

GENETISCHE UNTERSUCHUNG BEI BRUST- UND EIERSTOCKKREBS: WANN IST SIE SINNVOLL?

von Dr. med. Julia Ihrig

Der «Angelina Effekt» – die prophylaktische Brustdrüsenentfernung der Schauspielerin Angelina Jolie – hat zu einer weltweiten öffentlichen Diskussion über die genetische Testung und prophylaktische Chirurgie bei genetischer Veranlagung zu Brust- und Eierstockkrebs geführt. In der Schweiz ist es seither zu einem deutlichen Anstieg an genetischen Untersuchungen gekommen. Doch was haben Brust- und Eierstockkrebs mit Genen zu tun, und wann ist ein Gentest überhaupt sinnvoll?

In der Schweiz erkranken pro Jahr zirka 6000 Frauen und 50 Männer an Brustkrebs. Das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs bei Frauen liegt bei etwa 12%, bei Männern bei 0,05%. Bei rund 15–20% aller Brustkrebserkrankungen zeigt sich eine familiäre Belastung, davon sind 5–10% mit monogen vererbten Genmutationen (eine Krankheit, die durch einen Defekt in einem einzelnen Gen hervorgerufen wird) assoziiert. 50% davon sind auf eine Mutation in den BRCA-1 und BRCA-2 Genen (=Breast-Cancer) zurückzuführen. 0,3% der Schweizerinnen und Schweizer sind Träger einer solchen Genveränderung. Der Grossteil der familiär bedingten Brustkrebsfälle ist jedoch auf eine kombinierte Wirkung von Genveränderungen (sogenannte polygene Erbgänge) zurückzuführen.

Was ist die Funktion der BRCA-Gene?

BRCA-Gene sind sogenannte Tumorsuppressor-Gene. Sie haben eine wichtige Funktion in der Reparatur von Zellschäden. Sie sind daher daran beteiligt, die Entstehung von Krebs zu verhindern.

Mutationen der BRCA1- und BRCA2-Gene werden autosomal dominant vererbt, das heisst über die mütterliche als auch väterliche Linie. Das Risiko für die Nachkommen beträgt 50% und ist unabhängig vom Geschlecht. Frauen und Männer können Träger sein.

Was bedeutet es, wenn man Trägerin oder Träger einer BRCA-Mutation ist?

Nicht jeder Mensch, der diese Genveränderung trägt, erkrankt an Brust- oder Eierstockkrebs. Man besitzt lediglich die erhöhte Anfälligkeit. Es braucht jedoch ein zusätzliches schädigendes Ereignis, um krank zu werden. Beim Nachweis einer Mutation steigt das Erkrankungsrisiko für Brust- und Eierstockkrebs um

ein Vielfaches an. Das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs beträgt 60–80%, an Brustkrebs auf der Gegenseite zu erkranken 60%, das Risiko an Eierstockkrebs zu erkranken 20–40%. Das Risiko für Männer ist mit 8% deutlich geringer, hier besteht jedoch auch ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs. Weitere Krebsarten wie Haut- und Bauchspeicheldrüsenkrebs kommen in diesen Familien ebenfalls gehäuft vor.

Wann wird eine erbliche Ursache vermutet?

Dies ist der Fall, wenn eine nachgewiesene BRCA-Mutation eines Familienmitglieds vorliegt oder eine Betroffene oder Ratsuchende in der Familie folgende Familienkonstellation aufweist: Mehrere an Brustkrebs erkrankte Frauen in einem Familienzweig, das Auftreten von Brust- und Eierstockkrebs, ein junges Erkrankungsalter, ein beidseitiger Brustkrebs, eine spezielle Tumorbiologie, Brustkrebs bei Männern oder eine aschkenasische jüdische Herkunft.

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) hat eine Liste mit Kriterien erstellt. Anhand dieser wird entschieden, ob ein Gentest notwendig ist.

Wer aus der Familie soll sich testen lassen?

Da die genetische Testung kostenaufwendig ist, sollte die jüngste Erkrankte oder die Person mit der höchsten Mutationswahrscheinlichkeit getestet werden. Bei nachgewiesener Mutation in der Familie kann bei den Angehörigen nach genau dieser Mutation gesucht werden. Dies ist schneller und weniger kostenaufwendig. Falls die Erkrankte nicht getestet werden kann (Indexpatientin) oder will, kann bei

einer Mutationswahrscheinlichkeit von >20% die Ratsuchende getestet werden. Die Mutationswahrscheinlichkeit wird mit einem Risikokalkulationsmodell berechnet.

Wie ist der Ablauf einer genetischen Beratung und Testung?

Jeder molekulargenetischen Abklärung muss eine ausführliche Beratung vorausgehen (Bundesgesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen, GUMG). Neben dem Erstellen eines Stammbaums wird auch über die vielseitigen Konsequenzen für Betroffene und Angehörige beim Mutationsnachweis sowie über die Möglichkeiten der Prävention gesprochen. Der Gentest ist eine Pflichtleistung der obligatorischen Krankenkasse, soweit die Kriterien für eine genetische Abklärung erfüllt sind.

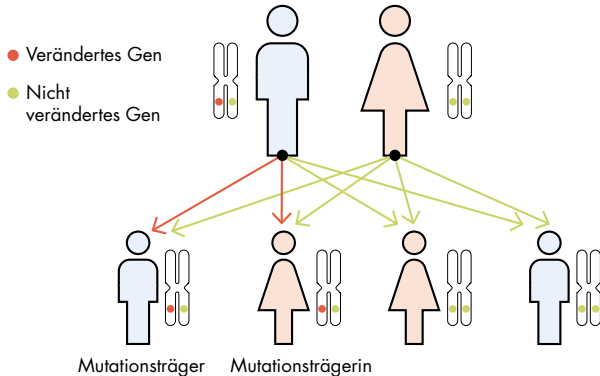
Da die BRCA-Gene sehr gross sind, sind Hunderte verschiedener Mutationen möglich. Dies macht den Test kostenintensiv und zeitaufwendig. In Familien, in denen die Verteilung der beobachteten Krebsarten keinen eindeutigen Rückschluss auf das verursachende Gen zulässt, ist es in der Schweiz seit 2014 möglich, mit einem Multigentest mehrere Risikogene für verschiedene Krebsarten gleichzeitig zu analysieren (Brust-, Darm-, Eierstock-, Gebärmutter-, Magen-, Bauchspeicheldrüsen-, Haut- und Prostatakrebs).



Zur Autorin
Dr. med. Julia Ihrig
Oberärztin Frauenklinik
FMH Gynäkologie und
Geburtshilfe

Spital Limmattal
Gynäkologie
T 044 733 21 76
[spital-limmattal.ch/
gynaekologie](http://spital-limmattal.ch/gynaekologie)

Die BRCA1/2 Mutation vererbt sich mit einer 50% Wahrscheinlichkeit auf die nächste Generation



Was bedeutet der Nachweis einer BRCA-Mutation für eine gesunde Ratsuchende bei bereits bekannter Mutation in der Familie?

Bei nachgewiesener BRCA-Mutation werden der gesunden Ratsuchenden folgende Optionen angeboten: Die Aufnahme in ein intensiviertes Früherkennungsprogramm oder eine prophylaktische Operation an Brust- und/oder Eierstöcken.

Beim Ausschluss einer BRCA-Mutation durch den Gentest ist die Patientin entlastet. Ein erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs besteht nicht. Es wird die reguläre Vorsorge empfohlen.

Was bedeutet das Testergebnis für eine an Brustkrebs erkrankte Patientin?

Bei fehlendem Nachweis einer Mutation ist das ein Fall unklarer genetischer Bedeutung. Hier empfehlen wir eine verbesserte Nachsorge bei bleibendem genetisch erhöhtem Risiko. Das heißt, man nimmt eine Genmutation an, die aber noch nicht bekannt ist. Bei Nachweis einer BRCA-Mutation hat die Patientin ein deutlich erhöhtes Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken und für Brustkrebs auf der Gegenseite.

Was können wir bei Mutationsträgerinnen tun, um das Krebsrisiko zu senken?

Effektive Früherkennungsmassnahmen zur Verhinderung von Eierstockkrebs existieren nicht. Das Eierstockkrebsrisiko kann jedoch effektiv durch eine Entfernung der Eierstöcke/Eileiter mittels einer Bauchspiegelung um 97% gesenkt werden. Hierdurch wird die Patientin in die Menopause versetzt. Zusätzlich wird durch den Hormonwegfall das Brustkrebsrisiko um 50% und das Risiko auf der Gegenseite zu erkranken um 30–50% gesenkt. Der Eingriff kann durchgeführt werden, sobald die Familienplanung abgeschlossen ist. Eine Hormonersatztherapie wird bis zum 50. Lebensjahr empfohlen.

Für die Brust bieten wir ein intensiviertes Früherkennungsprogramm an, welches ab dem 25. Lebensjahr startet. Dieses beinhaltet halbjährliche Tast- und Ultraschallkontrollen der Brust und eine jährliche Magnetresonanztomographie sowie ab dem 30. Lebensjahr eine jährlich durchgeführte Mammographie. Alternativ kann die prophylaktische beidseitige Brustdrüsenentfernung angeboten werden, welche das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, um rund 95% senkt. Üblicherweise geht sie mit einer Sofortrekonstruktion mit Silikonprothese oder Eigengewebe einher. Die häufigste Technik der Rekonstruktion ist die Brustdrüsenentfernung, bei der Haut und Brustwarze belassen werden. Der Eingriff sollte aber nicht vor dem 25. Lebensjahr stattfinden.