

## Genetik

# Genetische Diagnostik für die Betreuung von Patientinnen mit Brustkrebs: BRCA and beyond

Silvia Miranda Azzarello-Burri, Dunja Niedrist, Anita Rauch

Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich

## Ein Gen, verschiedene Krebserkrankungen

Seit dem 1. Januar 2015 ist die Hochdurchsatzsequenzierung in der Analysenliste aufgeführt. Damit ist es nun möglich, kostengünstig, in vernünftiger Zeit und unter dem Schutz des *Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)* diagnostische molekulargenetische Analysen von gleichzeitig mehreren möglicherweise ursächlichen Genen durchzuführen. Dies ermöglicht aktuell eine erweiterte genetische Diagnostik bei Verdacht auf hereditäre Tumorerkrankungen.

Krebs entsteht in jedem Fall durch genetische Veränderungen. Bei dem sporadischen oder nicht vererbten Krebs entstehen die genetischen Veränderungen (in Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen) im Verlaufe des Lebens im Rahmen der Zellteilungen und beeinflusst durch ungünstige Umweltfaktoren. Beim vererbten Krebs ist eine Genveränderung meist in einem Tumorsuppressorgen bereits von Geburt an vorhanden (Keimzellmutation). Es kommt dann im Verlauf relativ leicht zu einer zweiten Genveränderung in dem entsprechenden Gen, so dass die Krebsentstehung angestossen wird. Somit kommt es im Rahmen des vererbten Krebses häufig zum Auftreten des Karzinoms in jüngerem Alter oder zu multiplen Primärtumoren oder es gibt in der Familie mehrere an Krebs Erkrankte. Auch wenn wie oben beschrieben eine einzige Genveränderung zur Tumorprädisposition genügt, braucht es zur weiteren Tumorprogression mit Invasion und Metastasierung immer multiple genetische Veränderungen (wie epigenetische Veränderungen, Stabilisierung der Telomere, Tumor-spezifische Angiogenese und genetische Mechanismen zur Therapieresistenz).

Unter den häufigsten Krebsarten in der Schweiz steht an erster Stelle das Prostatakarzinom, an zweiter Stelle der Brustkrebs und an dritter Stelle Dickdarmkrebs. Krebs ist generell eine häufige Erkrankung, jedoch liegt bei ca. 1–3% der Bevölkerung ein erhöhtes Karzinomrisiko durch eine Mutation in einem bekannten Gen vor. Diese Personen mit erhöhtem Risiko zu erkennen

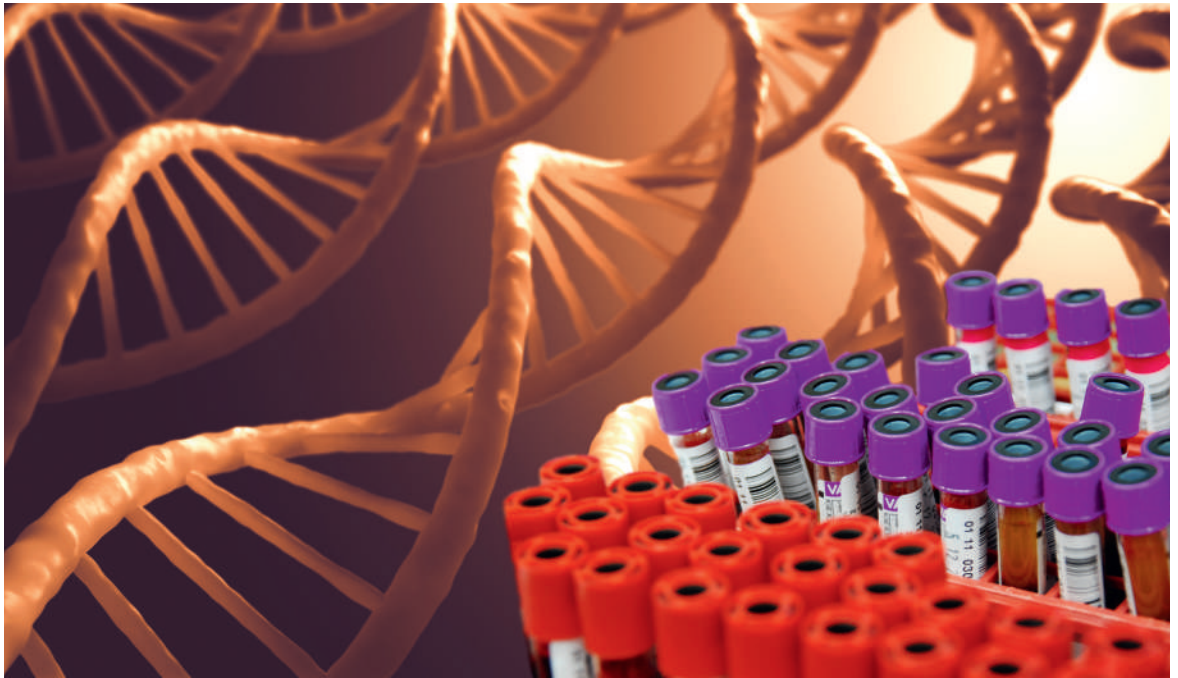
gehört zu unseren ärztlichen Aufgaben. Eine positive Familienanamnese kann ein Hinweis sein, jedoch können Keimzellmutationen bei unauffälliger Familienanamnese auch neu entstanden sein (Mutationen in Krebsrisiko-Genen werden in der Regel mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an die nächste Generation weiter vererbt). Es gilt auch zu beachten, dass ein Gen mit verschiedenen Krebserkrankungen assoziiert sein kann, so können zum Beispiel BRCA1-Mutationen zu einem erhöhten Risiko für Mamma-, Ovarial-, aber auch Prostata- oder Pankreaskarzinom führen. Das häufigste Thema in unserer genetischen Tumorsprechstunde ist der Brustkrebs. Die beiden hauptsächlichen Gene, die mit familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom assoziiert sind, sind die BRCA1- und BRCA2/FANCD1-Gene (weltweit wird eine Mutations-Trägerfrequenz von ca. 1:400 angenommen; Brustkrebsrisiko bei Mutationsträgerinnen von bis ca. 85%). Zusätzlich gibt es weitere Gene, in denen Mutationen zu einem stark erhöhten (u.a. TP53, PTEN, CDH1 und STK11) oder moderaten (u.a. CHEK2, PALB2/FANCN, ATM, NBN, RAD51C/FANCO, RAD51D) Lebenszeitrisko für Brustkrebs führen. Mutationen in diesen Genen sind relativ selten, wurden bei relativ unselektierten Studien insgesamt aber bei ca. 4% der Betroffenen gefunden.

## Li-Fraumeni-Syndrom (TP53-Mutation)

Bei dem Li-Fraumeni-Syndrom (TP53-Mutation) besteht ein Brustkrebsrisiko von ca. 80–90%, insbesondere auch bereits schon vor dem Alter von 30 Jahren. Zusätzlich können multiple Primärtumoren oft schon in jungem Alter auftreten, wie Weichteilsarkome, Osteosarkome, Gehirntumoren, adrenokortikale Karzinome, Leukämien, Kolonkarzinome etc. Aufgrund einer beobachteten Strahlensensitivität mit dem Risiko für induzierte Zweittumoren im Rahmen eines Li-Fraumeni-Syndroms wird therapeutisch eher zu einer Mastektomie als zu einer brusterhaltenden Operation



Silvia Miranda  
Azzarello-Burri



Die genetische Diagnostik mittels Hochdurchsatzsequenzierung bekannter Krebsgene wird anhand einer EDTA-Blutprobe durchgeführt. Je nach detektierter Mutation werden entsprechende individuelle Therapie- und Überwachungs-Empfehlungen abgegeben.

geraten. Als Screening werden jährliche MRI-Untersuchungen und halbjährliche klinische Untersuchungen der Brust ab dem Alter von 20–25 Jahren empfohlen. Mammographien sind aufgrund der Strahlenexposition und limitierten Sensitivität umstritten.

### Cowden-Syndrom (PTEN-Mutation)

Beim Cowden-Syndrom (PTEN-Mutation) besteht ebenfalls ein Lebenszeitrisiko für Brustkrebs von, je nach Literatur, bis ca. 85%. Dieses Syndrom ist ein illustratives Beispiel dafür, dass nicht nur die Stammbaumanalyse, sondern auch gewisse Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung richtungsweisend sein können. Klinisch typische Befunde bei PTEN-Mutation sind Makrozephalie, Hautbefunde (Trichilemmome, papillomatöse Papeln, Lipome, Freckling im Bereich des Penis), und es besteht neben dem Brustkrebsrisiko auch ein erhöhtes Risiko für weitere Tumoren, vor allem Schilddrüsentumoren bereits im Kindesalter und Endometriumkarzinom. Die Verdachtsdiagnose sollte bei Patienten mit Makrozephalie in Zusammenhang mit Autismus oder Entwicklungsverzögerung, den oben genannten dermatologischen Befunden, vaskulären Auffälligkeiten wie arteriovenöse Malformationen oder Hämangiome oder gastrointestinalen Polypen immer gestellt werden. Die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen beim Cowden-Syndrom sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1:** Vorsorgeuntersuchungen, die bei vorliegendem Cowden-Syndrom empfohlen werden.

- Jährlicher Schilddrüsenultraschall
- Klinische Untersuchung mit Hautuntersuchung bei Kindern unter 18 Jahren und Erwachsenen
- Monatliche Tastuntersuchungen der Brust und jährliches Screening mit Mammographie oder MRI
- Transvaginaler Ultraschall oder Endometriumbiopsie bei Frauen ab 30 Jahren
- Kolonoskopie ab 35 Jahren je nach vorhandenen Polypen
- Alle zwei Jahre Bildgebung der Nieren (CT oder MRI) ab 40 Jahren.

Je nach Familienanamnese sollte das Screening fünf bis zehn Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie beginnen.

### Hereditäres diffuses Magenkarzinom (CDH1-Mutation)

Bei einer CDH1-Mutation, verantwortlich für das hereditäre diffuse Magenkarzinom, besteht ein Risiko für lobulären Brustkrebs von ca. 40–60%. Bei dem damit assoziierten Magenkarzinom handelt es sich um ein wenig differenziertes Adenokarzinom der Magenwand mit typischen Siegelringzellen, das meist vor dem Alter von 40 Jahren auftritt. Es wird eine entsprechende endoskopische und biopsische Überwachung empfohlen, falls keine prophylaktische Gastrektomie durchgeführt worden ist. Ebenfalls sollte ein Brustkrebs-Screening mit monatlicher Selbstuntersuchung und

klinischer Untersuchung durch den Arzt alle sechs Monate durchgeführt werden. In Betracht gezogen werden sollen MRI-Untersuchungen, die zur Detektion des lobulären Brustkrebses eher sensitiver scheinen als die Mammographie.

### Peutz-Jeghers-Syndrom (STK11-Mutation)

Beim Peutz-Jeghers-Syndrom (STK11-Mutation) besteht ebenfalls ein Brustkrebsrisiko von ca. 50%. Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist charakterisiert durch die Assoziation von gastrointestinalen Polypen, mukokutaner Pigmentation (dunkle Maculae um den Mund, Augen, Nase, perianal und der Mundschleimhaut) und erhöhtem Risiko für verschiedene Tumoren von Dickdarm, Magen, Pankreas, Brust, Ovar und Cervix. Entsprechend existiert für das Peutz-Jeghers-Syndrom ein breites Screening-Programm.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Tumordispositionserkrankungen gibt es weitere bisher bekannte moderat penetrante Brustkrebsgene wie CHEK2, PALB2/FANCN, ATM, NBN, RAD51C/FANCO, RAD51D. Verschiedene dieser Gene (ATM, NBN, Fanconi-Anämie-Gene) sind rezessiv mit Syndromen und dominant mit Brustkrebs assoziiert. Diesbezüglich ist vor allem auch bei Kinderwunsch eine genetische Beratung von Wichtigkeit. Weiter gilt zu beachten, dass auch für Brustkrebs-erkrankungen mit detektierten Mutationen in einem dieser Gene verschiedene Therapie- oder Überwa-

chungsempfehlungen abgeleitet werden können. Zum Beispiel zeigen Patienten mit einem Ataxie-Teleangi-ektasie-Syndrom (durch autosomal-rezessiv vererbte ATM-Mutationen) eine erhöhte Strahlensensitivität, die ebenfalls bei heterozygoten ATM-Mutations-Trägern diskutiert wird.

### Fazit

Diese kurze Übersicht zur hereditären Brustkrebserkrankung soll illustrieren, wie wichtig es ist, Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko zu identifizieren und den Betroffenen, falls gewünscht, eine genetische Testung anzubieten, um den Patienten und auch deren Verwandten die bestmögliche individuelle Betreuung zu bieten. Ein Schritt Richtung personalisierter Medizin!

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

- Chung DC, Haber DA. Principles of Clinical Cancer Genetics. Springer 2010.
- GeneReviews® [Internet] Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. Editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2015.
- Krebsliga Schweiz, www.krebsliga.ch.
- Meindl A. et al. (2015) Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses: Paneldiagnostik-Möglichkeiten und Grenzen. Medizinische Genetik 2:202–10.
- Tung N. et al. (2015) Frequency of Mutations in Individuals With Breast Cancer Referred for BRCA1 and BRCA2 Testing Using Next-Generation Sequencing With a 25-Gene Panel. Cancer 121:25–33.

Korrespondenz:  
 Dr. med. Silvia Miranda  
 Azzarello-Burri  
 Fachärztin für Medizinische  
 Genetik FMH  
 Institut für Medizinische  
 Genetik  
 Universität Zürich  
 Wägistrasse 12  
 CH-8952 Schlieren  
 azzarello-burri[at]  
 medgen.uzh.ch

**Empfohlene Literatur / Références recommandées**

- Chung DC, Haber DA. Principles of Clinical Cancer Genetics. Springer 2010
- GeneReviews® [Internet] Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2015
- Krebsliga Schweiz, [www.krebsliga.ch](http://www.krebsliga.ch)
- Meindl A. et al. (2015) Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses: Paneldiagnostik-Möglichkeiten und Grenzen. Medizinische Genetik 2:202–10
- Tung N. et. al. (2015) Frequency of Mutations in Individuals With Breast Cancer Referred for BRCA1 and BRCA2 Testing Using Next-Generation Sequencing With a 25-Gene Panel. Cancer 121:25–33