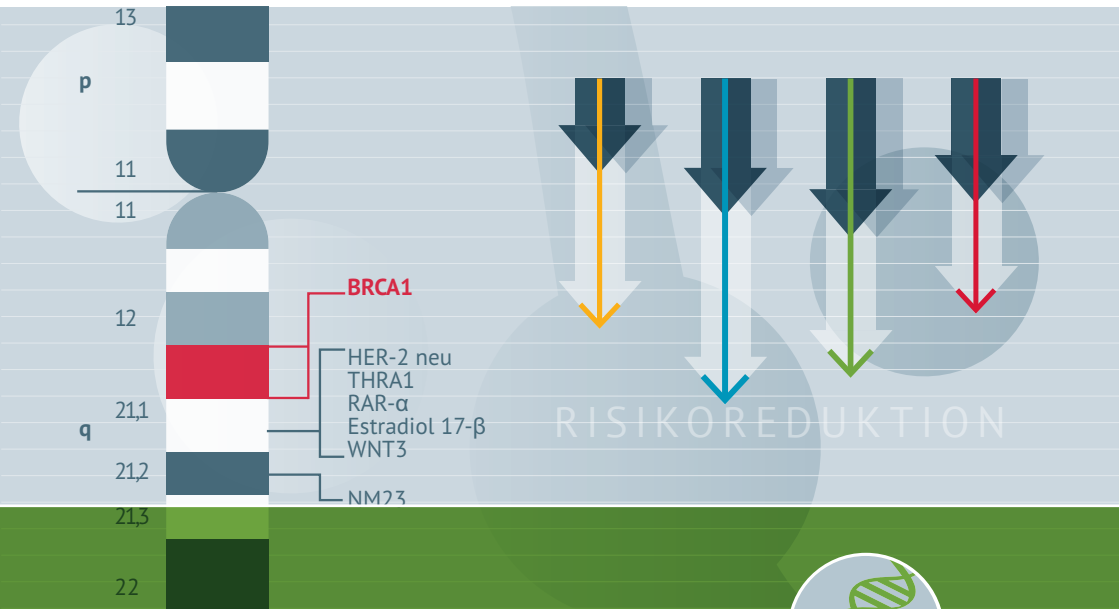




DIAGNOSTICUM

Zentrum für Humangenetik



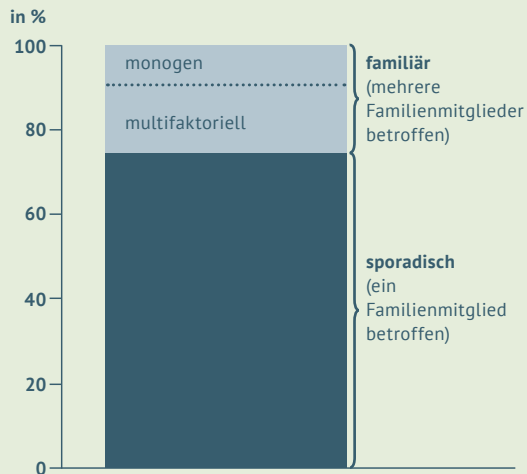
## Molekulargenetische Untersuchung auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Multi-Gen-Analysen und  
Clinical Exome Sequencing

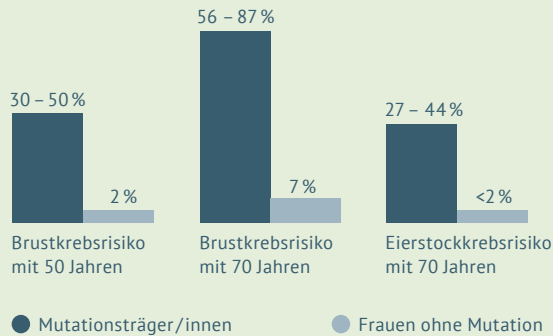
## Brustkrebs – familiäre Formen und Erbllichkeit

Eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. In den meisten Fällen ist die Betroffene die einzige in ihrer Familie. Bei über einem Viertel der Fälle sind mehrere Familienangehörige an Brustkrebs erkrankt<sup>1</sup>. Die meisten Fälle von Brustkrebs sind durch Veränderungen in mehreren, noch nicht identifizierten Genen sowie teilweise unbekannte Umweltfaktoren verursacht. Sie haben somit multifaktorielle Ursachen. Bei 5 – 10% der Betroffenen ist die Erkrankung jedoch durch ein einziges verändertes Gen bedingt (monogen erbliche Formen).

Häufig sind bei monogenen Formen die Gene *BRCA1* und *BRCA2* betroffen (Abb. 1). Die Abkürzung BRCA steht für engl. BReast CAncer. Liegen Veränderungen in diesen beiden Genen vor, kann die Wahrscheinlichkeit im Verlauf des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, bis zu 87% betragen. Diese Varianten können auch zu Eierstockkrebs führen (Abb. 2). Auch für Darmkrebs, Haut- und Bauchspeicheldrüsenkrebs und möglicherweise andere Krebsarten kann, je nach detektierter Veränderung, ein etwas höheres Risiko bestehen.



**Abb.1:**  
Häufigkeit erblicher und nicht erblicher Brustkrebskrankungen



**Abb.2:**  
*Risiko für die Entwicklung eines Brust- oder Eierstockkrebses unter Berücksichtigung des Alters und Vorhandensein einer BRCA-Veränderung*

Außer Veränderungen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* sind Varianten in anderen Genen wie z. B. *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *ATM*, *CDH1*, *NBN*, *RAD51D* und *TP53* bekannte erbliche Dispositionsfaktoren für Tumore der Brust.

Zur Untersuchung auf erblichen Brust-/Eierstockkrebs kann unter Berücksichtigung der Häufigkeit des Auftretens von Varianten eine Analyse z. B. folgender Gene erfolgen: *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *ATM*, *CDH1*, *NBN*, *RAD51D* und *TP53*.

Bei Nachweis einer krankheitsursächlichen Variante in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* oder *RAD51C* besteht ein 2- bis 8-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung<sup>2-5</sup>.

Bei einer krankheitsursächlichen Variante in *ATM*, *CDH1*, *NBN*, *RAD51D* und *TP53* kann das Risiko bis zu 90 % für eine Brustkrebserkrankung (*TP53*) und von bis zu 20 % für Eierstockkrebs (*RAD51D*) betragen<sup>6-16</sup>. Je nach detektierter Mutation und Gen, kann auch das Risiko für Krebserkrankungen in anderen Organen erhöht sein. Bei Vorliegen einer *CDH1*-Mutation besteht z. B. ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs<sup>17-20</sup>.

## Genetische Beratung

Vor einer Untersuchung von mit Brustkrebs assoziierten Genen empfiehlt es sich, Möglichkeiten, Nutzen und Grenzen einer solchen Analyse im Rahmen einer genetischen Beratung zu besprechen. Eine genetische Beratung erfolgt durch einen Facharzt, der detailliert hierüber informieren kann. Dies ermöglicht, eine informierte Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer genetischen Diagnostik zu treffen. Um festzustellen, ob es sinnvoll ist, eine Analyse durchzuführen, sind Angaben wie Alter bei Beginn der Erkrankung, Anzahl betroffener Familienangehöriger und weitere Informationen von Bedeutung (siehe Checkliste). Unter Einbeziehung solcher klinischer Angaben kann individuell abgeschätzt werden, wie groß die Wahrscheinlichkeit einer genetischen Ursache für die Brustkrebserkrankung ist<sup>21-23</sup>.

## Genetische Diagnostik vom mit Brustkrebs assoziierten Genen

Um Varianten in diesen Genen nachzuweisen, kommen mehrere molekular-genetische Methoden zur Anwendung. Die Methode, mit der Austausch einzelner Bausteine des Gens (Punktmutationen) detektiert werden, wird als Sequenzierung bezeichnet. Mit einer Sequenzierung wird die genaue Abfolge der einzelnen Bausteine eines Gens (Nukleotide) ermittelt. Die neuen Sequenzieretechnologien (Next Generation Sequencing, NGS) ermöglichen es inzwischen, bei Verdacht auf erblichen Brustkrebs eine Vielzahl der bisher bekannten, krankheitsursächlichen Gene zu untersuchen (Multi-Gen-Analysen).

NGS ist im Vergleich zu den bisherigen schrittweisen Einzelgenuntersuchungen mit dem Nutzen eines erheblich reduzierten Aufwandes an Kosten und Zeit verbunden. Zudem können mit dieser Analyse das Fehlen ganzer Genabschnitte (Deletion) oder der Zugewinn von Genabschnitten (Duplikation) nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Analysen werden mit den Inhalten internationaler Datenbanken abgeglichen. Somit soll eine Interpretation der Untersuchungsergebnisse basierend auf dem jeweils neuesten Stand der Wissenschaft ermöglicht werden<sup>24</sup>.

Für Frauen mit Varianten in anderen Genen als *BRCA1* oder *BRCA2* können ebenfalls deutlich erhöhte Risiken für Zweittumoren der Brust und auch für Eierstockkrebs und andere Tumoren bestehen. Auch in diesen Fällen sind ge-

zielte Vorsorgemaßnahmen möglich, um diese Tumore frühzeitig zu erkennen bzw. ein Fortschreiten der Erkrankung möglichst effektiv zu verhindern<sup>27</sup>. Für Personen mit einer *TP53*- oder *NBN*-Mutation bestehen außerdem eine erhöhte Tumordisposition bei Exposition mit Röntgenstrahlen. Das ist bei der Therapieplanung (Bestrahlungstherapie) zu berücksichtigen, um das Entstehen von weiteren Karzinomen zu vermeiden<sup>10</sup>.

Die geeigneten Maßnahmen können mit erfahrenen Gynäkologen besprochen und von diesen begleitet bzw. durchgeführt werden.

### Präventive Maßnahmen bei nachgewiesener krankheitsursächlicher Veränderung in mit Brustkrebs assoziierten Genen

Wurde eine Veränderung in einem der *BRCA*-Gene nachgewiesen, können Maßnahmen eingeleitet werden, die das Risiko für die Entstehung eines Brust- bzw. Eierstockkrebses reduzieren<sup>25 - 26</sup>.

Zu diesen Maßnahmen zählen:

#### Prävention durch Einnahme ausgewählter Medikamente, z. B.

- Tamoxifen oder Raloxifen (Anti-Östrogene oder selektive Östrogen Rezeptor-Modulatoren)
- Anastrozol (Aromataseinhibitor) und GnRH-Analoga
- orale Kontrazeptiva

#### Prophylaktische operative Maßnahmen

- Entfernung des Brustdrüsengewebes vor Entstehung einer Krebserkrankung (präventive Mastektomie)
- Entfernung der Eileiter und Eierstöcke (präventive Oophorektomie)

## Empfehlungen zur Früherkennung von Brustkrebs bei Personen mit erhöhtem Risiko:

Alter	Untersuchung	Häufigkeit
ab 25. Lebensjahr (bzw. 5 Jahre vor frühestem Erkrankungsalter in der Familie)	Selbstuntersuchung der Brust	monatlich
	Tastuntersuchung durch Frauenarzt	halbjährlich
	Ultraschalluntersuchung	halbjährlich
ab 30. Lebensjahr (oder ab dem 35. Lebensjahr, abhängig von Dichte des Brustgewebes)	Mammografie	jährlich
ab 40. Lebensjahr	eventuell Ultraschalluntersuchung	jährlich
	Mammografie in 2 Ebenen	jährlich
zwischen 25. und 50. Lebensjahr bei Angehörigen von Hochrisikofamilien oder bei unklaren Ultraschall-/ Mammografie-Befunden	Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie, MRT)	jährlich

## Vorteile und Grenzen genetischer Diagnostik

### Vorteile

- individuelle Abschätzung der Wahrscheinlichkeit an Brust-/Eierstockkrebs zu erkranken
- bei Nachweis einer genetischen Veränderung:
  - Einleitung von Maßnahmen, die eine frühzeitige Diagnose und Therapie ermöglichen und mit einer deutlich verbesserten Überlebensprognose einhergehen
  - Ermöglichung der Risikoabschätzung für Familienangehörige mit Angebot der Durchführung einer molekularen Diagnostik
- der Nachweis, dass eine genetische Disposition nicht vererbt wurde, kann entlastend wirken

## Grenzen

- Analyse einer begrenzten Auswahl an Genen, für die die aktuelle Datenlage einen Zusammenhang mit der Entstehung der Erkrankung belegt. Andere genetische Ursachen werden zunächst nicht erfasst
- unklare Bedeutung einiger Ergebnisse  
(= Varianten unbekannter klinischer Signifikanz, VUS)

Sowohl das Wissen um einen auffälligen als auch um einen unauffälligen Befund kann eine psychische Belastung darstellen. Eine psychotherapeutische Unterstützung kann begleitend zu einer genetischen Diagnostik in Anspruch genommen werden.

## Referenzen

- (1) Cornejo-Moreno BA, Uribe-Escamilla D, Salamanca-Gómez F. Breast cancer genes: looking for BRACA's lost brother. *Isr Med Assoc J*. 2014 Dec;16(12):787-92.
- (2) Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2\*110delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol*. 2008 Feb;26(4):542-8.
- (3) Cybulski C, Narod SA, Lubinski J. A large germline deletion in the Chek2 kinase gene is associated with an increased risk of prostate cancer. *J Med Genet*. 2006 Nov;43(11):863-6.
- (4) Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, Mandell J, Lee MK, Ciernikova S, Foretova L, Soucek P, King MC. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA*. 2006 Mar 22;295(12):1379-88.
- (5) Empfehlungen nach dem Schwerpunktprogramm Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe.
- (6) Song et al., Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2901-7.
- (7) Loveday et al., Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature Genetics*. 2012 May; 44 (5): 475-476.
- (8) Gonzalez et al., Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
- (9) Hwang et al., Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003 Apr;72(4): 975-83.
- (10) Chompret et al., P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000 Jun;82(12):1932-7.
- (11) Laloo et al., Familial breast cancer. *Clin Genet*. 2012; 82:105-14.
- (12) Ruijs et al., TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet*. 2010 Jun;47(6):421-8.

- (13)** McCuaig et al., Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? *Fam Cancer*. 2012 Dec;11(4):607-15.
- (14)** Lalloo et al., BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer*. 2006 May;42(8):1143-50.
- (15)** Bougeard et al., Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 20;33(21):2345-52.
- (16)** Gonzalez et al., High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet*. 2009 Oct;46(10):689-93.
- (17)** Hansford et al., Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*. 2015 Apr;1(1):23-32. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.168. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2015 Apr;1(1):110. Cisco et al., 2008, Fitzgerald et al., 2010.
- (18)** Cybulski et al., Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. 2015 Jun;16(6):638-44.
- (19)** Antoniou et al., Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):497-506.
- (20)** Ramus et al., Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Aug 27;107(11).
- (21)** Empfehlungen nach dem Schwerpunktprogramm Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe.
- (22)** Schmutzler RK, Beckmann MW und Kiechle M: Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 99, Heft 20 (17. Mai 2002).
- (23)** Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J. Clin. Oncol*. 14 (5):1730-6 (1996).
- (24)** Gert Matthijs, Erika Souche, Mariëlle Alders, Annie Corveleyn, Sebastian Eck, Ilse Feenstra, Valérie Race, Erik Sistermans, Marc Sturm, Marjan Weiss, Helger Yntema, Egbert Bakker, Hans Scheffer, and Peter Bauer Guidelines for diagnostic next-generation sequencing *Eur J Hum Genet*. 2016 Jan; 24(1): 2–5.
- (25)** Schmutzler R, Schlegelberger B, Meindl A et al.: Hereditäre Brustkrebserkrankung. In: Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008, Herausgeberin U.-S. Albert für die Mitglieder der Planungsgruppe und Leiter der Arbeitsgruppen Konziertierte Aktion Brustkrebs- Früherkennung in Deutschland. Zuckerschwerdt Verlag: München, Wien, New York, 2008;56-9.
- (26)** Nach den nationalen und internationalen Empfehlungen der Schwerpunktprogramme „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe und der American Society of Clinical Oncology, ASCO.
- (27)** Slavin TP, Niell-Swiller M, Solomon I, Nehoray B, Rybak C, Blazer KR, Weitzel JN. Clinical Application of Multigene Panels: Challenges of Next-Generation Counseling and Cancer Risk Management. *Front Oncol*. 2015 Sep 29;5:208.

## Hinweise zu Anforderung und Probenmaterial

Die genetische Diagnostik erfolgt erst bei Vorliegen einer unterschriebenen Einwilligungserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters. (Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes, GenDG).

Eine Einwilligungserklärung finden Sie auf allen Auftragsformularen vom MVZ diagnosticum Frankfurt, Zentrum für Humangenetik.

### Auftragsformular und Versandmaterial

Das Auftragsformular „Molekulargenetische Untersuchung auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs“ und Versandmaterial sind bei MVZ diagnosticum Frankfurt, Zentrum für Humangenetik erhältlich.

Anforderung über die Servicenummer 069 530847 - 0 oder über Webseite [www.diagnosticum.eu](http://www.diagnosticum.eu)

### Probenmaterial

3 – 5 ml EDTA-Blut

### Versand

Postweg

Zu Fragen der Koordination des Probenversands kontaktieren Sie bitte den Client Service vom MVZ diagnosticum Frankfurt, Zentrum für Humangenetik unter Tel.: 069 530847 - 0 oder per Email [info@genetik.diagnosticum.eu](mailto:info@genetik.diagnosticum.eu)

### Untersuchungsdauer

4 – 8 Wochen

### Hinweis

Für die Anforderung von humangenetischen Untersuchungen als kassenärztliche Leistung wird der Laborüberweisungs-/Abrechnungsschein Muster 10 benötigt.

Die Untersuchungen werden nach Ziffern aus dem Kapitel 11 des EBM abgerechnet. Sie belasten nicht das Labor-Budget des veranlassenden Arztes.

## Checkliste zur Dokumentation und Einlage in Patientenakte

Indikationskriterien zur Unterstützung der Entscheidungsfindung hinsichtlich Durchführung genetischer *HBOC*-Diagnostik.

Um die Voraussetzungen für eine Erstattung der Diagnostik für gesetzlich versicherte (GKV-)Patienten zu erfüllen, muss **eines der folgenden Kriterien** erfüllt sein:

Aus gleicher Linie einer Familie erkrankt, mindestens	Kriterium vorhanden
<b>mind. drei</b> Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter	<input type="radio"/>
<b>mind. zwei</b> Frauen mit Brustkrebs, davon <b>eine jünger als 51 Jahre</b>	<input type="radio"/>
<b>mind. eine</b> Frau mit <b>beidseitigem</b> Brustkrebs, <b>jünger als 51 Jahre</b>	<input type="radio"/>
<b>eine</b> Frau mit <b>triple-negativem</b> Brustkrebs, <b>jünger als 61 Jahre</b>	<input type="radio"/>
<b>mind. eine</b> Frau mit Brustkrebs, <b>jünger als 36 Jahre</b>	<input type="radio"/>
<b>mind. eine</b> Frau mit <b>Brustkrebs</b> und <b>eine</b> Frau mit <b>Eierstockkrebs</b> , unabhängig vom Alter	<input type="radio"/>
<b>mind. eine</b> Frau mit <b>Brust- und Eierstockkrebs</b> , unabhängig vom Alter	<input type="radio"/>
<b>mind. zwei</b> Frauen mit <b>Eierstockkrebs</b> , unabhängig vom Alter	<input type="radio"/>
<b>eine</b> Frau mit <b>Eierstockkrebs</b>	<input type="radio"/>
<b>mind. ein Mann</b> mit Brustkrebs und <b>eine Frau</b> mit Brust- oder Eierstockkrebs, unabhängig vom Alter	<input type="radio"/>
bei <b>therapeutischer Relevanz</b> (e.g. PARP-Inhibitoren)	<input type="radio"/>

## Notizen

---



---



---



---



---



---



---



---

## So finden Sie uns



### **MVZ diagnosticum Frankfurt Zentrum für Humangenetik Genetische Beratungsstelle**

Am Riedbergplatz 1 · 3. OG  
60438 Frankfurt am Main  
+49(0)69-5308437-0  
beratung@genetik.diagnosticum.eu  
<https://genetik.diagnosticum.eu>

### **Laboratorium**

Altenhöferallee 3  
60438 Frankfurt am Main



# DIAGNOSTICUM

Zentrum für Humangenetik



## **MVZ diagnosticum Frankfurt**

### **Zentrum für Humangenetik**

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger  
Fachärztin für Humangenetik

Altenhöferallee 3

60438 Frankfurt am Main

+49(0)69-5308437-0

[info@genetik.diagnosticum.eu](mailto:info@genetik.diagnosticum.eu)

<https://genetik.diagnosticum.eu>

### **Autoren**

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger  
Dr. rer. nat. Gabriele Wildhardt

### **Redaktion**

Eva-Catharina Heckl

akkreditiert durch:

