Gynäkologe 2010 · 43:79–86
DOI 10.1007/s00129-009-2506-8
© Springer-Verlag 2010

Redaktion
D. Berg, Amberg
R. Kreienberg, Ulm
T. Strowitzki, Heidelberg
K. Vetter, Berlin



Punkten Sie online auf
CME.springer.de

Teilnahmemöglichkeiten
- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME.Tickets auf CME.springer.de

Zertifizierung
Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich
Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen
Springer-Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin / Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

K. Rhiem · R.K. Schmutzler
Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln

Das familiäre Mammakarzinom

Zusammenfassung
Mammakarzinome sind überwiegend sporadischen Ursprungs, während 5–10% erblich bedingt sind. Von diesen sind etwa 50% mit Mutationen in den Brustkrebsgenen *BRCA1* und *BRCA2* assoziiert. *BRCA*-Mutationsträgerinnen tragen ein lebenslanges Erkrankungsrisiko von 60–80% für Brustkrebs und von 20–40% für Eierstockkrebs. Molekulargenetische Analysen ermöglichen die Identifikation der Frauen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Für diese wurde 1996 das deutschlandweite Verbundprojekt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs" etabliert, das ein interdisziplinäres Beratungs- und Betreuungskonzept entwickelt hat. Neben genetischer Beratung und Testung werden präventive und therapeutische Maßnahmen wie intensivierte Früherkennung, prophylaktische Operationen und neue, maßgeschneiderte Therapieverfahren angeboten.

Schlüsselwörter
Familiäres Mammakarzinom · *BRCA*-Gene · Mutationsträgerinnen · Prophylaktische Operationen · PARP-Inhibitoren

Familial breast cancer

Abstract
The majority of breast carcinomas occur sporadically, while about 5–10% are of familial origin. These are associated with mutations in the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2. Mutation carriers have a life-time risk of 60–80% for breast cancer and 20–40% for ovarian cancer. Molecular genetic analysis allows identifying women with higher risk. Since 1996 the German consortium "Hereditary Breast and Ovarian Cancer" has provided an interdisciplinary approach to genetic counseling and testing. It also offers preventive and therapeutic strategies such as intensified surveillance, prophylactic surgery, and new tailored therapeutic techniques.

Keywords
Familial breast cancer · BRCA genes · Mutation carriers · Prophylactic surgery · PARP inhibitors

Etwa 50% der erblichen Mammakarzinome sind mit einer Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* assoziiert. Frauen, die eine *BRCA*-Mutation tragen, haben ein bis zu 80%iges lebenslanges Erkrankungsrisiko für Brustkrebs. Deutschlandweit erkranken schätzungsweise 2500 Frauen jährlich an einem erblichen Mammakarzinom. Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs ermöglichen die Identifikation von Personen mit einer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation in einem der beiden Brustkrebsgene von >/=10%. Familien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebsrisiko werden deutschlandweit in 12 Zentren für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs" beraten und betreut.
Nach Lektüre dieses Beitrags werden die Leser in der Lage sein, anhand der genannten Einschlusskriterien Familien mit erblichem Risiko für Brust- und Eierstockkrebs zu identifizieren. Darüber hinaus werden sie grundlegende Kenntnisse zur Genetik, Prävention, Früherkennung und Therapie des familiären Mammakarzinoms erworben haben.

Genetische Grundlagen

Brustkrebsgene *BRCA1* und *BRCA2*

Der Hälfte der erblichen Mammakarzinome liegt eine Genveränderung (Mutation) in einem der beiden Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* zugrunde. Beide Gene wurden Mitte der 1990er-Jahre entdeckt. Sie liegen auf den langen Armen der Chromosomen 17 (*BRCA1*: 17q21) bzw. 13 (*BRCA2*: 13q12; [1, 2]). Sie haben eine Schlüsselfunktion in der Aufrechterhaltung der Zellzykluskontrolle und der genomischen Integrität. In die Reparatur von ▶ **DNA-Doppelstrangbrüchen** ist *BRCA1* durch Bindung an TP53, den Komplex von RAD50-MRE11-NBS1 und RAD51 über die homologe Rekombination (HR) bzw. das „non-homologous end-joining" (NHEJ) eingebunden [3]. *BRCA2* interagiert hauptsächlich mit *BRCA1* und *RAD51* bei der HR zur Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen [4]. Mutationen in den Genen *BRCA1* und *-2* werden autosomal-dominant vererbt, d. h. sie werden statistisch an 50% der Nachkommen, unabhängig von deren Geschlecht, weitergegeben. Da die Erkrankung auf Zellebene autosomal-rezessiv ist, treten die Krebserkrankungen nur bei Mutationsträgerinnen und -trägern auf, die im Laufe ihres Lebens das zweite, gesunde Allel (▶ **Wildtyp-Allel**) verlieren. Daher erkranken nicht alle Menschen, die eine Keimbahnmutation tragen, auch tatsächlich an Krebs („unvollständige Penetranz").

▶ **DNA-Doppelstrangbrüche**

BRCA1- und *-2*-Mutationen werden autosomal-dominant vererbt

▶ **Wildtyp-Allel**

Nicht alle Menschen, die eine Keimbahnmutation tragen, erkranken („unvollständige Penetranz")

Eine Mutationsanalyse ist aufgrund der Größe der *BRCA*-Gene und des heterogenen Mutationsspektrums in der deutschen Bevölkerung relativ aufwendig. Hinzu kommt, dass neben den bekannten etwa 12.000 pathogenen *BRCA1*- und *-2*-Mutationen in etwa 35% (*BRCA1*) bzw. 48% (*BRCA2*) der Fälle Genveränderungen diagnostiziert werden, deren Pathogenität nicht eindeutig ist und die als unklassifizierte Varianten (UV) bezeichnet werden. Zur Evaluierung dieser UV werden statistische Analysen (multifaktorielles Likelihood-Modell), histopathologische Charakteristika der Karzinome und funktionelle Analysen herangezogen [5].

Andere brustkrebsassoziierte Syndrome, Niedrig-Risikogene

Für 50% der hereditären Mammakarzinome ist eine *BRCA*-Mutation Grundlage des Entstehungsmechanismus. Andere erbliche Syndrome, wie Li-Fraumeni (*TP53*), Peutz-Jeghers (*STK11/LKB1*) oder Cowden (*PTEN*) können nur für 5–10% der Fälle nicht-*BRCA*-assoziierter Brustkrebserkrankungen verantwortlich gemacht werden. Für den mehrheitlichen Anteil der Erkrankungen werden Veränderungen in bisher noch nicht identifizierten Genen verantwortlich gemacht. Erste ▶ **Kandidatengene** sind bereits detektiert, müssen aber weiter evaluiert werden [6].

▶ **Kandidatengene**

International kooperierende Arbeitsgruppen haben in aktuellen, genomweiten Assoziationsstudien Gene identifiziert, die eine moderate Risikoerhöhung für die Brustkrebsentstehung bedeuten, z. B. *FGFR2*, *TNRC9* oder *MAP3KI* [7]. So erhöht die Variante des *FGFR2*-Gens das Risiko für die Entstehung eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms um das 1,3-Fache. Seine besondere Bedeutung erhält das Gen durch den hohen Anteil von 40% ▶ **heterozygoter Mutationsträger** in der Bevölkerung. Weitere niedrigpenetrante Gene, wie *CHEK2* oder *ATM* („ataxia teleangiectatica mutated") sind ähnlich wie *BRCA1* und *BRCA2* in die DNA-Reparatur eingebunden und erhö-

▶ **Heterozygote Mutationsträger**

Tab. 1 Einschlusskriterien des „Deutschen Konsortiums für Familiären Brust und Eierstockkrebs“

Eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung sollen in speziellen Zentren angeboten werden, wenn in einer Linie der Familie (Verwandte 1. und 2. Grades)...
– Mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind
– Mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr
– Mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind
– Mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist
– Mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind
– Mindestens 1 Frau an beidseitigem Brustkrebs vor dem 51. Lebensjahr erkrankt ist
– Mindestens 1 Frau an Brustkrebs vor dem 36. Lebensjahr erkrankt ist
– Mindestens 1 Mann an Brustkrebs und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind

hen das Brustkrebsrisiko um das 2- bis 4,8-Fache [8, 9]. Allerdings liegt der Heterozygotenanteil dieser Gene mit 0,5–1% deutlich niedriger als die des *FGFR2*-Gens.

Multidisziplinäre Beratung und Gendiagnostik

Das Deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs hat auf der Grundlage von Mutationsanalysen, die in den 12 Zentren bei über 7000 Risikofamilien durchgeführt wurden, ▶ **Einschlusskriterien** definiert. Sind diese Einschlusskriterien (◘ **Tab. 1**) erfüllt, besteht eine ≥10%ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation. Nun werden eine computerbasierte, individuelle Risikokalkulation (Cyrillic) und eine multidisziplinäre Beratung in einem der 12 spezialisierten Zentren (http://www.krebshilfe.de/brustkrebszentren.html) empfohlen [10]. Diese Einschlusskriterien haben auch Eingang in die S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung gefunden [10]

▶ **Einschlusskriterien**

Die ▶ **multidisziplinäre Beratung** umfasst entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer die gynäkologische, humangenetische und psychologische Beratung. Ratsuchenden und Betroffenen wird es so ermöglicht, eine informierte und tragfähige Entscheidung zum Umgang mit ihrer Risikosituation zu treffen.

▶ **Multidisziplinäre Beratung**

Eine Gentestung wird zunächst bei einer Person durchgeführt, die bereits an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt ist (▶ **Indexperson**). Wird bei der Indexperson eine eindeutig pathogene Mutation nachgewiesen, ist eine Testung von gesunden Familienmitgliedern möglich (prädiktive Testung). Wird die in der Familie detektierte Mutation bei einer prädiktiv getesteten Person ausgeschlossen, kann dieses Familienmitglied entlastet werden. Eine solche prädiktive Testung kann jedoch nicht erfolgen, wenn bei der Indexperson keine *BRCA1/2*-Mutation nachgewiesen (▶ **nichtinformativer Gentest**) oder eine UV detektiert wird, deren Bedeutung für die Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs noch unklar ist. Liegt eine solche Konstellation vor, wird den gesunden Familienmitgliedern die Teilnahme an den Früherkennungs- und Vorsorgemaßnahmen dann empfohlen, wenn ein lebenslanges Erkrankungsrisiko von ≥30% oder ein Risiko für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation von ≥20% berechnet wird [10].

▶ **Indexperson**

▶ **Nichtinformativer Gentest**

Histopathologische Charakteristika *BRCA*-assoziierter Mammakarzinome

Karzinome der *BRCA1*-Mutationsträgerinnen lassen sich durch morphologische, immunhistochemische und molekulargenetische Charakteristika eindeutig von Mammakarzinomen der *BRCA2*-Mutationsträgerinnen und altersadaptierten Kontrollen unterscheiden. Für *BRCA2*- und Non-*BRCA1/2*-Mammakarzinome ist eine so eindeutige Differenzierung von den Kontrollen trotz spezifischer Charakteristika der Karzinome nicht möglich [11, 12].

BRCA1-assoziierte Karzinome lassen sich eindeutig von *BRCA2*-assoziierten und Non-*BRCA1/2*-Karzinomen unterscheiden

BRCA1-assoziierte Karzinome zeigen häufig den histologischen Subtyp des medullären und „basal-like“ Tumors, mit einem ▶ **triple-negativen Phänotyp** (Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativ, Her2/neu-negativ), einer typischen Morphologie („pushing margins“, lymphozytäre Infiltration) und sind überwiegend entdifferenziert [11, 12]. Die Tumoren exprimieren spezielle, ▶ **myoepitheliale Zytokeratine** (Ck5/6, 14, 17) sowie P-Cadherin, Cyclin A, B1 und E [12, 13].

▶ **Triple-negativer Phänotyp**

▶ **Myoepitheliale Zytokeratine**

Analysen der Subgruppe „basal-like“ unter den sporadischen Mammakarzinomen zeigten neben einer schlechten Prognose einen funktionslosen *BRCA1*-“pathway“ [14].*BRCA2*-assoziierte Mammakarzinome zeigen meist einen „luminal-like“-Subtyp (Östrogen- und Progesteronrezeptor-posi-

Tab. 2 Intensiviertes Früherkennungsprogramm zum Nachweis früher Tumorstadien bei Frauen in einer Hochrisikosituation für Brustkrebs entsprechend den Empfehlungen des „Deutschen Konsortiums für Familiären Brust und Eierstockkrebs". (Mod. nach [10])

Untersuchung, Intervall	Untersuchungsbeginn (Lebensjahr)
Ärztliche Tastuntersuchung *halbjährlich*	≥25
Ultraschall *halbjährlich*	≥25
Mammographie *jährlich*	≥30
Magnetresonanztomographie *jährlich*	≥30

Tab. 3 Risikoreduktion und Indikation der prophylaktischen Operationen bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen

Maßnahme	Reduktion			Indikation
	MC-Risiko (%)	OC-Risiko (%)	Gesamtmortalität (%)	
PBM	95			>25. Lebensjahr
PBSO	50	97	75	>40. Lebensjahr, abgeschlossene Familienplanung

MC Mammakarzinom, **OC** Ovarialkarzinom, **PBM** prophylaktische bilaterale Mastektomie, **PBSO** prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie.

tiv, Her2/neu-negativ), der sich in „luminal A" und „luminal B" unterteilen lässt [13]. Die Tumoren exprimieren Zytokeratine (*Ck7/8*, 18,19), Cyclin D1 und p27 [15].

Aufgrund der speziellen Morphologie, Immunhistochemie (Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativ, Ck5/6) und Genexpression der Karzinome konnten bereits ▶ **Vorhersagemodelle** für *BRCA1*-Keimbahnmutationen entwickelt werden, deren Sensitivitäten (56%), Spezifitäten (86%, 87%) und Vorhersagewerte („positive predictive value", PPV 61%, 28%; „negative predictive value", NPV 98%, 99%) denen klinischer Modelle ähneln [16, 17].

▶ **Vorhersagemodelle**

Zweitkarzinomrisiko

BRCA1-Mutationsträgerinnen mit Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr haben ein deutlich höheres Risiko für ein Zweitkarzinom

Frauen haben nach einer *BRCA1/2*-assoziierten Brustkrebserkrankung ein deutlich erhöhtes Risiko für ein kontralaterales (*BRCA1*: 43%; *BRCA2*: 35%), nicht jedoch für ein ipsilaterales Mammakarzinom (*BRCA1*:15%; *BRCA2*:10%) im Vergleich zu Frauen, die an einem sporadischen Mammakarzinom (8%) erkrankt sind [21]. Das Zweitkarzinomrisiko hängt von der jeweiligen *BRCA*-Mutation und dem Ersterkrankungsalter ab. *BRCA1*-Mutationsträgerinnen erkranken im Vergleich zu *BRCA2*-Mutationsträgerinnen signifikant häufiger an einem kontralateralen Mammakarzinom. Außerdem tragen *BRCA1*-Mutationsträgerinnen, die vor dem 50. Lebensjahr erkranken, ein deutlich höheres Risiko (40%) im Vergleich zu den Frauen mit Erstdiagnose nach dem 50. Lebensjahr (12%; [22]). Das bedeutet, dass die brusterhaltende Operation mit anschließender Radiatio bei Mutationsträgerinnen ebenso effektiv ist wie bei einer an einem sporadischen Mammakarzinom erkrankten Frau. Bei erkrankten Mutationsträgerinnen kann nach Berücksichtigung von Alter und Stadium der Ersterkrankung sowie der spezifischen *BRCA*-Mutation eine differenzierte Beratung zur ▶ **prophylaktischen kontralateralen Mastektomie** erfolgen [35].

▶ **Prophylaktische kontralaterale Mastektomie**

Klinische Betreuung von Hochrisikofamilien

Intensiviertes Früherkennungsprogramm in 12 Zentren

Früherkennungsmaßnahmen für familiären Brustkrebs müssen vor dem 50. Lebensjahr beginnen

Während das mittlere Erkrankungsalter für das sporadische Mammakarzinom bei 63 Jahren liegt, erkranken Frauen der aktuellen Geburtenkohorte im Mittel mit dem 50. Lebensjahr am familiären Mammakarzinom [18]. Daher müssen Früherkennungsmaßnahmen vor dem Beginn des für die weibliche Allgemeinbevölkerung empfohlenen Mammographiescreenings, das ab dem 50. Lebens-

jahr vorgesehen ist, starten. Zudem muss der Dichtigkeit des Drüsengewebes junger Frauen insbesondere aus Risikofamilien, sowie der hohen Tumorproliferationsrate im Risikokollektiv in Auswahl von Untersuchungsmethoden und -intervallen im Rahmen des intensivierten Früherkennungsprogramms Rechnung getragen werden (**Tab. 2**, [19]).

Durch die Zentrumsversorgung wird es möglich, aktuelle Informationen (z. B. Gründung der Patientinneninitiative BRCA-Netzwerk, http://www.brca-netzwerk.de) an Patientinnen und Ratsuchende weiterzugeben und gewonnene spezifische Erkenntnisse in die Betreuung des Risikokollektivs einfließen zu lassen. So führt die charakteristische Tumormorphologie *BRCA1*-assoziierter Karzinome zu sonographischen Kriterien, wie sie sonst eher bei gutartigen Brustveränderungen, z. B. Fibroadenomen, gefunden werden.

Für *BRCA1*-assoziierte Karzinome gelten sonographische Kriterien, die sich sonst eher bei gutartigen Brustveränderungen zeigen

Dadurch konnte die Sensitivität des Brustultraschalls in der Früherkennung bei Frauen aus dem Risikokollektiv von 33 auf 75% gesteigert werden [20]. Darüber hinaus ermöglicht die zentrale Datensammlung die derzeit laufende prospektive Untersuchung zu einer möglichen Mortalitätsreduktion durch die Früherkennung sowie zur ►**„Quality-of-life"-Analyse**.

►**„Quality-of-life"-Analyse**

Prophylaktische Operationen

Als risikoreduzierende Operationsverfahren für Mutationsträgerinnen stehen die prophylaktische Mastektomie (PBM) und die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO) zur Verfügung. Über Nutzen und Risiken dieser Verfahren sollte die multidisziplinäre Beratung ausführlich informieren. Eine PBM sollte nicht vor dem 25. Lebensjahr vorgenommen werden [10]. Die PBM senkt das Risiko für ein Mammakarzinom um über 95% [23, 24]. Im Rahmen der präoperativen Beratung sollte die ►**hetero-/autologe Sofortrekonstruktion** unbedingt diskutiert werden.

Risikoreduzierende, prophylaktische Operationen für Mutationsträgerinnen sind die Mastektomie und die beidseitige Salpingo-Oophorektomie

►**Hetero-/autologe Sofortrekonstruktion**

Die PBSO reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97% ([25], **Tab. 3**), das Brustkrebsrisiko um 50% [27] und das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom um 30–50% [21, 28]. Darüber hinaus konnten Domchek et al. [29] für die PBSO eine 75%ige Reduktion der Gesamtmortalität zeigen. Früherkennungsuntersuchungen für das Ovarialkarzinom, bestehend aus transvaginaler Sonographie und Bestimmung des Tumormarkers CA 125, zeigten im Gegensatz zu den Früherkennungsuntersuchungen für das Mammakarzinom keine Effizienz und haben daher keinen Stellenwert [26]. Empfohlen wird die PBSO per laparoscopiam ab dem 40. Lebensjahr und nach abgeschlossener Familienplanung [10].

Maßgeschneiderte systemische Therapieverfahren

Bisher erhalten Patientinnen mit *BRCA*-assoziierten Mammakarzinomen die etablierten Standardtherapien in der Brustkrebstherapie [10]. Ausreichende klinische Daten zu alternativen Behandlungsprotokollen für diese Patientinnengruppe liegen noch nicht vor. Präklinische und erste klinische Studien geben aber Hinweise darauf, dass eine erhöhte Sensitivität *BRCA*-defizienter Tumorzellen gegenüber DNA-interkalierenden Substanzen wie Cisplatin, Carboplatin und Mitomycin C besteht [30, 31]. Diese Substanzen verursachen eine substantielle DNA-Schädigung im Bereich der Replikationsgabel der Karzinomzellen, die durch HR repariert werden muss. Die HR ist allerdings durch den Ausfall der *BRCA*-Funktion nicht intakt, sodass die Zellen durch Kumulation genetischer Fehler in die Apoptose geraten. Die Rolle der in der Brustkrebstherapie etablierten Taxane ist noch unklar. Kennedy et al. [32] zeigen eine Stabilisierung des Spindelapparates in *BRCA1*-defizienten Zellen und eine damit verbundene Taxanresistenz der Brustkrebszellen. In einer randomisierten Phase-II-Studie wird derzeit die Wirksamkeit von Carboplatin und Docetaxel bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom überprüft („*BRCA* trial", Großbritannien).

Wahrscheinlich besteht eine erhöhte Sensitivität *BRCA*-defizienter Tumorzellen gegenüber DNA-interkalierenden Substanzen

Da in *BRCA*-defizienten Karzinomzellen die HR ausgefallen ist, werden alternative DNA-Reparaturwege, z. B. die Einzelstrangreparatur, aktiviert. Wird diese nun medikamentös gehemmt, gehen selektiv *BRCA*-defiziente Karzinomzellen, nicht aber heterozygote Zellen von *BRCA*-Keimbahnmutationsträgern zugrunde. Poly-(ADP-Ribose)-Polymeraseinhibitoren (PARPi) zeigen diesen hochselektiven Mechanismus der Krebszellzerstörung bei *BRCA1*- und *BRCA2*-assoziierten Mammakarzinomen [33, 34]. Im Mausmodell konnte bereits eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation zwischen *BRCA1*-Mutationen und dem „basal-like"-Subtyp des Mammakarzinoms gezeigt werden. Zukünftige Forschungsprojekte zielen auf die Ausweitung dieser maßgeschneiderten Therapiestrategien auf Subgruppen sporadischer Mammakarzinome mit *BRCA*-ähnlichem Geno- und Phänotyp.

Tierexperimentell wurde eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation zwischen *BRCA1*-Mutationen und „basal-like"-Subtyp gezeigt

Korrespondenzadresse

Dr. K. Rhiem



Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs,
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 34, 50931 Köln
kerstin.rhiem@uk-koeln.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 266:66–71
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 378:789–792
3. Chen J, Silver DP, Cantor SB et al (1999) BRCA1, BRCA2 and RAD51 operate I a common DNA damage response pathway. Cancer Res 59:1752–1756
4. Xia F, Taghian DG, DeFrank JS et al (2001) Deficiency of human BRCA2 leads to impaired homologous recombination but maintains normal nonhomologous end joining. Proc Natl Acad Sci 98:8644–8649
5. Goldgar DE, Easton DF, Deffenbaugh AM et al (2004) Breast Cancer Information Core (BIC) Steering Committee. Integrated evaluation of DNA sequence variants of unknown clinical significance: application to BRCA1 and BRCA2. Am J Hum Genet 75:535–544
6. Smith P, McGuffog L, Easton DF et al (2006) A genome wide linkage search for breast cancer susceptibility genes. Genes Chromosomes Cancer 45:646–655
7. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM et al (2007) Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature 447:1087–1093
8. Meijers-Hejboer H, Ouweland A van den, Klijn J et al (2002) Low penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Nat Genet 31:55–59
9. Teraoka SN, Malone KE, Doody DR et al (2001) Increased frequency of ATM mutations in breast carcinoma patients with early onset disease and ovarian cancer. Cancer 93:479–487
10. Albrecht U (2008) Stufe-3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms
11. Turner NC, Reis-Filho JS (2006) Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. Oncogene 25:5846–5853
12. Honrado E, Benitez J, Palacios J (2005) The molecular pathology of hereditary breast cancer: Genetic testing and therapeutic implications. Mod Pathol 18:1305–1320
13. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO et al (2003) Germline BRCA1 mutations an a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst 95:1482–1485
14. Turner NC, Reis-Filho JS, Russel AM et al (2007) BRCA1 dysfunction in sporadic basallike breast cancer. Oncogene 26:2126–2132
15. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I et al (2007) BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. Am J Surg Pathol 31:121–128
16. Farshid G, Balleine RL, Cummings M et al (2006) Morphology of breast cancer as means of triage of patients for BRCA1 genetic testing. Am J Surg Pathol 30:1357–1366
17. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al (2005) Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res 11:5175–5178
18. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert-Koch-Institut (2006) Krebs in Deutschland, 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken
19. Tilanus-Linthorst MM, Kriege M, Boetes C et al (2005) Hereditary breast cancer growth rates and ist impact on screening policy. Eur J Cancer 41:1610–1617
20. Rhiem K, Flucke U, Schmutzler RK (2006) BRCA1-associated breast carcinomas frequently present with benign sonographic features. AJR 186:E11–E12
21. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al (2004) Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. J Clin Oncol 22:2328–2335
22. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C et al (2000) Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. Br J Cancer 83:384–386
23. Meijers-Heijboer H, Geel B van, Putten WL van et al (2001) Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 and BRCA2 mutation. N Engl J Med 345:159–164
24. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT (2004) bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE Study Group. J Clin Oncol 22:1055–1062
25. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al (2002) Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 and BRCA2 mutation. N Engl J Med 346:1609–1615
26. Bosse K, Rhiem K, Wappenschmidt B et al (2006) Screening for ovarian cancer by transvaginal ultrasound and serum CA125 measurement in women with familial predisposition; a prospective cohort study. Gynecol Oncol 1033:1077–1082
27. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM et al (2008) Risk reducing salpino-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated Breast and Gynecologic Cancer: A multicenter, prospective Study. J Clin Oncol 26:1331–1337
28. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA et al (2006) Ten-year multi-institutional results of breast conserbing surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stagel/II breast Cancer. J Clin Oncol 24:2437–2443
29. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL et al (2006) Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet 7:223–229
30. Turner N, Tutt A, Ashworth A (2005) Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. Curr Opin Pharmacol 5:388–393
31. Cass I, Baldwin RL, Varkey T et al (2003) Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. Cancer 97:2187–2195
32. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB et al (2004) The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. J Natl Cancer Inst 96:1659–1668
33. Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al (2005) targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 434:917–921
34. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD et al (2005) Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature 434:913–917
35. Graeser MK, Engel C, Rhiem K et al (2009) Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 27:5887–5892

CME-Fragebogen

kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

Bitte beachten Sie:
- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Welche Aussage zum familiären Mammakarzinom trifft zu?
Für 50% der familiären Brustkrebserkrankungen sind folgende Gene verantwortlich:
- ☐ *TP53* und *PTEN*.
- ☐ *ATM* und *CHEK2*.
- ☐ *RAD50* und *RAD51*.
- ☐ *BRCA1* und *BRCA2*.
- ☐ *MAP3KI* und *FGFR2*.

Die 70-jährige Mutter einer mit 37 Jahren an Brustkrebs erkrankten BRCA1-Mutationsträgerin ist bisher weder an Brust- noch Eierstockkrebs erkrankt. Die beiden Schwestern der Mutter sind im Alter von 35 bzw. 42 Jahren jeweils an einem Mammakarzinom erkrankt und tragen die in der Familie detektierte Mutation. Warum ist die Mutter bisher *nicht* an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt?
- ☐ Es liegt bei ihr eine *BRCA2*-Mutation vor.
- ☐ Es liegt bei ihr eine unvollständige Penetranz vor.
- ☐ Es liegt bei ihr ein nichtinformativer Gentest vor.
- ☐ Es liegt bei ihr ein negativer *BRCA1*-Test vor.
- ☐ Es liegt bei ihr eine *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation vor.

Wenn die Einschlusskriterien für eine *BRCA1*- und *BRCA2*-Genanalyse erfüllt sind, besteht folgende Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation:
- ☐ Eine 30%ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation.
- ☐ Eine 20%ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation.
- ☐ Eine 10%ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation.
- ☐ Eine 5%ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation.
- ☐ Eine 50%ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation.

Wenn folgende Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs erfüllt sind, sollte eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung in einem der 12 spezialisierten Zentren angeboten werden? Wenn in einer Linie der Familie...
- ☐ mindestens eine Frau an Eierstockkrebs erkrankt ist.
- ☐ mindestens zwei Frauen nach dem 51. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt sind.
- ☐ mindestens eine Frau an Brustkrebs vor dem 51. Lebensjahr erkrankt ist.
- ☐ mindestens ein Mann an Brustkrebs erkrankt ist.
- ☐ mindestens eine Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist.

***BRCA1*-assoziierte Mammakarzinome zeigen mehrheitlich folgende immunhistochemische Eigenschaften:**
- ☐ Östrogenrezeptor-positiv, Progesteronrezeptor-negativ und Her2/neu-negativ.
- ☐ Östrogenrezeptor-negativ, Progesteronrezeptor-positiv und Her2/neu-negativ.
- ☐ Östrogenrezeptor-positiv, Progesteronrezeptor-positiv und Her2/neu-positiv.
- ☐ Östrogenrezeptor-negativ, Progesteronrezeptor-negativ und Her2/neu-negativ.
- ☐ Östrogenrezeptor-positiv, Progesteronrezeptor-positiv und Her2/neu-negativ.

Das Risiko für die Entwicklung eines kontralateralen Mammakarzinoms ist in einem 10-Jahres-Follow-up...
- ☐ bei einer Frau mit *BRCA2*-Mutation genauso hoch wie bei einer Frau mit sporadischem Mammakarzinom.
- ☐ bei einer Frau mit *BRCA1*-Mutation und Erstdiagnose nach dem 50. Lebensjahr niedriger als bei einer Frau mit sporadischem Mammakarzinom.
- ☐ bei einer Frau mit *BRCA1*-Mutation und Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr niedriger als bei einer *BRCA2*-Mutationsträgerin.
- ☐ bei einer Frau mit sporadischem Mammakarzinom und Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr höher als bei einer *BRCA1*-Mutationsträgerin.
- ☐ bei einer Frau mit *BRCA2*-Mutation niedriger als bei einer Frau mit *BRCA1*-Mutation und Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr.

Eine 35 jährige *BRCA1*-Mutationsträgerin stellt sich zur Beratung vor. Sie ist mit 33 Jahren an einem rezeptornegativen Mammakarzinom erkrankt, das im Rahmen der intensivierten Früherkennung in einem Frühstadium (pT1b, pN0) diagnostiziert wurde. In ihrer Familie ist die Schwester der Mutter mit 47 Jahren an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Welche Empfehlung zu einem prophylaktischen Operationsverfahren erhält die Patientin?
- ☐ Sofortige prophylaktische Mastektomie der erkrankten Brust.
- ☐ Sofortige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie.
- ☐ Kein prophylaktisches Operationsverfahren.
- ☐ Prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie ab dem 40. Lebensjahr.
- ☐ Prophylaktische beidseitige Mastektomie nach dem 51. Lebensjahr.

Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie führt zu...
- ☐ einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos auf 5%.
- ☐ einer Reduktion der Gesamtmortalität um 75%.
- ☐ einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um 97%.
- ☐ einer Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos auf 50%.

Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter CME.springer.de

- einer Reduktion der Gesamtmortalität auf 3%.

Die diagnostischen Maßnahmen im Rahmen des intensivierten Früherkennungsprogramms für Mutationsträgerinnen bzw. Frauen aus dem Hochrisikokollektiv umfassen folgende Untersuchungen:

- eine halbjährliche Mammographie und transvaginale Sonographie.
- eine halbjährliche transvaginale Sonographie und CA-125-Bestimmung.
- eine halbjährliche Mammasonographie und Tastuntersuchung der Brust.
- eine halbjährlich Magnetresonanztomographie der Brust und Tastuntersuchung der Brust.
- eine jährliche Tastuntersuchung der Brust und Magnetresonanztomographie des Beckens.

Poly-(ADP-Ribose)-Polymeraseinhibitoren (PARPi) zerstören *BRCA*-assoziierte Karzinomzellen durch …

- Hemmung des Spindelapparates der Karzinomzellen.
- Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen in den Karzinomzellen.
- Wirkungsverstärkung von Carboplatin in den Karzinomzellen.
- Hemmung der Einzelstrangreparatur in den Tumorzellen.
- Resistenzentwicklung gegen Taxane in den Karzinomzellen.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de