

K. Kast¹, S. Müller¹, W. Distler¹

Tumorrisikosprechstunde für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom*

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Zusammenfassung:

Die Deutsche Krebshilfe unterstützt seit mehreren Jahren im Rahmen eines überregionalen Schwerpunktprogrammes 12 Universitätskliniken bei der Einrichtung von Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Unter Studienbedingungen wird Risikopatientinnen in diesen Zentren eine Genuntersuchung und die Teilnahme an einem intensivierten Vorsorgeprogramm ermöglicht. Die Tumorrisikosprechstunde, die interdisziplinär

von Frauenärzten, Humangenetikern, Psychoonkologen und Molekulargenetikern durchgeführt wird, nimmt in dem Projekt eine zentrale Stellung ein und soll insbesondere vorgestellt werden.

Schlüsselwörter: Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom, BRCA1, BRCA2, Tumorrisikosprechstunde

* Teilweise vorgetragen auf der Frühjahrstagung der Sächsischen Gesellschaft für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, 12.05.2001, Dresden

Einleitung

Etwa 44 000 Frauen erkranken pro Jahr in Deutschland neu an einem Mammakarzinom; das Ovarialkarzinom ist mit jährlich ungefähr 7 900 Betroffenen deutlich seltener. In 5 bis 10 % der Fälle sind die genannten Erkrankungen auf genetische Ursachen zurückzuführen. Das entspricht jährlich etwa 2 200 Frauen, die von einem hereditären Mammakarzinom und 450 Frauen, die von einem hereditären Ovarialkarzinom betroffen sind.

Man kennt bereits mehrere Gene, die für das hereditäre Mammakarzinom verantwortlich sind. Die wichtigsten sind die Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2, die auf den Chromosomen 17 und 13 lokalisiert sind (Ford et al. 1998). 50 % aller erblichen Brustkrebsfälle basieren auf Mutationen in diesen beiden Genen (Abb. 1).

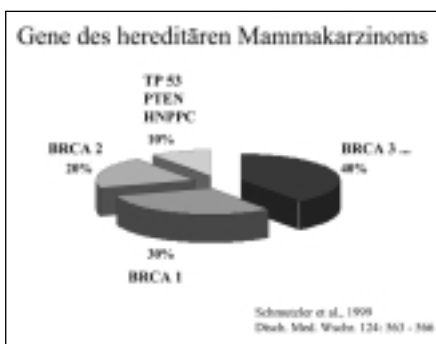


Abb. 1

Andere Gene sind noch unbekannt oder weitaus seltener und spielen deshalb eine untergeordnete Rolle wie zum Beispiel

das TP53-Gen (Li-Fraumeni-Syndrom) oder die HNPCC-Gene (erbliches Kolonkarzinom ohne Polyposis). Es gibt Hinweise auf das Bestehen von noch mindestens einem weiteren wichtigen Brustkrebsgen, dem BRCA3, welches für den größten Teil der BRCA1/2-negativen Hochrisikofamilien Bedeutung haben soll (Serova et al. 1996, Seitz et al. 1997).

Im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde wird Hochrisikopatientinnen die molekulargenetische Untersuchung auf Mutationen in den beiden Brustkrebsgenen BRCA1 und BRCA2 angeboten.

Krankheitsbild des hereditären Mammakarzinoms

Trägerinnen einer Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen haben eine lebenslange Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom von 70 bis 85 %. Daneben gehen Mutationen in BRCA1 mit einer 44%-igen Wahrscheinlichkeit an einem Ovarialkarzinom zu erkranken einher; im Zusammenhang mit BRCA2 liegt das lebenslange Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom mit 17 % deutlich niedriger (Easton et al. 1993, Ford et al. 1998).

Es hat sich weiter gezeigt, dass bei 40 bis 60 % der Trägerinnen einer Mutation im BRCA1-Gen ein Zweitkarzinom der Mamma oder des Ovars auftritt. Kontralaterale Mammakarzinome entwickeln 25 % der BRCA1-Mutationsträgerinnen in den ersten fünf Jahren nach Auftreten des Primärkarzinoms; zudem erkranken 50 % der Anlageträgerinnen vor dem 50. Lebensjahr an einem Mammakarzinom (Verhoog et al. 1998).

Brustkrebskonsortium der Deutschen Krebshilfe

Vor diesem Hintergrund fördert die Deutsche Krebshilfe seit 1996 im Rahmen eines Schwerpunktprogrammes die Etablierung von Zentren zur Betreuung und Beratung von Patientinnen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs an 12 Universitätskliniken; das Zentrum Dresden wird seit 1999 unterstützt. In der Zwischenzeit haben sich alle Zentren zu einem Deutschen Brustkrebskonsortium zusammengeschlossen.

Zwei Hauptaufgaben hat sich dieses Konsortium gestellt: Zum einen die Förderung der Genforschung mit der Entwicklung neuer Therapieansätze und zum anderen die Verbesserung der klinischen Versorgung der betroffenen Familien. Die Umsetzung der zweiten Aufgabe wird durch das Konzept der Tumorrisikosprechstunde angestrebt.

Einschlusskriterien für das Schwerpunktprogramm

Im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde werden zunächst die Risikopatientinnen anhand bestimmter Einschlusskriterien definiert (Tab. 1). Die Einschlusskriterien sind erfüllt, wenn in einer Familie mindestens zwei Frauen an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind, davon mindestens eine vor der Menopause. Die Altersgrenze entfällt bei drei oder mehr Erkrankten. Auch sehr jung erkrankte Frauen mit Mammakarzinom vor dem 35. Lebensjahr oder Ovarialkarzinom vor dem 40. Lebensjahr erfüllen die Kriterien. Dazu kommen Frauen mit Doppelkarzinomen vor dem 40. Lebensjahr. Familien mit

Tabelle 1

Einschlusskriterien

- Familien mit mindestens zwei Erkrankten an Mamma- oder Ovarialkarzinom, davon eine unter 50 Jahren. Die Altersgrenze entfällt bei Familien mit drei oder mehr Erkrankten.
- Familien mit mindestens einer Erkrankten mit zwei Karzinomen vor dem 40. Lebensjahr:
 - bilaterales Mammakarzinom
 - Mamma- und Ovarialkarzinom
- Familien mit mindestens einer jungen Erkrankten:
 - Mammakarzinom vor dem 35. Lebensjahr
 - Ovarialkarzinom vor dem 40. Lebensjahr
- Familien mit einem männlichen Erkrankten an Mammakarzinom

Voraussetzungen für die Molekulargenetische Untersuchung

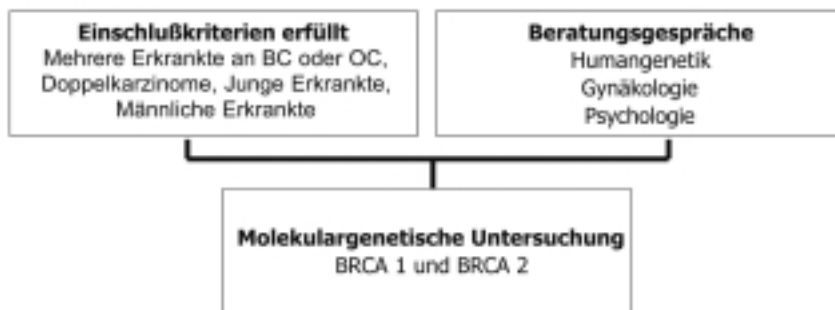


Abb. 2

einem männlichen Brustkrebskranken sind ebenfalls mit eingeschlossen, denn Männer haben bei einer Mutation im BRCA2-Gen ein 6%-iges lebenslanges Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom.

Voraussetzungen für die Genuntersuchung

Die Erfüllung der genannten Einschlusskriterien ist die erste Voraussetzung für die Analyse der Gene BRCA1 und

BRCA2, als zweite Voraussetzung gelten die Beratungsgespräche mit je einem Kliniker, Humangenetiker und Psychologen (Abb. 2). Auf diese Gespräche wird besonderer Wert gelegt, da sichergestellt sein soll, dass die Testwilligen wirklich wissen, welchen Umfang die genetischen Untersuchungen haben, welche Aussagen sich davon ableiten lassen und welche Probleme für den Beruf, die Lebensplanung und die Familie durch eine Testung entstehen könnten.

Tumorrisikosprechstunde

In der klinischen Beratung durch den Frauenarzt, die in allen Zentren im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde stattfindet, werden mögliche Früherkennungsmaßnahmen und Therapiemöglichkeiten des Mamma- und Ovarialkarzinoms besprochen. Es geht aber auch um prophylaktische Maßnahmen, wie die Mastektomie und/oder Ovariectomie, die medikamentöse Prävention sowie die Hormonzufuhr durch orale Kontrazeption und Hormonersatztherapie.

Intensiviertes Vorsorgeprogramm

Risikopatientinnen mit Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen oder mit unklarem Mutationsstatus können an den Kliniken des Konsortiums im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde am intensivierten Vorsorgeprogramm teilnehmen; hierzu sind konsortiumsweit einheitliche Empfehlungen erarbeitet worden (Tab. 2 – siehe Seite 158).

Empfohlen wird die monatliche Selbstuntersuchung der Brust und die Palpation und Sonographie der Mammæ und des inneren Genitale durch den Frauenarzt in halbjährlichem Abstand. Ebenfalls in halbjährlichem Abstand sollte der Tumormarker CA 12-5 kontrolliert werden. Untersuchungen, die in jährlichem Abstand stattfinden sollen, sind ab dem 25. Lebensjahr das Mamma-MRT und ab dem 30. Lebensjahr die Mammografie. Da dieses Vorsorgeprogramm unter Studienbedingungen durchgeführt wird, bietet sich hier die Chance, die einzelnen Screeningmethoden auf längere Sicht bezüglich ihrer Effektivität an einem Hochrisikokollektiv zu evaluieren. Es ist zu erwarten, dass die Empfehlungen in Zukunft Veränderungen erfahren werden, um sie den jeweils aktuellsten Studienergebnissen anzupassen.

Abbildung 3 (siehe Seite 158) zeigt die Stammbaumanalyse einer Hochrisikofamilie, aus der eine 28-jährige gesunde Frau in unsere Sprechstunde kam. Die Mutter dieser Ratsuchenden erkrankte an einem rechtsseitigem Mammakarzinom im 31.

Tabelle 2

Intensiviertes Vorsorgeprogramm

- Regelmäßige monatliche Selbstuntersuchung der Brust nach ärztlicher Einweisung
- Untersuchungen im 1/2 jährlichem Abstand
 - Tastuntersuchung von Brust und Eierstöcken durch den Frauenarzt
 - Ultraschalluntersuchung von Brust (mind. 7,5 Hz) und Eierstöcken (transvaginal)
 - Bestimmung des Tumormarkers CA 12-5
- Untersuchungen im jährlichen Abstand
 - Kernspintomogramm (MR) der Brust vom 25. Bis 65. Lebensjahr
 - Mammographie ab dem 30. Lebensjahr

Stammbaum Studiennummer KLD 042

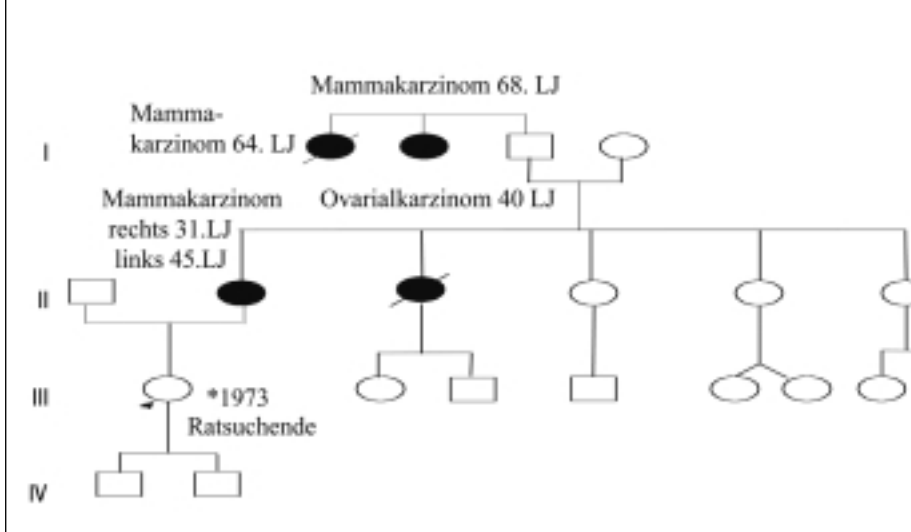


Abb. 3

und an einem linksseitigem im 45. Lebensjahr. Eine Tante ist 40-jährig an einem Ovarialkarzinom verstorben. Bei zwei Großtanten väterlicherseits wurde im höheren Alter ebenfalls ein Mammakarzinom diagnostiziert.

Die Mutationsanalyse ergab, sowohl für die erkrankte Mutter, als auch die junge Ratsuchende das Vorliegen einer Mutation im BRCA1-Gen. Auf die Frage der Ratsuchenden nach den Möglichkeiten, sich vor dem hohen Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko zu schützen, wurde

zunächst das intensivierte Vorsorgeprogramm genannt und sodann auf prophylaktische Maßnahmen zur Primärprävention hingewiesen (Abb. 4).

Prophylaktische Maßnahmen

Dabei kam auch die prophylaktische Mastektomie zur Sprache, womit das Risiko für ein Mammakarzinom um 94 % gesenkt werden kann (Verhoog et al. 1998). Auch die prophylaktische Ovariectomie reduziert das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken um etwa 97 %, zudem wird gleichzeitig das Mamma-

karzinomrisiko um 50 % gesenkt (Brinton et al. 1988, Rebbeck et al. 1999). Schließlich besteht auch die Möglichkeit der medikamentösen Prophylaxe auf hormoneller bzw. antihormoneller Basis. Tamoxifen, GnRH-Analoga und Raloxifen werden jedoch mangels gesicherter Datenlage noch nicht generell zur Prävention empfohlen (Stat. Bite 1998, Powles et al. 1998, Veronesi et al. 1998). Anders ist es mit den oralen hormonalen Kontrazeptiva, von denen seit längerer Zeit bekannt ist, dass sie das Ovarialkarzinomrisiko um bis zu 60 % senken (Narod et al. 1998). Hochrisikopatientinnen werden deshalb zur Einnahme einer Antibabypille ermutigt.

Obwohl die erste Reaktion unserer Patientin der Wunsch nach größtmöglicher Sicherheit war, nahm sie nach Abwägen des Für und Wider von operativen und medikamentösen Maßnahmen Abstand und entschied sich zunächst zur Teilnahme am intensivierten Vorsorgeprogramm.

Bei der ersten Vorsorgeuntersuchung im Oktober 2000 fanden sich bei der klinischen Untersuchung und im Rahmen der bildgebenden Diagnostik nur unauffällige Befunde; jedoch lag der Tumormarker CA12-5 erhöht vor. Nachfolgende Kontrollen des CA 12-5 zeigten eine leicht ansteigende Tendenz, wobei im Dezember 2000 ein MRT der Ovarien unauffällig war. Im Januar 2001 fiel erstmalig sonographisch eine kleine Ovarialzyste mit soliden Anteilen auf, so dass die operative Abklärung erfolgen musste. Intraoperativ wurde ein muzinöses Kystadenom diagnostiziert; auf ausdrücklichem Wunsch der Patientin wurden jedoch in derselben Operation bei abgeschlossenem Kinderwunsch beide Ovarien und der Uterus prophylaktisch entfernt.

Wie sich eine Hormonersatztherapie bei der Patientin gestalten wird, ist derzeit noch offen. Bezüglich einer Hormonersatztherapie gibt es zur Zeit noch keine einheitlichen Empfehlungen des Konsortiums. Die Möglichkeit der prophylakti-

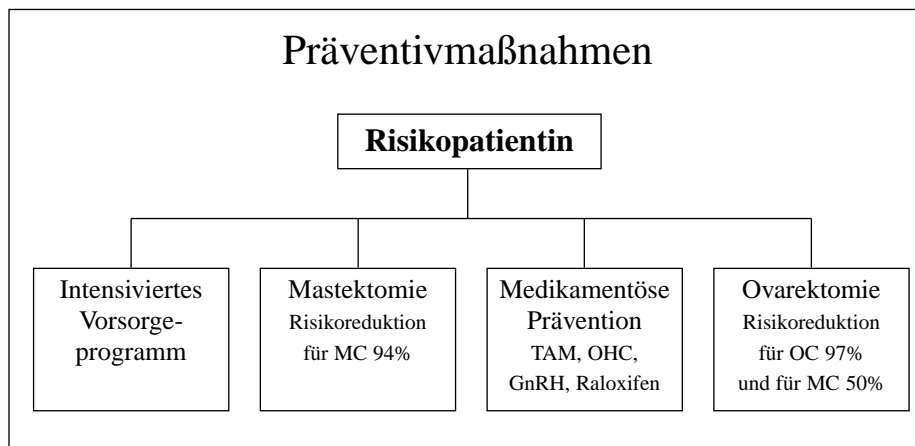


Abb. 4

schon Mastektomie beiderseits stellt für die junge Frau durchaus eine weitere Option dar; sie wird zunächst jedoch weiter am intensivierten Vorsorgeprogramm teilnehmen.

Die Kasuistik soll verdeutlichen, wie komplex sich die gesamte Problematik für eine Hochrisikopatientin darstellen

kann. Die Deutsche Krebshilfe und das Deutsche Brustkrebskonsortium empfehlen daher, die Genuntersuchungen und Beratungen nur im interdisziplinären Rahmen unter Studienbedingungen durchführen zu lassen. Dies erscheint um so wichtiger, da die Kenntnisse bezüglich des genetisch bedingten Mammakarzi-

noms noch ungenügend sind und die Hochrisikopatientin nicht ohne langfristige ärztliche und psychologische Betreuung bleiben darf.

Informationen zum familiären Mamma- und Ovarialkarzinom und zu Ansprechpartnern des Deutschen Brustkrebskonsortiums sind über die Internetseite der Deutschen Krebshilfe – www.krebshilfe.de – zu beziehen; die diesbezügliche Tumorrisikosprechstunde an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden ist über das Studiensekretariat Tel. (03 51) 4 58 28 64 erreichbar.

Literatur beim Verfasser

Anschrift der Verfasser:
Dr. med. Karin Kast
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden