

Genetische Beratung und Diagnostik bei familiärem Brustkrebs

Mittwochskolloquium zum Thema:

„Management des erblichen Mammakarzinoms“

Universitätsfrauenklinik Freiburg

17. Januar 2007

Gerhard Wolff, Freiburg

Institut für Humangenetik der Universität,

Psychotherapeutische Praxis (www.prof-wolff.de)

Risikofaktoren für eine Brustkrebsserkrankung

- hoher sozioökonomischer Status
- hohes Alter bei der ersten Geburt
- niedrige Geburtenzahl
- geringe Stillfrequenz
- frühe Menarche
- späte Menopause
- Brustoperationen in der Vorgeschichte
- Adipositas
- Alkoholkonsum
- fettreiche, faserarme Ernährung
- höheres Lebensalter
- **familiäres Vorkommen**

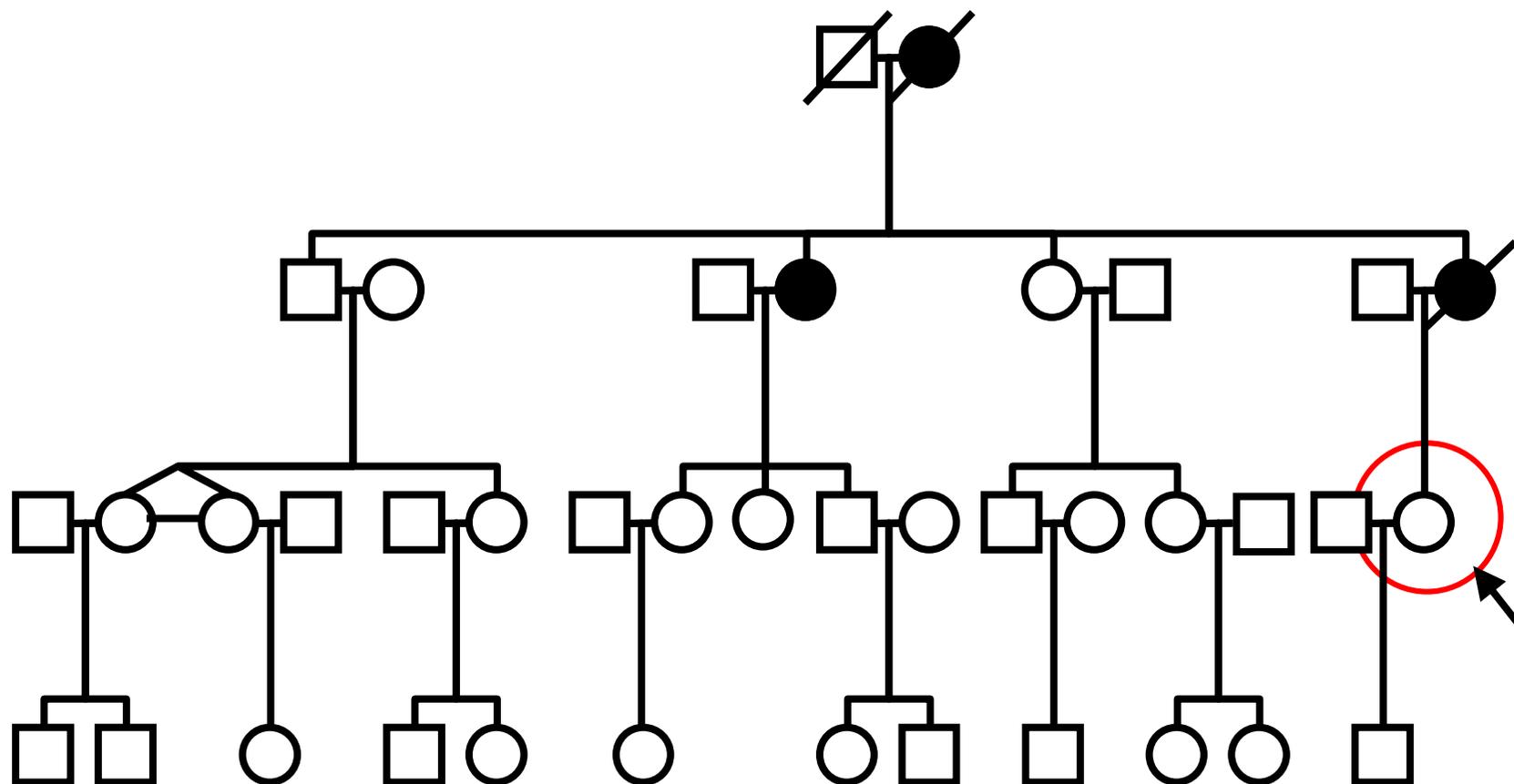
Anteil monogen erblicher Formen an allen Brust- und Eierstockkrebskrankungen

- Monogen bedingt (dominantes Gen)
 - ca. 5% alle Krankheitsfälle
- *BRCA1*- und *BRCA2*-related
 - ca. 40% aller familiären, monogen bedingten Fälle
 - ca. 20% aller familiären Fälle
- Abhängigkeit der Rate entdeckter Mutationen von der Eigen- und Familienanamnese
- Sensitivität der Sequenzierung ca. 80 – 85%

Für Brustkrebs disponierende genetisch bedingte Erkrankungen

Krankheit	Klinik	Gen (Ort)	Genetik
Li-Fraumeni-Syndrom	Sarkome, Hirn- Brusttumoren	<i>TP53</i>	AD
Cowden Disease	Hamartome Haut, Mundhöhle, Brust Schilddrüse		AD
Muir-Torre-Syndrom	Verdauungsorgane, Haut, Brust Urogenitaltrakt	<i>MSH2, MLH1</i>	AD
Peutz-Jeghers-Syndrom	Melaninablagerung, Polypen, Brust-, Uterus-, Ovarial-, Testes-, Darmtumoren	<i>STK11</i>	AD
Ataxia teleangiectasia	zerebelläre Ataxie, Strahlenempfindlichkeit, Krebserkrankungen	<i>ATM</i>	AR (AD)
Familiärer Brust- und Ovarialkrebs	Brustkrebs, Ovarialkrebs	<i>BRCA1, BRCA2</i>	AD

Beratung bei familiärem Brustkrebs



Kriterien für die Beurteilung des Brustkrebsrisikos

- Familiarität
- Alter bei der Ersterkrankung
- Fokalität
- Krebs anderer Organe

Häufigkeit einer *BRCA1* – oder *BRCA2* – Mutation in Abhängigkeit von der Eigen- und Familienanamnese

(Frank et al. (2002) J Clin Oncol 20:1480-1490)

Patientin	Familienanamnese					
	0 BK < 50 0 OK	1 BK < 50	>1 BK < 50	0 BK < 50 1 OK	0 BK < 50 >1 OK	BK < 50 + OK
kein BK/OK	3,9	4,4	11	3,9	8,5	16,4
BK > 50	2,3	11,2	10,2	4,3	5,6	21,8
BK < 50	9,5	18,4	36,3	17,5	16,7	47,2
OK	6,5	34,1	42,3	27,7	42,9	53,5
BK > 50, + OK	18,5	11	36,4	17	33	50
BK < 50, + OK	20	50	80	56	100	72,2

Häufigkeit einer *BRCA1* – oder *BRCA2* – Mutation in Abhängigkeit von der Eigen- und Familienanamnese

(Frank et al. (2002) J Clin Oncol 20:1480-1490)

Probandin	Familienanamnese					
	0 BK < 50 0 OK	1 BK < 50	>1 BK < 50	0 BK < 50 1 OK	0 BK < 50 >1 OK	BK < 50 + OK
BK > 50	2,3	11,2	10,2	4,3	5,6	21,8
BK 40 – 49	5,6	10,7	23,8	13	12	39
BK < 40	13,2	29,7	50,7	24,1	23,5	56,3
OK > 50	6,7	32	60	17	40	54,3
OK < 50	6,9	40	33,3	42,9	46,2	55,9

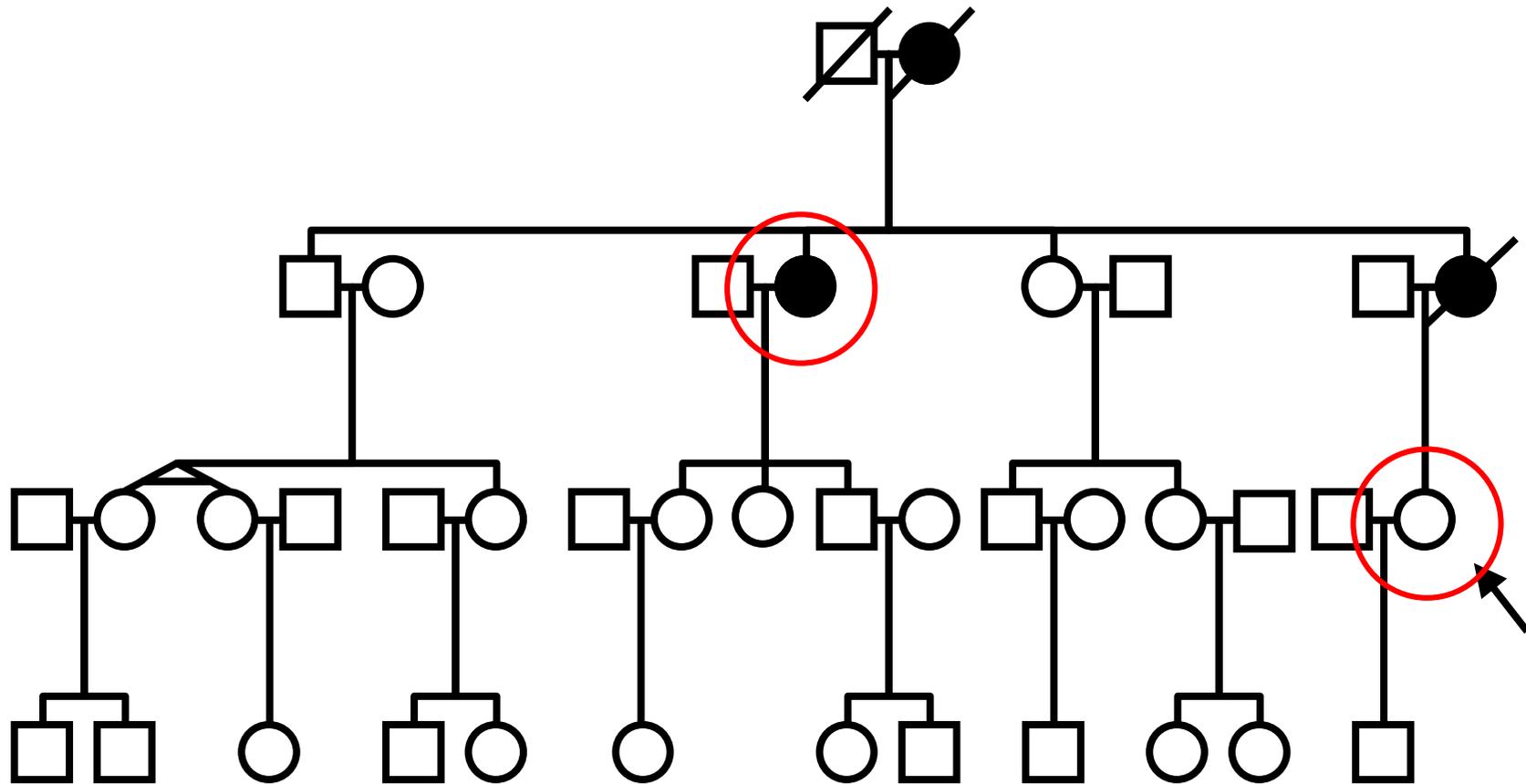
Häufigkeit von Mutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen in Abhängigkeit von der Familienanamnese (1)

Familienanamnese	Mutations- wahrscheinlichkeit
2 Frauen mit BK und/ oder OK, 1 < 50. LJ	10%
3 Frauen mit BK und/ oder OK	11%
1 Frau mit BK < 30. LJ	11%
1 Mann mit BK	13%
1 Frau mit BK bds. < 40. LJ	18%
2 oder mehr Frauen mit BK < 50. LJ	19%

Wahrscheinlichkeit für Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen in Abhängigkeit von der Familienanamnese (2)

Familienanamnese	Mutations- wahrscheinlichkeit
3 und mehr Frauen mit BK, davon 2 < 50. LJ	32%
4 und mehr Frauen mit BK	45% (<i>BRCA1</i>)
2 oder mehr Frauen mit OK	34%
1 Frau mit BK und OK	40%
4 und mehr Frauen mit BK und 1 mit OK	90% (<i>BRCA1</i>)

Beratung bei familiärem Brustkrebs Wer soll untersucht werden?



Beratung vor genetischer Diagnostik

(Informed Consent Kriterien nach Holzman 1989, Andrews et al. 1994)

- Anlass
- Ziel
- Risiken, Probleme
- Grenzen der diagnostischen Möglichkeiten
- feststellbare Störungen
- Sicherheit des Untersuchungsergebnisses
- Vorgehen bei einem pathologischen Befund
- Konfliktpotential bei einem pathologischen Befund
- Alternativen bei Nicht-Inanspruchnahme

Motive für und gegen eine Gentestung bei erblichen Tumorerkrankungen

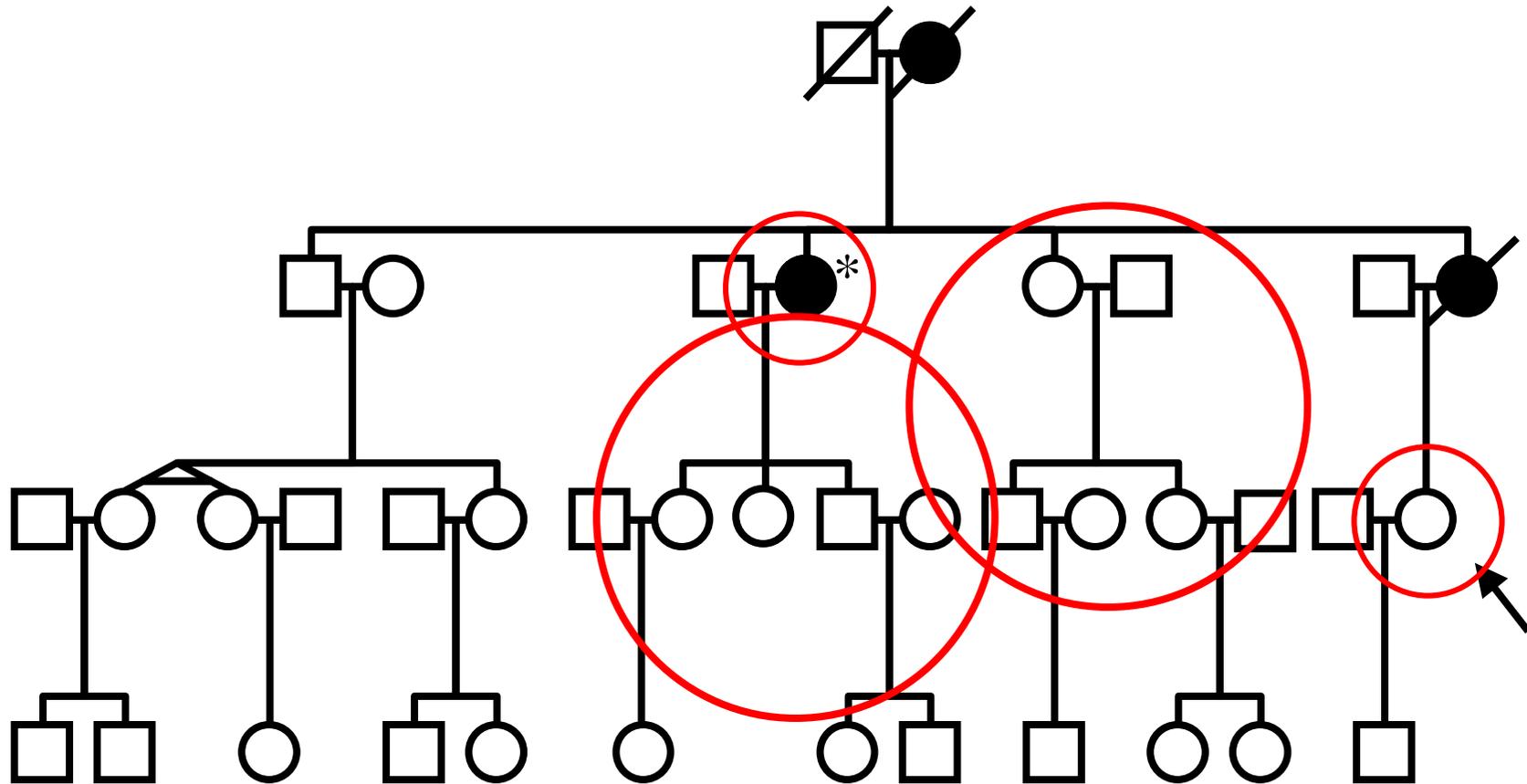
- Pro:
 - Hoffnung auf Kontrollierbarkeit
 - Verringerung von Angst und Unsicherheit
 - Eröffnung von Präventionsmaßnahmen bzw. Behandlungsoptionen
 - Entscheidungshilfe für die Lebensgestaltung
- Kontra:
 - Gering eingeschätzte Kontrollierbarkeit, Zweifel an:
 - Zuverlässigkeit der Diagnostik
 - Effektivität von Prävention
 - Diskretion und Datenschutz

Mögliche Ergebnisse der DNA-Diagnostik (*BRCA1*- und *BRCA2*-Sequenzierung)

- Nachweis einer sicher krankheitsverursachenden, evtl. schon bekannten Mutation
- Nachweis von neutralen Varianten (Polymorphismen)
- Nachweis einer „unclassified variant“

Beratung bei familiärem Brustkrebs

(* nachgewiesene Mutation)



Konsequenzen eines Mutationsnachweises

- Persönlich
 - Bestürzung, Überschätzung der Bedeutung
 - Stigmatisierungsgefühle
 - Angst wegen Folgeerkrankungen
 - Sorge um die Kinder
- Familiär (insbesondere Verwandte 1. Grades)
 - erhöhtes Risiko auch für andere Familienmitglieder
 - Beunruhigung
 - Veränderung der innerfamiliären Beziehungen
 - innerfamiliäre Konflikte

Kumulatives Risiko (%) für Brust- und Eierstockkrebs bei Frauen mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation

(95% Vertrauensgrenzen)

Alter (Jahre)	<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>	
	BK	OK	BK	OK
30	3		5	
40	19*		12*	
50 **	50	20	30 [46]*	< 1%
60	55*		61*	
70 ***	65 (44 – 78)	40 (18 – 54)	45 (31 – 56)	11 (2 – 19)
80 **	80 – 90	60	80 [86]*	30

* www.genetests.org, ** Schmutzler et al. 2002, *** Antoniou et al. 2003 (22 Studien mit > 8.000 Indexpatientinnen)

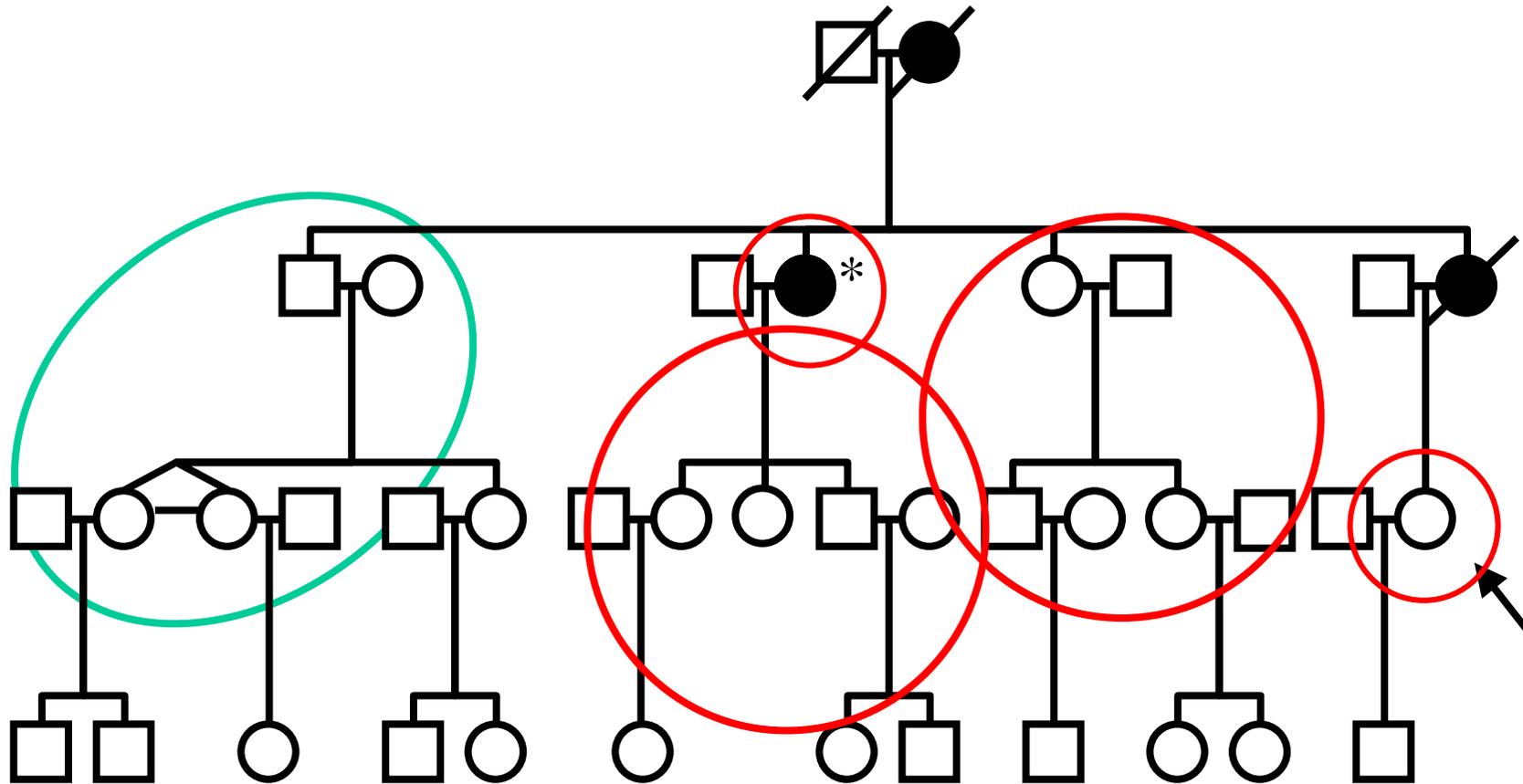
Risiko für andere Krebserkrankungen bei nachgewiesener *BRCA1/2* – Mutation

(Daten aus high – penetrance – Familien, www.genetests.org)

- *BRCA1*-Mutation
 - Prostatakrebs 3fach erhöht (8% bis 70 J.)
 - Darmkrebs 4fach erhöht (6% bis 70 J.)
- *BRCA2*-Mutation
 - Prostata, Pankreas, Kehlkopf, Ösophagus, Magen-Darm-Trakt, Gallenblase, Melanom, hämatopoietisches System

Beratung bei familiärem Brustkrebs

(* nachgewiesene Mutation)

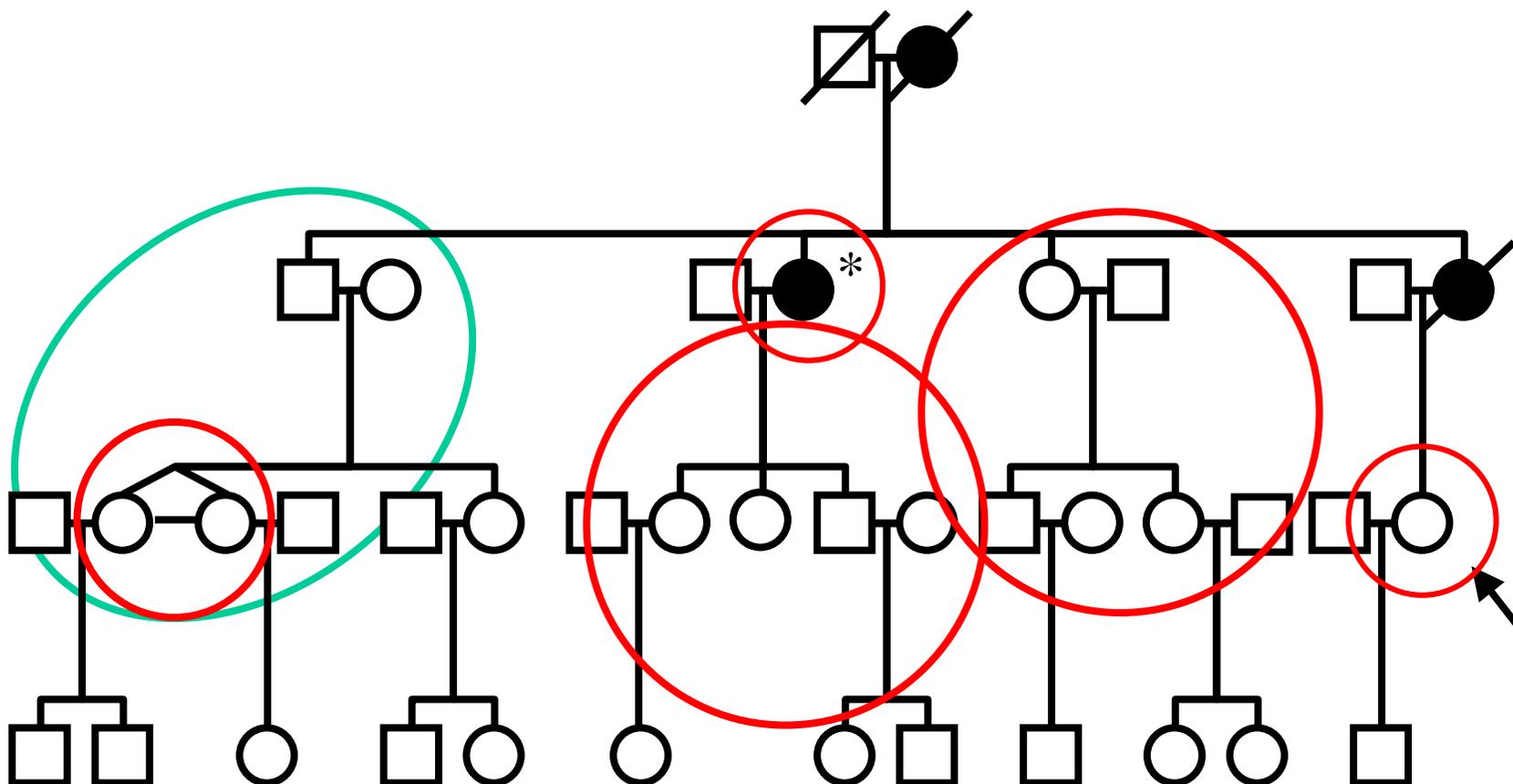


Brustkrebs bei Männern

(Basham et al. 2002)

- 1 – 2% aller Brustkrebsfälle
- 20% mit betroffenen Verwandten 1. Grades
- ca. 2,5fach (1,4 – 4fach) erhöhtes Brustkrebsrisiko für weibliche Verwandte 1. Grades (= ca. 25%)
- *BRCA2* – Mutation bei 8% (3 – 19%), alle mit positiver Familienanamnese für Brust-, Prostata- oder Pankreaskarzinom
- keine *BRCA1* – Mutation

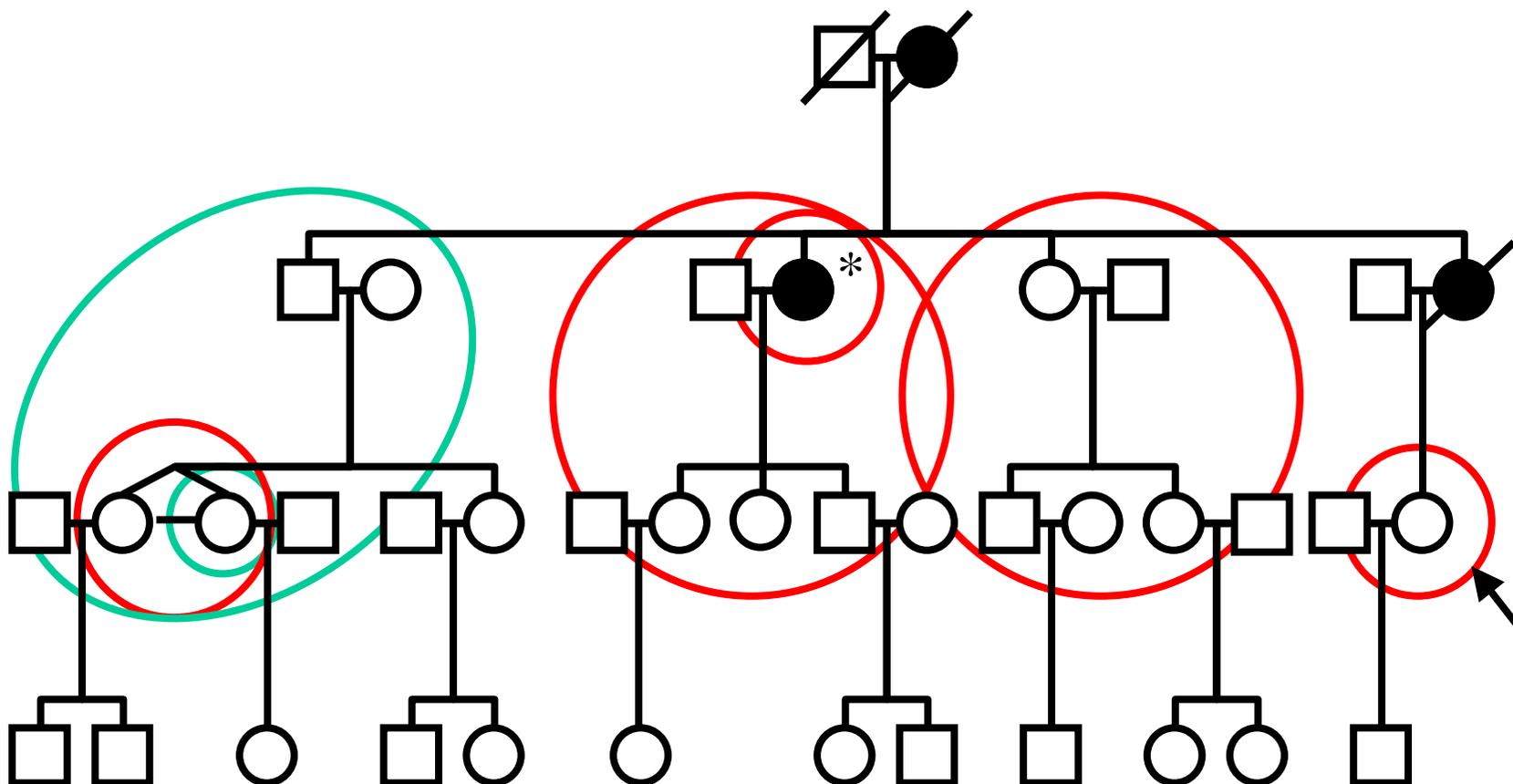
Beratung bei familiärem Brustkrebs



Beratung und Untersuchung eineiiger Zwillinge

- Problem der genetischen Identität
- Unterschiedliche Einstellung zu Diagnostik und Prävention
- Innerfamiliäre Dynamik
- Wer hat Testwunsch, wer nicht?
- Recht auf Wissen vs. Recht auf Nichtwissen
 - ➔ Einzelgespräche wichtig

Beratung bei familiärem Brustkrebs



Richtlinien zur Beratung und **prädiktiven** genetischen Diagnostik für Krebserkrankungen

Deutsches Ärzteblatt 95, Ausgabe 22 vom 29.05.1998, Seite A-1396 / B-1164 / C-1088

- Trias: Beratung – Diagnostik – Beratung
- Information über Klinik, Genetik der Erkrankung, Möglichkeiten und Grenzen von Prävention und Therapie
- Begründung und Voraussetzungen für die prädiktive genetische Diagnostik im Einzelfall
- Bedeutung eines positiven/negativen Untersuchungsergebnisses für Risiko und Prävention
- „informed consent“
- Schriftliche Zusammenfassung der Beratung

Mutationsnachweis

	Nutzen	Risiken
medizinisch	gezielte Prävention	erhöhtes Erkrankungsrisiko Nichtinanspruchnahme von Diagnostik
psychologisch	Beendigung der Unsicherheit	Angst, Depression etc.
familiär	gezielte Diagnostik/ Prävention bei Angehörigen/Kindern	Belastung der Beziehungen, Konflikte
sozioökonomisch	realistische Zukunftsplanung	Stigmatisierung, Diskriminierung, Isolation

Mutationsausschluss

	Nutzen	Risiken
medizinisch	Verzicht auf weitere Untersuchungen	Unterschätzung des allgemeinen Erkrankungsrisikos
psychologisch	Erleichterung	„survivor guilt“, Depression
familiär	kein Erkrankungsrisiko	Belastung der Beziehungen Konflikte
sozioökonomisch	keine Belastungen	keine

Mutationsnachweis

	Nutzen	Risiken
medizinisch	gezielte Prävention	erhöhtes Erkrankungsrisiko Nichtinanspruchnahme von Diagnostik
psychologisch	Beendigung der Unsicherheit	Angst, Depression etc.
familiär	gezielte Diagnostik/ Prävention bei Angehörigen/Kindern	Belastung der Beziehungen, Konflikte
sozioökonomisch	realistische Zukunftsplanung	Stigmatisierung, Diskriminierung, Isolation

Risiken

Mutationsausschluss

Chancen

	Nutzen	Risiken
medizinisch	Verzicht auf weitere Untersuchungen	Unterschätzung des allgemeinen Erkrankungsrisikos
psychologisch	Erleichterung	„survivor guilt“, Depression
familiär	kein Erkrankungsrisiko	Belastung der Beziehungen Konflikte
sozioökonomisch	keine Belastungen	keine