

## 5.5.3 Interdisziplinäres Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm  
(Sprecher)

Abteilung für Medizinische Genetik  
Verfügungsgebäude am Theodor-Boveri-Weg  
97074 Würzburg  
Tel.: 0931/31-84076  
Fax: 0931/31-84434  
E-mail: [tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de](mailto:tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de)  
[www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/krebszentrum/](http://www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/krebszentrum/)  
[www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de/brustzentrum/familiaerer\\_brustkrebs.htm](http://www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de/brustzentrum/familiaerer_brustkrebs.htm)

Prof. Dr. med. Johannes Dietl  
(Sprecher)

Frauenklinik und Poliklinik  
Josef-Schneider-Str. 4  
97080 Würzburg  
Tel.: 0931/201-25251  
Fax: 0931/201-25406  
E-mail: [frauenklinik@mail.uni-wuerzburg.de](mailto:frauenklinik@mail.uni-wuerzburg.de)  
[www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de](http://www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de)

### Aufgaben und Struktur

Fünfzehn interdisziplinäre Zentren für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ (Deutsche Krebshilfe) bieten Frauen aus Familien mit Brust- und/oder Eierstockkrebs ein strukturiertes Konzept an, in dessen Rahmen diesen Ratsuchenden nicht nur eine Antwort auf die Frage bekommen, ob sie ein erbliches Risiko aufweisen, sondern auch Hilfestellung erhalten, wie sie mit einem erhöhten Risiko umgehen können. Zu diesem Konsortium gehört auch das Interdisziplinäre Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs der Universität Würzburg (Abteilung Medizinische Genetik; Frauenklinik; Institut für Röntgendiagnostik; Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie). Im Würzburger Zentrum wurden bisher über 1100 Familien mit Brust- und/oder Eierstockkrebs betreut und in fast 900 Familien eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt. In 139 Familien wurde eine Mutation im BRCA1-Gen und in 70 Familien eine Mutation im BRCA2-Gen gefunden.

Seit einigen Jahren ist das Gesamtpaket der Diagnostik und Betreuung in die Regelversorgung übernommen worden. Kernbereiche der hoch spezialisierten Leistungen sind die interdisziplinäre – d.h. humangenetische, gynäkologische und bei Bedarf psychoonkologische – Beratung, eine qualitätsgesicherte molekulargenetische Analyse der Gene BRCA1, BRCA2 und RAD51C sowie der Gene p53, CHEK2 und PTEN bei speziellen Indikationen und eine intensiviertere Früherkennung für Frauen mit einem hohen Erkrankungsrisiko.

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frauen in Deutschland. Etwa zehn bis zwölf Prozent erkranken im Laufe ihres Lebens, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Bei der kleinen Gruppe von Frauen mit einer erblichen Belastung liegt das Erkrankungsrisiko jedoch sehr viel höher: Sie erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 80 Prozent an einem Mamma- und zu 20 bis 50 Prozent an einem Ovarialkarzinom. Man geht davon aus, dass bei fünf Prozent der an Brustkrebs und bei zehn Prozent der an Eierstockkrebs erkrankten Frauen eine erbliche Belastung vorliegt. Bei einem Teil der Frauen findet sich die Ursache in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2. In Familien, in denen neben dem Brustkrebs auch Eierstockkrebs vorliegt, können auch Mutationen im RAD51C-Gen Ursache der Krebserkrankung sein. An der Entdeckung dieses neuen Risikogens war die AG von Prof. Schindler, Ins-

titut für Humangenetik Würzburg, beteiligt. In Würzburg sind bisher über 1100 Familien mit Brust- und/oder Eierstockkrebs betreut worden. In vielen Familien konnte eine Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen nachgewiesen werden. Den betroffenen Frauen wurde eine umfassende Betreuung angeboten. In der Regel treten BRCA1- und BRCA2-bedingte Brustkrebskrankungen vor dem 50. Lebensjahr auf, das mittlere Erkrankungsalter für ein Mammakarzinom liegt bei etwa 43 Jahren – also rund 20 Jahre vor dem der Allgemeinbevölkerung. Prävention und Früherkennung müssen also sehr früh beginnen. Ein besonderes Augenmerk liegt daher auf der primären und sekundären Prävention. Den Frauen wird eine Kombination aus Mammographie, Magnetresonanztomographie und Sonographie angeboten. Die Frage, wie erfolgreich diese Strategie ist, kann derzeit noch nicht abschließend beantwortet werden. Um die präventiven Maßnahmen zu evaluieren, haben die fünfzehn Zentren eine Datenbank an der Universität Leipzig etabliert, der alle von den Zentren betreuten Familien in pseudonymisierter Form gemeldet werden. Die Hoffnung ist, dass diese Auswertung auch einen Vergleich zwischen verschiedenen Varianten der Primär- und Sekundärprävention erlaubt. Für den Nutzen einer prophylaktischen Mastektomie bei nachgewiesener BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation gibt es durch die deutliche Reduktion der Inzidenz des Mammakarzinoms bereits gute Argumente. Für die Anwendung der intensivierten Früherkennung mit Mammographie und ergänzender Magnetresonanztomographie (MRT) liegen zwar keine Nutzenbelege für diese spezifische Situation vor, jedoch sprechen mehrere Argumente dafür, dass der Einsatz sinnvoll ist. Ein wichtiges Ziel der Früherkennung ist, die brustkrebsbedingte Mortalität zu verringern. Bislang ist die Laufzeit aller ähnlichen Projekte weltweit aber noch zu kurz, um darüber verlässliche Auskunft zu geben. Die Analyse der entdeckten Mammatumoren zeigt zumindest, dass frühe Tumorstadien gefunden werden.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit des Konsortiums liegt auf dem Gebiet der Molekulargenetik. Bei etwa der Hälfte der Familien, in denen die Brust-/Eierstockkrebskrankungen einem autosomal-dominanten Erbgang zu folgen scheinen, kann keine prädisponierende Mutation in den bisher bekannten Genen gefunden werden. Möglicherweise sind bisher unbekannte Gene an der Krebsentstehung beteiligt. Gegenwärtig wird jedoch eher davon ausgegangen, dass die Ursache polygen, d.h. durch das Zusammenwirken mehrerer nied-

rig-penetranter Suszeptibilitätsgene bedingt ist. Die genauen Zusammenhänge sind Gegenstand weiterer Forschungsvorhaben. Ferner sollen den Krankheitsverlauf modifizierende Faktoren untersucht werden. Denn inter- und intrafamiliäre Unterschiede bezüglich des Erkrankungsalters sowie das Auftreten von unterschiedlichen Tumorentitäten in BRCA1-/BRCA2-Familien werden neben Umweltfaktoren auch auf sog. „Modifier-Gene“ zurückgeführt. Wichtig ist es auch optimale Computer-Programme zu finden, um die Heterozygoten- und Erkrankungsrisiken in den Familien möglichst gut zu schätzen.

## AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Häusler SF, Keller A, Chandran PA, Ziegler K, Zipp K, Heuer S, Krockenberger M, Engel JB, Hönig A, Scheffler M, Dietl J, Wischhusen J. (2010) Whole blood-derived miRNA profiles as potential new tools for ovarian cancer screening. *Br J Cancer*. 103:693-700.

Honig A, Weidler C, Häusler S, Krockenberger M, Buchholz S, Köster F, Segerer SE, Dietl J, Engel JB. (2010) Overexpression of polycomb protein BMI-1 in human specimens of breast, ovarian, endometrial and cervical cancer. *Anticancer Res*. 30:1559-64.

Djakovic A, Engel JB, Geisinger E, Honig A, Tschammler A, Dietl J. (2011) Pleomorphic adenoma of the breast initially misdiagnosed as metaplastic carcinoma in preoperative stereotactic biopsy: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 32:427-30.

Focken T, Steinemann D, Skawran B, Hofmann W, Ahrens P, Arnold N, Kroll P, Kreipe H, Schlegelberger B, Gadzicki D. (2011) Human BRCA1-associated breast cancer: no increase in numerical chromosomal instability compared to sporadic tumors. *Cytogenet Genome Res*. 135:84-92.

Fischer C, Engel C, Sutter C, Zachariae S, Schmutzler R, Meindl A, Heidemann S, Grimm T, Goecke T, Debatin I, Horn D, Wieacker P, Gadzicki D, Becker K, Schäfer D, Stock F, Voigtländer T; on behalf of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. (2011) BRCA1/2 testing: uptake, phenocopies, and strategies to improve detection rates in initially negative families. *Clin Genet*. [Epub ahead of print]