

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Adaptiert und aktualisiert nach dem ursprünglich im 2/2006 im Journal „Medizin für die Frau“ publizierten Artikel „Identifikation von hereditären Mamma- und Ovarial-CAs“ von

PD Dr. Nicole Bürki, Chefärztin Frauenklinik Kantonsspital Liestal

Immer mehr Frauen erkranken bereits in jungen Jahren an einem Brust- oder Eierstockkrebs. Die Gynäkologen und Hausärzte in der Schweiz sehen sich somit zunehmend mit der Frage konfrontiert, ob bei einer ihrer Patientinnen eine genetische Veranlagung dafür vorliegt oder nicht. Sie stellen die Weichen für eine genetische Beratung und tragen wesentlich zur Betreuung von Hochrisikofrauen mit Fragen zur Früherkennung, zur medikamentösen Prophylaxe und zu prophylaktisch chirurgischen Massnahmen bei. Dieser Artikel soll eine fundierte Basis für den Umgang mit Fragen dieser Art bilden.

Allgemeines

Das Mammakarzinom ist das häufigste Malignom bei der Frau und betrifft ca. 5.000 Frauen in der Schweiz, die pro Jahr neu daran erkranken. Dabei ist bei etwa 15–20% dieser Frauen eine familiäre Häufung von Mammakarzinomen anzutreffen, und bei 5–10% dieser Frauen liegt gar ein autosomal dominant vererbtes Leiden vor. Die Wahrscheinlichkeit für eine genetische Veranlagung verdoppelt bis verdreifacht sich bei Frauen, die vor dem Alter von 50 Jahren erkranken. In 2/3 der erblichen Fälle kann eine Mutation (= Veränderung in der Erbsubstanz) in den Genen BRCA1 oder BRCA2 als Ursache gefunden werden, in wenigen Prozenten auch in Genen wie AT, CHEK2 oder p53. In 1/4 der Fälle ist das betroffene Gen noch nicht identifiziert. Das Ovariakarzinom tritt bei ca. 700 Frauen pro Jahr in der Schweiz neu auf. Davon sind 10% erblich bedingt, vorwiegend aufgrund von Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2.

BRCA1 und BRCA2

Das BRCA1-Gen ist ein grosses, auf dem Chromosom 17q21 lokalisiertes Gen, das ein Protein mit 1.863 Aminosäuren kodiert. Es sind derzeit über 600 verschiedene pathogene (=krankmachende) Mutationen von BRCA1 bekannt. Das BRCA2-Gen ist noch grösser – es liegt auf Chromosom 13q12–13 und kodiert ein Eiweiss mit 3.418 Aminosäuren. Für dieses Gen sind derzeit über 450 pathogene Mutationen bekannt. Beide Gene sind phylogenetisch hoch konserviert, also beispielsweise schon bei der Maus sehr ähnlich vorhanden, was ihre Wichtigkeit für den Organismus unterstreicht. Beide Proteine sind in Wachstum und Differenzierung der Brüste sowie in DNS-Reparaturvorgänge involviert.

In ethnisch sehr homogenen Gruppen gibt es so genannte Founder-Mutationen, wie z. B. die drei bekannten Ashkenazi-Mutationen (BRCA1: 185delAG, 5382insC und BRCA2: 6174delT), die zusammen mit einer Häufigkeit von ca. 3% in dieser Bevölkerung vorkommen. In der Schweizer Bevölkerung wurden bisher noch keine sicheren Founder-Mutationen gefunden.

Krankheitscharakteristika

Spezifische Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 bewirken eine Veranlagung für Brust- und Eierstockkrebs, aber auch für Prostatakrebs (BRCA1) und andere bösartige Tumoren (BRCA2). Das genaue Risiko, als Genmutationsträger Krebs zu entwickeln, ist nicht bekannt und scheint sogar bei gleichen Mutationen unter Familien gleicher ethnischer Herkunft unterschiedlich zu sein. Schätzwerte für Brust- und Eierstockkrebs-Risiken stammen einerseits von Familien mit zahlreichen betroffenen Individuen, andererseits aber auch von Familien mit nur wenigen Betroffenen oder aus bevölkerungsbasierten Studien. Das Lebenszeit-Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, liegt für eine Frau mit einer BRCA1-Mutation bei ca. 65–85%, mit einer BRCA2-Mutation bei ca. 45–65%. Das Lebenszeit-Risiko für die Entwicklung eines Eierstockkrebses liegt für BRCA1-Mutationsträgerinnen bei ca. 40–55% und für BRCA2-Mutationsbetroffene bei ca. 10–30%. Die Prognose eines eingetretenen Mammakarzinoms hängt in erster Linie vom Stadium bei seiner Entdeckung ab. Obwohl die BRCA1-Tumoren ein eigenes Spektrum an Eigenschaften zeigen (häufiger multizentrisch, beidseitig, rezeptornegativ, seltene Histologie wie medullär, G3), scheint die Diagnose bei BRCA1- oder BRCA2-Mutations-abhängigen Tumoren gleich zu sein wie bei Kontrollfällen.

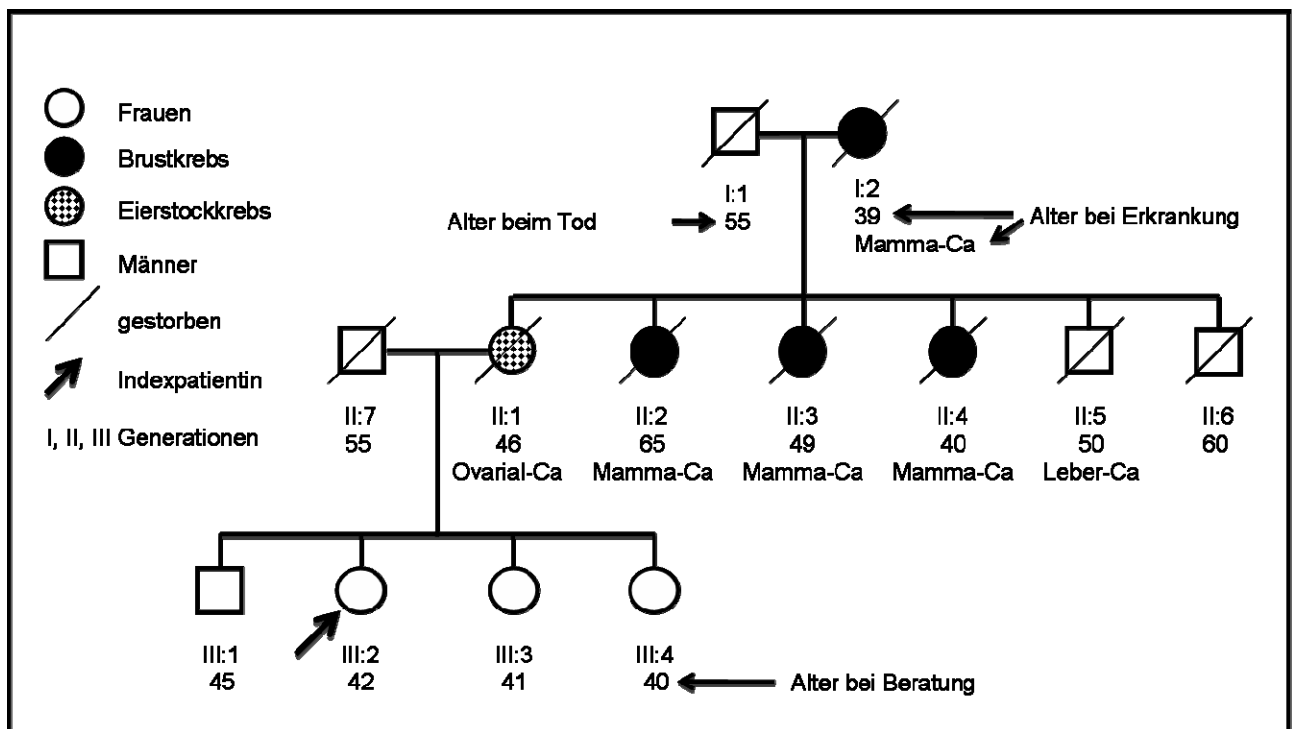
Genetische Beratung

Anhand von Stammbaumanalysen können mit Hilfe von verschiedenen Modellen Hochrisikofamilien identifiziert werden, in denen nach ausführlicher Beratung und unter Berücksichtigung der psychosozialen Ressourcen eine Gentestung angeboten werden kann. Das Modell nach Gail ist das in den USA am häufigsten verwendete Programm und ist insbesondere für Frauen ohne Familienanamnese von Brust- und Eierstockkrebs geeignet. Bei positiver Familienanamnese sind die Modelle nach Claus und BRCAPRO vorteilhafter. Das letztere ist das in der Schweiz schwergewichtig eingesetzte Modell zur Risikoeinschätzung. Das in Deutschland zur Berechnung bevorzugte Cyrillic-Programm, das auf einer ähnlichen Basis aufbaut wie BRCAPRO, wird in der Schweiz vorwiegend zur grafischen Stammbaumerstellung eingesetzt. Weitere Modelle wie IBIS, das

Teilaspekte von Gail und BRCAPRO vereint, sind derzeit in Prüfung hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Schweizer Bevölkerung.

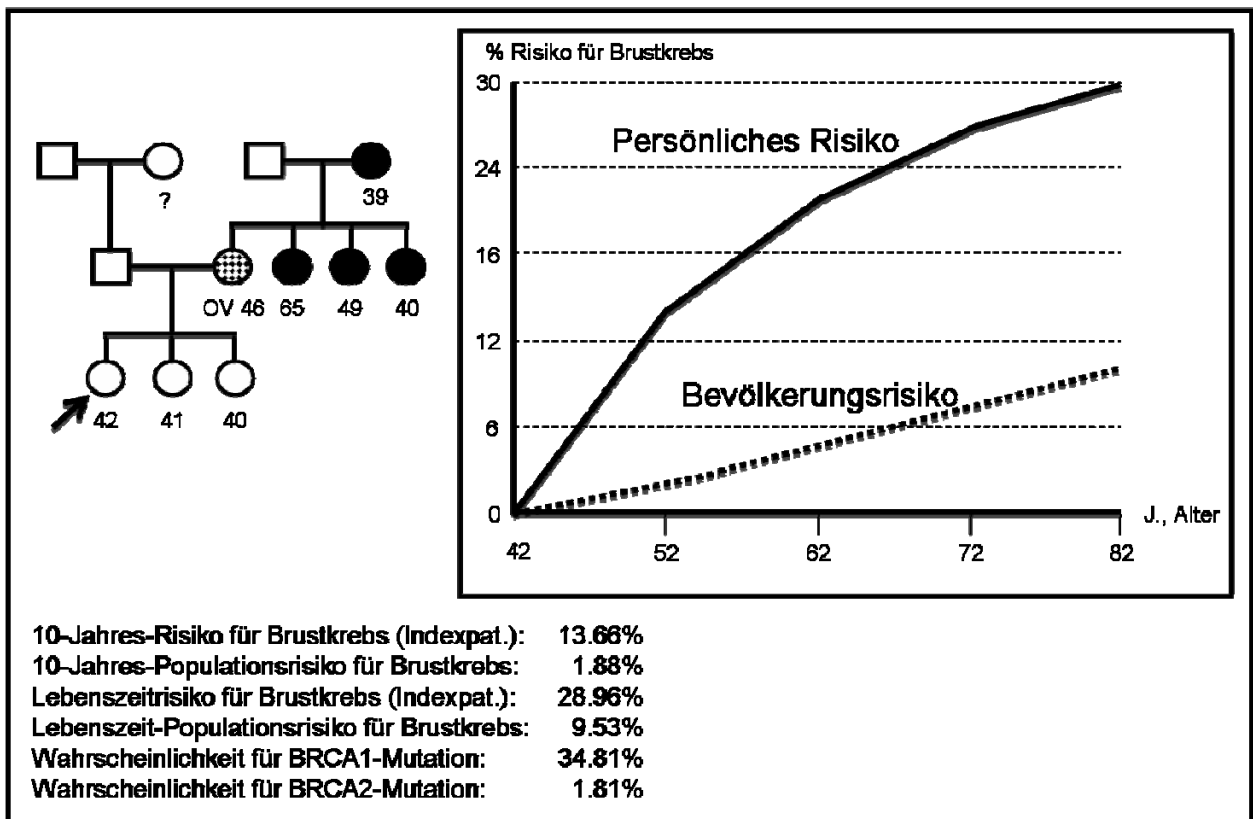
Abbildung 1 zeigt einen Ausgangsstammbaum für eine Beratungssituation ohne vorangegangene genetische Testung. Anhand der zur Verfügung stehenden Stammbaumdaten wurde für die 42-jährige Frau, die sich zum Beratungsgespräch einfand, mit dem IBIS-Programm das persönliche Risiko berechnet, bis zum Alter von 82 Jahren an einem Brustkrebs zu erkranken (**Abb. 2**). Neben den Stammbaumdaten fließen auch andere Angaben zur persönlichen Geschichte ein. In diesem Fall beträgt das Risiko 28,96%; ab einer Risikoannahme >10% wird eine genetische Testung empfohlen. **Abbildung 3** zeigt das Lebenszeitrisiko, nachdem sich herausgestellt hat, dass die Patientin eine BRCA1-Mutation hat. Die vom schweizerischen Netzwerk für Genetik in der Onkologie vorgeschlagenen Kriterien für die Empfehlung einer genetischen Beratung, die vor jedem Gentest unabdingbar ist, sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Abbildung 1



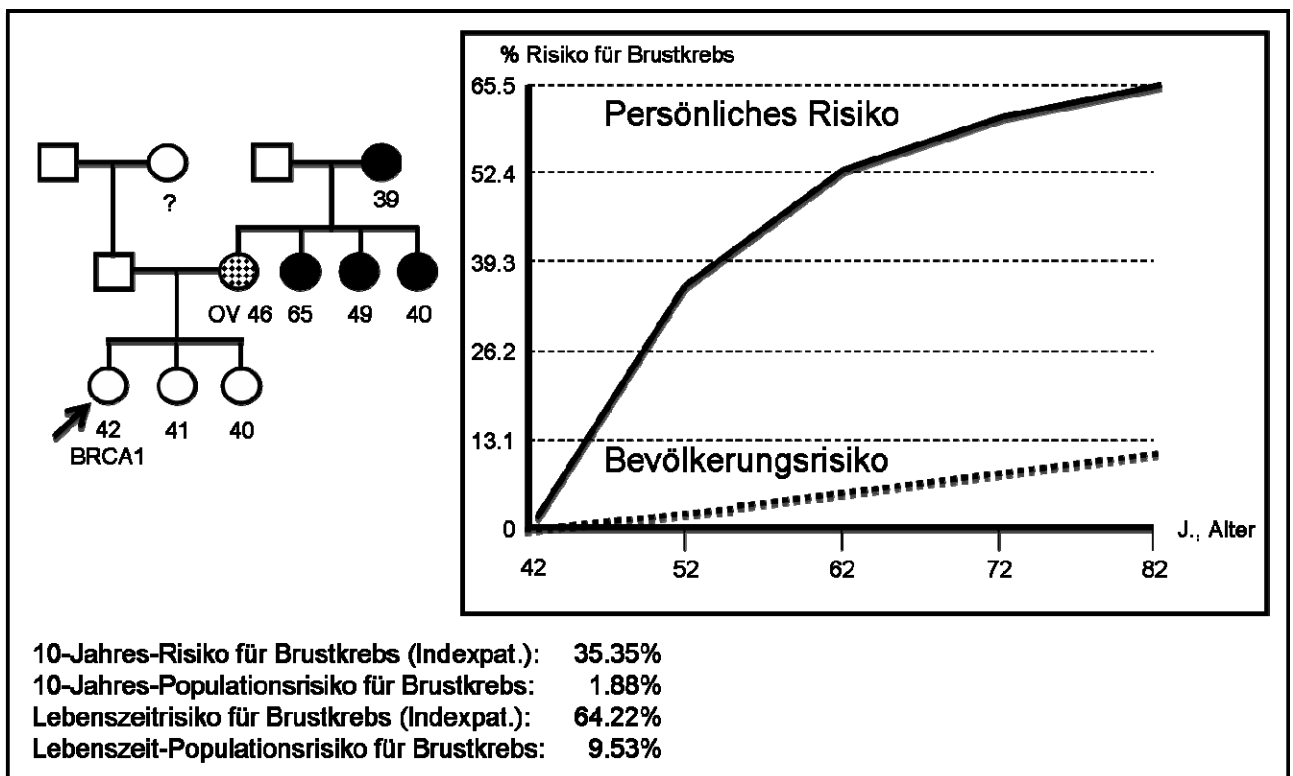
Stammbaum für eine Beratungssituation zur Evaluation, ob ein Gentest sinnvoll ist.

Abbildung 2



Risikoberechnung für eine 42-jährige Frau, im Verlaufe ihres Lebens ein Mammakarzinom zu entwickeln und Berechnung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA-Mutation in dieser Hochrisikofamilie.

Abbildung 3



Risikoberechnung für die gleiche Frau nach festgestellter BRCA1-Mutation, im Verlaufe ihres Lebens ein Mammakarzinom zu entwickeln.

Tabelle 1

Wann sind eine genetische Beratung und allenfalls Testung sinnvoll?

Angehörige von Familien mit:

- nachgewiesener *BRCA1* oder *BRCA2*-Mutation bei Blutsverwandten
- Mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Verwandten, davon eine unter 50 Jahren
- Mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Verwandten unter 50 Jahre bei Ashkenazim-jüdischer Herkunft der Familie
- Mindestens einer an Brustkrebs und einer an Eierstockkrebs erkrankten Verwandten
- Mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- Mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau unter 50 Jahren
- Mindestens einer an einseitigem Brustkrebs erkrankten Frau unter 40 Jahren
- Mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und zusätzlich einem/r an Brust- oder Eierstockkrebs Erkrankten
- Mindestens einer Frau mit Eierstockkrebs ≤ 50 Jahren oder mit mehreren Frauen mit Eierstockkrebs ohne Alterslimite und ohne zusätzlichen Brustkrebs
- Hinweise auf spezielle Syndrome mit verschiedenen Tumoren (z. B. Li Fraumeni-(SBLA)-Syndrom)

Gentest

Zu Krebs veranlagende Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* werden in einem autosomal dominanten Muster vererbt. Direkte Nachkommen eines Individuums mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation haben ein 50%iges Risiko, diese Genmutation vererbt bekommen zu haben. Heute können den Klinikern für die Abklärung von Hochrisiko-Individuen oder für Verwandte von Patienten mit bekannten *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen DNS-basierte Gentests angeboten werden, die nach Krebs veranlagenden *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen suchen. Derzeit kann jedoch mit keiner der angewandten

Techniken garantiert werden, dass alle relevanten Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* gefunden werden. Die Interpretation des Resultats kann auch dadurch erschwert werden, dass Mutationen gefunden werden, deren klinische Relevanz und somit Risikoeinstufung noch unklar sind. Eine vorgeburtliche Diagnose wäre prinzipiell möglich, wird aber wie bei anderen erst im Erwachsenenalter manifesten

Erkrankungen in der Schweiz bisher nicht durchgeführt und wäre auch als ethisch sehr heikel zu bewerten.

Es ist zu empfehlen, die spezifische zu Krebs veranlagende Mutation zunächst in einem betroffenen Familienmitglied zu identifizieren (dauert ca. 3–6 Monate, kostet im 5/2010 ca. CHF 4'500.- bis 11'000.-, wird von der Krankenkasse rückerstattet). Danach kann das Testen von nicht erkrankten Verwandten mit erhöhtem Risiko auf die gezielte Suche nach dieser definierten Mutation beschränkt werden (dauert ca. 4 Wochen, kostet ca. SFr. 470.-, von KK rückerstattet). Damit die Kosten von der Krankenkasse rückerstattet werden, lohnt es sich, vorher eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse einzuholen. Es braucht in der Regel (bei nicht Erkrankten zwingend) eine genetische Beratung an einer vom BAG akzeptierten Stelle. Diese sind auf der SAKK-Website nach Praxisort sortiert publiziert unter: <http://sakk.ch/de/download/183> .

Management

Die Beratung und Betreuung von Individuen mit zu Krebs veranlagenden BRCA1- und BRCA2-Mutationen beinhaltet die offene Diskussion über Krebs-Screening-Programme, medikamentöse Prophylaxe und die Option prophylaktischer chirurgischer Eingriffe. Die in der Schweiz derzeit empfohlenen Früherkennungsstrategien bei Hochrisikoindividuen (z. B. BRCA-1/2- Mutationsträgerinnen) sind in **Tabellen 2 und 3** zusammengestellt.

Tabelle 2

Früherkennungsstrategie bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen - Brustkrebs

Massnahme	Frequenz	Alter
Brustselbstkontrollen	Monatlich	Ab 18 Jahren
Brustkontrollen beim Arzt	Alle 3-6 Monate	Ab 25 Jahren
Brustsonografien	Alle 6-12 Monate	Ab 25 Jahren ¹
Mammografien	Jährlich	Ab 25-30 Jahren ¹
Mamma-MRI	Jährlich	Ab 25-30 Jahren ¹

¹ oder mindestens 5 Jahre früher als die jüngste in der Familie erkrankte Verwandte

Tabelle 3

Früherkennungsstrategie bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen - Eierstockkrebs

Massnahme	Frequenz	Alter
-----------	----------	-------

Gynäkologische Kontrolle	Alle 6 Monate	Ab 25 Jahren
Vaginalultraschall inkl. Doppler	Alle 6 Monate	Ab 25 Jahren ¹
CA-125-Bestimmung	Alle 6-12 Monate	Ab 25 Jahren ¹

¹ oder mindestens 5 Jahre früher als die jüngste in der Familie erkrankte Verwandte

Trotz der Intensität dieses Programms ab jungem Alter handelt es sich nicht um eine echte Prävention, sondern lediglich um eine frühere Erkennung des Krankheitsbeginns. Wie schwierig die Früherkennung eines Ovarialkarzinoms mit den heutigen Methoden bleibt, ist hinlänglich bekannt. Von der medikamentösen Prophylaxe mit Tamoxifen kann gemäss retrospektiven Studien eine Risikoreduktion bezüglich Brustkrebses von ca. 50% erwartet werden. Derzeit rekrutiert auch die europäische IBIS-II-Studie noch prospektiv Hochrisikofrauen in der Menopause, die eine medikamentöse Prophylaxe wünschen. Unter folgender Webadresse kann man herausfinden, ob man für eine Teilnahme in Frage kommt (Koordination in der Schweiz durch die SAKK): <http://www.ibis-trials.org/>. Bezüglich des Ovarialkarzinoms wirken Ovulationshemmer (Verhütungspille) günstig, allerdings mit gleichzeitiger Risikoerhöhung bezüglich Brust. Die prophylaktischen chirurgischen Massnahmen sind zwar sehr radikal, aber die derzeit wirksamsten Interventionen für Hochrisikofrauen. Die beidseitige Brustentfernung (mit Wiederaufbau) reduziert das Brustkrebsrisiko von Mutationsträgerinnen um 95%. Die beidseitige Eierstock- und Eileiterentfernung reduziert das Eierstockkrebs-Risiko um 85–95% und das Brustkrebs-Risiko um 55–70%. Eine Strategie, die Mutationsträgerinnen in den USA empfohlen wird, sieht nach Abschluss der Familienplanung möglichst früh (mit 35–40 Jahren) eine Gebärmutterentfernung mit beidseitiger Eierstock- und Eileiterentfernung und reiner Östrogensubstitution bis zum Alter von 50 Jahren vor; anschliessend eine prophylaktische Therapie mit Tamoxifen (evtl. auch Aromatasehemmer) für 5 Jahre. Damit bleibt ein Restrisiko für ein Mammakarzinom von 21% (doppeltes Risiko wie in der Bevölkerung) und für das Ovarialkarzinom von 1% (halb so hoch wie in der Bevölkerung). In der Schweiz ist man derzeit mit prophylaktischer Chirurgie recht zurückhaltend, obwohl damit zahlreiche Leben gerettet werden könnten. Diesbezüglich sind sensibilisierte Gynäkologinnen und Gynäkologen als erste Gesprächspartner für die Hochrisikofrauen gefordert.

Literatur bei der Verfasserin

30.5.2010