



Arztinformation

▶ **FAKTEN ZU *BRCA1* UND *BRCA2***

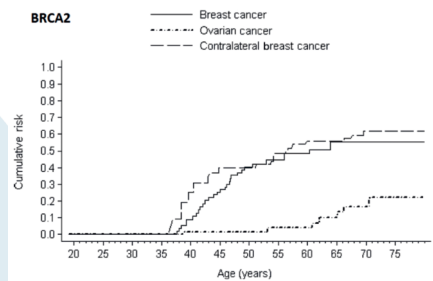
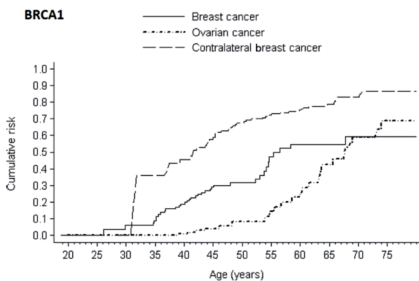
FAMILIÄRES MAMMA- UND OVARIALKARZINOM, HBOC (HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER) – FAMILIÄRES MAMMAKARZINOM, HBC (HEREDITARY BREAST CANCER)

Ca. 5 % aller Mammakarzinome sind Folge einer Mutation in den Hochrisiko-Genen *BRCA1* oder *BRCA2*, das bedeutet ein kumulatives Mammakarzinomrisiko von > 30 %. Weitere 4 - 5 % aller Mammakarzinome werden durch Mutationen in *ATM*, *CHECK2*, *CDH1*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* und *TP53* verursacht, von denen Mutationen in *PALB2*, *STK11* und *TP53* mit einem hohen Risiko für ein Mammakarzinom (BC) assoziiert sind, wohingegen Mutationen in den übrigen Genen mit einer moderaten Risikoerhöhung verbunden sind, einem kumulativen Erkrankungsrisiko von 15 bis < 30 % entsprechend.

Mutationen in einigen dieser Gene verursachen auch ein Risiko für weitere Tumoren. Hierzu gehört insbesondere das Risiko für ein Ovarialkarzinom (OC) bei Mutationen in *BRCA1*, *BRCA2* und *PALB2*. Eine Risikoerhöhung für diffuse Magenkarzinome besteht für Mutationen in *CDH1*, unterschiedliche Tumorerkrankungen können mit *TP53* und *STK11* assoziiert sein.

■ MAMMAKARZINOM

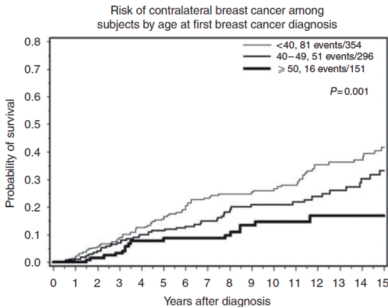
Insbesondere in der Hochrisikosituation sind die altersabhängigen Erkrankungswahrscheinlichkeiten besser geeignet als die Lebenszeitriskien um den Ratsuchenden ein Bild ihres gegenwärtigen Erkrankungsrisikos zu vermitteln. Hierbei ist zu beachten, dass diese Risikozahlen aus Risikogruppen stammen und vermutlich das tatsächliche Risiko etwas überschätzen. Populationsbasierte Daten zeigen für *BRCA1* ein Lebenszeitrisiko von 56 % (95 % CI, 47 % bis 66 %) und für *BRCA2* von 45 % (95 % CI, 40 % bis 57 %) (Chen and Parmigiani 2007). Es gibt aktuellere Daten, die sich aber auf Risikokollektive beziehen, daher hier die Darstellung der älteren Daten. Zu beachten ist ein hohes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom, wenn der Primärtumor um das oder vor dem 30. Lebensjahr aufgetreten ist.



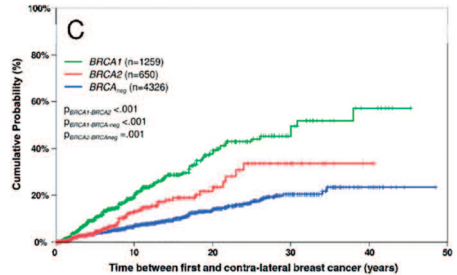
(Mavaddat et al. 2013)

KONTRALATERALES MAMMAKARZINOM

Insbesondere für Mutationen in *BRCA1* und *BRCA2* gibt es gute Zahlen, welche zeigen, dass das Risiko umso höher ist, je früher die Ersterkrankung aufgetreten ist. Des Weiteren muss man für Mutationen in *BRCA1* ein höheres Risiko aussprechen als für Mutationen in *BRCA2*.

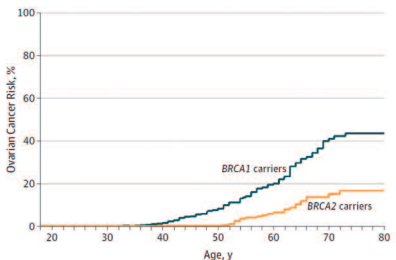


(Metcalfe et al. 2011; Rhiem et al. 2012)



OVARIALKARZINOM

Das Ovarialkarzinom kann bei Mutationen in *BRCA1* früher auftreten als bei Mutationen in *BRCA2*, auch ist das Lebenszeitrisko bei *BRCA1* höher als bei *BRCA2*. Es gibt aktuellere Daten, die sich aber auf Risikokollektive beziehen, daher hier die Darstellung der älteren Daten. Zu beachten ist ein hohes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom, wenn der Primärtumor um das oder vor dem 30. Lebensjahr aufgetreten ist. Von den übrigen Genen ist für Mutationen in *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1* und möglicherweise *PALB2* eine Risikoerhöhung für ein Ovarialkarzinom auszusprechen.



(Kuchenbaecker et al. 2017)

Das Auftreten eines Ovarialkarzinoms, insbesondere eines serösen high-grade Ovarialkarzinoms, bedeutet eine Wahrscheinlichkeit von > 10 % für eine Keimbahnmutation in *BRCA1* bzw. *BRCA2* und eine Wahrscheinlichkeit von 25 % für eine *BRCA1* bzw. *BRCA2* Mutation im Tumor. In beiden Fällen hat der Nachweis dieser Mutation therapeutische

Konsequenzen im Sinne einer Oxaliplatin-basierten Therapie bzw. einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor. Dies wurde auch in der aktuellen S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren festgeschrieben.

9.4. Vorgehen bei high grade serösem platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv mit BRCA-Mutation

8.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high grade serösen Ovarialkarzinoms und Nachweis einer deletären BRCA1/2 Mutation sollte eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor nach Ansprechen auf eine vorherige platinhaltige Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2+	Primärstudien: [367-369]	

■ PROPHYLAKTISCH-PRÄVENTIVE CHIRURGIE

Ovarialkarzinom: Eine Empfehlung entsprechend den Leitlinien wird für eine Adnexektomie bei Mutationen in *BRCA1* und *BRCA2* ab dem 40. Lebensjahr ausgesprochen. Bei Mutationen in *PALB2* ist dies ebenfalls zu überlegen, wenn in der Familie bereits OC aufgetreten sind. Für Mutationen in den übrigen Genen wird aktuell keine Indikation zur prophylaktischen Adnexektomie ausgesprochen.

Mammakarzinom: es wird eine relative Empfehlung zur prophylaktischen Mastektomie ausgesprochen. Für die Risikobewertung ist jedoch zu berücksichtigen, ob eine Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2* vorliegt, ob bereits eine BC aufgetreten war und in welchem Alter diese aufgetreten ist. Insgesamt ist hier eine ausführliche interdisziplinäre Beratung zur genauen Bestimmung des individuellen Risikos und der sich daraus ergebenden Empfehlungen notwendig. Eine bilaterale Adnexektomie vor dem 50. Lebensjahr bedeutet eine Risikoreduktion für das Auftreten eines Mammakarzinoms von ca. 50 %.

■ WEITERE ASSOZIIERTE TUMORRISIKEN BEI BRCA1 UND BRCA2

Lebenszeitriskiken für assoziierte Tumorerkrankungen

	BRCA1	BRCA2	Allgemeinbevölkerung
BC männlich	1,20 %	8,90 %	0,10 %
Prostata-CA *	8,60 %	15,00 %	6,00 %
Pankreas-CA	1 - 3 %	2 - 7 %	0,50 %

* Risiko bis zum 65. Lebensjahr

■ VORSORGE

- ▶ Hochrisikovorsorge bei Mutationen in *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*
Ab dem 25. Lebensjahr: Ultraschalluntersuchung alle 6 Monate, MRT jährlich
Ab dem 40. Lebensjahr: ergänzend Mammographie alle 1 - 2 Jahre
- ▶ Moderate Risikovorsorge bei Mutationen in
ATM, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*
Ab dem 30. Lebensjahr: Ultraschalluntersuchung und MRT jährlich
Ab dem 40. Lebensjahr: ergänzend Mammographie alle 1 - 2 Jahre

■ MOLEKULARGENETISCHE ANALYSE

Alle Analysen werden technisch mittels Next Generation Sequencing (NGS) durchgeführt. Jedem Patienten oder Zuweiser ist der diagnostische Umfang freigestellt. Es besteht die Möglichkeit nur *BRCA1* und *BRCA2* zu analysieren, in der Regel wird jedoch ein Panel aus 12 Genen (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*) untersucht. Bislang wurden im MGZ für ca. 5.500 Frauen die Gene *BRCA1* und *BRCA2* (Sanger und NGS) analysiert, davon erfolgten bis 2017 ca. 1.600 Analysen mit einem NGS-Panel (Stand Juni 2017).

Alle Analysen werden auf den TruSight® Cancer Kit (Illumina) durchgeführt, welches 94 Gene, die in Assoziation mit erblichen Tumorerkrankungen beschrieben sind, enthält. Die Patientin muss hierüber aufgeklärt werden und entscheiden, ob sie über Nebenbefunde aufgeklärt werden möchte. Wenn ein Patient nur *BRCA1* und/oder *BRCA2* oder die 12 Gene in der Diagnostik wünscht, werden nur diese Gene ausgewertet, Nebenbefunde werden nicht gesehen. Wenn ein Patient über Nebenbefunde informiert werden möchte, werden die Daten der übrigen Gene technisch ausgewertet, dies entspricht aber nicht einer diagnostischen Qualität, da wir hierfür keinen Auftrag haben. Wenn sich hier eine Auffälligkeit ergibt, wird der Befund mitgeteilt, es muss zur Bestätigung ggfs. eine Diagnostik beauftragt werden. Nebenbefunde sind klar pathogene Varianten in Genen, die von Expertengruppen (European Consensus) als »actionable« eingestuft werden, d.h. es ergibt sich ein definiertes Risiko für den Patienten als auch für weitere Familienmitglieder und somit eine Versorgungsrelevanz (z.B. im Sinne einer intensivierten Früherkennungsempfehlung). Unklare Sequenzvarianten oder Sequenzvarianten in Genen, die nicht als »actionable« deklariert wurden, werden nicht als Nebenbefunde mitgeteilt.

■ HUMANGENETISCHE BERATUNG

Zehn Fachärztinnen für Humangenetik und zwei Weiterbildungsassistentinnen stehen am MGZ München oder an einer der Filialpraxen in Altötting, Deggendorf, Donauwörth, Eggenfelden, Garmisch-Partenkirchen, Rosenheim oder Traunstein für die humangenetische Beratung zur Verfügung. Zur Terminvereinbarung verweisen wir auf unsere Homepage: www.mgz-muenchen.de.

Die Indikation für eine genetische Beratung ist generell bei vermehrt in der Familie aufgetretenen Tumorerkrankungen, bei Vorliegen eines Ovarialkarzinoms oder bei einer Brustkrebserkrankung < 50 Jahren gegeben. Eine genetische Beratung beinhaltet die Risikoeinschätzung für das Auftreten einer Tumorerkrankung in der Familie, ggfs. die Veranlassung molekulargenetischer Diagnostik und die Formulierung einer auf dieses Risiko angepassten Vorsorge-/Früherkennungsempfehlung für die Ratsuchende bzw. die Familie. Die Indikationsstellung für die molekulargenetische Analyse von *BRCA1* und *BRCA2* folgt spezifischen Kriterien entsprechend der S3-Leitlinie Mammakarzinom:

- ▶ drei Frauen in einer Erblinie mit BC
- ▶ zwei Frauen mit BC, eine vor dem 51. Lebensjahr
- ▶ eine Frau mit BC und eine Frau mit OC
- ▶ zwei Frauen mit OC
- ▶ eine Frau mit BC und OC
- ▶ eine mit BC vor dem 36. Lebensjahr
- ▶ eine Frau mit bilateralem BC, ein BC vor dem 51. Lebensjahr
- ▶ ein Mann mit BC und eine Frau mit BC und/oder OC

Für folgende Kriterien konnte darüberhinaus eine Mutationswahrscheinlichkeit von > 10 % für eine Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2* nachgewiesen werden:

- ▶ ein triple-negativer BC vor dem 60. Lebensjahr
- ▶ eine Frau mit Ovarialkarzinom

Bei Männern mit einer Brustkrebserkrankung ist zudem eine Mutationstestung zu erwägen, wenn das Ergebnis für die Therapieplanung relevant ist.

Des Weiteren kann eine Mutationsuche in *BRCA1* und *BRCA2* auch für die Therapieplanung von Relevanz sein und entsprechend in diesem Zusammenhang durchgeführt werden.

Chen, S. and Parmigiani, G. 2007. Meta-Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* Penetrance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(11), pp. 1329–1333. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066.

Kuchenbaecker, K.B. et al. 2017. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA* 317(23), pp. 2402–2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.

Mavaddat, N. et al. 2013. Cancer Risks for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 105(11), pp. 812–822. doi: 10.1093/jnci/djt095.

Metcalfe, K. et al. 2011. Predictors of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *British Journal of Cancer* 104(9), pp. 1384–1392. doi: 10.1038/bjc.2011.120.

Rhiem, K. et al. 2012. The risk of contralateral breast cancer in patients from *BRCA1/2* negative high risk families as compared to patients from *BRCA1* or *BRCA2* positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research: BCR* 14(6), p. R156. doi: 10.1186/bcr3369.

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder

PD Dr. med. Angela Abicht

Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de