

Hochrisiko für Brustkrebs

Beratungsaufgaben und Präventionsmöglichkeiten bei jungen Frauen

Obwohl Brustkrebs überwiegend bei älteren Frauen auftritt, kommt die mit einer genetischen Mutation einhergehende, vererbte Form des Mammakarzinoms schon bei jüngeren Frauen vor. Bei einem Teil der Brustkrebspatientinnen kann eine familiäre Häufung von Mammakarzinomen beobachtet werden, aber nur bei 5 bis 10% der Erkrankten liegt tatsächlich eine vererbte Karzinomform vor.

SUSANNA STOLL, JUDIT PÒK

Das Mammakarzinom ist bekanntlich die häufigste Krebsart bei der Frau. Jährlich wird in der Schweiz bei durchschnittlich 5300 Frauen ein Mammakarzinom diagnostiziert, und zirka 1300 Frauen versterben daran. Seit langem sind die genetischen Mechanismen und Veränderungen im Zusammenhang mit der Karzinogenese Gegenstand der Forschung. Ende der Achtziger- und Anfang der Neunzigerjahre sind eindeutige, lokalisierbare Gendefekte entdeckt worden, die ursächlich für die Entstehung maligner Tumoren verantwortlich sind.

Praktische Bedeutung von Genmutationen

Für die Praxis haben in erster Linie Mutationen in den Brustkrebsgenen BRCA 1 und 2 eine wichtige Bedeutung. Bei zirka 40% aller hereditären Mammakarzinome sind solche Mutationen nachweisbar. In den übrigen Fällen spielen bisher unentdeckte Gene oder, noch wahrscheinlicher, komplexe genetische Veränderungen eine Rolle (vgl. *Tabelle 1*).

Beim BRCA-1- und BRCA-2-Gen handelt es sich um sogenannte «Caretaker-Gene», welche für die Wahrung der Integrität der DNA zuständig sind. Die BRCA-1- und -2-Proteine sind verantwortlich für die Behebung von Fehlern bei DNA-Doppelstrangbrüchen. Mutationen dieser Gene führen zu einer Beeinträchtigung der DNA-Reparatur der Zelle. Bisher ist eine Vielzahl verschiedener Mutationen beider Gene beschrieben worden, wobei die Mehrzahl der Mutationen einmalig ist. Spontane pathogene Mutationen dieser Gene kommen nur selten vor.

Über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krebserkrankung bei einem Menschen mit nachgewiesener Genmutation können nicht mit Sicherheit Voraussagen gemacht werden. Eine zu Krebs begünstigende Mutation ist bloss Ausdruck einer Veranlagung an Krebs zu erkranken. Sie ist nicht einer Krebsdiagnose gleichzusetzen.

Klinische und anamnestische Besonderheiten

Die Penetranz pathogener BRCA-Mutationen variiert je nach Population und sogar individuell unter Trägern derselben Mutation innerhalb einer Familie.

Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt für Frauen, die Trägerinnen einer BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation sind, bei 60 bis 80%. Deutlich erhöht ist auch das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken: Bei einer BRCA-1-Mutation beträgt es zirka 40 bis 50%, bei einer BRCA-2-Mutation 10 bis 20%. Typisch für diese Genmutationen ist das frühe Lebensalter der betroffenen Frauen, in welchem der Tumor auftritt (Mammakarzinome im Alter von 38 bis 45 Jahren, Ovarialkarzinome im Alter von 48 bis 51 Jahren), das Auftreten eines doppelseitigen Mammakarzinoms sowie die Erkrankung derselben Frau sowohl an einem Mamma- als auch an einem Ovarialkarzinom.

Männer mit einer BRCA-Mutation erkranken vermehrt an Prostatakarzinomen und im Falle einer BRCA-2-Mutation ebenfalls gehäuft an Mammakarzinomen.

In geringerem Ausmass prädisponieren BRCA-1-Mutationen zu Kolonkarzinomen und BRCA-2-Mutationen zu malignen Neoplasien des Pankreas, der Gallenblase und Gallenwege, des Magens, des Larynx und Pharynx sowie zu Melanomen.

Bereits bei der Erfragung der Anamnese ergeben sich Hinweise, die für das Vorliegen einer BRCA-1- oder -2-Mutation sprechen könnten.

Typische Merkmale in der Familienanamnese sind:

- Neoplasien bei zwei oder mehr miteinander nahe verwandten Personen, vor allem bei erstgradigen Verwandten
- zwei oder mehr Generationen einer Familie in Folge mit typischen Malignomen
- Hinweise für autosomal dominante Vererbung:

Tabelle 1:

Ursächliche Gene und assoziierte hereditäre Mammakarzinom-syndrome

| Gen | Chromosom | Krebssyndrom |
|------------------|-----------|--|
| BRCA 1 | 17 | Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom-Syndrom |
| BRCA 2 | 13 | Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom-Syndrom |
| TP53 | 17 | Li-Fraumeni- und Li-Fraumeni-like-Syndrom |
| Unentdeckte Gene | ? | ? |

Tabelle 2:

Untersuchungsrhythmus für eine engmaschige Überwachung klinisch gesunder BRCA-Trägerinnen am Universitätsspital Zürich (Früherkennung, sekundäre Prävention)

| Untersuchung | Empfohlene Häufigkeit | Ab Alter |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|
| Selbstkontrolle der Brust | Monatlich | 18–20 Jahre |
| Brustuntersuchung bei Ärztin/Arzt | 2 x pro Jahr | 18–20 Jahre |
| Sonografie Mammæ | 2 x pro Jahr | 25–35 Jahre |
| Mammografie, evtl. MRI | 1 x pro Jahr | 25–35 Jahre* |
| Gynäkologische Untersuchung | 1 x pro Jahr | 18–20 Jahre |
| Vaginalultraschall mit Doppler | 2 x pro Jahr | 35 Jahre* |
| CA125 (1. Zyklushälfte) | 2 x pro Jahr | 35 Jahre* |
| Koloskopie (nur bei BRCA-1-Mutation) | Alle 5 Jahre | 50 Jahre* |

* oder spätestens 5 Jahre vor dem frühesten bekannten Erkrankungsalter eines Familienmitgliedes

Die Weitervererbung der Mutation an die Nachkommen geschieht mit 50%-iger Wahrscheinlichkeit, da zur Expression des Phänotyps nur eine Kopie eines Allels erforderlich ist. Die ursächlichen Gene sind meist auf Autosomen, d.h. nicht geschlechtsspezifischen Chromosomen lokalisiert. Dadurch sind Frauen und Männer in gleicher Weise betroffen. Es zeigt sich ein vertikales Vererbungsmuster mit Malignomen in jeder Generation.

- Ethnische Zugehörigkeit zu einer Risikopopulation, zum Beispiel aschenasisch-jüdische Abstammung. Bei dieser Population kommen BRCA-Mutationen in einer Häufigkeit von zirka 1:40 Individuen vor. Im Vergleich dazu wird die Zahl von Mutationsträgern in der Gesamtbevölkerung der Vereinigten Staaten auf 1:345 bis 1000 Individuen geschätzt.

Risikobeurteilung

Zur Beurteilung des Risikos, ob bei einer Person eine Mutation im BRCA-1- oder -2-Gen vorliegen könnte, stehen verschiedene Kalkulationsmodelle zur Verfügung, die Daten aus der Familienge-

schichte und der persönlichen Anamnese berücksichtigen. Alle Modelle sind in ihrer Aussagekraft beschränkt. Entsprechend sollte eine Entscheidung für oder gegen eine genetische Testung nie alleine auf der Basis solcher Berechnungen getroffen werden.

Fällt die Entscheidung zugunsten einer Gentestung aus, sollte die Untersuchung sinnvollerweise in erster Linie bei einer Person durchgeführt werden, die bereits an einem typischen Malignom erkrankt ist.

Das eigentliche Testverfahren besteht in der Sequenzierung der DNA des BRCA-1- und BRCA-2-Gens. Die Untersuchung dauert drei bis sechs Monate. Die Kosten für eine komplette Analyse beider Gene betragen 3000 Franken und stellen eine Pflichtleistung der Krankenkasse dar, wenn die genetische Untersuchung von einer hierzu autorisierten Beratungsstelle in Auftrag gegeben wird. Die heute verfügbaren Testmethoden sind leider noch nicht in der Lage, wirklich alle pathogenen Mutationen zu erfassen. Zudem werden oft Mutationen gefunden, deren klinische Bedeutung noch unklar ist.

Prävention und Beratung bei Hochrisikopatientinnen

Unter dem Begriff «Hochrisikopatientin» können zwei Kategorien von Patientinnen verstanden werden: Einerseits sind dies Frauen, die zwar klinisch gesund, aber nachgewiesenermassen Trägerinnen einer BRCA-1- oder -2-Mutation sind, andererseits werden darunter Frauen verstanden, die ebenfalls klinisch gesund sind und bei denen aufgrund der Stammbaumanalyse und der Risikoberechnung von einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Genmutation ausgegangen werden muss. In diese zweite Kategorie fallen Frauen, die sich trotz des anamnestisch hohen Risikos gegen eine Testung entschieden haben oder die selber als erste Person der Familie getestet werden und ein negatives Testresultat aufweisen. Fällt aber das Resultat negativ aus, ist die nicht 100% verlässliche Aussagekraft des Tests zu bedenken.

Wenn durch Testung eine pathogene Mutation in einem der BRCA-Gene bei einer klinisch gesunden Frau nachgewiesen wurde, können verschiedene Vorgehensweisen zur Prävention diskutiert werden:

1. die engmaschige Überwachung im Sinne einer Früherkennung, das heisst sekundären Prävention
2. die Chemoprävention im Sinne einer medikamentösen Behandlung in primär präventiver Absicht und
3. prophylaktische chirurgische Massnahmen.

Überwachung

Eine engmaschige klinische und radiologisch/sonografische Überwachung sollte allen Mutationsträgerinnen und ebenso den anderen Hochrisikopatientinnen nahegelegt werden.

Ein am Universitätsspital Zürich empfohlenes Vorgehen sieht Kontrollen ein- bis zweimal pro Jahr vor, siehe *Tabelle 2*. Allgemein akzeptierte Vorsorgeempfehlungen für männliche Mutationsträger liegen nicht vor.

Chemoprävention

Die Chemoprävention mit antihormonellen Substanzen ist Gegenstand laufender Studien. Erste Daten liegen mit kontroversen Ergebnissen vor. Unter einer

Therapie mit Tamoxifen konnte zwar eine Reduktion bilateraler Mammakarzinome bei BRCA-Mutationsträgerinnen gezeigt werden, jedoch ergaben sich keine statistisch signifikanten Resultate für die Verwendung von Tamoxifen in der Primärprävention für BRCA-Mutationsträgerinnen. Hochrisikopatientinnen mit dem Wunsch nach einer Chemoprävention sollten grundsätzlich im Rahmen eines kontrollierten Protokolls (z.B. IBIS-II-Studie) behandelt werden.

Der Einsatz von Ovulationshemmern bedeutet eine gewisse Risikoreduktion bezüglich Manifestation eines Ovarialkarzinoms, andererseits ist aber der jahrzehntelange Gebrauch von Ovulationshemmern mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos vergesellschaftet. Allerdings zeigt sich in den Gesprächen mit Hochrisikopatientinnen immer wieder, dass, im Wissen um die Schwierigkeit einer Früherkennung, die Angst vor einem Ovarialkarzinom bei diesen Frauen doch überwiegt.

Prophylaktische chirurgische Massnahmen

Da es mit den heute gebräuchlichen Untersuchungsmethoden nicht gelingt, Frühformen des Ovarialkarzinoms zuverlässig zu erfassen, ist bei Mutationsträgerinnen nach abgeschlossener Familienplanung oftmals durchaus eine Bereitschaft für ein operatives Vorgehen vorhanden. Mehrere grosse Studien belegen die klare Überlegenheit prophylaktisch durchgeführter chirurgischer Interventionen bezüglich anhaltender Tumorfreiheit im Vergleich zur alleinigen Überwachung bei BRCA-1- und BRCA-2-Mutationsträgerinnen.

Die beim Mammakarzinom eingesetzten Vorsorgemassnahmen zeichnen sich durch eine verbesserte Effektivität aus, bieten ihrerseits aber auch keine 100%ige Sicherheit, niemals an einem Tumor zu erkranken.

Als prophylaktische chirurgische Standardverfahren gelten heute die bilaterale Salpingo-oophorektomie nach abgeschlossener Familienplanung und die totale beidseitige Mastektomie zum frühestmöglichen Zeitpunkt. Die bilate-

rale Adnexektomie reduziert das Risiko einer BRCA-1- oder -2-Mutationsträgerin, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, um etwa 90% und das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, um etwa 50%. Dieser letztere Effekt betrifft hauptsächlich prä- und perimenopausale Frauen. Eine prophylaktische bilaterale Mastektomie reduziert das Risiko einer BRCA-1- oder -2-Mutationsträgerin, an einem Mammakarzinom zu erkranken, um etwa 90%.

Dennoch muss klar festgehalten werden, dass prophylaktische Operationen das Risiko, an einem der genannten Malignome zu erkranken, nie vollständig eliminieren können.

Berichte von primären peritonealen Karzinomen trotz prophylaktischer bilateraler Adnexektomie liegen vor, insbesondere bei Patientinnen mit BRCA-1-Mutationen. Zudem sind die negativen Aspekte der prophylaktischen Operationen zu bedenken, wie der Eintritt der vorzeitigen Menopause und die psychische Belastung durch den Verlust der Brust.

Entsprechend sollten Entschlüsse für oder gegen ein prophylaktisches chirurgisches Vorgehen nur nach sorgfältigster, umfassender vorgängiger Beratung und nach vorsichtigem Abwägen der damit verbundenen individuellen Vor- und Nachteile gefasst werden.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Personen, aus deren persönlicher Anamnese oder aufgrund deren Stammbaumanalyse sich der Verdacht auf ein vererbtes Krebsleiden ergibt, einer adäquaten Beratung zugeführt werden sollten. Der Nachweis einer pathogenen BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation erlaubt die Besprechung und Einleitung konkreter Vorsorgemassnahmen für die Betroffenen. Ausserdem kann die Testung von anderen Familienmitgliedern angeraten werden, womit weitere Personen mit einem erhöhten Risiko für gewisse Krebsarten identifiziert werden können. Gezielte präventive Massnahmen bieten die Möglichkeit, zusätzliche Malignome in diesen Familien zu verhindern. ■



Dr. med. Susanna Stoll
FMH Innere Medizin
Sprechstunde für Personen mit familiär bedingtem Krebsrisiko
Klinik und Poliklinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
E-Mail: susanna.stoll@usz.ch

und



Dr. med. Judit Pök
Leitende Ärztin
Departement Frauenheilkunde
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich
E-Mail: judit.pok@usz.ch

Quellen:

- Domchek SM, Weber BL: Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Oncogene*. 2006; 25(43): 5825–5831.
- Domchek SM, et al.: Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006; 7(3): 223–229.
- Greer JB, Whitcomb DC: Role of BRCA1/2 mutations in pancreatic cancer. *Gut*. 2006 Sep 14; [Epub ahead of print].
- Foulkes WD: BRCA1 and BRCA2: chemosensitivity, treatment outcomes and prognosis. *Fam Cancer*. 2006; 5(2): 135–142.
- Eerola H et al.: Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res*. 2005; 7(1): R93–100.
- Dowdy SC et al.: Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(4): 1113–1123.
- Easton D et al.: Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310–1316.
- Ford D et al.: Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692–695.
- Hartmann L et al.: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340: 77–84.
- Meijers-Heijboer H et al.: Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 159–164.
- Kauff N et al.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002; 21: 1609–1615.
- Rebbeck T et al.: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1616–1622.