

Die genetische Veranlagung zum Brust- und Eierstockkrebs

V. Membrez, T. von Känel, Pierre O. Chappuis, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

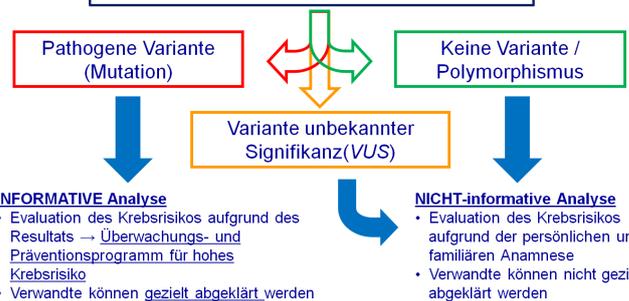
Kontext

Mit rund 5'700 neuen Fällen pro Jahr ist Brustkrebs die häufigste Krebsart in der Schweiz. Beim Eierstockkrebs werden pro Jahr 600 neue Fälle erfasst. Die genetische Veranlagung für ein hohes Krebsrisiko ist bei 5-10 % der Fälle mit Brustkrebs und bei 8-15 % der Fälle mit Eierstockkrebs massgebend. Es handelt sich um Veranlagungen mit autosomal-dominanter Übertragung, meistens verbunden mit konstitutionellen Aberrationen der Gene *BRCA1* und *BRCA2*. Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung der Veranlagung beträgt bei jeder Schwangerschaft 50%. Es wird angenommen, dass eine von 400 bis 800 Personen Trägerin einer Mutation der Gene *BRCA1* oder *BRCA2* ist.

Bei *BRCA1*-Mutationen beträgt das kumulative Brustkrebsrisiko bis zum Alter von 70 Jahren 60 %; beim Eierstockkrebs beträgt es 59 %. Bei Trägern von *BRCA2*-Mutationen betragen die entsprechenden Risiken 55 % und 16.5 %. Das Risiko eines kontralateralen Brustkrebses beträgt zwischen 82 und 62 % [1]. Im Übrigen sind ein erhöhtes Brustkrebsrisiko beim Mann sowie ein leicht erhöhtes Risiko des Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebses belegt.

Der von der Abteilung medizinische Genetik des ZIS angebotene Test sequenziert nicht nur *BRCA1* und *BRCA2*, sondern ohne zusätzliche Kosten 24 weitere Gene, die mit einer Veranlagung zu Krebs in Verbindung stehen [2]. Die bioinformatische Analyse ist auf die verlangten Gene beschränkt, aber die anderen Gene können auf Antrag des Onkogenetikers später analysiert werden. Das Risiko komplexer Ergebnisse, z.B. der Nachweis von Varianten unbekannter Signifikanz, steigt mit der Analyse zusätzlicher Gene.

Resultat der Sequenzierung



INFORMATIVE Analyse

- Evaluation des Krebsrisikos aufgrund des Resultats → Überwachungs- und Präventionsprogramm für hohes Krebsrisiko
- Verwandte können gezielt abgeklärt werden

NICHT-informative Analyse

- Evaluation des Krebsrisikos aufgrund der persönlichen und familiären Anamnese
- Verwandte können nicht gezielt abgeklärt werden

Abbildung 1: Mögliche Ergebnisse eines genetischen Tests und deren Folgen.

I)	Patientin mit Brustkrebs und:
	<ul style="list-style-type: none"> • Alter bei der Diagnose < 40 Jahre • «dreifach negativer» Krebs (RE-, RP-, HER2-) ≤ 60 Jahre • Alter bei der Diagnose ≤ 50 Jahre, mit ≥ 2 nahen Verwandten mit Brustkrebs oder 1 nahen Verwandten mit Brustkrebs ≤ 50 Jahre • bilateraler Brustkrebs, falls 1. Krebs mit ≤ 50 Jahre diagnostiziert • bilateraler Brustkrebs, mit ≥ 1 nahen Verwandten mit Brustkrebs; Brustkrebs mit ≥ 1 nahen Verwandten mit Eierstockkrebs • Brustkrebs mit ≥ 2 nahen Verwandten mit Brustkrebs • ein naher männlicher Verwandter mit Brustkrebs • Eierstockkrebs
II)	Patientin mit Eierstockkrebs und:
	<ul style="list-style-type: none"> • Krebsgeschwulst ohne Mucine, insbesondere wenn hochgradig serös • Brustkrebs • ≥ 1 naher Verwandter mit Eierstockkrebs • ≥ 1 naher männlicher oder weiblicher Verwandter mit Brustkrebs
III)	Mann mit Brustkrebs
IV)	Aschkenasim
	<ul style="list-style-type: none"> • Suche nach den 3 aschkenasischen pathogenen <i>BRCA1/BRCA2</i>-Varianten, unabhängig von der persönlichen und familiären onkologischen Vorgeschichte
V)	Naher Verwandter ist Träger einer pathogenen Variante in <i>BRCA1/BRCA2</i> oder in einem anderen Gen mit hohem Risiko für Brustkrebs/Eierstockkrebs
VI)	Familiäre Vorgeschichte
	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 naher Verwandter mit Brust- oder Eierstockkrebs, der eines der obenstehenden Kriterien erfüllt
<p>Naher Verwandte: Mutter/Vater, Schwester/Bruder, Tochter/Sohn, Grosseltern, Tante/Onkel, Nichte/Neffe, Enkelkinder</p>	

Tabelle 1: Schweizerische Empfehlungen für eine genetische Beratung und ein molekulares Screening bei genetischer Veranlagung zum Brust- und Eierstockkrebs

Sprechstunde vor der Analyse

Eine Person, die in ihrer persönlichen und/oder familiären Vorgeschichte von Krebs betroffen ist, sollte mit ihrem Hausarzt oder Gynäkologen über die Möglichkeit einer onkogenetischen Spezialsprechstunde im ZIS sprechen. Die betroffene Person kann auch direkt einen Termin vereinbaren. Bei der ersten Sprechstunde erkundigt sich der Arzt über den Beweggrund für den Besuch und erfasst eine detaillierte medizinische und familiäre Vorgeschichte. Damit kann die Wahrscheinlichkeit einer Mutation der Gene *BRCA1/BRCA2* evaluiert werden. Wenn gemäss den Empfehlungen für die klinische Praxis eine Indikation für eine genetische Analyse vorliegt (Tabelle 1), wird im Rahmen einer genetischen Beratung über diese Massnahme diskutiert. Dabei wird die betroffene Person über die Modalitäten, die Grenzen und die Auswirkungen dieser Analyse informiert.

Die genetische Analyse

Die Analyse der Gene *BRCA1/BRCA2* steht auf der der Analysenliste des BAG und wird dementsprechend von der Krankenkasse vergütet (3'700 TP). Die Analyse erfolgt über eine Blutprobe und basiert auf einer Hochdurchsatz-Sequenzierung.

Sprechstunde nach der Analyse

Das Ergebnis der genetischen Analyse wird im Rahmen einer neuen Sprechstunde mitgeteilt. Drei Arten von Ergebnissen sind möglich (Abbildung 1):

Nachweis einer pathogenen Variante in *BRCA1* oder *BRCA2*: Die internationalen Empfehlungen zur Versorgung werden angewandt, sowohl im Bereich der Überwachung als auch der chirurgischen Prävention. Diese werden an die klinische Situation angepasst (Alter, onkologische Vorgeschichte, Kinderwunsch, ...) [3]. Für die Verwandten steht ein gezieltes Screening zur Verfügung.

Im Übrigen ermöglicht die Kenntnis einer *BRCA1/BRCA2*-Mutation spezifische Therapien mit Hemmstoffen der Poly-(ADP-Ribose-) Polymerase (PARP) bei Eierstockkrebs (rezidivierend und platin sensitiv) oder bei Brustkrebs (Zusatzbehandlung im Rahmen einer Studie) [4].

Nicht-informatives Ergebnis oder Nachweis von Varianten unbekannter Signifikanz (VUS): Auch wenn keine Mutation nachgewiesen wird, kann formell nicht jegliche erbliche Veranlagung ausgeschlossen werden. Man muss an die Möglichkeit pathogener Varianten in anderen Genen denken und sich versichern, dass innerhalb der Familie die richtige Person getestet worden ist. Der Nachweis einer VUS muss aufgrund der Kenntnisse mit Vorsicht und als nicht-informativ interpretiert werden. Es gibt keinen Grund für ein gezieltes Screening bei den Verwandten, und die persönliche und familiäre onkologische Vorgeschichte bleibt das einzige Werkzeug zur Evaluation des onkologischen Risikos und der zu empfehlenden Überwachungsmassnahmen.

Literatur

- [1] Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. J Natl Cancer Inst 2013;105(11):812-22.
- [2] Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. N Engl J Med 2015;372(23):2243-57.
- [3] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v103-10.
- [4] Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, Kaufman B, Shapira-Frommer R, Audeh MW, et al. Ann Oncol 2016; 27(6):1013-9.

Kontaktpersonen

Dr. med. Véronique Membrez veronique.membrez@hopitalvs.ch
Dr. med. Pierre O. Chappuis, PD pierre.chappuis@hcuje.ch
Thomas von Känel, PhD thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch
Genetische Sprechstunden am ZIS genetique@hopitalvs.ch
Telefon 027 603 48 53 (Dienstag-Mittwoch-Donnerstag, Freitagvormittag)