

Brustkrebs – Sind es die Gene oder die Umwelt?

Brustkrebs ist die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen. Bei den seltenen erblichen Formen, die vor allem in jungem Alter auftreten, konnten zwei Anfälligkeitsgene identifiziert werden. Weitaus häufiger sind die spontan auftretenden, vermutlich durch Gen-Umwelt-Interaktion entstehenden Brustkrebsformen, wobei unter anderem Östrogene und Inhaltsstoffe des Tabakrauchs als Auslöser beteiligt sein können. Im folgenden wird ein Überblick über die genetischen Grundlagen der Entstehung des Mammakarzinoms gegeben.

1. Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung und krebsbedingte Todesursache bei Frauen. Mittlerweile wurden zwei Anfälligkeitsgene identifiziert, deren Veränderungen für die Entstehung der meisten erblichen Formen von Brustkrebs verantwortlich sind. Aber noch bleibt der Forschung viel zu tun: Die weitaus meisten Krebsfälle entstehen vermutlich durch das Zusammenspiel weiterer „Anfälligkeitsgene“ mit Umweltfaktoren.

Weltweit erkranken jährlich etwa eine Million Frauen an Brustkrebs, in der medizinischen Fachsprache auch Mammakarzinom genannt, davon allein in Deutschland 46.000 Frauen. Ungefähr jede zehnte Frau in der westlichen Welt ist im Laufe ihres Lebens von dieser Krankheit betroffen. Ein Drittel der Patienten stirbt an den Folgen. Während in den Industrieländern die Neuerkrankungsrate besonders bei jungen Frauen immer noch zunimmt, zeigt die Mortalitätsrate eine fallende Tendenz.

Wir kennen heute eine Reihe von Risikofaktoren für Brustkrebs: Das Alter, die Zugehörigkeit zu bestimmten Bevölkerungen bzw. ethnischen Gruppen, der sozioökonomische Status, hormonelle Faktoren, Übergewicht, gutartige Brusterkrankungen, Ernährung und Alkoholkonsum. Die Häufung von Brustkrebsfällen in der Familie ist einer der bekanntesten Risikofaktoren. Generell lässt sich sagen: Sind die Mutter oder eine Schwester einer Frau an Brustkrebs erkrankt, ist ihr Erkrankungsrisiko durchschnittlich zwei- bis dreimal so hoch wie bei einer Frau ohne Brustkrebsfälle in der nahen Verwandtschaft. Das Erkrankungsrisiko der Verwandten einer Patientin nimmt zu, je jünger die Patientin ist und je mehr Frauen in einer Familie bereits betroffen sind.

Nur für eine kleine Zahl aller Brustkrebsformen lässt sich eine einzelne Ursache benennen, die hauptsächlich für die Entstehung verantwortlich ist. Für die überwiegende Zahl der Brustkrebserkrankungen jedoch ist dies nicht möglich. Bei diesen Fällen tragen wahrscheinlich viele unterschiedliche genetische und nicht genetische Faktoren zur Umwandlung einer normalen Zelle in eine Krebszelle und damit zur Tumorentstehung bei.

2. Mögliche genetische Ursachen für erhöhte „Anfälligkeit“

Die „Anfälligkeit“ für Brustkrebs beruht auf vererbten genetischen Veränderungen. Diese treten in „Anfälligkeitsgenen“ (prädisponierenden Genen) auf, die sich unterschiedlich stark durchsetzen: Eine Gruppe der „Anfälligkeitsgene“ umfasst Gene, deren Veränderungen selten, jedoch hoch penetrant sind. Dies bedeutet, dass diese genetischen Veränderungen mit einem hohen Risiko für Brustkrebs verbunden sind und daher mit dem gehäuften Auftreten von Mammakarzinomen in einer Familie in Zusammenhang stehen. Frauen mit Mutationen in hoch penetranten Genen entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Mammakarzinom, wobei die Erkrankung oft schon vor dem 45. Lebensjahr auftritt. Häufig erkranken sie auch an zwei voneinander unabhängigen bösartigen Tumoren, etwa in der rechten und in der linken Brust oder an Brust- und Eierstockkrebs. Ungefähr fünf bis zehn Prozent aller Brustkrebsfälle, die erblichen Formen der Erkrankung, entstehen durch Veränderungen in diesen „Anfälligkeitsgenen“ mit hoher Penetranz.

Die meisten spontan auftretenden Brustkrebsfälle entstehen aber durch den Einfluss chemischer Substanzen (wie Tabakrauch, Östrogene) infolge von Gen-Umwelt-Interaktionen. Hierbei sind „Anfälligkeitsgene“ mit geringer Penetranz, auch Polygene genannt, von Bedeutung. Veränderungen in diesen Genen allein verursachen keinen Krebs, die Gene sind von niedriger Penetranz und übertragen nur ein geringes Risiko für Brustkrebs. Im Gegensatz zu Veränderungen in den hoch penetranten Genen sind Mutationen der niedrig penetranten Gene in der Bevölkerung aber häufig und daher vermutlich für das Entstehen einer weitaus größeren Anzahl von Brustkrebsen verantwortlich. Solche häufigen, in mehr als einem Prozent der Bevölkerung vorkommenden genetischen Veränderungen, die „normal“ sind und von einer Generation zur nächsten vererbt werden, werden als Polymorphismen bezeichnet. Während ein einzelner Polymorphismus nur eine geringfügige Auswirkung auf das Brustkrebsrisiko hat, können verschiedene einzelne Polymorphismen in der Summe einen Anstoß für die Erkrankung geben. Die Anfälligkeit einer Frau, an Brustkrebs zu erkranken, hängt demnach von der Anzahl der in ihrem individuellen Erbgut vorliegenden Polymorphismen ab. Da sich Frauen in der Art und Anzahl der Polymorphismen unterscheiden können, könnte dies auch ihre individuellen Krebsrisiken erklären.

Erbliche Brustkrebsfälle können allein, in Verbindung mit Eierstockkrebs und im Zusammenhang mit verschiedenen seltenen Krebsyndromen auftreten. Die wichtigsten für Brust- und Eierstockkrebs prädisponierenden Gene mit hoher Penetranz sind BRCA1 (BRCA1 Breast Cancer Gene 1), und BRCA2 (BRCA2 Breast Cancer Gene 2). Mutationen in diesen beiden Genen sind für die Entstehung von zwei bis drei Prozent aller erblichen Brustkrebsfälle verantwortlich. Beide Gene gehören zu der Klasse der Tumorsuppressoren. Sie stellen die Bauanleitung für Proteine dar, die die Krebsentstehung in den Körperzellen hemmen. Normalerweise liegen Gene in jeder Zelle doppelt vor: Einmal als „Kopie“ des väterlichen Erbguts und einmal als „Kopie“ der mütterlichen Anlagen. Die beiden Genkopien nennt man Allele. Werden beide Kopien durch eine Mutation gestört, entartet die betroffene Zelle und es entsteht Krebs. Wird eine Mutation in der Keimbahn (Ei- oder Samenzelle) von einem Elternteil auf einen Nachkommen vererbt, so ist sie in allen Zellen des betroffenen Kindes vorhanden. Ein Tumor entsteht dann, wenn im Laufe des Lebens eine zweite Mutation die bis dahin noch intakte zweite Genkopie in einer Körperzelle trifft.

Da nur noch eine Mutation in der zweiten Genkopie auftreten muss, erkranken entsprechend veranlagte Frauen in der Regel bereits in der ersten Lebenshälfte. Wenn jedoch, wie es bei Krebserkrankungen meistens der Fall ist, keine Keimbahnmutation vorliegt, der Krebs also nicht erblich ist, dann entsteht Krebs sporadisch als Folge zweier aufeinanderfolgender Mutationen in den beiden Genkopien. Die Frauen erkranken erst später, zumeist in der zweiten Lebenshälfte, da eine längere Zeitspanne vergehen muss, bis beide Genkopien in ein und derselben Körperzelle geschädigt werden.

3. Vielfalt an Mutationen

BRCA1 auf Chromosom 17 und BRCA2 auf Chromosom 13 sind sehr große Gene, die aus 22 bzw. 26 funktionellen Einheiten bestehen. Sie enthalten die Bauanleitung für große Proteine aus 1863 bzw. 3418 Aminosäuren. BRCA1/2 Proteine haben wichtige Funktionen bei der Reparatur des Erbguts (der DNA), der Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität, der Kontrolle des Zellwachstums und der Zellteilung sowie bei der Regulation der Transkription.

Bis heute wurden Hunderte von BRCA1- und BRCA2-Mutationen in Familien identifiziert, in denen mehrere Familienmitglieder an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind. Diese Mutationen sind über das gesamte Gen verteilt und kommen sowohl als „große“ Mutationen (die Chromosomenstruktur wurde verändert) als auch als „kleine“ Mutationen (ein Baustein der DNS wurde verändert oder wenige Bausteine wurden eingefügt oder entfernt) vor. Die meisten BRCA-Mutationen sind „kleine“ Mutationen, bei denen entweder wenige Basenpaare entfernt oder eingefügt wurden, oder es wurde eine Aminosäure durch ein Stop-Codon ausgetauscht. Weiterhin gibt es wenige große BRCA-Mutationen in Form von genomischen Deletionen und Duplikationen. Die beschriebenen Mutationstypen haben das Fehlen oder die Verkürzung des Proteins zur Folge. Es gibt einige häufige Mutationen, die meisten sind jedoch selten und kommen nur bei wenigen Familien vor. Die Analyse verschiedener Populationen auf der ganzen Welt zeigte, dass die Art und Häufigkeit von BRCA1/2-Mutationen für bestimmte Populationen und ethnische Gruppen spezifisch sind. Bei den Aschkenasim-Juden sind drei „kleine“ Mutationen häufig, und bei der isländischen Bevölkerung eine „kleine“ Mutation. Bei der holländischen Bevölkerung treten landesspezifisch eine „kleine“ und zwei „große“ Mutationen häufig auf. Sehr häufig sind BRCA1-Mutationen bei russischen, israelischen und kanadischen Brust-/Eierstockkrebsfamilien zu finden, weniger Mutationen wurden bei englischen, französischen, skandinavischen und deutschen Familien beobachtet.

Dies bedeutet, dass eine gezielte Suche nach BRCA-Mutationen in einer bestimmten Genregion nur bei den Populationen einfach ist, für die wenige häufige Mutationen bekannt sind. Bei den meisten Populationen ist die Identifizierung von familienspezifischen Mutationen aufgrund der Gengrößen und der Vielzahl der verschiedenen krankheitsverursachenden Mutationen aufwändig und langwierig.

4. Genetischer Test und klinische Konsequenzen

Frauen mit einer Keimbahnmutation in BRCA1 und BRCA2 haben ein erhöhtes Risiko, an Brust- oder Eierstockkrebs, aber auch an anderen Krebsarten zu erkranken. Waren sie bereits an Brustkrebs erkrankt, haben sie zudem ein erhöhtes Risiko, Brustkrebs in der anderen Brust oder Eierstockkrebs als Zweitumor zu entwickeln. Daher ist es wichtig, die Frauen, die eine Prädisposition geerbt haben, frühzeitig zu erkennen. Mit vorhersagenden Gentests können relativ genaue Risikoabschätzungen für noch nicht betroffene Frauen gemacht werden, in deren Familien mehrere Brust- oder Eierstockkrebsfälle aufgetreten sind. Die Voraussetzung für die Anwendung des Gentests bei einer symptomfreien Frau ist jedoch die Identifizierung einer familienspezifischen BRCA-Mutation bei einem erkrankten Familienmitglied. Ist dies der Fall, kann zwischen prädisponierten und nicht prädisponierten Familienmitgliedern unterschieden werden. Ein negatives Testergebnis bedeutet dann, dass keine Mutation vorliegt und kein erhöhtes Brustkrebsrisiko vorliegt.

Ein negatives Testergebnis bedeutet für die Frauen, dass sie nicht länger der seelischen Belastung unterliegen, ein erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs zu haben. Ihr Erkrankungsrisiko ist nicht höher als das Risiko einer Frau aus der Allgemeinbevölkerung. Ein positives Testergebnis (es liegt eine Mutation vor) bedeutet, dass diese Frau durch frühzeitig einsetzende Maßnahmen regelmäßig und lebenslang überwacht werden muss.

5. Früherkennen und Vorbeugen

Früherkennungsmaßnahmen dienen dazu, den Tumor bereits in einem frühen und heilbaren Stadium zu erkennen. Zur Überwachung der Brust werden geübte Selbstuntersuchungen, halbjährliche Tast- und Ultraschalluntersuchungen, jährliche Mammographien und neuerdings auch jährliche Kernspintomographien empfohlen. Für die Früherkennung von Eierstockkrebs sind wirksame Maßnahmen bisher noch nicht etabliert. Als mögliche Untersuchungsmethoden werden halbjährliche Tastuntersuchungen, vaginale Ultraschalluntersuchungen und CA125-Tumormarker-Bestimmungen erachtet.

Weitere Maßnahmen zur Krebsvorbeugung sind prophylaktische chirurgische Maßnahmen. Die prophylaktische Entfernung der Brust (Mastektomie) kommt jedoch nur für Frauen mit einem sehr hohen Erkrankungsrisiko in Frage. Erste Beobachtungen zeigen, dass Frauen, die sich aufgrund einer familiären Belastung einer prophylaktischen Brustamputation unterzogen hatten, ein stark reduziertes Risiko für Brustkrebs hatten. Bei Eierstockkrebs sprechen die schwierige frühe Diagnose und die hohe Mortalitätsrate für die Entfernung der Eierstöcke. Diese Maßnahme wird Frauen empfohlen, in deren Familien mindestens zwei Frauen ersten Verwandtschaftsgrades an Eierstockkrebs erkrankt sind. Sie wird durchgeführt, wenn diese Frauen ihre Familienplanung abgeschlossen haben oder mindestens 35 Jahre alt sind. Vor kurzem wurde bei Frauen mit einer BRCA1-Mutation gezeigt, dass die prophylaktische Entfernung der Eierstöcke auch das Risiko für Brustkrebs senkt. Dies könnte möglicherweise auf die verkürzte Dauer des Einflusses von Eierstockhormonen zurückgeführt werden.

Weiterhin werden künftig auch vorbeugende Maßnahmen mit Medikamenten wie Antiöstrogenen, Aromatasehemmern und Antibabypillen Anwendung finden. Durch den vorbeugenden Einsatz des Antiöstrogens Tamoxifen bei Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko ließen sich fast vierzig Prozent aller Brustkrebsneuerkrankungen verhindern. Doch noch ist unklar, ob der Nutzen von Tamoxifen die zahlreichen Nebenwirkungen aufwiegt. So ist beispielsweise das Risiko für Karzinome der Gebärmutter Schleimhaut erhöht. Neben zahlreichen häufig unbedenklichen Nebenwirkungen dürfen auch Komplikationen wie Thrombosen und Lungenembolien nicht außer Acht gelassen werden. Ein weitaus besseres Nutzen-Risikoprofil hat der Aromatasehemmer Anastrozol. Inzwischen liegen überzeugende Hinweise auf eine massive Senkung der Brustkrebsneuerkrankungen durch Anastrozol vor.

Die Vorbeugung von Eierstockkrebs ist möglicherweise mit der Antibabypille möglich. Die wenigen bisher vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Frauen mit einer BRCA1/2-Mutation, die über einen Zeitraum von mindestens sechs Jahren die Pille eingenommen hatten, ein stark verringertes Eierstockkrebsrisiko aufwiesen. Demgegenüber könnte möglicherweise ein erhöhtes Brustkrebsrisiko stehen. Dieses in einer sehr kleinen Studie mit 50 Mutationsträgerinnen erzielte Ergebnis muss aber als vorläufig betrachtet und in größeren Studien überprüft werden.

Es muss aber betont werden, dass alle beschriebenen Maßnahmen das Erkrankungsrisiko zwar verringern, jedoch keinen vollständigen Schutz bieten. Daher ist es künftig sehr wichtig, die Wirksamkeit verschiedener Maßnahmen zur Krebsvorbeugung in großen Studien bei prädisponierten Frauen zu prüfen.

6. Risikofaktoren Östrogene und Rauchen

Brustkrebs ist ein hormonsensitiver Tumor, dessen Entwicklung von Hormonen, Hormonrezeptoren, Wachstumsfaktoren und Signal-übertragenden Faktoren beeinflusst wird. Zu den zahlreichen Risikofaktoren für Brustkrebs gehören zum Beispiel eine frühe erste Regelblutung, ein später Eintritt in die Menopause, ein hohes Alter bei der ersten Schwangerschaft, hohe Östrogenspiegel in Serum und Urin sowie niedrige Mengen von Geschlechtshormonbindenden Proteinen, die zu hohen Spiegel von verfügbarem ungebundenem Östrogen führen. Dies lässt vermuten, dass Östrogene bei der Entstehung von Brustkrebs eine Rolle spielen. Daher stellen möglicherweise auch Gene, die die Bauanleitung für Enzyme enthalten, die bei der Biosynthese und dem Metabolismus von Östrogenen eine Rolle spielen, niedrig penetrante »Anfälligkeitsgene« für Brustkrebs dar. Es ist vorstellbar, dass durch die veränderte Aktivität eines an der Östrogenbiosynthese beteiligten Enzyms die Hormonproduktion beeinflusst wird und der Körper somit veränderten Hormonmengen ausgesetzt wird.

Körpereigene Enzyme entgiften karzinogene Stoffe, indem sie sie in mehreren Schritten umwandeln und somit inaktivieren. Die beiden Enzyme CYP1A1 und CYP2D6 beispielsweise wandeln im Tabakrauch enthaltene Karzinogene zu inaktiven Stoffwechselprodukten um. Wir wissen heute, dass Polymorphismen in den entsprechenden Genen die Induzierbarkeit und Aktivität dieser Enzyme beeinflussen können. Es wurde gezeigt, dass Frauen in der Menopause mit einer Mutation im CYP1A1-Allel ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufwiesen. Dieser Zusammenhang war in der Gruppe der Raucherinnen besonders deutlich, was die Hypothese unterstützt, dass Mutationen der am Karzinogenstoffwechsel beteiligten Gene nur zusammen mit exogenen Faktoren, in diesem Falle Rauchen, von Bedeutung sind.

7. Zusammenfassung - Gene oder Umwelt – was ist wichtiger?

Die Identifizierung der hoch penetranten Gene BRCA1 und BRCA2 leistete einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis, warum in Familien, in denen mehrere Frauen an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankt sind, die eine Frau erkrankt und die andere nicht. Mutationen in diesen beiden Genen sind jedoch nur für die Entstehung von zwei bis drei Prozent aller Brustkrebsfälle verantwortlich. Die meisten Brustkrebsfälle entstehen vermutlich durch Gen-Gen und/oder Gen-Umwelt-Interaktionen. Dabei spielen Polymorphismen in niedrig penetranten »Anfälligkeitsgenen« zusammen mit endogenen und exogenen Faktoren eine Rolle. Der Schwerpunkt der jetzigen und zukünftigen Forschungsarbeiten liegt daher in der Identifizierung von Brustkrebsgenen mit niedriger Penetranz. Erst wenn die molekulare Basis der »Anfälligkeit« für Brustkrebs vollständig geklärt ist, kann die Rolle von nicht genetischen Faktoren bestimmt werden. Erst die Beantwortung der Frage »Welche und wie viele genetische Faktoren spielen mit welchen und wie vielen nicht genetischen Faktoren bei der Entstehung dieser komplexen Erkrankung zusammen?« wird zum Verständnis der Entstehung von Brustkrebs beitragen und zu einer verbesserten Vorbeugung und Kontrolle dieser Erkrankung führen.

Literaturauswahl:

Eiermann, W. Böttger, S. (2001): Brustkrebs wirksam behandeln. Midena Verlag, München

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (2003): Was verraten unsere Gene? – Magazin mensch+umwelt spezial 16. Ausgabe

Sauer, H. (2001): Mammakarzinome. – Zuckerschwerdt-Verlag, München

Internet-Tipps:

Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de>)

Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums
(http://www.krebsinformation.de/body_body_brustkrebsrisiko.html)

Österreichische Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.net/information/vorsorge/frauen/risikofaktoren.shtm>)

Deutsche Gesellschaft für Senologie: Zertifizierung von „Brustzentren“
(<http://www.senologie.org/zertifizierungen.html>)

Praxisorientierte Informationen für die Prävention
<http://www.brustkrebsvorbeugen.de>

Stand: September 2003

Autorin: PD Ute Hamann, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

Redaktion: Ulrike Koller, FLUGS