

Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

(hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom, HBOC)

ÄRZTLICHE INFORMATION

Klinisch-genetische Grundlagen

Der Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Etwa 8-12 % der Frauen erkranken daran im Laufe ihres Lebens. Der größte Teil der Brustkrebserkrankungen ist nicht unmittelbar erblich bedingt und tritt nach dem 60. Lebensjahr auf. Allerdings liegt bei etwa 10 % der Patientinnen eine ursächliche Veränderung in einem Brustkrebsgen vor, die die Erkrankung verursacht.

Bei der erblichen Form des Brustkrebses kann die Erkrankung bereits sehr früh, meist vor dem 50. Lebensjahr, manchmal schon vor dem 30. Lebensjahr auftreten. Typischerweise sind in diesen Familien mehrere Frauen von Brustkrebs aber auch von Eierstockkrebs betroffen. Wesentlich häufiger tritt die Erkrankung beim erblichen Brustkrebs nacheinander folgend in beiden Brüsten auf. Bei männlichen Verwandten kann Prostata- und ebenfalls Brustkrebs vorkommen. Bei V.a. hereditären Mamma- oder Ovarialkrebs sind mittlerweile über 30 Gene bekannt, die mehr oder weniger starken Einfluss auf die Tumorentstehung haben können.

Bei etwa ein Viertel der Patienten, welche die klinischen und familiären Einschlusskriterien des HBOC erfüllen (siehe Tabelle), liegt eine Mutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* vor. Krankheitsverursachende Varianten in beiden Genen steigern das Risiko für Brust- und Eierstockkrebs bis 20fach. Laut zahlreichen Studien können aber auch Pankreas-, Magen- und kolorektale Karzinome bei Anlageträgern auftreten.

Bei weiteren ca. 5 % der Patienten konnten Krankheitsverursachende Mutationen in den Genen *CHEK2*, *PALB2* oder *RAD51C* nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu *BRCA1* und *BRCA2* erhöhen die o.g. Gene das Risiko für einen Brustkrebs moderat bis 5fach. Seltener sind Mutationen in den Genen *TP53*, *CDH1*, *ATM*, *BRIP1* und *RAD51D* beschrieben (je <1 % der Betroffenen).

Welche Familienkonstellationen sind charakteristisch für familiären Brust- und Eierstockkrebs

Indikationen für eine genetische Beratung sowie Untersuchung der Brust- und Eierstockkrebsgene:

- Mindestens 3 Frauen der Familie an Brustkrebs erkrankt, unabhängig vom Alter.
- Mindestens 2 Frauen der Familie an Brustkrebs erkrankt, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr.
- 1 Frau mit Brustkrebs, die vor dem 36. Lebensjahr erkrankt ist.
- 1 Frau mit beidseitigem Brustkrebs, die Ersterkrankung vor dem 51. Lebensjahr.
- 1 Frau mit Brust- und Eierstockkrebs.
- 1 Frau mit Brust- und 1 Frau mit Eierstockkrebs.
- 1 Frau mit Eierstockkrebs vor dem 80. Lebensjahr.
- 1 Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs.
- Ein triple-negatives Mammakarzinom bei Diagnose vor dem 51. Lebensjahr.

Vererbung von familiärem Brust- und Eierstockkrebs

Der erbliche Brust- und Eierstockkrebs wird autosomal dominant vererbt. Somit besteht ein 50 %-iges Risiko für Nachkommen das veränderte Gen zu erben und damit ein erhöhtes Risiko für HBOC sowie weitere Tumorerkrankungen.

Sollte eine krankheitsverursachende Mutation in den Brustkrebsgenen festgestellt werden, ist eine genetische Beratung bei betroffenen sowie nicht betroffenen Familienmitgliedern indiziert.

Intensivierte Vorsorge- und Früherkennungsuntersuchungen bei Nachweis krankheitsverursachender Mutation in einem Brustkrebsgen

Frauen mit nachgewiesener Mutation in einem der „Brustkrebsgene“ wird eine sog. intensivierte Vorsorge empfohlen, die ab dem 25. Lebensjahr oder in Familien mit noch früher aufgetretenen Erkrankungen 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie beginnt.

| Intensiviertes Früherkennungsprogramm |
|---|
| Mutationen in den Hochrisikogenen <i>BRCA1, BRCA2, TP53, CDH1</i> |
| halbjährlich ärztliche Tastuntersuchung |
| jährlich MRT ab 25. Lj. bis 69. Lj. |
| halbjährlich Ultraschall bis 69. Lj. |
| ab 40. Lj. alle 1-2 Jahre Mammografie |
| Mutationen in <i>PALB2, CHEK2, ATM, BRIP1, RAD51C/D</i> |
| jährlich MRT ab 25. Lj. bis 69. Lj. |
| jährlich Ultraschall bis 69. Lj. |
| ab 40. Lj. alle 1-2 Jahre Mammografie |

Modifiziert von Meindl et al, medgen 27:202, 2015

Als Präventionsmaßnahmen für Mutationsträgerinnen der Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* kommen auch die prophylaktische Entfernung des Brustdrüsengewebes oder der Eierstöcke in Betracht. Die Entfernung der Eierstöcke senkt nicht nur das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, sondern auch das Risiko für eine (weitere) Brustkrebserkrankung. Bei Genveränderungen in den moderaten Risikogenen sind vorbeugende Operationen nur in Einzelfällen indiziert.

Therapie mit einem PARP-Inhibitor bei Ovarialkarzinom

Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms und Nachweis einer deletären Mutation sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor nach Ansprechen auf eine vorherige platinhaltige Therapie angeboten werden.

Anforderung des Gentests

Die Materialabnahme sollte am besten im Rahmen einer Genetischen Beratung durchgeführt werden. An mehreren Standorten in Deutschland können Patienten Termine in unseren genetischen Sprechstunden vereinbaren.

Alternativ kann nach Aufklärung bzw. Beratung gemäß GenDG die Untersuchung direkt durch den Gynäkologen initiiert werden. Hierzu erbitten wir neben der Übersendung der Einverständniserklärung sowie Stammbaumdaten die Abnahme von 5-10 ml EDTA-Blut.

Diagnostisches Vorgehen

Nach den Vorgaben des EBM für humangenetische Leistungen (gültig seit Juli 2016) wird die folgende Stufendiagnostik bei Verdacht auf ein HBOC durchgeführt:

Stufe 1 (EBM Ziffer 11440): Mutationsanalyse der Gene *BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, RAD51C*

Stufe 2 (*nur nach schriftlicher Zusage der jeweiligen Krankenkasse durchführbar): Mutationsanalyse der Gene *ATM, CDH1, BRIP1, RAD51D, TP53*

Methodik

Next Generation Sequencing (NGS) als Panel-Diagnostik mit den oben aufgelisteten Genen; Nachweis von intragenischen Varianten und Mutationen und von größeren DNA-Deletionen/Duplikationen.