

***Das familiäre Mamma- und  
Ovarialkarzinom:  
Beyond BRCA ?***

**Prof. Dr. Alfons Meindl**

**Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar**

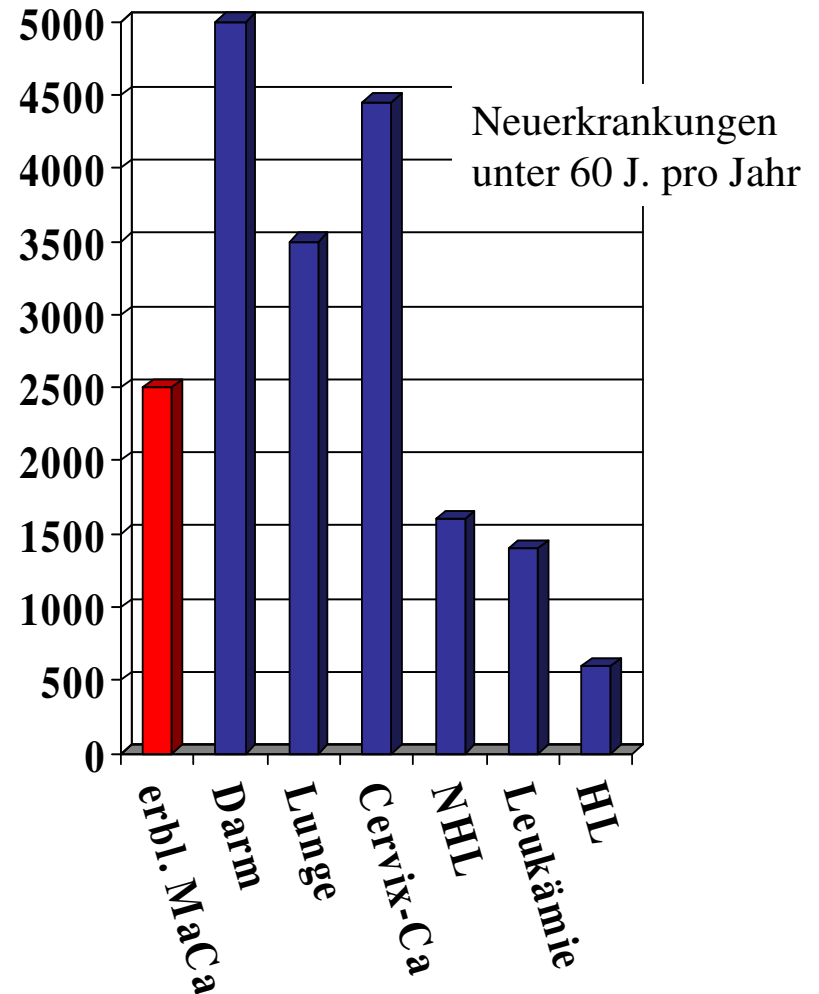
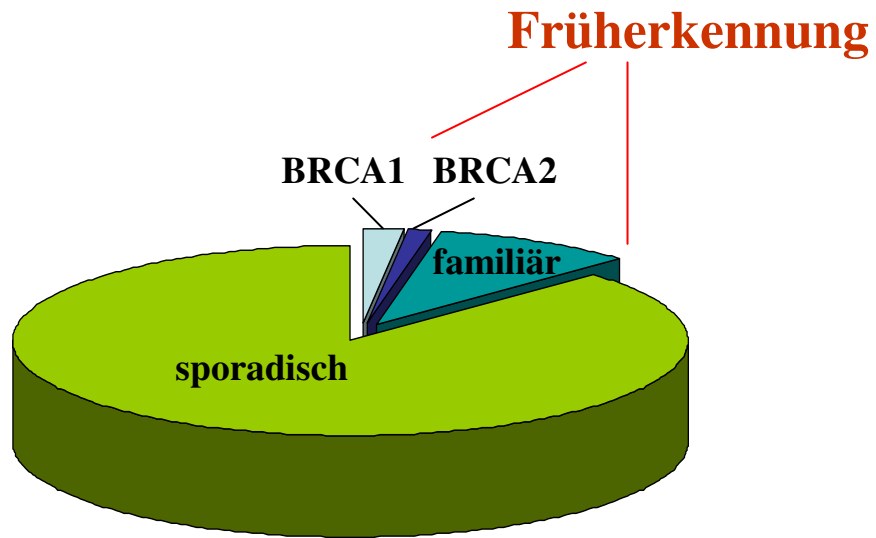
**Abt. Gynäkologische Tumorgenetik**

**(Koordinator Analytik Konsortium Erbliches Mamma- und  
Ovarialkarzinom = GCHBOC)**

**E-mail: [alfons.meindl@lrz.tum.de](mailto:alfons.meindl@lrz.tum.de)**

**Tel.: 089-4140-6750**

# Häufigkeit von erblichem Brustkrebs



➤ **Erblicher Brustkrebs ist häufig und eine der häufigsten Erbkrankheiten**

# Strukturiertes Betreuungskonzept für Frauen mit familiärer Belastung

## 12 spezialisierte Zentren



**Argumente für Betreuung von genetischen Hochrisikopatientinnen in den Zentren:**

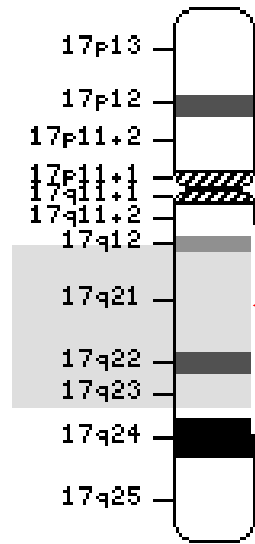
- **Ergebnisforschung**

-> **Mortalitätsreduktion durch Früherkennung (MRT, US, MG) oder später PARP-Inhibitoren**

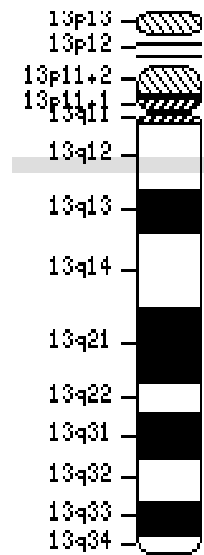
- **Assoziierte Forschungsprojekte:**

-> **Identifizierung neuer prädisponierender Gene für Ma/OvCa.**

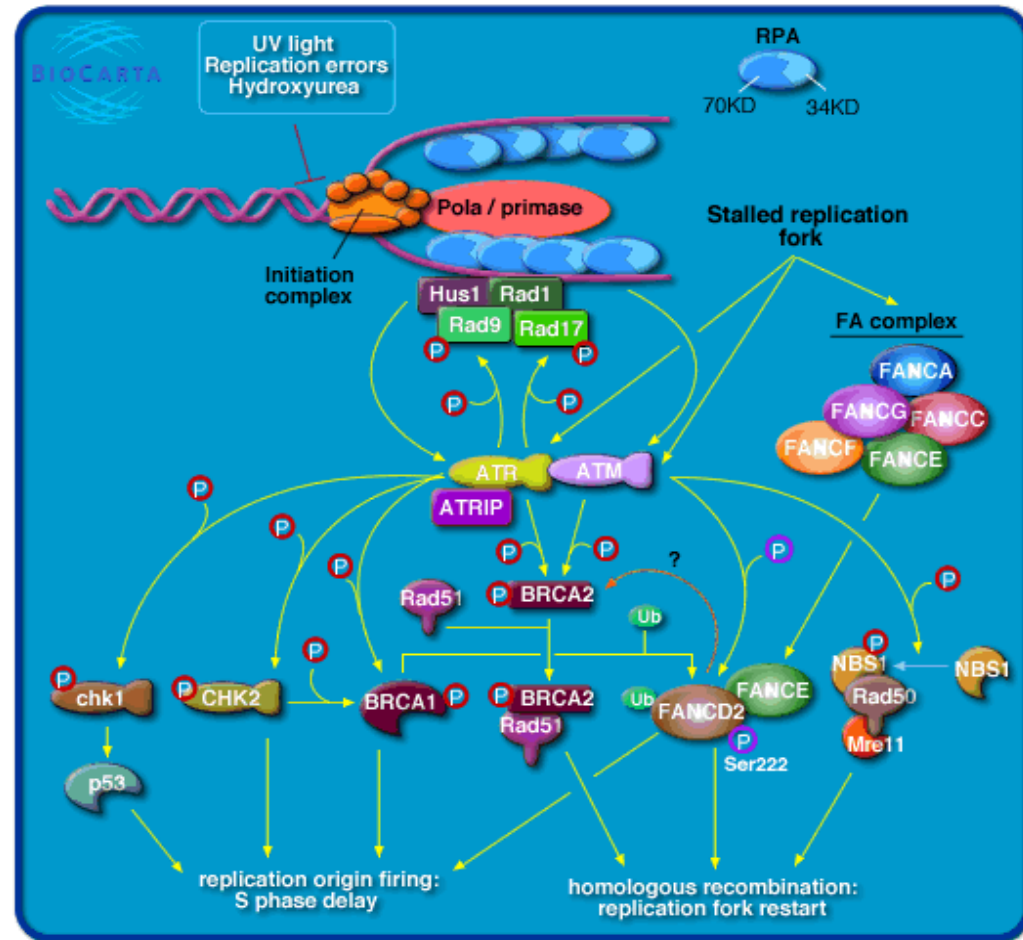
# Brustkrebs-assoziierte Gene



*BRCA1*  
1994  
17q21  
5589 bp  
1863 aa



*BRCA2*  
1995  
13q12  
10254 bp,  
3418 aa



Funktion bei der DNA-Doppelstrang-Reparatur

# Risikogruppen und Mutationshäufigkeit

	<b>BRCA 1/2</b>		
<b>Risiko-Kategorie</b>	Nr.	pathogen	
<b>A: 3 <u>oder mehr</u> leiblich verwandte Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, mindestens 2 davon vor dem 51. Geburtstag.</b>	<b>841</b>	<b>26,3 %</b>	23,4-29,4
<b>B: Familie mit genau 3 leiblich verwandten Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, nur eine vor dem 51. L.j.</b>	<b>353</b>	<b>8,8%</b>	6,3-12,2%
<b>B2: Familie mit 3 leiblich verwandten Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, keine vor 51 !</b>	<b>114</b>	<b>6,1%</b>	3,0-12,1%
<b>D: Familie mit genau 2 leiblich verwandten Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, nur eine vor dem 51. L.j.</b>	<b>679</b>	<b>8,7%</b>	6,6-11,0%

# Einschlußkriterien anhand der Ermittlung von Mutationshäufigkeiten

	<b>BRCA 1/2</b>		
<b>Familienkategorie</b>	Nr.	pathogen	
<b>C: Familie mit genau 2 leiblich verwandten Frauen, die an Mammakarzinom erkrankt sind, beide vor dem 51. Geburtstag.</b>	483	<b>17,6%</b>	14,5-21,2%
<b>E: Familie mit genau 2 leiblich verwandten Frauen, wobei eine an Mamma-, und eine an Ovarialkarzinom erkrankt ist.</b>	277	<b>24,2%</b>	19,5-29,6%
<b>E (X): Familie mit 3 x BC und 2 x OC</b>	43	<b>74,4%</b>	59,8-85,1%
<b>F: Familie mit genau 2 leiblich verwandten Frauen, die an Ovarialkarzinom erkrankt sind.</b>	63	<b>39,7%</b>	28,5-52,0%

# Häufigkeit von Mutationen in *BRCA1/BRCA2* bei Einzelfällen

Gruppe G (Einzelfall, vor dem 36. Lebensjahr erkrankt):

N = 220; **14,1%** (10,1-19,3%)

Gruppe I (bilaterales Mammakarzinom, 1<41. L.j.):

N = 83; **39,8%** (29,9-50,5%)

1<51. L.j. N = 115; **32,2%** (24,3-41,2%)

Wichtig: Übergewicht an *BRCA1*-Mutationen !!!!!

**Neu: Genau ein OvCa: 15,3% (8,2-26,5%) !!!!**

# Umlagerungen im *BRCA1*-Gen bei unterschiedlichen Risikogruppen

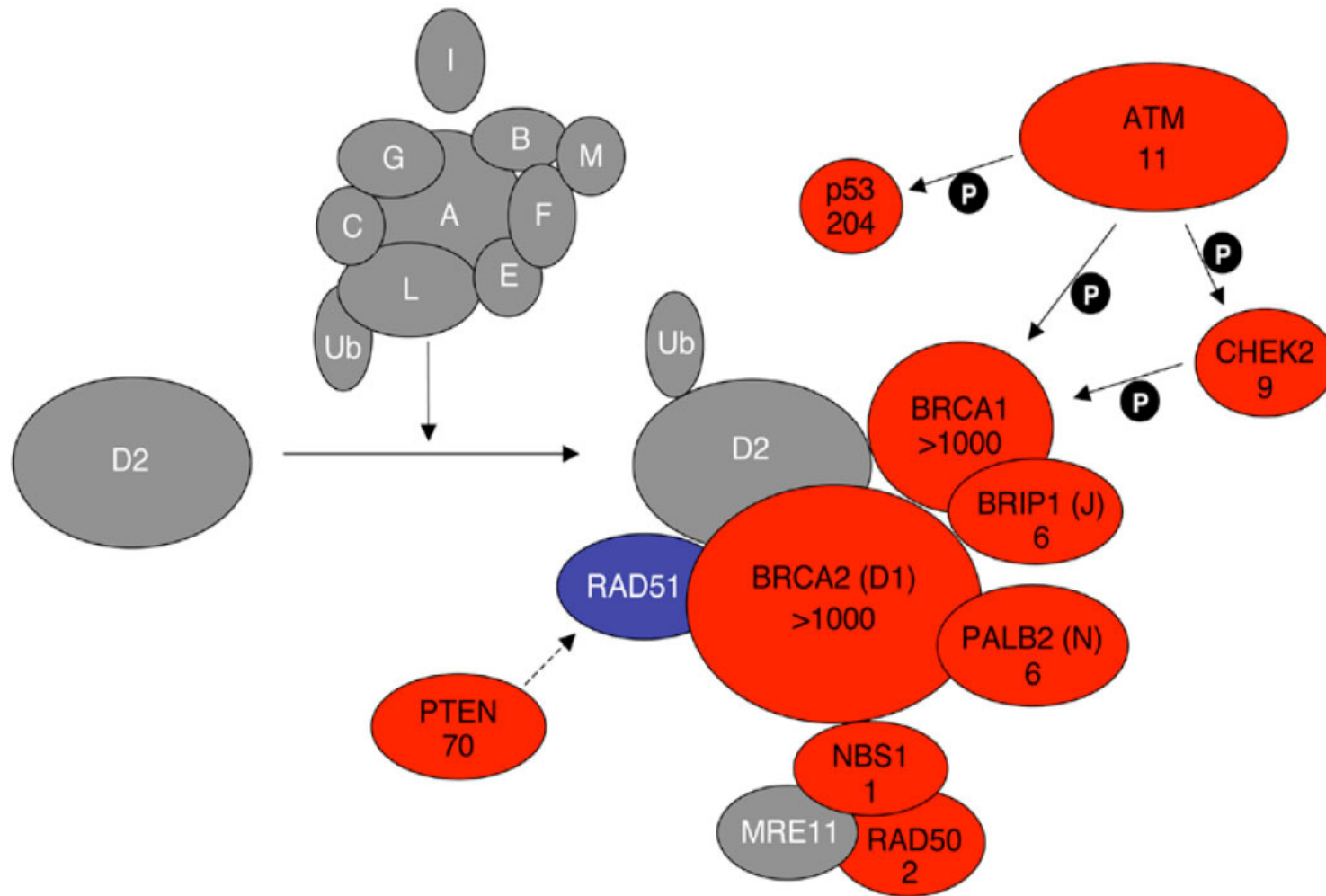
Risikogruppe A:	12/416	=	2,9 %
Risikogruppe B:	0/240	=	0,0 %
Risikogruppe C:	2/155	=	1,3 %
Risikogruppe E:	11/253	=	4,3 %
Risikogruppe F:	2/30	=	6,7 %
Risikogruppe G	3/90	=	3,3%

**Zusammenfassung: 9.9% aller *BRCA1*-Mutationen  
(Engert et al., Hum Mut, 2008)**

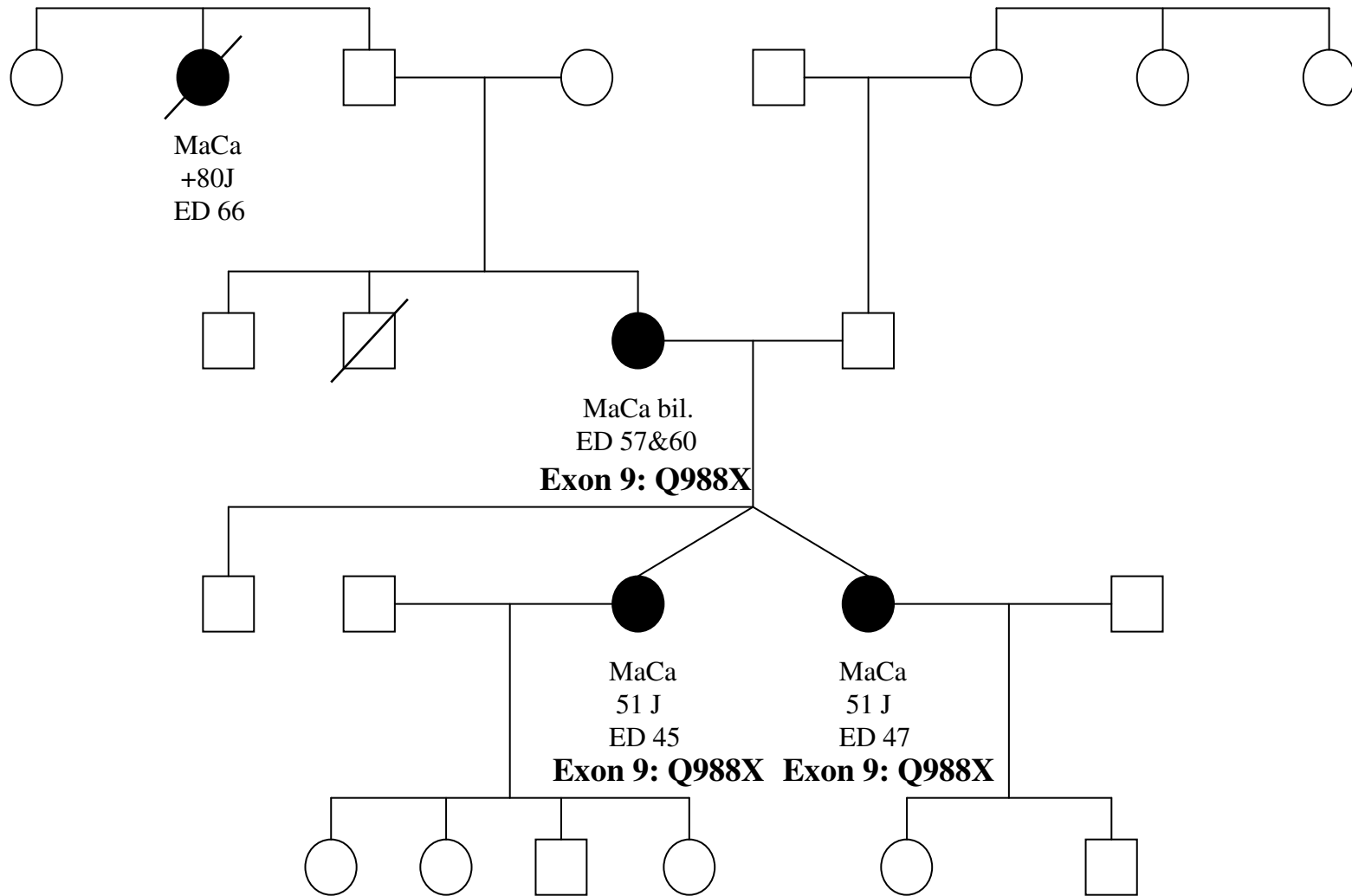


# Was erklärt den Rest?

## 1. Moderat penetrante Gene ?



# Stopp-Mutation in *PALB2*:



## **Klassische Mutationen**

**Aber: auch (vorher *CHEK2*) niedrige  
Frequenz von *PALB2*-Mutationen**

**Nur vier trunkierende und zwei  
Aminosäurenaustausche in 818 familiären  
Fällen aus Deutschland  
(Hellebrand et al. Hum Mut, submitted)**

## oder 2. Niedrigrisikovarianten ?

„Neue Genetik“: ermittelt durch genomweite Assoziationsstudien, in der Regel keine klassischen Mutationen, sondern regulatorische Varianten (bis jetzt 13-15 bekannt): niedrige Risikoerhöhung, aber häufig in der Population (z. B. Ahmed et al., Nat Genet, 2009)!

**Zusammenarbeit mit BCAC  
und CIMBA**

**a) *FGFR2* and *TOX3* sind „Modifier“  
bei *BRCA2* Mutationsträgerinnen  
(Antoniou et al. AJHG, 2007)**

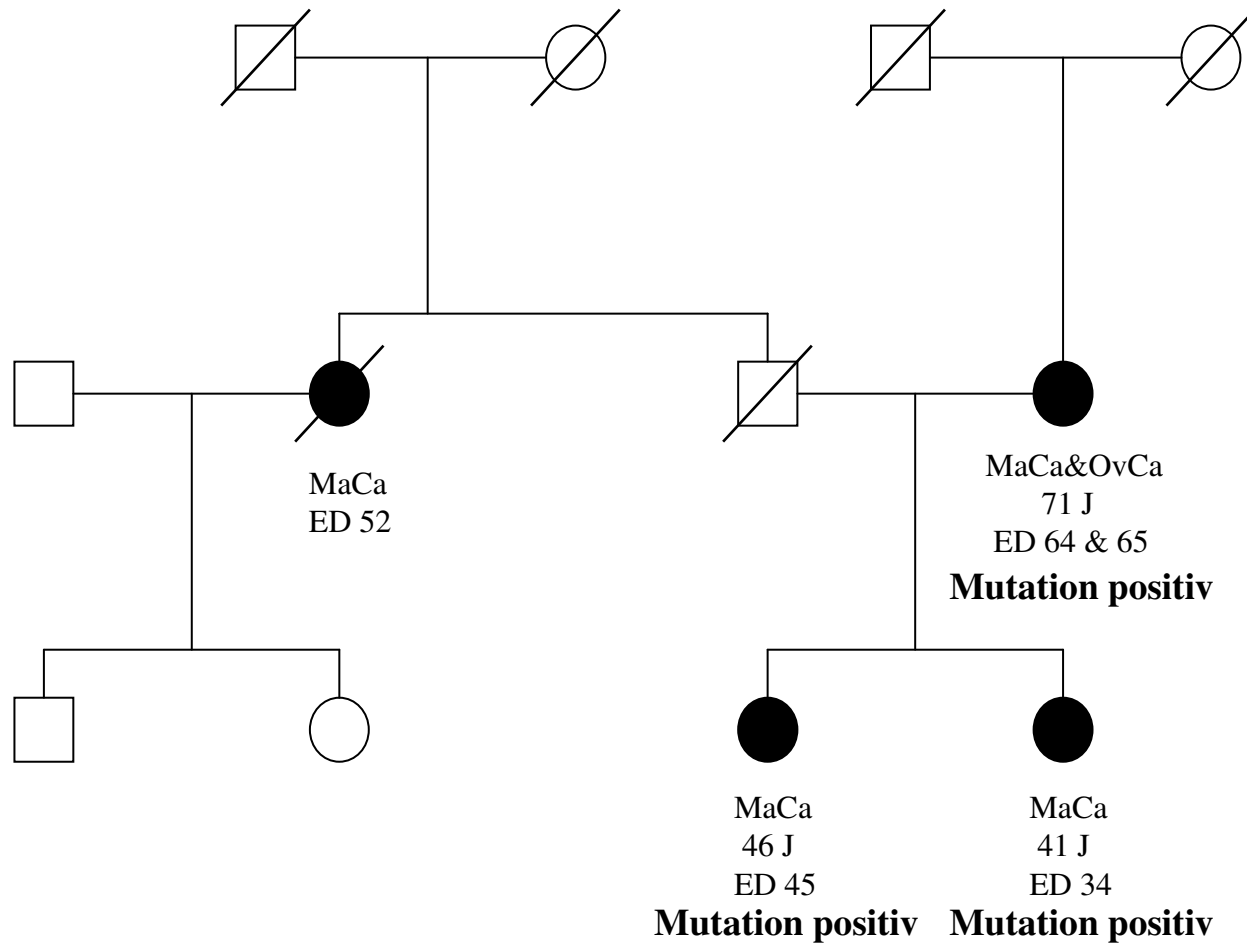
**b) *FGFR2* und *TOX3* zeigen höhere ORs in  
familiären Fällen  
(Hemminki et al., IJC, online, in press)**

**(Collaboration zwischen GC-HBOC und  
CIMBA)**

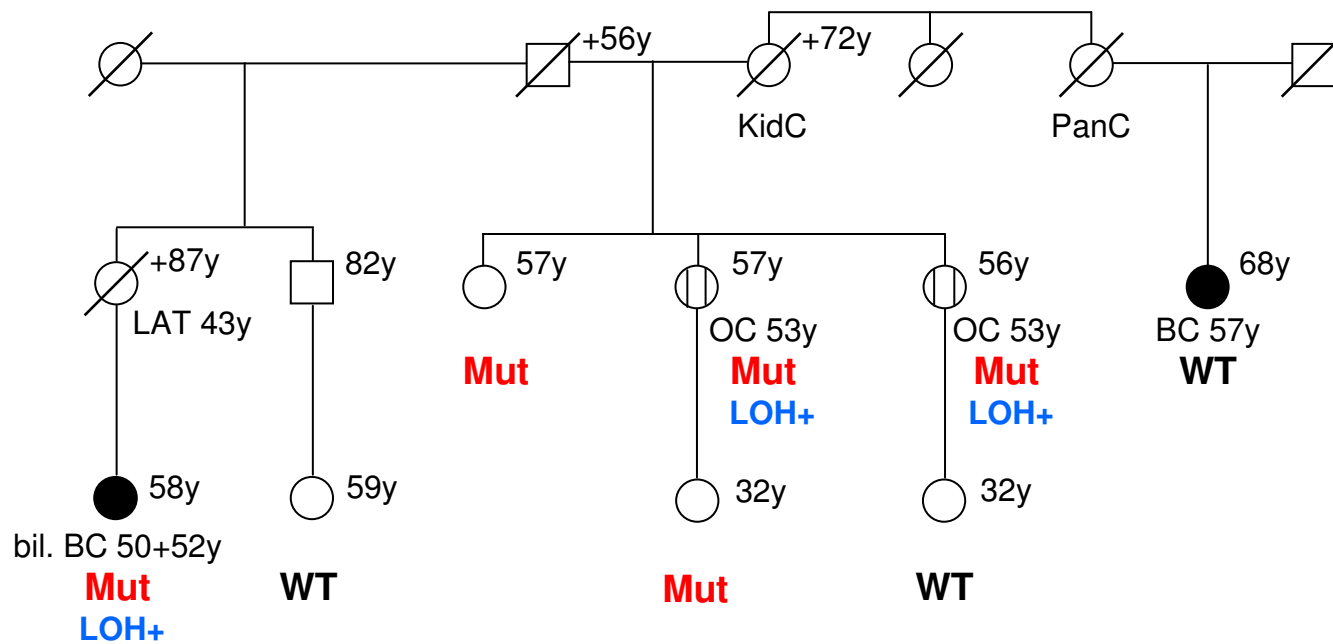


# oder: 3. Neue Gene ?

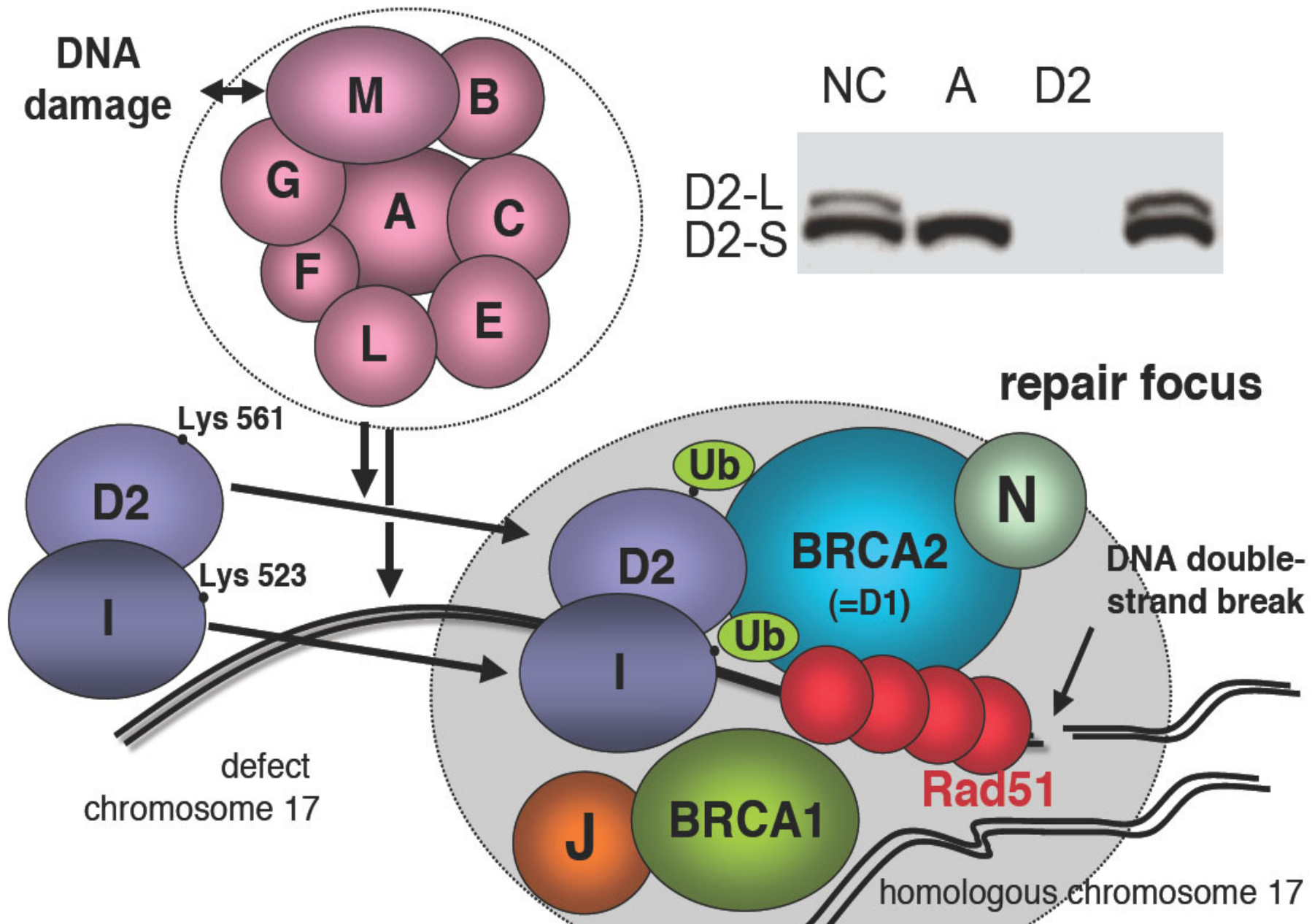
## Stammbaum 1:



# Stammbaum 2:







# Zusammenfassung 1

---

- **Je höher die Anzahl von Fällen (Brust/und oder Eierstockkrebs) in einer Familie, um so höher die Wahrscheinlichkeit, dass ein noch nicht bekanntes Gen dafür verantwortlich ist.**
- **Je niedriger die Zahl der Fälle einer Familie, um so wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer polygenen Vererbung (Moderat penetrante Mutationen (bis jetzt 4) und Niedrigrisikovarianten (bis jetzt 13-15)).**
- **Ausnahmen können sein: „early onset“, bilaterales BC**

# Zusammenfassung 2

---

- 5,0% aller Mammakarzinome werden durch Mutationen in den beiden hochpenetranten Genen **BRCA1** and **BRCA2** verursacht.
- Weitere 10-15% aller Mammakarzinome resultieren aus der Interaktion **moderat penetranter Mutationen** (**PALB2, CHEK2**) und **weniger Niedrigrisikovarianten** oder (noch) **unbekannten Genen** (DNS-Reparatur).

Nur die ca. 80% sporadischen Fälle sind ausschließlich polygen erklärbar: aber auch hier tragen **moderat penetrante Genmutationen** (in Wechselwirkung mit **vielen „low-risk variants“**) zur Entstehung bei !

# Danksagungen

---

- **Deutsches Konsortium für Erbliches Mamma- und Ovarialkarzinom, unterstützt von der Deutschen Krebshilfe, Bonn. Koordinatorin: Prof. Rita K. Schmutzler, UFK Köln**
- **Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Leipzig: Prof. Loeffler, Dr. C. Engel**
- **Heinrich-Heine Universität Düsseldorf: Prof. Dr. H. Hanenberg, Dr. Dieter Niederacher**
- **UFK Kiel: Prof. N. Arnold; IfH Heidelberg: Dr. C. Sutter**
- **Klinikum rechts der Isar, München: Heide Hellebrand, Stefanie Engert, Dr. Eva Groß, Prof. M. Kiechle**
- **Mamma Mia: Sonderheft zum Familiärem Brust- und Eierstock: [www.mammamia-online.de](http://www.mammamia-online.de)**