

## Fachinformation erblicher Brustkrebs- und Eierstockkrebs

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Etwa jede 8. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Eierstockkrebs betrifft ca. jede 72. Frau. Etwa 5-10% aller Brust- und Eierstockkrebserkrankungen sind erblich bedingt. Ursache von erblichem Brust- und Eierstockkrebs können genetische Veränderungen (Mutationen) in verschiedenen Genen sein. Diese können in Risikofamilien untersucht werden.

### Indikationskriterien für eine genetische Diagnostik:

#### Stammbaumkriterien (nach den Vorgaben des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs):

- Mind. 3 Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter
- Mind. 2 Frauen mit Brustkrebs, davon eine Frau vor dem 51. Geburtstag erkrankt
- Mind. 1 Frau mit beidseitigem Brustkrebs, erster Brustkrebs vor dem 51. Geburtstag
- Mind. 1 Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag
- Mind. 1 Frau mit Brust- und Eierstockkrebs oder eine Frau mit Brust- und eine Frau mit Eierstockkrebs
- Mind. 2 Frauen mit Eierstockkrebs
- Mind. 1 Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs

#### Weitere Indikationskriterien:

- 1 Frau mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag
- 1 Frau mit triple-negativer Brustkrebserkrankung vor dem 50. Geburtstag

Die genetische Untersuchung erfolgt in erster Linie bei einer betroffenen Frau. Findet sich eine familienspezifische Mutation in einem Risikogen, dann können weitere, auch gesunde Familienangehörige auf das Vorliegen derselben Mutation untersucht werden.

Bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs, bei denen eine Therapie mit PARP-Inhibitoren im Raum steht, kann eine Testung der Gene BRCA1 und BRCA2 auch dann sinnvoll sein, wenn die oben genannten Kriterien nicht erfüllt sind.

### Genetische Ursachen und Erkrankungsrisiken:

Bei etwa 25% der Familien, die die oben genannten Kriterien erfüllen, findet sich bei der genetischen Abklärung eine sicher krankheitsverursachende Mutation in den **Hochrisiko-Genen BRCA1 oder BRCA2**. Frauen mit einer Mutation im BRCA1- oder 2-Gen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Brustkrebs (ca. 40-85%) und Eierstockkrebs (BRCA1 ca. 20-45%, BRCA2 ca. 15-20%). Bei bereits an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten Frauen ist das Risiko für eine erneute Erkrankung erhöht. Das kontralaterale Brustkrebsrisiko ist für Frauen, die in jungen Jahren erstmals erkrankten, höher als für Frauen mit späterer Ersterkrankung. Für Männer mit einer BRCA-Mutation ist das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, gegenüber Männern aus der Allgemeinbevölkerung erhöht, insgesamt aber immer noch niedrig (ca. 1% bei Trägern einer BRCA1-Mutation, ca. 7% bei Trägern einer BRCA2-Mutation). Es besteht ein etwas erhöhtes Risiko für weitere Krebsarten wie Bauchspeicheldrüsenkrebs, Hautkrebs und Prostatakrebs (Männer). Die Gene BRCA1 und BRCA2 sind gut charakterisiert und es besteht eine fundierte Datenlage zum Erkrankungs- und Mutationsspektrum. **Es finden sich vergleichsweise selten (ca. 3%) unklare Veränderungen**, bei denen keine Aussage getroffen werden kann, ob die genetische Veränderung krankheitsverursachend ist oder nicht.

Mit einer Häufigkeit von insgesamt ca. 5% finden sich Mutationen in einer Anzahl **weiterer, seltener veränderter Gene**, insbesondere RAD51C, RAD51D, CHEK2, ATM, BRIP1, PALB2, TP53, CDH1. Mutationen in diesen Genen können je nach Gen ein moderates bis hohes Lebenszeit-Erkrankungsrisiko für Brustkrebs und/oder für Eierstockkrebs verursachen. Einige dieser Gene sind auch mit Krebsrisiken in anderen Organen assoziiert. Aufgrund der spärlichen Datenlage finden sich derzeit noch **häufiger unklare Varianten (ca. 15%)**.

Mutationen in den Genen für erblichen Brust- und Eierstockkrebs werden autosomal-dominant vererbt. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko liegt vor, wenn eine der beiden Genkopien (heterozygot) durch eine Mutation in ihrer Funktion beeinträchtigt ist. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für Nachkommen jeweils 50% beträgt, die Mutation und die damit verbundenen Erkrankungsrisiken zu erben. Sowohl Frauen als auch Männer können Träger einer Mutation sein und diese an die Kinder vererben.

## Genetische Diagnostik:

In Abhängigkeit von der Familiengeschichte werden die **Core-Gene BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, CHEK2, ATM, BRIP1, PALB2, TP53 und CDH1** untersucht. Neu kommt nun auch noch das **BARD1**-Gen als moderates Brustkrebsrisikogen hinzu (Veröffentlichung Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs in Vorbereitung). Zu Veränderungen in diesen Genen kann in der Mehrzahl der Fälle eine fundierte Aussage gemacht werden, sodass eine ausführliche und informative genetische Beratung und eine gezielte Empfehlung zum klinischen Vorgehen möglich werden. Durch die Hochdurchsatzanalyse (NGS - Next Generation-Sequencing) ist es möglich, schnell und kostengünstig eine Vielzahl von Genen gleichzeitig zu untersuchen. In unserem Labor wird hierfür das Illumina-System NextSeq500 (2x150 bp paired-end reads) eingesetzt. Durch MLPA-Analysen werden zusätzlich für ausgewählte Gene Deletionen und Duplikationen (Stückverluste und -zugewinne) abgeklärt. Sicher und wahrscheinlich krankheitsverursachende Mutationen und unklare Varianten werden im Befund berichtet. Nach aktueller Datenlage als sicher oder wahrscheinlich harmlos einzustufende Polymorphismen werden im Befund nicht aufgeführt.

## Klinische Konsequenzen bei Mutationsnachweis:

Der Mutationsnachweis dient der Einschätzung des individuellen Erkrankungsrisikos und der empfohlenen Maßnahmen zur Früherkennung und Risikoreduktion (z. B. Möglichkeit einer vorbeugenden Brust- und Eierstockentfernung bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen). Für eine erkrankte Frau kann ein Mutationsnachweis relevant für die Therapieplanung sein (z. B. Wahl der Chemotherapie, Operationsplanung: Brust-erhaltend versus Mastektomie, Vermeidung einer Bestrahlung bei TP53-Mutation, ggf. Einsatz von PARP-Inhibitoren bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen). In Zukunft sind bei zunehmendem Erkenntnisgewinn neue genspezifische Behandlungsoptionen und die Etablierung von gen- und ggf. auch mutationsspezifischen Empfehlungen zur Früherkennung und Risikoreduktion zu erwarten. Gesunde Familienangehörige können bei bekannter familiärer Mutation ihr eigenes Tumorrisiko durch eine genetische Untersuchung abklären lassen (prädiktive Testung).

### → Intensivierte Früherkennung:

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs empfiehlt ein engmaschiges Früherkennungsprogramm für Brustkrebs mit Ultraschall und MRT der Brust sowie Mammographien. Diese Untersuchungen werden risikoadaptiert angeboten (Risikogruppe 1: Mutationen in Hochrisikogenen, Risikogruppe 2: Mutationen in Genen mit moderat erhöhtem Risiko, Risikogruppe 3: Frauen aus Familien ohne Mutationsnachweis und mit erhöhtem Risiko, siehe Tabelle 1).

Dabei haben sich entsprechend der Veröffentlichung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (Quante et al., 2020) folgende Veränderungen ergeben:

Bei betroffenen Frauen mit Brustkrebs aus Risikofamilien (erfüllte Stammbaumkriterien) und ohne Mutationsnachweis erfolgt eine intensivierte Früherkennung/Nachsorge bis zum Alter von 50 Jahren, wenn die Ersterkrankung vor dem Alter von 46 Jahren auftrat. Daten des Deutschen Konsortiums haben gezeigt, dass das kontralaterale Brustkrebsrisiko signifikant vom Ersterkrankungsalter abhängt, auch bei Frauen ohne Mutationsnachweis. Bei gesunden Frauen aus mutationsnegativen Familien erfolgt die Risikoberechnung ab jetzt mit dem Risikoberechnungsprogramm BOADICEA V/CanRisk (siehe unten).

Frauen mit Mutationsnachweis erhalten weiterhin eine intensivierte Früherkennung entsprechend ihrer Risikogruppe. Die Früherkennungs-Untersuchungen sollen möglichst in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Die Kosten werden von den Krankenkassen getragen. Insbesondere durch die MRT kann Brustkrebs in über 80% in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert werden. Für Eierstockkrebs gibt es im Gegensatz zu Brustkrebs bisher keine effiziente Früherkennung.

**Tabelle 1: Intensiviertes Früherkennungs-/Nachsorgeprogramm in Abhängigkeit der ermittelten Risikogruppen**

Risikogruppe	Alter (Jahre)	MRT	Mammographie	Sonographie
<b>1: Mutationen in den Hochrisikogenen</b> 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
<b>2: Mutationen in Genen mit moderat erhöhtem Risiko</b> ATM, CHEK2, CDH1, RAD51C, RAD51D	30*-70	1 x jährlich	Ggf. ab dem 40-45. Lj alle 2 Jahre	1 x jährlich
<b>3: Frauen aus mutationsneg. Familien und Risikosituation</b> a) betroffen mit Brustkrebs ED <46 b) gesund mit erhöhtem rechnerischen Risiko	a) ab Diagnose - 50 b) 30*-50	1 x jährlich	Ggf. ab dem 40-45. Lj alle 2 Jahre, ab dem 50. Lj Mammographie-screening	1 x jährlich
<b>Nach prophylaktischer Mastektomie</b>	i.d.R. Ausschluss aus intensivierter Früherkennung	1 x Nachkontrolle		
BRIP1	Nach derzeitiger Datenlage Brustkrebsrisiko wie in der Allgemeinbevölkerung, daher derzeit keine Empfehlung zur intensivierten Früherkennung.			
BARD1	Nach neuesten Fachveröffentlichungen moderates Risikogen für Brustkrebs (z.B. Weber-Lasalle et al. 2019), eine Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brustkrebs befindet sich in der Vorbereitung			

\*bzw. Beginn jeweils 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter an Brustkrebs in der Familie

Lj: Lebensjahr, MRT: Magnetresonanztomographie

Quellen: in Anlehnung an Witzel et al., 2018, Waha et al., 2018, Website des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Quante et al., 2020

### → Prophylaktisch-präventive Chirurgie:

Die Empfehlungen zu prophylaktischen Operationen der Brust und/oder der Eierstöcke werden ebenfalls risikoadaptiert in Abhängigkeit des genetischen Befundes und der individuellen Gegebenheiten ausgesprochen

**Tabelle 2: Prophylaktische Chirurgie**

Gene	Prophylaktische Mastektomie	Prophylaktische Adnexektomie
BRCA1, BRCA2	Ja	Ja BRCA1: ab 35 Jahre / BRCA2: ab 40 Jahre bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter
CDH1, CHEK2, PALB2, TP53	Einzelfallentscheidung	derzeit nein
BRIP1, RAD51C, RAD51D	Derzeit nein	Ja ab dem 50. Lebensjahr/nach der Menopause bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter
ATM	derzeit nein	derzeit nein

Quelle: Website des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

## Risikoberechnung:

Nur in einem Teil der genetisch untersuchten Familien findet sich eine krankheitsverursachende Mutation. Eine monogene Ursache für erblichen Brust- und Eierstockkrebs kann durch eine unauffällige genetische Testung jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zum einen können eventuell untersuchungstechnisch nicht sämtliche mögliche Mutationen in den untersuchten Genen erfasst werden. Zum anderen könnten auch Veränderungen in nicht-untersuchten oder unbekanntem Genen vorliegen oder die Brustkrebserkrankungen könnten multifaktoriell (Zusammenwirken von vielen genetischen und äußeren Faktoren) verursacht worden sein.

Für gesunde Angehörige aus Familien mit gehäuften Brust- bzw. Eierstockkrebserkrankungen **ohne Mutationsnachweis** besteht häufig ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko. In der genetischen Beratung erfolgt daher eine Risikoberechnung mit einem standardisierten Risikoberechnungsprogramm. Im Rahmen der neuen Fachveröffentlichung von Quante et al., 2020 ergeben sich hierbei neue Vorgaben: Ab jetzt wird zur Risikoberechnung bei gesunden Frauen das standardisierte Programm BOADICEA V5/CanRisk herangezogen. Dieses wurde an der Universität Cambridge etabliert und ständig weiterentwickelt. Es kann neben den Stammbaumdaten unter anderem auch molekulargenetische Untersuchungsbefunde berücksichtigen. Eine gesunde Frau wird dabei in die Risikogruppe eingeordnet, wenn ihr 10-Jahres-Risiko für Brustkrebs  $\geq 5\%$  beträgt.

Für gesunde Frauen aus Familien ohne Mutationsnachweis, die unter 50 Jahre alt sind und ein 10-Jahres-Risiko für Brustkrebs  $\geq 5\%$  aufweisen, steht ein strukturiertes Früherkennungsprogramm entsprechend der Risikogruppe 3 (siehe Tabelle 1) zur Verfügung. Dieses steht sicherheitshalber auch gesunden Risikopersonen mit Ausschluss einer familiären Mutation in einem moderaten Risikogen wie z.B. ATM, CHEK2, RAD51C, RAD51D und rechnerischer Risikosituation (10-Jahres-Risiko für Brustkrebs  $\geq 5\%$ ) offen. Man vermutet, dass das erhöhte Brustkrebsrisiko in solchen Familien nicht nur durch die Mutation im moderaten Risikogen alleine bedingt wird, sondern dass hierfür auch noch weitere genetische Faktoren eine Rolle spielen. Diese sind noch nicht genau charakterisiert und aktuell Forschungsinteresse.

In manchen Familien stehen erkrankte Familienangehörige für eine Untersuchung nicht zu Verfügung oder sind bereits verstorben. In diesem Fall können gesunde Angehörige genetisch untersucht werden, wenn bei ihnen nach dem Stammbaum ein deutlich erhöhtes Risiko besteht. Nach den neuen Vorgaben des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs muss hierbei eine empirische Mutationswahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation von  $\geq 10\%$  vorliegen. Hierfür werden empirische Mutationswahrscheinlichkeiten zugrunde gelegt, die auf bestimmten Familienkonstellationen beruhen (dabei müssen die betroffenen Angehörigen miteinander und mit der Ratsuchenden leiblich verwandt sein). So ist zum Beispiel die Untersuchung erstgradiger gesunder Angehöriger möglich, wenn in der Familie unter anderem eine der folgenden Konstellationen vorliegt: mindestens eine Frau und ein Mann mit Brustkrebs, mindestens eine Frau mit beidseitigem Brustkrebs und Ersterkrankung vor dem 51. Geburtstag, mindestens eine Frau mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag oder mindestens eine Frau mit triple-negativem Brustkrebs vor dem 50. Geburtstag (nach Quante et al., 2020) neben weiteren möglichen Familienkonstellationen (siehe auch Kast et al., 2016).

Allerdings ist auf diesem Wege eine vollständige Entlastung der gesunden Ratsuchenden nicht möglich, da bei unauffälligem genetischem Befund offenbleiben muss, ob eine familiäre Mutation ausgeschlossen werden konnte oder ob ggf. bei den betroffenen Frauen eine durch unsere aktuellen Methoden nicht erfassbare Mutation vorlag.

### Anlageträgerschaft für autosomal-rezessive Erkrankungen:

Manche o.g. Gene sind mit schwerwiegenden, übergeordneten autosomal-rezessiv erblichen Syndromen assoziiert, wenn auf beiden vorhandenen Genkopien eine Mutation vorliegt (z.B. Fanconi-Anämie bei BRCA1, BRCA2, RAD51C, BRIP1, PALB2; Ataxia teleangiectatica bei ATM). Dies hat möglicherweise eine Bedeutung bei der Familienplanung, vor allem, wenn eine Blutsverwandtschaft zum Partner besteht. Auch hierüber informieren wir im Rahmen unseres umfassenden Beratungsgesprächs.

**Ausblick:** In den nächsten Jahren ist mit einer individualisierteren Risikoeinschätzung unter Einbezug von genetischen Daten und weiteren Faktoren (z.B. Lebensstil, Gewicht, Ernährung) zu rechnen. Das Risikoberechnungsprogramm BOADICEA V5/CanRisk beinhaltet bereits zusätzliche Risikofaktoren wie u.a. Gewicht, Lebensstil, Brustdichte und einen aus >300 genetischen Varianten zusammengesetzten polygenen Risikoscore. Klinische Validierungen am deutschen Kollektiv stehen für diese zusätzlichen Risikofaktoren noch aus und es ist unklar, ob sich durch Einbezug der zusätzlichen Risikofaktoren ein klinischer Nutzen ergibt. Daher fließen diese zunächst nicht in die aktuelle Risikoberechnung nach BOADICEA V5/CanRisk mit ein. Hier muss das Ergebnis der derzeit laufenden Studien abgewartet werden.

#### **Quellen/Literatur:**

Kast et al., Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer, J Med Genet 2016; 53:465-471

Quante et al., Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierete Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs, Gynäkologe 2020 <https://doi.org/10.1007/s00129-020-04572-9>

Waha et al., Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zum Umgang mit den Ergebnissen der Multigenanalyse, TumorDiagn u Ther 2018; 39:187–193

Witzel I & Speiser D., Früherkennung von Karzinomen - Herausforderungen im Zeitalter der Multigenanalyse, Gynäkologe 2018; 51:391–396

Website des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs: Risikobewertung und daraus abgeleitete klinische Empfehlungen bei Vorliegen einer pathogenen Mutation in den „Core“-Genen des TruRisk® Panels, <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>, zuletzt eingesehen 03/2020

#### **Kontaktaten für die Humangenetische Sprechstunde am genetikum:**

Telefon Neu-Ulm: 0731-98 49 00

Telefon Stuttgart: 0711-22 00 92 30

Telefon München: 089-24 20 76 70

E-Mail: [info@genetikum.de](mailto:info@genetikum.de)