

Information für Panel-Diagnostik bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs

Genetische Diagnostik mittels Gen-Panel-Analyse

In Familien mit gehäuften Erkrankungen an Brust- oder Eierstockkrebs ist eine genetische Untersuchung möglich. Vom deutschen Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs wurden diesbezüglich Kriterien festgelegt: z. B. mehrere Familienmitglieder mit Brust- und/oder Eierstockkrebs, junges Ersterkrankungsalter, beidseitig erkrankte Frauen, Männer mit Brustkrebs. In Familien, in denen diese Kriterien erfüllt sind, findet sich mit einer Häufigkeit von ca. 20 % eine sicher krankheitsverursachende Veränderung (Mutation) in den Hochrisiko-Genen BRCA1 oder BRCA2. Mit einer Häufigkeit von insgesamt ca. 10 % finden sich Mutationen in einer Anzahl weiterer, seltener veränderter Gene. In etwa zwei Drittel der Familien mit gehäuften Brust- und Eierstockkrebs ist die Ursache derzeit noch nicht klar zu diagnostizieren. In einem Teil dieser Familien wird von einer multifaktoriellen Ursache (Zusammenwirken von vielen genetischen und äußeren Faktoren) ausgegangen.

Hochrisiko-Gene BRCA1 und BRCA2:

Mutationen in den Genen **BRCA1** und **BRCA2** gehen mit einem stark erhöhten Lebenszeit-Risiko für Brustkrebs (ca. 50-80 %) und Eierstockkrebs (BRCA1: 30-60 %, BRCA2: ca. 15 %) einher. Da die Gene schon lange in der klinischen Routinediagnostik untersucht werden, sind sie gut charakterisiert und es gibt klare Empfehlungen für die Früherkennung sowie risikoreduzierende Maßnahmen. In BRCA1 und BRCA2 finden sich vergleichsweise selten sogenannte unklare Varianten (Wahrscheinlichkeit ca. 5 %). Bei unklaren Varianten handelt es sich um Veränderungen in einem Gen, deren klinische Bedeutung nicht sicher beurteilt werden kann. Es kann somit nicht angegeben werden, ob eine unklare Variante krankheitsverursachend ist oder lediglich eine harmlose Veränderung ohne klinische Relevanz darstellt.

Weitere Gene bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs:

Im Vergleich zu BRCA1 und BRCA2 liegen über weitere Gene, die mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs assoziiert sind, bisher wesentlich weniger Daten vor. Bei der Untersuchung solcher Gene finden sich relativ häufig unklare Varianten (Wahrscheinlichkeit derzeit ca. 30 %). Auch bei Nachweis einer sicher krankheitsassoziierten Mutation in einem solchen Gen kann es im Einzelfall bei spärlicher Datenlage schwierig sein, das genaue Tumorrisiko zu benennen und eine Empfehlung bezüglich der Früherkennung und Vorsorge abzuleiten.

Die Gene ATM, CHEK2, NBN und PALB2 sind mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko (25-25 %) und z. T. auch mit einem Risiko für weitere Tumorarten assoziiert, wohingegen Mutationen in RAD51C, RAD51D und BRIP1 v. a. mit einem erhöhten Eierstockkrebsrisiko einhergehen. Mutationen in den Genen TP53, CDH1, PTEN und STK11 führen zu seltenen Krebsyndromen mit jeweils spezifischen Tumorarten und gehen gleichzeitig mit einem hohen Risiko für Brustkrebs und z. T. auch Eierstockkrebs einher. Einige dieser Gene sind ursächlich für autosomal-rezessive Erkrankungen, so dass im Rahmen der Diagnostik Anlageträgerschaften für diese Erkrankungen aufgedeckt werden können.

Dr. med. Mehnert & Partner Ärzte und Humanbiologen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn^{1) 4)}
Dr. med. Karl Mehnert^{1) 4)}
Dr. med. Gabriele du Bois^{1) 4)}
Dr. med. Silke Hartmann^{1) 4)}
Prof. Dr. med. Horst Hameister^{1) 4)}
FA Helena Böhrer-Rabel^{1) 4)}
Dr. Eva Rossier^{1) 4)}
Dr. med. Sonja Schuster^{1) 4)}
Dr. med. Maren Wenzel^{1) 4)}
Dr. med. Anna Lena Burgemeister^{1) 4)}
PD Dr. med. Wolfram Klein^{1) 4)}
Dr. med. Verena Pfaff-Sommer^{1) 4)}
Dr. med. Alina Henn^{1) 4)}
Dr. med. Laura Mehnert
Dr. med. Ina Ulrich^{1) 4)}
Dr. rer. nat. Eva Daumiller^{4) 6)}
Dr. biol. hum. Günther Rettenberger^{4) 6)}
Dr. biol. hum. Dieter Gläser^{4) 6)}
Dr. rer. physiol. Ilona Dietze-Armana
PD Dr. rer. physiol. Frank Oeffner⁴⁾
Dr. biol. hum. Marius Kuhn
Dr. biol. hum. Andreas Gerhardinger
Dr. rer. nat. Petra Freilinger, MBA
Dr. biol. hum. Tanja Richter
Dipl. biol. Konstantina Tzellou⁴⁾
M. Sc. Kerstin Alt

genetikum[®] Neu-Ulm

Wegenerstraße 15
89231 Neu-Ulm
Telefon 0731-98 49 00
Telefax 0731-98 49 020

genetikum[®] Stuttgart

Lautenschlagerstraße 23
70173 Stuttgart
Telefon 0711-22 00 92 30
Telefax 0711-22 00 92 320

genetikum[®] München

Weinstraße 11
80333 München
Telefon 089-24 20 76 70

genetikum[®] Singen

Virchowstraße 10c
78224 Singen
Telefon 07731-99 56 231

genetikum[®] Prien

Hochriesstraße 21
83209 Prien
Telefon 08051-96 32 767

genetikum[®] Künzelsau

Amrichshäuserstr. 10
74653 Künzelsau
Telefon 0711-22 00 92 30

info@genetikum.de
www.genetikum.de

¹⁾ FA Humangenetik / medizinische Genetik
²⁾ FA Pädiatrie
³⁾ FA Allgemeinmedizin
⁴⁾ Fachhumangenetiker
⁵⁾ am genetikum angestellte Ärzte
⁶⁾ Partner i.S. des §14bS 2 PartGG

Konsequenzen der genetischen Diagnostik:

Ein Mutationsnachweis dient der Einschätzung des individuellen Erkrankungsrisikos und der empfohlenen Maßnahmen zur Früherkennung und Risikoreduktion. Weitere Familienangehörige können bei bekannter Mutation ihr eigenes Tumorrisiko durch eine genetische Untersuchung abklären lassen. Der Nachweis von Mutationen in manchen Genen kann relevant für die Therapieplanung sein (z. B. Chemotherapie bei BRCA1/2-Mutation, Operation: Brust-erhaltend versus Mastektomie, Vermeidung einer Bestrahlungstherapie bei TP53-Mutation). In Zukunft sind bei zunehmendem Erkenntnisgewinn neue genspezifische Behandlungsoptionen und die Etablierung von gen- und ggf. auch mutationsspezifischen Empfehlungen zur Früherkennung und Risikoreduktion zu erwarten.

Stufendiagnostik der Panel-Analyse:

Das Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs hat die 10 Gene BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, CHEK2, ATM, NBN, PALB2, TP53 und CDH1 als sogenannte „Core Gene“ (Hauptgene) für die Panel-Diagnostik bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs definiert. Zu Veränderungen in diesen Genen kann in der Mehrzahl der Fälle eine fundierte Aussage gemacht werden, sodass eine ausführliche und informative genetische Beratung und eine gezielte Empfehlung zum klinischen Vorgehen möglich werden. Für die Gene PTEN und STK11 ist die klinische Validierung derzeit ausstehend. Eine Reihe von weiteren Genen scheint mit erblichem Brustkrebs und/oder Eierstockkrebs assoziiert zu sein, jedoch ist eine Untersuchung dieser Gene aufgrund der geringen Datenlage nicht Teil der Routinediagnostik.

Die molekulargenetische Analyse der einzelnen Gene erfolgte bisher mittels Sanger-Sequenzierung, was mit einem hohen Zeit- und Kostenaufwand verbunden war. Durch die moderne Technologie NGS (Next-Generation-Sequencing) ist es nun möglich, schneller und deutlich kostengünstiger eine Vielzahl von Genen gleichzeitig zu untersuchen (Hochdurchsatzanalyse). Durch MLPA-Analysen können für ausgewählte Gene zusätzlich Deletionen und Duplikationen (Stückverluste und -zugewinne) in den untersuchten Genen abgeklärt werden.

Die Untersuchung erfolgt als Stufendiagnostik entsprechend dem EBM, wobei je nach Anforderung nur ein Teil der insgesamt 26 Panel-Gene ausgewertet wird:

- **Stufe 1a:** Auswertung der NGS-Daten von BRCA1 und BRCA2 (inclusive MLPA für BRCA1, BRCA2 und drei häufigere CHEK2-Veränderungen) (Dauer: 4-6 Wochen)
- **Stufe 1b:** zusätzliche Auswertung der NGS-Daten von CHEK2, RAD51C, PALB2 (Dauer: ca. 6 Wochen)
- **Stufe 2a (genehmigungspflichtig!):** zusätzliche Auswertung der NGS-Daten weiterer Core-Gene, Genliste: ATM, CDH1, NBN, RAD51D, TP53 (inclusive MLPA für CDH1 und TP53)
- **Stufe 2b (genehmigungspflichtig!):** bei Darmkrebs in Eigen- oder Familienanamnese zusätzliche Auswertung der NGS-Daten von MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 (inclusive MLPA dieser Gene)
- Eine zusätzliche, genehmigungspflichtige Auswertung weiterer Gene erfolgt nur auf Anforderung nach ausführlicher genetischer Beratung der Patientin (Genliste BARD1, BLM, BRIP1, EPCAM (Exons 8+9), FAM175A, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MR11A, MUTYH, PMS2, PTEN, RAD50, STK11 und XRCC2, inclusive MLPA für MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN und STK11)

Dr. med. Mehnert & Partner Ärzte und Humanbiologen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn^{1) 2)}
Dr. med. Karl Mehnert^{1) 2)}
Dr. med. Gabriele du Bois^{1) 2)}
Dr. med. Silke Hartmann^{1) 2) 3)}
Prof. Dr. med. Horst Hameister^{1) 2)}
FA Helena Böhler-Rabel^{1) 2)}
Dr. Eva Rossier^{1) 2)}
Dr. med. Sonja Schuster^{1) 2)}
Dr. med. Maren Wenzel^{1) 2) 3)}
Dr. med. Anna Lena Burgemeister^{1) 2)}
PD Dr. med. Wolfram Klein^{1) 2)}
Dr. med. Verena Pfaff-Sommer¹⁾
Dr. med. Alina Henni¹⁾
Dr. med. Laura Mehnert
Dr. med. Ina Ulrich²⁾
Dr. rer. nat. Eva Daumiller^{2) 3)}
Dr. biol. hum. Günther Rettenberger^{2) 3)}
Dr. biol. hum. Dieter Gläser^{2) 3)}
Dr. rer. physiol. Iлона Dietze-Armana
PD Dr. rer. physiol. Frank Oeffner²⁾
Dr. biol. hum. Marius Kuhn
Dr. biol. hum. Andreas Gerhardinger
Dr. rer. nat. Petra Freilinger, MBA
Dr. biol. hum. Tanja Richter
Dipl. biol. Konstantina Tzellou²⁾
M. Sc. Kerstin Alt

genetikum[®] Neu-Ulm

Wegenerstraße 15
89231 Neu-Ulm
Telefon 0731-98 49 00
Telefax 0731-98 49 020

genetikum[®] Stuttgart

Lautenschlagerstraße 23
70173 Stuttgart
Telefon 0711-22 00 92 30
Telefax 0711-22 00 92 320

genetikum[®] München

Weinstraße 11
80333 München
Telefon 089-24 20 76 70

genetikum[®] Singen

Virchowstraße 10c
78224 Singen
Telefon 07731-99 56 231

genetikum[®] Prien

Hochriesstraße 21
83209 Prien
Telefon 08051-96 32 767

genetikum[®] Künzelsau

Amrichshäuserstr. 10
74653 Künzelsau
Telefon 0711-22 00 92 30

info@genetikum.de
www.genetikum.de

¹⁾ FA Humangenetik / medizinische Genetik
²⁾ FA Pädiatrie
³⁾ FA Allgemeinmedizin
⁴⁾ Fachhumangenetiker
⁵⁾ am genetikum angestellte Ärzte
⁶⁾ Partner / S. des Absatz 2 PartGG

Der behandelnde bzw. zuweisende Arzt hat im Rahmen einer genetischen Beratung gemeinsam mit der Patientin zu entscheiden, welche der Gene ausgewertet werden sollen. Sicher krankheitsverursachende Mutationen und unklare Varianten werden im Befund berichtet. Nach aktueller Datenlage als harmlos einzustufende Polymorphismen werden im Befund nicht aufgeführt. Schnelle Bearbeitung („Fast-Track-Analyse“) bei Dringlichkeit (z. B. für die Therapieplanung) ist nach Rücksprache möglich. Dabei ist ggf. nur die Analyse einer Auswahl an Genen möglich.

Technische Daten zum Panel:

- PCR-basierte Anreicherung der kodierenden Abschnitte der zu untersuchenden Gene mittels BRCA Hereditary Cancer MASTR™ PLUS von Multiplicom, Sequenzierung mit Next-Generation-Sequencing (MiSeq Illumina); laut Herstellerangaben vollständige Abdeckung der untersuchten Sequenzen durch PCR-Amplicons; Bestätigung pathogener Mutationen durch Sanger-Sequenzierung
- Limitationen: Allelic Drop-Out, tief-intronische Spleißmutationen, exonübergreifende Deletionen und Duplikationen (werden bei BRCA1 und BRCA2 regelhaft und bei weiteren Genen auf Anforderung durch eine MLPA abgeklärt)

Kontaktdaten für Humangenetische Sprechstunde am genetikum[®]

- Telefon Neu-Ulm: 0731-98 49 00
- Telefon Stuttgart: 0711-22 00 92 30
- Telefon München: 089-24 20 76 70
- E-Mail: info@genetikum.de

Bei weiteren Fragen stehen wir Ihnen sehr gerne zur Verfügung.

Ihr genetikum[®]-Team

Dr. med. Mehnert & Partner Ärzte und Humanbiologen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn^{1,2}
Dr. med. Karl Mehnert^{1,3}
Dr. med. Gabrielle du Bois^{4,5}
Dr. med. Silke Hartmann^{3,5,6}
Prof. Dr. med. Horst Hameister^{1,2}
FA Helena Böhler-Rabel^{1,2}
Dr. Eva Rossier^{2,3}
Dr. med. Sonja Schuster^{1,2}
Dr. rer. nat. Eva Daumiller^{4,5}
Dr. med. Anna Lena Burgemeister^{1,2}
PD Dr. med. Wolfram Klein^{1,2}
Dr. med. Verena Pfaff-Sommer²
Dr. med. Alina Henn²
Dr. med. Laura Mehnert
Dr. med. Ina Ulrich²
Dr. rer. nat. Eva Daumiller^{4,5}
Dr. biol. hum. Günther Rettenberger^{4,5}
Dr. biol. hum. Dieter Gläser^{4,5}
Dr. rer. physiol. Ilona Dietze-Armana
PD Dr. rer. physiol. Frank Oeffner⁴
Dr. biol. hum. Marius Kuhn
Dr. biol. hum. Andreas Gerhardinger
Dr. rer. nat. Petra Freilinger, MBA
Dr. biol. hum. Tanja Richter
Dipl. biol. Konstantina Tzellou⁴
M. Sc. Kerstin Alt

genetikum[®] Neu-Ulm

Wegenerstraße 15
89231 Neu-Ulm
Telefon 0731-98 49 00
Telefax 0731-98 49 020

genetikum[®] Stuttgart

Lautenschlagerstraße 23
70173 Stuttgart
Telefon 0711-22 00 92 30
Telefax 0711-22 00 92 320

genetikum[®] München

Weinstraße 11
80333 München
Telefon 089-24 20 76 70

genetikum[®] Singen

Virchowstraße 10c
78224 Singen
Telefon 07731-99 56 231

genetikum[®] Prien

Hochriesstraße 21
83209 Prien
Telefon 08051-96 32 767

genetikum[®] Künzelsau

Amrichshäuserstr. 10
74653 Künzelsau
Telefon 0711-22 00 92 30

info@genetikum.de
www.genetikum.de

¹ FA Humangenetik / Medizinische Genetik
² FA Pädiatrie
³ FA Allgemeinmedizin
⁴ Fachhumangenetiker
⁵ am genetikum angestellte Ärzte
⁶ Partner i. S. des §1 Abs 2 PartGG