



Hereditärer Brust- und Ovarialkrebs

Der Einfluss der Gene auf hereditären Brust- und Ovarialkrebs

Epidemiologie

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung im weiblichen Geschlecht – in Mitteleuropa ist etwa jede achte bis zehnte Frau in ihrem Leben davon betroffen. Insbesondere, wenn innerhalb der Familie mehrere Frauen an Brustkrebs erkranken, ergibt sich oft die Frage nach einer möglichen genetisch bedingten Prädisposition für die Tumorentwicklung.

Etwa 5 – 10 % der Brustkrebserkrankungen sind auf erblich bedingte Mutationen zurückzuführen – bei hierzulande etwa 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr betrifft dies in Deutschland jährlich etwa 3.500 bis 7.000 Frauen.

Entstehung

Auf zellulärer Ebene ist ein Tumor die ungesteuerte Vermehrung von genetisch zunehmend entarteten Zellen. Dies im gesunden Organismus zu verhindern, ist die Aufgabe von Proteinen, die durch sogenannte Tumorsuppressorgene kodiert werden. Treten Schäden an der Erbsubstanz auf, bedingt durch exogene Faktoren wie ionisierende Strahlung und Toxine, steuern diese Proteine die Reparaturprozesse der DNA.

Aufgrund der Diploidie des menschlichen Chromosomensatzes liegen die Tumorsuppressorgene in zweifacher Kopie vor. Zu einem unkontrollierten Tumorwachstum kommt es in der Regel erst dann, wenn beide Allele von einer Mutation betroffen sind. Da dies normalerweise das kumulative Zusammentreffen von zwei Zufallsereignissen voraussetzt, entsteht der sporadische Brustkrebs typischerweise im fortgeschrittenen Alter und betrifft in der Regel nur eine oder wenige Personen innerhalb einer Familie. Wenn allerdings bereits eine vererbte Mutation in einem der Tumorsuppressorgene vorliegt, ist nur ein Zufallsereignis notwendig, um

die Grundlage einer Tumorentstehung herzustellen. Dies ist der Grund, warum der familiäre Brustkrebs durch das Auftreten in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen, ein junges Erkrankungsalter oder auch die Entwicklung von bilateralen Tumoren charakterisiert ist.

Indikationskriterien

Eine genetische Diagnostik wird nur dann von den Krankenkassen übernommen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Mindestens drei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs unabhängig vom Alter
- Mindestens zwei Frauen, davon eine jünger als 51 Jahre, aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs
- Mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Eierstockkrebs
- Mindestens eine Frau erkrankte an Brustkrebs und eine weitere an Eierstockkrebs oder eine Frau an beiden Organen
- Mindestens eine Frau jünger als 36 Jahre erkrankte an Brustkrebs
- Mindestens eine Frau jünger als 51 Jahre erkrankte an bilateralem Brustkrebs
- Mindestens ein Mann erkrankte an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs

Brust- und Ovarialkrebs-assoziierte Gene

Die am besten untersuchten Risikogene sind BRCA1 und BRCA2, die zu Beginn der 90er Jahre entdeckt wurden. Hierbei handelt es sich um die sogenannten Hauptrisikogene, da pathogene Mutationen in einem der Gene mit einem Lebenszeitrisiko von 50 - 80 % für Brustkrebs einhergehen. Zusätzlich besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms. Neben den Hochrisikogenen

BRCA1, BRCA2 sowie STK11, PALB2 und TP53 wurden mittlerweile weitere Gene entdeckt, die mit einem moderat erhöhten Risiko für Brustkrebs einhergehen (ATM, CDH1, CHEK2, NBN, PTEN). Darüber hinaus wird für die Gene RAD51C, RAD51D, BRIP1 und PALB2 eine Risikoerhöhung für ein Ovarialkarzinom beschrieben.

Wer sollte untersucht werden?

Die genetische Diagnostik erfolgt zunächst bei einer selbst von Brustkrebs Betroffenen, der sogenannten Indexpatientin. Nur wenn bei dieser eine pathogene Mutation nachgewiesen wird, ist der Verdacht auf familiären Brustkrebs bestätigt. Sollte in einer Familie keine Indexpatientin für eine genetische Diagnostik zur Verfügung stehen, ist eine Untersuchung einer primär gesunden Angehörigen nur in Ausnahmefällen möglich. In diesen Fällen muss zuerst das individuelle Risiko, eine Mutation zu tragen, auf der Grundlage der Familienanamnese errechnet werden. Die Kalkulation erfolgt durch einen Facharzt für Humangenetik. Beim Nachweis einer krebsprädisponierenden Mutation kann eine prädiktive Diagnostik bei den gesunden Patienten im Rahmen einer humangenetischen Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik erfolgen. Voraussetzung ist die Volljährigkeit der Ratsuchenden, weiterhin ist diese gemäß §10 Abs. 2 GenDG vor Beginn der Genanalyse und nach Befunderstellung durch einen nach §7 Abs. 1,3 GenDG qualifizierten Arzt zu beraten.

Erbgang

Der genetisch bedingte Brustkrebs folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, demnach werden Mutationen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die Nachkommen weitergegeben.

Autoren:

Dr. rer. nat. M. Neumann, Dr. rer. nat. I. Neumann

Literatur:

1. Deffenbaugh et al.; Characterization of common BRCA1 and BRCA2 variants. Genet Test. 2002 Summer; 6 (2): 119-21
2. Couch et al.: Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. Science. 2014 Mar 28; 343 (6178): 1466-70
3. Goldberg and Borgen: Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. Expert Rev Anticancer Ther. 2006 Aug, 6 (8): 1205-14
4. Hahnen et al.: Dtsch Arztebl 2016, 113 (11): [4], Interdisziplinäre S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.1, 2018)
5. Meindl et al.: Klinik und Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses. Medgen 2013, 25: 259-277
6. Ganten D, Ruckpaul K, Hahn S A, Schmiegel W (Hrsg.): Molekulargenetische Grundlagen von hereditären Tumorerkrankungen. Springer 2001, 257

Konsequenzen einer genetischen Diagnostik

Wird eine pathogene Mutation in einem der Risikogene nachgewiesen, wird die Mutationsträgerin in ein intensives Früherkennungsprogramm eingebunden. Je nach Gendefekt werden außerdem als prophylaktische Operationen eine Salpingo-Ovarektomie sowie eine Mastektomie empfohlen bzw. angeboten. In einigen Fällen hat ein Mutationsnachweis auch Konsequenzen für die Zusammenstellung der Chemotherapie. Diese individualisierte Therapie hat Einfluss auf die Wirksamkeit von Medikamenten bei BRCA-assoziierten Tumoren. Ein Mutationsnachweis ermöglicht darüber hinaus die prädiktive Diagnostik gesunder Angehöriger, um deren Risiko für eine Tumorentstehung einzuschätzen. Auch gesunde Mutationsträger werden in das Früherkennungsprogramm eingebunden, um einen evtl. entstehenden Tumor frühzeitig diagnostizieren und therapeutisch intervenieren können.

Labordiagnostik

- Sequenzierung der Gene BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 und TP53 mittels Next Generation Sequencing (NGS)
- MLPA-Analyse (multiplex ligation-dependent probe amplification)

Material

- EDTA-Blut (2-3 ml)

Untersuchungsdauer

- 3 – 4 Wochen

Ihr Ansprechpartner
Dr. rer. nat. M. Neumann
Laborbereichsleiter Humangenetik
E-Mail: manuela.neumann@labor-schwerin.de
Telefon: 0385-64424300