



Prof. Dr. Rita Schmutzler
Universitätskliniken Köln
Frauenklinik
Schwerpunkt Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Kerpener Str. 34
50931 Köln

Das erbliche+ Mammakarzinom

Zusammenfassung

Fünf bis zehn Prozent aller Mammakarzinome entstehen auf der Grundlage hereditärer Faktoren, darunter die Hälfte durch Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*, die mit einer Erkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs von 60-80% und für Eierstockkrebs von 20-40% einhergehen. Seit der Beschreibung der BRCA-Gene in den 90er Jahren wurden in Deutschland Richtlinien für ein interdisziplinäres Konzept etabliert, um Hochrisikofamilien zu identifizieren und hinsichtlich präventiver Möglichkeiten zu betreuen. Angesichts des hohen Erkrankungsrisikos bei Mutationsträgern wird eine rechtzeitig einsetzende Früherkennung ab dem 25. Lebensjahr mit halbjährlicher Mammasonographie und jährlicher Mammographie und MRT empfohlen sowie eine umfassende Aufklärung über prophylaktische Operationen und medikamentöse Prävention angeboten. Die Entscheidung über prophylaktischen Operationen an Brust und Eierstöcken sollte neben einer individuellen gynäkologischen und genetischen Beratung auch eine psychologische Mitbetreuung beinhalten. In den 12 spezialisierten Zentren in Deutschland wird eine Evaluation der angebotenen präventiven Möglichkeiten sowie die Etablierung und Prüfung spezieller therapeutischer Strategien mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe vorangetrieben. Ein Meilenstein ist die Entdeckung eines ersten molekularen Targets, PARP-Inhibitor, welches gezielt *BRCA*-defiziente Tumorzellen angreift und hervorragend verträglich ist. Die Teilnahme an einer weltweiten Phase II-Studie im metastasierten Stadium wird über die spezialisierten Zentren angeboten. Außerdem wird in begleitenden wissenschaftlichen Untersuchungen an über 4.500 DNA Proben von *BRCA1/2* negativen Hochrisikofamilien nach weiteren prädisponierenden Genen gesucht

Einleitung

Die Hälfte aller auf hereditären Faktoren beruhenden Mammakarzinome können auf Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* zurückgeführt werden. Das lebenslange Erkrankungsrisiko liegt bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen bei 60-80% für das Mammakarzinom, für das assoziierte hereditäre Ovarialkarzinom bei 20-40%. In Deutschland wurde im Rahmen des Verbundprojektes „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe bereits 1996 ein interdisziplinäres Konzept etabliert, das genetische Beratung und Testung mit dem Angebot intensiver Früherkennung, medikamentöser und operativer Prävention im Sinne prophylaktischer Operationen an Brust und Eierstöcken strukturell verbindet.

Genetik des hereditären Mammakarzinoms

In rund 50% aller familiär gehäuft auftretenden Mammakarzinome liegen Mutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* zugrunde. Von den nicht mit *BRCA*-Mutationen assoziierten Fällen treten nur 5-10% im Rahmen anderer seltener Syndrome auf. Bei den übrigen 40-45% geht man von noch nicht identifizierten Brustkrebsgenen aus, deren Suche aktueller Gegenstand genomweiter wissenschaftlicher Untersuchungen ist.

Hochrisikogene, *BRCA1* und *BRCA2*

BRCA1, das auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q21) liegt, interagiert mit einer Reihe von Proteinen, die an der DNA-Reparatur beteiligt sind und ist dadurch für die Integrität des Genoms verantwortlich. *BRCA2* liegt auf dem langen Arm von Chromosom 13 (13q13) und ist ebenfalls an DNA-Reparaturmechanismen beteiligt. Bislang wurden weltweit für *BRCA1* mehr als 2000 verschiedene pathogene Mutationen beschrieben und für *BRCA2* mehr als 1000 pathogene Mutationen. Die Mutationen werden an 50% der Nachkommen vererbt. Zur Tumorentstehung kommt es bei Mutationsträgerinnen erst nach der Inaktivierung des zweiten gesunden, sogenannten Wildtyp-Allels in einer Zelle des betreffenden Organs. Dies geschieht in der Regel erst im Erwachsenenalter im Rahmen eines zufällig auftretenden chromosomalen Umbaus in der Zelle. Da dieses Ereignis nicht bei allen Mutationsträgern auftritt, erkranken nur 80% der Mutationsträgerinnen.

Niedrig Risikogene, e.g. *CHEK2*, *ATM* und *FGFR2*

Neuere Untersuchungen belegen die Existenz weiterer Gene mit geringerem Erkrankungsrisiko. Kürzlich wurde erstmals ein Risikogen, *FGFR2*, über eine genomweite Untersuchung nachgewiesen. Eine Variante des *FGFR2* Gens geht mit einem 1,3fachen Erkrankungsrisiko für das Hormonrezeptor positive Mammakarzinom einher und ist im Gegensatz zu den bisher identifizierten moderaten Risikogenen mit einer Häufigkeit von rund 40% in der Bevölkerung vertreten. Es stellt somit das wichtigste weitere Risikogen für Brustkrebs dar und wird derzeit für die Umsetzung in die klinische Betreuung in den Zentren untersucht.

Klinik und Besonderheiten *BRCA*-assoziierter Mammakarzinome

Trägerinnen einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation haben ein Lebenszeitrisiko von etwa 60-80% bis zum 80. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der jetzigen Geburtskohorte bei 50 Jahren, vor dem 25. Lebensjahr sind Mammakarzinome selten.

Häufiger als beim sporadischen Mammakarzinom tritt die Erkrankung beidseitig auf: das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom liegt bei Mammakarzinomersterkrankung unter 50 Jahren bei rund 40%, bei Ersterkrankung über 50 Jahren bei nur 12%. Das deutsche Konsortium hat diese Risikozahlen aktuell konkretisiert. Diese werden im Vortrag präsentiert. Das Risiko bei *BRCA1*-Mutation an einem Ovarialkarzinom zu erkranken liegt bei rund 40%, bei *BRCA2*-Mutation bei 20%. *BRCA1*-assoziierte Mammakarzinome weisen histopathologische Besonderheiten auf: sie sind gehäuft vom medullären Subtyp mit lymphozytärer Infiltration, meist hormonrezeptornegativ, Her2neu negativ und tendieren zu einem schlechteren Differenzierungsgrad. *BRCA2*-assoziierte Mammakarzinome zeigen eine weniger spezifische Morphologie, sind dem sporadischen Mammakarzinom ähnlich, öfter hormonrezeptorpositiv und Her2neu negativ.

Individuelle Risikokalkulation, interdisziplinäre Beratung

Innerhalb des nationalen Verbundprojektes „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“ wird eine tumorgenetische Beratung mit Risikokalkulation bei einer Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation von mindestens 10% empfohlen. Diese liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

Familien mit

- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, davon eine mit Ersterkrankungsalter unter 51 Jahren
- mindestens einer an Brustkrebs und einer weiteren an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau oder 2 Frauen mit Ovarialkarzinom
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau unter 51 Jahren
- mindestens einer an einseitigem Brustkrebs erkrankten Frau unter 36 Jahren
- mindestens einem an Brustkrebs erkranktem Mann und zusätzlich einem/r an Brust –oder Eierstockkrebs erkrankten Person

Diese Einschlusskriterien basieren auf der Mutationsanalyse von über 5.500 Risikofamilien, die in den 12 Zentren bis Anfang 2008 durchgeführt und in der gemeinsamen Datenbank an der Universität Leipzig dokumentiert wurden. Sie gingen auch in die Aktualisierung der S3- Leitlinie Früherkennung und Therapie ein.

Eine sorgfältige Stammbaumanalyse über mindestens 3 Generationen mit Erfassung aller Tumoren bei beiden Geschlechtern, Ersterkrankungsalter und möglicher Risikofaktoren steht am Anfang einer individuellen Risikokalkulation mit Bestimmung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation in der Familie. Aufgrund uneinheitlicher Familienstruktur- und -größe, unvollständiger Penetranz der Mutation, nicht informativer Männer im Stammbaum und der Zufälligkeit der Vererbung bleibt die Risikokalkulation und -beurteilung eine komplexe Fragestellung, so dass die Berechnung und Interpretation mit entsprechenden Beratungskonsequenzen im Sinne der Ratsuchenden in hierfür spezialisierten Zentren angeboten werden sollte. In solchen Zentren soll entsprechend der Richtlinien der Bundesärztekammer eine interdisziplinäre Beratung mit Humangenetikern, Gynäkologen und bei Bedarf Psychoonkologen die Ratsuchende in die Lage versetzen, eine eigenständige und informierte Entscheidung zu treffen, wie sie mit ihrem genetischen Risiko umgehen möchte.

Durchführung und Interpretation der molekulargenetischen Diagnostik

Nur der Nachweis einer eindeutigen Mutation bei einer vom Mamma- oder Ovarialkarzinom betroffenen Indexperson erlaubt eine Konkretisierung des statistischen Risikos in der Familie und ermöglicht eine prädiktive Genanalyse bei gesunden Ratsuchenden in der Familie. Bei Nachweis der Mutation bei einer gesunden Person aus einer Hochrisikofamilie erhöht sich das Erkrankungsrisiko auf 80% für ein Mammakarzinom, bei Ausschluss der Mutation kann die Person entlastet werden. Es gelten natürlich weiterhin die allgemeinen Vorsorgerichtlinien für das sporadische Mammakarzinom. Wird bei der Indexperson keine Veränderung im *BRCA1* oder *BRCA2* Gen gefunden, so ist nicht auszuschließen, dass eine Veränderung in einem noch unbekanntem Gen für die Brustkrebsentstehung verantwortlich ist. Eine prädiktive Analyse ist dann nicht möglich. Die Vorsorgeempfehlungen richten sich dann nach dem aus dem Stammbaum ermittelten Lebenszeitrisiko. Ein Lebenszeitrisiko von 30% gilt als hohes Risiko für das Vorliegen einer genetischen Disposition und somit als Indikation zur klinischen Prävention.

Klinisches Vorgehen

Klinische intensivierte Früherkennung

Aufgrund des frühen Erkrankungsalters beim erblichen Mammakarzinom reichen die allgemeinen Vorsorgemaßnahmen nicht aus und kommen zu spät, da bis zum 50. Lebensjahr bereits 40-50% der Mutationsträgerinnen erkrankt sind. Das multimodale Früherkennungsprogramm für das Mammakarzinom besteht daher aus einer halbjährlichen klinischen Untersuchung mit Mammasonographie ab dem 25.LJ, sowie einer jährlichen Mammographie und Mamma-MRT ab dem 30. LJ.

Prophylaktische Operationen:

Liegt eine Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* vor, so wird in einer umfassenden Beratung auch eine prophylaktische Adnexektomie und Mastektomie diskutiert.

Für die prophylaktische beidseitige Brustdrüsenentfernung konnte in prospektiven und retrospektiven Studien eine Senkung des Erkrankungsrisikos in Abhängigkeit von der Operationstechnik auf 2-5% gezeigt werden. Die prophylaktische Eierstock- und Eileiterentfernung reduziert das Risiko für Eierstock- und Eileiterkrebs um über 90%. Auch das Risiko für Brustkrebs wird durch die Eierstock- und Eileiterentfernung um etwa 50% reduziert, was durch den Wegfall der hormonellen Stimulation auf das Brustdrüsengewebe erklärt wird. Daher wird die prophylaktische Eierstock- und Eileiterentfernung ab einem Alter von 40 Jahren und bei abgeschlossener Familienplanung empfohlen. Eine niedrig dosierte Hormonersatztherapie bis zum Alter der natürlichen Menopause ist möglich. Durch die prophylaktische Eierstock- und Eileiterentfernung kann eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden.

Medikamentöse Prävention, „Chemoprävention“:

Der protektive Effekt des selektiven Östrogenrezeptormodulators Tamoxifen, der in der NSABP-P1 Studie im Rahmen einer retrospektiven Genanalyse für *BRCA2* Trägerinnen gezeigt werden konnte bewirkt auch eine Reduktion kontralateraler Zweitkarzinome. Allerdings weisen in-vitro Studien auf eine Östrogenrezeptor-stimulierende Wirkung des Tamoxifens bei Vorliegen einer *BRCA1*-Mutation hin. Gegenwärtig kann Frauen mit hohem Risiko eine präventive endokrine Therapie daher nur im

Rahmen von Studien empfohlen werden. Hier wird die Teilnahme an der IBIS II Studie im Präventionsarm angeboten, in der allerdings nur in der Postmenopause über 5 Jahre ein Aromatasehemmer präventiv eingesetzt wird.

Therapie des *BRCA*-assoziierten Mammakarzinoms

Adjuvante Therapie

Die derzeitigen Empfehlung zur Therapie des *BRCA*-assoziierten Mammakarzinoms entsprechen den allgemeinen Leitlinien zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Dies gilt auch hinsichtlich der operativen Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie, da bei *BRCA*-Mutation bislang kein signifikant höheres Risiko für ein In-Brust Rezidiv gezeigt werden konnte. Die Empfehlung zur systemischen adjuvanten Therapie entspricht bislang ebenfalls den Richtlinien beim sporadischen Mammakarzinom. In-Vitro Ergebnisse zur Chemosensitivität konnten allerdings eine vom sporadischen Mammakarzinom verschiedene Sensitivität gegenüber bestimmten Chemotherapeutika zeigen: so besteht eine erniedrigte Sensitivität der *BRCA1* defizienten Zelle für Spindelgifte wie Taxane, dagegen eine gesteigerte Sensitivität für interkalierende Chemotherapeutika wie Platinpräparate. Ein neuer systemischer Ansatz zur individuellen Therapie des *BRCA*-assoziierten Mammakarzinoms ist die klinische Prüfung eines PARP-1 Hemmers im Rahmen einer internationalen Phase II Studie. Hierbei handelt es sich um das erste molekulare Target, welches spezifisch *BRCA*-defiziente Zellen angreift und sehr gut verträglich ist. Es schaltet einen alternativen DNA-Reparaturmechanismus aus, den *BRCA*-defiziente Zellen benötigen, sodass die Zellen dadurch in den aktiven Zelltod (Apoptose) gehen. Erste Auswertungen belegen die Effizienz dieser Therapie mit einer hohen Ansprechrate. Über die Zentren ist eine Teilnahme an diesen vielversprechenden Therapieansätzen für Mutationsträgerinnen möglich.

Prophylaktische Operationen beim *BRCA*-assoziierten Mammakarzinom

Das kontralaterale Mammakarzinomrisiko von 35-45% kann durch eine prophylaktische kontralaterale Mastektomie um 95% gesenkt werden, jedoch konnte mit dieser Maßnahme bislang keine Verbesserung im Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Auch die prophylaktische Eierstock- und Eileiterentfernung oder eine Tamoxifeneinnahme reduzieren das kontralaterale Mammakarzinomrisiko um bis zu 50%.

Fazit für die Praxis

Das erbliche Mammakarzinom stellt eine spezifische Untergruppe unter den Mammakarzinomen dar, das nicht nur pathogenetische und histopathologische Besonderheiten aufweist, sondern auch spezifische diagnostische und therapeutische Maßnahmen erforderlich macht. Die Identifizierung von Hochrisikofamilien ist Voraussetzung für die Zuführung der Betroffenen in eine interdisziplinäre Beratung und Betreuung in den 12 spezialisierten Zentren, die darüber hinaus therapie- und präventionsrelevante klinische Studien zur weiteren Verbesserung der Prognose der betroffenen Frauen durchführen. Durch die Etablierung einer einzigartigen pseudonymisierten DNA-Bank von über 4.500 negativ getesteten Hochrisikopersonen beteiligt sich das deutsche Konsortium auch aktiv an der weltweiten Suche nach neuen Risikogenen. Es ist zu erwarten, dass diesen Gene auch eine Bedeutung bei der Entstehung des sporadischen Mammakarzinoms zukommt. Die Entdeckung dieser Gene eröffnet daher die Möglichkeit einer individualisierten und risiko-adaptierten Prävention für die Zukunft.