

### Was ist erblicher Brust- und Eierstockkrebs?

Die Erstdiagnose Brustkrebs betrifft in Deutschland jährlich etwa 57.000 Frauen und ist damit die häufigste Tumorerkrankung der Frau. In ca. 25% der Fälle tritt die Erkrankung gehäuft in einer Familie auf. Bei etwa 5-10% der Patienten entsteht die Erkrankung durch eine Mutation in einem einzelnen Gen. Ungefähr 80% dieser erblichen Formen der Brust- und Eierstockkrebserkrankung (Mamma- und Ovarialkarzinome) sind auf genetische Defekte (=Mutationen) in den Tumorsuppressorgenen *BRCA1* und *BRCA2* zurückzuführen. Träger einer solchen Mutation haben ein stark erhöhtes Risiko, an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken.

### Welche Charakteristika zeigt eine erbliche Brust- und Eierstockkrebserkrankung?

Charakteristisch für *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträger ist die Manifestation der Erkrankung bereits in frühem Alter. Im Unterschied zu sporadischem Brustkrebs sind in Familien mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen meist mehrere Familienmitglieder über verschiedene Generationen betroffen. Ferner ist kennzeichnend, dass einzelne Betroffene an mehreren Tumoren (bilateraler Brustkrebs, Brust- und Eierstockkrebs) erkranken können. Auch männliche *BRCA2*-Mutationsträger haben ein erhöhtes Risiko, Brustkrebs zu entwickeln.

Die Wahrscheinlichkeit für Mutationsträger, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei etwa 80%. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Eierstockkrebs beträgt ca. 40% (*BRCA1*) bzw. über 20% (*BRCA2*).

### Wie wird die erbliche Brust- und Eierstockkrebserkrankung vererbt?

Der erbliche Brust- und Eierstockkrebs folgt einem autosomal-dominantem Erbgang, d. h. dass Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an die Nachkommen weitergegeben werden, wenn ein Elternteil Träger eines mutierten Gens ist. Da nicht jeder Anlageträger erkrankt, spricht man von verminderter Penetranz.

### Wie wird der erbliche Brust- und Eierstockkrebs diagnostiziert?

Durch eine molekulargenetische Untersuchung lässt sich bestimmen, ob die ratsuchende Person eine Mutation in den Brustkrebsgenen *BRCA1* oder *BRCA2* trägt. Für welche Patienten bzw. Familien eine genetische Analyse der Brustkrebsgene in Betracht gezogen werden sollte, legte das Deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs fest (Infobox):

**Infobox:** Indikationskriterien für eine molekulargenetische Analyse der Gene *BRCA1* und *BRCA2*

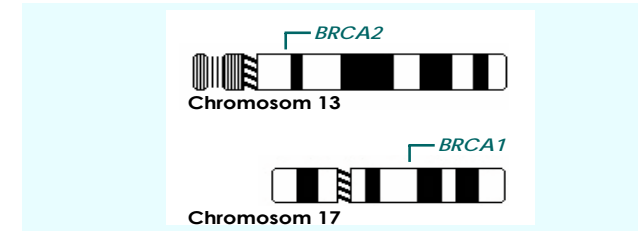
#### Mindestens ein Kriterium muss zutreffen:

- Drei Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter
- Zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- Eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
- Eine Frau mit Brust- und Eierstockkrebs
- Zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- Eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs und ein Mann mit Brustkrebs
- Eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Lebensjahr
- Eine Frau mit bilateralem Brustkrebs, wobei die Ersterkrankung vor dem 51. Lebensjahr war

#### Wie ist der Ablauf der Untersuchung?

Wenn mindestens eines der oben genannten Kriterien erfüllt ist, kann der Verdacht einer erblichen Brust- und Eierstockkrebserkrankung geäußert werden. Durch eine molekulargenetische Analyse der Gene *BRCA1* und *BRCA2* kann bei einem betroffenen Familienmitglied die krankheitsverursachende Mutation nachgewiesen und somit die Verdachtsdiagnose bestätigt werden. Sind mehrere Familienmitglieder betroffen, sollte zunächst die Patientin mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einer Mutation, z. B. aufgrund des jüngsten Erkrankungsalters, untersucht werden. Wenn eine krankheitsverursachende Mutation im *BRCA1*-Gen oder *BRCA2*-Gen bei einem betroffenen Patienten identifiziert wurde, können auf Wunsch gesunde Risikopersonen in der Familie im Rahmen einer prädiktiven Diagnostik auf Anlageträgerschaft untersucht werden.

Es wird empfohlen, eine molekulargenetische Untersuchung in Verbindung mit einem genetischen Beratungsgespräch durchzuführen. Im Rahmen eines solchen Gesprächs wird neben der gesundheitlichen Vorgeschichte (Anamnese) eine umfassende Familienanamnese des Patienten erstellt und das individuelle Erkrankungsrisiko abgeschätzt. Ferner werden die Möglichkeiten und Grenzen, Nutzen und Risiken einer molekulargenetischen Diagnostik erläutert und die Konsequenzen eines positiven oder negativen Testergebnisses besprochen, damit auf dieser Grundlage eine individuell angepasste Entscheidung getroffen werden kann. Es gilt das ‚Recht auf Nichtwissen‘, d. h. dass die Inanspruchnahme einer genetischen Testung der individuellen Entscheidung unterliegt.



### Welche molekulargenetischen Methoden werden für die genetische Testung eingesetzt?

Eine molekulargenetische Untersuchung ist der einzige Weg, um Mutationen sicher zu identifizieren, und wird an dem Erbmateriale DNA aus einer Blutprobe durchgeführt. Alle kodierenden Exons der *BRCA1*- und *BRCA2*-Gene einschließlich flankierender intronischer Bereiche (Intron/Exon-Splicesstellen) werden über PCR amplifiziert und anschließend in beide Richtungen sequenziert. Größere Deletionen bzw. Duplikationen werden mittels MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) nachgewiesen.

Durch Abgleich der Untersuchungsergebnisse mit Mutationsdatenbanken wird die Analyse nach aktuellem Wissenschaftsstand durchgeführt. Für *BRCA1* und *BRCA2* sind derzeit jeweils etwa 500 verschiedene Mutationen bekannt.

### Was bedeutet ein positives Untersuchungsergebnis?

Durch den Nachweis einer Mutation in den Genen *BRCA1* bzw. *BRCA2* wird die Verdachtsdiagnose einer erblichen Brust- und Eierstockkrebserkrankung gesichert. Die Diagnosesicherung bei Patienten ist wichtig, da sie eine besondere Behandlung und Nachbetreuung benötigen.

Durch den Nachweis einer bekannten Mutation bei gefährdeten Familienangehörigen werden Anlageträger identifiziert. Sie haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken. In einem Gespräch mit dem behandelnden Gynäkologen sollten frühzeitig klinische Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen wie z. B. Mammographien, evtl. Kernspintomographien oder transvaginale Ultraschalluntersuchungen besprochen und regelmäßig in Anspruch genommen werden. In Einzelfällen wird eine prophylaktische Mastektomie in Betracht gezogen. Bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen wird nach abgeschlossener Familienplanung zu einer Salpingo-Ovarektomie geraten, bei *BRCA2*-Trägerinnen empfohlen. Weiter sollten Familienangehörige informiert werden, da auch für sie das Risiko besteht, Mutationsträger zu sein.



**Was bedeutet ein negatives Untersuchungsergebnis?**

Wenn bei einem betroffenen Familienmitglied keine Mutation in einem der Brustkrebsgene *BRCA1* und *BRCA2* identifiziert wurde, ist das Vorliegen einer erblichen Brust- und Eierstockkrebskrankung nicht ausgeschlossen. Dies kann dadurch begründet sein, dass die Mutation in seltenen Fällen in nicht-analysierten Genbereichen bzw. in anderen, bisher unbekannt Genen liegt oder die Krebskrankung in der Familie nicht das Ergebnis von Defekten in einzelnen Genen ist.

Es ist also wichtig zu wissen, dass bei Patienten auch ohne Mutationsnachweis weiterhin ein hohes Erkrankungsrisiko vorliegt und dieselben klinischen Vorsorgemaßnahmen wie bei Mutationsträgern anzuraten sind.

Bei Ausschluss einer in der Familie bekannten Mutation bei einem Familienangehörigen im Rahmen einer prädiktiven Diagnostik hingegen ist kein spezielles Früherkennungsprogramm erforderlich. In diesen Fällen unterscheidet sich das Erkrankungsrisiko der ratsuchenden Person nicht von dem der Allgemeinbevölkerung.

**Welches Risiko haben Männer an Brustkrebs zu erkranken?**

Männer mit einer *BRCA2*-Mutation haben ein erhöhtes Risiko (~10%), an Brustkrebs zu erkranken. In dem Fall steigt das Risiko ab einem Alter von 50 Jahren im Vergleich zur Normalbevölkerung. Männer haben ferner ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Prostata-, Dickdarm- oder Bauchspeicheldrüsentumoren. Nach heutigem Kenntnisstand liegt bei männlichen *BRCA1*-Mutationsträgern kein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen vor, sie könnten aber die Mutation an ihre Töchter weitergeben, die dann ein erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebskrankungen hätten.

**Literatur**

U.-S. Albert: Stufe-III-Leitlinien zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. 2008  
 Schmutzler et al.: Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom. Dtsch Arztebl 2002; 99: A 1372-1378 [Heft 20]

**Wichtige Hinweise zu Anforderung und Probenmaterial**

- **Probenmaterial**  
5-10 ml EDTA-Blut
- **Versand**  
Fahrdienst oder normaler Postweg (bei Raumtemperatur)
- **Untersuchungsdauer**  
4-6 Wochen
- **Kosten**

Gesetzliche Krankenkasse: Überweisungsschein Muster 10 (Indikation, gewünschte Untersuchung) idealerweise mit unserem Anforderungsschein ‚Humangenetik‘.

Humangenetische Untersuchungen werden nach Kapitel 11/EBM abgerechnet und belasten nicht das Laborbudget des einsendenden Arztes (Befreiungsziffer 32010).

Private Krankenkasse: Formloser Untersuchungsauftrag, z. B. unser Anforderungsschein ‚Humangenetik‘. Abrechnung erfolgt nach GOÄ/Kapitel M und N. Wir empfehlen die Einholung einer Kostenübernahmeerklärung.

• **Unterlagen**

Zusätzlich zum Auftrags-/Überweisungsschein benötigen wir eine vollständig ausgefüllte Einwilligungserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz (separat oder Teil des Anforderungsscheines ‚Humangenetik‘). Vordrucke sind erhältlich über unsere Praxisbetreuung (Tel. 030-77001-460) oder unsere Webpage [www.imd-berlin.de](http://www.imd-berlin.de).

• **Qualitätssicherung**

Die Abteilung für Humangenetik des IMD folgt den Richt- und Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und nimmt regelmäßig und mit Erfolg an externen qualitätssichernden Maßnahmen (EMQN, DGKL) teil.

• **Ansprechpartner für medizinisch-technische Fragen**

Dr. rer. nat. Christina Landwehr, Tel. 030-77001-270  
 email: [clandwehr@imd-berlin.de](mailto:clandwehr@imd-berlin.de)  
 Homepage: [www.humangenetik.imd-berlin.de](http://www.humangenetik.imd-berlin.de)

<p><b>Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR</b>                  Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz)                  Tel (030) 77 001 322, Fax (030) 77 001 332                  Info@IMD-Berlin.de, <a href="http://www.IMD-Berlin.de">www.IMD-Berlin.de</a></p>	
<p><b>Medizinisches Labor Potsdam MVZ GbR</b>                  Friedrich-Ebert-Straße 33, 14469 Potsdam                  Tel (0331) 28095 0, Fax (0331) 28095 99                  info@imd-potsdam.de, <a href="http://www.medlab-pdm.de">www.medlab-pdm.de</a></p>	

# Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

## Sequenzanalyse und MLPA von *BRCA1* und *BRCA2*

