https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/1184

Gen-ethischer Informationsdienst

Brustkrebs: Noch mehr Gene, neue Tests und alte Fragen

Die Humangenetik entlässt ihre Kinder

AutorIn
Uta Wagenmann

Brustkrebs steht nach wie vor ganz oben auf der Liste der weit verbreiteten Erkrankungen, für die genetisches und molekulares Wissen angehäuft wird. War es zunächst die Suche nach Ursachen für in Familien gehäuft auftretenden Brustkrebs, geht es nun immer öfter um mit Genen verbundene Erkrankungsrisiken in der allgemeinen Bevölkerung. Aber auch für Therapien, Prognosen und Behandlungsentscheidungen gewinnen Risikobestimmungen an Bedeutung. Dabei werden immer offener auch Kostenargumente ins Spiel gebracht.

Brustkrebs: weitere Risikogene entdeckt“ – mit dieser Überschrift einer Pressemitteilung suchte die Deutsche Krebshilfe Ende April Aufmerksamkeit für ein gerade abgeschlossenes Forschungsprojekt zu wecken.(1) Zwar waren die mit dem Begriff „Risikogen“ doch recht reißerisch bezeichneten DNA-Abschnitte bereits im Mai 2007 „entdeckt“ und in der Studie, um die es im Text ging, lediglich in ihrer Bedeutung für Frauen aus so genannten Hochrisiko-Familien untersucht worden (siehe Kasten Polygener Erbgang). Dennoch ist die Rede von den „Risikogenen für Brustkrebs“ keine leere Formel; sie verweist auf einen Trend gegenwärtiger humangenetischer Studien auf diesem Gebiet. Gesucht wird nach Genen und Varianten, die nicht nur mit familiär gehäuft auftretendem Brustkrebs in Zusammenhang stehen, sondern auch für die Risikobestimmung in der sogenannten Normalbevölkerung taugen.
Das Wahrscheinlichkeits- und Risikodenken, das dieser Suche vorausgesetzt ist und sie strukturiert, nahm seinen Ausgang in den 1990er Jahren bei den Familien, in denen Brustkrebs gehäuft auftritt. Hier hoffte die Humangenetik, vererbte DNA-Veränderungen zu finden, die mit der Krankheit in Zusammenhang stehen.(2) Nachdem Mitte der 1990er Jahre kurz hintereinander zwei BReast-CAncer-Gene (BRCA 1 und 2) „entdeckt“ worden waren, wurden Projekte gestartet, die sich an Frauen aus Familien mit mehreren Brustkrebsfällen richteten. Zunächst unterstützt von der Deutschen Krebshilfe wurden auch hierzulande an zwölf Universitätskliniken Zentren eingerichtet, wo Frauen aus solchen „Hochrisikofamilien“ nach ausführlicher Beratung einen Gentest vornehmen lassen können. Das Versprechen: eine klare Aussage, ob die Ratsuchende ein gegenüber der allgemeinen Bevölkerung erhöhtes Risiko hat, und - bei positivem Befund, das heißt einer Mutation auf BRCA 1 oder 2 - eine intensive Betreuung, vor allem in Form von regelmäßigen Früherkennungsmaßnahmen braucht.(3)

Von seltenen Hochrisiko-Familien...

5.500 Familien sind bisher in das Projekt aufgenommen worden. Aber nur bei einem guten Viertel von ihnen, bei rund 1.500 Familien, konnte das Versprechen auch eingelöst werden. Bei allen anderen fanden sich keine Mutationen auf den BRCA-Genen. Eine klare Aussage über das individuelle Risiko konnte also nicht gemacht werden. So wurde nach weiteren Genveränderungen gesucht, die in diesen Familien vorkommen. Und sie wurden gefunden. Sie heißen CHEK2 und ATM, BRIP1 und PALP2.(4) Das Problem: Mutationen auf diesen Genen kommen nur sehr selten vor.
Außerdem sind sie, wie es in der Sprache der Humangenetik heißt, nur „moderat penetrant", das heißt, eine Mutationsträgerin erkrankt nur manchmal. „Diese Gene dürfen nicht in die Routinediagnostik gegeben werden", sagt Alfons Meindl, Leiter der Abteilung für gynäkologische Tumorgenetik an der Frauenklinik der TU München, „sie können klinisch nicht ausreichend interpretiert werden". Nichtsdestotrotz, so beklagt er, werden Tests auf Mutationen von ATM und CHEK2 von niedergelassenen Humangenetikern veranlasst. „Ich bekomme immer wieder Befunde von meinen Patientinnen und da sehe ich, dass das gemacht wird."

...durch Genchips und über Assoziationen...

Hinzu kommt, dass Veränderungen auf diesen Genen auch beim so genannten sporadischen Brustkrebs – so nennt die Humangenetik in Abgrenzung zum ‚familiären' Brustkrebs Erkrankungen von Patientinnen, in deren Verwandtschaft die Krankheit nicht oder nur sehr selten vorkommt – gefunden wurden und nicht nur in den so genannten Hochrisiko-Familien. „Den Familien mit einer Häufung von Brustkrebs und BRCA-negativem Testergebnis können wir noch nicht viel darüber sagen, welche anderen Genveränderungen da wirksam sind", so Meindl weiter. „Aber die werden wir finden." Und es sei durchaus denkbar, dass sie auch in der allgemeinen Bevölkerung bei der Entstehung von Brustkrebs eine Rolle spielen.
Gesucht wird dabei weniger nach einzelnen, hochpenetranten Genen vom Typ BRCA 1 und 2, sondern vielmehr nach Kombinationen von genetischen Varianten, die gemeinsam vererbt werden. Die These: Es sind vorwiegend solche „polygenen" Erbgänge, die für die Häufung von Brustkrebs in den Familien verantwortlich sind. Das Modell des polygenen Erbgangs reicht allerdings darüber hinaus: Es überträgt die Idee eines „genetischen Risikos" für Brustkrebs auch auf die Allgemeinbevölkerung. Die Dynamik zwischen technologischen Entwicklungen, der Art der untersuchten genetischen Varianten und dem Studiendesign bringt es mit sich, dass das Modell einer individuellen genetischen Anlage, die das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöht, in die Allgemeinbevölkerung diffundiert.
Verwendete Technologie: Zum einen können immer größere Datenmengen verarbeitet und statistisch ausgewertet werden. Wichtig für die Entwicklung ist aber vor allem die DNA-Microarray-Technologie, besser unter der Bezeichnung „Genchip" bekannt. Sie ermöglicht es, gleichzeitig mehrere zehntausend Nukleotide, also einzelne Basenpaare, auf Veränderungen zu untersuchen.
Art der untersuchten genetischen Varianten: Der Bezug zwischen einzelnen dieser so genannten Single Nucleotid Polymorphisms (SNPs) und der untersuchten Krankheit wird durch den Vergleich Erkrankter und Gesunder hergestellt. Dieses Verfahren, die genomweite Assoziationsstudie, bringt immer neue statistische Zusammenhänge zwischen DNA-Veränderungen und dem Auftreten einer Erkrankung hervor.
Studiendesign: Da zum einen eine möglichst große Anzahl von Vergleichsproben notwendig ist, um statistisch valide Aussagen zu machen, und zum anderen auch Gesunde in die Studien einbezogen werden, machen genomweite Assoziationsstudien auch Aussagen über die Verteilung der jeweiligen SNPs und ihrer Kombinationen in der Bevölkerung.

...zum genetisch bedingten Brustkrebs

Allein im vergangenen Jahr wurden auf diese Weise Assoziationen genetischer Varianten mit einem erhöhten Risiko für Diabetes, für Herzinfarkt und allgemein für Krebs errechnet und publiziert. Auch für Brustkrebs wurden in einer britischen Studie an über 20.000 Frauen „weit verbreitete Allele von SNPs" auf drei DNA-Abschnitten gefunden, die „mit einem erhöhten Brustkrebs-Risiko in der allgemeinen Bevölkerung assoziiert

sind“.(5) Das bedeutet, die veränderten SNPs auf den drei Genen namens FGFR2, TNRC9 und MAP3K1 kommen häufig vor. Zwar sind sie „niedrig penetrant“, das heißt, Trägerinnen dieser Veränderungen erkranken nur sehr selten an Brustkrebs, dennoch steigern sie – so die bevölkerungsbezogene Mathematik – das relative Risiko einer Frau für eine Brustkrebserkrankung von normal zehn auf zwanzig bis fünfundzwanzig Prozent, je nachdem, ob die Veränderung nur auf einem oder auf beiden Allelen vorliegt. Findet sich bei der Getesteten zusätzlich gar noch eine der (oben beschriebenen) moderaten Varianten wie etwa CHEK2 oder ATM, dann, so erklärt Alfons Meindl, „bin ich schon bei einer Risikoerhöhung von 30 bis 40 Prozent. Die britische Studie beweist“, so Meindl weiter, „dass auch die sporadischen Fälle in der allgemeinen Bevölkerung eine genetische Prädisposition haben“.

Früherkennung und das Comeback der Humangenetik

Auch Rita Schmutzler, Professorin an der Universitätsfrauenklinik Köln, zieht aus den Forschungsergebnissen der letzten zwei Jahre diesen Schluss. In der bereits zitierten Pressemitteilung der Deutschen Krebshilfe entwirft die Sprecherin des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs gleich auch eine Zukunftsperspektive: Eines Tages könne für jede Frau „das individuelle Brustkrebsrisiko bestimmt und darauf basierend eine maßgeschneiderte Prävention angeboten werden“, wird Schmutzler zitiert. Diese reiche „vom Mammographie-Screening ab dem 50. Lebensjahr für alle Frauen ohne krankheitsfördernde Risikogene über eine intensivierte Früherkennung ab dem 40. Lebensjahr bei mittlerem Risiko bis hin zu prophylaktischen Operationen bei hohem Risiko“.
Diese Idee signalisiert ein Comeback der Humangenetik beim Brustkrebs: In den letzten zehn Jahren war es kontinuierlich stiller geworden um die Vererbung von Brustkrebsrisiken, auch wenn dieser Umstand sicher dazu beigetragen hat, dass umso intensiver nach weiteren Genen gesucht wurde. Es ist gerade zehn Jahre her, dass die - vorwiegend universitäre - Forschung an den genetischen Grundlagen der Entstehung von Brustkrebs ins Hintertreffen kam. Damals, 1998, wurde in den USA das Medikament Herceptin zugelassen. Die – vorwiegend industrielle – molekularbiologische Forschung hatte einen ersten echten Treffer gelandet: einen Antikörper gegen Brusttumore. Frauen mit einer bestimmten Form der Erkrankung, die das Medikament einnahmen, überlebten länger und auch der Krankheitsverlauf besserte sich.(6)
Der recht vagen Perspektive der Humangenetik, durch die Vorhersage individueller Erkrankungsrisiken und daran angepasste Früherkennungsmaßnahmen Brustkrebs möglicherweise so früh zu erkennen, dass er noch erfolgreich behandelt werden kann, steht seitdem das Versprechen gegenüber, auch fortgeschrittene Erkrankungsprozesse aufzuhalten, das Leben mit der Erkrankung zu verlängern und individuelle Behandlungskonzepte zu entwickeln. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses zu Brustkrebs steht seitdem die Biologie des Tumors, nicht der genetische Code, mit dem Aussagen über die Höhe des Risikos seiner Entstehung gemacht werden können.

Behandlungsansätze und die Dominanz der Industrie

Der wissenschaftliche Zeitgeist steht auf verschiedenen Füßen. Zum einen gibt es sie, die neuen Medikamente. Trastuzumab (Handelsname Herceptin) beispielsweise verlängert bei bestimmten Tumoren die durchschnittliche Überlebenszeit um ein halbes Jahr. Das bedeutet, dass manche Frauen einige Jahre länger leben, andere allerdings auch nicht länger als ohne das Medikament. Ein weiterer Antikörper, Bevacizumab (Handelsname Avastin), verdoppelt die durchschnittliche Überlebenszeit von Patientinnen, wenn er zusammen mit einer Chemotherapie verabreicht wird. Für die Behandlung mit diesen Antikörpern ist die Bestimmung des Tumortyps entlang molekularer Merkmale unerlässlich.
Vor allem aber gibt es die pharmazeutische Industrie, deren Einfluss weiter wächst. Sie finanziert Studien über Studien zu Antikörpern und Hormonpräparaten, richtet Kongresse aus und ist überall, wo es um Brustkrebs geht, präsent. Dieser Aufwand lohnt sich. Roche beispielsweise nahm in den ersten neun Monaten des vergangenen Jahres allein für Herceptin 262 Millionen Euro ein und steigerte damit den Verkauf des Medikamentes gegenüber dem Vorjahr um 43 Prozent. Ähnliche Wachstumsraten verzeichnet der Schweizer Konzern mit Avastin.(7)

Und hier liegt ein drittes Moment, das die Dominanz der Molekularbiologie gegenüber der Suche nach ererbten genetischen Anlagen in der Forschung zu Brustkrebs begünstigt: Gerade die Kosten der Behandlung mit den neu zugelassenen Medikamenten sind exorbitant. Eine Herceptinbehandlung beispielsweise kostet in der Bundesrepublik durchschnittlich gute 45.000 Euro pro Patientin.
Diese Preise haben ForscherInnen und GesundheitspolitikerInnen alarmiert und eine Finanzierungsdebatte ausgelöst, so auch auf der Europäischen Brustkrebskonferenz Ende April in Berlin. Über drei Stunden, ein ganzes Eröffnungssymposium lang, beschäftigten sich verschiedenste Redner – von Gesundheitsökonomen über KlinikerInnen und PathologInnen bis hin zu Patientenvertreterinnen – mit der Frage, ob und wie der Zugang aller zu den verfügbaren Therapien bezahlt, das heißt auch, gewährleistet werden kann. Konsens dort: Die hohen Preise können von öffentlichen Gesundheitssystemen auf Dauer nicht getragen werden. Eine Lösung für das Problem sahen die RednerInnen aber keinesfalls in einer anderen Preisgestaltung oder gar Systemfragen. Ein einziger Redner ging in diese Richtung: Der renommierte Onkologe Eric P. Winer vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston (USA) zeigte anhand unterschiedlicher Preise in verschiedenen Ländern – etwa von Herceptin – dass Pharmaunternehmen Medikamentenpreise willkürlich festlegen und der Anteil der Produktionskosten daran nur sehr gering ist. Sein Vorschlag, das gesamte System zu reformieren und die Preisgestaltung eigens eingesetzten, von der Industrie unabhängigen, Kommissionen zu überlassen, wurde allerdings kaum beachtet.
Verbreitet war vielmehr die Hoffnung auf bessere Kosten-Nutzen-Bilanzen durch mehr Kenntnisse über die Biologie der Tumore. Das heißt konkret: die Hoffnung auf die Validierung von Biomarkern und die auf ihrer Grundlage entwickelten oder noch zu entwickelnden Tests – zur Verträglichkeit oder zur Wirksamkeit bestimmter Medikamente ebenso wie zur Prognostik des weiteren Krankheitsverlaufs. Mit anderen Worten: Das Mantra der individualisierten Medizin wird zunehmend lauter gesungen, und zwar auch mit der Stimme der Gesundheitsökonomie.

Der genetische Tumorabdruck

Erwartungen dieser Art werden beispielsweise in ein neues Prognosemodell gesetzt, den so genannten Gen-Expressions-Test: Anhand der Aktivitäten bestimmter Gene in einem Tumor wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass die Patientin, von der er stammt, erneut erkrankt. Derzeit wird davon ausgegangen, dass viele Frauen mit Brustkrebs ‚überbehandelt' werden. Das heißt, ein Teil der Patientinnen, die auf der Basis der bisher üblichen Prognosefaktoren wie Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus, Alter oder Stadieneinteilung nach der Operation eine Chemotherapie erhalten, um auf Nummer Sicher zu gehen und etwaige im Körper verbliebene Tumorzellen abzutöten, wären auch ohne diese Behandlung nicht wieder erkrankt, weil solche Tumorzellen gar nicht vorhanden waren. Hier, so die Hoffnung, werden die Gen-Expressions-Tests Abhilfe schaffen.
Ein erstes Modell mit dem Produktnamen MammaPrint® wurde Anfang 2007 in den USA für die klinische Anwendung zugelassen. Der von der niederländischen Firma Agendia entwickelte Test berechnet die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Erkrankung anhand der Expression von siebzig Genen in Brusttumoren. Erweist er sich als valide, sollen die so gewonnenen Aussagen es ermöglichen, nur noch diejenigen Patientinnen mit einer Chemotherapie zu behandeln, deren Risiko einer erneuten Erkrankung hoch ist. Damit könnten nicht nur „vielen Patientinnen die Nebenwirkungen und Risiken dieser Behandlungen erspart werden, wodurch die Lebensqualität erhöht wird", so Laura van´t Veer, Hauptgeschäftsführerin von Agendia in einer Pressemitteilung, sondern auch „die Gesundheitskosten gesenkt werden". (8)
Das wird allerdings nicht ganz so einfach sein, wie es sich anhört. Ähnlich wie bei der genetischen Diagnostik werden auch hier statistische Werte zu Wahrscheinlichkeitsaussagen aggregiert (siehe Kasten: Der Algorithmus des Risikos). Die Auswirkungen unterscheiden sich allerdings deutlich: Gen-Expressions-Tests zielen auf Behandlungsentscheidungen bei manifester Erkrankung, nicht auf die Bestimmung des Risikos ihres Auftretens. „In der Medizin ist alles Wahrscheinlichkeit, das ist nicht der Punkt", sagt dazu Alfons Meindl. Ihm erscheine es eher fraglich, welcher Arzt auf der Basis eines solchen Tests auf eine chemotherapeutische Behandlung verzichtet und sich damit dem Risiko aussetzt, später mit einer Haftungsklage konfrontiert zu werden – nämlich dann, wenn die Getestete nicht behandelt wurde und sich entgegen der Vorhersage doch Metastasen gebildet haben. „Damit sich ein solcher Test in der klinischen Praxis durchsetzt", so Meindl, „müsste es erst eine gesellschaftliche Einigung darüber geben, dass

Behandlungsentscheidungen auf diese Art getroffen werden. Ich glaube nicht, dass das so bald geschieht.“ Ob er wohl recht behält?

Fußnoten

1. PM Deutsche Krebshilfe, 28.4.08, www.krebshilfe.de/aktuelle-themen.html?&tx_ttnews…
2. Die Tumoren von Frauen aus solchen Familien bilden keinesfalls eine eigene Klasse von Krebserkrankungen; auch hier finden sich verschiedenste Brustkrebsformen. Die Klassifizierung „familiär“ bezieht sich allein darauf, dass die jeweilige Patientin aus einer Familie kommt, in der Brustkrebs deutlich häufiger auftritt als in der allgemeinen Bevölkerung. Das kommt relativ selten vor: Nach wie vor wird geschätzt, dass etwa fünf bis zehn Prozent aller Brustkrebserkrankungen familiär gehäuft auftreten.
3. Zum von 1997 bis 2004 von der Krebshilfe getragenen Projekt Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und zu BRCA 1 und 2 hat der GID in den vergangenen Jahren wiederholt ausführlich berichtet. Vgl. „Brustkrebs. Sicherheit durch Vorsorge?“, GID 161, S. 31-35, „Brustkrebs bleibt genetisch”, GID 151, S.34-37 und „Warten auf die Krankheit. Gentests und Brustkrebs“, GID 139, S.38-40
4. Studien zu ATM und CHEK2 wurden 2002, zu BRIP1 im Jahre 2006 und zu PALB2 dann 2007 veröffentlicht.
5. Vgl. Easton et al.: Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature, 447(7148), 28.6.2007, S.1087
6. Zu dem Medikament vgl. GID Nr. 144, Februar/März 2001, S.36-38
7. Vgl. Ärztezeitung, 13.11.2007, „Roche kann auch in Deutschland kräftig zulegen“, www.aerztezeitung.de/praxis_wirtschaft/unternehme…. Das erst seit kurzem auf dem Markt befindliche Avastin wurde im gleichen Zeitraum für insgesamt 103 Millionen Euro verkauft, das ist nach Angaben des Unternehmens eine Steigerung von 37 Prozent gegenüber dem Vorjahr.
8. Vgl. Pressemitteilung Agendia, 8. November 2006, http://row.agendia.com, in deutscher Version zu finden unter www.openpr.de/news/107169/direct-Agendia-BV

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 188 vom Juni 2008
Seite 41 - 45