

INFORMATIONSBLAATT FÜR RATSUCHENDE

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Direktor: Prof. DDr. J. Zschocke
 Adresse: Peter-Mayr-Str. 1, A-6020 Innsbruck
 Tel/Fax: (+43) 512 -9003 -70531 / -73510
www.humgen.at, humgendiag@i-med.ac.at

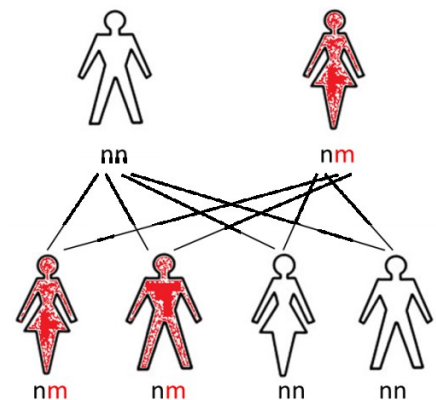
Etwa 5-15% aller Brustkrebs- bzw. Eierstockkrebskrankungen sind erblich bedingt, d.h. sie werden durch Erbgutveränderungen (Mutationen) verursacht, die mit einem hohen bis moderaten Risiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs einhergehen (sog. familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom). Die häufigsten Ursachen für erblichen Brust- und Eierstockkrebs sind Mutationen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2* oder *PALB2*; für diese Gene sind die Erfahrungen mit Früherkennungsmaßnahmen am größten.

Genetische Grundlagen und Vererbung des erblichen Brust- bzw. Eierstockkrebses

Das menschliche Erbgut ist auf 46 Chromosomen verteilt, die in allen Körperzellen 23 Paare bilden. Jeweils eines der beiden Chromosomen eines Paares stammt von der Mutter und eines vom Vater. Auf den Chromosomen liegen die Erbanlagen (Gene). Somit tragen die Körperzellen von den meisten Genen jeweils zwei Exemplare.

Beim erblichen Brust- und Eierstockkrebs liegt in der Keimbahn, also in allen Körperzellen, eine Erbgutveränderung (Keimbahnmutation) vor, die in der Regel von einem Elternteil geerbt wird. Im Laufe des Lebens kann sich eine Mutation des zweiten Genexemplars in einzelnen Zellen des Brust- oder Eierstockgewebes (somatische Mutation) ereignen, aus denen sich Krebs entwickelt.

Der erbliche Brust- und Eierstockkrebs folgt in den meisten Fällen einem autosomal dominanten Erbgang. Hierbei wird eine Keimbahnmutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ($\frac{1}{2}$) an Kinder vererbt, wie in der Abbildung illustriert (Betroffene rot gefärbt, die Mutation als „m“, das normale Genexemplar als „n“ dargestellt). Die Weitergabe der Mutation erfolgt gleichermaßen über Männer und Frauen, sie führt aber zu geschlechtsabhängigen Erkrankungsrisiken.



Wann ist eine genetische Testung sinnvoll?

Eine erbliche Veranlagung findet sich häufiger bei Familien, in denen Personen jung erkranken, mehrere Tumoren bei einer Person oder in einer Familie (in einem Familienzweig) vorliegen und bestimmte Tumorarten (gemeinsam) auftreten. Internationale Expertengruppen haben aufgrund dieser Erkenntnisse folgende Kriterien definiert, die eine „Hochrisikogruppe“ für das Vorliegen einer erblichen Veranlagung für Brust- bzw. Eierstockkrebs charakterisiert:

<i>Brustkrebs bei einer Frau</i>	<i>Brustkrebs in der Familie</i>
Diagnose < 35 Jahre	Zwei Frauen mit Brustkrebs, davon mind. eine Erstdiagnose < 51. Lebensjahr
Tumorbiologie: triple negativ, Diagnose < 60 Jahre	Drei Frauen mit Brustkrebs
Brust- und Eierstockkrebs bei einer Frau	Zwei Frauen mit Eierstockkrebs
Beidseitiger Brustkrebs, Erstdiagnose < 50 Jahre	Eine Frau mit Brust- und eine mit Eierstockkrebs
Brustkrebs und zweizeitige Neudiagnose, Erstdiagnose < 50 Jahre	Eine Person mit Brust- oder Eierstockkrebs und ein Mann mit Brustkrebs

INFORMATIONSBLAATT FÜR RATSUCHEDE

Wie erfolgt die genetische Untersuchung?

Durch eine molekulargenetische Analyse im Blut kann auf eine Keimbahnmutation in einem Gen getestet werden. Zunächst wird in einer Familie eine diagnostische Testung bei einer von Krebs betroffenen Person durchgeführt (wenn möglich).

Bei bis zu 25% der betroffenen Familien werden Mutationen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2* oder *PALB2* (Hochrisikogene) nachgewiesen, bei weiteren 5-10% können Mutationen in anderen Genen (u.a. *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*) vorliegen, die mit einem moderaten Risiko für Brustkrebs einhergehen. In 1% der Familien mit Eierstockkrebs werden Mutationen in den Genen *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* nachgewiesen. Außerdem gibt es weitere seltene erbliche Tumorrisikosyndrome, die mit einem erhöhten Risiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs oder auch einem erhöhten Risiko für andere Tumorerkrankungen einhergehen. Ob und in welchem Umfang eine genetische Untersuchung sinnvoll ist, hängt von vielen Fragen ab, die individuell im Rahmen der genetischen Beratung besprochen werden.

Falls eine krankheitsursächliche Mutation in der Familie bekannt ist, kann gesunden Personen in der Familie eine prädiktive (vorhersagende) Testung angeboten werden.

Aufgrund der Tragweite solcher Befunde sollte v.a. bei Risikopersonen vor einer prädiktiven Analyse außer der humangenetischen ggf. auch eine psychologische Beratung stattfinden.

Was bedeutet ein Mutationsnachweis?

Bei Frauen mit einer Mutation in einem Hochrisikogen steigt das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken von 12% auf 50-80% an, für bereits Erkrankte bedeutet es ein hohes Risiko für eine zweite Brustkrebserkrankung. Das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, ist bei einer *BRCA1*-Mutation von 1-1,5% auf 40-50%, bei einer *BRCA2*-Mutation auf 10-20% und bei einer *PALB2*-Mutation auf 2-10% erhöht. Darüber hinaus ist auch das Risiko für einige andere Krebserkrankungen (z. B. Bauchspeicheldrüsen-, Prostata- oder Hautkrebs) erhöht.

Liegt bei der Betroffenen eine Mutation in einem Brustkrebsgen mit moderatem Risiko vor, so steigt das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken auf 20-30%, auch das Risiko für Eierstockkrebs kann erhöht sein. Der Nachweis einer Mutation in einem anderen für die Krebsentstehung bedeutsamen Gen geht mit unterschiedlichen Risiken für Krebserkrankungen einher. Eine genauere Einschätzung des Erkrankungsrisikos wird bei Nachweis einer solchen Mutation im Rahmen einer genetischen Beratung besprochen.

Vorsorgemaßnahmen je nach Risiko-Genen empfohlen durch Fachgesellschaften

Hochrisiko für Brustkrebs^a <i>BRCA1, BRCA, PALB2</i>	Ab dem 18. Lebensjahr	× Ärztliche Tastuntersuchung der Brust × Gynäkologische Untersuchung	× jährlich × jährlich
	Zusätzlich ab dem 25. Lebensjahr 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie	× MRT der Brust × Sonographie der Brust	× jährlich × bei Bedarf
	Zusätzlich ab dem 35. Lebensjahr	× Mammographie	× jährlich
	Individuell	× Risikoreduzierende Operation: beidseitige Mastektomie	
Moderates Risiko für Brustkrebs^b <i>ATM, CHEK2, BARD1, RAD51C, RAD51D</i>	Ab dem 20. Lebensjahr	× Gynäkologische Untersuchung	× jährlich
	Zusätzlich ab dem 30. Lebensjahr	× Ärztliche Tastuntersuchung der Brust	× jährlich
	Zusätzlich ab dem 40. Lebensjahr	× Mammographie bzw. MRT der Brust	× alle 2 Jahre
Risiko für Eierstockkrebs <i>BRCA1, BRCA2, PALB2, BIRP1, RAD51C, RAD51D, MMR-Gene</i>	Ab dem 35. Lebensjahr^a	× Vaginalsonographie × Tumormarker CA 125	× jährlich × jährlich
	Zusätzlich ab dem 40. Lebensjahr^c (nach abgeschlossener Familienplanung) bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie	× Prophylaktische beidseitige Entfernung der Eileiter und Eierstöcke (Adnexektomie)	

^a Manual der gynäkologischen Onkologie der AGO-Austria 2021, Mammakarzinom, <https://ago-austria.at/manual/mammakarzinom>

^b Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-045OL

^c S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, September 2021, AWMF-Registernummer: 032/035OL

INFORMATIONSBLATT FÜR RATSUCHENDE

**ANHANG – Vorsorgemaßnahmen bei weiteren erblichen Tumordispositionssyndromen
(in Verbindung mit erhöhtem Risiko für Brust- oder Eierstockkrebs)**

Cowden-Syndrom^d <i>PTEN</i>	× intensivierte Früherkennung nach Modell für HBOC-Hochrisikopatientinnen; einschließlich Endometriumbiopsie alle 1-2 Jahre, prophylaktische Gebärmutterentfernung empfohlen		
	Jedes Alter	× Sonographie der Schilddrüse	× jährlich
	Ab 18. Lebensjahr	× Dermatologische Untersuchung	× jährlich
	Zusätzlich ab dem 35. Lebensjahr	× Koloskopie	× alle 5 Jahre
	Zusätzlich ab dem 40. Lebensjahr	× CT oder MRT Abdomen (Nieren)	× alle 1- 2 Jahre
Li-Fraumeni-Syndrom^e <i>TP53</i>	× intensivierte Früherkennung nach Modell für HBOC-Hochrisikopatientinnen, MRT der Brust bereits ab dem 20. Lebensjahr		
	Ab Geburt bis 18. Lebensjahr	× Sonographie Abdomen/Becken/Nebenniere × Steroide im Harn	× alle 6 Monate × alle 6 Monate
	Jedes Alter	× Körperliche Untersuchung × MRT-Ganzkörper/Gehirn	× halbjährlich bis 18 Jahre, dann jährlich × jährlich
	Zusätzlich ab dem 18. Lebensjahr	× Koloskopie (bei bestimmten Risikofaktoren)	× alle 5 Jahre
	Zusätzlich ab dem 25. Lebensjahr	× Gastro- und Koloskopie	× alle 2-5 Jahre
Peutz-Jeghers-Syndrom^f <i>STK11</i>	× intensivierte Brustkrebs-Früherkennung nach Modell für HBOC-Hochrisikopatientinnen		
	Bis zum 8. Lebensjahr	× Basis Ösophagogastroduodenoskopie/ Kapselendoskopie/MRT × Koloskopie × Falls Polypen nachweisbar: Wdh. alle 1-3 Jahre	× einmalig
	Ab 18. Lebensjahr	× Gastro- und Koloskopie	× nach Befund
	Zusätzlich ab dem 30. Lebensjahr	× MRT/MRCP mit Fokus auf das Pankreas	× Evidenz noch unklar
Hereditäres diffuses Magenkrebs-Syndrom^d <i>CDH1</i>	× intensivierte Früherkennung nach Modell für HBOC-Hochrisikopatientinnen, MRT der Brust ab 30 Jahre		
	Ab 18. Lebensjahr	× Gastroskopie × Prophylaktische Magenentfernung	× alle 6 Monate - jährlich × individuell
Lynch-Syndrom^g <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	× prophylaktische Hysterektomie und Ovariectomie ab 35-40 Jahren (nicht erforderlich bei <i>PMS2</i> -Mutationsträgerinnen)		
	Ab dem 25. Lebensjahr	× Koloskopie	× alle 2-3 Jahre (<i>MLH1, MSH2</i>)
	Ab dem 35. Lebensjahr	× Koloskopie	× alle 2-3 Jahre (<i>MSH6</i>) × alle 5 Jahre (<i>PMS2</i>)

^d Piombino C, Cortesi L, Lambertini M, Punie K, Grandi G, Toss A. Secondary Prevention in Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndromes Other Than BRCA. J Oncol. 2020; doi: 10.1155/2020/6384190 (eCollection 2020).

^e Kratz CP, Steinke-Lange V, Spier I, Aretz S, Schröck E, Holinski-Feder E. Overview of the Clinical Features of Li-Fraumeni Syndrome and the Current European ERN GENTURIS Guideline. Geburtshilfe Frauenheilkd. Januar 2022; 82(1):42–9.

^f European Hereditary Tumour Group Guideline (Wagner et al. J Clin Med 2021; 10: 473)

^g ERN Genturis (<https://www.genturis.eu/=eng/thematic-disease-groups/lynch-syndrome-and-polyposis/lynch-syndrome.html>, abgerufen April 2024)