

▷ Monogenetische Faktoren sind zum Beispiel pathogene Varianten in *BRCA1* oder *BRCA2*. ▷ Polygenetische Faktoren sind sogenannte SNPs (englisch: single nucleotide polymorphism), das sind Sequenzvarianten, die einzeln einen minimalen Effekt auf das Brustkrebsrisiko haben. Ihr kombinierter Effekt ist der Polygene Risiko Score (PRS).



Polygenic Risk Score –
Mammakarzinomrisiko
Genetische Faktoren leisten einen
Beitrag zum Brustkrebsrisiko

Bei der Bestimmung des Polygenic Risk Score (PRS) werden definierte SNPs analysiert und ausgewertet. Die Qualität eines PRS wird als AUC (englisch: area under the curve) angegeben. Die AUC gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der für Brustkrebspatientinnen ein höheres Risiko errechnet wird als für Gesunde. Werte von 0,5 bedeuten, dass der PRS für beide Gruppen das gleiche Risiko vorhersagt (keine Diskriminierung). Werte von 1,0 bedeuten, dass der PRS nur bei Brustkrebspatientinnen eine Risikoerhöhung errechnet.

Es gibt unterschiedliche PRS, die sich in der Anzahl der SNPs unterscheiden

- ▷ Mavaddat 307 SNPs, AUC 0,66
- ▷ Allelica 577113 SNPs, AUC 0,67

Risikostratifizierung mittels konventioneller Risikofaktoren (SCORE)

Neben monogenetischen Faktoren leistet der PRS einen Beitrag, erklärt aber nicht das ganze verbliebene Risiko. Genetische Veränderungen in *BRCA1* oder *BRCA2* erklären ca. 25 % des familiären Risikos, weitere 18 % werden durch den PRS mit den hier angegebenen AUCs definiert.

Weitere Risikofaktoren sind die Gewebedichte, hormonelle Faktoren und einiges andere mehr. Die wichtigsten Faktoren werden in dem Risikokalkulator BOADICEA zusammengeführt. Folgende Parameter werden hier berücksichtigt:

- ▷ Familienanamnese, Alter bei Brustkrebserkrankung
- ▷ Pathogene Veränderungen in *BRCA1*, *BRCA2* und anderen Genen
- ▷ Werte des PRS (z-Score)
- ▷ Histologische Befunde

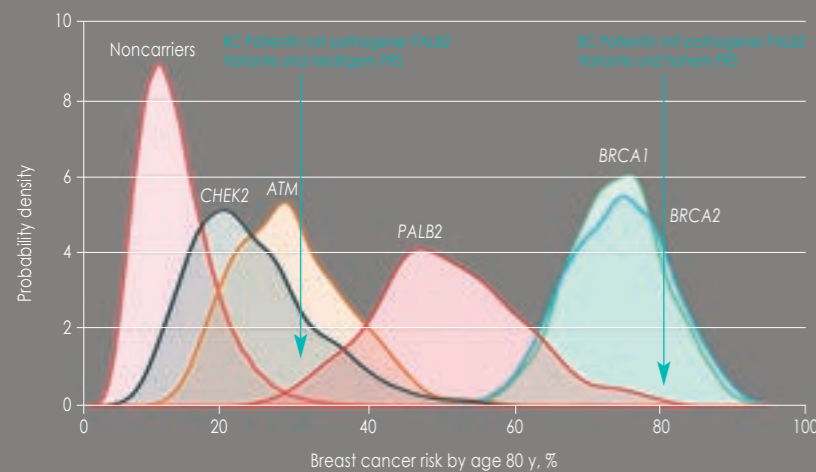


Bild: Risikoverteilung für Brustkrebs in Abhängigkeit vom PRS für unterschiedliche Patientengruppen: Non Carriers: Verteilung in der Allgemeinbevölkerung ohne pathogene Varianten in *BRCA* oder den anderen Genen. Risikoverteilung bei pathogener Mutation in einem der Gene *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, *BRCA1* oder *BRCA2* in Abhängigkeit von PRS (adaptiert nach Gallagher et al. JAMA Netw Open. 2020;3(7):e208501.doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8501).



Zur Erfassung eines hohen Risikos leistet der PRS in folgenden Konstellationen einen Beitrag:

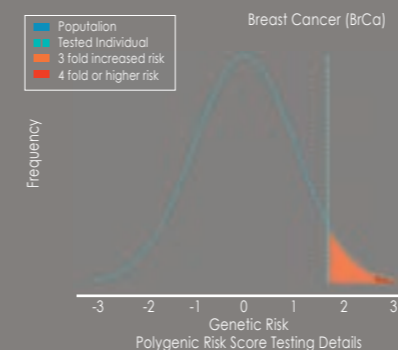
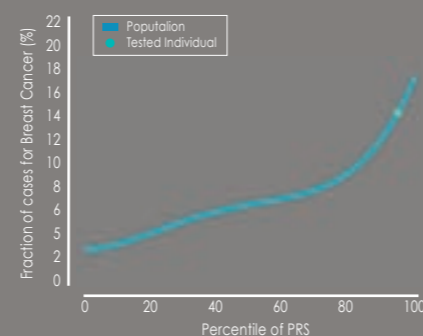
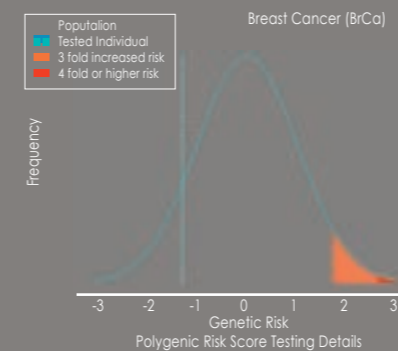
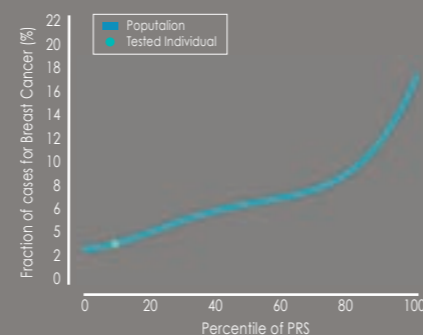
- ▷ Vorliegen einer pathogenen Variante in *CHEK2* oder *ATM*, für die an sich keine Hochrisikovorsorge empfohlen wird
- ▷ Brustkrebs vor dem 45. Lebensjahr ohne Nachweis einer pathogenen Variante in *BRCA1*, *BRCA2* oder *PALB2*
- ▷ BOADICEA-Berechnungen bei positiver Familienanamnese ohne Nachweis pathogener Varianten

Wann sollte eine Analyse des PRS nicht erfolgen?

- ▷ Ohne Analyse der monogenetischen Formen, dies kann zu einer völlig falschen Risikoeinschätzung führen, vor allem dann, wenn der PRS ein niedriges Risiko zeigt.

NGS-basierte molekulargenetische Brustkrebsdiagnostik am MGZ

Mit den aktuellen Änderungen im EBM (Einheitlichen Bewertungsmaßstab für gesetzlich versicherte PatientInnen) sind wir bei der Abklärung einer erblichen Brust- und Eierstockkrebserkrankung mittels Next Generation Sequencing (NGS) nicht mehr wie bisher auf die Analyse von 5 Genen beschränkt. Alle Anforderungen zur Abklärung erblicher Tumorerkrankungen erfolgen über ein Gen-Panel, das über 120 Gene, für die eine Assoziation zu erblichen Tumorerkrankungen beschrieben ist, beinhaltet. In der Analyse und für den Befund werden die in der Analyse angeforderten Gene ausgewertet. Sollte sich in einem anderen Gen eine Veränderung finden, die mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert ist, wird dieser Befund mitgeteilt, wenn der Patient/die Patientin in der Einverständniserklärung erklärt hat, dass er/sie über Nebenbefunde informiert werden will.



Qualität der NGS-Analyse im MGZ

- ▷ NGS-Analyse von über 120 Tumorgenen aus Blut oder Tumor, Auswertung je nach Fragestellung
- ▷ Vollständige Erfassung von Deletionen und Duplikationen für alle Gene
- ▷ Zur korrekten Risikoerfassung bei Frauen mit Brustkrebs zusätzliche Analyse und Auswertung des PRS von Allelica
- ▷ In speziellen Fällen weiterführende Analyse hinsichtlich seltener Mutationsmechanismen durch RNA-basierte Expressionsanalyse
- ▷ Reevaluierung unklarer Sequenzvarianten in regelmäßigen Abständen

**Genetische Beratungsstellen,
Anforderungsformulare
und weitere hilfreiche Informationen:**

www.mgz-muenchen.de



Medizinisch Genetisches Zentrum



Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder
Prof. Dr. med. Angela Abicht
Dr. med. Teresa Neuhann

Partnerschaft von Fachärztinnen für Humangenetik mbB MVZ

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München
Telefon +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax - 66
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de