

medgen 2007 · 19:202–209
 DOI 10.1007/s11825-007-0019-1
 Online publiziert: 23. Mai 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

D. Gadzicki¹ · A. Meindl² · B. Schlegelberger¹

¹ Institut für Zell- und Molekularpathologie,
 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

² Universitätsfrauenklinik am Klinikum rechts der Isar, TU München, München

Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Brustkrebs ist in unserer Bevölkerung die häufigste Krebserkrankung der Frau. Jede 8.–10. Frau erkrankt im Lauf ihres Lebens an Brustkrebs, wobei die meisten Erkrankungen jenseits der Menopause auftreten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 63 Jahren.

Erbliche Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des Brustkrebses. So haben bis zu ein Viertel der an Brustkrebs Erkrankten Familienangehörige, die ebenfalls an Brustkrebs erkrankt sind. Allerdings wird die Disposition nur in 5 bis maximal 10% aller Brustkrebserkrankungen monogen, entsprechend dem autosomal-dominanten Erbgang mit einer hohen Penetranz, weitergegeben. Nur 2 Gene, *BRCA1* und *BRCA2*, folgen diesem Erbmodus und sind relativ häufig betroffen. Hier ist zu beachten, dass eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation auch über die väterliche Linie vererbt werden kann (■ **Abb. 1**). Entsprechend beinhaltet die Stammbaumanalyse immer auch eine sorgfältige Erhebung der Familienanamnese in der väterlichen Linie. Etwa die Hälfte der erblich bedingten Erkrankungen wird auf Veränderungen in diesen beiden 1994 bzw. 1995 identifizierten Genen zurückgeführt [1]. Wenn man die an der nordamerikanischen Population erhobenen Mutationsfrequenzen zugrunde legt (analoge Daten existieren für die deutsche Population noch nicht), dürfte etwa jede 80. Frau Trägerin einer *BRCA1*- und jede 150. Frau Trägerin einer *BRCA2*-Mutation sein. Nur in einem sehr kleinen Teil der monogen erblichen Brustkrebserkrankungen können Mutationen in anderen Genen, wie z. B. *P53* oder *PTEN*, identifiziert werden.

Dies impliziert, dass bei etwa der Hälfte der Familien, in denen die Brustkrebserkrankungen einem autosomal-dominanten Erbgang zu folgen scheinen, keine krankheitsverursachende Mutation in den bisher bekannten Genen nachgewiesen werden kann. Es ist nicht auszuschließen, dass in einzelnen Familien eine zufällige Akkumulation sporadisch entstandener Brustkrebserkrankungen zu beobachten ist. Möglicherweise sind aber auch bisher unbekannte Gene an der Entstehung dieser Brustkrebserkrankungen beteiligt. Heute wird aber eher davon ausgegangen, dass die meisten familiären Brustkrebserkrankungen, bei denen die Transmission keinem monogenen Erbgang zu folgen scheint und die keine Veränderungen in den bekannten *BRCA*-Genen aufweisen, polygen bedingt sind und durch das Zusammenwirken mehrerer Suszeptibilitätsallele, wie z. B. *CHEK2*, *NBS1*, *RAD50*, *ATM*, *BRIP1*, *PALB2*, mit jeweils niedriger

Penetranz induziert werden [2]. Da diese bekannten niedrig penetrannten Gene aber jeweils in nur wenigen Familien verändert sind, muss es noch mehrere weitere solcher Varianten geben, die öfters in der Population repräsentiert sind.

BRCA1 und *BRCA2* – Struktur und Funktion

Das in der Chromosomenbande 17q21.3 lokalisierte *BRCA1*-Gen besteht aus 24 Exonen, wovon 22 in eine RNA von 7,8 kb transkribiert werden. Das daraus entstehende *BRCA1*-Protein besteht aus 1863 Aminosäuren. Das in der Chromosomenbande 13q13 lokalisierte *BRCA2*-Gen besteht aus 27 Exonen, wovon 26 in eine RNA von 11,3 kb transkribiert werden. Das *BRCA2*-Protein ist deutlich größer als *BRCA1* und besteht aus 3418 Aminosäuren (■ **Abb. 2**). Über die Ringdomäne interagiert *BRCA1* als E3-Ubiquitin-

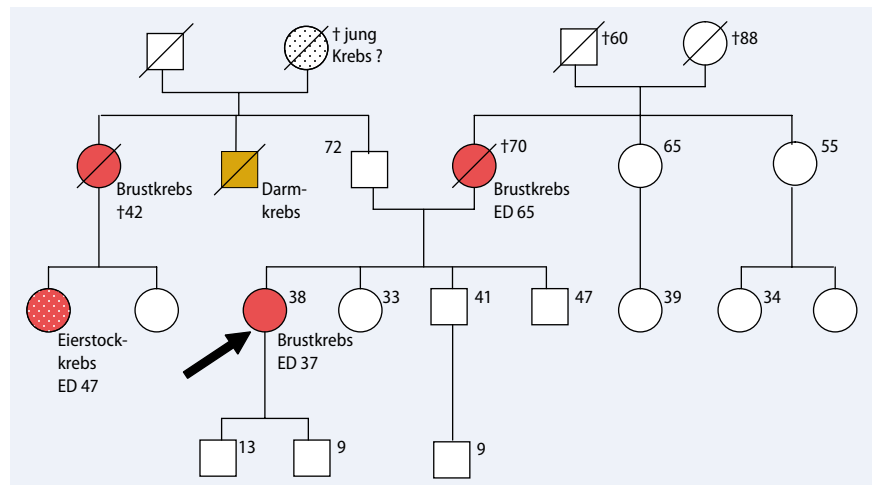


Abb. 1 ▲ Stammbaum einer Familie mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs

Ligase mit zahlreichen Proteinen, die für den Abbau im Proteosom bestimmt sind. Über definierte Domänen bindet BRCA1 an P53, Rad 51, CHEK2 und BRCA2.

BRCA1 und BRCA2 wird eine wesentliche Rolle in der zellulären Antwort auf DNA-Schäden zugeschrieben. BRCA1 ist über die zahlreichen Interaktionspartner an mehreren Signalwegen beteiligt und hat weitere Funktionen in der Zellzykluskontrolle, im „Chromatin-Remodeling“ und der Ubiquitinierung von Proteinen (■ **Abb. 3**). Neue Daten weisen darauf hin, dass BRCA1 und BRCA2 auch eine Rolle bei der Regulation der Zentrosomenreplikation und der Mitose spielen. Obwohl es schon unzählige Publikationen über die Funktion der beiden Proteine gibt und es sich um die mit am besten charakterisierten Proteine überhaupt handelt, sind noch nicht alle Funktionen vollständig aufgeklärt. Nach einem DNA-Doppelstrangbruch wird eine Signalkaskade aktiviert, die, über ATM und CHEK2 vermittelt, BRCA1 gemeinsam mit Rad51 an den Ort des Geschehens rekrutiert, damit die Reparatur mittels homologer Rekombination vollzogen werden kann. Sowohl BRCA1 als auch BRCA2 sind an der präzisen und effizienten Reparatur von DNA-Schäden mittels homologer Rekombination beteiligt und spielen somit eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der genomischen Stabilität. Bei einem Funktionsausfall dieses sog. „Proof-reading-Reparaturmechanismus“ verlagert sich die Reparatur auf andere, fehleranfälligere Systeme. In diesem Fall können Chromosomenaberrationen in der Zelle akkumulieren und dadurch die Krebsentstehung initiieren. Zellen mit defektem BRCA1 oder BRCA2 sind hypersensitiv gegenüber quervernetzenden Substanzen, sog. „crosslinking agents“, wie z. B. Cisplatin und Mitomycin C. Inwieweit sich diese Eigenschaft für eine zielgerichtete Therapie von BRCA1- und BRCA2-assoziierten Tumoren nutzen lässt, wird zurzeit in klinischen Studien geprüft.

BRCA1 ist Teil des BASC-Komplexes („BRCA1-associated genome-surveillance complex), der neben den für Chromosomenbruchsyndrome verantwortlichen Proteinen NBS1 („Nijmegen-breakage syndrome 1“), ATM (Ataxia telangiectasia), BLM (Bloom-Syndrom) auch

medgen 2007 · 19:202–209 DOI 10.1007/s11825-007-0019-1
© Springer Medizin Verlag 2007

D. Gadzicki · A. Meindl · B. Schlegelberger
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Zusammenfassung

Erbliche Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des Brustkrebses. Etwa die Hälfte der erblich bedingten Erkrankungen wird auf Veränderungen in den 1994 bzw. 1995 identifizierten Genen *BRCA1* und *BRCA2* zurückgeführt. *BRCA1* und *BRCA2* spielen eine wesentliche Rolle in der zellulären Antwort auf DNA-Schäden und sind über die zahlreiche Interaktionspartner an mehreren Signalwegen beteiligt, die u. a. die Zellzykluskontrolle, das „Chromatin-Remodeling“ und den Proteinabbau über die Ubiquitinierung steuern. Der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation hat erhebliche Implika-

tionen für das Risiko, (erneut) an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken. Die Entwicklung zielgerichteter Therapieoptionen wird es in Zukunft unentbehrlich machen, bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu wissen oder so schnell wie möglich zu ermitteln, ob eine *BRCA1/2*-Mutation vorliegt, um wirkungsvolle operative oder therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

Schlüsselwörter

Erblicher Brustkrebs ·
Erblicher Eierstockkrebs · *BRCA1* · *BRCA2* ·
Zielgerichtete Therapieoptionen

Hereditary breast and ovarian cancer

Abstract

Genetic factors play an important role in the development of breast cancer. About half of the genetically induced breast cancer cases relate to mutations in *BRCA1* and *BRCA2*, which were identified in 1994 and 1995. Both *BRCA1* and *BRCA2* are involved in DNA double-strand repair and interact with many signal transduction molecules that are involved in the regulation of cell cycle control, chromatin remodeling, and degradation of proteins via ubiquitination. The detection of a *BRCA1/2* mutation has severe implications

for the risk of disease (again) from breast and ovarian cancer. The development of targeted therapies will make it necessary in the future to know at the time of diagnosis of breast cancer whether the patient is a *BRCA1/2* mutation carrier in order to provide the most efficient treatment.

Keywords

Hereditary breast cancer ·
Hereditary ovarian cancer · *BRCA1* · *BRCA2* ·
Targeted therapy options

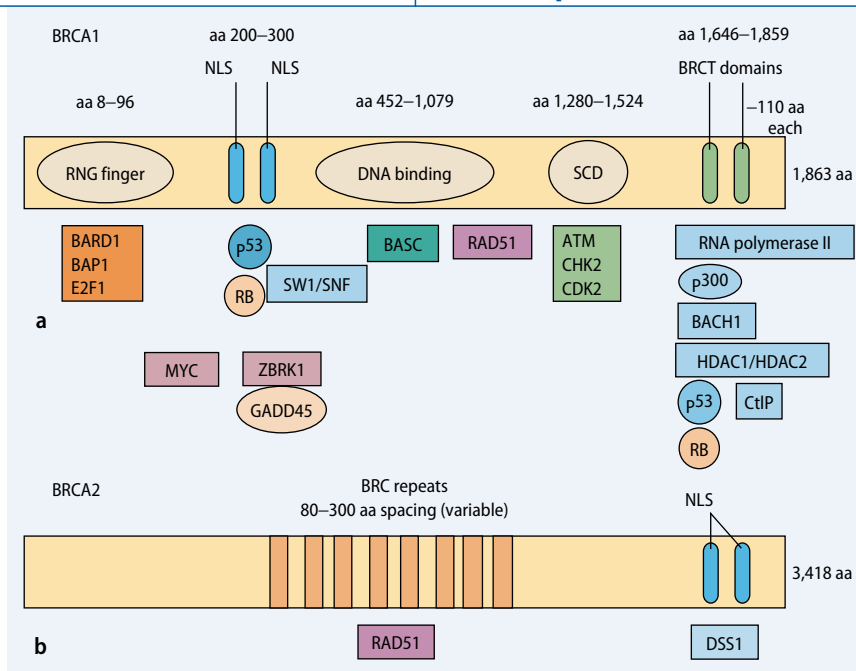


Abb. 2 ▲ Gene *BRCA1* und *BRCA2*. (Nach [1])

Rad50-MRE und die beim HNPCC („hereditary non-polyposis colon cancer“) mutierten MLH1-PMS1 und MSH2-MLH6-Komplexe beinhaltet. Über den ATM-*BRCA1/2*-Signalweg wird ein Zellzyklusarrest und – wenn die Reparatur des DNA-Schadens nicht gelingt – die Apoptose eingeleitet. Dies setzt allerdings die Funktionstüchtigkeit der Schlüsselenzyme p53 und p21 voraus. Wird in *BRCA1*- oder *BRCA2*-defizienten Zellen zusätzlich p53 oder p21 ausgeschaltet, ist auch die Checkpoint-Kontrolle inaktiviert, die Zellen proliferieren trotz der Akkumulation genetischer Schäden weiter und entarten schließlich. Tatsächlich ist in *BRCA1*- und *BRCA2*-assoziierten Tumoren TP53 sehr häufig defekt.

Über seine RING-Finger-Domäne ist *BRCA1* an das Protein BARD1 gebunden. Zusammen bilden beide einen Heterodimerkomplex, der E3-Ubiquitinligase-Aktivität aufweist. Erste Daten weisen darauf hin, dass diese Funktion die Zentrosomenreplikation reguliert. Zu den weiteren Funktionen von *BRCA1* zählen die Chromatinmodifikation sowie eine wichtige Rolle bei der Regulation der Transkription. *BRCA1* fungiert als Histondeacetylase und interagiert mit dem SW1/SNF-Komplex, der im Bereich von DNA-Strangbrüchen zu einer offenen Chromatinstruktur führt. Hinsichtlich der Tran-

skriptionsregulation existiert eine Assoziation zwischen *BRCA1* und dem Östrogen-Rezeptor- α , der u. a. östrogenvermittelt das Wachstum des Brustgewebes steuert. Ein funktionstüchtiges *BRCA1*-Protein vermag an den ER- α -Rezeptor zu binden und seine transkriptorische Aktivität zu unterdrücken.

BRCA2 wurde als Fanconi-Anämie-Gen *FANCD1* identifiziert, nachdem bialellische Keimbahnmutationen bei Patienten mit Fanconi-Anämie gefunden wurden. *BRCA2* bindet einzelsträngige DNA und erfüllt seine Aufgaben weiter abwärts von *BRCA1* in der Signalkaskade. Über die „BRC-repeat-motive“ ist die DNA-Rekombinase RAD51 an *BRCA2* gebunden. Die bisher wichtigste identifizierte Funktion von *BRCA2* scheint die Regulation der RAD51-Aktivität zu sein, dem Schlüsselenzym bei der fehlerfreien Reparatur mittels homologer Rekombination.

Bei den DNA-Reparaturgenen *BRCA1* und *BRCA2* handelt es sich um klassische Tumorsuppressorgene, und man findet in fast allen *BRCA1*- und *BRCA2*-assoziierten Tumoren gemäß der 2-Treffer-Hypothese nach Knudson eine Inaktivierung des 2. Allels. Allerdings handelt es sich bei dem „second hit“ nicht immer um LOH, vielmehr kann das 2. Allel auch durch an-

dere Mechanismen, wie z. B. Promotermethylierung, abgeschaltet werden.

BRCA1 und *BRCA2* – Mutationen und Mutationsanalysen

Bisher sind über 1500 verschiedene Mutationen in den beiden Genen *BRCA1* und *BRCA2* identifiziert worden, die sich über die gesamte kodierende Region verteilen. Obwohl nur 10 unterschiedliche Mutationen in der Hälfte aller *BRCA1*-Familien und nur 10 Mutationen in einem Drittel aller *BRCA2*-Familien auftreten („founder mutations“), ist die komplette Analyse beider Gene notwendig [3]. In Ringversuchen haben sich die komplette Sequenzierung und eine kombinierte DHPLC-Analyse mit anschließender Sequenzierung aller aberranten Fragmente als gleich zuverlässig erwiesen [4]. Andere Screeningmethoden, wie z. B. SSCP, sind dagegen nicht zu empfehlen. Die MLPA-Analyse ist eine geeignete Methode, um größere genomische Rearrangements, Deletionen oder Duplikationen ganzer Exons, auszuschließen. Während solche Rearrangements fast 10% aller Mutationen im *BRCA1*-Gen ausmachen, wurde ein solches Ereignis im *BRCA2*-Gen in 500 Familien nur 1-mal gefunden (Meindl, unveröffentlichte Ergebnisse).

Die Häufigkeit von Mutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen hängt von familiären Risikokonstellationen, aber auch von Erkrankungsalter oder Erkrankungsart ab. Nicht überraschend, werden am häufigsten Mutationen in Familien mit Auftreten von Brust- und Eierstockkrebs (bis 50%) gefunden. Gibt es in solchen Familien 2 erstgradig Verwandte, die an Eierstockkrebs erkrankt sind, kann die Mutationsfrequenz bis auf 70% ansteigen. In Familien mit 3 oder mehr an Brustkrebs erkrankten Frauen, besteht eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 40%, eine Veränderung in einem der beiden Gene zu finden. Interessanterweise sinkt die Detektionswahrscheinlichkeit auf ca. 10%, wenn in solchen Familien nur 1 Frau vor dem 50. Lebensjahr erkrankt ist.

Aber auch bei Einzelfällen kann eine Mutation in den *BRCA*-Genen vorliegen. So liegt die Wahrscheinlichkeit bei Frauen, die vor dem 35. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt sind und keine weiteren

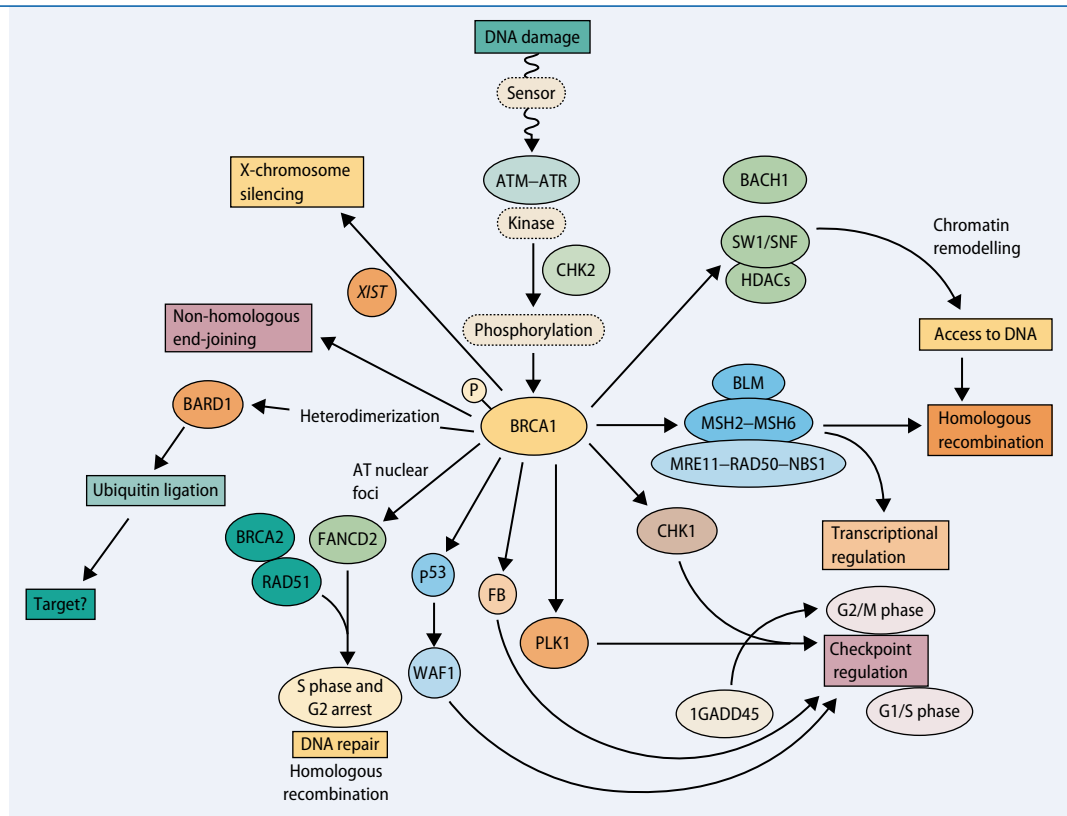


Abb. 3 ▶ Interaktionspartner und Funktion von BRCA1 und BRCA2. (Nach [1])

erkrankten Verwandten haben, immerhin bei ca. 15%, bei Frauen, die ein beidseitiges Mammakarzinom, davon eines vor dem 50. Lebensjahr haben, bei ca. 30%. Sehr geringe Detektionswahrscheinlichkeiten scheinen aber bei einzeln erkrankten Männern mit Brustkrebs (ca. 2%) und einzeln erkrankten Frauen mit Eierstockkrebs vor dem 40. Lebensjahr zu bestehen (ca. 4%) (Meindl et al., Manuskript in Vorbereitung).

Das Auftreten unterschiedlicher Tumortypen und eines unterschiedlichen Erkrankungsalters in nachgewiesenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Familien wird neben Umweltfaktoren auch auf sog. „Modifizier-Gene“ zurückgeführt. Von einem internationalen Brustkrebskonsortium (CIMBA) werden Varianten in bestimmten Genen mit differenziellem Erkrankungsalter untersucht. Bis jetzt konnten allerdings nur wenige Varianten mit einem statistisch signifikanten Wert nachgewiesen werden. Dies scheint aber durch die Einbeziehung mehrerer Tausend Probandinnen mit nachgewiesenen Mutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen erreichbar, eine Strategie die neuerdings auch bei der Identifizierung niedrig penetranter Varianten bei sporadischem Mammakarzinom ange-

wandt wird. Allerdings ist der genetische und klinische Nutzen solcher Studien bisher unklar. Das gilt nicht in gleichem Maß für die nichtgenetischen Faktoren. Orale Kontrazeptiva reduzieren deutlich das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, erhöhen aber leicht das Risiko für Brustkrebs; Mehrfachschwangerschaften bedeuten einen Schutz für *BRCA1*-, aber nicht für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen (s. auch Abschnitt hormonelle Faktoren).

BRCA1 und BRCA2 – individuelles Risiko für Mutationsträgerinnen

Frauen mit einer krankheitsassoziierten Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen haben ein lebenslanges Risiko von bis zu 80%, an Brustkrebs, und von 14–45%, an Eierstockkrebs zu erkranken (Abb. 4; [5]). In anderen Arbeiten wird das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs für Mutationsträgerinnen mit 65% für *BRCA1* und 45% für *BRCA2* und das Erkrankungsrisiko für Eierstockkrebs mit 39% für *BRCA1* und 11% für *BRCA2* angegeben. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beträgt das relative Risiko, im Lauf des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, für Mutationsträgerinnen in *BRCA1* und *BRCA2* das rund 10-

bis 15-Fache, das relative Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, ist bei Mutationsträgerinnen in *BRCA1* rund 50-fach, für Mutationsträgerinnen in *BRCA2* rund 8-fach erhöht. Die Angaben zum Wiederholungsrisiko unterscheiden sich, je nachdem, ob Familien über früh oder später erkrankte Indexpatientinnen und ob sie über Indexpatientinnen mit Brust- oder Eierstockkrebs rekrutiert wurden. Mutationsträgerinnen aus jüngeren Jahrgängen (nach 1940) haben deutlich höhere Erkrankungsrisiken als Mutationsträgerinnen aus älteren Jahrgängen (Abb. 5). Dies weist darauf hin, dass das individuelle Risiko durch exogene Faktoren deutlich beeinflusst wird.

Die *BRCA1*- und *BRCA2*-bedingten Brustkrebserkrankungen treten in der Regel vor dem 50. Lebensjahr auf, wobei das mittlere Erkrankungsalter 43 Jahre – und damit 20 Jahre vor dem mittleren Erkrankungsalter in der Allgemeinbevölkerung – beträgt. In der Gruppe der 30- bis 39-Jährigen ist für Mutationsträgerinnen in *BRCA1* das relative Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, 33-fach, und das relative Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, 49-fach erhöht. Das individuelle Erkrankungs- und Heterozygotenrisiko rich-

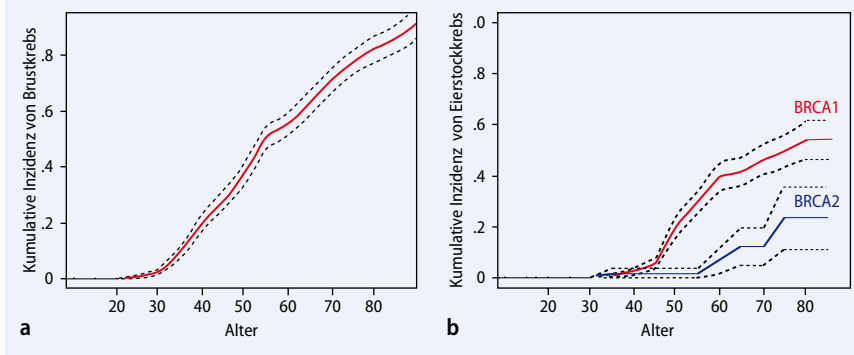


Abb. 4 ▲ Risiko für Brust- und Eierstockkrebs für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. (Nach [5])

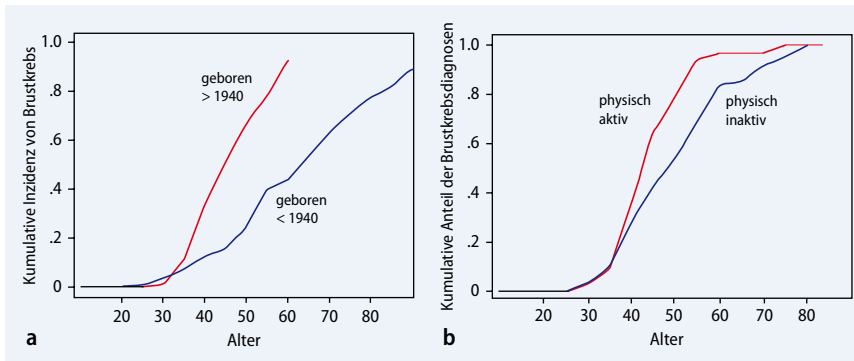


Abb. 5 ▲ Risiko für Brustkrebs für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen in Abhängigkeit vom Geburtsjahr (vor und nach 1940) und körperlicher Aktivität während der Adoleszenz. (Nach [5])

tet sich v. a. nach der Familienanamnese. Zur Berechnung der individuellen Wahrscheinlichkeit für eine *BRCA1/2*-Mutation und der Wahrscheinlichkeit, im Lauf des Lebens bzw. in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs zu erkranken, stehen verschiedene Risikokalkulationsmodelle zur Verfügung (ausführliche Diskussion s. das Kapitel Ch. Fischer, H. Bickeböller: Risikokalkulation bei erblichen Krebserkrankungen). Allerdings weisen alle zurzeit verfügbaren Modelle erhebliche Schwächen auf, sodass auf eine kompetente humangenetische Beurteilung nicht verzichtet werden kann [4].

Innerhalb des deutschen Krebshilfe-Konsortiums mit Zentren in Berlin, Köln/Bonn, Dresden, Düsseldorf, Hannover, Heidelberg, Kiel, Leipzig, München, Münster, Ulm und Würzburg wurden Familienkonstellationen herausgearbeitet, bei denen in der deutschen Bevölkerung eine Mutationswahrscheinlichkeit von mindestens 10% zu erwarten ist (Tab. 1). Nach ausführlicher interdisziplinärer tumorgenetischer Beratung entsprechend den Empfehlungen des Deutschen Krebshilfe-Konsortiums kann In-

dexpatientinnen aus Familien, die die oben genannten Kriterien erfüllen, eine Mutationsanalyse angeboten werden [6].

BRCA1- und *BRCA2*-assoziierter Brustkrebs

BRCA1-assoziierter Brustkrebs weist eine charakteristische Morphologie auf, während sich *BRCA2*-bedingter Brustkrebs nicht wesentlich vom sporadischen Brustkrebs unterscheidet. Typisch für erblichen Brustkrebs ist ein aggressives entdifferenziertes Wachstum, sodass es sich meist um G₃-Tumoren mit einem hohen Proliferationsindex (Ki67) handelt. *BRCA1*-bedingte Tumoren sind zusätzlich tripel-negativ, gekennzeichnet durch die Negativität für Östrogen-, Progesteron- und Her2/neu-Rezeptoren. Aufgrund der Expression von basalen Zytokeratinen CK5 und CK6 zeigen sie den sog. basalen Phänotyp. Zusätzlich sind lymphozytäre Infiltrationen und eine immunhistochemisch darstellbare Akkumulation von p53 aufgrund von somatischen Mutationen typisch. Für Trägerinnen einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation, die bereits an einem 1-seitigen

Mammakarzinom erkrankt sind, ist das Risiko für einen ipsilateralen Zweittumor oder ein Rezidiv mit 40% nach 10 Jahren etwa doppelt so hoch wie bei Frauen mit sporadischem Brustkrebs (Tab. 2; [7]). Das Risiko nach 10 Jahren für ein kontralaterales Zweitkarzinom der Brust beträgt 30% und das Risiko für ein Ovarialkarzinom 13%. Hier ist zu beachten, dass ein deutlich erhöhtes Risiko für Tubenkarzinome (Eileiterkrebs) besteht.

Zusätzlich zum erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs besteht ein gering erhöhtes Risiko für andere Krebserkrankungen, z. B. für Bauchspeicheldrüsenkrebs, Darmkrebs, Gebärmutterkrebs und Melanome. Welches Risiko für die Männer besteht, die die veränderte Erbanlage tragen, lässt sich heute noch nicht mit Sicherheit sagen, man nimmt aber ein deutlich erhöhtes Risiko für Brustkrebs, v. a. bei Männern mit einer *BRCA2*-Mutation, und ein gering erhöhtes Risiko für Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs an. Bis heute konnte nicht geklärt werden, warum Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* zu einem Entartungsrisiko insbesondere in den frauenspezifischen hormonsensiblen Organen Brust und Eierstock führen. Es wird aber angenommen, dass die monatlich induzierten Teilungs- oder Aktivierungsprozesse in diesen Organen die Empfindlichkeit in den Zellen erhöhen und es dadurch eher zum Verlust der zweiten, d. h. schützenden Kopie kommt. Hinsichtlich der Krebsentstehung in Organen wie Bauchspeicheldrüse oder Haut wird eine defiziente Abwehr von exogenem oxidativem Stress bei Mutationsträgern angenommen.

Klinisches Management

Im Rahmen der Brustkrebsprävention stehen den Frauen mit einem erhöhtem Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, 2 alternative Optionen zur Verfügung:

- entweder ein intensiviertes Früherkennungsprogramm wahrzunehmen
- oder prophylaktische Operationen durchführen zu lassen.

Intensiviertes Früherkennungsprogramm

Das intensivierte Früherkennungsprogramm wird allen Frauen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation oder einer positiven Familienanamnese empfohlen, die rechnerisch, nach Cyrillic 2.1, ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken (lebenslanges Erkrankungsrisiko >30% oder Heterozygotenrisiko >20%). Innerhalb des Deutschen Krebshilfe-Konsortiums (<http://www.krebshilfe.de/brustkrebszentren.html>) übernehmen die Krankenkassen die Kosten für das intensivierte Früherkennungsprogramm (■ Tab. 3). Aufgrund des jungen Erkrankungsalters bei erblich bedingtem Brustkrebs können die Früherkennungsuntersuchungen bereits ab dem 25. Lebensjahr beginnen. Da die Mammographie aufgrund der hohen Parenchymdichte bei jungen Frauen eine hohe Fehlerrate zeigt und des Weiteren erbliche Brustkrebstumoren in den gängigen Screeningverfahren wie der Mammographie und der Mammasonographie Merkmale aufweisen, die eine gutartige Veränderung vortäuschen, wurde die Kernspintomographie als zusätzliches Verfahren in der Diagnostik des erblichen Brustkrebses etabliert. In mehreren prospektiven Studien wurde belegt, dass unter Einsatz dieses bildgebenden Verfahrens die Tumoren in einem deutlich früheren Stadium entdeckt werden [3]. Inwieweit sich dies auf das Gesamtüberleben auswirkt, bleibt abzuwarten. Frauen mit moderat erhöhtem Risiko wird diese teure Untersuchung nicht angeboten; hier reicht es auch aus, mit den Mammographien ab dem 40. Lebensjahr zu beginnen. Da evidenzbasierte Daten für den Nutzen der vaginalen Sonographie und des Tumormarkers CA125 bislang fehlen, werden diese Untersuchungen nicht mehr im Rahmen des intensivierten Früherkennungsprogramms empfohlen.

Hinsichtlich der im jungen Lebensalter beginnenden jährlichen Mammographien konnte die Befürchtung, dass die kumulative Strahlendosis, speziell für Mutationsträgerinnen mit einem Defekt in der DNA-Reparatur, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko darstellt, an einem großen Kollektiv zunächst zwar

Tab. 1 Familienkonstellationen, bei denen in der deutschen Bevölkerung eine Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 10% zu erwarten ist

Familienkonstellation	Alter
2 an Brustkrebs Erkrankte	1 Erkrankte unter 51 Jahren
3 oder mehr an Brustkrebs Erkrankte	Unabhängig vom Alter
1 an Brustkrebs Erkrankte	Unter 31 Jahren
Mann mit Brustkrebs	Unabhängig vom Alter
Mindestens 1 an Brustkrebs und 1 an Eierstockkrebs Erkrankte	Unabhängig vom Alter
2 oder mehr an Eierstockkrebs Erkrankte	Unabhängig vom Alter
3 oder mehr an Brustkrebs Erkrankte	2 Erkrankte unter 51 Jahre
2 an Brustkrebs Erkrankte	Beide unter 50 Jahren
1 an bilateralem Brustkrebs Erkrankte	Unter 40 Jahren

Größere Deletionen sind nicht berücksichtigt; sie treten in etwa 3–5% der Familien auf, in denen keine BRCA1/2-Mutation nachgewiesen wurde (erarbeitet nach den Empfehlungen des Deutschen Krebshilfe-Konsortiums).

Tab. 2 Risiko für 2. Brustkrebserkrankung für bereits an Brustkrebs erkrankte Trägerinnen einer *BRCA1/2*-Mutation und für Frauen mit sporadischem Brustkrebs. (Nach [7])

Auftreten der 2. Brustkrebserkrankung	<i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerin (%)	Sporadisch (%)
<i>Ipsilateral</i>		
Nach 5 Jahren	22	15
Nach 10 Jahren	41	19
<i>Kontralateral</i>		
Nach 5 Jahren	22	4
Nach 10 Jahren	31	7

Tab. 3 Früherkennungsprogramm für Frauen mit einem deutlich erhöhten Risiko für Brustkrebs, erarbeitet nach den Empfehlungen des Deutschen Krebshilfe-Konsortiums

Häufigkeit	Untersuchung
1-mal im Monat	Selbstabtastung der Brust
Alle 6 Monate	Tastuntersuchung der Brust
Alle 6 Monate	Ultraschalluntersuchung der Brust (Schallkopf mindestens 7,5 MHz)
Alle 12 Monate	Mammographie (ab 30 Jahre)
Alle 12 Monate	Kernspintomographie der Brust (bis 55 Jahre)

nicht bestätigt, jedoch konnte inzwischen gezeigt werden, dass insbesondere eine Strahlenexposition der Brustgegend vor dem 20. Lebensjahr mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht. Differenzierte Aussagen bezüglich des Erkrankungsrisikos für die kontralaterale Brust, das von der Strahlentherapie ausgeht, bleiben abzuwarten.

Prophylaktische Operationen

Als weitere präventive Optionen stehen, insbesondere den Frauen mit nachgewiesener *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation, die prophylaktische Entfernung der Brust (Mastektomie) und die prophylaktische Entfernung der Eierstöcke (Oophorektomie) zur Verfügung. Die beid-

seitige komplette subkutane Mastektomie unter Mitnahme der Pektoralisfaszie und des Mamillen-Areola-Komplexes vermag das Risiko für Brustkrebs um >97% zu senken [8]. Die prophylaktische Oophorektomie, die gemäß den Empfehlungen erst nach abgeschlossenem Kinderwunsch und unter Mitentfernung der Eileiter durchgeführt werden sollte, senkt das Risiko für Eierstockkrebs um 95% (das Restrisiko entsteht durch primäre Peritonealkarzinome) und zusätzlich das Risiko für Brustkrebs um etwa die Hälfte (■ Abb. 6). Eine im Anschluss durchgeführte kurzfristige Hormonersatztherapie hat keinen Einfluss auf diese Risikoreduktion. In Familien mit erblichem Brustkrebs, in denen kein Eierstockkrebs auftrat und in denen keine *BRCA1/2*-Muta-

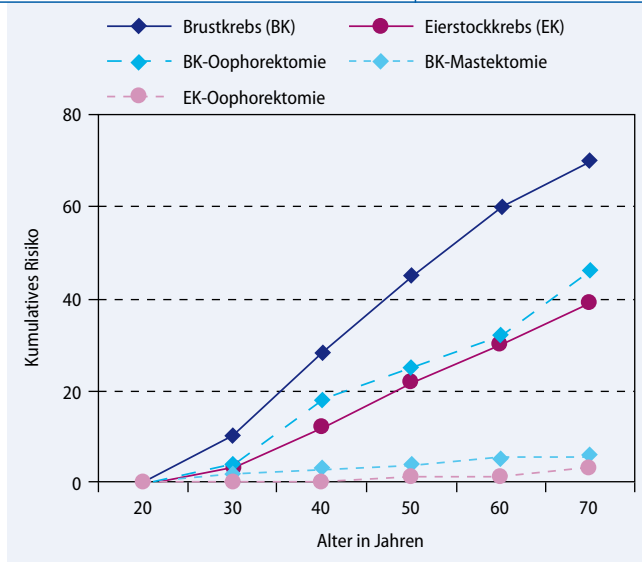


Abb. 6 Risikoreduktion für Brust- und Eierstockkrebs durch prophylaktische Mastektomie und Oophorektomie bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. (Nach [8])

tion identifiziert wurde, ist das Risiko für Eierstockkrebs nicht erhöht. Daher ist in dieser Situation größte Zurückhaltung bei prophylaktischen Oophorektomien geboten (Schmutzler, persönliche Mitteilung). Die Auswirkung prophylaktischer Operationen auf das Gesamtüberleben bleibt abzuwarten.

Chemoprävention

Erste Daten zur Chemoprävention zeigen zwar aufgrund der bisher geringen Fallzahlen keine Signifikanz, allerdings scheinen sich die beiden Östrogenrezeptorantagonisten Tamoxifen und Raloxifen als geeignete Substanzen in der sekundären und auch primären Brustkrebsprävention herauszukristallisieren. Bei an unilateralem Brustkrebs erkrankten Mutationsträgerinnen konnte durch die 2-jährige Einnahme von Tamoxifen das Risiko für eine kontralaterale Erkrankung um 50% gesenkt werden. Neue Daten zeigen, dass im Tiermodell das Auftreten von *BRCA1*-assoziiertem Brustkrebs durch die Gabe von Progesteronantagonisten verhindert werden kann [9]. Inwieweit diese Ergebnisse auf die Situation beim Menschen übertragbar sind, bleibt zu prüfen.

Hormonelle Faktoren

Hinsichtlich der Rolle von oralen Kontrazeptiva gibt es zum Teil widersprüchliche Daten. In Bezug auf Eierstockkrebs scheint die Einnahme oraler Kontrazeptiva bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträ-

gerinnen, wie bereits aus der Normalbevölkerung bekannt, das Risiko zu erkranken um etwa die Hälfte zu senken. Das Brustkrebsrisiko scheint von der Einnahme moderner Präparate nicht beeinflusst zu werden. Es zeigte sich lediglich eine leichte Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen nach Einnahme von oralen Kontrazeptiva vor 1975. Diese Risikoerhöhung wird auf die hohe Östrogen dosis der damals üblichen Präparate zurückgeführt.

Der Einfluss einer Schwangerschaft auf das Brustkrebsrisiko bei Mutationsträgerinnen wurde bisher in zahlreichen Studien untersucht und kontrovers diskutiert. Die hierzu kürzlich veröffentlichte Studie, in der Daten von 853 an Brustkrebs erkrankten Mutationsträgerinnen ausgewertet wurden, geht von einem protektiven Einfluss von Schwangerschaften aus, allerdings macht sich dieser erst bemerkbar, sobald das 40. Lebensjahr erreicht ist. Bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen haben eher Erstgeburten nach dem 30. Lebensjahr einen schützenden Effekt, während es bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen die Erstgeburten vor dem 20. Lebensjahr sind. Stillzeiten von über 1 Jahr führen bei *BRCA1*-, jedoch nicht bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen zu einer signifikanten Reduktion des Brustkrebsrisikos.

Exogene Faktoren

Die Beobachtung, dass das Erkrankungsalter betroffener Frauen aus Familien mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation

von Generation zu Generation weiter abnimmt, impliziert die Annahme, dass exogene, nichtgenetische Faktoren das erbliche Risiko modifizieren. Bisher konnten lediglich 2 solcher Faktoren identifiziert werden. Sportliche Aktivität und das Halten eines „gesunden“ Körpergewichts während der Adoleszenz gehen bei Mutationsträgerinnen mit einem signifikant späteren Auftreten der Brustkrebskrankung einher (Abb. 5)

Zielgerichtete Therapien

Bisher werden Frauen mit erblich bedingtem Brustkrebs, die einer Chemotherapie bedürfen, nach den gängigen Therapieschemata für sporadischen Brustkrebs behandelt. In den letzten Jahren häuften sich jedoch Daten aus Zellkulturexperimenten und aus Mausmodellen, dass die funktionelle Inaktivierung von *BRCA1* oder *BRCA2* das Ansprechen auf verschiedene Chemotherapeutika beeinflusst. Da *BRCA1* und *BRCA2* wesentlich an der fehlerfreien DNA-Reparatur mittels homologer Rekombination beteiligt sind, weisen *BRCA1*- oder *BRCA2*-defiziente Tumoren eine verstärkte Sensitivität gegenüber DNA-quervernetzenden Platinderivaten (Cisplatin, Carboplatin) oder Mitomycin C auf. Dagegen ist eine intakte *BRCA1*-Funktion für die Wirkung von Taxanen notwendig, sodass *BRCA1*-defiziente Tumoren relativ chemoresistent gegenüber dieser Wirkstoffgruppe sind. Schließlich konnte 2005 gezeigt werden, dass Poly(ADP-Ribose)Polymerase-1- (PARP-1-)Inhibitoren in *BRCA1*- und *BRCA2*-defizienten Zellen zu einer deutlich erhöhten chromosomalen Instabilität und einem Zellzyklusarrest in der G₂-Phase mit anschließender Apoptose führen, während sich in *BRCA*-heterozygoten Zellen kein Effekt zeigt [10]. Bei PARP-1 handelt es sich um das Schlüsselenzym des Reparaturmechanismus von Einzelstrangbrüchen. Bleibt ein Einzelstrangbruch aufgrund des ausgeschalteten Reparaturenzyms bestehen, wird im Rahmen der Zellteilung unter der Bildung der Replikationsgabel aus dem Einzelstrangbruch ein Doppelstrangbruch. Da in *BRCA*-defizienten Zellen die Doppelstrangreparatur ebenfalls nicht funktionstüchtig ist, erfolgt keine Korrektur des

DNA-Schadens, und es kommt stattdessen zur Apoptose. PARP-1-Inhibitoren bieten ein sicheres therapeutisches Vorgehen, da sie selektiv auf BRCA-defiziente Zellen, somit ausschließlich auf die Tumorzellen der sonst heterozygoten Mutationsträgerinnen, wirken. Inzwischen sind die ersten klinischen Studien angelaufen, in denen die Effizienz der aufgeführten zielgerichteten Substanzen untersucht wird.

Ausblick

Die weitere Entwicklung und Etablierung der vielversprechenden zielgerichteten Therapieoptionen werden es in Zukunft unentbehrlich machen, bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu wissen oder so schnell wie möglich zu ermitteln, ob eine *BRCA1/2*-Mutation vorliegt, um wirkungsvolle operative oder therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Schlegelberger
 Institut für Zell- und Molekularpathologie,
 Medizinische Hochschule Hannover,
 Carl Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
 Schlegelberger.Brigitte@mh-hannover.de

Danksagung. Unterstützt durch die Deutsche Krebs-hilfe.

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Narod SA, Foulkes WD (2004) BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nature Rev Cancer* 4: 665–676
2. Walsh T, King M-C (2007) Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell* 11: 103–105
3. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (2002) Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer* 97: 472–480
4. Gerhardus A, Schleberger H, Schlegelberger B, Schwartz FW (2005) BRCA – Erblicher Brust- und Eierstockkrebs. Beratung, Testverfahren. Kosten. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
5. King M-C, Marks J, Mandell J for The New York Breast Cancer Study Group (2003) Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302: 643–646

6. Schmutzler R, Schlegelberger B, Meindl A et al. (2003) Beratung, Genetische Testung und Prävention von Frauen mit einer familiären Belastung für das Mamma- und Ovarialkarzinom. *Medgen* 15: 385–395
7. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ et al. (2002) Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 359: 1471–1477
8. Domchek SM, Weber BL (2006) Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Oncogene* 25: 5825–5831
9. Poole AJ, Ying L, Kim Y et al. (2006) Prevention of BRCA1-mediated mammary tumorigenesis in mice by a progesterone antagonist. *Science* 314: 1467–1470
10. Farmer H, McCabe N, Lord C et al. (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434: 917–921

Fragiles X-Ausschreiben – Förderpreis

Die Interessengemeinschaft Fragiles-X e.V. stiftet für das Jahr 2008 erneut einen Förderpreis, mit dem Ziel, die Lebensbedingungen der vom Fragilen-X Syndrom Betroffenen und Ihrer Angehörigen zu verbessern.

Mit diesem Preis in Höhe von 3000 € sollen Leistungen aus allen wissenschaftlichen Gebieten und der Praxis ausgezeichnet werden, die dazu beitragen, das Wissen über das Fragile-X Syndrom zu mehren, vor allem für neue Ansätze bei Therapien und pädagogischen Konzepten sowie berufliche Perspektiven, aber auch Grundlagenforschung und neue diagnostische Methoden.

Die genauen Ausschreibungsunterlagen erhalten Sie unter der Vereinsadresse bei

Interessengemeinschaft Fragiles-X e.V.,
 Elsbet Lamp, Goethering 42,
 24576 Bad Bramstedt
 oder im Internet unter
www.frax.de/deutsch/fp/

Elsbet Lamp (Bad Bramstedt)