

**Neues zur Genetik und Klinik des
familiären Mammakarzinoms:
Immer mehr Klarheit, trotz immer mehr
Genen ?**

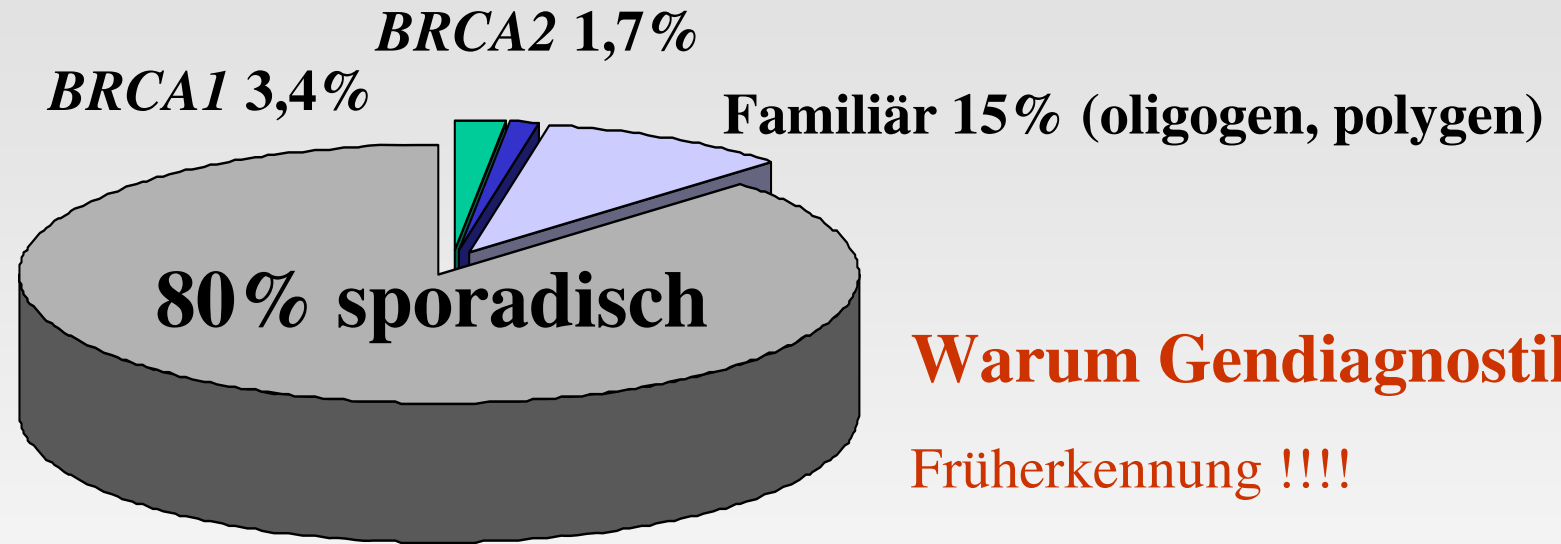
**Projektgruppe Mammakarzinom
Klinikum Großhadern 17. 10. 2013**

Prof. Dr. Alfons Meindl

Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar der TU, Abt. Gynäkologische
Tumorgenetik

Phone: 089-4140-6750; E-mail: alfons.meindl@lrz.tum.de

Was ist familiärer Brustkrebs ?



Warum Gendiagnostik ?

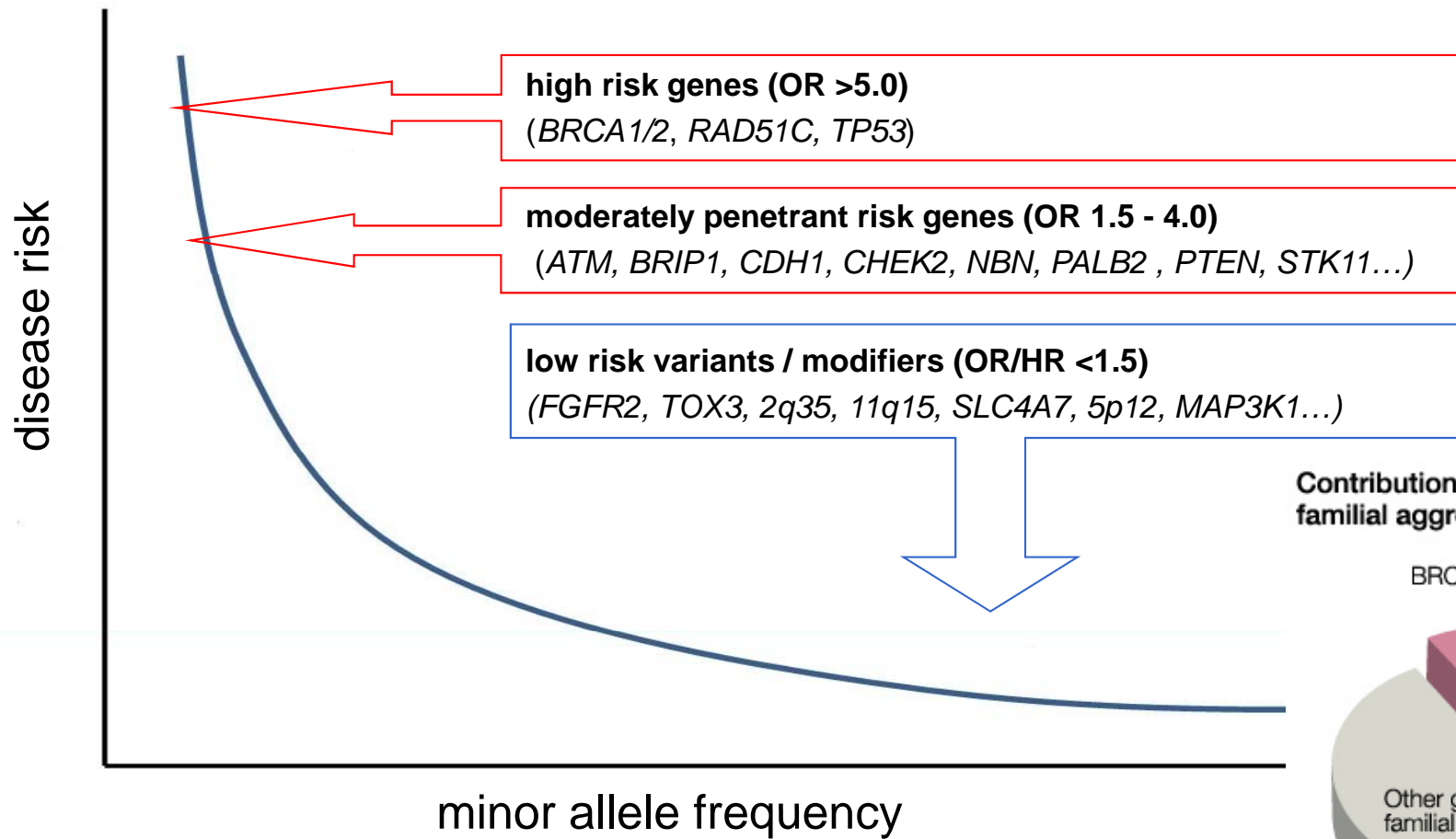
Früherkennung !!!!

Adnexektomie !!!

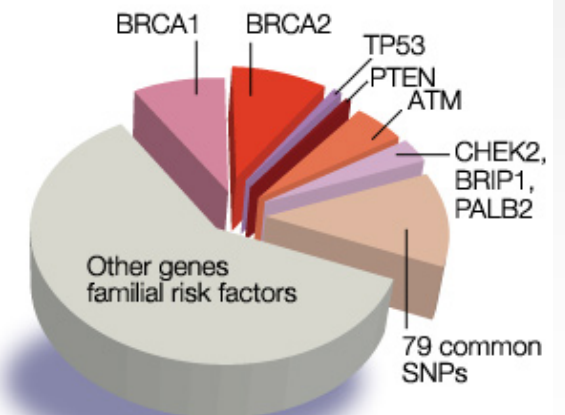
Bessere Chemo !

Methoden der Diagnostik:

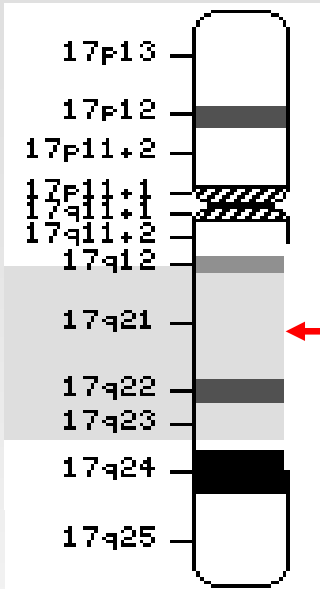
- a) Komplette Sequenzierung (Sanger)
- b) „Next Generation Sequencing“ (Pyrosequencing)



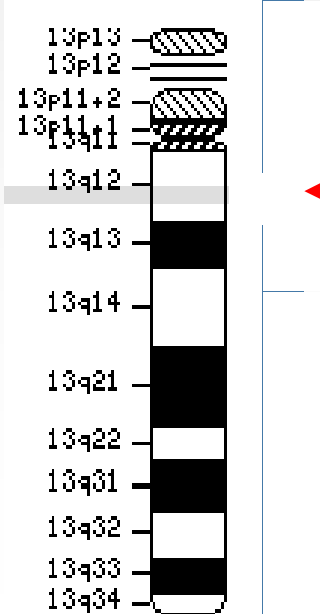
Contribution of known genes to familial aggregation of breast cancer



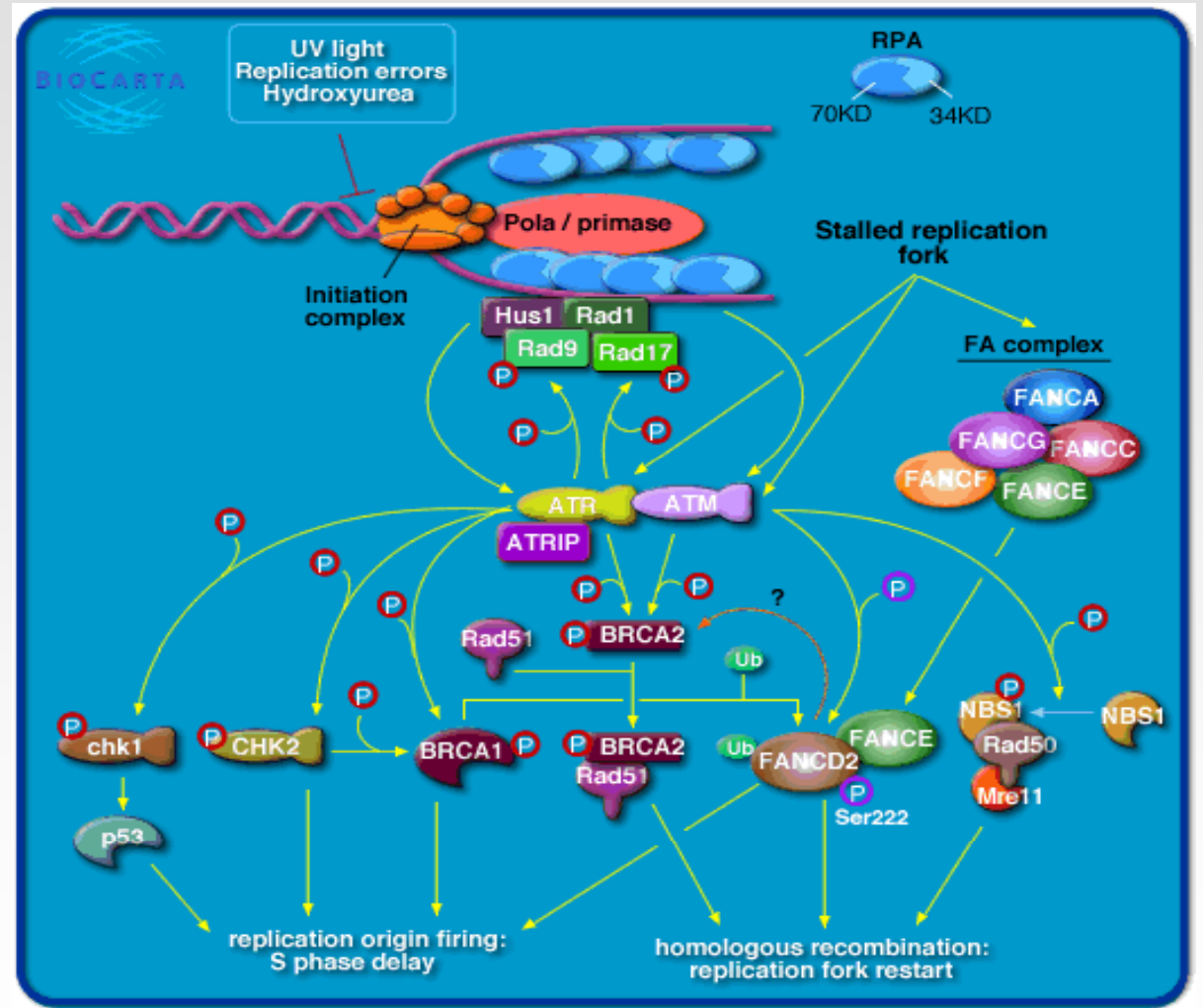
In der Hauptrolle → Hochrisikogene *BRCA1/2*



BRCA1
1994
17q21
5589 bp
1863 aa



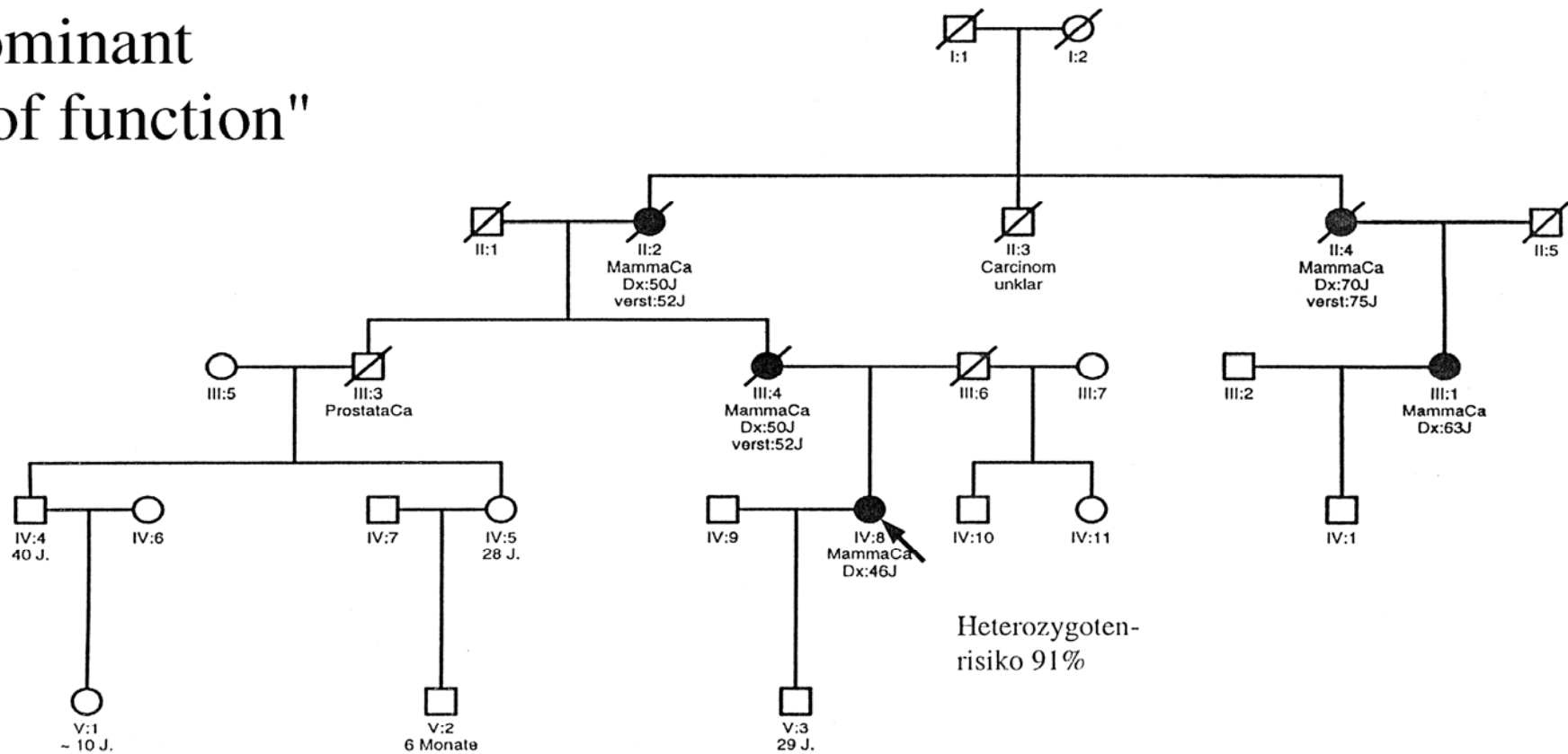
BRCA2
1995
13q12
10254 bp,
3418 aa



Beteiligt an ds-DNS-Reparatur

BRCA2-Mutation S1882X

Autosomal
dominant
"loss of function"



Argumente 1(a)

Es gibt Einschlußkriterien:

1. Eine Frau vor dem 36. L.j. mit BC
2. Eine Frau vor dem 51. L.j. bilateral
3. Eine Frau mit BC und OC (altersunabhängig)
4. Drei oder mehr Mammakarzinome nach dem 51. Lebensjahr
5. Zwei oder mehr Frauen mit BC, eine davon <51
6. Familien mit BC und OC (altersunabhängig)
7. Familien mit weibl. und männl. BC (PanCa w/m)

Begleitprojekte:

9. Eine Frau zwischen dem 36.- 65. L.j. mit OC (*BRCA1*)
10. Trippelnegatives BC >36<51. L.j. (*BRCA1*)
10. Ein männliches Mammakarzinom (*BRCA2*)

Argumente 1(b)

Empirische Mutationsprävalenzen (%) für spezielle Risikokonstellationen -> ermöglichen bessere Beratung !!!

1a. Vier Fälle an BC, 2 <51 (A1 = 15,3 (11,6-19,9))

1b. Vier Fälle an BC, 3 <51 (A2 = 23,8 (19,2-29,2))

2. Drei oder mehr Fälle an BC, 0 <51 (B = 2,9 (1,5-5,4))

3. Genau zwei Fälle an BC, 2 <51 (C = 13,4 (11,4-15,6))

4. Genau zwei Fälle an BC, 1 <51 (D = 6,6 (5,4-8,0))

5a. Mind. 1x BC >51, 1x OC (E1 = 14,8 (10,3-20,8))

5b. Mind. 1x BC <51, 1x OC (E2 = 28,0 (23,6-32,8))

7. Eine Frau BC <36 (G = 10,8 (8,7-13,4))

8. Eine Frau bil. BC, 1x <51 (I = 16,0 (12,0-20,9))

**Argumente 2 -> Nur Hochrisikogene führen
in der Regel zu zusätzlichen Tumoren ->**

Assoziierte Tumoren bei *BRCA*-Mutationen:

BRCA1:

gesichert bis jetzt nur Ovarialkarzinom:

Wichtig: Mutation bei Einzelfall: 25-35%

Mutation bei familiärer Häufung: 45%-60% („modifier“)

BRCA2:

Ovarialkarzinom: 10-15% (sporadisch) 20-30% (familiär)

Kolonkarzinom: 7-10%; Pankreaskarzinom: 2-3%

Prostatakarzinom: 10-15%; Brustkrebs (männlich): 5-10%

Argumente 3:

**Hauptrolle oder Nebenrolle -> Stratifizierung
in Hochrisiko- und Risikogene:**

**a) Intensivierte Früherkennung für junge Frauen ist
abhängig vom Mutationsstatus !!!**

b) Carboplatingabe ist abhängig von Mutationsstatus !

**Deshalb: Ob Mutationen in Hochrisiko- oder (welchen)
Risikogenen von entscheidender Bedeutung !**

Neues zum Früherkennungsprogramm

A. Mutationsträgerinnen = Hochrisikopatientinnen

ab dem 25. Lebensjahr halbjährlich Ultraschall und jährlich MRT bis ACR-Wert I (MG)

ab dem 40. Lebensjahr bei Bedarf alle 2 Jahre Mammographie

Cave: ab dem 40. (*BRCA1*) oder 45. Lebensjahr (*BRCA2*) prophylaktische Adnexektomie -> Verringerung des Brustkrebsrisikos um 50-60%

B. Risikopatientinnen (*BRCA1/2*-negativ, z. B. *CHEK2*-positiv, Heterozygotenrisiko >20%)

ab dem 30. Lebensjahr jährlich Ultraschall und MRT bis ACRII

ab dem 40. Lebensjahr bei Bedarf alle 2 Jahre Mammographie

Cave: in der Regel keine prophylaktischen Maßnahmen

Neues zur Chemotherapie

A. Mutationsträgerinnen = Hochrisikopatientinnen

***BRCA1*-Mutationsträgerinnen:** in der Regel trippel-negativ, gutes Ansprechen auf Carboplatin (v. a. Byrski et al. 2009, 2012)

***BRCA2*-Mutationsträgerinnen:** in der Regel hormonrezeptorpositiv, keine Studien, nur Analogieschluß (aber wahrscheinlich benefit für HR-, *BRCA2*+))

B. Sporadische, trippel-negative Mammakarzinome:

***BRCA1*-like, trippelnegative Mammakarzinome:** Effekt beobachtet bei GEPA-Sixto-Studie (Minckwitz et al.): wahrscheinlich 55-60% profitieren von Carboplatin-Gabe, 40-45% nicht !

-> Surrogatmarker (ICH), MLPA-Kit (Frischgewebe)

C. Sporadische Ovarialkarzinome:

Definition von BRCAness nur durch Expressionsprofile (FG), Mutationsfrequenz für *BRCA1/2* völlig überschätzt !

Argument 4:

Was sind alte oder neue Risikogene in *BRCA1/2*-negativen Familien ? Wieviel dürfen es sein ?

1. Extreme monogenetische Heterogenität

eine/zwei moderat-penetrante Mutationen (>35%)
und mehrere Niedrigrisikovarianten -> **Erblichkeit !!**

2. Oligogene Vererbung:

mehrere moderat-penetrante (10-20%) Mutationen und mehrere
Niedrigrisikovarianten -> **reduzierte Erblichkeit !**

z. B. 21 Gen-“Panel“ HBOC (weitere Gene)

Gene	Chromosome	Start	End
<u>CHEK2</u>	22	29,073,731	29,147,822
<u>PALB2</u>	16	23,604,483	23,662,678
<u>BRIP1</u>	17	59,759,985	59,940,755
<u>tp53</u>	17	7,561,720	7,600,863
<u>PTEN</u>	10	89,613,195	89,738,532
<u>STK11</u>	19	1,195,798	1,238,434
<u>CDH1</u>	16	68,761,195	68,879,444
<u>ATM</u>	11	108,083,559	108,249,826
<u>BARD1</u>	2	215,583,275	215,684,428
<u>MLH1</u>	3	37,024,979	37,102,337
<u>MRE11</u>	11	94,140,467	94,237,040
<u>MSH2</u>	2	47,620,263	47,720,360
<u>MSH6</u>	2	48,000,221	48,044,092
<u>MUTYH</u>	1	45,784,914	45,816,142
<u>NBN</u>	8	90,935,565	91,006,899
<u>PMS1</u>	2	190,638,811	190,752,355
<u>PMS2</u>	7	6,002,870	6,058,737
<u>RAD50</u>	5	131,882,630	131,989,595
<u>RAD51C</u>	17	56,759,963	56,821,692

[Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107: 12629–12633.](#)

Walsh T. et al.

Argument 4a:

Klinische Konsequenz Risikogene 1

**1. Penetranz der *CHEK2*-Mutationen
scheint abhängig vom Kontext zu sein, d. h. je mehr Fälle,
desto höheres Erkrankungsrisiko für gesunde, erstgradig
verwandte Mutationsträgerinnen („modifier“) !**

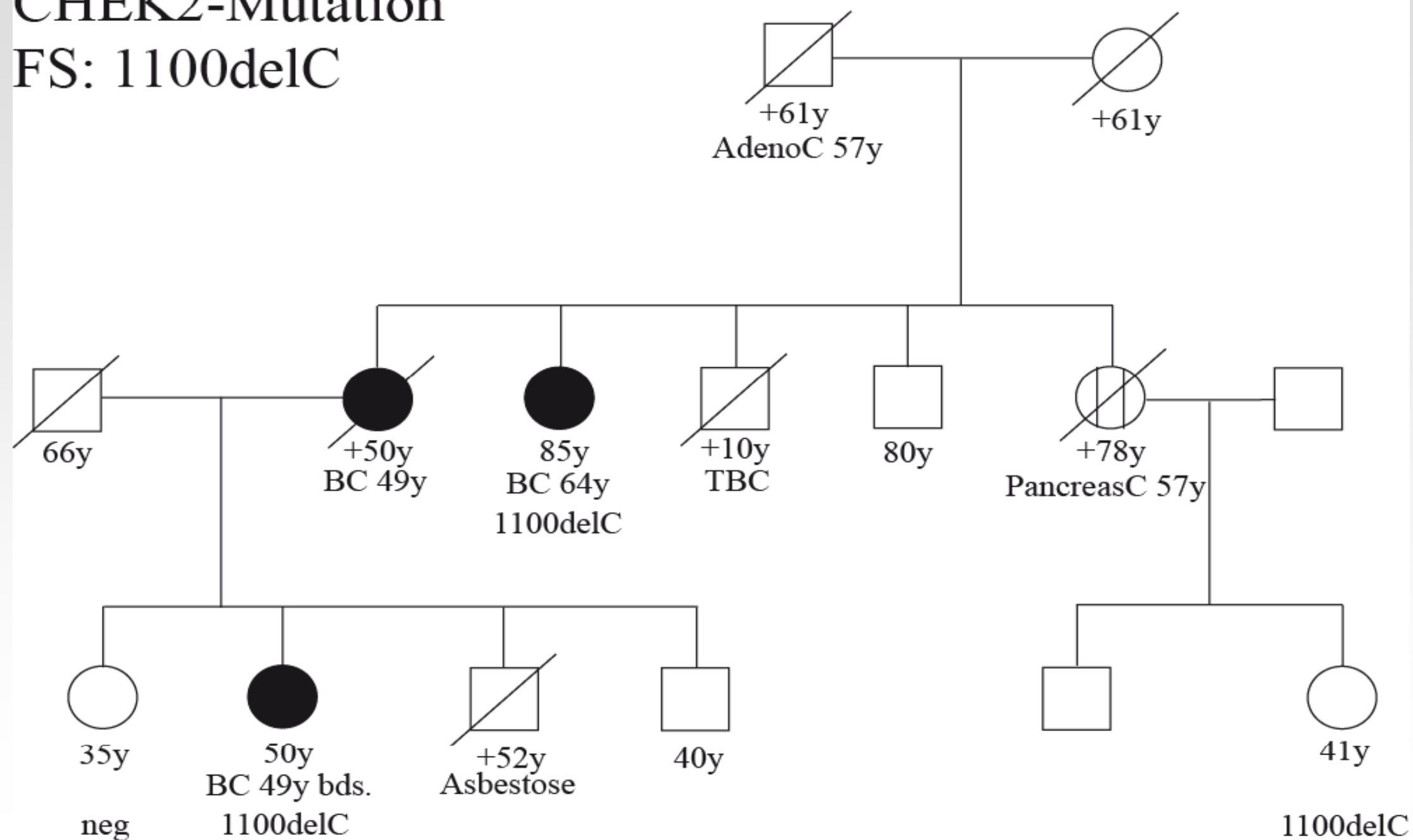
**Intensivierte Früherkennung deshalb ab dem 30. L.j.
nur bei FA !!!**

**2. Cave: schlechteres Ansprechen auf Anthrazykline (deshalb
höhere Mortalität ?)**

Stammbaum TU1232

CHEK2-Mutation

FS: 1100delC



Argument 4b: Klinische Konsequenz Risikogene 2

**Klinische Konsequenzen bei *RAD51C/D*-Mutationen ->
Risiken für Brust- und Eierstockskrebs
populationsspezifisch („modifier“)**

- ***RAD51C*- und *D*-Mutationen: gegenwärtig lebenslanges Risiko für Brustkrebs stark umstritten, deswegen nur Empfehlung für prophylaktische Adnexektomie**
- **Klinische Relevanz für Mutationen in anderen Genen noch weniger klar (v. a. *BRIP1* und *XRCC2* raus, Validierung *PALB2*, *ATM* usw.)**

Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish *RAD51C* as a human cancer susceptibility gene

Alfons Meindl¹, Heide Hellebrand^{1,16}, Constanze Wiek^{2,16}, Verena Erven², Barbara Wappenschmidt³, Dieter Niederacher⁴, Marcel Freund², Peter Lichtner⁵, Linda Hartmann⁶, Heiner Schaal⁶, Juliane Ramser¹, Ellen Honisch⁴, Christian Kubisch⁷, Hans E Wichmann⁸, Karin Kast⁹, Helmut Deißler¹⁰, Christoph Engel¹¹, Bertram Müller-Myhsok¹², Kornelia Neveling¹³, Marion Kiechle¹, Christopher G Mathew¹⁴, Detlev Schindler¹³, Rita K Schmutzler^{3,17} & Helmut Hanenberg^{2,15,17}

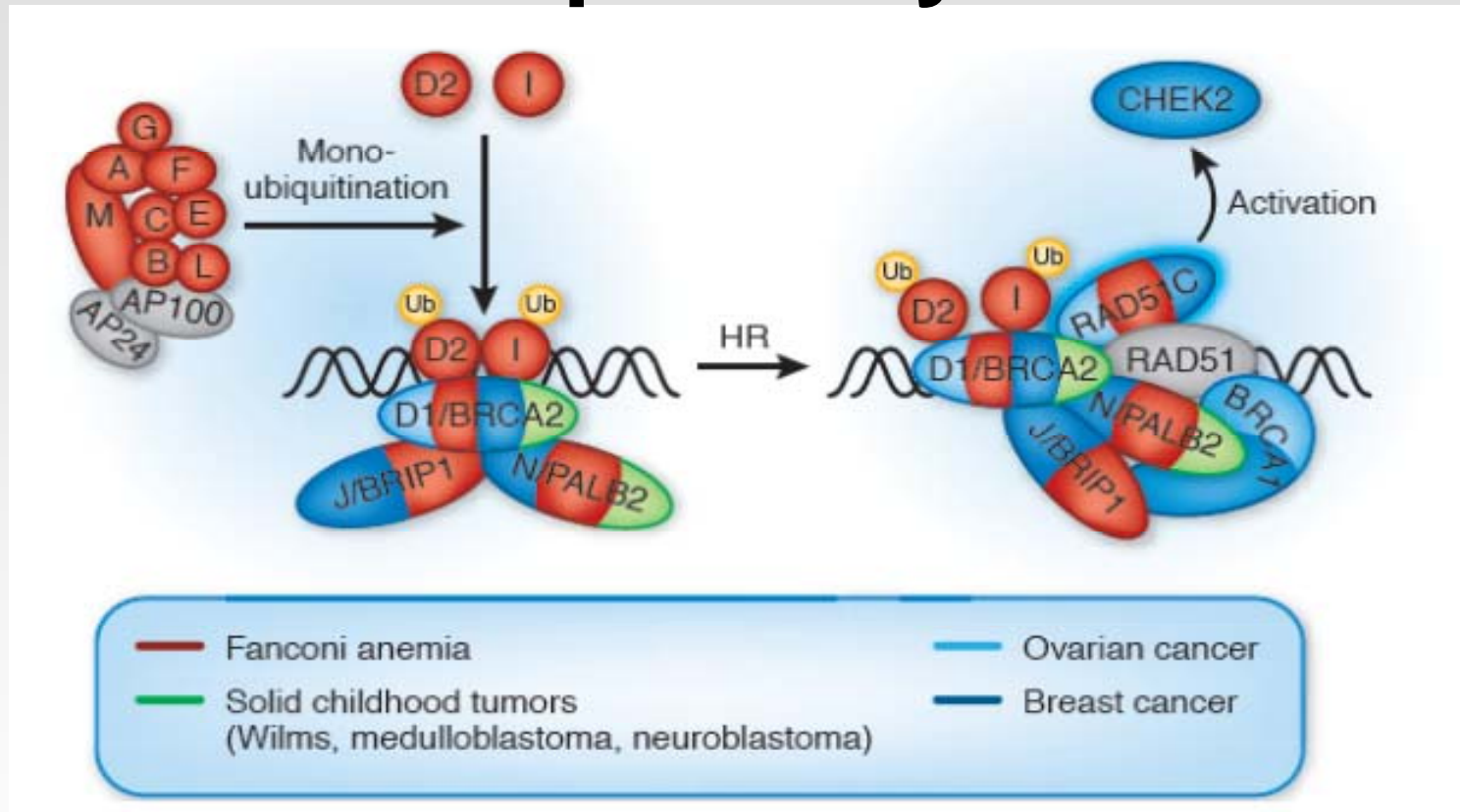
Novel gene: „BRCA3“

- **Mutiert in BC- und OvCafamilien (6 in 480 = 1,3%)**
- **Hoch penetrant, aber evtl. milderer Verlauf**
- **Tumor-Suppressor-Gen mit LOH**
- **Histologie ähnlich zu BRCA2**
- **Moderat penetrante „Missense“-Mut. (16 in 480 = 3,0%)**

oder z. B. *RAD51D*

- Mutationen zuerst nachgewiesen in englischen BC/OC-Familien, wobei die errechnete Penetranz für OC höher (ca. 20%) als für BC war (ca. 10-15%).
- Deutsches Konsortium hat dagegen *RAD51D*-Mutationen (fast) nur in Brustkrebsfamilien gefunden. D. h. bis jetzt nur geringe Hinweise auf erhöhte Penetranz für OC, aber höhere Penetranz für BC.
- Das galt nicht nur für trunkierende Mutationen, sondern auch Aminosäurenaustausche.
- **Cave: Klinische Konsequenzen (v. a. Brust) deshalb gegenwärtig absolut nicht klar, populationsspezifische Unterschiede ?**

E. g. FA-BRCA-DNA repair pathway



Levy-Lahad, Nature Genetics, 5: 368f, 2010 Editorial

➤ „Proof of principle“ for the existence of further risk genes

Argumente 5:

Das Abenteuer mit den Niedrigrisikovarianten:

(häufig vorkommende Varianten im Genpool, OR = 1.05-1.30)

a) nur „Modifier“ oder doch primäre Verursacher ?

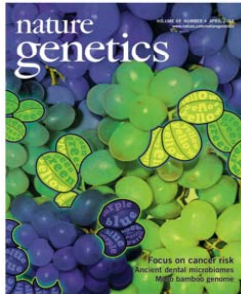
b) wieviele innerhalb eines Musters erforderlich ?

c) wieviele gibt es insgesamt ? Was ist die Schwelle ?

d) was bedeutet 12% statt 10% Lebenszeitrisiko ?

-> 5% (bekannt) -25% (noch zu finden) der genetische Ursache bei familiären Fällen durch Niedrigrisikovarianten

-> Aber: Verbesserung der risikoadaptierten Prävention !!!!!!!!



Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk

Breast cancer is the most common cancer among women. Common variants at 27 loci have been identified as associated with susceptibility to breast cancer, and these account for ~9% of the familial risk of the disease. We report here a meta-analysis of 9 genome-wide association studies, including 10,052 breast cancer cases and 12,575 controls of European ancestry, from which we selected 29,807 SNPs for further genotyping. These SNPs were genotyped in 45,290 cases and 41,880 controls of European ancestry from 41 studies in the Breast Cancer Association Consortium (BCAC). The SNPs were genotyped as part of a collaborative genotyping experiment involving four consortia (Collaborative Oncological Gene-environment Study, COGS) and used a custom Illumina iSelect genotyping array, iCOGS, comprising more than 200,000 SNPs. We identified SNPs at 41 new breast cancer susceptibility loci at genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$). Further analyses suggest that more than 1,000 additional loci are involved in breast cancer susceptibility.

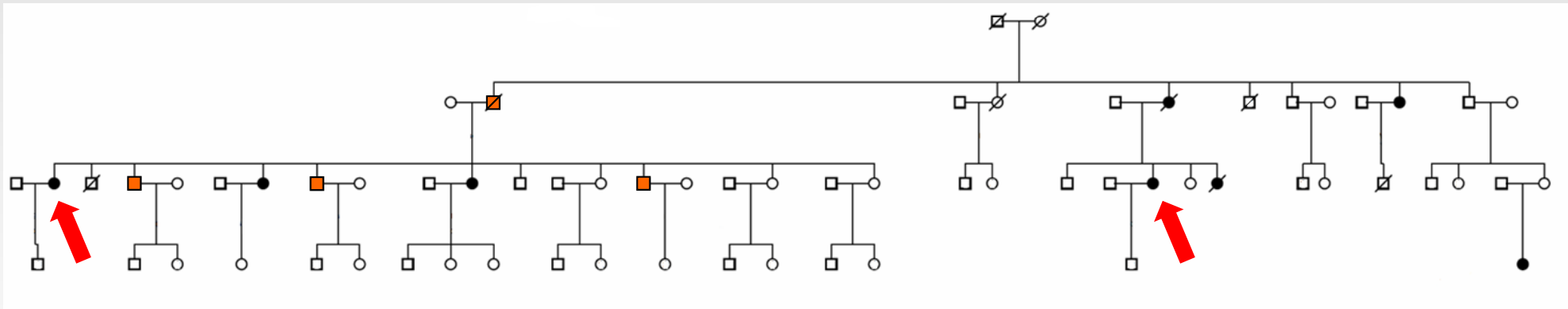
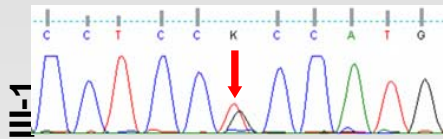
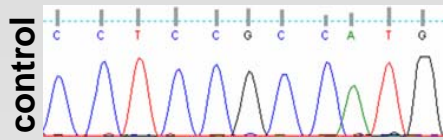
Kyriaki Michailidou^{1,138}, Per Hall^{2,138}, Anna Gonzalez-Neira³, Maya Ghoussaini⁴, Joe Dennis¹, Roger L Milne⁵, Marjanka K Schmidt^{6,7}, Jenny Chang-Claude⁸, Stig E Bojesen^{9,10}, Manjeet K Bolla¹, Qin Wang¹, Ed Dicks⁴, Andrew Lee¹, Clare Turnbull¹¹, Nazneen Rahman¹¹, The Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Collaboration¹², Olivia Fletcher¹³, Julian Peto¹⁴, Lorna Gibson¹⁴, Isabel dos Santos Silva¹⁴, Heli Nevanlinna¹⁵, Taru A Muranen¹⁵, Kristiina Aittomäki¹⁶, Carl Blomqvist¹⁷, Kamila Czene², Astrid Irwanto¹⁸, Jianjun Liu¹⁸, Quinten Waisfisz¹⁹, Hanne Meijers-Heijboer¹⁹, Muriel Adank¹⁹, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands (HEBON)¹², Rob B van der Luijt²⁰, Rebecca Hein^{8,21}, Norbert Dahmen²², Lars Beckman²³, Alfons Meindl²⁴, Rita K Schmutzler^{25,26}, et al.

Argumente 6:

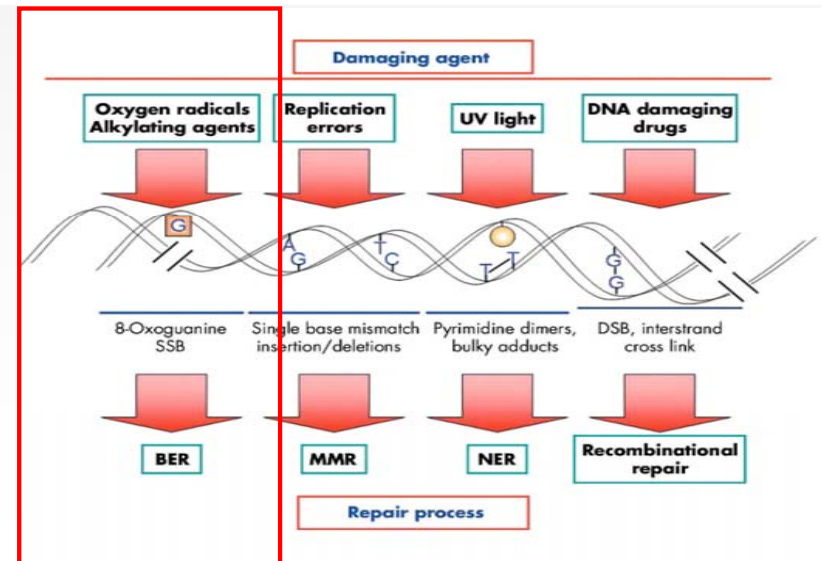
Wir finden weitere, neue Gene durch Exom-Sequenzierung:

1. zum ersten Mal Einzelstrang-DNA-Reparatur und Basenpaar-Exzisions-Reparatur-(BER)-Gene
2. Weitere *FANC*-Gene, wie z. B. *FANCM* und *FANCA*
3. Ein erste rezessives Brustkrebsgen !

Aber: Zunehmende Bestätigung der „oligogenen“ Ursache bei familiärem Brustkrebs -> Ist da noch Erbllichkeit gegeben ?



- 8 female breast cancer cases, 4 prostate cancer
- nuclear protein involved in BER
- N-terminal missense predicted damaging
- case-control study:
- 18/1895 cases: carrier frequency 0.95%
- 4/2183 controls: carrier frequency 0.18%
- odds ratio: 5.22 (p<0.001, chi-square test)



Argumente 7:

Den Oscar für das beste Diagnostikangebot:

- a) **Dauer der *BRCA*-Diagnostik: 1 Wochen bis 2 Wochen**
- b) **Hinzunahme eines klinisch relevanten Genpanels ab 1. Quartal 2014**
- c) **Kosten gleichbleibend bei Erweiterung der Angebote:
1.800-3.800 EUR vs. EBM 6.000-9.000 ??? EUR
oder GOÄ: 5.900 EUR vs. 15.000 ??? EUR**

Argumente 8:

Zukunft der Testung bei familiär gehäuften oder frühen Brustkrebs bei voller Transparenz:

1. „Kit“ für die zwei Hochrisikogene *BRCA1/2*: Testung innerhalb von zwei Wochen möglich
2. Ab 1. Quartal 2014 zusätzliche Testung von 7 weiteren Genen, die klinisch relevant sind: *CHEK2, PALB2, ATM, RAD51C, TP53, MRE11, MSH2*-> klinische Validierung
3. „Whole-Exome-Sequencing“: Untersuchung aller Gene, die bei fam. Brustkrebs verändert sein könnten: noch schwierig in Deutschland, im Ausland akzeptiert und bezahlt ! -> kann nur in Zentren erfolgen-> klinische Validierung

Zentrum München Familiärer Brust- und Eierstockskrebs

Studiensekretariat Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar:

Anmeldung: Frau Ludwig: 4140-6751; Frau Berger-Piefke: 4140-7406 !

Gynäkologische Beratung:

Prof. Dr. Marion Kiechle, Dr. Katharina Pfeifer, Dr. Sabine Grill

Genetische Beratung:

Prof. Dr. Alfons Meindl, Dr. Eva Groß

Studiensekretariat Frauenklinik, Klinikum Großhadern der LMU

Anmeldung: Frau Jaehnig: 7095-7572 !

Gynäkologische Beratung:

PD Dr. Nina Ditsch, Dr. Christine Göb

Genetische Beratung:

Prof. Dr. Alfons Meindl