



Familiärer Brustkrebs – empirische Erkrankungsrisiken und Risikoberechnungsmodelle

Einleitung

Frauen mit pathogenen Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Lebenszeitrisko an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. Diese erbliche Krebsdisposition ist durch eine unvollständige Penetranz gekennzeichnet, d. h. nicht alle Anlageträgerinnen werden im Laufe ihres Lebens tatsächlich erkranken. Darüber hinaus ist das Erkrankungsalter interindividuell sehr variabel, sogar innerhalb der Mitglieder derselben Familie. In Familien mit *BRCA1/2*-Mutationen findet man überzufällig viele Fälle von Erkrankten und/oder einzelne Fälle mit besonders frühem Erkrankungsalter. Jedoch kann nicht in allen Familien mit derartigen Erkrankungsmustern eine ursächliche Veränderung in *BRCA1* oder *BRCA2* identifiziert werden. Dennoch kann auch für Mitglieder aus solchen *BRCA1/2*-negativen Familien ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bestehen.

Das individuelle altersabhängige Risiko sollte möglichst präzise bekannt sein, damit im Rahmen der humangenetischen und klinischen Beratung eine Entscheidung für geeignete Präventionsmaßnahmen besprochen werden kann. Strategien zur klinischen Betreuung beinhalten derzeit regelmäßige multimodal bildgebende Früherkennungsmaßnahmen oder die prophylaktische Mastektomie und Oophorektomie [1].

Seit der Entdeckung der ursächlichen Gene *BRCA1* und *BRCA2* in der Mitte der 1990er-Jahre wurden die Erkrankungsrisiken für Anlageträgerinnen in zahlreichen Studien untersucht. Die Ergebnisse

dieser Studien sind derzeit eine wichtige Basis für die Risikokommunikation und individuelle Entscheidungsfindung. Darüber hinaus entstand in den vergangenen Jahren eine Reihe von Modellen (siehe **Tab. 1**), die auf der Basis der Familienanamnese, bisheriger genetischer Testresultate und auch nicht genetischer Risikofaktoren eine individuelle Berechnung des zu erwartenden Erkrankungsrisikos ermöglichen. Diese Modelle sind insbesondere hilfreich für die klinische Entscheidungsfindung in solchen Familien, in denen trotz einer auffälligen Familienanamnese keine ursächliche Genveränderung identifiziert werden kann.

In diesem Artikel geben wir einen Überblick über die derzeitige epidemiologische Studienlage zu empirischen Erkrankungsrisiken bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs. Des Weiteren stellen wir Berechnungsmodelle vor, die derzeit in der klinischen Praxis zur individuellen Risikoschätzung benutzt werden. Neben *BRCA1* und *BRCA2* gibt es eine Reihe von weiteren Genen, deren Mutation zu einer Erhöhung des Krebsrisikos führt. Da entsprechende Risikodaten derzeit jedoch vergleichsweise limitiert sind, wird auf diese Gene im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Empirische Erkrankungsrisiken für *BRCA1/2*-Anlageträgerinnen

Seit Langem ist bekannt, dass das individuelle Erkrankungsrisiko bei *BRCA1/2*-Anlageträgerinnen sowohl von der Familienanamnese als auch der Art der zugrunde liegenden Genveränderung abhängt [2, 3]. Ältere epidemiologische Studien nen-

nen Lebenszeitriskos für Brustkrebs von bis zu 87 % bei *BRCA1/2*-Anlageträgerinnen sowie für Eierstockkrebs von 64 % für *BRCA1*- und 27 % bei *BRCA2*-Anlageträgerinnen [4–6]. Diese Risiken wurden jedoch auf der Basis selektierter Familien mit einer hohen Zahl von betroffenen Familienmitgliedern ermittelt und tendieren daher zu einer Überschätzung der Erkrankungsrisiken für Anlageträgerinnen aus Familien mit einer weniger auffälligen Familienanamnese. Andere Studien, die auf weniger strikt selektierten Familien beruhen, zeigen niedrigere Erkrankungsrisiken. Betrachtet man alle vorliegenden Studien, so ergibt sich für Brustkrebs ein Lebenszeitrisko von 40–87 % bei *BRCA1*-Anlageträgerinnen und 18–88 % bei *BRCA2*-Anlageträgerinnen. Für das Ovarialkarzinom ergeben sich Erkrankungsrisiken von 22–65 % (*BRCA1*) und 10–35 % (*BRCA2*). Es muss an dieser Stelle betont werden, dass die genannten Studien hinsichtlich ihrer Fallzahl, der Art der Selektion (populationsbasiert versus Hochrisikofamilien) als auch der Art der statistischen Methodik zur Risikoschätzung eine starke Heterogenität aufweisen. Dementsprechend variabel sind die bislang berichteten Erkrankungsrisiken.

Um für die praktische humangenetische und klinische Beratung umfassende Risikoziffern für *BRCA*-Anlageträgerinnen bereitzustellen, haben Chen and Parmigiani eine Metaanalyse verschiedener Studien durchgeführt, wobei nur Studien mit passendem Design und geeigneter Methodik berücksichtigt wurden [7]. Die Autoren geben ein mittleres kumulatives Brustkrebsrisiko von 57 % für *BRCA1*- und 49 % für *BRCA2*-Anlageträgerinnen

Tab. 1 Häufig genutzte Risikoberechnungsmodelle

Modell	Art des Risikos		im Modell berücksichtigte Risikofaktoren				Weblink	
	Restlebenszeitrisiko	BRCA-Mutati-onsträgerrisiko	genetisch	nicht genetisch	Tumor-pathologie	BRCA1/2-Status		assoziierte Tumoren
Gail	BC	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	http://www.cancer.gov/bcrisk-tool/
eCLAUS	BC	Ja	1 Gen	Nein	Nein	Nein	Nein	http://www.cyrillicsoftware.com/
BRCAPRO	BC, OC	Ja	BRCA1/2	Nein	Ja	Ja	Ja	http://bcf.dfci.harvard.edu/bayesmendel/brcapro.php
IBIS	BC, OC	Ja	BRCA1/2 + ein moderat penetrantes Gen	Ja	Nein	Ja	Ja	http://www.ems-trials.org/riskevaluator/
BOADICEA	BC, OC	Ja	BRCA1/2 + polygene Komponente	Nein	Ja	Ja	Ja	http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/boadicea-web-application/

BC Brustkrebs, OC Eierstockkrebs

Tab. 2 Kumulative Erkrankungsrisiken [7, 17]

	BRCA1 % (95 % KI)	BRCA2 % (95 % KI)
Brustkrebs (bis zum 70. Lebensjahr)	57 (47–66)	49 (40–57)
Eierstockkrebs (bis zum 70. Lebensjahr)	40 (35–46)	18 (13–23)
Kontralateraler Brustkrebs (bis 10 Jahre nach Ersterkrankung)	27 (21–33)	19 (15–23)

KI Konfidenzintervall

Tab. 3 Kumulative 10-Jahres-Erkrankungsrisiken für Brust- und Eierstockkrebs für aktuell nicht erkrankte BRCA-Anlageträgerinnen (adaptiert nach [7])

Aktuelles Alter	Brustkrebs % (95 % KI)		Eierstockkrebs % (95 % KI)	
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2
20	1,8 (1,4–2,2)	1 (0,78–1,4)	1 (0,68–1,8)	0,19 (0,09–0,47)
30	10 (8,2–13)	6,6 (5,1–8,6)	2,2 (1,6–3,4)	0,52 (0,28–1)
40	20 (16–25)	15 (12–19)	6,7 (5,2–8,9)	1,9 (1,2–3,2)
50	22 (18–27)	18 (15–22)	15 (12–17)	5,2 (3,7–7,2)
60	19 (15–24)	17 (14–20)	22 (20–23)	9,8 (7,8–11)

im Alter von 70 Jahren an (■ Tab. 2). Das entsprechende Risiko für Eierstockkrebs beträgt 40 % bei BRCA1- und 18 % bei BRCA2-Anlageträgerinnen.

Lebenszeitriskien sind ein geeignetes Maß, um Risiken für bestimmte Populationen zu beschreiben und zu vergleichen. Für die individuelle Beratung und Risikokommunikation sind sie jedoch ungeeignet. Besser anwendbar für diese spezielle Situation ist die Kommunikation von Risiken, die einen für die Ratsuchende überschaubaren zukünftigen Zeitraum (z. B. 10 Jahre) umfassen, ausgehend von ihrem aktuellen Alter und der Tatsache, dass sie

bislang nicht erkrankt ist. Entsprechend finden sich in der Metaanalyse von Chen and Parmigiani tabellierte Angaben zu den verbleibenden Erkrankungsrisiken.

■ Tab. 3 zeigt beispielhaft die 10-Jahres-Erkrankungsrisiken für Brust- und Eierstockkrebs für eine bislang gesunde Ratsuchende, abhängig von ihrem aktuellen Alter.

BRCA1/2-Anlageträgerinnen haben auch ein deutlich erhöhtes Risiko, nach einer einseitigen Brustkrebserkrankung zu einem späteren Zeitpunkt ein kontralaterales Mammakarzinom zu entwickeln. Es gibt derzeit eine Reihe von zumeist ret-

rospektiven Studien, in denen das kontralaterale Brustkrebsrisiko untersucht wurde [8–16]. In einer kürzlich hierzu durchgeführten Metaanalyse werden kontralaterale Brustkrebsrisiken von 15 % bei BRCA1- und 9 % bei BRCA2-Anlageträgerinnen 5 Jahre nach der Ersterkrankung angegeben [17]. Die 10-Jahres-Risiken (■ Tab. 2) sind deutlich höher mit 27 % (BRCA1) und 19 % (BRCA2). In einer retrospektiven Analyse des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs konnte zudem gezeigt werden, dass das kontralaterale Brustkrebsrisiko steigt, je jünger die Patientin erstmalig an Brustkrebs erkrankt ist [8, 13].

Die meisten der genannten Studien sind retrospektiver Natur und erfordern komplexe statistische Methoden, um für die nicht zufällige Auswahl der Studienpopulationen zu adjustieren. Das diesen Studien inhärente Problem der Erfassungsverzerrung (engl. ascertainment bias) kann in prospektiven Studien weitgehend vermieden werden. Prospektive Studien sind jedoch bislang nur vergleichsweise selten durchgeführt worden und sind zudem begrenzt hinsichtlich der Fallzahl und Beobachtungszeiten. Kürzlich wurde eine größere prospektive Analyse von 1887 BRCA1/2-Anlageträgerinnen aus der EMBRACE-Kohorte publiziert [18]. In dieser Studie wird das mittlere kumulative Erkrankungsrisiko bei BRCA1-Anlageträgerinnen bis zum Alter von 70 Jahren mit 60 % für Brustkrebs und 59 % für Eierstockkrebs angegeben. Bei BRCA2-Anlageträgerinnen werden die entsprechenden Risiken mit

55 % (Brustkrebs) und 17 % (Eierstockkrebs) beziffert.

Es gibt zunehmende Hinweise, dass das erhöhte Erkrankungsrisiko von *BRCA1/2*-Anlageträgerinnen durch weitere genetische und auch nicht genetische Risikofaktoren (z. B. hormonelle Faktoren, Ernährung) modifiziert werden kann. In den vergangenen Jahren hat das internationale „Consortium of Investigators of Modifiers“ of *BRCA1/2* (CIMBA) eine Vielzahl von Einzelnukleotidvarianten (single nucleotide polymorphisms, SNPs) identifiziert, die eine Assoziation zum Brustkrebsrisiko aufweisen [19]. Obwohl die Effektstärke jeder einzelnen Variante vergleichsweise klein ist, haben Kombinationen von Risikovarianten möglicherweise einen relevanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko und daher eine entsprechende Bedeutung für die klinische Entscheidungsfindung [20]. Erste Ergebnisse der prospektiven EMBRACE-Studie weisen darauf hin, dass das individuelle Profil dieser Niedrigrisikovarianten eine klinisch relevante Risikostratifizierung erlaubt [18].

Im Hinblick auf nicht genetische Risikofaktoren wird für eine Reihe von Expositionen und Lebensstilfaktoren ein risikomodifizierender Einfluss bei *BRCA*-Anlageträgerinnen diskutiert, z. B. für reproduktive Faktoren, Hormoneinnahmen, Tabak- und Alkoholkonsum. Die Datenlage hierzu ist aufgrund zu kleiner Stichprobengrößen der derzeit vorliegenden Studien jedoch sehr begrenzt.

Seit den frühen 1990er-Jahren wurden verschiedene Modelle zur Brustkrebsrisikoberechnung entwickelt und immer wieder verbessert. Die meisten dieser Modelle basieren auf den empirischen Risikoschätzern der bereits genannten klinisch-epidemiologischen Studien. Zusätzlich berücksichtigen sie jedoch den individuellen Erkrankungsstatus und das jeweilige Erkrankungsalter der Ratsuchenden und ihrer Verwandten, die Anzahl und Erbgänge der modellierten Gene sowie andere genetische und nicht genetische Risikofaktoren.

medgen 2015 · 27:217–222 DOI 10.1007/s11825-015-0043-5
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Engel · S. Zachariae · C. Fischer

Familiärer Brustkrebs – empirische Erkrankungsrisiken und Risikoberechnungsmodelle

Zusammenfassung

BRCA1/2-Anlageträgerinnen haben ein stark erhöhtes Risiko an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken. Die individuelle klinische Betreuung erfordert eine genaue Kenntnis der Erkrankungsrisiken. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über die aktuelle Literatur zu empirischen Erkrankungsrisiken, und wir beschreiben Berechnungsmodelle, die derzeit in der klinischen Praxis für die individuelle Risikoeinschätzung genutzt werden.

Die in der Literatur beschriebenen Erkrankungsrisiken zeigen eine große Variabilität zwischen verschiedenen Studien. Das Brustkrebsrisiko beträgt 40–87 % bei *BRCA1*- und 18–88 % bei *BRCA2*-Anlageträgerinnen. Für den Eierstockkrebs werden Risiken von 22–65 % bei *BRCA1*- und 10–35 % bei *BRCA2*-Anlageträgerinnen angegeben. Auch das kumulative Risiko für kontralateralen Brustkrebs 10 Jahre nach der Ersterkrankung ist mit 27 % (*BRCA1*) und 19 % (*BRCA2*) deutlich erhöht. Verschiedene Berechnungsmodelle erlauben

eine individuelle Risikovorhersage, indem zusätzlich die jeweilige Familienanamnese, bekannte Hauptgene und ihr Erbgang sowie andere genetische und epidemiologische Risikofaktoren berücksichtigt werden. Durch nutzerfreundliche Programme können diese Modelle direkt in der humangenetischen und klinischen Beratung angewandt werden. Für die genaue Bestimmung von Erkrankungsrisiken sowie für die Validierung der Risikovorhersagemodelle sind prospektive Kohortenstudien von großer Bedeutung. Um Studien dieser Art zu ermöglichen, sollten Frauen mit erhöhtem Risiko im Rahmen von strukturierter Registerstudien betreut und prospektiv nachverfolgt werden.

Schlüsselwörter

Erblicher Brust- und Eierstockkrebs · Erkrankungsrisiko · Vorhersagemodelle · *BRCA1* · *BRCA2*

Hereditary breast cancer: empirical disease risks and risk calculation programs

Abstract

BRCA1/2 mutation carriers are at a considerably increased risk of developing breast and ovarian cancer. Their individual clinical management requires precise knowledge of the cancer risks. In this report we give an overview of the present literature on empirical cancer risks, and we describe risk prediction models currently being used for individual risk assessment in clinical practice.

Cancer risks show large variability between published studies. For breast cancer, the risks are at 40–87 % in *BRCA1* carriers and 18–88 % in *BRCA2* carriers. Ovarian cancer risks are in the range of 22–65 % in *BRCA1* and 10–35 % in *BRCA2* carriers. Carriers have the high risk of developing contralateral breast cancer risk (10-year risk after first cancer 27 % in *BRCA1* and 19 % in *BRCA2* carriers). Various risk prediction models allow in-

dividualized risk prediction using additional knowledge of family history, mode of inheritance of major genes and other genetic and non-genetic risk factors. User-friendly software tools have been developed to permit the application these models in family counseling units.

Prospective cohort studies are needed to further assess cancer risks and to validate prediction models. To enable such studies, the clinical management of carriers and other at-risk individuals should always be accompanied by standardized scientific documentation.

Keywords

Hereditary breast- and ovarian cancer · Cancer risk · Prediction models · *BRCA1* · *BRCA2*

Berechnungsmodelle für das Brustkrebsrisiko

Risikoberechnungsmodelle für Brust- und Eierstockkrebs wurden entwickelt, um für beliebige Frauen aus der Population individuelle Erkrankungsrisiken

zu berechnen. Sie werden vorwiegend in Spezialambulanzen für familiären Brust- und Eierstockkrebs eingesetzt, also für Frauen, in deren Familien a priori ein hohes Risiko vorliegt. **Tab. 1** zeigt die international am meisten genutzten Risikoberechnungsmodelle.

Beim **Gail** Modell [21] fließen keine Annahmen über den Vererbungsmodus und die genetischen Zusammenhänge ein, und die Familienanamnese wird nur in zusammengefasster Form berücksichtigt. Für eine Frau können die Brustkrebsfälle ihrer erstgradigen Verwandten (Mutter, Schwestern, Töchter), die Anzahl durchgeführter Brustbiopsien, ihr eigenes Alter, ihr Alter bei der ersten Menstruation und bei der Geburt des ersten Kindes berücksichtigt werden. Eierstockkrebs und andere Karzinome der Familie gehen nicht in die Modellierung ein. Das Modell wurde an verschiedene Länder angepasst [22]. Das Programm ist nicht für Trägerinnen einer Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* geeignet.

Alle weiteren hier beschriebenen Modelle sind stammbaumbasiert. Sie nutzen die mendelschen Regeln, altersabhängige Erkrankungs-wahrscheinlichkeiten und Mutationshäufigkeiten für die Hauptgene *BRCA1* und *BRCA2*, Populationsinzidenzen, Ergebnisse aus Analysen der restlichen familiären Häufung von Brustkrebs und Eierstockkrebs sowie epidemiologische Studien über weitere Risikofaktoren. Diese Rechenmodelle sind deshalb auch in der Lage, für gesunde und bereits erkrankte Familienangehörige die Wahrscheinlichkeit für eine Erblichkeit der innerhalb der Familie aufgetretenen Krebserkrankungen anzugeben (Heterozygotenrisiko).

Das **Claus**-Modell [23] modelliert ein autosomal-dominantes Gen mit altersabhängigen Penetranzen und entstand, bevor die Hauptgene entdeckt wurden. Um Eierstockkrebsfälle in der Familie berücksichtigen zu können, wurde das Claus-Modell erweitert [24] und in das kommerzielle Stammbaumzeichenprogramm **CYRILLIC 2.1** integriert.

Das **BRCAPRO**-Modell [25] berücksichtigt *BRCA1/2* und folgende Faktoren: *BRCA1/2*-Analyseergebnis, Tumorpathologie (ER, PR, HER2, CK14 CK5/6), assoziierte Tumoren sowie Oophorektomie und Mastektomie. Die neueste Version enthält verbesserte Schätzer für das kontralaterale Brustkrebsrisiko.

Das **BOADICEA**-Modell [26, 27] berücksichtigt *BRCA1/2* und erklärt die restliche familiäre Häufung von Brustkrebsfällen durch eine polygene Komponente,

in der eine große Anzahl von Niedrigrisikovarianten zusammengefasst ist. Weiterhin können die folgenden Faktoren einbezogen werden: *BRCA1/2*-Analyseergebnis, Tumorpathologie (ER, PR, HER2, CK14 CK5/6) sowie Pankreas- und Prostatakrebs. Mutationshäufigkeiten und Populationsinzidenzen für verschiedene Länder sind einstellbar.

Das **IBIS**-Modell [27] beinhaltet *BRCA1/2* und ein drittes dominantes Gen mit einer hohen Häufigkeit des Risikoallels, aber einer moderaten Penetranz. Das Modell wurde mittels Literaturangaben und der IBIS-Studie entwickelt und bezieht die folgenden Faktoren mit ein: Größe, Gewicht, Alter bei der Menarche, Alter bei der Menopause, Alter beim ersten Kind, eigene benigne Brusterkrankungen, *BRCA1/2*-Analyseergebnis. Risiken können nur für nicht erkrankte Familienmitglieder und gegebenenfalls nicht unter Einbeziehung des gesamten Stammbaums berechnet werden.

Über die genannten Modelle hinaus existieren weitere Prädiktionsmodelle, die hier jedoch nicht weiter betrachtet werden [28]. Die Validierung der Modelle bezüglich der Erkrankungswahrscheinlichkeit verlangt große prospektive Studien. Davon gibt es bisher wenige und es wurden bislang nie alle Modelle miteinander verglichen. In solchen Studien untersucht man, wie gut die nach einem Modell erwartete Anzahl von Fällen (E) mit der tatsächlich beobachteten Anzahl (O) übereinstimmt (Kalibrierung, O/E-Verhältnis) und wie gut Erkrankte und Nichterkrankte voneinander getrennt werden können (Diskriminierung). Letztere wird durch die Fläche unter der sogenannten Receiver-Operating-Charakteristik beschrieben (ROC-AUC). Ab einer AUC von 0,7 und höher werden Verfahren für den Einsatz in der Klinik in Betracht gezogen.

Amir et al. verglichen in einer Studie mit 3150 Frauen die Modelle Gail, Claus, BRCAPRO und IBIS [29]. IBIS zeigte die besten Vorhersageeigenschaften, die anderen Modelle unterschätzten das Brustkrebsrisiko. Die AUC lag zwischen 0,72 und 0,76. Quante et al. verglichen Gail mit IBIS in einer Kohorte von 1857 Frauen mit einem breiten Risikospektrum [30]. Für das 10-Jahres-Brustkrebsrisiko zeigte IBIS eine bessere Kalibrierung und

Diskriminierung, die AUC war für IBIS mit 0,7 höher im Vergleich zu 0,63 für das Gail-Modell. In einer kleinen Studie mit 358 vorwiegend Ashkenazim-Frauen mit hohem Risiko überschätzten IBIS und BOADICEA das Brustkrebsrisiko. BOADICEA (O/E = 0,80; 95 % KI 0,54–0,93) war besser kalibriert als IBIS (O/E = 0,52; 95 % KI 0,32–0,87) [31]. In einer großen australischen Kohorte mit 4176 Frauen europäischer Herkunft wurde BOADICEA validiert und zeigte sowohl eine gute Kalibrierung (O/E = 0,92; 95 % KI 0,76–1,10) als auch eine gute Diskriminierung (AUC 0,7) [21].

Zusammenfassend lässt sich sagen: Nur Gail und IBIS berücksichtigen nicht genetische Risikofaktoren, nur IBIS und BOADICEA beziehen neben *BRCA1/2* noch andere genetische Faktoren in die Modellierung ein. Wichtig ist, dass die Ergebnisse nur in Kenntnis des verwendeten Modells korrekt interpretiert werden können. Zum Beispiel kann bei einem negativen Ergebnis der *BRCA1/2*-Analyse ein ungenaues Modell zu falschen Ergebnissen führen. Weil im BRCAPRO-Modell keine Faktoren außer *BRCA1/2* vorgesehen sind, führen negative Analyseergebnisse zu einer paradoxen Situation: In Familien mit mehreren Fällen von Brust- und Eierstockkrebs wird die familiäre Häufung im Modell als zufällig gewertet und für Familienangehörige vermutlich ein zu niedriges Risiko berechnet. Dieses Modell ist deshalb nach Ausschluss einer pathogenen *BRCA1/2*-Mutation nicht für die Berechnung der lebenslangen Erkrankungsrisiken geeignet.

Das kontralaterale Brustkrebsrisiko kann mit Cyrillic, BOADICEA und BRCAPRO berechnet werden. Es gibt jedoch Zweifel, ob die Risikoberechnungsmodelle für diesen Zweck derzeit gut geeignet sind, da vereinfachend die Unabhängigkeit des ersten und zweiten Brustkrebses angenommen wird. Die neueste Version von BRCAPRO ist hier verbessert worden. Ansonsten gilt die Empfehlung, die empirischen Risiken so lange zu nutzen, bis die Risikoberechnungsmodelle für diesen Zweck kalibriert und validiert sind [8, 13, 32].

Diskussion

Die in epidemiologischen Studien ermittelten altersabhängigen Erkrankungsrisiken für Brustkrebs können zwar direkt für die Beratung von *BRCA*-Mutationsträgerinnen und für Frauen aus der Population verwendet werden, sind aber im Einzelfall möglicherweise zu ungenau. Daher nutzt man Risikoberechnungsmodelle, um ein präziseres Risiko unter Einbeziehung individueller Faktoren als Basis für die Beratung einer Frau und ihre Entscheidung über vorbeugende klinische Maßnahmen zu haben.

In der vorhandenen internationalen Literatur variieren die Brustkrebsrisiken für *BRCA1/2* stark zwischen den verschiedenen Studien. Dies liegt zum Teil an den verschiedenen Studiendesigns und Einschlusskriterien, spiegelt aber auch die Zusammensetzung der Studienpopulation im Hinblick auf zusätzliche genetische und nicht genetische Risikofaktoren wieder. Daher liegt es nahe zu fragen, inwieweit empirische Risiken, die anhand einer Kohorte eines Landes geschätzt worden sind, in anderen Ländern für die Risikovorhersage eingesetzt werden können. Diese Frage der externen Validität gilt ebenso für Risikoberechnungsmodelle, denn diese basieren auf altersabhängigen Erkrankungswahrscheinlichkeiten und Mutationsfrequenzen, die wiederum in populationspezifischen Studien geschätzt wurden. Es scheint daher sinnvoll, empirische Risiken in denjenigen Populationen und unter denselben Bedingungen zu ermitteln, unter denen sie später für die Beratung eingesetzt werden sollen. Idealerweise sollten solche Studien prospektiv sein, da retrospektive Analysen verzerrt sein können. Um Studien dieser Art zu ermöglichen, werden multizentrische Registerstudien mit großen zentralen Datenbanken benötigt, in denen Frauen mit erhöhtem Risiko betreut und prospektiv nachverfolgt werden. In Deutschland hat das Deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, GC-HBOC) ein großes Familienregister mit inzwischen mehr als 20.000 Familien aufgebaut, das eine wichtige Datenbasis für die Schätzung empirischer Risiken für Frauen mit und ohne *BRCA1/2*-Mutationen ist.

rischer Risiken für Frauen mit und ohne *BRCA1/2*-Mutationen ist.

In Gegensatz zu empirischen Krebsrisiken bieten Risikoberechnungsmodelle die Möglichkeit, die Familiengeschichte, bekannte Hauptgene, ihren Erbgang sowie andere genetische und epidemiologische Risikofaktoren für das individuelle Krebsrisiko zu berücksichtigen. Sie können wichtige Werkzeuge sein, um Frauen zu identifizieren, die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben und ihnen maßgeschneiderte Vorsorgeprogramme und passende klinische Optionen anzubieten. Es ist Gegenstand aktueller Forschung, diese Risikoberechnungsmodelle zu verbessern, indem zusätzliche Risikofaktoren wie zum Beispiel Lebensstilfaktoren oder Niedrigrisikovarianten aus genomweiten Assoziationsstudien einbezogen werden. Dazu gehört auch die Kalibrierung der Modellparameter auf die spezielle Zielpopulation. Darüber hinaus sind prospektive vergleichende Studien nötig, um zu evaluieren, ob die individuelle Risikoberechnung für die klinische Nutzung hinreichend gut ist.

Typischerweise wird mit einem Risikoberechnungsmodell anhand eines Grenzwertes festgelegt, wer ein erhöhtes Risiko hat und an einem intensivierten Vorsorgeprogramm teilnehmen kann. Obwohl verschiedene Risikoberechnungsmodelle bereits eine Diskriminierung mit einer AUC > 0,7 aufweisen, müssen anhand konkreter Risikogrenzwerte und des Zielkollektivs die prädiktiven Werte und Konsequenzen der Entscheidung betrachtet und bewertet werden. Wählt man zum Beispiel einen Grenzwert für „erhöhtes Risiko“ von 3 % für das BOADICEA 10-Jahresrisiko und bietet diesen Frauen Vorsorgeprogramm an, dann hätte das Verfahren in der australischen Kohorte [21] folgende prädiktive Eigenschaften: Von den Frauen, die ein erhöhtes Risiko haben, bekämen 5 % (positiver prädiktiver Wert) in den nächsten 10 Jahren Brustkrebs und könnten von der Diagnose in einem frühen Stadium profitieren. Allerdings würden 95 % aller Frauen mit erhöhtem Risiko am intensivierten Vorsorgeprogramm teilnehmen und keinen Brustkrebs bekommen. In der Gruppe ohne erhöhtes Risiko würde 1 % in den nächsten 10 Jah-

ren Brustkrebs bekommen und 99 % nicht (negativer prädiktiver Wert).

Wir empfehlen daher, für den klinischen Einsatz eines solchen Verfahrens die prädiktiven Werte und die Konsequenzen in Betracht zu ziehen. Es ist sicher sinnvoll, die Grenzwerte vom Alter abhängig zu machen. Allerdings ist bisher in den prospektiven Kohorten die Anzahl der beobachteten Brustkrebsfälle noch zu niedrig, um entsprechende Untergruppenanalysen durchführen zu können. Hierzu werden längere Nachbeobachtungszeiten für zukünftige Validierungsstudien benötigt.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. habil. C. Engel
Institut für Medizinische Informatik
Statistik und Epidemiologie (IMISE)
Universität Leipzig
Härtelstraße 16–18, 04107 Leipzig
christoph.engel@imise.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Engel, S. Zachariae und C. Fischer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bick U (2015) Intensified surveillance for early detection of breast cancer in high-risk patients. *Breast Care (Basel)* 10(1):13–20
2. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, Neuhausen S, Tung N, Rosen B, Gronwald J, Ainsworth P, Sweet K, Eisen A, Sun P, Narod SA (2010) Family history of cancer and cancer risks in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *J Natl Cancer Inst* 102(24):1874–1878
3. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, Stratton MR, Easton D (1997) Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the *BRCA2* gene. *Nat Genet* 15(1):103–105
4. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP (1993) Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 52(4):678–701
5. Easton DF, Ford D, Bishop DT (1995) Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1*-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56(1):265–271

6. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M et al (1998) Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62(3):676–689
7. Chen S, Parmigiani G (2007) Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25(11):1329–1333
8. Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M, Ditsch N, Janni W, Mundhenke C, Gollatta M, Varga D, Preisler-Adams S, Heinrich T, Bick U, Gadzicki D, Briest S, Meindl A, Schmutzler RK (2012) The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 14(6):R156
9. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, Domchek S, McLennan J, Eisen A, Foulkes WD, Rosen B, Sun P, Narod SA (2011) Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 104(9):1384–1392
10. van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, Schaapveld M, Mourits MJ, de Vries J, van der Hout AH, Oosterwijk JC (2010) Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat* 124(3):643–651
11. Robson M, Svahn T, McCormick B, Borgen P, Hudis CA, Norton L, Offit K (2005) Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. *Cancer* 103(1):44–51
12. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafarani B, Fabre N, Fourquet A (2005) Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 41(15):2304–2311
13. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, Froster UG, Schlehe B, Bechtold A, Arnold N, Preisler-Adams S, Nestle-Kraemling C, Zaino M, Loeffler M, Kiechle M, Meindl A, Varga D, Schmutzler RK (2009) Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 27(35):5887–5892
14. Evans DG, Moran A, Hartley R, Dawson J, Bulman B, Knox F, Howell A, Lalloo F (2010) Long-term outcomes of breast cancer in women aged 30 years or younger, based on family history, pathology and BRCA1/BRCA2/TP53 status. *Br J Cancer* 102(7):1091–1098
15. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tello L, Xue S, Teraoka S, Bernstein L, Capanu M, Reiner AS, Riedel ER, Thomas DC, Mellemkjaer L, Lynch CF, Boice JD Jr, Anton-Culver H, Bernstein JL (2010) Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 28(14):2404–2410
16. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, Botteri E, Rotmensz N, Sagona A, Farante G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Bonanni B (2009) Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol* 16(12):3380–3387
17. Molina-Montes E, Perez-Nevot B, Pollan M, Sanchez-Cantalejo E, Espin J, Sanchez M (2014) Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 23(6):721–742
18. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Izatt L, Lees RA, Adlard J, Davidson R, Eccles D, Cole T, Cook J, Brewer C, Tischkowitz M, Douglas F, Hodgson S, Walker L, Porteous ME, Morrison PJ, Side LE, Kennedy MJ, Houghton C, Donaldson A, Rogers MT, Dorkins H, Miedzybrodzka Z, Gregory H, Eason J, Barwell J, McCann E, Murray A, Antoniou AC, Easton DF (2013) Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 105(11):812–822
19. Barnes DR, Antoniou AC (2012) Unravelling modifiers of breast and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: update on genetic modifiers. *J Intern Med* 271(4):331–343
20. Antoniou AC, Beesley J, McGuffog L, Sinilnikova OM, Healey S, Neuhausen SL, Ding YC, Rebbeck TR, Weitzel JN, Lynch HT, Isaacs C, Ganz PA, Tomlinson G, Olopade OI, Couch FJ, Wang X, Lindor NM, Pankrat VS, Radice P, Manoukian S, Peissel B, Zaffaroni D, Barile M, Viel A, Allavena A, Dall'Olivo V, Peterlongo P, Szabo CI, Zikan M, Claes K, Poppe B, Foretova L, Mai PL, Greene MH, Rennert G, Lejbkowitz F, Glendon G, Ozcelik H, Andrulis IL, Thomassen M, Gerdes AM, Sunde L, Cruger D, Birk Jensen U, Caligo M, Friedman E, Kaufman B, Laitman Y, Milgrom R, Dubrovsky M, Cohen S, Borg A, Jernstrom H, Lindblom A, Rantala J, Stenmark-Askmal M, Melin B, Nathanson K, Domchek S, Jakubowska A, Lubinski J, Huzarski T, Osorio A, Lasa A, Duran M, Tejada MI, Godino J, Benitez J, Hamann U, Kriege M, Hoogerbrugge N, van der Luijt RB, van Asperen CJ, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, Blok MJ, Aalfs CM, Hogervorst F, Rookus M, Cook M, Oliver C, Frost D, Conroy D, Evans DG, Lalloo F, Pichert G, Davidson R, Cole T, Cook J, Paterson J, Hodgson S, Morrison PJ, Porteous ME, Walker L, Kennedy MJ, Dorkins H, Peock S, Godwin AK, Stoppa-Lyonnet D, de Pauw A et al (2010) Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res* 70(23):9742–9754
21. MacInnis RJ, Bickerstaffe A, Apicella C, Dite GS, Dowty JG, Aujard K, Phillips KA, Weideman P, Lee A, Terry MB, Giles GG, Southey MC, Antoniou AC, Hopper JL (2013) Prospective validation of the breast cancer risk prediction model BOADICEA and a batch-mode version BOADICEACentre. *Br J Cancer* 109(5):1296–1301
22. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ (1989) Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81(24):1879–1886
23. Claus EB, Risch N, Thompson WD (1994) Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 73(3):643–651
24. Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L, Weber B, Moselehi R, Ives E, Lenoir G, Lynch H (1995) Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 64(6):394–398
25. Mazzola E, Chipman J, Cheng SC, Parmigiani G (2014) Recent BRCAPRO upgrades significantly improve calibration. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23(8):1689–1695
26. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC (2014) BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *Br J Cancer* 110(2):535–545
27. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J (2004) A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 23(7):1111–1130
28. Parmigiani G, Chen S, Iversen ES Jr, Friebe TM, Finkelstein DM, Anton-Culver H, Ziogas A, Weber BL, Eisen A, Malone KE, Daling JR, Hsu L, Ostrander EA, Peterson LE, Schildkraut JM, Isaacs C, Corio C, Leondaridis L, Tomlinson G, Amos CI, Strong LC, Berry DA, Weitzel JN, Sand S, Dutton D, Kerber R, Peshkin BN, Euhus DM (2007) Validity of models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. *Ann Intern Med* 147(7):441–450
29. Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C, Wilson M, Howell A (2003) Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet* 40(11):807–814
30. Quante AS, Whittemore AS, Shriver T, Strauch K, Terry MB (2012) Breast cancer risk assessment across the risk continuum: genetic and nongenetic risk factors contributing to differential model performance. *Breast Cancer Res* 14(6):R144
31. Laitman Y, Simeonov M, Keinan-Boker L, Liphshitz I, Friedman E (2013) Breast cancer risk prediction accuracy in Jewish Israeli high-risk women using the BOADICEA and IBIS risk models. *Genet Res (Camb)* 95(6):174–177
32. Rubino C, Arriagada R, Delaloue S, Le MG (2010) Relation of risk of contralateral breast cancer to the interval since the first primary tumour. *Br J Cancer* 102(1):213–219