

# Vorsorgliche Maßnahmen bei familiärem Brustkrebs

## Prophylaktische Operationen – Chemoprävention – Ausblick auf Studien

Grundlage jeder präventiven, also vorsorglichen Maßnahme ist die Kenntnis des individuellen Erkrankungsrisikos. Für Frauen mit einer Mutation in den Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* liegt das lebenslange Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, bei rund 70 Prozent und an Eierstockkrebs zu erkranken bei 20 bis 40 Prozent. Für bereits an Brustkrebs erkrankte Mutationsträgerinnen ist auch das Risiko, an einem Zweitkarzinom der Brust oder einem Karzinom der Eierstöcke zu erkranken, deutlich erhöht. So beträgt das Zweiterkrankungsrisiko für Brustkrebs altersabhängig durchschnittlich 20 bis 40 Prozent für die nächsten zehn Jahre. In zwei umfangreichen Untersuchungen anhand der über zehn Jahre dokumentierten, klinischen Daten der spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ konnte erstmals belegt werden, dass das Zweiterkrankungsrisiko stark von den beiden Faktoren „Alter bei Ersterkrankung“ und „betroffenes Gen“ abhängig ist. Dies führt dazu, dass für die betroffenen Frauen individuellere Risikovorhersagen gemacht werden können, die Grundlage der Entscheidung für oder gegen prophylaktische Maßnahmen sind.

Wie in vorhergehenden Artikeln bereits dargestellt, gibt es neben den Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* noch weitere ursächliche Gene, die größtenteils noch nicht untersucht werden können. Daher betreuen wir auch

Familien mit einer familiären Häufung an Brust- und/oder Eierstockkrebs, bei denen bislang keine Mutation nachgewiesen werden konnte. Diese machen rund 50 Prozent der betreuten Frauen in den Zentren aus. Auch in diesen Familien liegen erhöhte Erkrankungsrisiken vor, wobei diese niedriger sind als in den Familien mit einem Mutationsnachweis in einem ursächlichen Gen. Untersuchungen gehen derzeit von einem rund 40-prozentigen lebenslangen Risiko für eine Brustkrebserkrankung aus. Das Risiko für Eierstockkrebs scheint in den reinen „Brustkrebs-Familien“ ohne Mutationsnachweis nicht deutlich erhöht. Das Risiko für eine zweite Brustkrebserkrankung ist deutlich niedriger verglichen mit Mutationsträgerinnen.

Im Folgenden soll zunächst auf die präventiven Maßnahmen gegen Brustkrebs und dann gegen Eierstockkrebs eingegangen werden.

### Präventive Maßnahmen bei erhöhtem Brustkrebsrisiko

Als präventive Maßnahme gegen Brustkrebs stehen zunächst einmal zwei etablierte Verfahren zur Verfügung. Zum einen die intensiviertere Brustkrebsfrüherkennung. Sie hat das Ziel, eine Brustkrebserkrankung so früh zu erkennen, dass ein möglichst geringer Behand-

lungsaufwand notwendig ist und von einer Heilung ausgegangen werden kann. In den Zentren des Deutschen Konsortiums werden die Früherkennungsdaten zusammengetragen, um zu überprüfen, ob die intensivierten Untersuchungen insbesondere hinsichtlich des letztgenannten Punktes einen Effekt zeigen. In einem separaten Artikel wird zu der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung ausführlich berichtet.

Eine weitere präventive Maßnahme stellt die Entfernung des gesunden Brustdrüsengewebes dar. Damit kann die Entstehung von Brustkrebs bis auf ein ganz geringes Restrisiko reduziert werden. Auf diese Maßnahmen soll nun genauer eingegangen werden.

### Risikoreduktion durch Entfernung des gesunden Brustdrüsengewebes

Mit der intensivierten Früherkennung kann eine Brustkrebs-erkrankung früh erkannt, aber nicht verhindert werden. Gerade bei den *BRCA1*-assoziierten Tumoren ist trotz Diagnose im Frühstadium meist dennoch eine Chemotherapie erforderlich, da überwiegend sogenannte triple-negative Tumoren auftreten, die nicht auf andere Therapien (zum Beispiel Antihormontherapie) ansprechen. Eine Alternative für besonders gefährdete Frauen kann daher die prophylaktische Entfernung des gesunden Brustdrüsengewebes sein.

Es gibt umfangreiche Daten, die belegen, dass durch die komplette Entfernung des gesunden Brustdrüsengewebes inklusive der Brustwarze das Risiko für Brustkrebs auf ein ganz geringes Restrisiko gesenkt werden kann. Diese Maßnahme wird immer zusammen mit einem gleichzeitigen Wiederaufbau angeboten. Hier kommen verschiedene operative Verfahren in Betracht. Bei allen wird in der Regel eine sogenannte hautsparende Brustdrüsenentfernung durchgeführt, das heißt ein großer Teil der Brusthaut bleibt erhalten, sodass eine annähernd natürliche Brustform remodelliert werden

kann. Das entfernte Brustdrüsengewebe kann dann entweder durch ein Implantat oder durch Verwendung von Eigengewebe wiederaufgebaut werden. Hierfür hat sich die sogenannte „freie Lappentransplantation“ etabliert, das heißt, es wird ein Stück Fettgewebe, welches meist aus der Bauchwand oder auch aus dem oberen Gesäßteil beziehungsweise Oberschenkel gewonnen wird, zu einer neuen Brust geformt und an die dort gelegenen Gefäße zur Durchblutung angeschlossen. Alle Verfahren haben Vor- und Nachteile. Eine Entscheidung für eine solche Operation muss gut überlegt sein und alle in Frage kommenden Verfahren müssen ausführlich mit der betreffenden Frau individuell besprochen sein. Selbstverständlich kann sich eine Frau auch gegen einen Wiederaufbau entscheiden.

Die Akzeptanz einer prophylaktischen Brustdrüsenentfernung ist interessanterweise sehr vom soziokulturellen Umfeld abhängig. Wir sehen große Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern und sogar innerhalb Europas. So entscheiden sich Mutationsträgerinnen aus skandinavischen Ländern und auch Holland geschätzt zu über 30 bis 50 Prozent für eine risikoreduzierende Brustdrüsenentfernung, während es bei uns, wie auch beispielsweise in Frankreich, weniger sind. Grundsätzlich ist der Wunsch nach einer risikoreduzierenden Brustdrüsenentfernung bei Frauen größer, die bereits einseitig erkrankt sind. Hier liegen erste Daten vor, dass Frauen durch die Entfernung des gesunden Brustdrüsengewebes nach einer einseitigen Erkrankung ein verbessertes Überleben haben. Dies insbesondere, wenn sie bezüglich der Erkrankung eine gute Prognose haben. Das ausschlaggebende Argument der bereits erkrankten Frauen für eine Entfernung der gesunden Brust ist allerdings, dass sie nicht noch einmal eine Tumorthherapie und insbesondere keine erneute Chemotherapie über sich ergehen lassen möchten.

In der umfassenden interdisziplinären und nicht-direktiven Beratung rund um die Entscheidungsfindung



für beziehungsweise gegen eine risikoreduzierende Brustoperation sind altersabhängige Erkrankungsrisiken in überschaubaren Zeiträumen eine notwendige Basis für die Beratung. Die Angabe des lebenslangen Erkrankungsrisikos (zum Beispiel 70 Prozent = 70 von 100 *BRCA1*-Mutationsträgerinnen bis zum 80. Lebensjahr) macht insbesondere junge Frauen mit einem Mutationsnachweis kaum handlungsfähig. Hier stehen beispielsweise für eine 23-Jährige positiv Getestete die Fragen im Vordergrund: Wie hoch ist mein Risiko in diesem Jahr? Wie hoch ist es im nächsten Jahr? Was sind meine Alternativen? Diese Daten werden in die umfassende Beratung im Zusammenhang mit der Entscheidungsfindung eingebunden, die darüber hinaus auch die Lebenssituation der Betroffenen und deren Werte berücksichtigen muss.

### Zweiterkrankung verhindern

Eine besondere Situation stellt die Frage des Zweiterkrankungsrisikos nach Brustkrebs dar. Wichtig ist hier auch zu wissen, dass Zweittumoren in aller Regel in der anderen, das heißt in der bisher gesunden kontralateralen Brust auftreten. Das Risiko eines zweiten Brustkrebses in der bereits erkrankten Brust ist hingegen nicht deutlich erhöht. Das heißt also, dass bei einer prophylaktischen Operation nach Brustkrebs eine Entfernung der Gegenseite (gesunde Brust) angezeigt ist, nicht hingegen der betroffenen Seite. Daher kann bei Auftreten von Brustkrebs auch, wie beim sporadischen Brustkrebs, eine brusterhaltende Operation mit anschließender Bestrahlung durchgeführt werden. Wie bereits erwähnt, erfordert die Diskussion über eine



vorsorgliche Entfernung der gesunden Brust zunächst eine individuelle Kalkulation des Zweiterkrankungsrisikos, welches von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Für Frauen mit einer rechnerisch erhöhten Risikosituation ohne *BRCA*-Mutation liegt das Zweiterkrankungsrisiko nur unwesentlich über dem Risiko einer Frau ohne eine familiäre Belastung. Bei Mutationsträgerinnen ist das Risiko vom Ersterkrankungsalter abhängig und umso höher, je jünger die Frau erkrankt ist.

Sofern die betroffene Frau sich für eine maximale Risikoreduktion entscheidet, kommt die Entfernung der gegenseitigen Brust in Betracht. Hier wählt man dann häufig eine beidseitige Brustdrüsenentfernung, da das kosmetische Ergebnis des Wiederaufbaus aufgrund der dann meist besser herzustellenden Symmetrie in

der Regel zufriedenstellender ist. Gegebenenfalls kann durch die Entfernung des gesamten Gewebes aus der erkrankten Brust auf eine Bestrahlung verzichtet werden. Eine solche ausgedehnte Operation zur Ersttherapie der erkrankten Brust und gleichzeitigen Prophylaxe eines Zweitkarzinoms der gesunden Brust sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn die Prognose des Ersttumors günstig ist, das heißt die Frau insgesamt gute Heilungschancen hat.

### Frühzeitiger Gentest – therapeutisch sinnvoll

Da in den letzten Jahren bei Brustkrebs Erkrankungen häufiger eine sogenannte „neoadjuvante“ Therapie durchgeführt wird, das heißt zum Beispiel eine Chemotherapie

vor der Operation, kann diese Zeit genutzt werden, um bei Hinweis auf eine Erblichkeit den Gentest zügig durchzuführen. So kann nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie der Genbefund in die Planung der Operation mit einbezogen werden. Hierzu ist es erforderlich, dass sich die Frauen zu Beginn der Chemotherapie umgehend an ein Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs wenden, damit ausreichend Zeit für die Durchführung des Gentestes und die Entscheidungsfindung bleibt.

### Zurückhaltung bei prophylaktischen Operationen, wenn Daten für deren Nutzen noch fehlen

Im Rahmen der sogenannten Genpanel-Untersuchungen werden heutzutage nicht nur die Gene *BRCA1* und *BRCA2*, sondern auch eine Reihe weiterer Gene untersucht, die für die familiäre Häufung von Brust- und Eierstockkrebs ursächlich sein können. Während die beiden Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* Mitte der 90er Jahre entdeckt wurden und in rund einem Viertel der betroffenen Familien für die Erkrankungen verantwortlich sind, finden sich Mutationen in anderen Genen wie *ATM* oder *RAD51C* in weniger als 1 Prozent der Familien. Zudem werden diese Gene erst seit wenigen Jahren untersucht. Demnach stehen noch relativ geringe Datenmengen zu den altersabhängigen Krebsrisiken zur Verfügung, die mit einer Mutation in diesen Genen einhergehen. Diese stellen aber die Grundlage für eine Beratung über die mögliche Inanspruchnahme einer prophylaktischen Brustentfernung dar. Auch sind bisher zum Beispiel für die beiden genannten Gene noch keine ausreichenden Daten publiziert (das heißt es liegt noch keine Evidenz vor), die den Nutzen einer prophylaktischen Brustdrüsenentfernung belegen würden. Daher sollte bei Nachweis einer Mutation in einem Gen ohne Evidenz für prophylaktische Operationen Zurückhaltung im Hinblick auf diese Eingriffe bestehen. Für andere Gene, beispielsweise *PALB2*, kann diese Operation für Mutationssträgerinnen im Rahmen einer Einzelfallentscheidung

und unter Berücksichtigung des individuellen Familienstammbaums und der Geburtenkohorte eine Option sein. Informationen darüber, welche Maßnahmen bei Mutationen in welchem Gen angeboten werden, finden Sie auf der Homepage des Deutschen Konsortiums unter „Konsensusempfehlung“ ([www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung](http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung)).

### Chemoprävention bei erblichem Brustkrebs

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die belegen, dass Antiöstrogene wie Tamoxifen oder Raloxifen bei Einnahme ohne vorangegangene Krebserkrankung zu einer Reduktion des Brustkrebsrisikos führen. Diese Untersuchungen sind aber nicht an einem Hochrisiko-Kollektiv, sondern an Frauen mit einem moderat erhöhten Brustkrebsrisiko durchgeführt worden. Dem steht gegenüber, dass erste Untersuchungen an Zellkulturen darauf hindeuten, dass Antiöstrogene, wie zum Beispiel Tamoxifen, bei *BRCA1*-mutierten Zellen eine agonistische, das heißt stimulierende und unerwünschte Wirkung auf das Drüsengewebe haben könnten. Daher hat das Konsortium für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ in Deutschland keine entsprechende Studie bei Frauen mit hohem Risiko initiiert. Zumal auch andere Nebenwirkungen, die Wechseljahrsbeschwerden ähneln, bei den Betroffenen eher auf Ablehnung des präventiven Einsatzes dieser Medikamente stoßen.

### Erste Chemopräventionsstudie in Deutschland

Sehr viel versprechende Daten gibt es zur Bedeutung des Gelbkörperhormons (Progesteron) und des sogenannten RANK/RANKL Systems (RANK/RANKL Abkürzung für „Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand“). Eine Hemmung des RANK/RANKL Systems hat bei Brustzellen von *BRCA1*-Mutationsträgerinnen zu einer Reduktion der Krebsentstehung geführt. Ein

## Mamma Mia! Welche Optionen habe ich als Risikopatient(in)?


Wirkstoff, ein Antikörper gegen RANK/RANKL (Denosumab), ist bereits längere Zeit für die Behandlung von Osteoporose beziehungsweise Knochenmetastasen zugelassen. Nun soll er erstmals im Rahmen einer Chemopräventionsstudie (BRCA-P) im internationalen Verbund (unter der Federführung Österreichs in Kooperation mit Australien/Neuseeland, Großbritannien, Spanien, Israel, USA) in Zentren des Deutschen Konsortiums eingesetzt werden. Die Studienteilnahme wird gesunden *BRCA1*-Mutationsträgerinnen, die zwischen 25 und 55 Jahre alt sind, angeboten.

### Weitere Präventionsstudien mit PARP-Inhibitoren

Um Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko schwerwiegende Eingriffe zu ersparen, werden weitere medikamentöse, risikoreduzierende Ansätze auf ihren Nutzen hin überprüft. Derzeit wird in Frankreich die Idee einer Studie zur Risikoreduktion durch den Einsatz von PARP-Inhibitoren (siehe Kapitel „Medikamentöse Therapie“) bei gesunden *BRCA*-Mutationsträgerinnen überprüft. Da in der Prävention bei Gesunden der Nichtschadensgrundsatz im Vordergrund steht, sind die Nebenwirkungen der PARPi besonders zu berücksichtigen. Sie können zum Beispiel selten in der Entwicklung einer schweren Leukämieform (Akute Lymphatische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom) bestehen, weshalb hier wohl noch weitere Studienergebnisse abgewartet werden sollten. Hierzu finden beispielsweise derzeit im Deutschen Konsortium, gemeinsam mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Untersuchungen statt.

### Ein interessanter Ausblick: Präventive Bestrahlung von gesundem Brustdrüsengewebe

Eine weitere Studie mit Federführung in Israel zum präventiven Einsatz einer Strahlenbehandlung von gesun-

dem Brustdrüsengewebe bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen befindet sich derzeit in der Konzeptionsphase. Erste Daten der israelischen Gruppe weisen darauf hin, dass durch die Bestrahlung des gesunden Brustdrüsengewebes das Erkrankungsrisiko von *BRCA*-Mutationsträgerinnen reduziert werden kann. Da bislang in einem 15-jährigen Nachbeobachtungszeitraum von Bestrahlungstherapie keine erhöhten sekundären Tumorentwicklungsraten als Folge der Bestrahlung bei an Brustkrebs erkrankten *BRCA*-Mutationsträgerinnen gefunden wurden, ist dieser Ansatz ebenfalls sehr interessant und wird derzeit daraufhin überprüft, ob er auch an Zentren des Deutschen Konsortiums im Rahmen einer Studie angeboten werden kann. 

### Autorinnen

#### PD Dr. Kerstin Rhiem

stellvertretende Direktorin,  
Zentrum Familiärer Brust- und  
Eierstockkrebs, Universitäts-  
klinikum Köln



#### Prof. Dr. Nina Ditsch

Oberärztin, Klinik und Poliklinik für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
Klinikum der Universität München,  
LMU

