

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Singer C

**BRCA-1- und -2-Mutationsanalytik im Wandel: Von
der Risikoabschätzung hin zur zielgerichteten
Therapie des familiären Brust- und
Eierstockkrebsyndroms**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2016; 34 (3)
(Ausgabe für Österreich), 6-10*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

SPECULUM

e-Abo **kostenlos**

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Speculum und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Speculum. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Speculum

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

BRCA-1- und -2-Mutationsanalytik im Wandel: Von der Risikoabschätzung hin zur zielgerichteten Therapie des familiären Brust- und Eierstockkrebses

C. Singer

Bedeutung von BRCA-1- und -2-Keimbahnmutationen beim familiären Brust- und Eierstockkrebs

Etwas mehr als 10 % aller Brustkrebs-erkrankungen treten familiär gehäuft auf. In wiederum etwa der Hälfte davon (i. e. ca. 5–7 % aller Brustkrebs-erkrankungen) sind Mutationen in einem der beiden Brustkrebsgene BRCA-1 und BRCA-2 („Breast Cancer“-Gene) ursächlich für die Erkrankung verantwortlich. Das BRCA-1-Gen befindet sich auf dem langen Arm (q-Arm) von Chromosom 17. Das BRCA-2-Gen liegt auf dem langen Arm (q-Arm) von Chromosom 13. Liegt in einem der beiden Gene eine Keimbahnmutation (i. e. alle Zellen des Körpers sind von einer bestimmten Mutation in einem der beiden Allele betroffen) vor, so ist das Risiko, an Brustkrebs, aber auch an Eierstockkrebs zu erkranken, wesentlich erhöht. BRCA-1- und -2-Keimbahnmutationen werden autosomal-dominant vererbt. Das Risiko, das veränderte Allel zu erben, beträgt für Kinder eines betroffenen Elternteiles somit 50 %. Bei dem Erbgang genügt es, dass nur eines von 2 Allelen an einem Genort verändert ist, damit der betreffende Phänotyp (Erscheinungsbild eines Merkmals, in diesem Falle Auftreten von Brust- und/oder Eierstockkrebs) im Laufe des Lebens mit großer Wahrscheinlichkeit („hoher Penetranz“) zur Ausprägung kommt. Da die biologische Funktion der BRCA-Proteine, nämlich ihre Schlüsselrolle bei der

Reparatur von im Laufe der Zeit auftretenden DNA-Defekten, über die Transkription vom intakten Allel weiterhin wahrgenommen wird, kann der Keimbahndefekt über Jahre hinweg kompensiert werden. Kommt es jedoch durch eine weitere Mutation, epigenetische Veränderungen oder andere Mechanismen zu einer Inaktivierung des verbliebenen intakten Allels, so steht der Zelle nun keine Matrize mehr zur Verfügung, die den korrekten Bauplan für ein funktionstüchtiges BRCA-1- oder -2-Protein enthält. Neu aufgetretene Gendefekte können nicht mehr repariert und korrigiert werden. Die Zelle stirbt ab – oder entartet, wenn ein Weiterleben mit Gendefekten möglich ist. Dieses Vererbungsmuster erklärt somit, warum es bei BRCA-1- und -2-Keimbahnmutationsträgerinnen gehäuft und in besonders frühem Alter zum Auftreten von Brust- und Eierstockkrebs kommt.

Die genaue Erhebung von Familien- und Eigenanamnese stellt daher praktisch gesehen die einzige Möglichkeit dar, um eine familiäre BRCA-Disposition zu identifizieren. Es gibt eine Reihe von Algorithmen und www-basierten Programmen, um die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens einer BRCA-Mutation in einer von Brust- und/oder Eierstockkrebs betroffenen Familie zu evaluieren. In der Regel empfehlen nationale und internationale Fachgesellschaften eine BRCA-Keimbahnanalytik dann, wenn sich in einer Familie eine mehr als 10%ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA-Mutation ergibt. Die Ös-

Tabelle 1: Indikationen zur molekulargenetischen Analyse von BRCA-1/2.

<ul style="list-style-type: none"> – 1 Fall von Brustkrebs vor dem 35. Lebensjahr – 2 Fälle von Brustkrebs, einer davon vor dem 50. Lebensjahr* – 3 Fälle von Brustkrebs vor dem 60. Lebensjahr* – 1 Fall von Brustkrebs und 1 Fall von Eierstockkrebs jeglichen Alters – 2 Fälle von Eierstockkrebs jeglichen Alters – 1 Fall von männlichem Brustkrebs – Patienten mit TNBC vor dem 60. Lebensjahr, bei therapeutischer Relevanz Patienten mit TNBC jeglichen Alters** – Nachweis einer BRCA-1- oder -2-Mutation in der Familie – Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom
<p>TNBC: „triple-negative breast cancer“ * Ein bilaterales Mammakarzinom entspricht 2 Fällen von Brustkrebs. ** Diese Empfehlung gilt gleichermaßen für Patientinnen mit Tubenkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom.</p>

Tabelle 2: Früherkennungsuntersuchungen für Frauen mit familiärem Brust- und Eierstockkrebsyndrom.

Arte der Untersuchung	Ab 18. Lj.	Ab 25. Lj.	Ab 35. Lj.	Bei Bedarf
Gyn. Untersuchung	1× jährlich			
Ärztl. Brustuntersuchung	1× jährlich			
Mamma-Sono				×
Mammographie			1× jährlich	
Brust-MRT		1× jährlich		
Vaginalsonographie			1× jährlich	
TU-Marker (CA 125)			1× jährlich	

terreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat in ihrer aktuellen Leitlinie [Singer et al. WiKiWo 2015] ein Set von einfachen, klinisch leicht einsetzbaren Kriterien zusammengestellt, die die Identifikation von Hochrisikofamilien erleichtern sollen, bei denen eine molekulargenetische Untersuchung von BRCA-1 und -2 sinnvoll erscheint (entsprechende Karteikarten mit den Indikationskriterien können unter www.brustgenberatung.at angefordert werden). Die nachfolgend aufgeführten Erkrankungsfälle müssen – unabhängig vom Verwandtschaftsgrad – innerhalb einer Linie (väterlicherseits oder mütterlicherseits) aufgetreten sein. Eine molekulargenetische Untersuchung sollte nach Möglichkeit zunächst bei bereits erkrankten Personen durchgeführt werden. Bei Auftreten von TNBC vor dem 60. Lj. (bei Vorliegen einer therapeutischen Relevanz auch jenseits des 60. Lj.) sowie bei serösem Ovarialkarzinom soll der erkrankten Person auch bei fehlender Familienanamnese eine BRCA-1/2-Keimbahnanalyse angeboten werden (Tab. 1).

Klinische Konsequenzen

Bei Vorliegen einer BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation sollten betroffenen Frauen in einem ausführlichen Beratungsgespräch folgende Optionen angeboten werden:

■ 1. Intensivierte Früherkennungsuntersuchungen (Tab. 2)

In Österreich entscheiden sich die meisten BRCA-Keimbahnmutationsträgerinnen, aber auch Frauen mit familiärem Brust- und Eierstockkrebsyndrom, in deren Familien noch keine Mutation nachgewiesen wurde, für ein intensiviertes Früherkennungsprogramm. Die Kernspintomographie (MRT) der Brust soll als sensitivste bildgebende Untersuchung für Hochrisikopatientinnen in jedem Fall im Früherkennungsprogramm inkludiert werden. Diese Empfehlung beruht auf den Daten von Kohortenstudien in Hochrisikokollektiven, die aufzeigen konnten, dass Tumoren mit einer jährlichen MRT der Brust in bis zu 81 %, mit der jährlichen Mammographie (MG) in

nur 40 % und mit der regelmäßigen Ultraschalluntersuchung (US) in nur 43 % detektiert werden konnten. Als sensitivste Detektionsmethode und auch aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung dieser Methode wird die Durchführung von jährlichen Brust-MRTs von europäischen Fachgesellschaften bereits ab dem 25. Lebensjahr empfohlen.

Mammographien sollten bei Mutationsträgerinnen bis zum 34. Lebensjahr aufgrund der erhöhten Strahlensensibilität des Brustgewebes vermieden werden. Des Weiteren ist die Mammographie bei jungen Patientinnen aufgrund des dichteren Drüsengewebes eingeschränkt beurteilbar. Daher wird diese Untersuchungsmethode bei Hochrisikopatientinnen international erst ab dem 35. Lebensjahr empfohlen. Die Brustultraschalluntersuchung tritt beim Hochrisiko-Screening aufgrund der deutlich geringeren Sensitivität in den Hintergrund. Bei BRCA-1-Mutationsträgerinnen wird die Wertigkeit der Mammographie in der Früherkennung inzwischen übrigens zunehmend infrage gestellt. Patientinnen sollten darüber aufgeklärt werden, dass ein allfälliger klinischer Benefit bei durch eine Mammographie früher detektierten Karzinomen als eher gering eingeschätzt wird und gegen die Risiken der Strahlenbelastung sowie gegenüber zusätzlichen falsch positiven Befunden abgewogen werden sollte.

Der Vorteil einer regelmäßigen Bestimmung des Tumormarkers CA-125 bzw. einer regelmäßigen Vaginalsonographie zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms konnte bei Mutationsträgern bislang noch nicht gezeigt werden.

Frauen, die aus einer HBOC-Familie stammen, in der bereits eine BRCA-Mutation bei einem oder mehreren Familienmitgliedern diagnostiziert wurde, die jedoch selbst *keine* Mutation oder „Unclassified-Variant“- (UV) Veränderung tragen, wird die Teilnahme am Österreichischen Brustkrebsfrüherkennungsprogramm empfohlen.

■ 2. Operative Prävention von Brust- und Eierstockkrebserkrankungen

Die prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM) und die prophylaktische beidseitige Salpingoophorektomie (BPSO) stellen interventionelle Maßnahmen dar, de-

ren günstiger Effekt in Bezug auf das Brust- und Eierstockkrebsrisiko in einer Reihe von Studien gezeigt werden konnte.

Prophylaktische beidseitige Mastektomie (PBM)

Die PBM kann prinzipiell im Sinne einer Primärprävention bei noch nicht an Brustkrebs erkrankten Frauen aus HBOC-Familien bzw. bei Frauen mit nachgewiesener BRCA-Mutation durchgeführt werden. Bei BRCA-Mutationsträgerinnen ist sie mit einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um etwa 95 % verbunden. Jüngste Studien zeigen einen klaren Trend zum Überlebensvorteil nach PBM, wenngleich eine statistische Signifikanz wohl erst nach längerer Nachbeobachtungszeit evident werden dürfte. Auch bei bereits unilateral an Brustkrebs erkrankten Frauen kann eine prophylaktische Entfernung des verbliebenen, ipsi- bzw. kontralateralen Brustdrüsengewebes zur Risikoreduktion im Sinne einer Sekundärprävention durchgeführt werden. Bei Frauen aus HBOC-Familien, bei denen keine BRCA-Mutation gefunden wurde, ist der Wert einer vorbeugenden Operation im Hinblick auf eine Senkung der Brustkrebsmortalität jedoch nie nachgewiesen worden und wird von den meisten Fachgesellschaften daher auch nicht empfohlen.

Prophylaktische beidseitige Salpingoophorektomie (BPSO)

Die BPSO führt zu einer Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos um etwa 80 %. Weiters zeigen Mutationsträgerinnen nach Durchführung der BPSO verglichen mit Frauen im Früherkennungsprogramm einen deutlichen Überlebensvorteil. Bislang wurde auch angenommen, dass sich sowohl bei Frauen mit einer BRCA-1- als auch bei Frauen mit einer BRCA-2-Mutation eine Reduktion des Mammakarzinomrisikos um etwa 50 % erzielen lässt. In einer großen Multicenter-Studie konnte auch demonstriert werden, dass die BPSO bei Frauen mit einer BRCA-Mutation nicht nur zu einer signifikanten Reduktion der eierstockkrebspezifischen, sondern auch der brustkrebspezifischen und der Gesamtmortalität führt. Allerdings gibt es relativ rezente Untersuchungen, die den risikoreduzierenden Effekt der BPSO hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos zumindest bei BRCA-1-Mutationsträgerinnen kritisch hinterfragen.

Aufgrund von individuellen Unterschieden in der Risikoperzeption, aber auch auf-

grund der individuellen Lebensplanung, gerade im Hinblick auf Kinderwunsch etc., kann und darf eine generelle Empfehlung zu einer prophylaktischen Operation laut Österreichischem Gentechnikgesetz nicht erfolgen. PBM/CPM und/oder PBSO dürfen einer betroffenen Frau nur nach ausführlicher Aufklärung über das alters- und mutationsabhängige Erkrankungs- und Sterberisiko sowie über den Effekt einer PBSO auf Fruchtbarkeit, Hormonhaushalt etc. non-direktiv angeboten werden.

■ 3. Chemoprävention bei BRCA-Mutationsträgerinnen

Die Chemoprävention mit Tamoxifen und anderen endokrinen Therapien stellt eine weitere Option dar. Allerdings wird sie gerade von jüngeren Frauen aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und der relativ schwachen Datenlage, die sich ausschließlich auf wenige retrospektive Analysen von großen Präventionsstudien stützt, international kaum wahrgenommen. Derzeit befinden sich jedoch prospektive Studien in Planung bzw. – wie die französische LIBER-Studie – bereits in der Rekrutierungsphase und dies könnte den Stellenwert der Chemoprävention bei BRCA-1- und -2-Mutationsträgerinnen in den nächsten Jahren noch verändern.

■ 4. Einsatz von PARP-Inhibitoren bei erkrankten Frauen

PARP-Inhibitoren hemmen das Enzym Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), das an der DNA-Reparatur von Doppelstrangbrüchen beteiligt ist. PARP-Inhibitoren haben sich sowohl *in vitro* als auch in einer zunehmenden Zahl von klinischen Phase-I- und -II-Studien als außerordentlich wirksam erwiesen und sind seit heuer beim platin-sensitiven, rezidivierten, BRCA-Mutations-assoziierten Ovarialkarzinom zugelassen. In einer pivotalen Studie, die letztlich auch zur Zulassung eines der ersten PARP-Inhibitoren in Europa geführt hat, konnte durch eine PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie das Krankheitsfortschreiten bei Frauen, die wegen eines platin-sensitiven Ovarialkarzinoms behandelt worden waren, signifikant verzögert werden. Eine retrospektive Analyse hinsichtlich des Vorhandenseins einer somatischen (i. e. intratumoralen) bzw. einer BRCA-Keimbahnmutation konnte zeigen, dass der Benefit der Therapie in dieser Patientengruppe beson-

ders dramatisch war: Das mediane progressionsfreie Überleben konnte durch die Zugabe des PARP-Inhibitors Olaparib von 4,3 auf 11,2 Monate verlängert werden.

Die Zulassungsbeschränkung des Medikamentes auf Frauen mit einer BRCA-Mutation führt zwangsläufig dazu, dass die Kenntnis des Mutationsstatus ab nun nicht nur eine prädiktive, sondern zunehmend auch eine therapeutische Bedeutung hat. Bereits jetzt empfehlen nationale und internationale Fachgesellschaften eine Bestimmung des BRCA-Status bei allen Frauen, die an einem serösen Ovarialkarzinom erkrankt sind. Die Testung kann prinzipiell zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung durchgeführt werden oder beim Auftreten eines Rezidivs, sofern ein platin-sensitives Ovarialkarzinom vorliegt. Da etwa die Hälfte der BRCA-assoziierten Ovarialkarzinome bei Frauen auftritt, die keine familiäre Häufung von Brust- bzw. Eierstockkrebsfällen aufweisen, und da es im Gegensatz zum Mammakarzinom keine signifikante Altersabhängigkeit gibt, kann und darf die Indikation zu einer molekulargenetischen Testung nicht an das Vorhandensein einer familiären Krebsanamnese gekoppelt sein. Auf diesen Umstand wurde auch in der aktuellen Version der österreichischen Leitlinie Rücksicht genommen.

PARP-Inhibitoren werden inzwischen auch zunehmend bei der Behandlung von BRCA-assoziierten Mammakarzinomen in praktisch allen Linien eingesetzt und auch in Österreich laufen Studien im adjuvanten („Olympia“) sowie im fortgeschrittenen („Brocade“) Setting. Da die Prävalenz-wahrscheinlichkeit von BRCA-1-Keimbahnmutationen besonders hoch beim Triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) ist und inzwischen zunehmend Daten für ein besonders günstiges Ansprechen auf platin-basierte Chemotherapie sowie (im Rahmen von Studien) auf PARP-Inhibitoren vorliegen, wird nicht nur in der österreichischen Leitlinie, sondern auch international die BRCA-Testung von Patientinnen mit TNBC auch bei Abwesenheit von Familienanamnese geraten, zumindest wenn das Alter der Erkrankten unter dem 60 Lj. liegt.

Zusammenfassung

Die Kenntnis des BRCA-Keimbahnmutationstatus hatte über viele Jahre eine rein

prädiktive Bedeutung: Sie ließ das Risiko, im Laufe des Lebens an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken, abschätzen und ermöglichte so eine individuelle risikoadaptierte Vorsorge- oder Früherkennungsstrategie. Durch die Einführung von PARP-Inhibitoren hat sich die Bedeutung von BRCA-Mutationen insbesondere bei bereits erkrankten Frauen dramatisch geändert: Erstmals kann durch den Nachweis einer BRCA-Mutation eine hocheffektive und schonende Therapie mit einer neuen Generation von zielgerichteten Substanzen („PARP-Inhibitoren“) eingesetzt werden. Was beim rezidierten Ovarialkarzinom bereits State of the Art ist, scheint auch bei bestimmten Brustkrebsformen (TNBC) wirksam zu sein, wo der Nachweis einer BRCA-Mutation bei einer erkrankten Frau eine erhöhte Platinsensitivität, aber auch gleichzeitig einen prognostischen Benefit der kontralateralen prophylaktischen Mastektomie aufzeigen kann. Die molekulargenetische Analyse von BRCA-1 und -2

darf betroffenen Frauen, auch wenn keine Familienanamnese erkennbar ist, aus heutiger Sicht nicht vorenthalten werden. Das dazu notwendige genetische Beratungsgespräch kann durch entsprechend geschulte Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe in ganz Österreich vorgenommen werden. Eine Übersicht über mehr als 80 Beratungszentren in allen 9 Bundesländern finden Sie unter: www.brustgenberatung.at.

LITERATUR: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Christian Singer, MPH (Harvard)
Leiter des Zentrums für Familiären Brust-
und Eierstockkrebs, MUW/AKH Wien,
Leiter des Brustgesundheitszentrums Wien
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: christian.singer@meduniwien.ac.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)