

## Familiäres Mammakarzinom

# Wann ist eine genetische Testung sinnvoll?

Mutationen im BRCA1/2-Gen sind neben wenigen anderen als verantwortlich für das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom bekannt. Ziel ist es, Hochrisikofamilien zu identifizieren, um diesen eine genetische Abklärung und individuelle Beratung zu ermöglichen. Zudem hat der Nachweis einer BRCA1/2-Mutation in Zusammenhang mit der Diagnose Mammakarzinom zunehmend eine therapeutische Konsequenz.



J. Schnabel, Zürich

### Hereditäres Mammakarzinom

Nach neusten Angaben des Robert-Koch-Institutes liegt das Lebenszeitrisko einer Frau für ein sporadisches Mammakarzinom bei 12,9%. 70–80% der Mammakarzinome treten sporadisch auf, 15–20% zeigen eine familiäre Häufung. Als hereditär werden monogen vererbte hochpenetrante Genmutationen bezeichnet, welche einen Anteil von 5–10% ausmachen. Mutationen in den Genen *BRCA1* und *2* werden für 50% der hereditären Mammakarzinome verantwortlich gemacht.

Weitere Mutationen wie *RAD51C* (*BRCA3*), *TP53*, *STK11* und *PTEN*

sind als seltene Hochrisikogene identifiziert und deren Testung wird zwischenzeitlich in Form von Multigenpanels angeboten. Da das Wissen zu Erkrankungswahrscheinlichkeiten noch nicht vollständig ist, fehlen bisher konkrete Empfehlungen bei Mutationsnachweis. Der kombinierten Wirkung von vielen Moderat- und Niedrigrisikogenen, sog. polygenen Erbgängen, wird ein Grossteil der familiär bedingten Mammakarzinome zugeordnet.<sup>1</sup> In der Routinediagnostik spielen diese Risikogene aktuell noch keine Rolle.

Bei Nachweis einer Mutation eines der Hochpenetranzgene (*BRCA1/2*) steigt das Erkrankungsrisiko um ein Viel-

faches. Abhängig von der Anzahl betroffener Angehöriger zeigt sich ein weiterer Risikoanstieg.<sup>2</sup> In der Literatur wird ein Lebenszeitrisko von über 85% in Hochrisikokohorten angegeben. Populationsbasierte Risikokalkulationen zeigen niedrigere Erkrankungswahrscheinlichkeiten. Eine grosse prospektive Arbeit von 2013 zeigt ein kumulatives Erkrankungsrisiko bis zum 70. Lebensjahr von 60% für *BRCA1*- und 55% für *BRCA2*-Trägerinnen.<sup>3</sup> Charakteristisch ist das wesentlich frühere Ersterkrankungsalter der *BRCA1*-Trägerinnen. Zudem liegt ein hohes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom vor: Das kumulative Erkrankungsrisiko liegt bei bis zu 47,4%, abhängig vom Ersterkrankungsalter und dem *BRCA*-Gen. Für *BRCA1* liegt das Risiko 1,6-fach höher als bei *BRCA2*.<sup>4</sup>

### KeyPoints

- *BRCA*-Mutationen in 25% der familiären Mammakarzinome
- Erkrankungswahrscheinlichkeit beeinflusst von Alter, Familienanamnese, genetischen und nicht genetischen Modifiern – individuelle Risikoberatung!
- Prävention und Prophylaxe bei Mutationsnachweis möglich und effizient
- Ausblick:
  - Einsatz von Multigenpanels – klinische Validierung erforderlich
  - *BRCA*-assoziierte Tumoren zeigen ein spezifisches Therapieansprechen: Platin-derivate, PARP-Inhibitoren

### Wann ist eine genetische Testung sinnvoll?

Eine genetische Testung ist sinnvoll, wenn der Mutationsnachweis als Konsequenz präventive oder prophylaktische Massnahmen bedingt oder die prädiktive Testung in einer Hochrisikofamilie mit dem Mutationsausschluss zu einer Entlastung führt. Grundsätzlich soll bei jeder Patien-

Indikationen gemäss den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO):
Nachgewiesene <i>BRCA</i> -Mutation eines Familienmitgliedes
Betroffene oder Ratsuchende aus Familien* mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• altersunabhängig 3 Frauen mit Mammakarzinom</li> <li>• 2 Frauen mit Mammakarzinom, eine davon &lt;51 Jahren erkrankt</li> <li>• 1 Frau mit Mammakarzinom &lt;36. Lj.**</li> <li>• 1 Frau mit bilateralem Mammakarzinom (erstmalig &lt;51. Lj.)</li> <li>• mindestens 1 Frau mit Mammakarzinom und 1 Frau mit Ovarialkarzinom</li> <li>• 1 Frau mit Mammakarzinom und Ovarialkarzinom</li> <li>• 2 Frauen mit Ovarialkarzinom</li> <li>• mind. 1 Mann mit Mammakarzinom und 1 weitere Person mit Mamma- oder Ovarialkarzinom</li> </ul>
* erst- oder zweitgradig Verwandte aus einer Familienlinie ** <40. Lebensjahr in der Schweiz; <45. Lebensjahr in den USA

Tab. 1: Indikationen für eine genetische Testung

tin mit der Diagnose Mamma- oder Ovarialkarzinom die Frage nach einer tumorgenetischen Beratung gestellt werden. Entscheidend für die Beurteilung der Beratungsnotwendigkeit ist das Alter der erkrankten Patientin und die systematische Stammbaumanalyse. Dies trifft auch auf Ratsuchende aus betroffenen Familien zu. Bei Identifikation einer *BRCA*-Mutation sollten den Familienmitgliedern eine genetische Beratung und Testung ermöglicht werden.

Es existieren verschiedene Guidelines im deutschsprachigen und angloamerikanischen Raum – hinsichtlich der Einschlusskriterien bestehen viele Übereinstimmungen. Indikationen gemäss den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die amerikanischen NCCN-Guidelines unterscheiden sich durch den Einschluss aller Frauen mit Mammakarzinom vor dem 45. Lebensjahr. Viele Empfehlungen beruhen auf Daten, welche die Mutationswahrscheinlichkeit von auffälligen familiären Konstellationen untersucht haben. Das empirische Mutationsrisiko kann zum Beispiel basierend auf den Daten des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (Analyse von >17.000

Familiäre Konstellation	Mutationsnachweis (%)
≥3 MaCa <51 Jahren	23
2 MaCa, 1 Frau <51 Jahren	22
≥1 MaCa und ≥1 OvCa (in 2 Frauen)	39
≥1 MaCa und ≥1 OvCa (in 1 Frau)	48
≥2 OvCa	54
1 MaCa < 36 Jahren	30
Bilaterales MaCa, das 1. <51 Jahren	35
≥1 männliches MaCa und ≥1 MaCa oder OvCa	33

Tab. 2: Mutationsnachweisraten basierend auf 12662 Familien, die 1997-2013 untersucht wurden, Dt. Konsortium für Familiären Brust- und Eierstock, AGO Vers. 2013 MaCa = Mammakarzinom, OvCa = Ovarialkarzinom

Familien) abgelesen werden (Tab. 2).<sup>5</sup> In Deutschland und der Schweiz wird eine genetische Diagnostik ab einer Mutationswahrscheinlichkeit von 10% empfohlen. Hinter bis zu 20% der triplenegativen Mammakarzinome steht eine *BRCA*-Mutation.<sup>6</sup> Das NCCN hat daher die *BRCA*-Testung bei triplenegativen Mammakarzinomen vor dem 61. Lebensjahr als Empfehlung aufgenommen.

Höchste Aussagekraft hat die Analyse einer erkrankten Person (Indexpatientin) mit dem jüngsten Erkrankungsalter. Ist die Testung einer Indexpatientin nicht möglich, kann der Ratsuchenden einer betroffenen Familie bei hoher berechneter Mutationswahrscheinlichkeit eine genetische Testung empfohlen werden. Kann trotz auffälliger familiärer Konstellation keine Mutation identifiziert werden, ist dies als *nicht informatives* Resultat zu interpretieren und ein Fall von unklarer klinischer Bedeutung. Die Empfehlung möglicher

präventiver Massnahmen für die Erkrankte oder gesunde Ratsuchende leitet sich lediglich aus dem verbleibenden rechnerischen Risiko ab. Mathematische Risikokalkulationen für die Trägerwahrscheinlichkeit einer Mutation bzw. altersspezifische Erkrankungswahrscheinlichkeit sind möglich. Abhängig vom Programm fließen Informationen wie Anzahl der familiären Tumorerkrankungen, Verwandtschaftsgrad und Erkrankungsalter in die Kalkulation ein.

**Konsequenzen eines Mutationsnachweises**

Die Beratung hinsichtlich weiterer Massnahmen muss individuell erfolgen. Mutationstyp, Alter, familiäre Konstellation und Lebensstilfaktoren zeigen einen Einfluss auf die Penetranz. Insbesondere für das Alter konnte eine Abhängigkeit der Erkrankungsraten gezeigt werden<sup>3</sup> und muss in der in-

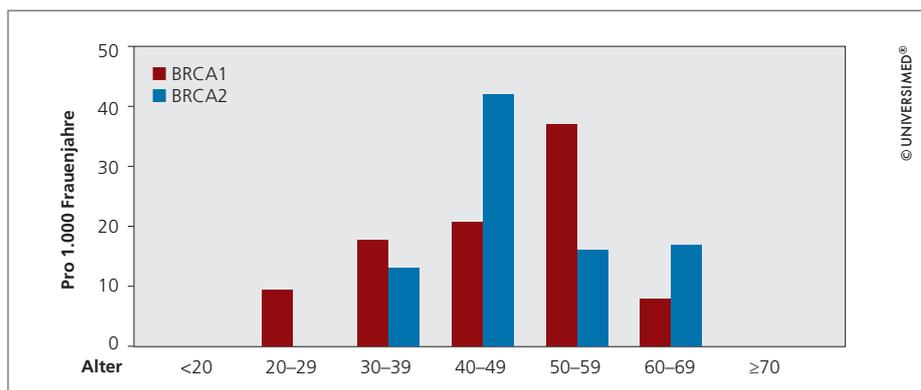


Abb. 1: Altersabhängige Erkrankungsraten bei BRCA-Mutation. Nach Mavaddat et al 2013

dividuellen Beratungssituation berücksichtigt werden (Abb. 1). Signifikante Unterschiede im Erkrankungsrisiko abhängig von der Familienanamnese lassen zudem die Anhäufung genetischer Faktoren mit risikomodulierendem Effekt vermuten. Kleine genetische Varianten, sog. SNP („single nucleotide polymorphisms“), zeigen in der Kombination eine risikohörende Funktion und konnten bereits für BRCA-Mutationen identifiziert werden.<sup>3</sup> Ein individualisiertes Risikomanagement bei Mutationsträgern wäre bei weiterer Datenvalidierung eine zukünftige Option.

Aber auch nicht genetischen Modifiern wird ein Einfluss zugesprochen, sodass Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Bewegung und hormonelle Einflüsse anhaltend analysiert werden (LIBRE-Studie).

## Prävention

### Intensivierte Früherkennung

Aufgrund des jungen Erkrankungsalters müssen präventive Massnahmen frühzeitig erfolgen. Für Frauen mit einem Mutationsnachweis oder einem statistisch erhöhten Erkrankungsrisiko von mehr als 30% wird ein strukturiertes Früherkennungsprogramm empfohlen:

- Ärztliche Tastuntersuchung und Mammasonografie 6-monatlich: ab dem 25. Lj.\*
- Mammografie 12-monatlich: ab dem 35.–40. Lj.
- Zyklusadaptiertes MRI 12-monatlich: ab dem 25. Lj.\*

\* oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter

Dieses Programm dient der frühzeitigen Diagnose, welche Einfluss auf die Prognose nimmt. Da es sich bei hereditären Mammakarzinomen oft um aggressive und rasch proliferierende Tumortypen handelt, sind engmaschige Untersuchungsintervalle vorgegeben. Die halbjährliche Sonografie soll zudem die Erkennung von Intervallkarzinomen unterstützen. Aufgrund des frühen Erkrankungsalters und der damit verbundenen hohen Brustdrüsendichte ist die Mammografie unzuverlässig und der Einsatz des MRI steht zur Verfügung.

### Intensivierte Nachsorge bei erkrankten Mutationsträgerinnen

Eine jährliche Magnetresonanztomografie der Brust wird bei Frauen vor dem 51. Lebensjahr zusätzlich zur Mammografie/Sonografie empfohlen. Die Überlegenheit der MRT gegenüber der Mammografie bei Frauen mit BRCA-Mutation konnte in Studien belegt werden.<sup>7</sup>

### Prophylaxe

Mit der prophylaktischen bilateralen Mastektomie (PBM) wird eine Senkung des Erkrankungsrisikos um über 95% und in der Folge der Brustkrebspezifischen Mortalität um 90% erreicht.<sup>8,9</sup> Eine PBM sollte erst ab dem 25. Lebensjahr durchgeführt werden. Bei der präoperativen Beratung sollten die Möglichkeiten der Sofortrekonstruktion diskutiert werden.

Das Ovarialkarzinomrisiko lässt sich durch die prophylaktische bilaterale

Salpingo-Oophorektomie (PSO) um 97% reduzieren und sollte aufgrund des ineffizienten Ovarialkarzinomscreenings und der schlechten Gesamtprognose der Erkrankung empfohlen werden. Zusätzlich senkt die PSO das Brustkrebsrisiko um 50%<sup>10</sup>, das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom um 30 bis 50%<sup>11</sup> und neben der Senkung der krebspezifischen Mortalität konnte eine 75%ige Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden.<sup>12</sup> Empfohlener Zeitpunkt ist das 40. Lebensjahr bei abgeschlossener Familienplanung. Eine Hormonersatztherapie nach PSO wird für gesunde Mutationsträgerinnen bis zum 50. Lebensjahr empfohlen.

### Kontralaterale oder bilaterale

#### Mastektomie als Sekundärprophylaxe

Die Datenlage ist unklar, da trotz signifikanter Reduktion von Zweitkarzinomen<sup>4</sup> bisher kein Überlebensvorteil durch die radikalere lokale Therapie bewiesen werden konnte.<sup>13</sup> In die Beratung sollten das erhöhte Zweiterkrankungsrisiko im Vergleich zu Patientinnen mit sporadischem Mammakarzinom, aber auch die erkrankungsbedingte Prognose der einzelnen Patientin und der bisher fehlende Nachweis eines Überlebensvorteils einfließen. Alter bei Auftreten des Erstkarzinoms, betroffenes Gen und Prognose müssen bei der Beratung und Entscheidung berücksichtigt werden.

### Therapeutische Konsequenzen eines Mutationsnachweises

Die Therapieverfahren bei sporadischen oder hereditären Mamma- und Ovarialkarzinomen haben sich bislang nicht unterschieden. Bekannt ist ein Anstieg der prophylaktischen Mastektomierate.<sup>14</sup> Mit dem Mutationsnachweis wird dieses operative Verfahren häufig primär gewünscht.

Entscheidende therapeutische Fortschritte für Mutationsträgerinnen wur-

den kürzlich bei den Systemtherapien erzielt. In-vitro- wie auch retrospektive Studien suggerierten ein eindeutig erhöhtes Ansprechen der BRCA-assoziierten Tumoren auf Platinderivate.<sup>15</sup> Prospektive Analysen wie die GeparSixto- und die TNT-Studie konnten dies bei tripelnegativen BRCA1/2-mutierten Mammakarzinomen belegen.<sup>16</sup> Einen noch selektiveren Zielansatz für BRCA1/2-mutierte Karzinome weisen die PARP-Inhibitoren (PARPi) auf, deren Wirksamkeit bereits in Phase-III-Studien beim Ovarialkarzinom belegt werden konnte und die dafür kurz vor der Marktzulassung stehen. PARPi zeigen eine hohe Selektivität für BRCA-mutierte Karzinomzellen und führen durch Inhibition des Reparaturmechanismus zum Zelltod,<sup>17</sup> ohne, im Gegensatz zu Platinderivaten, die gesunden Zellen in ihrer Funktion beträchtlich zu beeinflussen. In Form einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Multicenterstudie (OlympiA) werden die Wirksamkeit und Verträglichkeit des PARPi Olaparib bei BRCA1/2-mutierten Patientinnen mit tripelnegativem Mammakarzinom

nach abgeschlossener adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie überprüft. Der Studieneinschluss wird an den Universitätsspitalern Bern, Lausanne und Zürich voraussichtlich ab Juni 2015 möglich sein (Abb. 2). Der BRCA1/2-Mutationsnachweis wird somit zukünftig hinsichtlich therapeutischer Optionen eine wichtige Rolle einnehmen und das Spektrum als Indikation für eine genetische Abklärung erweitern. ■

Literatur:

<sup>1</sup> Ripberger T et al: Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. Eur J Hum Genet 2009; 17: 722-31  
<sup>2</sup> Thomssen C: Hereditärer Brustkrebs. Onkologe 2012; 18: 216-23  
<sup>3</sup> Mavaddat N: Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EM-BRACE. J Natl Cancer Inst 2013; 105(11): 812-22  
<sup>4</sup> Graeser MK et al: Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2009; 27: 1-6  
<sup>5</sup> Schmutzler R: Breast Cancer Risk and Prevention: Empfehlungen Gynäkologische Onkologie. AGO Kommission Mamma. Kapitel 16 (Version 11.1.0, Juli 2011)

<sup>6</sup> Gonzalez-Angulo AM et al: Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. Clin Cancer Res 2011; 17: 1082  
<sup>7</sup> Kuhl C et al: Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. J Clin Oncol 2010; 28(9): 1450-7  
<sup>8</sup> Rebbeck TR et al: Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004; 22: 1055-62  
<sup>9</sup> Domchek SM et al: Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet 2006; 7: 223-9  
<sup>10</sup> Kauff ND et al: Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008; 26: 1331-7  
<sup>11</sup> Metcalfe K et al: Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2004; 22: 2328-35  
<sup>12</sup> Domchek SM et al: Association of risk-reducing surgery in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010; 304: 967-75  
<sup>13</sup> Paradiso A et al: Hereditary breast cancer: clinical features and risk reduction strategies. Ann Oncol 2011; 22(suppl 1): i31-i6  
<sup>14</sup> King TA: Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. J Clin Oncol 2011; 29(16): 2158-64  
<sup>15</sup> Byrski T et al: Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2010; 28: 375-9  
<sup>16</sup> von Minckwitz G: Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15(7): 747-56  
<sup>17</sup> Ashworth A: A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. J Clin Oncol 2008; 26: 3785-3790

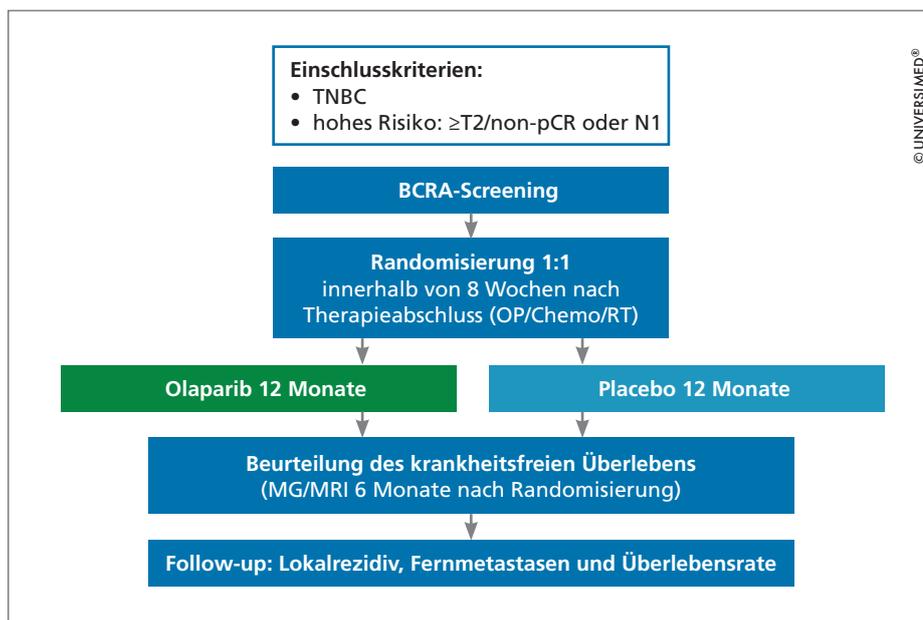


Abb. 2: Studiendesign der OlympiA-Studie

Autoren:  
 Dr. med. Julia Schnabel  
 Dr. med. Konstantin Dedes  
 Prof. Dr. med. Daniel Fink

Korrespondenz:  
 Dr. med. Julia Schnabel  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Klinik für Gynäkologie  
 E-Mail: julia.schnabel@usz.ch

■1512