

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Ein diagnostischer Überblick

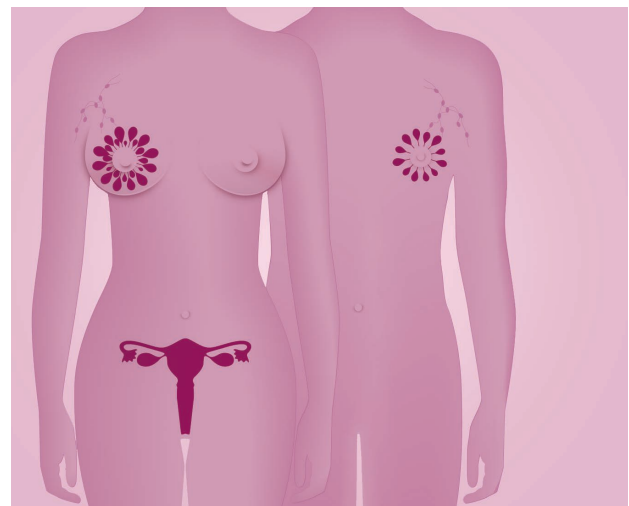
Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. In Deutschland weisen nach einer aktuellen Statistik der Deutschen Krebshilfe etwa 30 % aller Frauen mit Brustkrebs eine familiäre Belastung auf und erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung. Besteht der Verdacht auf ein erhöhtes genetisches Risiko, ist ein Gentest sinnvoll, um entsprechende Maßnahmen zur Früherkennung zu ergreifen.

Ursache von erblichem Brust- und Eierstockkrebs können genetische Veränderungen in verschiedenen Genen sein. Die Vererbung ist autosomal dominant, d. h. die Veränderung ist meist von einem Elternteil ererbt und wird an männliche und weibliche Nachkommen gleichermaßen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % weitergegeben.

Für wen kommt eine molekulargenetische Gendiagnostik in Frage?

Ist eine der im Folgenden aufgeführten anamnestischen Voraussetzungen erfüllt, gilt dies als Hinweis darauf, dass ein genetisches Risiko vorliegen könnte. Diese Einschlusskriterien basieren auf einer Mutationsnachweisrate von mindestens 10 %. - **In diesen Hochrisikofamilien ist/sind mindestens:**

- drei Frauen von Brustkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)
- zwei Frauen von Brustkrebs betroffen, mindestens eine davon vor dem 51. Lebensjahr
- eine Frau von Brustkrebs und eine Frau von Eierstockkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)
- zwei Frauen von Eierstockkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)
- eine Frau von Brustkrebs und Eierstockkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)
- eine Frau vor dem 35. Lebensjahr von Brustkrebs betroffen
- eine Frau von bilateralem Brustkrebs betroffen, die Ersterkrankung liegt vor dem 51. Lebensjahr
- ein Mann von Brustkrebs und eine Frau von Brustkrebs oder Eierstockkrebs betroffen (keine Altersbegrenzung)
- eine Frau vor dem 50. Lebensjahr von einem triple negativen Brustkrebs betroffen
- eine Frau von Eierstockkrebs vor dem 80. Lebensjahr betroffen



Darüber hinaus kann erblich bedingter Brustkrebs phänotypische Merkmale aufweisen, die ein bestimmtes Treiberprofil erkennen lassen. Dies wurde für den BRCA1-assoziierten Brustkrebs gezeigt, wohingegen BRCA2-assoziiertes Brustkrebs sich von sporadischen Karzinomen nicht unterscheiden lässt.

Bei Vorliegen der folgenden Charakteristika sollte vom Pathologen auf die Möglichkeit eines erblichen Hintergrunds hingewiesen und eine familienanamnestische Befragung durchgeführt werden:

- invasives Karzinom mit medullären Eigenschaften (makroskopisch relativ glatte äußere Begrenzung mit eher verdrängendem als infiltrativem Wachstum)
- G3-Morphologie mit hochgradiger Kernpleomorphie, hoher mitotischer Aktivität und fehlender Tubulusbildung bei oftmals synzytialen Wachstum
- Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Negativität (triple-negativ).

Der Ki-67-Proliferationsindex liegt zudem in der Regel über 30 % und die Tumorzellen zeigen oftmals eine Expression basaler Zytokeratine (CK5/6, CK14). Das Tumorstroma weist vermehrt eine ausgeprägte lymphoplasmazelluläre Infiltration auf und im benachbarten tumorfreien Brustgewebe fällt häufiger eine sogenannte lymphozytäre Lobulitis auf, die aber ein schwächeres Hinweiskriterium darstellt

Genetische Diagnostik

Die Mutationsanalyse sollte bei einem erkrankten Familienmitglied erfolgen. In der Regel werden die Core-Gene BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51C, RAD51D, ATM, STK11, PALB2, TP53 und CDH1 untersucht. Deutet die Familienanamnese auf ein anderes familiäres Tumorsyndrom hin, kann nach Mutationsausschluss in einem der Core-Gene eine Diagnostik weiterer in Frage kommender Gene erwogen werden.

Bei Patientinnen mit triple negativem Brustkrebs ist die Diagnostik auf die Gene BRCA1 und BRCA2 beschränkt (Mutationsnachweisrate 11,2 %).

Wird bei einer/m betroffenen Patienten oder Patientin eine sicher oder wahrscheinlich krankheitsverursachende Genveränderung gefunden, können weitere Familienmitglieder gezielt auf deren Anlageträgerstatus untersucht werden. Steht kein erkranktes Familienmitglied zur genetischen Untersuchung zur Verfügung, kann unter bestimmten Voraussetzungen eine Untersuchung der nächsten Verwandten angezeit sein.

Klinische Konsequenzen bei Mutationsnachweis

In ca. 25 % der Fälle, die die anamnestischen Diagnostikkriterien erfüllen, liegt eine pathogene Veränderung in den beiden Hochrisikogenen BRCA1 oder BRCA2 vor. Diese Frauen erkranken durchschnittlich 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäre Belastung und haben ein lebenslanges Risiko von ca. 60 % an Brustkrebs zu erkranken. Ist bereits

Brustkrebs diagnostiziert, besteht ein ca. 40 %iges Risiko, auch in der zweiten Brust einen Tumor zu entwickeln. Zudem liegt das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms bei ca. 16-55 %.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 5 % lassen sich pathogene Veränderungen in weiteren Genen wie CHEK2, RAD51C, RAD51D, ATM, STK11, PALB2, TP53 und CDH1 nachweisen. Veränderungen in diesen Genen gehen mit einem moderaten bis hohen Lebenszeit-Erkrankungsrisiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs einher. Einige dieser Gene prädisponieren auch für andere Krebserkrankungen.

Angepasstes Früherkennungs-/Nachsorgeprogramm für Mutationsträgerinnen

Für Frauen mit nachgewiesener pathogener Genveränderung in den Genen BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51C, RAD51D, ATM, STK11, PALB2, TP53 oder CDH1 ist die Screening-Mammographie ab dem 50. Lebensjahr als Früherkennungsmethode nicht ausreichend. Für diese Patientinnen wurde ein intensiviertes Früherkennungs-/Nachsorgeprogramm erarbeitet (Tabelle 1).

Für eine bereits erkrankte Person kann ein Mutationsnachweis zudem entscheidungsrelevant für die Wahl der optimalen Therapie sein (z. B. brusterhaltende Operation oder Mastektomie, Umgehung einer Bestrahlung bei TP53-Mutation, Therapie mit PARP-Inhibitoren bei Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation).

Tabelle 1: Intensiviertes Früherkennungs-/Nachsorgeprogramm nach den Empfehlungen des Deutschen Konsortiums für Brust- und Eierstockkrebs in Abhängigkeit der ermittelten Risikogruppen

Risikogruppe	Alter [in Jahre]	MRT	Mammographie [Lj. = Lebensjahr]	Sonographie
1: Mutationen in den Hochrisikogenen BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2	25* - 70 (BRCA1/2) 20* - 70 (TP53) 30* - 70 (PALB2)	1 x jährlich	ggf. ab dem 40. - 45. Lj. alle 2 Jahre	2 x jährlich
2: Mutationen in Genen mit moderat erhöhtem Risiko ATM, CHEK2, CDH1, RAD51C, RAD51D	30* - 70	1 x jährlich	ggf. ab dem 40. - 45. Lj. alle 2 Jahre	1 x jährlich
3: hohes familiäres Risiko ohne Mutationsnachweis	30* - 50	1 x jährlich	ggf. ab dem 40. - 45. Lj. alle 2 Jahre, ab dem 50. Lj. Mammographiescreening	1 x jährlich
Nach prophylaktischer Mastektomie	i.d.R. Ausschluss aus intensivierter Früherkennung	1 x Nachkontrolle	-	-

* oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie | Quelle: nach Witzel et al., 2018

Prophylaktische Entfernung der Brust oder Eierstöcke bei Mutationsträgerinnen

Für mutationstragende Frauen besteht die Option, sich Brüste bzw. Eierstöcke vorsorglich entfernen zu lassen. Die Empfehlungen zur prophylaktischen Entfernung der Brust und/oder der Eierstöcke werden risikoadaptiert in Abhängigkeit des genetischen Befundes und der individuellen Situation ausgesprochen. (Tabelle 2)

Bei gesunden BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen senkt die beidseitige prophylaktische Mastektomie das Risiko für eine Brustkrebserkrankung um über 95 %.

Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie führt zu einer Verminderung des Risikos für Eierstockkrebs um 97 %. Ob das Entfernen der Brüste einen Einfluss auf das Risiko für Eierstockkrebs hat, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. Erste retrospektive Untersuchungen beschrieben eine Risikoreduktion für das Erstkarzinom um 50 %, für das kontralaterale Zweitkarzinom um 30 - 50 %.

Empfohlen wird die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie bei von BRCA-Mutationen betroffenen Frauen per laparoscopiam um das 40. Lebensjahr sowie nach abgeschlossener Familienplanung. Eine Hormonersatztherapie ist bis zum Alter des ca. 50. Lebensjahrs indiziert.

Eine Entscheidung für oder gegen einen prophylaktischen chirurgischen Eingriff setzt stets eine umfassende Aufklärung mit Risikokalkulation und ausführliche multidisziplinäre Beratung über potentielle Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs mit Berücksichtigung der möglichen Alternativen voraus. Personen aus Familien mit einem erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs sollte zudem der Kontakt zu Organisationen der Krebsselfhilfe angeboten werden. Ob und in welcher Form dieser genutzt wird, liegt im Ermessen jeder und jedes Einzelnen.

Weitere Informationen zur Krebsselfhilfe bei familiärer Belastung finden Sie unter <https://www.brca-netzwerk.de/>.

Tabelle 2: Risiko-reduzierende Operationen

Gene	Prophylaktische Mastektomie	Prophylaktische Salpingo-Oophorektomie
BRCA1, BRCA2	ja	ja <ul style="list-style-type: none"> ■ BRCA1: ab 35 Jahre ■ BRCA2: ab 40 Jahre bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter
CDH1, CHEK2, PALB2, TP53	Einzelfallentscheidung	i.d.R. nein bzw. Einzelfallentscheidung (PALB2)
RAD51C, RAD51D	i.d.R. nein	ja bei Eintritt in die Menopause bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter
ATM	i.d.R. nein	i.d.R. nein

Quelle: Konsensus 2020, Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung			
Probenmaterial	2-4 ml EDTA-Blut		
Methode	Next Generation Sequencing (NGS)		
Probentransport	Raumtemperatur		
	EBM-Ziffer	GOÄ-Ziffer	1,0-fach
Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC)* (Core-Gene BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, CHEK2, ATM, STK11, PALB2, TP53, CDH1)	11440**	3920, 3922, 3926	4.126,34 €

* Je nach klinischer Fragestellung und aktuellem Stand der Wissenschaft kann die Zusammensetzung der jeweiligen Gene variiert werden.

** Genetische Leistungen führen zu keiner Belastung des Laborbudgets für den überweisenden Arzt.

Autorin:
Dipl.-biol. Tanja Trosch, MVZ Humangenetik Ulm

Literatur:

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (DGK, Deutsche Krebshilfe, AWMF, Juni 2021)
2. Quante Anne S et al. (2020) Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensiviertere Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs. Gynäkologe (53):259–264
3. Witzel I et al. (2018) Früherkennung von Karzinomen. Gynäkologe (51): 391–396

Stand: November 2021

Ihr Ansprechpartner:
Dipl.-biol. Tanja Trosch
Leitung Molekulargenetik
Telefon: +49 731 850773-0

