

K. Kast¹, S. Tinschert², P.³, W. Distler¹, E. Schröck², M. Laniado³

Klinisches Management des familiären Mammakarzinoms

Eine Versorgungsstudie der Krankenkassen

TU Dresden
Medizinische Fakultät

Zusammenfassung

Mit Beendigung der Förderung des Verbundprojektes „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ durch die Deutsche Krebshilfe im Dezember 2004 drohte für Frauen aus Familien mit gehäuftem Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinom die Rückkehr in die Routinevorsorge. Eine Versorgungsstudie der gesetzlichen Krankenkassen übernimmt nun jedoch für vorläufig drei Jahre das bestehende Konzept des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs für Risikopersonen anhand dessen im Folgenden das klinische Management des familiären Mammakarzinoms dargestellt wird.

Schlüsselwörter: Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom, *BRCA1*- und *BRCA2*-Gen, Versorgungsstudie, Prävention

- 1) Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- 2) Institut für Klinische Genetik
- 3) Institut für Radiologische Diagnostik

Deutsches Konsortium für familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom

Seit Bestehen des Deutschen Konsortiums für familiärer Brust- und Eierstockkrebs wurden in 12 Zentren (Abbildung 1) mehr als 7000 Frauen interdisziplinär beraten und 3000 Familien in den beiden Brustkrebsgenen *BRCA1* und *BRCA2* untersucht. Dabei wurden mehr als 1000 Familien mit Mutationsträger/Innen identifiziert und etwa 700 nicht erkrankte Familienmitglieder konnten entlastet werden. Im Rahmen eines intensivierten Vorsorgeprogramms (Abbildung 2), in dem bei Hochrisikopatientinnen halbjährlich eine Mammasonografie und jährlich eine MRT der Mamma sowie eine Mammographie durchgeführt wird, konnten die Untersuchungsverfahren in ihrer Sensitivität und Spezifität bei dem besonderen Kollektiv von jungen Frauen evaluiert werden und so eine Ausgangsbasis für

Intensiviertes Vorsorgeprogramm

- monatliche Selbstuntersuchung der Brust ab 25. LJ
- halbjährlich Brustpalpation durch den Frauenarzt und Mammasonographie (mind. 7,5 Hz) ab 25. LJ
- jährlich Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust ab 25.-55.LJ
- jährlich Mammographie ab 30.LJ

Bei *BRCA1/2*-Mutation oder Ovarialkarzinom in Familienanamnese:

- halbjährlich gynäkologische Palpation und transvaginale Sonographie der Ovarien ab 25. LJ
- halbjährlich Bestimmung des Tumormarkers CA 125 ab 30. LJ

Abbildung 2

Verhandlungen mit den Krankenkassen geschaffen werden. Die Kostenübernahme für die interdisziplinäre Beratung, molekulargenetische Untersuchung und das Vorsorgeprogramm werden nunmehr von den meisten Krankenkassen für die Zentren des Konsortiums zum Teil rückwirkend ab Januar 2005 für drei Jahre übernommen. Die bisher über Drittmittel finanzierten Leistungen konnten damit erfolgreich in die Vergütung nach §116 b SGB V im Rahmen der Hochschulambulanz überführt werden. Die Zusage der Kostenübernahme ist vertraglich an die Weiterführung des Projektes als Versorgungsstudie geknüpft und vorerst auf 3 Jahre begrenzt. Unter wenig veränderten Teilnahmekriterien für die molekulargenetische Untersuchung und Teilnahme am intensivierten Vorsorgeprogramm (Abbildung 3) werden deutschlandweit qualitätskontrolliert Daten gesammelt, welche am Institut für Biomathematik der Universität Leipzig zentral ausgewertet werden.

Diese Maßnahmen betreffen etwa 5 Prozent aller an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen und rund 0,2 Prozent der gesunden Frauen. Bei Nachweis einer

Mutation in einem der beiden Brustkrebsgene haben diese Frauen ein lebenslanges Risiko von etwa 80 bis 90 Prozent an einem Mammakarzinom zu erkranken. Zusätzlich besteht bei *BRCA1*-Mutationen ein Risiko von 40 bis 60 Prozent und bei *BRCA2* von etwa 20 Prozent an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Easton et al. 1993, Ford et al. 1998). Das Risiko für Zweiterkrankungen der Brust oder des Ovars ist damit hoch. Es ist das Ziel, die umfassende Versorgung für diese zahlenmäßig kleine Gruppe langfristig zu sichern und durch weiterführende Forschungsprojekte die Datenbasis für die Erweiterung des Verständnisses um die genetischen Zusammenhänge und darauf aufbauend neue Therapie- und Präventionsstrategien zu nutzen.

Risikokalkulation als Voraussetzung für Teilnahme an intensivierter Vorsorge und für prophylaktische Operationen
Trägerinnen einer Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2* können die verschiedenen Möglichkeiten der Prävention in Anspruch nehmen. Entsprechend dem nun bestehenden Vereinbarungen mit den Krankenkassen können aber auch Frauen, in deren

Mitglieder des Deutschen Konsortiums für familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom



Unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe von 1997-2004

Versorgungsstudie der Krankenkassen von 2005-2008



Abbildung 1

Voraussetzung für die molekulargenetische Analyse der Brustkrebsgene *BRCA1* und *BRCA2*:

- Interdisziplinäre Beratungsgespräche (Humangenetik, Klinik, ggf. Psychoonkologie)

Und eines der folgenden Kriterien:

- Familien mit drei oder mehr Frauen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom
- Familien mit zwei Frauen mit einem Mammakarzinom, davon eine < 51. Lebensjahr
- Familien mit Mamma- und Ovarialkarzinom (eine oder mehrere Erkrankte)
- Familien mit einem männlichen Mammakarzinom
- Familien mit einer Frau mit Mammakarzinom <31.LJ

Abbildung 3

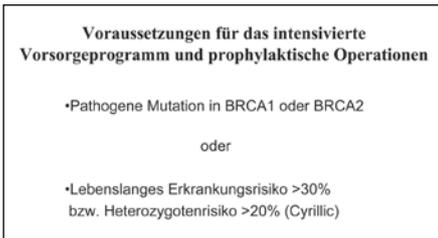


Abbildung 4

Familie die molekulargenetische Analyse der Gene *BRCA1* und *BRCA2* nicht informativ war am intensivierten Vorsorgeprogramm teilnehmen, sofern ihr individuelles Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken größer als 30 Prozent oder das Heterozygotenrisiko größer als 20 Prozent ist (Abbildung 4). Die Risikoberechnung erfolgt nach dem Computerprogramm Cyrillic, welches die Trägerwahrscheinlichkeit für eine Mutation in den *BRCA*-Genen durch einen Algorithmus, basierend auf dem Bayesschen-Theorem und dem Mendelschen Erbgang kalkuliert (Parmigiani et al. 1998).

Die prophylaktische Entfernung der Brustdrüse und der Ovarien ist dem gleichen Hochrisikokollektiv vorbehalten. Zahlreiche Studien belegen den Nutzen prophylaktischer Operationen. In Deutschland werden diese Maßnahmen, insbesondere die prophylaktische Mastektomie mit Zurückhaltung eingesetzt, während sie zum Beispiel in den Niederlanden oder den USA, eine breitere Akzeptanz finden (Meijers-Heijboer et al. 2000, Hartmann et al. 1999). Die prophylaktische Entfernung der Brust senkt das Erkrankungsrisiko um 90 bis 95 Prozent (Hartmann et al. 1999, Eisen et al. 2000, Rebbeck et al. 2004). Die Durchführung einer subcutanen Mastektomie sollte vermieden werden, da dabei unweigerlich Drüsengewebe retromamillär belassen wird. Empfohlen wird die totale und ggf. die hautsparende Mastektomie mit simultaner Rekonstruktion. Die prophylaktische Ovarektomie hat neben der Senkung des Risikos an einem Ovarialkarzinom zu erkranken um etwa 97 Prozent, den

Effekt, das Risiko für ein Mammakarzinom um 50 bis 60 Prozent zu vermindern (Rebbeck et al. 2002). Die prophylaktische Ovarektomie sollte die Entfernung der Tuben mit einschließen und erfolgt nach Abschluss der Familienplanung ab dem 35. Lebensjahr. Die Durchführung einer Hormonersatztherapie nach erfolgter prophylaktischer Ovarektomie bis zum 50. Lebensjahr erhöht das Brustkrebsrisiko nicht (Armstrong et al. 2004). Eine noch unveröffentlichte neuere Untersuchung zeigt bei 408 Mutationsträgerinnen eine Risikoreduktion für das Mammakarzinom ohne nachfolgende Hormonersatztherapie von 68% und mit HRT von 64 Prozent (Rebbeck et al., in press).

Medikamentöse Prävention

Als Möglichkeit der medikamentösen Prävention können sich postmenopausale Frauen mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko seit Anfang des Jahres 2005 für die Teilnahme an der IBIS-II Studie entscheiden. In dieser doppelblind randomisierten Studie nehmen die Teilnehmerinnen für 5 Jahre entweder den Aromatasehemmer Arimidex oder ein Placebo ein. In Studien über das Auftreten von kontralateralen Mammakarzinomen bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen konnte bereits die Reduktion des Risikos für die

Erkrankung auf der Gegenseite um 43 bis 75 Prozent gezeigt werden (Metcalf 2004, Narod 2000).

BRCA1-assoziierte Mammakarzinome sind unabhängig vom Erkrankungsalter der Patientin und vom Grading des Tumors signifikant häufiger Hormonrezeptoren-negativ (Foulkes et al. 2004). Trotzdem gibt es zahlreiche Hinweise auf die Hormonabhängigkeit *BRCA1*-assoziiierter Karzinome. Eine Schwangerschaft und die Stillzeit führen zur Differenzierung der Brustdrüse und senken normalerweise längerfristig das Karzinomrisiko nach vorübergehendem Anstieg (Jernström et al. 2004). *BRCA1*-Mutationsträgerinnen scheinen jedoch nicht von einer Schwangerschaft zu profitieren (Friedman et al. 2005). Zudem wird die Steigerung des Erkrankungsrisikos durch die Einnahme oraler hormonaler Kontrazeptiva über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahre um den Faktor 1,33 beschrieben (Narod et al. 2002).

Therapie der *BRCA*-assoziierten Tumore

Ob die Durchführung einer brusterhaltenden Operation angesichts des hohen Risikos für ein Zweitkarzinom der Brust und damit auch eines ipsilateralen Karzinoms bei Mutationsträgerinnen ausrei-

Zweitkarzinom/Rezidiv nach Mammakarzinom bei <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> Mutationsträgerinnen
Metcalf et al., <i>J Clin Oncol</i> , 2004
<u>491 Mutationsträgerinnen mit Mammakarzinom Stadium I oder II, medianes Follow up 9,2 Jahre</u>
- 191 Frauen mit BET
- 254 Frauen mit Ablatio mammae
- 106 Frauen mit proph. MX kontralateral
- 209 Frauen mit proph. OvX insgesamt
- 107 Frauen mit proph. OvX bei intakter kontralateraler Mamma
- 144 Frauen mit Hormontherapie (Tamoxifen)
- 221 Frauen mit postoperativer Radiatio
<u>Ergebnisse:</u>
-106 Frauen mit kontralateraler MX : 1 Karzinom der Thoraxwand
-336 Frauen mit intakter kontralateraler Mamma: 97 kontralaterale Karzinome (29,5%), Median 5,5 Jahre
-188 Frauen mit BET: 21 ipsilaterale Rezidive/Zweitkarzinome (11,5%)
<u>Kontralaterales Mammakarzinom (10-Jahresrisiko):</u>
Ohne präventive Maßnahmen: <i>BRCA1</i> 43,6% und <i>BRCA2</i> 34,6%.
Nach prophylaktischer OvX oder Tamoxifen: <i>BRCA1</i> 18,8% und <i>BRCA2</i> 13,1%.
Risikoreduktion bei <i>BRCA1/2</i> durch Ovarektomie 59%, durch Tamoxifen 38%.

Abbildung 5

chend ist, war lange Zeit auf Grund kleiner Fallzahlen ungeklärt. Die oben bereits erwähnte große multizentrische kanadisch/amerikanische Studie von Metcalfe et al. wertete das klinische Follow up von 491 *BRCA1* oder *BRCA2*-Mutationsträgerinnen, die an einem Mammakarzinom im Stadium I oder II erkrankt waren aus (Abbildung 5). Nach erfolgter postoperativer Radiatio wurde nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren das Auftreten eines ipsilateralen Karzinoms bzw. eines Rezidivs bei 21 von 188 Frauen nach einer brusterhaltenden Operation beobachtet (*BRCA1*: 9,1 Prozent, *BRCA2*: 14,6 Prozent). Auch neuere noch unveröffentlichte Daten von Pierce et al. unterstützen die Möglichkeit der BET bei Mutationsträgerinnen. Bei einem Vergleich von 180 Mutationsträgerinnen mit 496 Frauen mit sporadischen Mammakarzinomen waren die In-Brust-Rezidive/Zweitkarzinome beim sporadischen Mammakarzinom sogar etwas häufiger. Die prophylaktische Ovariectomie senkt zudem sowohl das ipsilaterale als auch das kontralaterale Zweitkarzinomrisiko signifikant ($p=0,00001$ und $p<0,0001$). In der Studie von Metcalfe et al. erkrankten 97 von 336 Frauen mit intakter kontralateraler Brust innerhalb von 10 Jahren an einem kontralateralen Zweitkarzinom (29,5 Prozent). Die Risikoreduktion durch eine prophylaktische Ovariectomie betrug 59 Prozent und war noch deutlicher, sofern die Operation vor dem 50. Lebensjahr erfolgte. Die Reduktion des Risikos durch eine Hormontherapie mit Tamoxifen war mit 38 Prozent geringer, und nur grenzwertig signifikant ($p=0,05$). Dagegen beschreibt Narod et al. 2000 anhand einer Fall-Kontrollstudie mit 384 einseitig erkrankten versus 209 bilateral erkrankten *BRCA1/BRCA2*-Mutationsträgerinnen die Reduktion des Risikos für ein kontralaterales Karzinom um 75 Prozent bereits nach 2 bis 4 Jahren Tamoxifeneinnahme. Vor diesem Hintergrund erscheint die sekundäre prophylaktische Mastektomie nur im Rahmen der Risikoreduktion für das Zweitkarzinom der kontralateralen

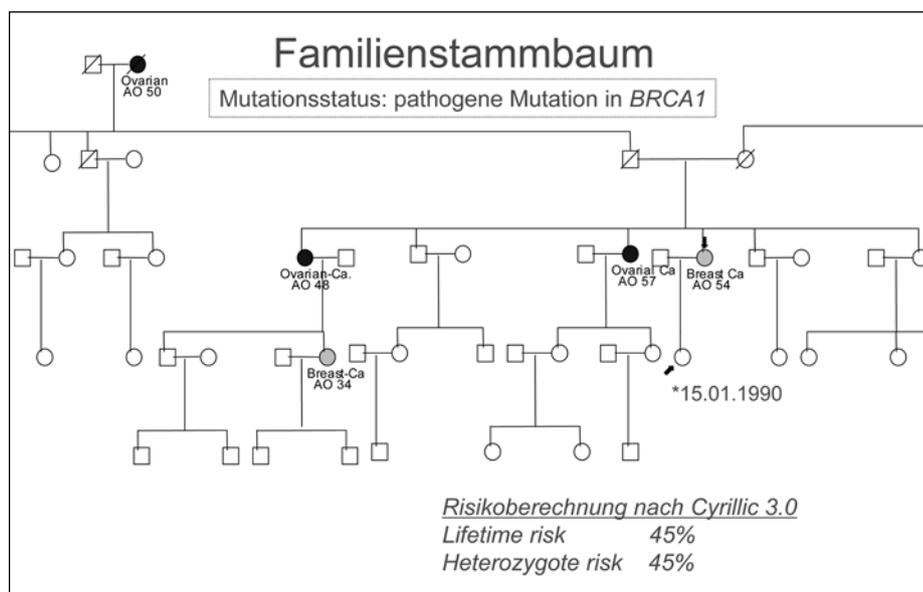


Abbildung 6

Brust unter kosmetischen Aspekten eventuell indiziert.

Fallbeispiel

Eine 54-jährige Frau stellte sich in unserer Tumorrisikosprechstunde vor. Im Rahmen der humangenetischen Beratung wurde der Stammbaum (Abbildung 6) erstellt und nach dem Computerprogramm Cyrillic ihr individuelles Risiko berechnet. Sie selbst war gesund. Zwei ihrer Schwestern sind 57- und 48-jährig an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Eine Nichte ist 34-jährig an einem Mammakarzinom erkrankt und die Großmutter väterlicherseits ebenfalls 50-jährig an einem Ovarialkarzinom. Ihr individuelles Risiko selbst an einem Mammakarzinom zu erkranken betrug 18 Prozent. Das Heterozygotenrisiko, das heißt die Wahrscheinlichkeit Trägerin einer pathogenen Genvariante zu sein, entsprach 32 Prozent. Die molekulargenetische Untersuchung einer der an Ovarialkarzinom erkrankten Schwestern ergab das Vorliegen einer Mutation im *BRCA1*-Gen, welche auch bei unserer Patientin nachweisbar war. Zu ihrem ersten Termin des intensivierten Vorsorgeprogramms wurde bereits zunächst mittels MRT und dann auch sonografisch

nachvollziehbar eine abklärungsbedürftige Struktur im unteren äußeren Quadranten der rechten Mamma identifiziert und in Folge operativ abgeklärt. Es handelte sich um ein 9 mm großes, nodal negatives, ductales Karzinom, welches Östrogenrezeptor-negativ jedoch Progesteronrezeptor-positiv und Her2-neu-negativ war. Auf Wunsch der Patientin erfolgte die brusterhaltende Operation. Daran schließt sich derzeit die adjuvante Chemo- und Hormontherapie mit Tamoxifen sowie Radiatio der Restbrust an. Die prophylaktische Entfernung der Ovarien wurde von der Patientin selbst bereits vor ihrer Erkrankung angestrebt und ist nach Abschluss der Chemotherapie geplant. Unsere Patientin wird zur frühzeitigen Erkennung eines ipsi- oder kontralateralen Karzinoms weiterhin am intensivierten Vorsorgeprogramm teilnehmen. Die derzeit 15-jährige Tochter der Patientin ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent Trägerin der Mutation im *BRCA1*-Gen. Die eigene prädiktive Testung ist ab dem 18. Lebensjahr möglich. Sollte sie nicht Trägerin der Mutation sein, entspricht ihr lebenslanges Risiko lediglich dem der Normalbevölkerung von 10 Prozent. In Abhängigkeit von

einem positiven Mutationsstatus wird ihr zu frühzeitiger Familienplanung und einem Verzicht auf orale hormonale Kontrazeptiva geraten. Die intensivierte Vorsorge mit jährlicher MRT der Mamma und halbjährlicher Sonographie beginnt im 25. Lebensjahr. Nach abgeschlossener Familienplanung bzw. nach dem 35. Lebensjahr wird die prophylaktische Salpingoovarektomie mit Durchführung einer Hormonersatztherapie bis zum 50. Lebensjahr empfohlen. Daran wird sich voraussichtlich die hormonelle Prävention mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer für 5 Jahre anschließen.

Neue Therapieansätze

Die zielgerichtete Therapie der HER2neu-überexprimierenden Karzinome mit dem Antikörper Herzeptin macht die Bedeutung der Definition von genetisch determinierten Subgruppen deutlich. Gen-Expressionsstudien mittels DNA-Microarray sind sowohl dafür als auch für die

Identifizierung neuer Zielstrukturen der „targeted therapy“ die Voraussetzung. Es gibt Hinweise darauf, dass es sich bei *BRCA1*-assoziierten Karzinomen um einen eigenen Subtyp der Mammakarzinome handelt. Ihr Merkmal sind überwiegende Hormonrezeptornegativität und fehlende Überexpression von HER2neu, dagegen erhöhte EGFR-Expression, c-MYC-Amplifikation und vermehrtes Auftreten von TP53-Mutationen. Durch weiterführende Untersuchungen an Tumormaterial (mit Bezug zum klinischen Verlauf) und durch Screening auf präneoplastische Läsionen an prophylaktisch entnommenen Organen können zukünftig Methoden entwickelt werden, wodurch die beschriebenen operativen und hormonellen Maßnahmen der Prävention auf lange Sicht an Relevanz verlieren.

Kontakt

Ob die Kriterien zur Studienteilnahme erfüllt sind wird in allen Zentren des

Konsortiums zunächst im Rahmen eines Telefoninterviews festgestellt. Die Adressen sind im Internet unter www.krebshilfe.de veröffentlicht. Im Zentrum Dresden erfolgt das Interview unter der Telefonnummer 0351 458-2864 durch das Studiensekretariat des Brustzentrums der Universitätsfrauenklinik. Die Voraussetzung zur molekularen Analyse der Brustkrebsgene *BRCA1* und *BRCA2* sowie weitere Informationen können auf der Internetseite der Universitätsfrauenklinik Dresden, <http://frauen.uniklinikum-dresden.de>, unter den Sprechstunden des Brustzentrums eingesehen werden.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenz:
Dr. med. Karin Kast
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: Karin.Kast@uniklinikum-dresden.de
Tel.: 0351 4584737