

Hereditärer Brust- und Eierstockkrebs

Interdisziplinäre Beratung, Diagnostik und Therapie in der Schweiz

Das erbliche Mamma- und Ovarialkarzinom stellt eine Subgruppe an Tumoren dar, die nicht nur histopathologische Besonderheiten aufweist, sondern auch spezifische diagnostische und therapeutische Massnahmen erfordert. Betroffene Frauen können sich in spezialisierten Zentren beraten und betreuen lassen.

NICOLE BÜRKI, RITA SCHMUTZLER

Brustkrebs ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Frauen in Westeuropa. In der Schweiz kommt es zu zirka 5000 Neuerkrankungen pro Jahr, wovon 20% vor dem 50. Lebensjahr auftreten (www.asrt.ch).

Inzidenz und Risiko genetisch belasteter Frauen

Das Brustkrebsrisiko bei der vergleichsweise kleinen Gruppe der Frauen mit erblicher Belastung liegt um ein Vielfaches höher als in der Allgemeinpopulation: Die Betroffenen erkranken in 60 bis 80% der Fälle an einem Mamma- und zu 20 bis 50% an einem Ovarialkarzinom. Ihr mittleres Erkrankungsalter liegt bei 45 Jahren. Bei rund 0,04 bis 0,2% der *gesunden* Frauen und bei 3 bis 5% der *erkrankten* Frauen liegt eine solche erbliche Belastung vor. Hinweise auf die Belastung ergeben sich häufig aus der Familienanamnese, wenn nahe Verwandte schon jung an Brustkrebs erkrankt sind und/oder in der Familie auch Fälle von Eierstockkrebs vorkommen. In der jetzigen Geburtenkohorte bis zum 50. Lebensjahr sind bereits 40 bis 50% der Mutationsträgerinnen erkrankt.

Indikationen für eine Testung der Gene BRCA1 und BRCA2

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist es empfehlenswert, Frauen, welche die Voraussetzungen im **Kasten 1** erfüllen, interdisziplinären Zentren für eine genetische Beratung und allenfalls genetische Testung zu zuweisen. Die Richtlinien sind in der Schweiz derzeit in der Vernehmlassung.

Diese Einschlusskriterien wurden auf der Basis einer mindestens 10-prozentigen Mutationsdetektionswahrscheinlichkeit ermittelt und in regelmässigen Abständen evaluiert. Familien mit Ashkenazim-jüdischer Ethnie wird eine Sonderstellung eingeräumt.

Das Beratungskonzept

Eine angemessene Beratung und Betreuung von Personen aus Familien mit genetischer Krebsdisposition

Kasten 1:

Genetische Beratung und Testung: für wen?

Eine genetische Testung und Beratung an spezialisierten Zentren* ist bei Familien mit folgenden Kennzeichen in der Anamnese indiziert:

- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Verwandten, davon eine unter 50 Jahren
- mindestens einer an Brustkrebs und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau unter 51 Jahren
- einer an einseitigem Brustkrebs erkrankten Frau unter 40 Jahren
- mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und zusätzlich einem/r an Brust- oder Eierstockkrebs Erkrankten
- mindestens einer Frau mit Eierstockkrebs \leq 50 Jahren oder mit mehreren Frauen mit Eierstockkrebs ohne Alterslimite und ohne zusätzlichen Brustkrebs.

*Schweizer Zentren siehe: www.sakk.ch

bedarf eines interdisziplinären Teams. In die Beratung sollen daher ein mit dem jeweiligen Krankheitsbild vertrauter Facharzt (im Fall des erblichen Brust- und Eierstockkrebses ein Gynäkologe), ein Humangenetiker sowie nach Möglichkeit ein Psychologe respektive Psychoonkologe einbezogen sein. Die ratsuchende Frau soll in die Lage versetzt werden, eine eigenständige Entscheidung darüber zu treffen, wie sie mit ihrem genetischen Risiko umgehen möchte, das heisst ob sie eine molekulargenetische Diagnostik wünscht und welche präventiven Massnahmen für sie in Betracht kommen. In diesem Rahmen werden die Ratsuchenden über die Möglichkeiten, Grenzen und Konsequenzen der genetischen Analyse aufgeklärt.

Molekulargenetische Diagnostik der Gene BRCA1 und BRCA2

Mutationen in den Genen BRCA1 oder BRCA2 werden autosomal-dominant vererbt, das heisst die Kinder einer Mutationsträgerin tragen ein 50%-iges Risiko, selbst Mutationsträger zu sein. Zur Tumorbildung kommt es bei einer Mutationsträgerin erst nach der Inaktivierung des zweiten gesunden Allels (Wildtyp-Allel) in einer einzelnen Epithelzelle des betreffenden Organs. Dies geschieht in der Regel erst im Erwachsenenalter im Rahmen eines zufällig auftretenden chromosomalen Umbaus in der Zelle und kann im Tumor durch den Verlust der Heterozygotie nachgewiesen werden. Da dieses zweite Ereignis aber nicht bei allen Mutationsträgerinnen auftritt, erklärt dies die unvollständige Penetranz (~80%) der Erkrankung (1).

Die Genanalyse wird in allen Zentren nach einer standardisierten und regelmässigen Qualitätskontrolle in Form von Ringversuchen durchgeführt (2). Bei Familien, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden pathogene Mutationen in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2 gesucht. In rund 20% der Fälle werden sogenannte unklassifizierte Mutationen festgestellt, denen keine eindeutig pathogene Wirkung zugeordnet werden kann. Bei rund 55% werden keine suspekten Veränderungen in den beiden Genen gefunden.

Nur der Nachweis einer eindeutig pathogenen Mutation bei einer betroffenen Frau in der Familie (Indexfall) erlaubt eine Konkretisierung des statistischen Risikos und eine prädiktive Genanalyse bei den gesunden Ratsuchenden aus dieser Familie. Wird die Mutation bei einer gesunden Ratsuchenden ebenfalls nachgewiesen, so erhöht sich ihr Erkrankungsrisiko auf über 80%. Intensive Präventionsmassnahmen sind indiziert. Wird die Mutation bei einer Ratsuchenden ausgeschlossen, so kann diese entlastet und in die allgemeine Versorgung zurücküberwiesen werden. Wird bei der Untersuchung eines Indexfalles eine unklassifizierte Variante gefunden, so ist eine prädiktive Testung nicht indiziert, da die pathogenetische Bedeutung der genetischen Veränderung unklar ist. Wird bei der Untersuchung eines Indexfalles

Kasten 2:

Konsequenzen für die Praxis

A. Risikoberatung in der Schweiz

Die Arbeitsgruppe der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) «Network for Cancer Predisposition, Testing and Counseling» hat Empfehlungen erarbeitet für Frauen mit erhöhtem Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinomveranlagungen und Wunsch einer genetischen Beratung und Testung. Die «Swiss Referral Guidelines for Genetic Counselling and Evaluation for BRCA1/BRCA2 Testing» sind derzeit noch in Vernehmlassung bei verschiedenen Fachgesellschaften und sollen demnächst auf der SAKK-Website (www.sakk.ch) publiziert werden. Dort ist auch eine Liste der Schweizer Zentren abrufbar, die eine entsprechende genetische Beratung nach Krankenpflege-Leistungsverordnung anbieten können.

Eine Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie (SGS) entwickelte einen einfachen «Quiz-Test», der allen Frauen mit einem Mammakarzinom abgegeben werden kann, um diejenigen aufzufinden, bei denen eine Veranlagung vorliegen könnte. Dieser Fragebogen ist auf folgender Website einsehbar: http://pages.unibas.ch/genetik/pdf/Triage-Quiz_Brustkrebs.pdf.

Ein Kurzstammbaum zum Abgeben an die Patientinnen findet man als letzte Seite unter:

<http://pages.unibas.ch/genetik/pdf/HNPCC-Deutsch.pdf>.

BRCA1/2-Gen-Tests sind keine generellen Screeninguntersuchungen. Sie bedürfen einer klaren Indikation, wenn man ein Übermass von Tests mit einem «negativen Resultat» vermeiden will.

B. BRCA1/2-Gen-Test

Genests können sehr zeitintensiv sein. Da es sich beim BRCA1- und BRCA2-Gen um ausgesprochen grosse Gene handelt und Mutationen in deren gesamten Verlauf auftreten können, kann es Monate dauern, bis das endgültige Resultat vorliegt. Die ratsuchenden Frauen und die betreuenden Ärzte sind über diese Situation zu informieren. Sobald aber in einer Familie eine Genmutation einmal nachgewiesen wurde, wird es bei Angehörigen einfacher, zu überprüfen, ob sie diese geerbt haben oder nicht. Bei Frauen mit einer Ashkenasim-jüdischen Abstammung sollte vorerst das mögliche Vorliegen folgender drei Mutationen überprüft werden: BRCA1 185del AG und 5382insC sowie BRCA2 6174delT.

C. Prophylaktische Mastektomie

Die Entfernung einer Brust ist ein erheblicher Eingriff in die körperliche, aber auch seelische Integrität einer Frau und muss deshalb besonders gut überlegt sein. Dies gilt ganz besonders, wenn dieser Eingriff prophylaktisch und nicht aufgrund eines bereits vorliegenden malignen Geschehens geplant wird. Eine prophylaktische Mastektomie bedarf einer klaren medizinischen Indikation, die immer die Frau in ihrer Gesamtheit ins Zentrum stellt. Der gereifte Wunsch einer Frau nach einer prophylaktischen Massnahme wird mit Vorteil in einem interdisziplinären Gremium von betreuenden Gynäkologen, Genetikern, plastischen Chirurgen, Ethikern und Psychologen der Tragweite entsprechend breit abgestützt.

keine Veränderung in einem der beiden bekannten Brustkrebsgene gefunden, so ist nicht auszuschliessen, dass eine Veränderung in einem noch unbekanntem Gen für die Entstehung des Brustkrebses verantwortlich ist. Eine prädiktive Genanalyse ist auch hier nicht möglich.

Das Präventionskonzept

Aufgrund des frühen mittleren Erkrankungsalters für ein Mammakarzinom müssen Prävention und Früherkennung frühzeitig einsetzen. Das multimodale Früherkennungsprogramm besteht aus einer halbjährlichen klinischen Untersuchung und Sonografie der Brust ab dem 25. Lebensjahr sowie einer jährlichen

Mammografie und gegebenenfalls einer Brust-MRI ab dem 30. Lebensjahr.

Es konnte bereits belegt werden, dass erbliche Brusttumoren spezifische bildgebende Charakteristika aufweisen und eine Frühdiagnostik möglich ist (3–6). Nach bisherigen Ergebnissen hat die Früherkennung für die Prävention und den Verlauf des Ovarialkarzinoms keinen wesentlichen Nutzen erbracht (7).

Eine klinische Prävention ist nach derzeitigem Erkenntnisstand dann indiziert, wenn

- eine Mutation in einem der bekannten Brustkrebsgene nachgewiesen wurde oder

- das Heterozygotenrisiko über 20% oder

■ das lebenslange Erkrankungsrisiko über 30% liegt. Die spezifischen präventiven Massnahmen hängen ausserdem vom Alter und der individuellen Lebenssituation ab.

Neue prospektive und retrospektive Untersuchungen belegen, dass die *prophylaktische Adnexektomie* das Risiko für Eierstockkrebs bei Frauen mit einer familiären Belastung für das Ovarialkarzinom um > 90% reduziert (8, 9). Auch das Risiko für ein Mammakarzinom wird durch die Adnexektomie um etwa 50% gesenkt. Der Effekt wird durch einen Wegfall der hormonellen Stimulation des Brustdrüsengewebes erklärt. Die prophylaktische Adnexektomie wird daher ab einem Alter von 40 Jahren und bei abgeschlossener Familienplanung empfohlen. Eine niedrig dosierte Hormonersatztherapie mindestens bis zum Alter der natürlichen Menopause ist möglich.

Retrospektive und prospektive Untersuchungen belegen, dass bei Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation das Erkrankungsrisiko durch eine *prophylaktische bilaterale Mastektomie* auf unter 2% gesenkt wird (10). Eine simultane Rekonstruktion sollte angeboten werden. Bisher haben sich weniger als 10% der gesunden Mutationsträgerinnen für diese Massnahme entschieden. Eine detaillierte histologische Aufarbeitung der Operationsresektate in den Zentren zeigte vermehrt Präneoplasien im Brustdrüsengewebe ab einem Alter von 40 Jahren.

Neue Therapieoptionen

Die BRCA-assoziierten Tumoren unterscheiden sich in ihrem Genexpressionsmuster und auch im Phänotyp von den sporadischen Mammakarzinomen. Es gibt histopathologische Kriterien, die bereits den Verdacht auf einen BRCA1-assoziierten Tumor nahelegen.

Das BRCA1-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Doppelstrang-Brüchen durch homologe Rekombination. Es interagiert mit einer Reihe von Proteinen, die an diesem DNA-Reparatur-Mechanismus beteiligt sind, und ist dadurch für die Integrität des Genoms verantwortlich (11). Auf diese Schlüsselfunktion ist es zurückzuführen, dass eine pathogene BRCA-Mutation bei Verlust des Wildtyp-Allels weitreichende Konsequenzen hat und die Sensitivität einer Zelle gegenüber DNA-schädigenden Substanzen regulieren kann. In-vitro-Studien untermauern dies und zeigen eine deutlich unterschiedliche Sensitivität von Tumorzellen mit BRCA1-Defekt im Vergleich zu Tumorzellen sporadischer Mammakarzinome gegenüber bestimmten Chemotherapeutika: So steht eine erniedrigte Sensitivität der BRCA1-defizienten Zellen für Spindelgifte und Topoisomerase-II-Hemmer, zum Beispiel Paclitaxel, einer gesteigerten Sensitivität für DNA-interkalierende Chemotherapeutika, zum Beispiel Cisplatin, gegenüber (12).

Bisher wurden die betroffenen Frauen genauso behandelt wie die Patientinnen mit sporadischem Mammakarzinom. Das polnische Konsortium für familiären Brust-

und Eierstockkrebs wertete in einer retrospektiven Untersuchung das Tumoransprechen bei Patientinnen mit hereditärem und sporadischem Mammakarzinom auf unterschiedliche neoadjuvante Chemotherapieregime aus: Es zeigte sich auch hier, dass die BRCA1-assoziierten Mammakarzinome auf Spindelgifte wie Docetaxel häufig nicht ansprechen, jedoch auf DNA-schädigende Agenzien (13). Vorrangiges Ziel ist es nun, die bisherigen Ergebnisse anhand prospektiver klinischer Studien zu stützen und Patientinnen mit hereditärem Mammakarzinom einer individuellen Therapie zuzuführen.

Neue Studien zu BRCA-assoziierten Tumoren

Eine erste wichtige Studie hierzu ist die BRCA-Studie, die in England, als «Investigator initiated trial» begonnen wurde. Primäres Ziel der Studie ist, bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen mit metastasierendem Brustkrebs zu evaluieren, ob in der Erstlinienbehandlung eine Carboplatinmonotherapie eine bessere Alternative zur Standardbehandlung mit Docetaxel darstellt. Es sind jeweils sechs Zyklen vorgesehen, bei Progression der Erkrankung besteht die Möglichkeit zum Crossover.

Einen wesentlichen Schritt zur spezifischen Therapie der BRCA-assoziierten Tumoren stellt der klinische Einsatz eines PARP-Inhibitors dar. Mit diesem steht erstmals ein gut verträgliches, orales Medikament zur Verfügung, das die spezifischen genetischen Veränderungen in den Tumorzellen der Patientinnen als therapeutischen Angriffspunkt nutzt (14, 15). Die BRCA1-/BRCA2-Gen-Produkte sind wichtig für die DNA-Doppelstrang-Reparatur durch homologe Rekombination. Der Inhibitor des PARP-1-Enzyms, derzeit in Phase-II-Studien eingesetzt, hemmt gezielt einen DNA-Einzelstrang-Reparatur-Mechanismus, dessen Ausfall in den schadhafte BRCA1- oder BRCA2-defizienten Tumorzellen zu einer komplementären Störung und zum Zelltod führt. Die gesunden Körperzellen, die noch ein funktionierendes BRCA-Gen besitzen, werden dagegen nicht oder nur wenig beeinträchtigt, wodurch die typischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie weitestgehend ausbleiben. Die ersten Ergebnisse der Phase-I-Studien sind sehr positiv. In den weltweit durchgeführten Phase-II-Studien werden Patientinnen mit metastasiertem Mamma- oder Ovarialkarzinom in der Zweitlinientherapie mit dem PARP-I-Inhibitor behandelt. Das deut-

sche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs beteiligt sich mit vier Zentren (Heidelberg, Kiel, München und Köln als Studienleitzentrum). Um Patientinnen mit metastasiertem Mamma- oder Ovarialkarzinom und starker familiärer Belastung dieser vielversprechenden und nebenwirkungsarmen Therapie im Falle eines positiven Genbefundes zuzuführen, bieten die betreffenden Zentren eine «fast track»-Gendiagnostik in weniger als zwei Monaten an. ■



Dr. med. Nicole Bürki
(Korrespondenzadresse)
Chefärztin Frauenklinik
Kantonsspital Liestal
4410 Liestal
E-Mail: nicole.buerki@ksli.ch



Prof. Dr. med. Rita Schmutzler
Schwerpunkt Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Universitätsfrauenklinik Köln
D-50931 Köln
E-Mail:
rita.schmutzler@uk-koeln.de

Literatur bei den Verfasserinnen oder der Redaktion.

Gekürzte und aktualisierte Fassung mit Genehmigung der Autorinnen aus: Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2008; 2: 6–12.