

Genetische Aspekte des Brustkrebses

Erkranken mehrere Frauen in einer Familie an Brustkrebs, kommt bei manchen Familienmitgliedern die Überlegung auf, ob der Krebs in der Familie liegen könnte. Die folgenden Erläuterungen sollen Ihnen grundlegende Informationen geben und Sie ermutigen, sich von einem Experten ausführlich zu Ihrem individuellen Risiko beraten zu lassen.

Die meisten Brustkrebserkrankungen sind polygen-multifaktoriell bedingt

Meistens ist Brustkrebs polygen-multifaktoriell bedingt, das bedeutet, dass mehrere Erbanlagen und zusätzliche Faktoren zur Entstehung der Krankheit beitragen. Von den einzelnen Erbanlagen, die weitgehend unbekannt sind, trägt jede für sich nur wenig zur Krankheitsentstehung bei. Vielmehr ist es das Zusammenwirken dieser Erbanlagen mit weiteren zusätzlichen Faktoren, das die Erkrankung hervorruft. Von den zusätzlichen Faktoren sind einige bekannt: Ein frühes Einsetzen der Pubertät, eine späte letzte Regelblutung, keine Schwangerschaft, Übergewicht, Alkoholkonsum, ein dichtes Brustdrüsengewebe und vor allem das Alter erhöhen das Brustkrebsrisiko.

In Anbetracht der allgemeinen Häufigkeit von Brustkrebs kommt es auch im Rahmen einer solchen polygen-multifaktoriellen Krankheitsentstehung nicht selten vor, dass in einer Familie mehr als eine Frau betroffen ist.

Bei einer polygen-multifaktoriellen Vererbung ist man für eine Einschätzung des Erkrankungsrisikos für Familienangehörige auf statistische Analysen angewiesen. In der Praxis stehen dafür Risikotabellen und Computer-

gestützte Risikoberechnungen zur Verfügung, die auf unterschiedlichen mathematischen Modellen beruhen.

Brustkrebs kann auch durch eine einzelne Erbanlage bedingt sein

Das gehäufte Auftreten von Brust- und/oder Eierstockkrebs in einer Familie kann allerdings auch ein Hinweis auf eine erbliche Form der Erkrankung sein, die durch eine einzelne veränderte Erbanlage (Gen) bedingt ist. Man spricht in diesem Fall von monogener Vererbung. Weitere Hinweise auf eine monogene Form sind unter anderem ein frühes Erkrankungsalter, ein beidseitiges Auftreten sowie eine Brustkrebserkrankung beim Mann. Die aktuell gültigen Kriterien, wann an eine monogene Form der Brustkrebserkrankung gedacht werden sollte und eine molekulargenetische Diagnostik angeboten wird, sind in Tab.1 dargestellt.

Etwa fünf bis zehn Prozent der Fälle von Brust- und/oder Eierstockkrebs haben eine solche monogene Ursache. Bei etwa einem Drittel der Betroffenen in dieser Gruppe werden krankheitsursächliche Mutationen nachgewiesen, am häufigsten in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*.

Neben den Hauptrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* ist inzwischen eine Vielzahl weiterer Gene bekannt, in denen Mutationen (das heißt die Genfunktion störende Veränderungen) zur Entstehung von Brust- oder Eierstockkrebs beitragen können. Aktuell werden im Rahmen des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs Analysen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *RAD51C*, *PALB2*, *NBN*, *ATM*, *RAD51D*, *CDH1* und

TP53 sowie gegebenenfalls weiteren Genen wie zum Beispiel *PTEN* durchgeführt.

Mutationen in allen diesen Genen sind mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Risikoerhöhung für Brustkrebs verbunden. Eine Mutation führt jedoch nicht zwangsläufig zur Erkrankung. Wir sprechen von einer erblichen Tumoprädisposition.

Jedes der oben genannten Gene hat ein charakteristi-

Unter Verwandten einer (väterlichen oder mütterlichen) Familie liegt eine der folgenden Konstellationen vor:

- ✂ drei Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter
- ✂ zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine Erkrankung vor dem 51. Geburtstag
- ✂ eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
- ✂ zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- ✂ eine Frau und ein Mann mit Brustkrebs
- ✂ eine Frau mit Eierstockkrebs und ein Mann mit Brustkrebs
- ✂ eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag
- ✂ eine Frau mit beidseitigem Brustkrebs, Erst-erkrankung vor dem 51. Geburtstag
- ✂ eine Frau mit Brust- und Eierstockkrebs
- ✂ eine Frau mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag*
- ✂ eine Frau mit triple negativem Brustkrebs vor dem 50. Geburtstag*

Tabelle 1: Derzeitige Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs für einen Gentest. Die mit * gekennzeichneten Kriterien gelten derzeit nur in den Zentren des Konsortiums.

sches Tumorspektrum, das heißt Veränderungen können mit einem erhöhten Risiko für bestimmte weitere Tumorerkrankungen verbunden sein, was bei den Früherkennungsempfehlungen berücksichtigt werden sollte.

Wie werden Mutationen in den Brustkrebsgenen vererbt?

Auch wenn Brustkrebs meistens und Eierstockkrebs ausschließlich Frauen betrifft, werden Mutationen in den Brustkrebsgenen geschlechtsunabhängig vererbt. Dies erklärt sich dadurch, dass die heute bekannten Brustkrebsgene auf den bei Männern und Frauen in gleicher Weise vorhandenen Chromosomen (=Träger der Erbanlagen) lokalisiert sind. Diese werden als Autosomen bezeichnet und liegen in beiden Geschlechtern paarweise vor. Dementsprechend besitzt die Zelle jeweils zwei Kopien des entsprechenden Gens. Wenn in einer der beiden Genkopien eine Mutation vorliegt, führt dies bereits zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Dies wird als autosomal-dominanter Erbgang bezeichnet. Da Eltern an ihre Kinder die Hälfte der eigenen Erbanlagen weitergeben, beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Weitergabe der veränderten Erbanlage an ein Kind 50 Prozent, wobei die Mutation sowohl vom Vater als auch von der Mutter weitergegeben werden kann.

Wie hoch sind die Brustkrebsrisiken für Mutationsträger?

Bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen kommt es bei etwa 50 bis 80 Prozent aller Fälle zu Brustkrebs und bei etwa 24 bis 40 Prozent zu Eierstockkrebs. *BRCA2*-Mutationsträgerinnen entwickeln in etwa 40 bis 70 Prozent der Fälle Brust- und in etwa 11 bis 18 Prozent der Fälle Eierstockkrebs.

Das Risiko einer Brustkrebserkrankung beträgt bei Männern mit einer *BRCA2*-Mutation etwa 5 bis 10 Prozent und bei *BRCA1*-Mutation etwa 1 bis 2 Prozent. Diese Risikozahlen geben das Erkrankungsrisiko bis zum 70. Lebensjahr an.

Für bereits erkrankte *BRCA*-Mutationsträgerinnen ist das Risiko für eine weitere Brustkrebserkrankung erhöht und abhängig vom Ersterkrankungsalter. Bei Ersterkrankung vor dem 50. Lebensjahr entwickeln nach zehn Jahren rund 40 Prozent der Betroffenen erneut Brustkrebs, bei Ersterkrankung nach dem 50. Lebensjahr etwa 12 Prozent.

Mutationen in den anderen oben genannten Genen sind nach heutigem Kenntnisstand mit einem moderat erhöhten Risiko (circa 3–5 fach) verbunden. Eine Ausnahme bildet das *TP53*-Gen, das – ähnlich wie *BRCA1* und *BRCA2* – ein Hochrisikogen darstellt. Möglicherweise stellt auch das *PALB2*-Gen ein Hochrisikogen dar.

Zusätzlich besteht bei Personen mit einer *BRCA*-Mutation ein erhöhtes Risiko für andere Krebsarten. Bei Männern mit einer *BRCA*-Mutation besteht ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs und in beiden Geschlechtern ist das Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (Größenordnung 1 bis 3 Prozent bei *BRCA1*-Mutation; 2 bis 7 Prozent bei *BRCA2*-Mutation).

Ablauf der Gendiagnostik bei einer erkrankten Person

Derzeit wird im Rahmen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ein Gentest angeboten, wenn eines der genannten Einschlusskriterien vorliegt (siehe Tab.1). Die Untersuchung sollte primär bei einer bereits erkrankten Person durchgeführt werden. Wir sprechen von einem/r Indexpatienten/-in. Wenn mehrere betroffene Verwandte zur Verfügung stehen, sollte man als Indexpatient(in) die Person auswählen, bei der am ehesten eine Mutation vermutet werden kann, also zum Beispiel die Person mit dem frühesten Erkrankungsalter. Die molekulargenetische Analyse wird in der Regel anhand einer Blutprobe durchgeführt.

Im Vorfeld eines Gentests sollte eine genetische Beratung stattfinden, damit der/die Betroffene umfassend

über die möglichen Ergebnisse und deren Bedeutung für sich selbst und für die Familie informiert ist und sich bewusst für oder gegen eine Testung entscheiden kann („Recht auf Nichtwissen“).

Da mit einer solchen Diagnostik eine psychische Belastung für die Ratsuchenden und deren Familien auftreten kann, ist eine ausreichende Bedenkzeit vor einer genetischen Testung empfehlenswert. Eine psychologische Begleitung wird in diesem Zusammenhang angeboten.

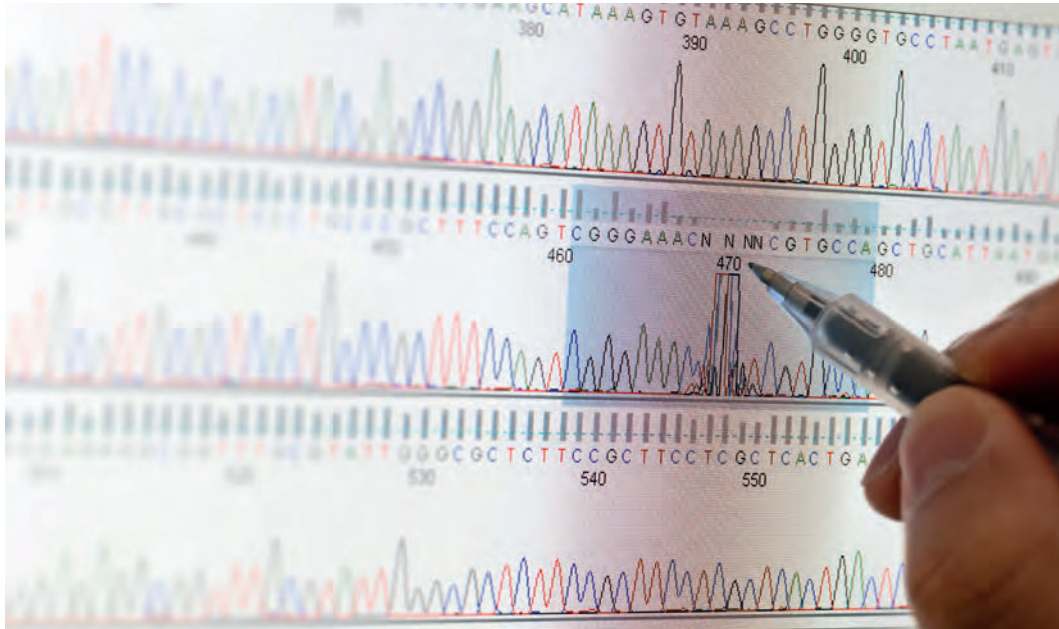
Durch die Untersuchung wird versucht herauszufinden, ob eine Veränderung in einem der oben genannten Gene als Ursache/Mitursache für das Auftreten des Brust- und/oder Eierstockkrebses in einer Familie verantwortlich ist.

Bei der Gendiagnostik können auch Genvarianten festgestellt werden, die nicht krankheitsrelevant sind und als Polymorphismen (Normvarianten) bezeichnet werden.

Es können auch – in etwa 10 bis 15 Prozent der untersuchten Proben – sogenannte unklassifizierte Varianten (UCV) nachgewiesen werden, deren Bedeutung derzeit noch unklar ist, von denen also nicht gesagt werden kann, ob sie zur Krankheitsentstehung beigetragen haben.

Wenn durch den Gentest die molekulare Ursache der Erkrankung herausgefunden wird, so kann eine diesbezügliche Testung gesunder Familienangehöriger angeboten werden.

Wenn in der Diagnostik keine krankheitsursächliche Mutation in den untersuchten Genen gefunden wird, schließt dies eine erbliche Form der Erkrankung nicht aus, da weitere zum Teil noch unbekannte Gene bei der Brustkrebsentstehung eine Rolle spielen, die durch den Test nicht erfasst würden. In dieser Situation orientieren sich die Früherkennungsempfehlungen an der statistischen Risikoberechnung.



Gentest für gesunde Familienangehörige

Wenn durch die Untersuchung eines erkrankten Familienmitgliedes eine als krankheitsursächlich anzusehende Mutation nachgewiesen wurde, besteht für gesunde Familienmitglieder die Möglichkeit, über eine gezielte Testung herauszufinden, ob er/sie ebenfalls Träger/-in der Mutation ist. Wir sprechen von einer prädiktiven Testung. Diese kann nur auf der Grundlage einer freiwilligen Entscheidung nach entsprechender Beratung und angemessener Bedenkzeit durchgeführt werden. Auch hier kann eine psychoonkologische Begleitung hilfreich sein. Eine primäre Mutationssuche bei einer gesunden Person wird nur in Ausnahmefällen angeboten. Eine prädiktive Testung hinsichtlich einer Variante, deren biologische Bedeutung unklar ist, ist nicht sinnvoll.

Wenn im Rahmen einer prädiktiven Gendiagnostik die in der Familie vorkommende krankheitsrelevante *BRCA*-Mutation bei einer verwandten Person ausgeschlossen

wurde, reduziert sich für das entsprechende Familienmitglied das Erkrankungsrisiko auf das allgemeine Brustkrebsrisiko (zehn Prozent), sodass die üblichen Vorsorgemaßnahmen ausreichend erscheinen.

Welche Bedeutung hat der Nachweis einer Mutation?

Mit dem Nachweis einer Mutation in einem der oben genannten Gene sind erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeiten für Brustkrebs, Eierstockkrebs und gegebenenfalls andere Tumorerkrankungen verbunden. Der Nachweis einer Mutation bedeutet jedoch nicht, dass die Erkrankung zwangsläufig auftreten wird und erlaubt keine Vorhersage, ob und wenn ja in welchem Alter die Erkrankung auftritt.

Das Wissen um die Risiken ermöglicht jedoch eine Anpassung der Früherkennungsuntersuchungen sowohl in der Nachsorge als auch in der Vorsorge.

Hierbei stehen unterschiedliche Optionen zur Verfügung: intensivierete Früherkennungsmaßnahmen durch regelmäßige Untersuchungen bezüglich des eventuellen Auftretens einer Brustkrebserkrankung und/oder präventive, also vorsorgliche operative Maßnahmen wie die Entfernung des Brustdrüsenkörpers und/oder der Eierstöcke (siehe entsprechender Beitrag).

Mutationen in den BRCA-Genen können für die Therapieplanung wichtig sein

Manchen Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs wird vor der Operation eine Chemotherapie empfohlen (neoadjuvante Chemotherapie). Wenn der Verdacht auf eine monogen erbliche Form der Erkrankung besteht, kann der Gentest noch vor der Operation durchgeführt werden und das Ergebnis eventuell in die Therapieplanung einfließen. Außerdem gibt es inzwischen Medikamente (sogenannte PARP-Inhibitoren), die besonders gut bei Patientinnen wirken, die eine BRCA-Mutation aufweisen, sodass ein Gentest hilfreich sein kann, wenn diese Medikamente eventuell eingesetzt werden sollen.

Was geschieht bei der genetischen Beratung?

Bei der genetischen Beratung wird zunächst ein Stammbaum über mindestens drei Generationen erhoben. Hierbei sind sowohl die väterliche als auch die mütterliche Familie von Bedeutung. Dabei sollten alle in der Familie vorgekommenen Tumorerkrankungen mit jeweiligem Erkrankungsalter der Betroffenen registriert werden. Für eine möglichst genaue Risikoermittlung sind aber auch nicht-erkrankte Familienmitglieder von Bedeutung.

Aus diesen Daten sollten zunächst folgende Punkte geklärt werden:

- ✎ Gibt es einen Hinweis für eine monogen erbliche Erkrankung?

- ✎ Kann ein Gentest angeboten werden?
- ✎ Gibt es Hinweise für ein übergeordnetes Tumoprädispositionssyndrom, sodass eine Untersuchung zusätzlicher Gene sinnvoll wäre?
- ✎ Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit einer Brustkrebserkrankung oder eines Anlageträgerstatus? (Die Risikoberechnung dient zunächst als Grundlage für die gynäkologischen Empfehlungen zur Früherkennung.)

Die genetische Beratung soll sowohl bereits erkrankten Frauen als auch gesunden Familienmitgliedern eine realistische Einschätzung der persönlichen Risiken ermöglichen, die Möglichkeiten, Grenzen und Tragweite der genetischen Diagnostik erläutern und damit einen Beitrag zum besseren Krankheitsverständnis leisten. Die genetische Beratung soll die Ratsuchenden umfassend und verständlich informieren, damit sie sich bewusst für oder gegen eine molekulargenetische Diagnostik entscheiden können. Sie sollte in eine interdisziplinäre Betreuung eingebettet sein und in enger Kooperation mit Frauenärzten, Onkologen, Radiologen und Psychologen stattfinden. ✎

Autoren

Dr. med. Ulrike Siebers-Renelt
Funktionsoberärztin,
Fachärztin für Humangenetik,
Fachärztin für Innere Medizin,
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Münster



Prof. Dr. med. Peter Wieacker
Institutsdirektor,
Facharzt für Humangenetik,
Facharzt für Gynäkologie und
Geburtshilfe,
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Münster

