

Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom - HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer)

Einleitung

Etwa 5% aller Mammakarzinome sind Folge einer Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*. Das durch den Gendefekt verursachte Krankheitsbild wird im deutschen Sprachraum als „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“ bezeichnet (engl. Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC). Der Hinweis auf ein familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom ergibt sich über die Erfragung des Familienstammbaumes, ebenso kann die Histologie eines triple-negativen Mammakarzinoms auf eine *BRCA1*-Mutation hinweisen. Die Anlageträgerfrequenz für eine Mutation entweder in *BRCA1* oder *BRCA2* wird für unsere Bevölkerung mit 1:400 angegeben.

Krankheitsbild

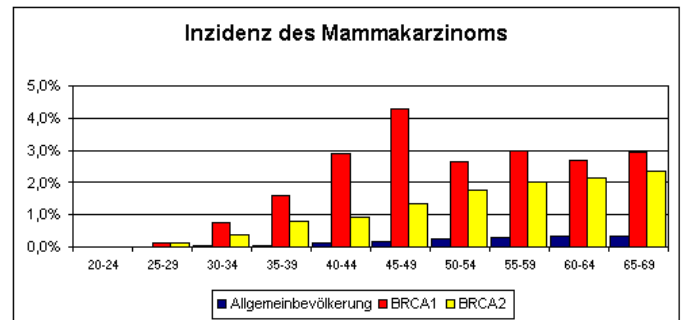
Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* bedeuten eine lebenslange Risikoerhöhung für das Auftreten von Karzinomerkrankungen in folgenden Organen: Brust, Ovarien, Prostata und Pankreas.

Karzinom	Risiko Allgemeinbevölkerung	BRCA1	BRCA2
Brust (Frau)	12%	50-80%	40-70%
Ovarien	1-2%	24-40%	11-18%
Brust (Mann)	0,1%	1-2%	5-10%
Prostata	15%	< 30%	>39%
Pankreas	0,5%	1-3%	2-7%

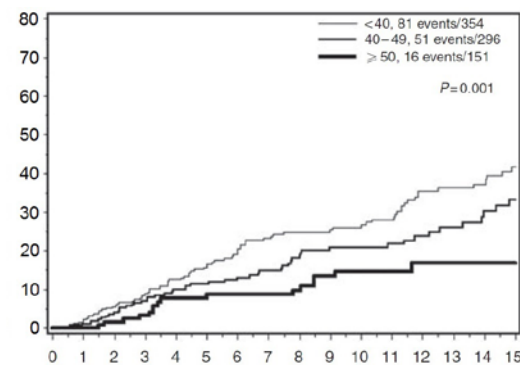
Mammakarzinom

Um den Ratsuchenden ein Bild Ihres gegenwärtigen Erkrankungsrisikos zu vermitteln, sind die jährlichen Erkrankungswahrscheinlichkeiten (siehe Abbildung) besser geeignet als die Konfrontation mit dem Lebenszeitrisko. Es sollten trotzdem beide Informationen gegeben werden. Die Angaben zu den Erkrankungswahrscheinlichkeiten sind in der Literatur nicht einheitlich. Für unsere Ratsuchenden und in diesem Text verwenden wir die Zahlen einer Metaanalyse von 22 Studien, die Erkrankungsfälle bei Verwandten von *BRCA*-positiven Brustkrebserkrankten untersuchten, wobei die Brustkrebspatienten ungeachtet der Familienanamnese rekrutiert wurden (Meijers-Heijboer H, et al., 2003, Am J Hum Genet). Studien, die nur Frauen aus Hochrisikofamilien untersuchen, kommen konsequenterweise zu höheren Erkrankungswahrscheinlichkeiten (Lebenszeitriskien i.d.R. 80% für Brustkrebs, 20 – 50% für Eierstockkrebs).

Risiko für unabhängige Zweiterkrankung der Brust: Das Risiko für dieses Ereignis ist vom Alter bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms abhängig. In der untenstehenden Abbildung sind die gemittelten Risikozahlen für Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* dargestellt. Differenziert man diese Zahlen, liegen die Risiken für *BRCA1*-Mutationen höher als für *BRCA2*-Mutationen (Daten nicht dargestellt).



Die Inzidenz für Brustkrebs ist bei Frauen mit *BRCA1/2*-Mutationen altersabhängig. Bei *BRCA1*-Mutationen liegt das Brustkrebsrisiko ab dem 40. LJ. bei ca. 3% / Jahr, im Alter von 45-49 Jahren bei ca. 4% / Jahr.



Angabe der Wahrscheinlichkeit in Prozent für das Auftreten einer unabhängigen Zweitneoplasie der Brust in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose. Die Risikoangaben beschränken sich auf einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren (British Journal of Cancer (2011) 104(9)).

Pathologie: *BRCA1*-assoziierte Tumore zeigen häufiger eine medulläre Histologie, ein hohes Grading und sind häufig triple-negativ. Für *BRCA2*-assoziierte Tumore wird kein, gegenüber sporadischen Tumoren, spezifisch gehäuft auftretender histologischer Typ beobachtet.

Therapie: *BRCA1*- und *BRCA2*-assoziierte Tumore scheinen besser auf Platin-basierte Chemotherapien anzusprechen, des Weiteren gibt es die Option einer Therapie mit PARP1-Inhibitoren, die aktuell nur im Rahmen von Studien angeboten wird.

Die prophylaktische Mastektomie hat hier sicherlich ihren Stellenwert, ist aber immer eine individuelle Entscheidung.

Vorsorge: Entsprechend den aktuellen Leitlinien des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs sollte mit der Vorsorge ab dem 25. Lebensjahr begonnen werden. Dies gilt nur für den Fall, dass in der Familie keine Tumorerkrankungen vor dem 30. Lebensjahr aufgetreten sind. In diesem Fall beginnt die Vorsorge 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter.

Ab dem 25. Lebensjahr	Ab dem 40. Lebensjahr bis zur Menopause	Ab der Menopause
halbjährliche Ultraschalluntersuchung der Brust	halbjährliche Ultraschalluntersuchung der Brust	jährliche Ultraschalluntersuchung der Brust
MRT jährlich	MRT jährlich Mammographie alle ein bis zwei Jahre	Mammographie alle ein bis zwei Jahre

Orale Kontrazeptiva: Es gibt keine Hinweise, dass orale Kontrazeptiva das Risiko für eine prämenopausale Brustkrebserkrankung bei Frauen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation erhöhen, es ergibt sich somit keine Kontraindikation für eine orale Kontrazeption (Milne RL, et al., 2005, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev).

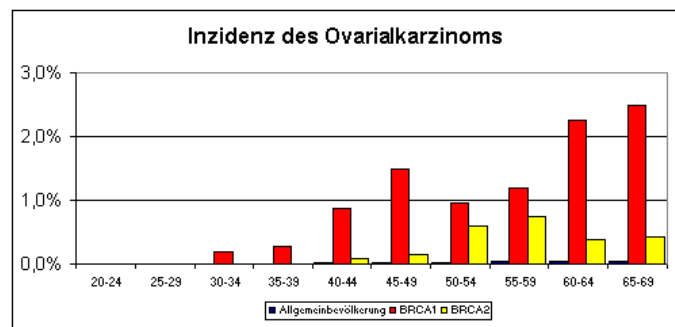
Stillen: Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation, die länger als ein Jahr gestillt haben, zeigen ein statistisch signifikant niedrigeres Brustkrebsrisiko (OR = 0,55), für Frauen mit einer *BRCA2*-Mutation konnte diese Risikoreduktion nicht gezeigt werden (Jernström H, et al., 2004, J Natl Cancer Inst).

Ovarialkarzinom

Pathologie: Über 90% der Tumore weisen eine seröse Histologie auf, generell ein höheres Grading, intraepitheliale Lymphozyten und nukleäre Atypien. Viele Tumore, wenn nicht alle, die als primäre Tumore der Ovarien und des Peritoneums diagnostiziert werden, gehen von Tuben bzw. Fimbrien aus (Carlson JW, et al., 2008, J Clin Oncol).

Therapie: Besseres Ansprechen auf Platin-basierte Chemotherapien, grundsätzlich sehr eingeschränkte Prognose. Insbesondere hier hoher Stellenwert der prophylaktischen Adnektomie.

Vorsorge: Bildgebende Vorsorgemaßnahmen sind nicht ausreichend sensitiv, keine Senkung der Mortalität aufgrund eines Ovarialkarzinoms durch jährlichen transvaginalen Ultraschall und Bestimmung von CA-125 (Buys SS, et al., 2011, JAMA). Für Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation ab dem 40. Lebensjahr wird die prophylaktische Adnektomie empfohlen, für Frauen mit einer *BRCA2*-Mutation ab dem 50. Lebensjahr.



Die Inzidenz für Eierstockkrebs ist bei Frauen mit *BRCA1/2*-Mutation altersabhängig. Bei *BRCA1*-Mutationen liegt das Eierstockkrebsrisiko ab dem 40. LJ. bei ca. 1% / Jahr, im Alter von 45-49 Jahren bei ca. 1,5% / Jahr.

Hormonersatztherapie: Durch eine bilaterale Adnektomie im Alter von ca. 40 Jahren wird das kumulative Brustkrebsrisiko um ca. 40% gesenkt. Eine Hormonersatztherapie nach Adnektomie für 3-4 Jahre gefährdet diesen Effekt nicht, sofern vorher keine Brustkrebserkrankung in der Eigenanamnese aufgetreten ist (Eisen A, et al., 2008, J Natl Cancer Inst).

Mammakarzinom beim Mann

Vorsorge: Keine in Leitlinien abgebildeten Vorsorgeempfehlungen. Für Männer mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation wird ab dem 40. Lebensjahr eine jährliche Tastuntersuchung der Prostata und eine Bestimmung des PSA-Wertes empfohlen.

Prostatakarzinom

Prostatakarzinom: *BRCA1*: Relatives Risiko 1,8; das Erkrankungsalter entspricht dem der Allgemeinbevölkerung *BRCA2*: Relatives Risiko 4,6; das Erkrankungsalter liegt früher als bei der Allgemeinbevölkerung; häufig aggressive Tumore.

Indikation zur Analyse der Gene *BRCA1* und *BRCA2*

Eines der folgenden Kriterien sollte erfüllt sein:

- mind. drei Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter
- mind. zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- mind. eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
- mind. zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- mind. ein Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs
- mind. eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Lebensjahr
- mind. eine Frau mit beidseitigem Brustkrebs, Ersterkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- mind. eine Frau mit Brust- und Eierstockkrebs

Humangenetische Beratung

Eine genetische Analyse der Gene *BRCA1* und *BRCA2* sollte im Rahmen einer humangenetischen Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik erfolgen. Gerne stehen die Fachärzte für Humangenetik am MGZ in München und in den Zweigpraxen und Filialen Ihren Patienten für ein humangenetisches Beratungsgespräch zu Verfügung.

Die Analyse ist bei erfüllten Indikationskriterien eine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen und kann entsprechend den Regularien des EBM von jedem Arzt veranlasst werden. Zur Besprechung der Befunde ist die fachspezifische Qualifikation zur humangenetischen Beratung erforderlich.