

medgen 2015 · 27:199–200  
 DOI 10.1007/s11825-015-0051-5  
 Online publiziert: 12. August 2015  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015



Alfons Meindl

Frauenklinik, Abteilung Gynäkologische Tumorgenetik,  
 Klinikum rechts der Isar an der Technischen Universität München, München, Deutschland

## Eine neue Ära oder nur ein nächster Schritt? – Die BRCA-Diagnostik im Zeitalter des „Next Generation Sequencing“

Die technologischen und methodologischen Voraussetzungen für eine drastische Erweiterung der Diagnostik bei erblichen Erkrankungen haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert. Dies gilt auch für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs. Allerdings gibt es allgemein akzeptierte klinische Leitlinien nach wie vor nur für die Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* (siehe Rhiem in dieser Ausgabe) und mit Einschränkungen für das Risikogen *PALB2*, das aufgrund veränderter Umweltfaktoren (birth-cohort effect) in mutierter Form nun ähnliche Penetranzen zeigt wie Mutationen z. B. im *BRCA2*-Gen.

Allerdings ist Letzteres zumindest in der deutschen Population ähnlich selten wie alle anderen bestätigten oder vermuteten Risikogene für familiären Brust- und Eierstockkrebs (genetische Heterogenität) mutiert. Und für diese gibt es weitgehend noch keine allgemein verbindlichen klinischen Leitlinien. Sehr gut zum Ausdruck kommt dies in einem aktuellen Übersichtsartikel von D. E. Easton et al. (New Eng J Med. 2015 Vol. 372, 2243–2257). Und da für Veränderungen in diesen selten veränderten Genen noch nicht ansatzweise so viele Daten vorliegen wie für die Hochrisikogene *BRCA1/2*, wird es noch einige Zeit dauern, bis die Erweiterung der genetischen Diagnostik sich positiv im klinischen Alltag umsetzen lässt.

Das deutsche Konsortium hat aber im Sinne eines patientinnenorientierten Handelns schon vorher intensiviertere Früherkennungsmaßnahmen für Ratsuchende aus Risikofamilien, die keine Mutation in *BRCA1/2* zeigten, abhängig vom rech-

nerischen Risiko gemacht (siehe Engel/Zachariae/Fischer in dieser Ausgabe). Die ersten Ergebnisse aus dem Konsortium und internationalen Gruppen zur Multigenanalyse bestätigen durch den Nachweis erster Mutationen in Risikogenen (*CHEK2*, *ATM*, *NBN*, sehr selten *CDHI*, *RAD51C/D*) bei solchen Familien, die sich bereits in der Früherkennung befanden, die Richtig- und Wichtigkeit des Programms.

Und es bestätigte sich ebenfalls, dass es richtig war und ist, konkrete klinische Interventionen an den Mutationsstatus zu koppeln. So sind die Empfehlung prophylaktischer operativer Maßnahmen (z. B. Mastektomie und Adnexektomie) und der Beginn intensivierter Früherkennung ab dem 25. Lebensjahr von Mutationen in den *BRCA*-Genen abhängig. Für Veränderungen in Risikogenen werden dagegen zu Recht nur eine Früherkennung ab dem 30. Lebensjahr, aber keine prophylaktischen Maßnahmen empfohlen (mit Ausnahme von *TP53* und *CDHI*, die sehr selten sind und Ausnahmen darstellen).

Die Entdeckung und Charakterisierung von Mutationen in bekannten und (noch) unbekanntem Risikogenen ist ein mühsamer Weg (siehe Meindl et al. in dieser Ausgabe). Klare, eindeutige Mutationen in diesen Genen sind selten, und die dort häufigeren Aminosäureaustausche müssen in einem aufwendigen Prozess klassifiziert werden. Während für „missense“-Varianten in den Hochrisikogenen *BRCA1/2* zunehmend aussagekräftigere Datenbanken etabliert werden, fehlen solche für die neuen Gene noch weitgehend (siehe Hauke et al. in dieser Aus-

gabe). Deshalb geht das Deutsche Konsortium davon aus, dass nicht nur vermutete und neu identifizierte (wie z. B. aktuell *FANCM*, *RECQL*), sondern auch die acht weiteren Risikogene, die jetzt obligatorisch in der Routinediagnostik angeboten werden, noch intensivst validiert werden müssen. Dafür hat es das sog. „TruRisk“-Panel entwickelt, das die Konsensusgene aller gegenwärtig angebotenen Panels, aber auch neue vor allem für unsere Population wichtige Gene enthält. Eine wahllose Testung ist aus genetischer und klinischer Sicht absolut kontraproduktiv. Und ökonomisch auf der Basis der geltenden EBM-Ziffern unverantwortlich.

Unabhängig, ob neue Mutationen in neuen Genen durch „Panel-“ oder Exomanalysen gefunden werden, sie müssen alle erst in großen nationalen und internationalen Studien auf ihre klinische Relevanz überprüft werden. Das Konsortium besteht gegenwärtig aus 15 nationalen Zentren und ist in ein umfassendes internationales Netzwerk eingebettet. Im Rahmen eines ambitionierten wissenschaftlichen Projektes (PERSPECTIVE) sollen mehrere neue Risikogene identifiziert werden, die dann in einem europäischen Projekt (BRIDGES) validiert werden können. Dabei wird die Bio- und Datenbank des Konsortiums (>20.000 Familien), die eine suffiziente Genotyp-Phänotyp-Korrelation ermöglicht (siehe Engel et al. in dieser Ausgabe), eine zentrale Rolle spielen.

Schon die Weitergabe von Veränderungen in den Hochrisikogenen *BRCA1/2* innerhalb der zu betreuenden Familie ist nach erfolgter Befundmitteilung nicht immer gewährleistet. Solche Kommuni-

kationsdefizite werden durch die enorme Ausweitung der genetischen Diagnostik sicherlich nicht geringer. Wie im Artikel von Scholl et al. deutlich wird, könnte hier ein Nachfragen durch Fragebögen in den Familien weiterhelfen. Inwieweit hier das „Recht auf Nichtwissen“ Grenzen über die Mitteilung objektiver Risiken und überlebenssichernder Interventionen setzt, bleibt abzuwarten.

„Aber was kann ich tun?“ ist oft die Frage von Patientinnen und Ratsuchenden nach Mitteilung einer krankheitsverursachenden Mutation und den daraus resultierenden klinischen Interventionen. Oben wurde schon angedeutet, dass die Erkrankungsrisiken für *PALB2*-Mutationen in den letzten Jahren stark zugenommen haben – für weibliche *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen gilt dasselbe. Dabei erkranken die mutationspositiven Töchter nicht selten 10–20 Jahre früher als ihre mutationspositiven Mütter. Zu den dabei diskutierten „Lifestyle“-Faktoren gehören dabei weniger die klassischen Faktoren wie Kontrazeptiva oder Nullparität, sondern „neuartige“ Umweltfaktoren. Im Fokus einer vom Konsortium initiierten Studie (LIBRE, siehe Kast/Ditsch/Kiechle in dieser Ausgabe) stehen die Faktoren Bewegung und Essen. Dies ist ein wichtiger Anfang, aber weitere Faktoren müssen untersucht werden.

Der Nachweis von Mutationen in den Hochrisikogenen *BRCA1/2* führte nicht nur zur Initiierung spezieller Früherkennungsprogramme und operativer Maßnahmen für die Brust, sondern zur Modifizierung evtl. durchzuführender Chemotherapie. Aus verschiedenen Populationen und unterschiedlichen Studien wurde ein positiver Effekt durch den zusätzlichen Einsatz von Carboplatin zu Taxol berichtet – zuerst beim triple-negativen, *BRCA1*-mutationspositiven Mammakarzinom, später auch beim rezeptorpositiven, *BRCA2*-mutationspositiven Mammakarzinom. Ob dies auch für triple-negative Mammakarzinome ohne erbliche *BRCA1*-Mutation gilt, wird gegenwärtig intensiv untersucht.

Zugelassen zur Therapie rezidivierender, seröser, hochgradiger Ovarialkarzinome ist ein PARP-Inhibitor (Lynparza™). Die Wirkung von PARP-Inhibitoren beruht, wie jene von Platinderivaten, auf

der Tatsache, dass es sich bei *BRCA*-Tumoren um DNA-reparaturdefiziente Tumoren handelt. Im Gegensatz zu Amerika, bezieht sich die Zulassung in Europa nicht nur auf Tumore mit erblichen *BRCA1/2*-Mutationen (ca. 15–20%), sondern auch auf erworbene – mit somatischen *BRCA1/2*-Mutationen. Diese, relativ seltenen (somatischen) Ereignisse (weitere ca. 5–10%), müssen aber in der TumordNA nachgewiesen werden, was deutlich schwieriger ist als in Blut-DNA. Außerdem ist der Nutzen nach Gabe von Lynparza™ noch nicht eindeutig gezeigt und die möglichen Nebenwirkungen noch nicht ausreichend geklärt.

Weder der richtige und adäquate Einsatz neuer Medikamente noch die Entscheidung für die richtigen prophylaktischen Maßnahmen können oder sollten ohne die aktive Mithilfe der Betroffenen getroffen werden. Im *BRCA*-Netzwerk haben sich Frauen organisiert, die dafür sorgen, dass die genetische Beratung und Diagnostik als Ziel die Verbesserung der Situation von Frauen aus Hoch- oder Risikofamilien hat (siehe Artikel von Hahne in dieser Ausgabe). Das Deutsche Konsortium für Erbliche Brust- und Eierstockkrebs ist dankbar, dass es vom Netzwerk immer wieder an diesen Auftrag erinnert wird.

---

### Korrespondenzadresse

---

**Prof. Dr. A. Meindl**

Frauenklinik, Abteilung Gynäkologische Tumorgenetik  
Klinikum rechts der Isar an der Technischen Universität München  
Ismaningerstr. 22  
81675 München  
alfons.meindl@lrz.tu-muenchen.de

---

**Interessenkonflikt.** A. Meindl gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.