



# ERBLICHER BRUST- UND EIERSTOCKKREBS

von Univ. Prof. Dr. Teresa WAGNER und Univ. Prof. Dr. Ernst KUBISTA

mit dem Team der Beratungsstelle für familiären Brustkrebs, Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien:

R. Kroiss, V. Korn, D. Bikas, D. Muhr, C. Fürhauser, E. Fleischmann, M. Hareter, P. Kofler, H. Trittmel, B. Szabo

ärztlicher Herausgeber/Veranstalter: Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Lecture Board: Prim. Dr. Hans Concin, LKH Bregenz, 6900 Bregenz  
Prof. Edgar Petru, LKH Graz, 8036 Wien  
Prim. Dr. Christian Menzel, LKH Salzburg, 5020 Salzburg

Das Mammakarzinom ist in fast allen industrialisierten Ländern die häufigste Krebserkrankung der Frau. Seit 1983 musste in Österreich ein Anstieg von 3.500 auf über 5.000 jährlich neu auftretende Brustkrebserkrankungen verzeichnet werden. Bei 5-10% der Betroffenen sind angeborene, genetische Veränderungen die Ursache für die Erkrankung. Diese Form von Brustkrebs tritt oft bereits in jungen Jahren und familiär gehäuft auf. Mitte der 1990er-Jahre konnten zwei Brustkrebsgene identifiziert werden, die für einen beträchtlichen Teil der genetisch bedingten Brustkrebsfälle verantwortlich sind: BRCA1 und BRCA2.

## **BRCA1**

Mutationen im BRCA1-Gen führen bei den betroffenen Frauen zu einer dramatischen Erhöhung des Brustkrebsrisikos. Aktuelle Penetranzberechnungen aus Österreich in 390 BRCA1-Mutationsträgerinnen (Abb. 1) zeigen ein Erkrankungsrisiko von 82% für Brustkrebs bis zum 70. Lebensjahr. Das Lebenszeit-Risiko für bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen, ein zweites Primum zu entwickeln, beträgt ca. 20%. Dabei ist das Risiko, schon in jungen Jahren ein Mammakarzinom zu entwickeln, besonders hoch. Mutationen in BRCA1 führen weiters zu einer deutlichen Erhöhung des Eierstockkrebsrisikos: Bis zum 70. Lebensjahr erkranken 65% der österreichischen BRCA1-Mutationsträgerinnen an einem Ovarialkarzinom, wobei das Erkrankungsalter verglichen mit sporadischem Eierstockkrebs ebenfalls niedriger liegt.

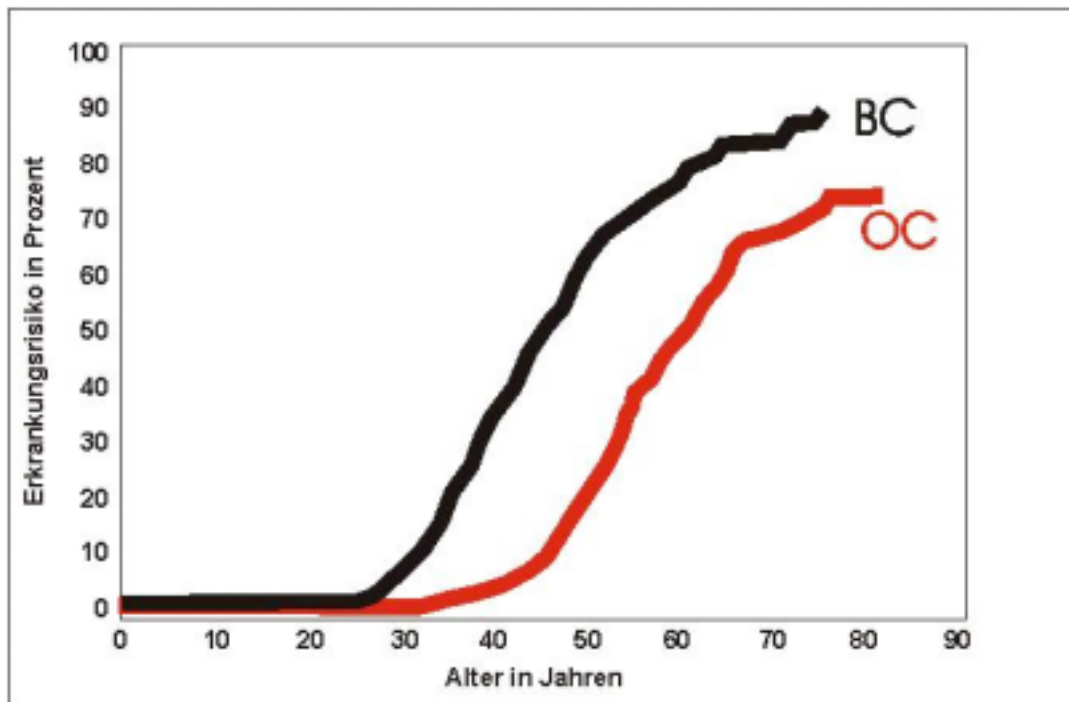


Abbildung 1 - Penetranzkurve BRCA1

Die Häufigkeit von funktionsrelevanten Veränderungen (Mutationen) im Brustkrebsgen 1 liegt in Europa bei etwa 1 in 500; für Österreich muss folglich mit ca. 16.000 Mutationsträgerinnen und -trägern gerechnet werden. In Familien mit mehreren Fällen von Brustkrebs (HBC) bzw. Brust- und Eierstockkrebs (HBOC) liegt der Anteil von BRCA1-Mutationen bei etwa 18% der Familien (Tab. 1).

Familien	molekular-genetisch analysierte Familien	BRCA1-Mutation
Alle	788	142 (18%)
HBC-Familien	529	66 (12%)
Männl.+weibl. BC	23	0 (0%)
HBOC-Familien	191	62 (32%)
HOC-Familien	45	14 (31%)

Tabelle 1. BRCA1-Mutationen in 788 österreichischen HBC/HBOC-Familien.



## **BRCA2**

Analog zu BRCA1 führen Mutationen im BRCA2-Gen zu einer massiven Erhöhung des Brustkrebsrisikos. Bis zum 70. Lebensjahr entwickeln 84% der Frauen mit defektem Gen ein Mammakarzinom. Dabei liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter etwas höher als bei BRCA1-Mutationen. Das Risiko für Eierstockkrebs beträgt 27% bis zum Alter von 70 Jahren.

Männer mit BRCA2-Mutationen haben ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken: In der Normalpopulation beträgt dieses Risiko für Männer 0,1%; Mutationsträger hingegen haben ein Risiko von etwa 6%.

Die Frequenz von Mutationen im BRCA2-Gen in der Gesamtbevölkerung liegt wahrscheinlich bei 1 in 700 (in Österreich leben demnach über 11.000 weibliche und männliche Mutationsträger). Bei rund 8% der Familien mit mehreren Fällen von Mammakarzinom (HBC) bzw. auch Ovarialkarzinom (HBOC) dürfte die Erkrankungshäufung auf eine BRCA2-Mutation zurückzuführen sein.

## **Genetische Beratung in Österreich**

In Österreich ist die molekulargenetische Diagnostik auf Mutationen in BRCA1 und BRCA2 erst ab der Volljährigkeit möglich. Die Mutationen werden autosomal dominant vererbt, d.h. unabhängig vom Geschlecht hat jedes Kind einer Mutationsträgerin/eines Mutationsträgers ein 50%iges Risiko, die Mutation geerbt zu haben.



Damit eine Frau/ein Mann molekulargenetisch untersucht wird, muss in der Familienanamnese auf einer Verwandtschaftsseite (mütterliche oder väterliche Linie) mindestens eines der folgenden Selektionskriterien erfüllt sein:

- 2 Brustkrebsfälle < 50 Jahre
- 3 Brustkrebsfälle < 60 Jahre
- 1 Brustkrebsfall < 35 Jahre
- 1 Brustkrebsfall < 50 Jahre und 1 Fall von Eierstockkrebs jeglichen Alters
- 2 Eierstockkrebsfälle jeglichen Alters
- Männlicher und weiblicher Brustkrebs jeglichen Alters

Seit 1994 werden Patientinnen und Patienten aus Hochrisiko-Familien an der Abteilung für Spezielle Gynäkologie im AKH Wien beraten, molekulargenetisch untersucht und betreut.

Um die genetische Beratung und Betreuung von Familien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs in allen Bundesländern zu gewährleisten, wurden seit 1996 mehrere Schulungen durchgeführt. Seither konnten in ganz Österreich insgesamt 23 weitere Beratungsstellen gegründet werden (siehe Übersicht im Anhang).

### **Risikomanagement: Früherkennung und prophylaktische Operationen**

Identifizierte Mutationsträgerinnen können zwischen zwei grundlegend verschiedenen Möglichkeiten wählen, mit ihrem sehr hohen Erkrankungsrisiko umzugehen: entweder die intensive Nutzung von Früherkennungsuntersuchungen oder prophylaktische Operationen.

Der Großteil der österreichischen Mutationsträgerinnen entscheidet sich für engmaschige Früherkennungsuntersuchungen (Tab. 3). Diesen Patientinnen wird eine Kombination gynäkologisch-onkologischer Untersuchungen in halbjährlichen Abständen angeboten, wobei die kombinierte Sensitivität der Methoden zur Brustuntersuchung über 95% liegt.



Dagegen ist die Wertigkeit des Vaginalultraschalls und der Bestimmung von Eierstockkrebstumormarkern zur Früherkennung von Eierstockkrebs nicht gesichert. Mangels besserer Alternativen werden diese Untersuchungen von uns dennoch angeboten.

Durch die prophylaktische Entfernung des Brustdrüsengewebes kann das Risiko für Mammakarzinome stark gesenkt werden. In mehreren Studien konnte die Effektivität dieser drastischen Maßnahme nachgewiesen werden: die Risikoreduktion liegt bei über 90%. Die Akzeptanz der vorbeugenden Brustoperation variiert in verschiedenen Ländern stark. Beispielsweise liegt der Prozentsatz von Mutationsträgerinnen, die sich prophylaktisch mastektomieren lassen, in den Niederlanden bei über 50%. In Österreich entschieden sich bisher 11% der identifizierten Mutationsträgerinnen für die vorbeugende Entfernung der Brust, wobei die meisten Frauen eine gleichzeitige plastische Rekonstruktion vornehmen ließen.

Aufgrund der geringeren Sensitivität der Früherkennungsuntersuchungen stellt die prophylaktische Ovariectomie nach abgeschlossener Familienplanung eine wichtige Option dar. Erwartungsgemäß trifft diese Maßnahme bei den Patientinnen auf deutlich größere Akzeptanz als die Entfernung der Brust: 34% der österreichischen Mutationsträgerinnen entschieden sich bisher dafür. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die prophylaktische Ovariectomie neben der Reduktion des Ovarialkarzinom-Risikos auf etwa 1% auch das Risiko für Mammakarzinome um rund 50% senkt.

<b>Erste Untersuchung</b>	<b>nach 6 Monaten</b>	<b>nach 12 Monaten</b>	<b>nach 18 Monaten</b>	<b>Beginn</b>
Palpation	Palpation	Palpation	Palpation	ab 18 Jahren
Brust-US	Brust-US	Brust-US	Brust-US	ab 18 Jahren
Mammografie		Mammografie		ab 25 Jahren
MRI		MRI		ab 25 Jahren
Vaginal-US	Vaginal-US	Vaginal-US	Vaginal-US	ab 35 Jahren
Tumormarker f. Eierstockkrebs	Tumormarker f. Eierstockkrebs	Tumormarker f. Eierstockkrebs	Tumormarker f. Eierstockkrebs	ab 35 Jahren

Tabelle 3. Schema der Früherkennungsuntersuchungen für Mutationsträgerinnen.



### **Psychosoziale Unterstützung**

Das Wissen um die genetische Prädisposition stellt für viele Familien eine große Belastung dar. Klinisch-psychologische und psychotherapeutische Interventionen können die Patientinnen zu verschiedenen Zeitpunkten unterstützen und entlasten. Ein Teil der Patientinnen benötigt Unterstützung bei der Verarbeitung des genetischen Testergebnisses. Angst vor der Erkrankung, Sorge um den genetischen Status der eigenen Kinder, aber auch Familienkonflikte, die durch die genetische Untersuchung akut werden, können in Gesprächen bearbeitet werden.

Die Unterstützung muss den betroffenen Familien jedoch auch längerfristig angeboten werden. Besonders wichtig ist Hilfe in Krisensituationen, z.B. bei der Erkrankung eines Familienmitglieds oder der Patientin selbst. Schließlich stellt auch die Entscheidung für eine prophylaktische Operation für viele Frauen einen sehr schwierigen Prozess dar, in dem eine psychologische Begleitung die Patientinnen unterstützen kann.

### **Zu den Autoren:**

Univ. Prof. Dr. Teresa WAGNER, Univ. Prof. Dr. E. KUBISTA

mit dem Team der Beratungsstelle für familiären Brustkrebs: R. Kroiss, V. Korn, D. Bikas, D. Muhr, C. Fürhauser, E. Fleischmann, M. Hareter, P. Kofler, H. Trittmittel, B. Szabo

Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie - Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien

Tel.: +43-1-40400-7829 (Fr. Szabo), -2801 oder -2881 (Sekretariat)

FAX (Fr. Szabo, Labor 5Q): +43-1-40400-7842

FAX (Sekretariat): +43-1-4066749

Email: [Teresa.Wagner@akh-wien.ac.at](mailto:Teresa.Wagner@akh-wien.ac.at)



## **Beratungsstellen für familiären Brustkrebs in Österreich**

### **Burgenland:**

Dr. E. Klug, KH Oberwart, Tel. 03352/400-0

### **Kärnten:**

Prim. Dr. W. Döllner, LKH Wolfsberg, Tel. 04352/533-0

OA Dr. E. Melbinger, LKH Wolfsberg, Tel. 04352/533-0

Dr. E. Ropp, FA für Gynäkologie, Klagenfurt, Tel. 0463/54518

OA Dr. E. P. Forsthuber, Dr. S. Sussitz, LKH Klagenfurt, Tel. 0463/538-0

### **Niederösterreich:**

OA Dr. M. Bachner, LKH St. Pölten, Tel. 02742/300-0

### **Oberösterreich:**

OA Dr. C. Tausch, Dr. C. Mauritz, KH der Barmherzigen Schwestern Linz, Tel. 0732/7677-0

OA Dr. G. Wahl, AKH Linz, Tel. 0732/7806-0

Prim. Dr. R. Leikermoser, Dr. D. Krichbaumer, KH der Elisabethinen Linz, Tel. 0732/7676-0

OA Dr. C. Baldinger, Dr. I. Stadlhuber, KH Wels, Tel. 07242/415-0

Dr. A. Meixner, LKH Freistadt, Tel. 07942/700-0

### **Salzburg:**

OA Dr. B. Mlineritsch, Dr. P. Mayer, LKH Salzburg, Tel. 0662/4482-0

Prim. Dr. C. Menzel, Dr. G. Sinzinger, LKH Salzburg, Tel. 0662/4482-0

Prim. Dr. W. Zeilmann, Dr. S. Schäfer, Kardinal Schwarzenberg'sches KH, Schwarzach i. P.,  
Tel. 06415/7101-0

### **Steiermark:**

Univ. Prof. Dr. E. Petru, Dr. M. Bauer, LKH Graz, Tel. 0316/385-0

Prim. Dr. P. Steindorfer, Dr. P. Konstantiniuk, LKH Graz, Tel. 0316/385-0

Dr. F. Peintinger, LKH Leoben, Tel. 03842/401-0

### **Tirol:**

Dr. G. Windbichler, LKH Innsbruck, Tel. 0512/504-0

Dr. C. Smekal-Schindelwig, LKH Innsbruck, Tel. 0512/504-0

Prim. Dr. J. Wiegele, BKH Kufstein, Tel. 05372/6966-0

OA Dr. A. Bachmann, BKH Hall in Tirol, Tel. 05223/502-0

### **Vorarlberg:**

Prim. Dr. H. Concin, Dr. M. Rohde, LKH Bregenz, Tel. 05574/401-0

OA Dr. A. Haid, OA Dr. A. Lang, LKH Feldkirch, Tel. 05522/303-0

### **Wien:**

Univ. Prof. Dr. E. Kubista, Univ. Prof. Dr. T. Wagner, Dr. R. Kroiss, Dr. D. Bikas, Mag. V.  
Korn, AKH Wien, Spezielle Gynäkologie, Tel. 01/40400-2801 oder -2881