

Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom

BRCA1 und BRCA2: Risikomarker mit hoher Penetranz

Klinischer Hintergrund

Das **Mammakarzinom** ist in den Ländern der westlichen Hemisphäre mit etwa 32 % die **häufigste Krebserkrankung der Frau**. Jede achte bis zehnte Frau ist betroffen, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Auch Männer erkranken, wenn auch sehr selten. Auf etwa 100 Erkrankungen bei Frauen kommt eine bei einem Mann.

Brust- und Eierstockkrebs können **familiär gehäuft** auftreten, erbliche Faktoren spielen bei der Entstehung eine wesentliche Rolle. In 5 – 10 % der Fälle lässt sich ein monogener, autosomal dominanter Erbgang mit hoher Penetranz beobachten, wobei hier das mittlere Erkrankungsalter 43 Jahre beträgt. Bei mehr als der Hälfte der Betroffenen sind **Mutationen in den DNA-Reparaturgenen BRCA1** (Breast Cancer 1, Genort 17q21.31, MIM 113705) und **BRCA2** (Breast Cancer 2, Genort 13q13.1, MIM 600185) verantwortlich. Es handelt sich um klassische Tumorsuppressorgene, man findet in den assoziierten Tumoren gemäß der „Two-hit-Hypothese“ nach Knudson eine Inaktivierung des zweiten Allels. Mehr als 1.600 verschiedene Mutationen (Missense-, Nonsense-, Splicing-Mutationen, Deletionen, Insertionen) wurden bisher in beiden Genen identifiziert. Deren Nachweis erfolgt mittels kompletter DNA-Sequenzierung der 24 bzw. 27 Exone und mittels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

BRCA1-Mutationsträgerinnen haben ein Lebenszeitrisiko von 60 – 80 % an Brustkrebs und von 40 – 55 % an Eierstockkrebs zu erkranken.

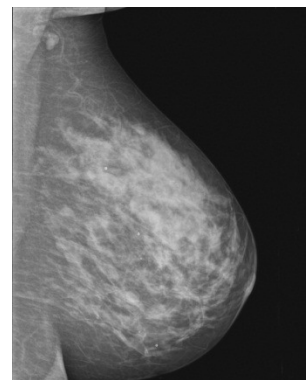
BRCA2-Mutationsträgerinnen haben ein Lebenszeitrisiko von 45 – 80 % an Brustkrebs und von 10 – 20 % an Eierstockkrebs zu erkranken.

Für männliche Mutationsträger beträgt das Lebenszeitrisiko 6 – 7 % für das Auftreten von Brustkrebs. Bei allen Merkmalsträgern besteht ein erhöhtes Risiko für assoziierte Tumore wie Colon-, Prostata-, und Pankreaskarzinome sowie Melanome.

Indikation

Der Verdacht auf familiären Brustkrebs besteht, wenn **mindestens eines** der unten genannten Kriterien zutrifft bzw. es ist eine Mutationswahrscheinlichkeit von mindestens 10 % bei folgender Familienkonstellation zu erwarten:

- ▶ Mindestens drei Frauen aus der gleichen Abstammungslinie sind an Brustkrebs erkrankt, unabhängig vom Alter
- ▶ Mindestens zwei Frauen aus der gleichen Abstammungslinie sind an Brustkrebs erkrankt, eine davon vor dem 51. Lebensjahr
- ▶ Mindestens zwei Frauen aus der gleichen Abstammungslinie sind an Eierstockkrebs erkrankt
- ▶ Mindestens eine Frau aus der gleichen Abstammungslinie ist vor dem 36. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt
- ▶ Mindestens eine Frau aus der gleichen Abstammungslinie ist an beidseitigem Brustkrebs erkrankt, wobei der erste Tumor vor dem 51. Lebensjahr aufgetreten ist
- ▶ Mindestens eine Frau aus der gleichen Abstammungslinie ist an Brustkrebs und eine Frau ist an Eierstockkrebs oder an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt
- ▶ Ein Mann aus der gleichen Abstammungslinie ist an Brustkrebs und eine Frau ist an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt



Befundbewertung

Gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG §10 Absatz 1 und 2) sollte vor einer diagnostischen genetischen Analyse ein **humangenetisches Beratungsgespräch** angeboten werden. Im Falle einer prädiktiven genetischen Analyse muss vor und nach der Befunderhebung eine humangenetische Beratung erfolgen.

Die Analyse darf gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG §8 Absatz 1) nur bei Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der Patientin/des Patienten erfolgen.

Analytik

Die **humangenetische Labordiagnostik** der BRCA1- und BRCA2-Gene steht, neben einer Vielzahl weiterer humangenetischer Analysen, im Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen, Karlsruhe, ab sofort zur Verfügung.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	EDTA-Blut, mindestens 2,7 ml (Blutbildröhrchen)			
Methode	Next Generation Sequencing (MiSeq-Illumina) unter Verwendung des BRCA MASTR Dx Gene Panels von Multiplicom zum Nachweis von Punktmutationen MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) zum Nachweis von großen Deletionen und Duplikationen			
	EBM	GOÄ	1-fach	1,15-fach
BRCA1-Gen komplett	11440	30 x 3926	€ 3.549,56 *	€ 4.082,00
BRCA2-Gen komplett	11441	1 x 3920		
bei fam. bekannter Punktmutation	11442	1 x 3920 1 x 3926	€ 169,03	€ 194,39
bei bekannter Deletion Duplikation	11443	1 x 3920 1 x 3926	€ 169,03	€ 194,39
Budgetbefreiungsziffer	32010			

*gemäß BVDH Abrechnungssystematik NGS

Literatur:

1. Albert US et al.: Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (2008)
2. Gatzicki D et al.: Erblicher Brust- und Eierstockkrebs. medgen 19:202-209 (2007)
3. Meindl et al.: Dtsch Arztebl Int 108:323 (2011)
4. Rhiem K, Schmutzler RK: Das familiäre Mammakarzinom. Gynäkologe 43:79-86 (2010)

Stand: November / 2015

Ihre Ansprechpartnerin:
Dr. med. Gabriele Schlüter
Leitung Humangenetik
 E-Mail: g.schlueter@laborvolkmann.de
 Telefon: 0721 85000 149

