

Empirische Mutationsraten und phänotypisches Erscheinungsbild BRCA assoziierter Karzinome

Schmutzler RK¹, Rhiem K¹, Kiechle M², Meindl A², Zaino M³, Engel C³, Löffler M³,
für das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

¹Frauenklinik, Universität zu Köln, Deutschland

²Frauenklinik rechts der Isar, TU-München, Deutschland

³Institut für Medizinische Informatik, Statistik, und Epidemiologie, Universität Leipzig, Deutschland

Einleitung und Fragestellung: Rund 5% aller Mamma- und Ovarialkarzinome (MaCa, OvCa) sind durch Mutationen in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2 bedingt. Risikofamilien werden durch eine Stammbaumanalyse identifiziert. Die genetische Testung wird bei Vorliegen normativ festgelegter Einschlusskriterien (EK) angeboten. Sie dient der Risikokonzretisierung und ist Basis für das Angebot eines strukturierten Präventionskonzeptes. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Bestimmung des positiven prädiktiven Wertes (PPV) der Risikofeststellung für das Auffinden einer Mutation und die Identifikation klinischer Charakteristika von BRCA-assoziierten Tumoren.

Material und Methoden: Zur standardisierten Datenerfassung wurde ein EDV-basiertes Dokumentationssystem am IMISE Leipzig erstellt und für alle Zentren verbindlich eingeführt. Es umfasst Daten zur Familienstruktur, Gendiagnostik, Eigen- und Familienanamnese, Tumorstadium und – histologie, präventiver Maßnahmen und Verlaufsuntersuchungen.

Ergebnisse: Bisher wurden 3042 Familien auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 untersucht. In 798 Familien wurden 287 distinkte pathogene Mutationen identifiziert. Der PPV für den Mutationsnachweis bei Vorliegen der EK betrug somit 26%. Des Weiteren konnte eine Risikostratifizierung nach Erkrankungsalter, Art des Tumors und Anzahl der Erkrankten durchgeführt werden. Insgesamt wurden 1653 BRCA1 und 901 BRCA2-assoziierte MaCa dokumentiert. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 42 und 46 Jahren. Wie erwartet weisen BRCA1 assoziierte MaCa einen spezifischen histologischen Phänotyp auf, während sich BRCA2 assoziierte MaCa nicht von den sporadischen Tumoren unterscheiden. Bei den erfassten 423 BRCA1 assoziierten und 82 BRCA2 assoziierten OvCa liegt das mediane Erkrankungsalter bei 50 und 56 Jahren. Die Tumorhistologie unterscheidet sich nicht von den sporadischen OvCa. Untersuchungen zur intensivierten Früherkennung belegen den Nachweis früher Tumorstadien für das MaCa während das OvCa Screening auf Grund der niedrigen Inzidenz in jungen Jahren ineffizient ist. Erste Auswertungen zum Krankheitsverlaufes deuten auf eine ungünstigere Prognose der BRCA assoziierten MaCa hin. Eine Überlebenszeitanalyse ist auf Grund des großen Datensatzes jetzt möglich geworden.

Diskussion: Der PPV liegt mit 26% doppelt so hoch wie der PPV des größten kommerziellen Anbieters Myriad Genetics. Durch die Bestimmung des Mutationsspektrums in Deutschland kann zukünftig ein kosteneffizientes Präscreening angeboten werden. Die Erfassung der Mutationsraten in Abhängigkeit von spezifischen Risikokonstellationen erlaubt eine konkretere Vorhersage der Mutationswahrscheinlichkeit. Das mittlere Erkrankungsalter für MaCa und OvCa hat unmittelbare klinische Relevanz für die Wahl des optimalen Zeitpunktes der prophylaktischen Operation. Der Qualitätsindikator „frühes Tumorstadium“ deutet auf eine Effizienz der Früherkennung des MaCa hin, der durch Überlebenszeitanalysen bewiesen werden muss.