

Familiäres Mammakarzinom

„Eine Routinetestung ohne Konsequenzen sollte unterbleiben“

Treten in einer Familie gehäuft Brustkrebserkrankungen unabhängig vom Alter auf, so besteht das Risiko, dass es sich um ein familiäres Mammakarzinom handelt. In Verdachtsfällen stellen sich viele Fragen: Wer sollte nun genetisch getestet werden? Welche Konsequenzen sind zu ziehen? Was bedeutet das für die betroffene Frau? Welche Systemtherapien sind für welche genetische Veränderung am besten?

Als Kind oder Enkel einer an Krebs erkrankten Person stellt sich unweigerlich die Frage, wie hoch das Risiko ist, die genetische Veranlagung geerbt zu haben. In der Schweiz gibt es 19 autorisierte genetische Beratungszentren, an die man sich in solchen Fällen wenden kann (nur dort Kostenübernahme). Bei einem begründeten Verdacht auf ein familiäres Mammakarzinom beginnt, wie bei allen Tumoren, die Untersuchung mit einer Stammbaumanalyse vor der molekulargenetischen Untersuchung, betonte PD Dr. Cornelia Leo am SGGG in Lugano, sie ist Oberärztin an der Klinik für Gynäkologie am Universitätsspital Zürich und betreut dort Frauen mit familiärem Mammakarzinom.

BRCA-Mutationen

Rund 5% aller Mammakarzinome weisen BRCA-Mutationen auf, BRCA1-Mutationsträger tragen ein lebenslanges Erkrankungsrisiko von 65–85% für Brustkrebs und von 20–40% für Eierstockkrebs. Aber auch andere Krebserkrankungen sind assoziiert wie Pankreas und Prostatakrebs. In der Schweiz treten pro Jahr rund 5100 Mammakarzinome neu auf, davon sind 10–15% erblich bedingt. Bei 50% dieser familiären Mammakarzinome lassen sich Mutationen in den Brustkrebsgenen BRCA1 und BRCA2 nachweisen. In 49% liegen unbekannte Mutationen vor, 1% der Fälle treten im Rahmen von seltenen Syndromen auf. 50% der Nachfolgen erben den genetischen Defekt unabhängig vom Geschlecht.

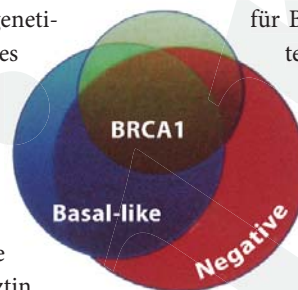
BRCA1-assoziierte Mammakarzinome zeigen häufig den histologischen Subtyp des medullären und „basal-like“ Tumors, mit einem triple-negativen Phänotyp (Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativ, Her2/neu-negativ), einer typischen Morphologie („pushing margins“, lymphozytäre Infiltration) und sind überwiegend entdifferenziert. Sie exprimieren spezielle, myoepitheliale Zytokeratine (Ck5/6, 14, 17) sowie P-Cadherin, Cyclin A, B1 und E [1].

„Wenn bei einer Frau ein Tumor mit diesen Eigenschaften gefunden wird, dann muss man erneut in die Familienanamnese einsteigen“, sagte die Expertin. Zuerst erfolge über die Stammbaumanalyse von Verwandten ersten und zweiten Grades von Vater und Mutter eine Abschätzung des Risikos. Das Risiko ist erhöht, wenn mehr als drei Frauen einer Familie betroffen sind, unabhängig vom Alter, oder drei Frauen im Alter unter 50 Jahren oder wenn eine Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr auftrat. Gefragt wird auch nach dem Auftreten von Ovarialkarzinomen. Liegt das Risiko über 10%, so sollte mit der

Patientin über eine genetische Beratung diskutiert werden. Die Tragweite der Testergebnisse sollte der Frau klar sein, wichtig sei, nicht nur in dieser Phase, auch die psychologische Begleitung. Eine genetische Routinetestung ohne Diskussion der Konsequenzen sollte unterbleiben. „War BRCA bei der Indexpatientin negativ, so macht es keinen Sinn zu testen“, betonte Leo. In diesen Fällen steht eine andere Mutation im Raum (Gentest non-informativ), eine prädiktive Testung ist hier noch nicht möglich.

Eine genetische Testung ist zum heutigen Zeitpunkt nur für BRCA1- und BRCA2-Mutationen möglich. Der Gentest wird zunächst an einer Indexpatientin durchgeführt. Erfolgt der Nachweis einer Mutation, so ist die prädiktive Testung bei der Ratsuchenden möglich. Sie kann die Mutation geerbt haben oder auch nicht. Ein negatives Ergebnis bedeutet eine Entlastung. Bei der Frau reicht es, eine normale Früherkennung zu empfehlen.

Ist eine Frau BRCA-positiv, so hat sie ein hohes Erkrankungsrisiko (Lebenszeitrisiko von mehr als 30%) und sollte einem intensivierten Früherkennungsprogramm zugeführt werden. Dazu gehört die halbjährliche ärztliche Tastuntersuchung und Mammasonographie, jährlich eine Mammographie ab 30, MRI bei Unklarheiten. Auch über prophylaktische Massnahmen ist in so einem Fall zu sprechen.



Take Home Message:

- ▶ Identifikation von Risikofamilien durch Erfassen von Eigen- und Familienanamnese
- ▶ Genetische Beratung an autorisiertem Zentrum
- ▶ Bei einer wahrscheinlichen Mutationsrate von mehr als 10% genetische Testung diskutieren
- ▶ Bei Nachweis einer Hochrisikokonstellation BRCA-Mutation intensivierte Früherkennungsmassnahmen
- ▶ Diskussion prophylaktischer Optionen

Primäre und sekundäre Prävention

„Was kann ich noch tun, um nicht an Krebs zu erkranken?“ Diese Frage stellen sich viele Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko. Antworten gab Prof. Dr. Rolf A. Steiner von der Frauenklinik Fontana am Kantonsspital Graubünden in Chur. „Die allgemeinen Empfehlungen für eine gesunde Lebensführung werden auch an diese Frauen gegeben, sind aber nicht in jedem Fall evaluiert für das familiäre Mammakarzinom. Sie machen aber Sinn“, führte er aus. Die Elimination von Risikofaktoren wie Übergewicht, zu wenig physische Aktivität, Rauchen, Bluthochdruck etc. sind anzuraten. Bei familiärem Mammakarzinom sind auch reproduktive Faktoren von Bedeutung: Je früher die erste Geburt erfolgt, je mehr Kinder eine Frau bekommt, je länger sie Stillen kann, desto kleiner wird das Risiko [2]. Für die exogene Hormonexposition gelte, dass eine kom-

binierte Hormonersatztherapie über längere Zeit vermieden werden sollte. Von den Umweltfaktoren ist bekannt, dass die Vermeidung von Nacharbeit/nächtlicher Lichtexposition günstig ist. Eine Aspirinprophylaxe ist sinnvoll [3].

Eine Chemoprävention mit den SERMS Tamoxifen, Raloxifen und Tibolon konnte einer Metaanalyse von Nelson et al. [4] zufolge einen deutlichen Effekt bei Rezeptor-positiven Frauen erzielen. 70480 Patientinnen mit invasiven Mammakarzinomen wurden erfasst. Diese Massnahmen bringt auch andere Vorteile: Vertebral- und Non-Vertebralfrakturen nehmen zum Beispiel ab. Das Risiko für Thromboembolien und Hirnschlag steigt nur gering. Und auch die häufigsten NW (Tamoxifen macht Wallungen, vasomotorische Symptome, Ausfluss; Raloxifen Wallungen, vasomotorische Symptome, Beinkrämpfe; Tibolon: Vaginalblutungen) müssen in der Nutzen-Risiko-Abwägung bedacht werden [4] Aktuell wurde von Goss et al gezeigt, dass eine Prävention in der Postmenopause mit dem Aromatasehemmer Exemestan ebenfalls eine Option ist. Bei über 4000 Patientinnen zeigten sich deutliche Unterschiede zu Placebo.

Präventiv chirurgisch kann eine prophylaktische Mastektomie durchgeführt werden. Sie erfolgt heute als SSM (hautsparende Mastektomie) und/oder NSM (Nipple Sparing). Internationalen Ergebnissen zufolge verhindert eine subkutane Mastektomie ein Mammakarzinom bei hoher und mittlerer Belastung. Auch die prophylaktische kontralaterale subkutane Mastektomie kann bei Status post Primärkarzinom erfolgen. Sie schützt vor einem kontralateralen Mammakarzinom [6]. Wenn eine Frau maximale Sicherheit haben will, so kann ihr noch die Adnexektomie angeboten werden, was aber meist eine enorme Entscheidungskrise mit sich bringt, führte Steiner aus. Das Risiko für das Mammakarzinom und das Ovarialkarzinom könne deutlich abgesenkt werden. Einer Cochrane-Analyse von Goetzsche [8]zufolge ist das Mammographie Screening geeignet, die Mortalität zu senken. In der Kombination mit dem MRI kann die höchste Sensitivität bei Mutationsträgerin erreicht und die Mortalität gesenkt werden. In der sekundären Prävention wird daher ein Screening mit MRI und Mammographie empfohlen.

Take Home Message von Prof. Steiner: sinnvoll sind Lifestyleänderungen, Evidenz gibt es für die Chemoprävention und die präventive Chirurgie mit Mastektomie und Ovariektomie. Wenn ein Screening, dann mit MRI und Mammographie.

Systemische Therapie

Prof. Dr. Edgar Petru von der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Graz A führte aus, welche Systemtherapien beim erblichen Mamma- und Ovarialkarzinom aktuell eingesetzt werden und was kommt. Da es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren handelt, sei individuell zu entscheiden, betonte er. Die BRCA-assoziierten Mammakarzinome werden mit etablierten Standardtherapien behandelt. Bevacizumab ist bei metastasiertem Triple-negativem Mammakarzinom eine Option. Waren die Perspektiven bisher schlecht, so kristallisieren sich Taxane, Anthrazykline, Capecitabin als effektiv heraus.

In vielen Tumoren ist das Enzym PARP (Poly-ADP-Ribose Polymerase) hochreguliert, es wirkt als Schlüsselenzym für die Tumorphysion. Eine Platintherapie und neu die PARP-Inhibitoren (Iniparib, Olaparib, Veliparib) setzen hier an. Der Zelltod wird bewirkt, indem keine PARP-Reparatur mehr stattfinden kann. O'Shaughnessy zeigte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten auf, was eine Kombination mit dem PARP-Inhibitor Iniparib mit Gemcitabin und Carboplatin bringt. Es zeigte sich eine bessere Wirksamkeit (3,6 vs. 5,9 Mo-

Kurz und bündig

Soll beim Mammakarzinom-Rezidiv die Rezeptorbestimmung erneut erfolgen?

Nadja Ballabio, Bern

In einem Primärtumor werden ER, PR und HER2 routinemässig bestimmt, bei einem Rezidiv nicht immer. Ziel wäre aber zu sehen, wie sich die Rezeptoren-Expression quantitativ zwischen Primärtumoren und lokoregionären Rezidiven verändern.

In einer Nachuntersuchung an einem Kollektiv von 45 Patienten (44 Frauen, 1 Mann), die ein Rezidiv erlitten, wurden die drei Rezeptoren bestimmt. Es zeigte sich in 44% der Fälle bei wenigstens einem der drei Rezeptoren eine Diskrepanz. Die Frage Rezidiv oder Zweitumor steht damit im Raum. Bisher gibt es keine internationalen Empfehlungen, die Mechanismen der Rezeptorstatus-Änderung sind noch nicht gänzlich klar. Hypothese dahinter: Bestimmte Tumorzellsubklone werden durch Systemtherapie eliminiert, andere selektioniert. Empfehlung lautet: Routinemässige Re-Evaluation der Rezeptoren bei Rezidiven.

Was bringt die intraoperative Radiotherapie?

Dr. Claudia S. Hutzli Schaltegger, USZ Zürich

Die intraoperative Radiotherapie beim Mammakarzinom scheint eine vielversprechende Therapieoption mit hoher Akzeptanz bei Patientinnen. Sie erlaubt ein gezieltes Bestrahlen des Tumorbettes mit erhöhter effektiver Bestrahlungsdosis (20-30 Minuten, vorgezogener Boost). Haut, Lunge, Herz werden geschont und in ausgewählten Fällen kann die postoperative Nachbestrahlung ersetzt werden. Nach der Entfernung des Tumors wird ein Applikator mit einer Strahlenquelle eingebracht (Intrabeam). In die TARGIT-A Trial (Lancet 2010) hat das USZ 33 Patientinnen eingebracht. Vorteile: sehr gutes kosmetisches Resultat, keine Wundheilungsstörungen, 1 Serompunktion wegen Rötung.

nate progressionsfreies Überleben; 7,7 versus 12,3 Monate für Overall Survival) um den Preis von Blutbildveränderungen [9].

10% aller epithelialen Ovarialkarzinome sind BRCA1- oder BRCA2-mutationsbedingt. Liegt eine BRCA- oder funktionell BRCA-ähnliche Mutation vor, so kann wie beim Triple-negativen Mammakarzinom beim serös undifferenzierten Ovarialkarzinom Bevacizumab eingesetzt werden. Zum Ovarialkarzinom gab es zur systemischen Therapie aktuelle Daten auf ASCO. Bis zu 50% aller Patientinnen mit G3 serösem Ovarialkarzinom dürften einen homologen DNA-Rekombinations-Reparaturdefekt haben, wo die PARP-Inhibitoren ansetzen. Ergebnis: Das Progressionsfreie mediane Überleben in der Olaparib-Gruppe lag bei 8,4 Monaten, vs. 4,8 in der Placebogruppe. Da auch BRCA-unbekannt Fälle angesprochen haben, muss noch was anderes relevant sein als die Mutation. Auch epigenetische Aktivierungen sind hier verantwortlich. An Nebenwirkungen traten Übelkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Anämie, Dyspepsie auf. Prof. Petrus Kritikpunkt an der Untersuchung war das selektionierte Patientengut. „Olaparib beim Platin-sensitiven Rezidiv des Ovarialkarzinoms scheint eine Option. Mit den beiden neuen PARP-Inhibitoren Iniparib und Olaparib gibt es verbesserte Perspektiven für ein selektives Patientengut“, fasste Prof. Petru zusammen.

► SMS

Quelle: SGGG Tagung in Lugano vom 23.-25. Juni 2011

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Rhiem K, Schmutzerl RK: Das familiäre Mammakarzinom. *Gynäkologe* 2010, 43:79-86
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99
3. Takkouche B et al.: Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Oct 15;100(20):1439-47.
4. Nelson HD et al.: Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):703-15, W-226-35.
5. Goss PE et al NCIC CTG MAP.3 Study Investigators: Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2381-91
6. Lostumbo L et al: Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD002748.
7. Pristauz G, Geigl JB, Petru E.: BRCA1- and BRCA2 mutations: Clinical management of patients with hereditary breast and ovarian cancer. *Wien Med Wochenschr*. 2010 Apr;160(7-8):158-62.
8. Gøtzsche PC, Nielsen M.: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD001877.
9. O'Shaughnessy J et al: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jan 20;364(3):205-14.
10. Ledermann et al: *JCO* 29 (Suppl 18 2011) Abstr. 5003.