

**Empfehlung der Österreichischen Gesellschaft für Senologie**  
**zur Prävention und Früherkennung, sowie zur Behandlung von Brust- und Eierstockkrebs**  
**bei Hochrisikopatientinnen, insbesondere bei Frauen aus HBOC (Hereditary Breast and**  
**Ovarian Cancer) Familien**  
**(Up-Date der Leitlinie aus dem Jahr 2012 und 2015)**

**Autoren: Christian Singer<sup>1</sup>, Thomas H. Helbich<sup>2</sup>, Angelika Reiner<sup>3</sup>**

*1 Medizinische Universität Wien & AKH-Wien, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, 2 Medizinische Universität Wien & AKH-Wien, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, 3 emeritierte Primaria Abteilung für Pathologie, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauspital, Wien*

Etwa 10% aller Brustkrebserkrankungen treten familiär gehäuft auf. In etwa der Hälfte dieser Fälle sind funktionelle Mutationen in *BRCA* (BReast CAncer-Gene) 1 oder 2 ursächlich für die Erkrankung verantwortlich. Liegt in einem der beiden Gene eine Keimbahnmutation vor, so ist das Risiko im Laufe des Lebens an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken stark erhöht. Die Leitlinie in ihrem Originaltext definiert jene persönlichen und familiären Tumorkonstellationen die eine Indikation für eine *BRCA* Keimbahnmutationsanalytik darstellen, und beschreibt die therapeutischen Optionen die sich durch die Kenntnis des Mutationsbefundes ergeben.

Die Leitlinie 2015 beinhaltet auch Empfehlungen zum Einsatz von Multigenpanelen und therapeutische Aspekte die sich durch den selektiven Einsatz von PARP Inhibitoren bei Patienten mit *BRCA1* oder 2 Mutationen ergeben. Sie ersetzt die „Leitlinie zur Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Hochrisikopatientinnen, insbesondere bei Frauen aus HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) Familien“ aus dem Jahre 2012.

## Indikationen zur molekulargenetischen Analyse von BRCA 1/2

Indikationen zur Molekulargenetischen Analyse von BRCA1/2
1 Fall von Brustkrebs $\leq$ 35. Lebensjahr
2 Fälle von Brustkrebs, davon 1 $\leq$ 51. Lebensjahr*
3 Fälle von Brustkrebs jeglichen Alters*
1 Fall von Brustkrebs und 1 Fall von Eierstockkrebs jeglichen Alters*
2 Fälle von Eierstockkrebs jeglichen Alters*
1 Fall von männlichem Brustkrebs jeglichen Alters
Patientin mit TNBC jeglichen Alters
Patientin mit epitheliale Ovarialkarzinom jeglichen Alters**
Patientin mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs jeglichen Alters
Nachweis einer BRCA1/2 Keimbahnmutation in der Familie

\* Ein bilaterales Mammakarzinom entspricht 2 Fällen von Brustkrebs

\*\* Diese Empfehlung gilt gleichermaßen für Patientinnen mit Tubenkarzinome oder primärem Peritonealkarzinom

Erkrankungsfälle müssen – unabhängig vom Verwandtschaftsgrad - innerhalb einer Linie (väterlicherseits oder mütterlicherseits) aufgetreten sein. Eine molekulargenetische Untersuchung sollte nach Möglichkeit zunächst stets bei bereits erkrankten Personen durchgeführt werden. Bei Erkrankung an einem TNBC soll der erkrankten Person auch bei fehlender Familienanamnese, und unabhängig vom Erkrankungsalter aufgrund der hohen Prävalenz von BRCA1 Mutationen, eine BRCA1/2 Keimbahnanalyse angeboten werden. Ebenso soll aufgrund der Zulassung von PARP Inhibitoren bei BRCA1/2 KeimbahnmutationsträgerInnen die an einem Ovarialkarzinom oder an einem lokal fortgeschrittenen bzw an einem metastasierten Mammakarzinom erkrankt sind, eine BRCA1/2 Keimbahnmutationsanalyse angeboten werden, da die Kenntnis des Mutationsstatus eine therapeutische Relevanz hat.

### Veränderungen in BRCA 1 / 2 und ihre Konsequenzen

Die Molekulargenetische Untersuchung kann die folgenden Ergebnisse und mögliche klinische Konsequenzen nach sich ziehen:

Veränderung ist	Proteinfunktion	Klinische Relevanz	Risiko	Klinische Konsequenz
keine Veränderung oder Polymorphismus	nicht beeinträchtigt	keine	a) Wenn in der Familie eine BRCA1/2 Mutation bekannt: Risiko der Normalbevölkerung b) Wenn in der Familie keine BRCA1/2 Mutation bekannt: familiär bedingt erhöhtes Risiko	Teilnahme am Österreichischen Brustkrebsfrüherkennungsprogramm Hochrisiko-Früherkennungsprogramm (Tabelle 3)
Unclassified Variant (UV)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	Hochrisiko-Früherkennungsprogramm (Tabelle 3)
BRCA1/2 Mutation	beeinträchtigt	ja	BRCA1: 85% BC, 53% OC BRCA2: 84% BC, 27% OC	Hochrisiko-Früherkennungsprogramm (Tabelle 3) Prophylaktische OP anbieten

### Weitere Gene, die für Brustkrebs und Eierstockkrebs disponieren

Durch den Einsatz von Next Generation Sequencing (NGS) ist eine rasche und kostengünstige simultane Analyse von multiplen Genen möglich geworden. Wenn bei Verdacht auf Vorliegen eines erblichen Brust- und Eierstockkrebsyndroms eine Indikation zu einer molekulargenetischen Testung besteht, so können Multigenanalysen eingesetzt werden, sofern das verwendete Genpanel BRCA1 und 2 Mutationen, sowie andere Genmutationen die mit einem erhöhten Brust- bzw. Eierstockkrebs assoziiert sind, abdeckt. Multigenassays können auch eingesetzt werden, wenn bei Abwesenheit einer funktionellen Mutation in BRCA1 und 2 aufgrund einer starken familiären Prädisposition eine genetische Ursache wahrscheinlich erscheint. Allerdings birgt der Einsatz von Multigenassays auch potentielle Nachteile:

Simultane Analysen von multiplen Genen führen zwangsläufig zu einer erhöhten Rate von Variationen unklarer Signifikanz (UV) mit derzeit noch unklaren klinischen Konsequenzen. Außerdem können Multigenpanele Gene von intermediärer Penetranz („moderates Risiko“) enthalten. Für viele dieser Gene gibt es derzeit noch keine oder nur limitierte Daten hinsichtlich des mit einer Mutation assoziierten Krebsrisikos. Damit ist auch die klinische Relevanz von Veränderungen und damit der Wert von Früherkennungsuntersuchungen bzw. prophylaktischen Operationen noch unklar. Ein risikoadaptiertes Vorgehen bei selektierten Genmutationen, entsprechend den NCCN Empfehlungen (Stand Juli 2015), ist nachfolgend aufgelistet:

	MRI empfehlen (>20% BC Risiko)	PBSO anbieten	PBM anbieten
Intervention sinnhaft aufgrund von genetischem Risiko	ATM BRCA2 BRCA2 CDH1 CHEK2 PALP2 PTEN STK11 TP53	BRCA1 BRCA2 Lynch Syndrom	BRCA1 BRCA2 CDH1 PTEN TP53
Insuffiziente Evidenz für Intervention	BARD1 BRIP1	BARD1 BRIP1 PALB2 RAD51C RAD51D	ATM BARD1 CHEK2 PALB2 STK11

ich bei  
RRBM)

angeboten werden sollte.

### Früherkennungsuntersuchungen

Für Hochrisikopatientinnen werden in Österreich folgende Früherkennungs-untersuchungen empfohlen:

Art der Untersuchung	Ab 18 LJ	Ab 25 LJ	Ab 35 LJ	Bei Bedarf
Gyn Untersuchung	1 x jährlich			
Ärztl Brustuntersuchung	1 x jährlich			
Mamma Sono <sup>a</sup>				x
Mammographie <sup>b, c</sup>			1 x jährlich	
Brust MRT <sup>b, c, d, e</sup>		1 x jährlich		
Vaginalsonographie <sup>c, f</sup>			1 x jährlich	
TU Marker (CA 125) <sup>c, f</sup>			1 x jährlich	

(<sup>a</sup>): falls eine MRT nicht zur Verfügung steht; außerdem bei einer schwangeren oder stillenden Patientin – in 3-monatlichem Abstand.

(<sup>b</sup>): Die jährlichen MG und MRT Untersuchungen können gemeinsam oder alternierend im Abstand von 6 Monaten durchgeführt werden

(<sup>c</sup>): bzw. Beginn der Untersuchung 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsfall in der Familie

(<sup>d</sup>) Ist eine prophylaktische Mastektomie geplant, sollte in einem 3-monatigen Zeitraum vor der Operation eine MRT durchgeführt werden, um eventuell vorhandene okkulte Karzinome zu entdecken.

(<sup>e</sup>): Hat eine Patientin gestillt, sollte frühestens 2 Monate nach dem Abstillen eine MRT durchgeführt werden.

(<sup>f</sup>): wenngleich der Benefit dieser Untersuchungen nicht wissenschaftlich belegt ist

### **Prävention von Brust- und Eierstockkrebskrankungen**

Die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie (RRBM) und die prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BPSO) stellen interventionelle Maßnahmen dar, deren günstiger Effekt in Bezug auf das Brust- und Eierstockkrebsrisiko in einer Reihe von Studien gezeigt werden konnte.

Die RRBM 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 und, allerdings nur im Falle einer BRCA1 Mutation - auch mit einer Reduktion der Mortalität. Auch bei bereits 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 in Hinblick auf eine Senkung der Brustkrebsmortalität nicht nachgewiesen.

Die PBSO führt zu einer Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos um etwa 80%. Mutationsträgerinnen haben nach Durchführung der PBSO verglichen mit Frauen im Früherkennungsprogramm einen deutlichen Überlebensvorteil.

Aufgrund von individuellen Unterschieden in der Risikoperzeption, aber auch aufgrund der individuellen Lebensplanung, gerade in Hinblick auf Kinderwunsch etc., kann und darf eine generelle Empfehlung zu einer prophylaktischen Operation laut Gentechnikgesetz nicht erfolgen. RRBM / kontralaterale risikoreduzierende Mastektomie (RRCPM) 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.

### *Literatur*

*Singer CF, Tea MK, Pristauz G et al., Clinical Practice Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families. Wien Clin Wochenschr. 2015 27 (23-24) 981-986*

WiKliWo 2015)