

Erblicher Brustkrebs

Definition:

Für die Entstehung von Brustkrebs werden auf Molekularebene viele genetische und epigenetische Ereignisse verantwortlich gemacht. Die Epigenetik (altgr. ἐπί *epi* ‚dazu‘, ‚außerdem‘ und Genetik) ist das Spezialgebiet der Biologie, welches sich mit der Frage befasst, welche Faktoren die Aktivität eines Gens und damit die Entwicklung der Zelle zeitweilig festlegen (Wikipedia.de). Sie untersucht die Änderungen der Genfunktion, die nicht auf Mutationen beruhen und dennoch an Tochterzellen weitergegeben werden. In etwa 15–20 % aller Brustkrebsfälle handelt es sich um eine erblich familiäre Erkrankung im engeren Sinne. Aufgrund der Fortentwicklung in Gentechnologie und Wissenschaft ist es heute möglich, Veränderungen in verschiedenen Genen (Mutationen) mit höherer oder geringerer Durchsetzungskraft für die Entwicklung einer Brustkrebserkrankung nachzuweisen.

Die bekanntesten Gene sind BRCA1 und BRCA2 (BRCA für „breast cancer“), die als Tumorsuppressor(-unterdrücker)gene an der Reparatur der erblichen Substanz des Menschen (DNA) beteiligt sind.

Der Nachweis einer BRCA1-Mutation in einer Familie mit mehreren Erkrankungen an Brust- und/oder Eierstockkrebs geht mit einem Lebenszeitrisiko von bis zu 80 % für ein Mammakarzinom und einem Lebenszeitrisiko von bis zu 55% für ein Eierstockkrebs einher.

Für das BRCA2-Gen liegen die Zahlen etwas niedriger.

BRCA1-Veränderungen treten häufig mit bestimmten Tumormerkmalen auf wie z.B. triple-negativer Typ (Hormonrezeptoren und Her-2 nicht vorhanden), schlechter Differenzierungsgrad (d. h. das Ausmaß, in dem es von den normalen Geweben abweicht) und medullärer (ein bestimmter pathologischer Typ) im Vergleich zu BRCA2 und nicht-erblichen Formen.

Sowohl bei BRCA1 als auch BRCA2 kann es häufiger zu Krebserkrankungen der Brust-Gegenseite kommen.

Neben diesen beiden, seit 1994 und 1995, bekannten Genen sind in jüngster Zeit einige weitere Genveränderungen in anderen Genen gefunden worden, welche das Risiko für ein Mammakarzinom in unterschiedlicher Weise beeinflussen.

Hierzu zählen u.a. Veränderungen in: ATM, CHEK2, CDH1, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Das Deutsche Konsortium hat ein Multigen-Panel (TruRisk®) etabliert, welches die Kerngene („core genes“) BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53 (Hochrisikogene) und ATM, CDH1, CHEK2, NBN, PTEN, RAD51C und RAD51D (Risikogene) untersucht.

Je nach Genveränderung kann es zu weiteren Krebserkrankungen oder auch Syndrom-assoziierten Veränderungen kommen. (Syndrom: griechisch: σύνδρομος sýndromos; deutsch: begleitend, zusammentreffend). Unter Syndrom wird in der Medizin im engeren Sinne zunächst eine Kombination verschiedener Krankheitserscheinungen verstanden, sogenannter Symptome.

Für die Einschätzung und Festlegung der klinischen Relevanz eines jeden Gens werden aktuell Richtlinien des Deutschen Konsortiums für erblichen Brust- und Eierstockkrebs verfasst. Das derzeit empfohlene Früherkennungsprogramm beginnt für Ratsuchende mit einer krankheitsverursachenden Genveränderung in einem der Core Gene ATM, CDH1, PTEN, PALB2, RAD51C, RAD51D ab dem 30. Lebensjahr, für TP53-Mutationsträgerinnen ab dem 20. Lebensjahr bzw. jeweils 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter an Brustkrebs innerhalb der Familie. Es endet mit dem 70. Lebensjahr und beinhaltet jährliche Sonographien und MRT (Kernspintomographie). Letztere erfolgt bis zu einer mammographischen Brustdrüsendichte von ACR1 (Dichtewert des Brustdrüsengewebes in der Mammographie). Bei TP53 und PALB2 wird die Sonographie wie auch bei BRCA1 und BRCA2 halbjährlich empfohlen. Ab dem 40. Lebensjahr wird in Abhängigkeit von der Brustdrüsendichte darüber hinaus eine Mammographie in 1-2-jährigen Abständen durchgeführt.

Für Nicht-Mutationsträger mit familiärem Risiko wird das Früherkennungsprogramm vom 30.-50. Lebensjahr angeboten, im Anschluss erfolgt die Übernahme in das Routine-Mammographiescreening.

Wer kann sich genetisch/klinisch beraten lassen?

Entsprechend der Leitlinie für Brustzentren sollen Ratsuchende und Betroffene mit familiärer Hochrisiko- und Risikosituation und deren Verwandte an spezialisierten Zentren genetisch und klinisch beraten werden. Die Beratung und Betreuung basiert auf der Basis des klinisch-genetischen Beratungsgesprächs, der Durchführung des genetischen Tests der Analyse der Testergebnisse und der klinischen Weiterbetreuung. Die Analyse der Testergebnisse führt dann zu Konsequenzen in der Früherkennung, der Therapie bzw. in der Prophylaxe.

Das klinisch-genetische Beratungsgespräch umfasst Informationen über den Vererbungsmodus und die Wahrscheinlichkeit einer Genveränderung, sowie eine Beratung zu speziellen intensivierten Früherkennungsmaßnahmen und Präventionsmöglichkeiten.

- Im Rahmen der Regelversorgung wird eine genetische Diagnostik der BRCA1/2-Gene folgenden Patientinnen bzw. Ratsuchenden angeboten: bei Erkrankungen von genau **2** Familienmitgliedern an Mammakarzinom, wenn **1** davon im Alter von 51 Jahren oder früher erkrankt ist.
- bei altersunabhängiger Erkrankung von **3** Familienmitgliedern an Mammakarzinom.
- bei Erkrankungen an sowohl Mamma- als auch Ovarialkarzinom in der Familie.
- bei Erkrankung an einseitigem Mammakarzinom im Alter von 36 Jahren und früher.

- bei Erkrankung an beidseitigem Mammakarzinom, wobei mindestens 1 Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr stattgefunden hat.
- bei Erkrankung derselben Frau an Mamma- und Ovarialkarzinom.
- bei Erkrankung eines Mannes an Mammakarzinom.
- bei Erkrankung von 2 Frauen an Eierstockkrebs.
- bei Nichterkrankten, sofern das errechnete Heterozygotenrisiko (die Wahrscheinlichkeit, dass von den beiden Ausprägungen eines Gens (den Allelen) eines die Merkmale einer vererbaren Krankheit trägt, das andere dagegen nicht) größer als 20 % oder das errechnete lebenslange Erkrankungsrisiko größer als 30 % ist.

Über die seit vielen Jahren etablierten und bewährten Risikogruppen für die Entwicklung eines erblichen Mamma- und/oder Ovarialkarzinoms hinaus, weisen jetzt aktuelle Daten des Deutschen Konsortiums auch auf eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation hin, wenn ein Einzelfall eines Eierstockkrebses vom serösen, also bestimmten pathologischen Typ, und mit schlechtem Differenzierungsgrad vorliegt. Bei Vorliegen einer empirischen Mutationswahrscheinlichkeit von über 10% (größter Wert des Konfidenzintervalls, statistischer Berechnungswert) ist damit und ab jetzt neu (!) die Aufnahme in die genetische Untersuchung auch von Einzelfällen innerhalb einer Familie möglich. Darüber hinaus können Einzelfälle mit einem bestimmten Brustkrebstyp (triple-negativ: keine Hormonrezeptoren, kein Her2/neu) bis zum vollendeten 49 Lebensjahr getestet werden. Seit dem 24.11.2016 besteht hierzu der offizielle Vertrag der VDEK (Verband der Ersatzkassen) mit den Konsortialzentren und der AGO-Studiengruppe Ovar zur besonderen Versorgung und Kooperation aller Kooperationspartner (Brust- und gynkologische Zentren).

Damit bauen die Ersatzkassen – Techniker Krankenkasse (TK), BARMER GEK, DAK-Gesundheit, Kaufmännische Krankenkasse (KKH), Handelskrankenkasse (hkk) und Hanseatische Krankenkasse (HEK) – ihr exklusives Angebot für die Versorgung von Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs aus.

Bei der Ergebnismitteilung des Testergebnisses werden die Konsequenzen für die einzelnen betroffenen (weitere diagnostische bzw. Therapiemaßnahmen etc.) oder auch nicht betroffenen Person (Früherkennung, prophylaktische Maßnahmen) festgelegt und im Fall des eindeutigen Nachweises einer Genveränderung der prädiktive Test (die Untersuchung an einer phänotypisch (das Erscheinungsbild eines Individuums betreffend) gesunden Person auf Mutationen, die zu Krankheiten im weiteren Leben disponieren) .weiteren Familienmitgliedern angeboten.

Wird eine in der Familie nachgewiesene Genveränderung bei einer verwandten Person nicht gefunden, besteht für diese Person lediglich das Risiko der Allgemeinbevölkerung an Brust- bzw. Eierstockkrebs zu erkranken.

Im Fall eines nach Stammbaum ermittelten deutlich erhöhten Risikos bei negativem Testergebnis der Indexpatientin in der Panel-Analyse (Untersuchung von vielen validierten Genen) und der damit bestehenden Wahrscheinlichkeit für eine bisher noch unbekannte Genveränderung wird die Früherkennung, ggf. auch die zukünftige weitere Analyse mittels Genomsequenzierung (Sequenzierung bzw. Bestimmung der Nukleotid-Abfolge in einem DNA-Molekül des Erbguts eines Lebewesens) indiziert.

Prophylaktische Maßnahmen

- Frauen, bei denen eine BRCA1- oder BRCA2-Genveränderung nachgewiesen wurde, wird - bei damit nachweislich deutlich erhöhtem Risiko für Eierstockkrebs (bis zu 60% bei BRCA1, bis zu 20% bei BRCA2) die prophylaktische Entfernung der Eileiter und Eierstöcke ab dem 40. Lebensjahr empfohlen.

- Für Frauen, denen eine Früherkennung im Sinne der radiologischen Diagnostik nicht ausreicht, kann bei vorliegender BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation die prophylaktische Mastektomie (operative Brustentfernung) mit allen Möglichkeiten des Brustwiederaufbaus angeboten werden. Seit dem „Outing“ von Angelina Jolie entscheiden sich deutlich mehr Frauen für prophylaktische Brustoperationen.

Auch wenn inzwischen bei weiteren Genen Hinweise für den Nutzen prophylaktischer Maßnahmen vorliegen, sollten diese nach individuellen Begebenheiten (z.B. in Abhängigkeit der Häufigkeit, Altersverteilung, Art der Tumore etc), besprochen werden.

Grundlage einer informierten Entscheidung für oder gegen einen solchen Eingriff ist eine **individuelle Risikokalkulation**, die verständliche und in mehreren Gesprächen deutliche Kommunikation dieser Risiken mit dem Angebot der fortdauernden Einbettung in ein Risiko-angepasstes Früherkennungskonzept.

Prävention

Die Prävention beinhaltet Maßnahmen zur Abwendung von unerwünschten Ereignissen oder Zuständen, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eintreffen könnten, falls keine Maßnahmen ergriffen werden. Für die vorwiegend in der Therapie des Mammakarzinoms bewährten (anti)-hormonellen Therapeutika, gibt es inzwischen zahlreiche Untersuchungen zum Einsatz bei der gesunden Frau mit familiärer Hochrisikosituation. Dabei zeigten sich sowohl bei Daten zu Tamoxifen als auch bei den neueren Aromatasehemmer (Aromatasehemmer können die Bildung von Östrogenen im Muskel- und Fettgewebe blockieren und werden daher bei der Behandlung von hormonempfindlichem Brustkrebs eingesetzt) gute Ergebnisse in der Prävention.

Eine bevorzugte Risikoreduktion ergibt sich vor allem für Hormonrezeptor-positive Krebserkrankungen. Allerdings liegt die Akzeptanzrate bei gesunden Frauen lediglich bei 15% aufgrund des deutlichen Nebenwirkungsprofils.

Aufgrund des sehr effektiven Einsatzes prophylaktischer Maßnahmen (wie zum Beispiel der Eierstock- und Eileiterentfernung, Brustdrüsenkörperentfernung) wird daher in Deutschland bisher sehr zurückhaltend mit der Anwendung prädiktiver Medikamente umgegangen.

Es wurde nachgewiesen, dass ein gesundheitsfördernder Lebensstil mit einer fettreduzierten Ernährung in Kombination mit Ausdauersport und viel Bewegung auch einen Nutzen für Frauen mit familiärer Hochrisikosituation bringen kann.

Therapeutische Konzepte

Die Systemtherapie im Sinne einer Chemotherapie richtet sich prinzipiell nach den gleichen Kriterien wie bei nicht-erblichen, sporadisch auftretenden Formen. Bezüglich der Effektivität einzelner Chemotherapeutika hat die Substanzklasse der Platinderivate eine gesonderte Stellung, gekennzeichnet durch ein besseres Ansprechen durch den Wirkmechanismus der DNA-Crosslinks und Doppelstrangbrüche.

Die wichtigste und bisher am besten untersuchte Strategie für die Therapie mutations-assoziiierter Karzinome ist der Einsatz von Poly-(ADP-ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren. Die Wirkungsweise von PARP-Inhibitoren besteht in der Blockierung der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen. Folgend kommt es zu Doppelstrangbrüchen, welche nicht mehr repariert werden können.

Vorreiter mit ersten überzeugenden Daten und damit Basis für die Zulassung des 1. und in Phase I-III untersuchten PARP-Inhibitors beim wiederkehrenden Eierstockkrebs war die Gruppe um Ledermann et al. (Ledermann et al., 2014; Ledermann, 2016).

Erste Auswertungen zeigten einen deutlichen Vorteil für die Gruppe mit Olaparib für das Progressions-freie Überleben (11.2 versus 4.3 Monate). Als häufigste Nebenwirkungen traten Fatigue (8 versus 3%) und Anämie (6 versus 1%) auf. Diese Daten weisen auf einen langzeitlichen Benefit bei gleichzeitig guter Tolerabilität von Olaparib hin. Für Brustkrebspatienten konnte dieser Vorteil noch nicht bestätigt werden. Die Auswertung der aktuell laufenden Studien wird zeitnah hierzu neue Ergebnisse liefern.

Psychoonkologische Betreuung

Eine familiäre Häufung von malignen Erkrankungen bedeutet immer eine starke psychische Belastung für alle Familienmitglieder. Im Rahmen des interdisziplinären Beratungs- und Betreuungskonzeptes wird daher Betroffenen und Ratsuchenden aus Hochrisikofamilien gleichermaßen eine psychologische Betreuung durch Experten für familiäre Krebserkrankungen angeboten.

Ein psychodiagnostisches „Screening“ mittels eines standardisierten Fragebogens dient der Erkennung hoher „Belastungsscores“ bereits vor der Beratung und kann Hinweise auf den Bedarf einer psychologischen Unterstützung durch speziell geschulte Fachkräfte geben. Auch wenn die Datenlage über die psychischen Folgen der genetischen Testung nur langsam zunimmt und die Nachbeobachtungszeiten noch kurz sind, ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Abnahme der Ängste nach einer genetischen Beratung zu beobachten.

Neben der Unterstützung der professionellen Psychologie kommt der Möglichkeit des persönlichen Austauschs mit Selbst-Betroffenen große Bedeutung zu. Das BRCA-Netzwerk bietet neben Informationen und persönlichem Austausch auch die Möglichkeit der Unterstützung bei Krankenkassenfragen.

Zusammenfassung

Für die Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs können genetische Ursachen in ca. 15–20 % der Fälle verantwortlich gemacht werden. Die bekanntesten Gene sind die Hochrisikogene BRCA1 und BRCA2. Neben den bekannten und gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Risiken von bis zu 80% für ein Mamma- und bis zu 55% für ein Ovarialkarzinom im Fall von BRCA1 bzw. BRCA2-Veränderungen, bestehen für Mutationen in neuen Hoch- oder Risikogenen deutlich unterschiedliche Risiken oder Assoziationen mit anderen Karzinomkrankungen. Um diese zu ermitteln, haben wir im Rahmen einer Task-Force des Deutschen Konsortiums für erblichen Brust- und Eierstockkrebs eine Bewertung und Empfehlung zu den klinischen Konsequenzen zu klaren Veränderungen in den neuen Hochrisikogenen TP53, PALB2 und CDH1 und neuen Risikogenen ATM, CHEK2, RAD51C und RAD51D erarbeitet. Diese beinhalten Risiko-adaptierte Früherkennungs- und prophylaktische Maßnahmen und ermöglichen damit den Verzicht auf eine Übertherapie. Darüber hinaus konnte das Testangebot für weitere Risikogruppen – singuläres triple negative (Hormonsrezeptor- und Her2-negativ gestestetes) Mammakarzinom, einzelner Eierstockkrebs - für die nun valide Daten vorliegen - erweitert werden.

Bei Interesse an einer persönlichen Beratung stehen Ihnen Experten der 17 spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums zur Verfügung.

Die Adressen und Literatur finden Sie u.a. über folgende Links:

www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2016/

www.brca-netzwerk.de/

www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/

Autorin

PD Dr. Nina Ditsch

Oberärztin der Frauenklinik im Klinikum der LMU München

2. Vorsitzende brustkrebs-muenchen e.V. & Mitglied des wissenschaftlichen Beirates von Brustkrebs Deutschland e.V.

„Ich bringe mich gerne in den Beirat Brustkrebs Deutschland e.V. ein, da das Konzept dieser Organisation sehr zu unterstützen ist. Für Frauen mit Mammakarzinom und deren Familienangehörige ist es wichtig, zu erfahren, dass bei einem gewissen prozentualen Anteil eine Erblichkeit, die über einfache Blutuntersuchung nachweisbar ist, vorliegt. Ich stelle Informationen gerne zur Verfügung.“