

Stellungnahme zur Entdeckung des Brustkrebsgens BRCA1

In der Ausgabe des 7.10.1994 des Wissenschaftsmagazins „Science“ erschienen zwei Artikel, die über die Isolierung des ersten Brustkrebsgens BRCA1 berichteten (Science 266:66-71 und 120-122). Diese Veröffentlichungen bildeten den Höhepunkt eines vierjährigen wissenschaftlichen Wettlaufes, an dem weltweit Hunderte von Wissenschaftlern beteiligt waren.

Der wissenschaftliche Erfolg der BRCA1-Isolierung hat allgemein hohe Aufmerksamkeit und Anerkennung gefunden. Ungenau und spekulative Presseberichte haben allerdings auch übersteigerte und zum Teil falsche Vorstellungen über die praktische Verwertbarkeit dieser Entdeckung für die Krebsbekämpfung geweckt. Die hohe Erwartungshaltung äußert sich insbesondere in Form sich häufender Anfragen nach einem „BRCA1-Genest“. Die Gesellschaft für Humangenetik e.V. hält es deshalb für geboten, über den gegenwärtigen wissenschaftlichen und praktischen Wert solcher Untersuchungen zu informieren. Sie setzt sich dafür ein, daß eine einheitliche Strategie für z.Zt. mögliche und zukünftige Anwendungen erarbeitet wird.

Grundlagen

Brustkrebs (BK) ist eine häufige Krebserkrankung, die fast ausschließlich (in ca. 99 % der Fälle) Frauen betrifft. In Deutschland erkranken jährlich über 40 000 Frauen. Das Risiko, im Laufe des Lebens an BK zu erkranken, beträgt für jede Frau in unserer Bevölkerung ca. 7 %. Ein Drittel aller BK-Patientinnen haben in ihren Familien eine Verwandte 1. und 2. Grades mit BK. Diese familiäre Häufung kann Ausdruck eines einzelnen Gens, aber auch multifaktoriell bedingt sein, d. h. auf der Beteiligung mehrerer, noch nicht bekannter Gene und exogener Faktoren beruhen. Etwa 5 % aller Frauen, die an BK erkranken, tragen ein dominant wirksames und hochpenetrantes BK-Gen, das aufgrund gegenwärtiger Schätzungen zu einem Risiko von 70–90 % führt, an Brust- und/oder Ovarialkrebs (OK) zu erkranken. Daraus folgt, daß etwa 0,3–0,4 % aller Frauen eine dominante Genmutation tragen, die zu einer BK-Erkrankung prädisponiert. Das BRCA1-Gen ist das erste klonierte Gen von vermutlich mehreren BK-Genen. Es wird geschätzt, daß BRCA1-Mutationen für nicht mehr als 2 % aller Fälle von BK und für höchstens 3 % aller Fälle von OK verantwortlich sind.

Nachweis von BRCA1-Mutationen und deren Bedeutung.

Die Basensequenz des BRCA1-Gens (ca. 100 kb mit 21 Exons) ist bekannt, so daß technisch die Voraus-

setzungen für Untersuchungen auf Mutationen gegeben sind. Bisher konnte nur in ca. 30 % der untersuchten BK-Familien die für die Erkrankung verantwortliche Mutation identifiziert werden, und dabei wurden mehrere unterschiedliche Mutationen gefunden. Bei nicht erblichen BK-Formen, die ca. 90–95 % aller Erkrankungen ausmachen, wurden bislang keine BRCA1-Mutationen nachgewiesen. Es bleiben deshalb noch zahlreiche Fragen offen, die vor einer breiten diagnostischen Anwendung einer BRCA1-Genuntersuchung („Genest“) geklärt werden müssen. Hierzu gehören:

1. Identifizierung des Spektrums der BK-relevanten BRCA1-Mutationen und Abgrenzung von gesundheitlich bedeutungslosen Polymorphismen
2. Abschätzung der Häufigkeiten von Neumutationen
3. Bestimmung der klinischen Bedeutung einer individuellen Mutation, vor allem hinsichtlich der Disposition zu BK oder OK
4. Konsequenzen bei Nachweis oder Ausschluß einer BRCA1-Mutation in einer BK-Familie
5. Informations- und Beratungsbedarf bei betroffenen und nicht betroffenen Frauen aus BK-Familien vor und nach einer Untersuchung.

Die Untersuchung auf BRCA1-Mutationen stellt gegenwärtig kein genetisches Screeningverfahren dar. In der überwiegenden Zahl der Fälle würde eine solche Untersuchung keine Aussage über das individuelle Erkrankungsrisiko erlauben. Deshalb sind solche Untersuchungen gegenwärtig nur in ausgesuchten Einzelfällen sinnvoll. Hieraus ergibt sich die Forderung nach einer koordinierten BRCA1-Geneststudie, in deren Rahmen Untersuchungen von einzelnen Patientinnen, in BK-Familien und in Kontrollgruppen durchgeführt werden.

BRCA1-Geneststudie in Deutschland: Voraussetzungen und Konsequenzen

Aus dem vorstehend Gesagten ergibt sich, daß Untersuchungen des BRCA1-Gens nicht für den routinemäßigen Einsatz, sondern nur für bestimmte Patientinnengruppen geeignet sind. Sinnvoll ist es jedoch die Durchführung einer BRCA1-Geneststudie. Die Gesellschaft für Humangenetik e. V. unterstützt alle Bestrebungen für die Durchführung einer solchen Studie, die wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung eine breite Förderung erhalten sollte.

Eine solche BRCA1-Geneststudie muß sich jedoch von vornherein an den Erfordernissen einer praktisch-medizinischen Anwendung einer BRCA1-Genuntersuchung orientieren. Bei einer molekular-

genetischen Untersuchung im Kontext erblicher Brustkrebserkrankungen handelt es sich um eine humangenetische Diagnostik. Sie muß sich deshalb an Regelungen orientieren, die gegenwärtig für die medizinische Genetik Gültigkeit haben. Dies muß insbesondere bei der Auswahl und Beratung der zu untersuchenden Patientinnen sowie bei dem Umgang mit den Untersuchungsergebnissen berücksichtigt werden. Dabei wird ein abgestuftes Vorgehen für notwendig gehalten, bei dem nach einer ersten Information, die in der Regel durch den behandelnden Frauenarzt erfolgen wird, eine genetische Beratung sowohl vor als auch nach einer molekulargenetischen Untersuchung durchgeführt wird. Diese Beratungen sollen möglichst in Kooperation mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Brustkrebs erfahrenen Zentrum erfolgen. Dabei ist besonderer Wert auf die o. g. Untersuchungskriterien, bei prädiktiver Diagnostik insbesondere auf die Voruntersuchung einer manifest betroffenen Angehörigen zu legen. Ein in ähnlicher Weise abgestuftes Vorgehen hat sich in internationalen Studien als sinnvoll erwiesen (Counseling about Cancer: Strategies for Genetic Counselors. K. A. Schneider, Boston 1994).

Die für eine BRCA1-Genetestung erforderlichen Rahmenbedingungen müssen folgende Prinzipien berücksichtigen:

1. Sicherstellung eines umfangreichen Informationsangebotes einschließlich einer Beratung über alternative Handlungsweisen;
2. Freiwilligkeit der Inanspruchnahme (Wahrung des Rechtes auf Nichtwissen);
3. Nichtdirektivität der Aufklärung und Beratung über das Untersuchungsangebot;
4. Einbeziehung der Vorstellungen der Betroffenen;
5. Sicherstellung eines ausreichenden Schutzes personenbezogener Daten;
6. Einführung im Rahmen von wissenschaftlich begleiteten Pilotprojekten;
7. Einbeziehung der Fachkompetenz von Humangenetikern und genetischen Beratern.

Im Hinblick auf die erforderlichen Rahmenbedingungen wird auf die einschlägigen Erklärungen der Gesellschaft für Humangenetik zur postnatalen prädiktiven genetischen Diagnostik (Med Genetik 3 (2): 10-11 (1991)) und die Richtlinien des Berufsverbandes Medizinische Genetik zur genetischen Beratung (Med Genetik 2 (4): 5 (1990)) und zur molekulargenetischen Diagnostik (Med Genetik 1.(1): 4 (1989)) verwiesen (siehe hierzu auch Statement of the American Society of Human Genetics on Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer Predisposition (1994) Am J Hum Genet 55: I-IV).

Für wen kommt ein BRCA1-Genetest in Frage?

Es ist notwendig und sinnvoll, die Untersuchungen auf diejenigen Frauen zu konzentrieren, in deren Familien mit großer Wahrscheinlichkeit eine erbliche Brustkrebserkrankung infolge einer BRCA1-Mutation vorkommt. Daher kommen BRCA1-Genuntersuchungen gegenwärtig nur für Frauen aus Risikofamilien in Frage. Die Auswahlkriterien müssen sich an der genetischen Analyse der Familienanamnese sowie des Erkrankungsalters und des Tumortyps (Anzahl der Primärtumoren) orientieren.

1. Für die Untersuchung von manifest erkrankten BK-Patientinnen müssen dabei die folgenden Kriterien zutreffen:
 - a) Auftreten der BK/OK-Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr (d. h. prämenopausal) und bei mindestens einer weiteren Verwandten unabhängig vom Verwandtschaftsgrad und von deren Erkrankungsalter
 - b) Auftreten der BK/OK-Erkrankung nach dem 50. Lebensjahr und bei mindestens einer Verwandten 1. oder 2. Grades vor dem 50. Lebensjahr
 - c) Auftreten von mehr als einem Primärtumor (BK/BK oder BK/OK) unabhängig vom Erkrankungsalter und dem familiären Vorkommen
2. Für die Untersuchung von nicht betroffenen Frauen gilt die Voraussetzung, daß die zu untersuchende Person mindestens 18 Jahre alt sein muß. Eine weitere, unabdingbare Voraussetzung ist die vorherige Identifizierung und Charakterisierung der ursächlichen Mutation bei einer betroffenen Angehörigen. Für diese Angehörige müssen die oben unter 1 a-c genannten Kriterien zutreffen. Dann ist prinzipiell für jede Angehörige unabhängig vom Verwandtschaftsgrad zu der Betroffenen ein sicherer, direkter BRCA1-Genetest möglich.

Bei der Untersuchung nicht betroffener Frauen handelt es sich um eine prädiktive genetische Diagnostik. Solche Untersuchungen haben spezielle Implikationen und Konsequenzen. Deshalb wird ausdrücklich auf die Stellungnahme zur prädiktiven genetischen Diagnostik (Med Genetik 3 (2): 10-11 (1991)) verwiesen.

Für wen kommt ein BRCA1-Genetest nicht in Frage?

Eine BRCA1-Genuntersuchung sollte nicht angeboten und nicht durchgeführt werden, wenn die folgenden Umstände gegeben sind:

1. Bei Frauen, die selber von einer BK-Erkrankung betroffen sind:
 - a) Frauen mit einem einzelnen isolierten Tumor und leerer oder nicht eindeutig positiver Familienanamnese (siehe IV, 1a und b)

- b) Frauen mit Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr und keiner weiteren BK-Erkrankung in der Familie
 - c) Frauen mit Erkrankungsalter über dem 50. Lebensjahr (postmenopausal) und leerer oder nicht eindeutiger Familienanamnese (siehe IV, 1a und b)
2. Bei Frauen, die nicht von einer BK-Erkrankung betroffen sind:
- a) Alter unter 18 Jahren
 - b) Kein Mutationsnachweis bei einer betroffenen Verwandten. Ob ein solcher Nachweis angestrebt werden kann, ergibt sich aus den unter IV, 1 genannten Kriterien.

Es ist nicht auszuschließen, daß einzelne Frauen, bei denen diese Gegebenheiten vorliegen, dennoch eine BRCA1-Mutation tragen. Dies ist jedoch *a priori* so unwahrscheinlich, daß eine Untersuchung dieses Personenkreises gegenwärtig nicht sinnvoll erscheint.

Ziele und Nutzen einer BRCA1-Genreststudie

Über den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn hinaus werden die Ergebnisse einer solchen BRCA1-Genreststudie eine gesicherte Basis für die Entscheidung liefern, ob, in welcher Weise und wenn eine

BRCA1-Genrestdiagnostik in der medizinischen Praxis angeboten werden kann. Der Nutzen einer prädiktiven BRCA1-Genrestdiagnostik wurde in den Medien vielfach verkürzt und in der Regel übertrieben positiv dargestellt. Der eigentliche Nutzen kann gegenwärtig darin gesehen werden, daß einem Teil der aufgrund ihrer Familienanamnese belasteten Frauen die Sorge um die persönliche Gesundheit und die ihrer Töchter genommen werden kann. Ein weiterer Nutzen ist, daß präventive Untersuchungen gezielter angeboten werden können, nämlich nur denjenigen Frauen, die tatsächlich eine Genmutation und damit das Erkrankungsrisiko tragen. Welchen Nutzen betroffene Frauen und deren Familien tatsächlich aus dem Angebot einer BRCA1-Genrestdiagnostik ziehen, müßte im Rahmen einer BRCA1-Genreststudie jedoch erst ermittelt werden. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung von präventiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen durch diejenigen Frauen, bei denen eine BRCA1-Genmutation nachgewiesen wurde, sowie der Stellenwert einer umfassenden Beratung vor und nach Durchführung eines Gentestes.

PD Dr. med. G. Wolff

Vorsitzender der Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethischer Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e. V.