

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

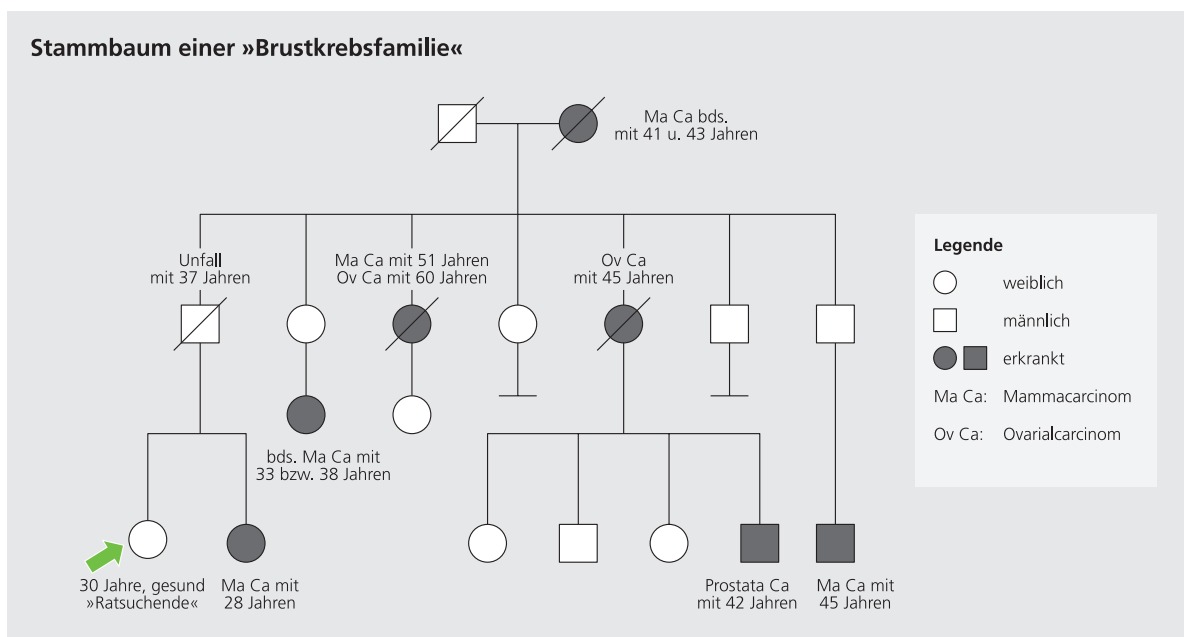
- 1 Vererbung von familiärem Brust- und Eierstockkrebs
- 2 Welche Familienkonstellationen sind charakteristisch für familiären Brust- und Eierstockkrebs (sogenannte Risikofamilien)
- 3 Was kann die Genetische Beratung leisten?
- 4 Worin besteht der Nutzen einer Genanalyse bei familiärem Brustkrebs?
- 5 Durchführung der Untersuchung, Sequenzierung und Deletionsuche der Gene BRCA1 und BRCA2
- 6 Anforderung

Brustkrebs ist in der mitteleuropäischen Bevölkerung die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Jedes Jahr werden mehr als 70.000 Brustkrebs-Neuerkrankungen registriert; etwa jede 8. – 10. Frau wird im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken. Die meisten dieser Krebserkrankungen treten sporadisch, d. h. als Einzelfall in der Familie auf. Nur in etwa 5 % bis 10 % der Fälle liegt eine Tumorerkrankung auf Grundlage einer erbten Veranlagung vor. Typische Merkmale einer erblichen Brustkrebserkrankung sind das Auftreten der Erkrankung in nachfolgenden Generationen, häufig mit einem relativ frühen Krankheitsbeginn (vor dem 50. Lebensjahr). Auch das Auftreten von bilateralem Brustkrebs, Ovarialcarcinom oder von Brustkrebs bei männlichen Familienmitgliedern sowie ein erhöhtes Risiko für

Pankreas carcinome, Prostata- oder Darmkrebs innerhalb einer Familie sind charakteristisch für eine erbliche Tumormorbidität.

1 Vererbung von familiärem Brust- und Eierstockkrebs

Die Veranlagung für familiären Brust- und Eierstockkrebs wird autosomal-dominant vererbt. Dies bedeutet, dass die Hälfte der Nachkommen (geschlechterunabhängig) die Veranlagung erben und damit ein hohes Risiko für Krebserkrankungen in sich tragen. Ein typischer Stammbaum, wie er bei familiären Krebserkrankungen beobachtet werden kann, ist in der Abbildung dargestellt:



2 Welche Familienkonstellationen sind charakteristisch für familiären Brust- und Eierstockkrebs (sogenannte Risikofamilien):

- In meiner Familie sind mindestens zwei Frauen an Brustkrebs erkrankt, eine davon vor dem 50. Geburtstag.
- In meiner Familie sind mindestens drei Frauen an Brustkrebs erkrankt (altersunabhängig).
- In meiner Familie ist eine Frau vor dem 35. Geburtstag an Brustkrebs erkrankt.
- In meiner Familie ist eine Frau an Brust- und eine Frau an Eierstockkrebs bzw. eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt (altersunabhängig).
- In meiner Familie ist eine Frau an beidseitigem Brustkrebs erkrankt, wobei die Ersterkrankung vor dem 50. Geburtstag auftrat.
- In meiner Familie sind zwei Frauen (altersunabhängig) an Eierstockkrebs erkrankt.
- In meiner Familie ist ein Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt (altersunabhängig).

Eine Genetische Beratung kann jeder Patientin mit Brustkrebs angeboten werden. In jedem Fall ist die Genetische Beratung jedoch indiziert, wenn eine der oben aufgeführten Risikokonstellationen vorliegt.

3 Was kann die Genetische Beratung leisten?

Die Genetische Beratung kann anhand der persönlichen Anamnese und der Familienvorgeschichte klären, ob im Einzelfall eine Risikofamilie vorliegt.

Ist die Patientin selber an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt, werden bei der Genetischen Beratung die individuellen Risiken für das Auftreten bestimmter Zweitumore erläutert, die notwendigen Früherkennungsmaßnahmen besprochen und unter Umständen sekundäre Präventionsmaßnahmen erörtert (z.B. prophylaktische Mastektomie und Ovariectomie). Auch das Risiko für das Auftreten der Erkrankungen bei nahen Verwandten wird angesprochen, um entsprechend auch dort Früherkennungsmaßnahmen nicht zu versäumen.

Ist die Ratsuchende gesund, aber eine nahe Familienangehörige von einer der o. g. Tumorerkrankungen betroffen, wird im Rahmen der Genetischen Beratung das individuelle Risiko für die Entwicklung von Brust- und Eierstockkrebs anhand empirischer Risikodaten und unter Umständen

Computerprogrammen bestimmt. Auch hier werden die individuellen Früherkennungsmaßnahmen eingehend erläutert.

In jedem Fall wird bei Risikofamilien auch die Möglichkeit der Durchführung einer genetischen Untersuchung von den bekannten Brustkrebsgenen, insbesondere BRCA1 oder BRCA2, besprochen.

Sofern bei der genetischen Diagnostik einer erkrankten Person selbst keine Veränderung (Mutation) festgestellt werden kann/konnte, steht gesunden Familien keine prädiktive Genanalyse zur Verfügung. Das Gleiche gilt, wenn die erkannte Veränderung nicht aussagekräftig ist (unbekannte Variante) und somit die Pathogenität nicht eingeschätzt werden kann. In diesen Situationen müssen individualisierte Vorsorgemaßnahmen aufgrund des empirischen Risikos empfohlen werden.

4 Worin besteht der Nutzen einer Genanalyse bei familiärem Brustkrebs?

Für bereits erkrankte Personen kann das Risiko für eine erneute Krebserkrankung (v. a. Brustkrebs an der anderen Brust, Eierstockkrebs) besser eingeschätzt und entsprechende Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen empfohlen werden.

Für Verwandte von bereits erkrankten Personen kann die genetische Untersuchung von hohem Nutzen sein: Hier sind vier mögliche Konstellationen vorstellbar:

1. Bei der Untersuchung der Erkrankten wurde eine Genveränderung nachgewiesen werden. Diese Genveränderung ist bei der ratsuchenden Verwandten nicht nachweisbar. In dieser »prognostisch günstigen« Konstellation kann die Verwandte entlastet werden, ihr Risiko für das Auftreten der oben genannten Tumorerkrankungen ist nicht höher als das Risiko in der Durchschnittsbevölkerung.
2. Bei der Untersuchung der Erkrankten wurde eine Mutation in einem der oben genannten Gene nachgewiesen, bei der Ratsuchenden wird diese Mutation ebenfalls nachgewiesen. In dieser (ungünstigen) Konstellation besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung von Brust- und Eierstockkrebs (bis zu 80 % bzw. 60 % lebenslanges Risiko). In diesem Fall sind die Früherkennungsmaßnahmen unbedingt indiziert und sollten regelmäßig durchgeführt werden.
3. Bei der Untersuchung der Erkrankten wurde selber kann keine Mutation nachgewiesen werden. Dieses ist die unglückliche Situation, bei der für nicht betroffene Ver-

wandte keine genaueren Risikoangaben möglich sind. Hier muss bezüglich der Früherkennungsmaßnahmen von der ungünstigen Situation eines hohen empirischen Risikos ausgegangen werden.

4. Bei der Untersuchung der Erkrankten wurde in einer bekannten Erbanlage (z. B. BRCA1 oder BRCA2) eine Veränderung mit unklarer Bedeutung (»unknown variant«) nachgewiesen. Hier kann über eine Untersuchung weiterer Betroffener in der Familie versucht werden zu klären, ob es sich hierbei um eine krankheitsverursachende Veränderung handelt. Ein prädiktiver Gentest steht allen Familienmitgliedern erst nach Klärung der Bedeutung der Veränderung zur Verfügung.

5 Durchführung der Untersuchung, Sequenzierung- und Deletionssuche der Gene BRCA1 und BRCA2

Eine Genanalyse bei Verdacht auf eine Tumorprädisposition sollte immer im Rahmen einer genetischen Beratung mit interdisziplinärer Betreuung erfolgen (Gynäkologe, Psychologe, ggf. Pathologe und Radiologe).

Beide Gene sind sehr groß (BRCA 1:24 kodierende Regionen = Exone; BRCA 2:27 Exone), wobei z. B. das jeweilige Exon 11 alleine größer ist als »durchschnittliche« Gene. Als eines der Ergebnisse der internationalen Studien stellte sich heraus, dass sich die gefundenen Mutationen mehr oder weniger gleichmäßig über die gesamte Länge beider Gene verteilen. Häufig werden familientypische Mutationen nachgewiesen, die in keiner der bisher weltweit untersuchten Familien gefunden wurden. Im Gegensatz zu anderen Genen, bei denen mit einigen wenigen gezielten Analyseschritten eine hohe Zahl von mutierten Genen gefunden werden können, muss daher damit gerechnet werden, dass bei jeder Patientin beide BRCA-Gene vollständig analysiert werden müssen. Labortechnisch ist dies daher mit hohen Kosten verbunden.

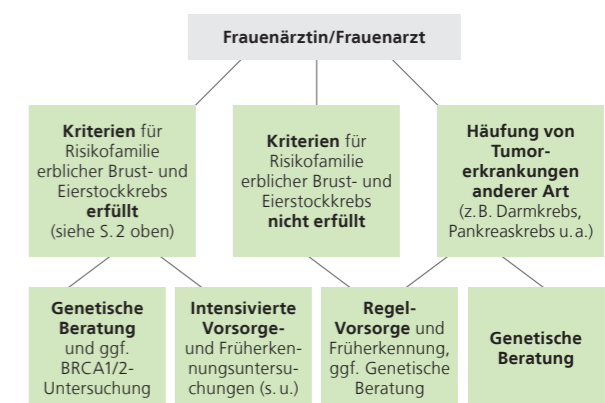
Aus einer EDTA-Blutprobe einer Patientin wird die Erbsubstanz (DNA) extrahiert und alle Exone werden dabei mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt (amplifiziert), wobei die jeweiligen Exone 11 aufgrund ihrer Größe in mehrere Abschnitte aufgeteilt werden müssen. Anschließend werden die einzelnen Amplifikate sequenziert, d. h. die Basenabfolge jedes einzelnen Amplifikats wird untersucht.

Weiterhin werden MLPA-Analysen zur Detektion von Deletionen durchgeführt.

6 Anforderung

Die Materialabnahme sollte am besten im Rahmen einer Genetischen Beratung durchgeführt werden. Alternativ kann nach Aufklärung bzw. Beratung gemäß GenDG die Untersuchung direkt durch den Gynäkologen initiiert werden. Hierzu erbitten wir neben der Übersendung der Einverständniserklärung sowie Stammbaumdaten die Abnahme von 5–10 ml EDTA-Blut.

Diagnostischer Entscheidungsbaum

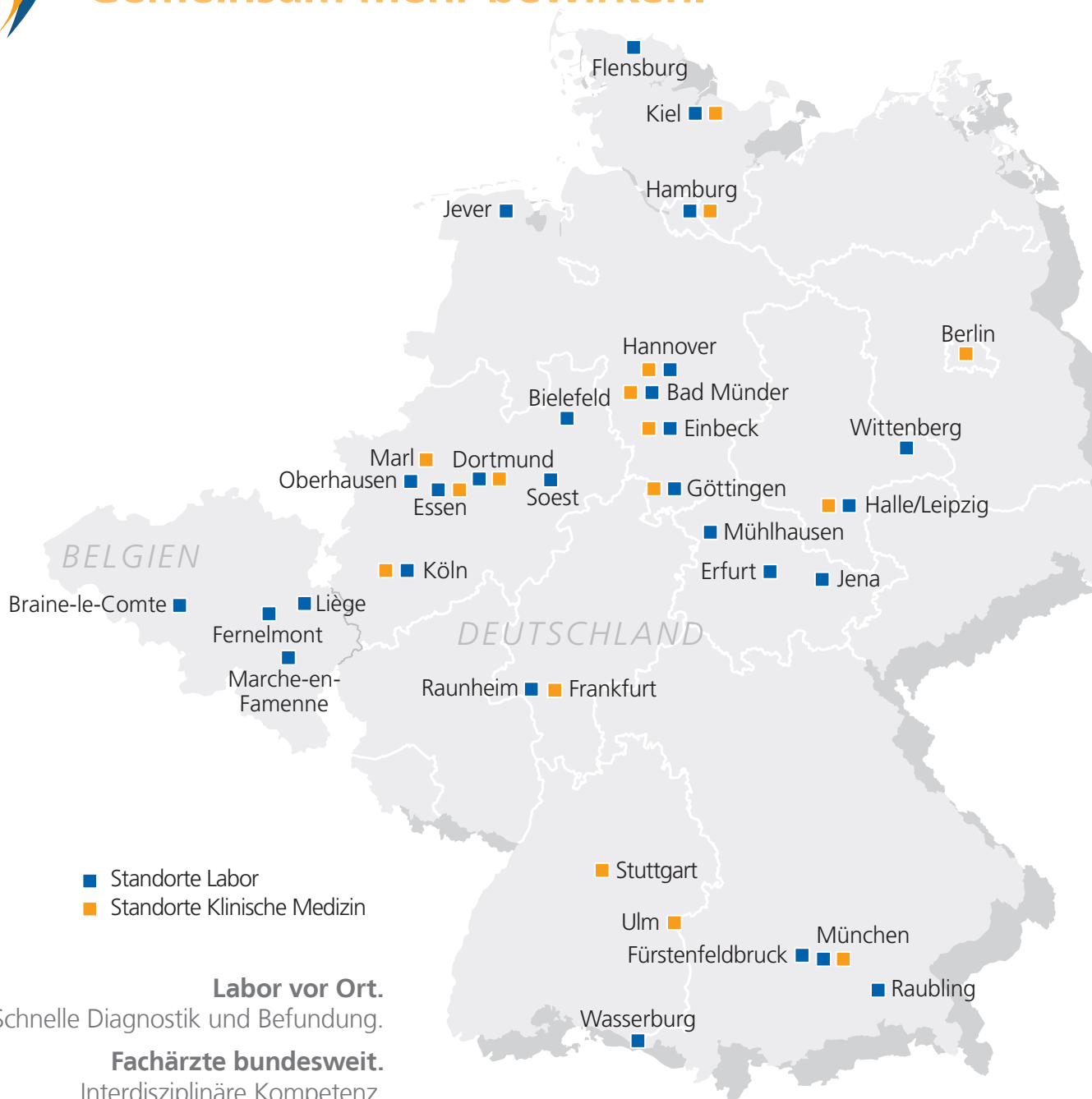


- Intensivierte Vorsorge- und Früherkennungsuntersuchungen**
- Regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust (1x im Monat) *1
 - Tastuntersuchung der Brust und Eierstöcke alle 6 Monate durch die Frauenärztin/den Frauenarzt *1
 - Ultraschalluntersuchung der Brüste (mind. 7,5 MHz) alle 6 Monate *1
 - Vaginale Ultraschalluntersuchung der Eierstöcke alle 6 Monate *2
 - Kernspintomographie der Brust alle 12 Monate *1,3
 - Mammographie alle 12 Monate *3
- *1 Spätestens ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie – lebenslang
 *2 Ab dem 30. Lebensjahr – lebenslang
 *3 Aufgrund des dichten Drüsengewebes junger Frauen beginnt die Mammographie ab dem 30. Lebensjahr. Die Kernspintomographie endet in der Regel mit dem 55. Lebensjahr oder bei Involution des Drüsenparenchyms.

WIR SCHAFFEN WERTE



**Eine Idee.
Ein Unternehmen.
Gemeinsam mehr bewirken.**



Labor vor Ort.
Schnelle Diagnostik und Befundung.

Fachärzte bundesweit.
Interdisziplinäre Kompetenz.