

Familiäres Mamma- und Ovarial-Carcinom: Interdisziplinärer Ansatz zur genetischen Testung

Sigrun Hofferbert, Jael Backe, Ulrike Worrigen, Hans Caffier, Hermann Fallner, Tiemo Grimm, Bernhard H. F. Weber, Institut für Humangenetik, Würzburg

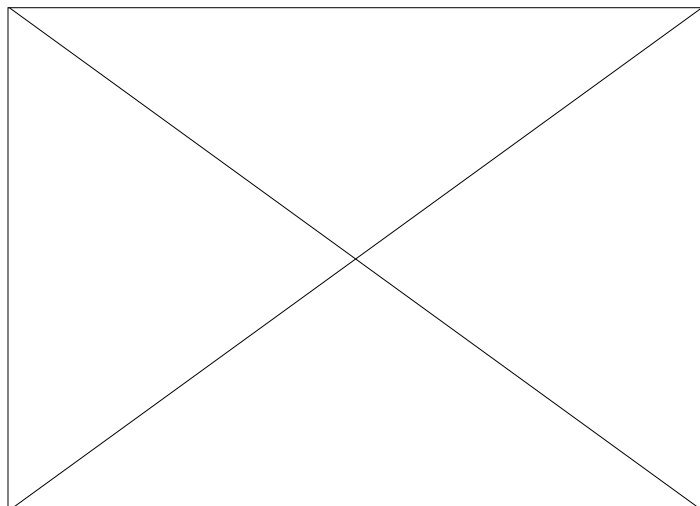


Abb 1
Disposition zum
Brust- und
Ovarialkrebs. Die
kumulativen Risiken
für weiblichen bzw.
männlichen Brust-
krebs und für Ovarial-
krebs wurden Easton
et al. (1995, 1997)
und Ford and Easton
(1995) entnommen.

Die Genetik des Mamma- und Ovarial-Carcinoms und assoziierte Tumorrisiken (Abb 1)

In Deutschland erkrankt etwa jede 10. Frau und etwa jeder 1000. Mann im Laufe des Lebens an einem Mamma-Carcinom, etwa jede 100. Frau an einem Ovarial-Carcinom. Nur 5-10% dieser Fälle werden als erblich (hereditär) eingestuft, dagegen gelten 90-95% aller Fälle als erworben. Schätzungsweise 2/3 der hereditären Fälle können durch Mutationen in den beiden Brustkrebsgenen BRCA1 (Miki et al., 1994) und BRCA2 (Wooster et al. 1995, Tavtigian et al., 1996) erklärt werden. Bei Mutationen in BRCA1 und BRCA2 steigt das lebenslange Erkrankungsrisiko für das weibliche Mamma-Carcinom von 10% auf etwa 60% (BRCA2) bis 80% (BRCA1), für das Ovarial-Carcinom von 1% auf etwa 20% (BRCA2) bis 60% (BRCA1) und für das männliche Mamma-Carcinom von 0,1% auf ungefähr 6% (BRCA2) (Easton et al., 1995, 1997; Ford and Easton, 1995). Diese Zahlenwerte geben zum momentanen Zeitpunkt sicherlich nur einen ersten Anhaltspunkt, da bisher noch keine umfassenden Untersuchungen zu Genotyp/Phänotyp Korrelationen vorliegen. Nach neueren Erkenntnissen haben auch männliche BRCA1-Mutationsträger ein erhöhtes Risiko, am Mamma-Carcinom zu erkranken (Ford et al., 1998). Weiterhin gesichert scheint das erhöhte Risiko von männlichen BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgern, am Prostata-Carcinom zu erkranken. BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen und -träger haben darüberhinaus wahrscheinlich auch

ein erhöhtes Risiko, an anderen Tumoren, z.B. dem Pankreas-Carcinom, zu erkranken. Endgültige Zahlen liegen darüber jedoch noch nicht vor. Mutationsträgerinnen und -träger geben in einem autosomal-dominanten Erbgang die Prädisposition mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Töchter oder Söhne weiter.

Hochrisiko-Familien

Charakteristisch für das familiäre Mamma- bzw. Ovarial-Carcinom ist die Häufung von Mamma- und/oder Ovarial-Carcinomen in aufeinanderfolgenden Generationen einer Familie. Dabei finden sich häufig zusätzlich ein früher Krankheitsbeginn (vor dem 50. Lebensjahr), das Auftreten von bilateralen Mamma-Carcinomen, das Vorkommen von männlichem Brustkrebs und die Häufung anderer Karzinomarten. Die Wahrscheinlichkeit, in einer Familie eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation zu finden, hängt ganz entscheidend von der Anzahl der weiblichen Brustkrebsfälle in einer Familie sowie vom zusätzlichen Auftreten von Eierstockkrebs und von männlichem Brustkrebs ab. Diese Erkenntnisse haben zur Definition von sogenannten „Hochrisiko-Familien“ geführt (modifiziert nach Szabo und King, 1997) und liegen den Indikationskriterien für BRCA1/BRCA2 Genuntersuchungen im Förderprogramm der Deutschen Krebshilfe (siehe unten) zugrunde:

1. Vorkommen von vier und mehr Mamma-Carcinomen
2. Vorkommen von drei prämenopausalen Mamma-Carcinomen

3. Vorkommen von drei (prä- oder postmenopausalen) Mamma-Carcinomen in Kombination mit der Häufung anderer Karzinome
4. Vorkommen von mindestens einem Mamma-Carcinom in Kombination mit mindestens einem Ovarial-Carcinom
5. Vorkommen von mindestens einem weiblichem Mamma-Carcinom in Kombination mit mindestens einem männlichen Mamma-Carcinom.

Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs in Deutschland

Seit Ende 1996 fördert die Deutsche Krebshilfe ein interdisziplinäres und multizentrisches Vorsorgeprogramm, um eine Reihe methodischer, gynäkologischer, psychosozialer und ethischer Fragen im Zusammenhang mit einer prädiktiven BRCA1/BRCA2-Testung in Deutschland zu klären. Insgesamt wurden elf regionale Zentren in Berlin, Bonn, Düsseldorf, Frankfurt, Heidelberg, Kiel, Leipzig, München, Münster, Ulm und Würzburg etabliert, die ratsuchenden bzw. betroffenen Familienmitgliedern in einem gemeinsamen Beratungskonzept sowohl eine humangenetische, psychoonkologische als auch eine gynäkologische Betreuung anbieten. Im Besonderen sollen in den nächsten Jahren Aufschlüsse über die Akzeptanz einer genetischen Testung und Beratung gewonnen und Konzepte zur Früherkennung, Prophylaxe und Therapie des familiären Mamma- bzw. Ovarial-Carcinoms entwickelt werden. Darüberhinaus sollen die Häufigkeiten und das Mutationsspektrum von BRCA1- und BRCA2- Mutationen in Deutschland ermittelt werden.

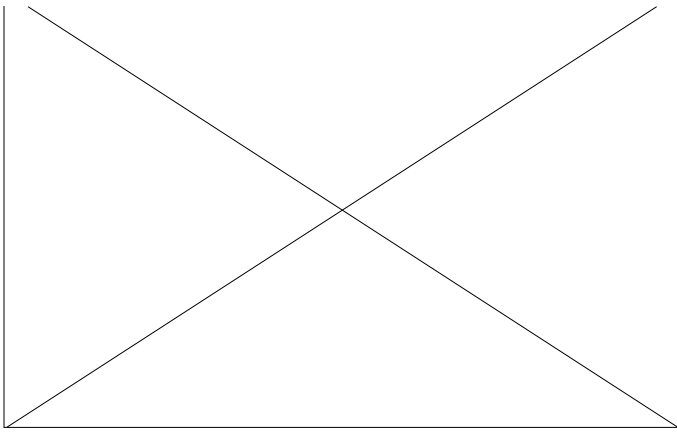


Abb 2 Implikationen einer BRCA1/BRCA2 Testung für Ratsuchende aus Brustkrebsfamilien.

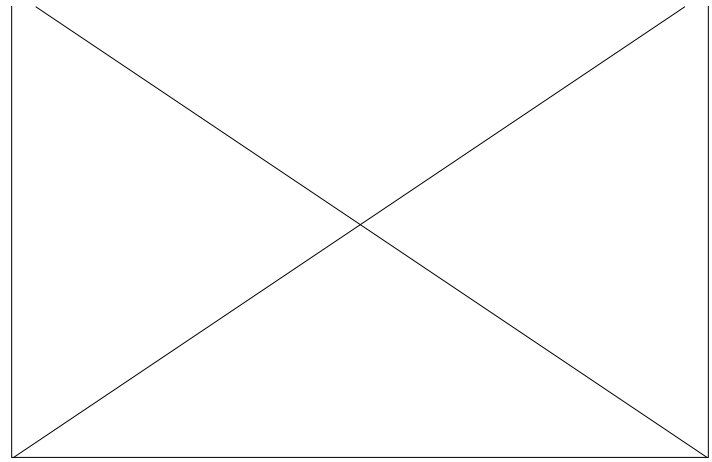


Abb 3 Interdisziplinäre genetische Beratung im Familiären Brust- und Ovarialkrebs-Zentrum Würzburg. Die Entscheidung für oder gegen einen genetischen Test in den BRCA1/ BRCA2 Genen reflektiert das Risiko einer genetischen Disposition bei den Ratsuchenden.

Würzburger Zentrum

Am Würzburger Zentrum führt ein Team aus humangenetischen Beratern, Gynäkologen und Psychologen seit April 1997 eine interdisziplinäre Beratung in Familien mit einer Häufung von Brust- bzw. Eierstockkrebs durch. Über erste Erfahrungen mit diesem interdisziplinären Ansatz soll hier berichtet werden.

Die Kontaktaufnahme mit dem Zentrum erfolgt im allgemeinen telefonisch durch die Ratsuchende bzw. den Ratsuchenden selbst. Beim telefonischen Kontakt werden persönliche Daten wie Name, Adresse, Telefonnummer, Geburtsdatum, Krankheitsstatus (betroffen/nicht betroffen) sowie ein kurzer Stammbaum erfragt und erste Informationen über die Beratung und die genetische Testung weitergegeben. Auf Wunsch wird schriftliches Informationsmaterial zugeschickt. Wenn die Ratsuchende bzw. der Ratsuchende eine Beratung wünscht, wird ein Termin vereinbart und schriftlich bestätigt. Mit der Einladung zum Beratungsgespräch wird ein erster Fragebogen verschickt, der Teil der psychosozialen Verlaufsuntersuchung ist und der ausgefüllt zum ersten Beratungsgespräch mitgebracht werden sollte. Ein weiterer Fragebogen wird direkt vor dem ersten Gespräch ausgegeben. Beide Fragebögen sollen Fragen zur Persönlichkeit, sozialen Einbindung, Vorinformiertheit über die Erkrankung sowie Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos einer Ratsuchenden/eines Ratsuchenden klären. Die Ratsuchenden werden darüber hinaus aufgefordert, soweit vor-

handen, Arztbriefe und histologische Befunde von erkrankten Personen der Familie mitzubringen.

Das interdisziplinäre Beratungsgespräch erfolgt unter der Moderation der genetischen Beraterin, wobei die Aufgabenbereiche wie folgt verteilt sind:

Genetische Beraterin:

- Erhebung der Eigenanamnese,
- Erstellung eines ausführlichen Stammbaums,
- Erste Einschätzung des Risikos, Mutationsträger, -trägerin zu sein,
- Informationen über familiären Brustkrebs und die Implikationen, der genetischen Testung;

Gynäkologin:

- Erhebung der gynäkologischen Anamnese,
- Aufklärung über und Einleitung von derzeit empfohlenen, Vorsorgemaßnahmen,
- Informationen über die Selbstuntersuchung der Brüste,
- Informationen über Hormonsubstitution bzw. Einnahme hormoneller Kontrazeptiva,
- Aufklärung über prophylaktische Operationen,
- Information über präventives Verhalten (Ernährung, Nikotin, Sport);

Psychologin:

- Interventionsbereitschaft während aller Phasen des Gesprächs,
- Angebot der psychotherapeutischen Begleitung,
- Erläuterung und Weiterführung der psychosozialen Verlaufsstudie.

Ziel eines solchen Beratungsgesprächs ist es einerseits, möglichst genaue Informationen über die Stammbaumsituation der/des Ratsuchenden zu gewinnen und andererseits die/den Ratsuchenden durch umfassende Aufklärung in den Stand zu versetzen, eine begründete Entscheidung für oder gegen die molekulargenetische Analyse der BRCA1- und BRCA2-Gene zu treffen. Dabei soll den Ratsuchenden einerseits ein Überblick über die Genetik des Mamma- und Ovarial-Carcinoms gegeben werden (Abb 1), andererseits sollen die Implikationen einer genetischen Testung deutlich gemacht werden.

Implikationen einer genetischen Testung (Abb 2)

Falls eine DNA Diagnostik keine Mutation in der Familie auffinden kann, besteht die Möglichkeit, daß ein drittes, noch nicht identifiziertes Brustkrebsgen verändert ist oder daß eine BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation vorliegt, die aufgrund der gegebenen Sensitivitäten derzeitiger Untersuchungsmethoden nicht entdeckt werden kann. Den Ratsuchenden muß weiterhin zu einem intensivierten Vorsorgeprogramm geraten werden.

Wird eine Mutation in einer Familie identifiziert, die mit dem Auftreten von Mamma- und Ovarial-Carcinom assoziiert werden kann, wird einem Mutationsträger ein intensiviertes Vorsorgeprogramm empfohlen, Vor- und Nachteile prophylaktischer Operationen werden diskutiert. Solchen Familienmitgliedern, die aufgrund einer DNA-Testung diese familienspezifische Mu-

tation nicht tragen, kann zu einem normalen Vorsorgeprogramm geraten werden.

Erste Erfahrungen mit der interdisziplinären Beratung (Abb 3)

Nach unseren bisherigen Erfahrungen und aufgrund schriftlicher Rückmeldungen durch die Ratsuchenden selbst wird das interdisziplinäre Beratungskonzept sehr gut aufgenommen, die Ratsuchenden fühlen sich gut betreut. Für das Beratungsteam selbst besteht der Vorteil, daß das Gespräch gemeinsam erlebt wird, wodurch alle zum gleichen Zeitpunkt über die gegebenen Informationen verfügen, die im Anschluß direkt besprochen und diskutiert werden können. Zugleich erfahren die Beratungsgespräche eine dynamische Entwicklung, da die Vertreter der einzelnen Disziplinen voneinander partizipieren und die gesammelten Erfahrungen wiederum in die Beratung einbringen können.

Von insgesamt 52 bis heute in Würzburg beratenen Familien zählten 29 (56 %) zur Gruppe der Hochrisiko-Familien, 23 (44 %) wurden in einer Gruppe von sogenannten Niedrigrisiko-Familien zusammengefaßt (Kriterien beinhalten u. a. ein Vorkommen von zwei oder weniger weiblichen Mamma-Carcinomen; keine Kombination weiblicher Mamma-Carcinome mit einem Ovarial- oder männlichen Mamma-Carcinom bzw. mehrere Fälle von Mamma-Carcinom, diese waren jedoch nicht prämenopausal aufgetreten). Von den Hochrisiko-Familien entschieden sich 28 Personen (97 %) für die BRCA1- und BRCA2-Analyse, eine Ratsuchende (3 %) entschied sich dagegen. Von den Niedrigrisiko-Familien entschieden sich 14 (61 %) gegen eine Genanalyse, 9 Personen (39 %) wünschten eine Testung.

Als mögliche Ursache für eine Nicht-Inanspruchnahme des Tests trotz hohen genetischen Risikos kann eine Kombination aus folgenden drei Faktoren genannt werden: junges Alter einer Ratsuchenden oder Betroffenen, nur eingeschränktes Vertrauen in ärztliche Früherkennungsmaßnahmen und in die Selbstuntersuchung, sowie der Mangel an therapeutischen Möglichkeiten. Die Entscheidung gegen eine

DNA-Testung scheint hier überwiegend durch die Angst vor einem positiven Testergebnis motiviert zu sein.

Als mögliche Ursache für die Inanspruchnahme des Tests trotz nur mäßigen bis niedrigen Risikos ließ sich eine Kombination aus folgenden Faktoren ermitteln:

junges Alter der Ratsuchenden, sehr hoch eingeschätztes Erkrankungsrisiko, ängstlich-depressive Grundstimmung, wenig Kommunikation mit Partner oder Familie, wenig Vertrauen in eigene Fähigkeiten und in Fähigkeiten anderer, dadurch wenig Annahme von Hilfe, keine Zuversicht, das Schicksal selbst beeinflussen zu können. Die Motivation für die Testung scheint hier in der Hoffnung auf ein negatives Testergebnis zu liegen, das von dem sonst unausweichlichen Schicksalsschlag befreien könnte.

Zusammenfassung

Mutationen in den beiden Brustkrebsgenen BRCA1 und BRCA2 sind mit einem deutlich erhöhten Krankheitsrisiko für Brustkrebs und/oder Eierstockkrebs assoziiert, ohne daß bislang befriedigende therapeutische oder prophylaktische Maßnahmen zur Verfügung stünden. In dieser Situation bietet der Ansatz der interdisziplinären genetischen Beratung den ratsuchenden Familien die Möglichkeit, sich umfassend über die genetische Testung und dazugehörige gynäkologische Fragestellungen zu informieren, sowie gleichzeitig psychologische Unterstützung zu erhalten. Erste Erfahrungen mit dem interdisziplinären Ansatz zeigen, daß die Ratsuchenden sich sehr gut und umfassend betreut fühlen. Die Inanspruchnahme eines genetischen Tests stimmt in den meisten Fällen mit dem kalkulierten genetischen Risiko aufgrund der familiären Situation überein, d. h. die meisten Ratsuchenden/Betroffenen aus Hochrisiko-Familien entscheiden sich für eine BRCA1/2-Analyse, während die meisten Ratsuchenden/Betroffenen aus Niedrigrisiko-Familien keine molekulargenetische Analyse wünschen.

Anmerkung

Der vorliegende Artikel gibt eine Zusammenfassung eines öffentlichen Vortrags wieder, der im Rahmen der 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, Jena, 25.-28. März 1998, gehalten wurde.

Literatur

Easton DF, Ford D, Bishop DT, Breast Cancer Linkage Consortium (1995): Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 56: 265-271.

Easton DF, Steele L, Fields P, Ormiston W, Averill D, Daly PA, McManus R, et al. (1997): Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet* 61: 120-128.

Ford D, Easton DF (1995): The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 72: 805-812.

Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, et al. (1998): Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 62: 676-689.

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu QY, et al. (1994): A strong candidate for the breast and ovarian-cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266: 66-71.

Szabo CI and King M-C (1997): Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 60: 1013-1020.

Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, et al. (1996): The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 12: 333-337.

Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, et al. (1995): Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378: 789-792.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Bernhard H. F. Weber
Institut für Humangenetik, Biozentrum,
Am Hubland
D-97074 Würzburg
Tel 0931-888-4062
Fax 0931-888-4069
bweb@biozentrum.uni-wuerzburg.de