

Risikoangepasste Brustkrebsvorsorge: Brustkrebsgene

Nur ein geringer Teil der Brustkrebserkrankungen lässt sich auf genetische Ursachen zurückführen

Jährlich erkranken etwa 5500 Frauen und 40 Männer in der Schweiz an Brustkrebs und etwa 1300 Frauen pro Jahr sterben daran. Damit ist Brustkrebs die bei Frauen häufigste Tumorerkrankung und die häufigste Krebstodesursache in der Schweiz. Trotz dieser Häufigkeit war (und ist es zum Teil noch heute) Brustkrebs lange Zeit ein Tabuthema, über das wenig gesprochen wurde. Erst seit zunehmend mehr prominente Frauen mit ihrer Brustkrebserkrankung an die Öffentlichkeit getreten sind, hat sich dies deutlich verändert.

Es ist davon auszugehen, dass die Entstehung des Mammakarzinoms multifaktoriell ist. Neben Alter, Geschlecht, Anzahl der Schwangerschaften, Dauer des Stillens, Lebensstil (Bewegung, Übergewicht, Rauchen, Alkohol) und möglichen Hormontherapien spielt auch die Genetik eine Rolle. Sogenannte «Brustkrebs-Familien» haben schon lange Hinweise darauf gegeben, dass es eine genetische Veranlagung geben muss. Die bekanntesten Brustkrebsgene sind BRCA1 und BRCA2, die aktuell wohl bekannteste betroffene Frau ist Angelina Jolie.

Seit die Schauspielerin im Mai 2013 bekannt gegeben hat, dass sie sich aufgrund ihrer genetischen Disposition (Frau Jolie ist BRCA1 positiv) einer beidseitigen prophylaktischen Mastektomie unterzogen hat, wird über erblich bedingte Brustkrebsformen und die Möglichkeiten der Prävention in der Öffentlichkeit heftig diskutiert. Die prophylaktische Mastektomie wird stellenweise als Ultima Ratio dargestellt, ohne differenziert auf den Einzelfall einzugehen – und ohne darauf hinzuweisen, dass nur bei fünf bis zehn Prozent der Patientinnen aufgrund der Familienanamnese eine erbliche Form des Brustkrebses mit autosomal dominanter Vererbung vorliegt und nur bei etwa einem Drittel bis die Hälfte davon Mutationen in den Genen BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen werden können. Mindestens 90 Prozent der Brustkrebserkrankungen sind als sporadisch zu betrachten.



Was sind Brustkrebsgene?

Brustkrebsgene sind Tumor-Suppressor- Gene. Unter Tumor-Suppressor-Genen werden Gene verstanden, deren Produkte die unkontrollierte Teilung genomisch geschädigter Zellen unterdrücken, und auf diese Weise der Entstehung von Tumoren entgegenwirken. Kommt es zu Mutationen in diesen Genen, in den meisten Fällen handelt es sich dabei um Punktmutationen (Missense- und Nonsense-Mutationen), fallen die Mechanismen aus, die den Zellzyklus kontrollieren und somit können sich entartete Zellen unkontrolliert vermehren. Verkürzt gesagt: Der Reparaturmechanismus für die DNA funktioniert nicht mehr.

Die bekanntesten Brustkrebsgene sind BRCA1 und BRCA2. BRCA1/2 steht für **B**reast **C**ancer 1 oder 2. Gemeint sind die entsprechenden Gene. BRCA1 liegt auf Chromosom 17, BRCA2 liegt auf Chromosom 13.

Trägt eine Frau die Anlage für eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation ist ihr Risiko für die Erkrankung an Brust- und/oder Eierstockkrebs im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken,

liegt zwischen 50 und 85%, für Eierstockkrebs zwischen 15 und 40%. Die Mutation im BRCA2 scheint seltener aufzutreten und die Risikozahlen, insbesondere für das Ovarialkarzinom, sind wahrscheinlich etwas geringer. Auffällig ist das mit 40 Jahren deutlich niedrigere durchschnittliche Erkrankungsalter bei Frauen mit Mutationen im BRCA1- beziehungsweise BRCA2-Gen. Mutationen im BRCA1 stehen nicht nur in Zusammenhang mit Brust- und Eierstockkrebs, sondern auch mit malignen Erkrankungen von Prostata (bei Männern), Colon und Pankreas. Bei Frauen ohne Mutation in BRCA1 oder BRCA2 ist das durchschnittliche Erkrankungsalter etwa zehn Jahre höher und es scheint keinen Zusammenhang mit anderen Krebserkrankungen zu geben.

Neben BRCA sind noch weitere Gene bekannt, deren Mutation zu Brustkrebs führen kann.

Bei Mutationen in dem auf dem Chromosom 22 liegenden CHEK2-Gen (Checkpoint Kinase 2) ist neben dem Risiko für Brustkrebs vor allem auch das Risiko für die Entstehung von Karzinomen der Prostata und des Magen-Darm-Traktes erhöht. Die häufigste CHEK2-Mutation (CHEK2*1100delC) führt

zu einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für die Entstehung von Brustkrebs bei Frauen.

Mutationen im auf Chromosom 11 befindlichen ATM-Gen (Ataxia teleangiectasia mutated) sind verantwortlich für das Louis-Bar-Syndrom und führen zu einer Risikohöherung für verschiedene Formen von Leukämie, Lungenkrebs und Brustkrebs. Die Mehrzahl dieser Mutationen führt zu einem zweifach erhöhten Risiko für Brustkrebs, es wurden allerdings auch siebenfache Risikoerhöhungen beschrieben.

Trägerinnen von Mutationen des RAD51C- oder FANCO-Gens (auf dem Chromosom 17) haben ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs. Es wird davon ausgegangen, dass das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs bei Mutationsträgerinnen zwischen 60 und 80 Prozent liegt und für Eierstockkrebs etwa 20 bis 40 Prozent beträgt. Auch hier liegt das Erkrankungsalter deutlich unter dem von Patientinnen mit sporadischem Brust- oder Eierstockkrebs.

Studien weisen darauf hin, dass es noch weitere Gene gibt, die bei Mutationen zur Entstehung von Brustkrebs führen können, zu deren Identifizierung weitere Untersuchungen notwendig sind. Die bereits bekannten Genveränderungen kommen nicht nur bei Frauen vor, auch Männer können betroffen sein und damit nicht nur selbst erkranken, sondern die erhöhte genetische Disposition für Brustkrebs an ihre Kinder weitergeben.

Wer sollte sich testen lassen?

Wie bereits erwähnt, ist nur ein geringer Teil der Brustkrebsfälle auf eine entsprechende genetische Disposition zurückzu-

Rechtliche Situation zu genetischen Untersuchungen in der Schweiz*

1. Präsymptomatische und pränatale genetische Untersuchungen sowie Untersuchungen zur Familienplanung müssen vor und nach ihrer Durchführung von einer nichtdirektiven, fachkundigen genetischen Beratung begleitet sein. Das Beratungsgespräch ist zu dokumentieren.
2. Die Beratung darf nur der individuellen und familiären Situation der betroffenen Person und nicht allgemeinen gesellschaftlichen Interessen Rechnung tragen. Sie muss die möglichen psychischen und sozialen Auswirkungen des Untersuchungsergebnisses auf die betroffene Person und ihre Familie berücksichtigen.
3. Die betroffene Person oder, falls sie urteilsunfähig ist, ihr gesetzlicher Vertreter muss namentlich informiert werden über:
 - a. Zweck, Art und Aussagekraft der Untersuchung und die Möglichkeit von Folgemaßnahmen;
 - b. allfällige Risiken, die mit der Untersuchung verbunden sind, sowie Häufigkeit und Art der zu diagnostizierenden Störung;
 - c. die Möglichkeit eines unerwarteten Untersuchungsergebnisses;
 - d. mögliche physische und psychische Belastungen;
 - e. Möglichkeiten der Übernahme der Untersuchungskosten und der Kosten für Folgemaßnahmen;
 - f. Möglichkeiten der Unterstützung im Zusammenhang mit dem Untersuchungsergebnis;
 - g. die Bedeutung der festgestellten Störung sowie die sich anbietenden prophylaktischen oder therapeutischen Maßnahmen.
4. Zwischen der Beratung und der Durchführung der Untersuchung muss eine angemessene Bedenkzeit liegen.

*Auszug aus dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

www.admin.ch/opc/de/official-compilation/2007/635.pdf

führen. Trägerinnen von Brustkrebsgenen werden aufgrund ihrer Familiengeschichte eruiert und dann einer genetischen Beratung zugeführt. Im Rahmen der genetischen Beratung wird eine ausführliche Familienanamnese erstellt, aus der heraus eine Einschätzung erfolgt, wie hoch das Risiko für eine Erkrankung sein dürfte und inwieweit eine weiterführende genetische Untersuchung ratsam erscheint.

Die genetische Beratung ist immer freiwillig, es besteht auch ein Recht auf Nichtwissen. Es gibt keine Verpflichtung, sich nach einer genetischen Beratung, ganz gleich welches Ergebnis sie erbringt, testen zu lassen.

Frauen, in deren Anamnese mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sind, wird entsprechend der S3-Leitlinie zur Brustkrebs Früherkennung ein Gentest auf BRCA1 und BRCA2 empfohlen, wenn:

- mindestens 3 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie an Brustkrebs erkrankt sind, unabhängig vom Alter,
- mindestens 2 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr,
- mindestens 2 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie an Eierstockkrebs erkrankt sind,
- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs oder 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt sind,
- mindestens 1 Frau vor dem 36. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt ist,

Brustkrebs Faktenblatt

http://assets.krebsliga.ch/downloads/fs_brustkrebs_de.pdf

Gemeinsam gegen Brustkrebs- Die wichtigsten Fragen und Antworten.

Eine Information der Krebsliga

<http://assets.krebsliga.ch/downloads/1408.pdf>

Gemeinsam gegen Brustkrebs- Risikofaktoren und Früherkennung.

Eine Information der Krebsliga

<http://assets.krebsliga.ch/downloads/1414.pdf>

Zurück in den Alltag - Leben mit Brustkrebs.

Ein Ratgeber der Krebsliga für Betroffene und Angehörige

<http://assets.krebsliga.ch/downloads/1403.pdf>

Familiäre Krebsrisiken

<http://assets.krebsliga.ch/downloads/1005.pdf>

- mindestens 1 Frau an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist, wobei der erste Brustkrebs vor dem 51. Lebensjahr aufgetreten ist,
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt ist.

Positiv, und jetzt?

Bei einer Trägerin einer Mutation des BRCA1 oder 2 stellen sich schwierige Fragen, die auch in verschiedenen lautenden Richtlinien ihren Ausdruck gefunden haben. Solange die Frau noch nicht erkrankt ist, steht sie vor der Frage, ob sie (zunächst) auf eine engmaschige Kontrolle setzen oder sich für eine beidseitige Mastektomie und/oder Entfernung der Eierstöcke entscheiden soll. Auch eine prophylaktische Chemotherapie wird diskutiert, hat jedoch bislang noch keine klaren Ergebnisse gebracht und wird daher zurzeit nicht empfohlen.

Zu den Früherkennungsmaßnahmen bei Frauen mit hohem familiärem Risiko gehören:

- Tastuntersuchung der Brust durch den Arzt (alle 6 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)
- Sonographie der Brust (alle 6 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)
- Mammographie der Brust (alle 12 Monate; ab dem 30. Lebensjahr, bei hoher Brustdrüsendichte (ACR IV) ab dem 35. Lebensjahr)
- MRT der Brust (alle 12 Monate; ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, in der Regel nur bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsenparenchyms (ACR I-II), zyklusabhängig bei prämenopausalen Frauen).

Eine beidseitige prophylaktische Mastektomie einschließlich der Entfernung der Mamille zur Risikoreduzierung mit dem Angebot einer zeitgleich durchgeführten Wiederherstellungsplastik wird betroffenen Frauen ab dem 36. Lebensjahr beziehungsweise fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, nach einer interdisziplinären (gynäkologisch und psychoonkologisch) Beratung und komplett durchgeführter Mammadiagnostik (Mammographie, Ultraschall, MRT) angeboten. Die prophylaktische beidseitige Mastektomie soll zu einer Senkung des Risikos für eine Brustkrebserkrankung um über 95 Prozent und in der Folge zu einer Senkung der brustkrebspezifischen Letalität um 90 Prozent führen.

Weder die radikale Mastektomie noch die subkutane Mastektomie (Beibehaltung von Haut und eventuell auch Mamille) schließt das Auftreten von Brustkrebs zu 100 Prozent aus. Das Einsetzen von Silikonimplantaten kann die (Früh)Erkennung erschweren.

Frauen mit abgeschlossenem Kinderwunsch wird eine prophylaktische Entfernung der Eierstöcke um das 40. Lebensjahr empfohlen. Durch diese Vorgehensweise soll das Risiko für Eierstockkrebs um 97 Prozent und das Risiko für Brustkrebs um 50 Prozent bzw. für ein Zweitkarzinom an der anderen Brust um 30 bis 50 Prozent gesenkt werden. Entscheidet sich eine Frau für die Entfernung der Eierstöcke, wird bis zum Alter von etwa 50 Jahren eine Hormonersatztherapie empfohlen.

Eine zügige Inangriffnahme der Familienplanung ist empfehlenswert. Insbesondere bei frühzeitig durchgeführter Entfernung der Eierstöcke und noch bestehendem Kinderwunsch sollte in Hinblick auf die Fruchtbarkeit und Maßnahmen zum Schutz der Fruchtbarkeit beraten werden.

Andere Präventionsmaßnahmen

Ganz generell hat sich gezeigt, dass eine gesunde Lebensweise das Risiko für eine frühe Krebserkrankung verringern kann. Die Vermeidung von Übergewicht, der Verzicht auf das Rauchen und regelmäßige Bewegung können das Entstehen der Erkrankung jedoch lediglich hinauszögern, nicht jedoch sicher verhindern.

Aufgrund der bisher größten Studie aus Kanada konnte ein Effekt des Stillens bei BRCA1 Mutations-Trägerinnen gezeigt werden. Bei BRCA2-Mutations-Trägerinnen ließ sich leider kein Effekt nachweisen. Bei den Frauen mit BRCA1-Mutation ließ sich ein zeitabhängiger Faktor nachweisen. Das heißt, am wenigsten Krebs-Erkrankungen zeigten sich bei Frauen, die über 2 Jahre gestillt hatten. Ein Jahr Stillen führte zu einer Risiko Reduktion um 32%. In der mittels Fragebogen erhobenen Analyse fehlen die Angaben über ausschliesslich Stillen. Die Antworten auf die Fragen nach dem Einfluss der jungen Erstgebärenden und der Parität überhaupt fehlen noch. Trägerinnen einer Mutation im BRCA1-Gen sollte eine lange Stilldauer empfohlen werden.

Ursächlich für die Risiko Verminderung bieten sich die hormonelle Situation und auch die Ausdifferenzierung der während dem Stillen gebildeten Stammzellen an.

Wichtig ist in jedem Fall eine individuelle Beratung und Begleitung der Frau, ohne dass diese in irgendeiner Form zu einer Entscheidung gezwungen wird.

Dr. med. Franziska Krähenmann, IBCLC
Denise Both, IBCLC

Quellen:

Leitlinienprogramm Onkologie : S3-Leitlinie Brustkrebs Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Juli 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 – 0450L

WECARE Study Collaborative Group, Bernstein JL.: Reproductive factors and risk of contralateral breast cancer by BRCA1 and BRCA2 mutation status: results from the WECARE study. Cancer Causes Control. 2010 June; 21(6): 839–846.

Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group: Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res. 2012 Mar 9;14(2):R42.

Von Wolff M et al.: Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet (2011) 284:427–435

