



Erblicher Brustkrebs: Erkennung und Vorsorge

Christian Marth

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck



Take Home Message von der Diplompatientin 23

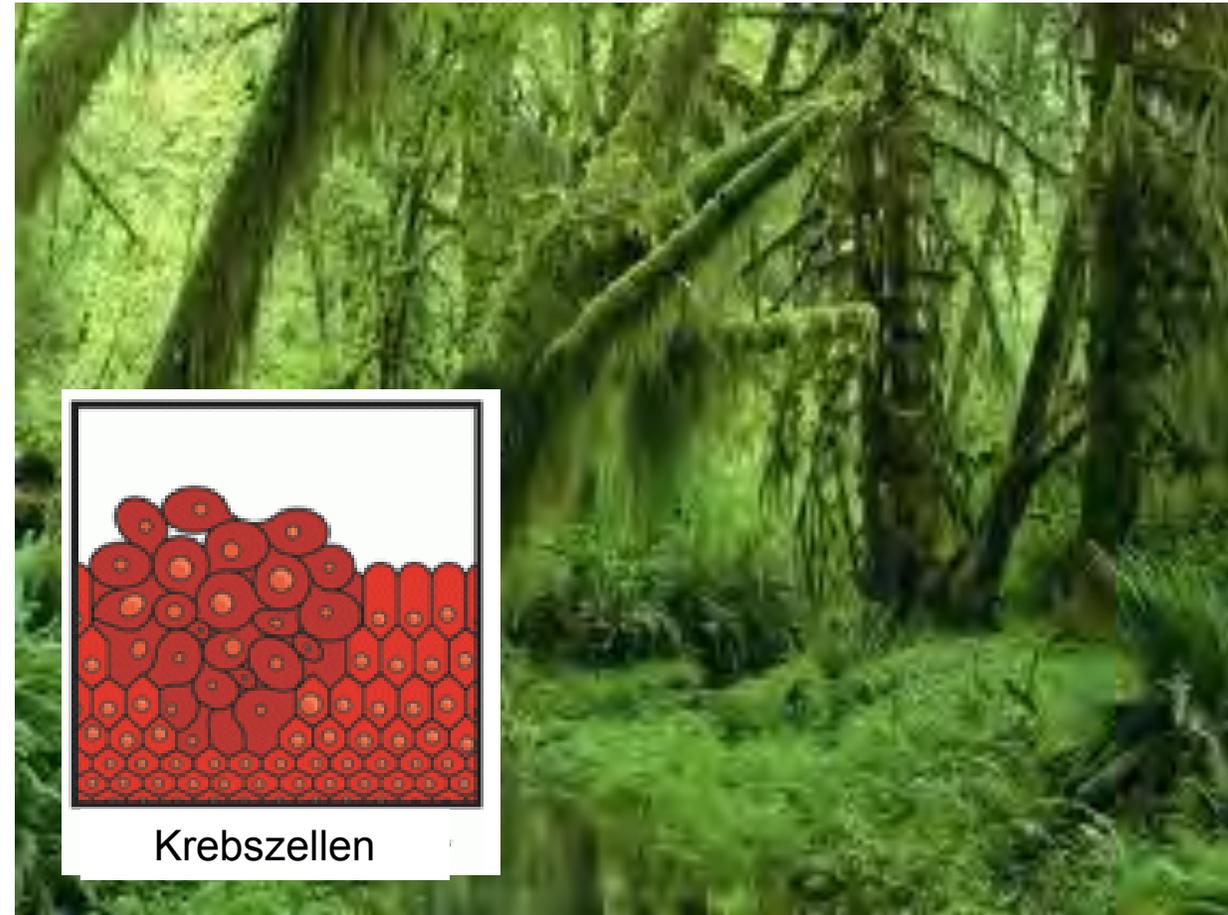
1. Krebs ist eine Erkrankung der Gene
2. Krebs kann sporadisch auftreten oder vererbt werden
3. Die krankmachenden Gene haben unterschiedliche Stärke (Penetranz)
4. BRCA 1+2 sind die häufigsten veränderten Gene
5. Vorbeugende Operationen and der Brust und Eierstöcke
6. Medikamentöse Behandlung

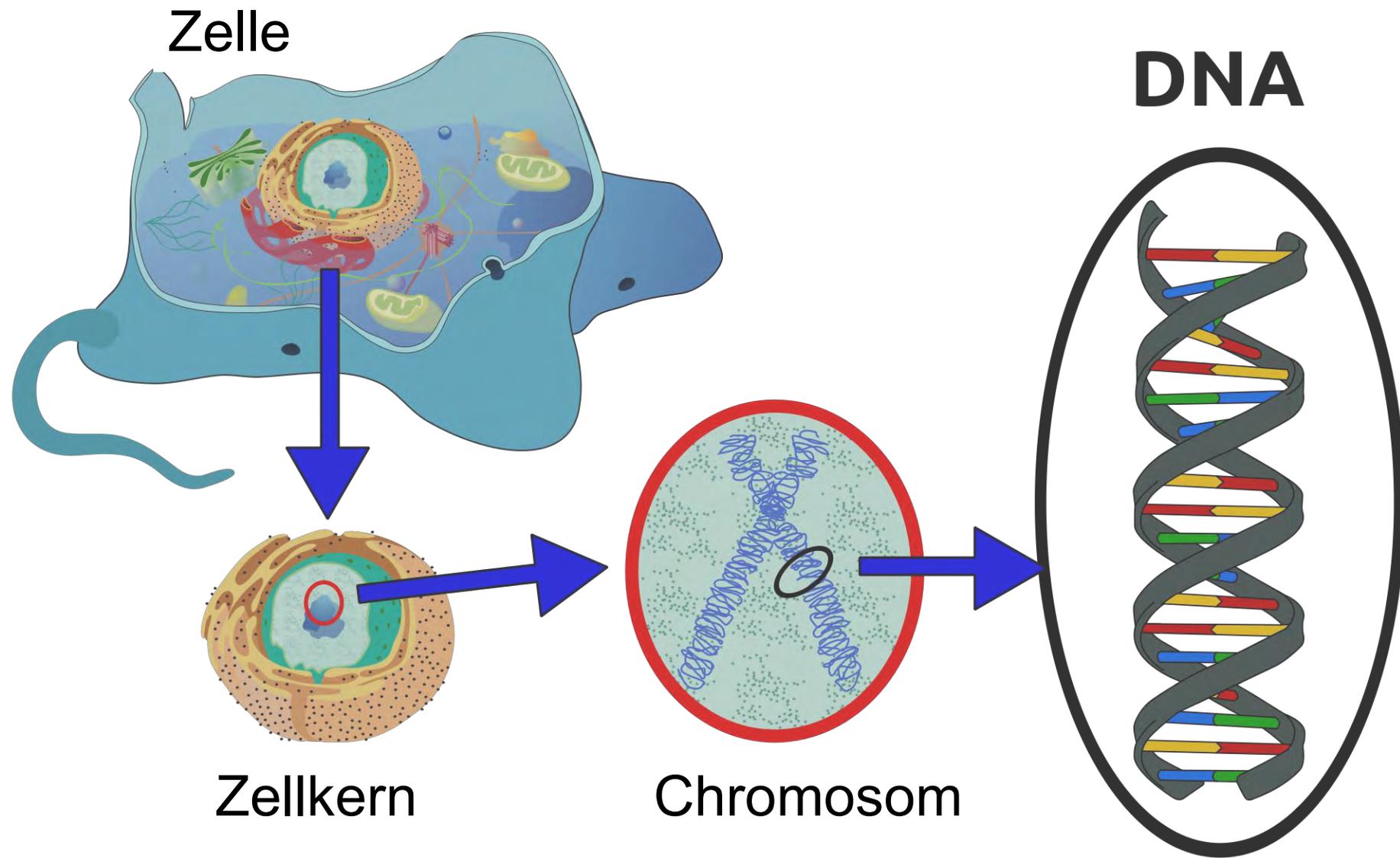
Was ist Krebs?

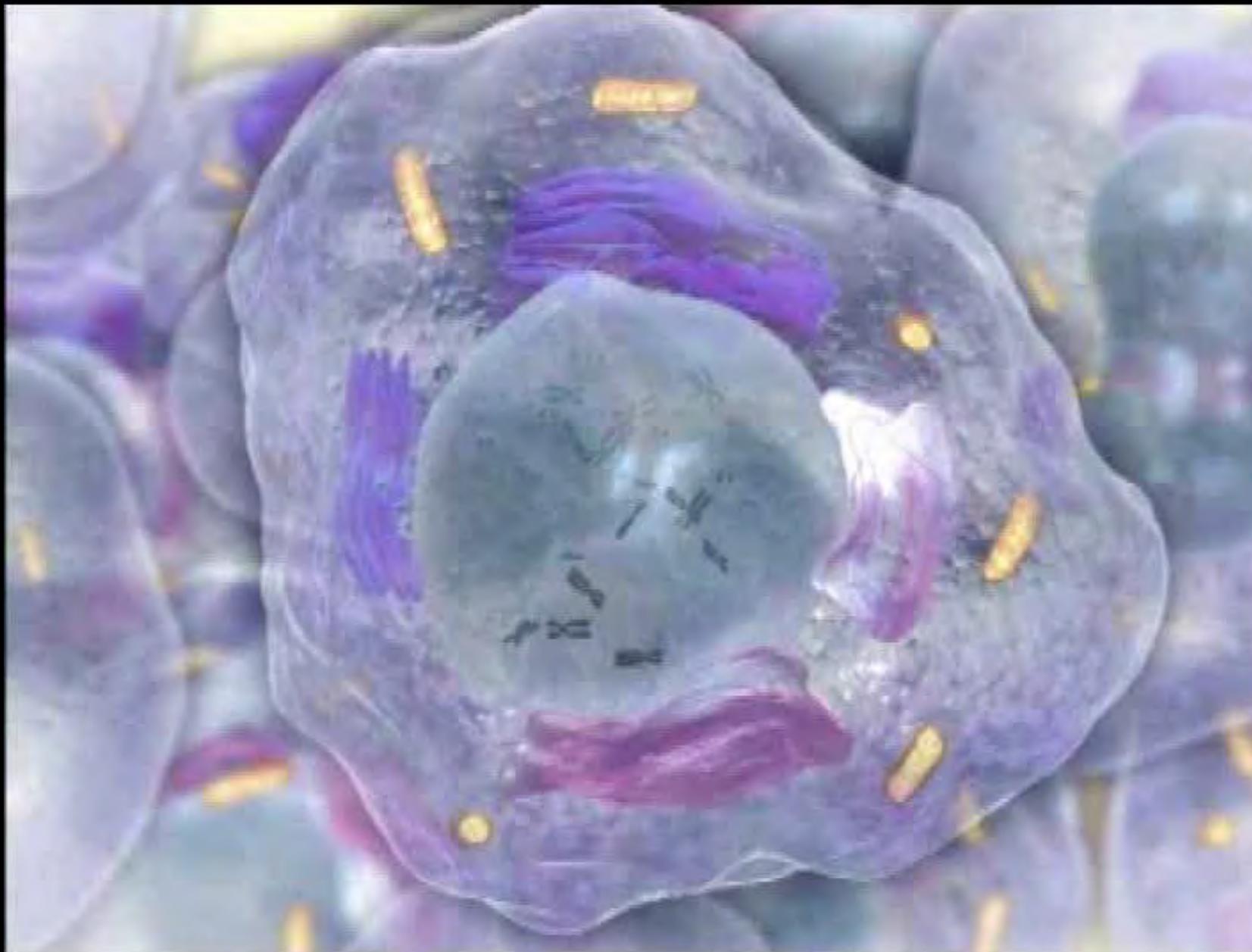
Normale Zellen



Bösartige Zellen







Die Speicherung von Information



altri, che per essa avete fatto al Mondo, ed acciocchè li figliuoli della Chiesa, per li quali sarà di vostra volontà, possano ricevere questo alimento di vita eterna, per sono polvere, e cenere, la minima serva de' Fedeli, e di più donna, e perciò non ardisco proporlo agli Apostoli vostri Sacerdoti, ispirate dunque voi, Signore, nel cuor di Pietro, il quale è vostro Vicario, acciocchè ordini quello, che voi volete.

98 Questo beneficio di più ebbe a riconoscere la Santa Chiesa da Maria Santissima, che per la di lei prudentissima sollecitudine, ed intercessione s'incominciò a consacrare il Corpo, e Sangue del suo Figliuolo Santissimo, ed a celebrare la prima Messa nella medesima Chiesa, dopo l'Ascensione di Cristo, e venuta dello Spirito Santo, ed era così di ragione, cioè, che per la di lei diligenza s'incominciò a distribuire il Pane (a) dalla vita trà li suoi figliuoli; poichè essa era la nave ricca, e prospera, che portato l'aveva dal Cielo, che perciò le rispose il Signore, e disse: Colomba, e diletta mia facciasi quello, che tu domandi, e desidero; e miei Apostoli con Pietro, e Giovanni ti parleranno, e per essi ordinerai quello, che è di tuo gusto, acciò si eseguisca. E nell' istesso punto comparvero tutti alla presenza della gran Regina, la quale gli accolse con la solita riverenza, e postasi inginocchiata gli domandò la benedizione, e San Pietro, come Capo dell' Apostolato, gliela diede, e parlando esso per tutti, propose a Maria Santissima, come li novelli convertiti erano già catechizzati nella Fede, e capaci de' Misterj del Signore, e che sarebbe bene se gli desse il Battesimo, e che venissero segnati per figliuoli di Cristo, ed aggregati al grembo della Santa Chiesa, che perciò domandò a Dio, che lei ordinasse quello, che era di maggiore accertamento per il beneplacito della divina volontà. Rispose la prudentissima Madre: Signore voi siete il Capo della Chiesa, e'l Vicario di mio Figliuolo Santissimo: onde tutto quello, che da voi in suo nome si farà, verrà approvato dalla di lui volontà santissima, e'l mio volere è quello di esso, e'l vostro medesimo.

99 Con questo San Pietro ordinò, che il giorno seguente (che corrispose alla Domenica della Santissima Trinità) si desse il Santo Battesimo a' Catecumeni, che in quella settimana si erano convertiti, e così lo confermò la nostra Regina, e'l resto degli Apostoli, subito però si offerì un dubbio sovra il Battesimo, che avevano quei da ricevere, cioè se doveva esser quello di S. Giovanni, o quello di Cristo nostro Salvatore, ed ad alcuni di quella Congregazione pareva, che se gli dovesse dare il Battesimo di San Giovanni, il quale era di penitenza, e che per questa porta dovevano tener l'ingresso alla Fede, ed alla giustificazione delle Anime. Altri però al contrario dissero, che col Battesimo di Cristo, e con la di lui morte era già ispirato il Battesimo di San Giovanni, il quale serviva per prevenire li cuori a ricevere il Redentore, e che per il Battesimo di Sua Divina Maestà si dava la grazia di giustificarsi l'anima, e di lavar tutti li peccati a chi si ritrovava disposto, e questo era necessario s'introducesse senza altro mezzo nella Santa Chiesa.

100 Questo parere fu lodato da S. Giovanni, e da San Pietro, ed ancor confermato da Maria Santissima; per il che restò stabilito, che subito s'introducesse il Battesimo di Cristo Sig. nostro, e che con esso fossero battezzati que' nuovi convertiti, ed ancor tutti gli altri, che successivamente venissero alla Chiesa, in quanto poi alla materia, e forma di questo Battesimo, non vi fu discrepanza alcuna tra

(a) Joan. 6. v. 35. (b) Proverb. 31. v. 14.

trà gli Apostoli, perchè tutti convennero, che la materia doveva essere acqua naturale, ed elementare, e la forma (io ti battezo nel nome del Padre, e del Figliuolo, e dello Spirito Santo) per essere stata questa la materia, e la forma, la quale aveva assegnato il medesimo Signore nostro Salvatore, ed ancor praticato con quelli, che lasciò battezzati di sua propria mano; talchè questa maniera di Battesimo si è osservata sempre da quel giorno fino al presente; quando negli Atti (a) degli Apostoli si dice, che battezzavano nel nome di Gesù, non s' intende questo della forma, ma dell'Autore, cioè che li sudetti erano battezzati col Battesimo, il di cui Autore era stato Gesù, a differenza del Battesimo, del quale era stato Autore San Giovanni, talchè Pistesso significa, battezzare a nome di Gesù, che battezzar col Battesimo istituito da Gesù, però la forma sempre fu quella istessa, che il medesimo Signore disse, cioè spiegando espressamente le tre Persone (b) della Santissima Trinità, come fondamento, e principio di tutta la Fede, e della Verità Cattolica; fatta questa risoluzione, concordarono ancora gli Apostoli, che per il giorno seguente si congregassero tutti li Catecumeni nella Casa del Cenacolo, per esser battezzati, e che li settanta due Discepoli avessero cura di prevenirli per il medesimo giorno.

101 Dopo questo, la gran Signora parlò a tutta quella Congregazione, avendole prima domandata licenza, e gli disse: Signori miei, il Redentore del Mondo mio Figliuolo, e Dio vero, per l'amore, che portò agli uomini, offerse al' Eterno Padre il sacrificio del suo Sagratissimo Corpo, e Sangue, consacrando, ed occultando sè stesso sotto le specie di Pane, e Vino, nelle quali determinò di restare nella S. Chiesa, acciocchè in essa abbiano li suoi figliuoli il sacrificio, per offerirlo al Padre Eterno, ed ancor tengano l'alimento di vita eterna, ed un pegno sicurissimo di quella, che sperano nel Cielo; talchè per mezzo di questo sacrificio, il quale contiene li misterj della vita, e morte del Figliuolo, si ha da placare il Padre, ed in esso, e per esso gli darà le grazie la Chiesa, ed ancor le lodi, che come a Dio, e benefattore se gli devono. Voi altri siete li Sacerdoti, e li Ministri, a' quali solamente appartiene offerirlo. Il mio desiderio si è (se pur sarà di vostra volontà) che date principio a questo incruento sacrificio, consacrando il Corpo, e l'Sangue del mio Figliuolo Santissimo, acciò con esso ci mostriamo grati al beneficio della Redenzione, che per noi operò, e per avere inviato lo Spirito Santo alla sua Chiesa, ed acciò ricevendolo li Fedeli, incominciassero a godere di questo Pane di vita, e de' di lui divini effetti; e di que' poi li quali averanno già ricevuto il Battesimo, quanti ne saranno capaci, e preparati, potranno essere ammessi alla comunione del Sagratissimo Corpo di Gesù; poichè il Battesimo è la prima disposizione per riceverlo.

102 Colla volontà di Maria Santissima, si confermarono tutti gli Apostoli, e Discepoli, e le diedero le grazie, per il beneficio, che tutti ricevevano colla di lei avvertenza, e dottrina, e restò determinato, che il giorno seguente, dopo il Battesimo de' Catecumeni, si consacrassero il Corpo, e l'Sangue di Cristo, e che San Pietro fosse il Sacerdote, e Ministro di quella prima Messa; Poichè era il supremo della Chiesa. L'accettò il S. Apostolo, e prima di partirsi da quel Congresso si propose un'altro dubbio, acciò pur si determinasse, il che fu circa il modo, e la forma, colla quale si avevano a distribuire le limosine, e li beni, li quali si offerivano da' con-

CTCCCAAAGTGCT
GATGGATAATATCTCAT
GTGTGTGCCTTCAATTTTAA
CCCTTAATTAGGGAATGAG
CTAAGCTGGGGCA
CACCACCGGCCAGCCGCGACA
GACCTTGTGGTTCATCAGGAC
GCCCGGTTAAAGCC
CTCCTGAGGAGAAACGTGGTCCA
TGTGTTTTCTATTTTTTTT
TCAAGAAAATTTTTCTTTCT
CAAGTAGAAGCTCTAACCA
GGGAAGGAAGACTCCACGGGAAGT
TCTCAGAGGACTAGATGAGAGG
TATTTTTCTGGGTGACTGGGA
GCCAGCAGTCTGTGCATA
ACTCAAAGTTTCCAGAC
AAGATGAACT



Genetischer Code

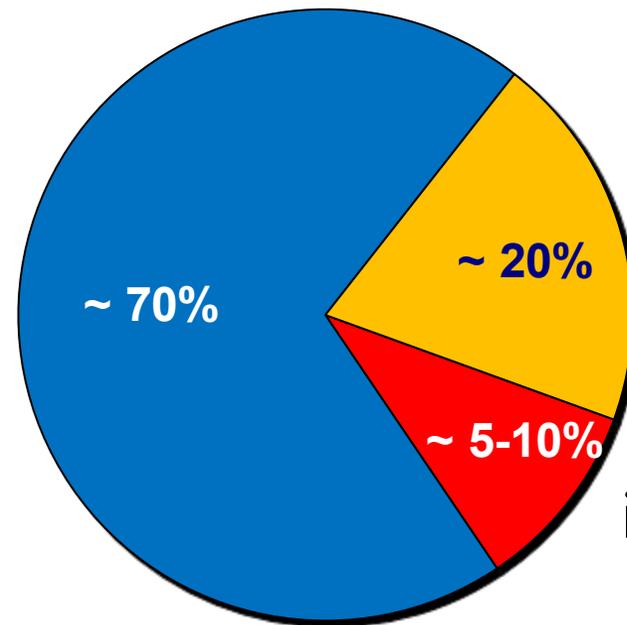
- Bauplan des Körpers
- Muss immer wieder kopiert (abgeschrieben werden)
- Bei Abschreibfehler im Bauplans:
 - Nichts (Haus → Häus)
 - Tod (Haus → Maus)
 - Funktionsverlust z.B. Wachstumshemmung aufgehoben
 - Neue Funktionen z.B. Aktivierung eines Wachstumsfaktors

Krebs ist eine Erkrankung der Erbinformation

- Unterschiedliche Ursachen:
 - Erbliche Veranlagung
 - Veränderung im Gewebe



Umweltfaktoren



Erbliche Faktoren:

genetische Veranlagung mit
niedriger Durchdringung
(10%-40%)

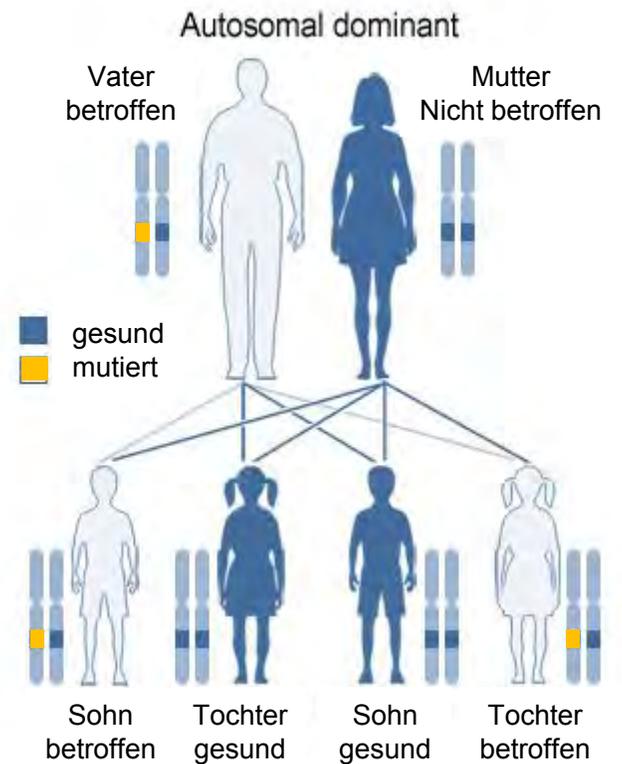
im engeren Sinne erblich: Ein Gen
defekt, hohe Ausprägung (80%)

Hinweise auf familiäre Krebsdisposition

- **Junges Erkrankungsalter**
 - Z.B.: Brustkrebs mit 35 Jahren
- **Mehrere unabhängige Tumorerkrankungen**
 - Z.B.: Brust- und Eierstockkrebs bei einer Person
- **Tumorerkrankungen bei mehreren eng verwandten Familienangehörigen**
 - Z.B.: Krebs bei 4 Personen in 2 aufeinanderfolgenden Generationen
- **Typisches Tumorspektrum**
 - Z.B.: sowohl Brust- als auch Eierstockkrebserkrankungen in einer Familie
 - Männlicher Brustkrebs

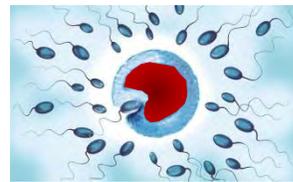
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Grundlagen



- Wahrscheinlichkeit der Weitergabe des Erbmerkmals: 50%
- Vererbung **geschlechts-unabhängig**

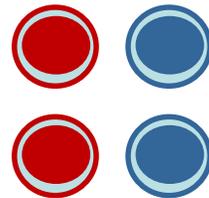
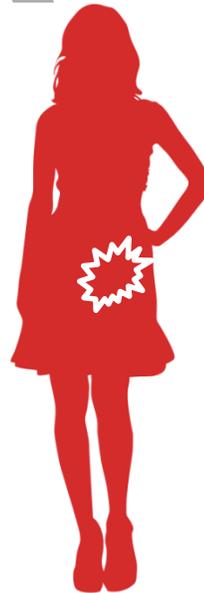
Keimbahnmutation versus somatische Mutation



Mutation in
der Eizell-DNA



Mutation in
allen Körperzellen



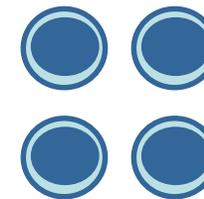
Mutation in
50% der Eizellen



Keine Mutation in
Eizelle oder
Spermien



Mutation ausschließlich
In den Tumorzellen



Keine Mutation in
den Eizellen

Definition

Erblicher Brustkrebs:

- Jene Fälle von Brustkrebs, bei denen eine definierte Mutation in der Keimbahn identifiziert wird

Familiärer Brustkrebs:

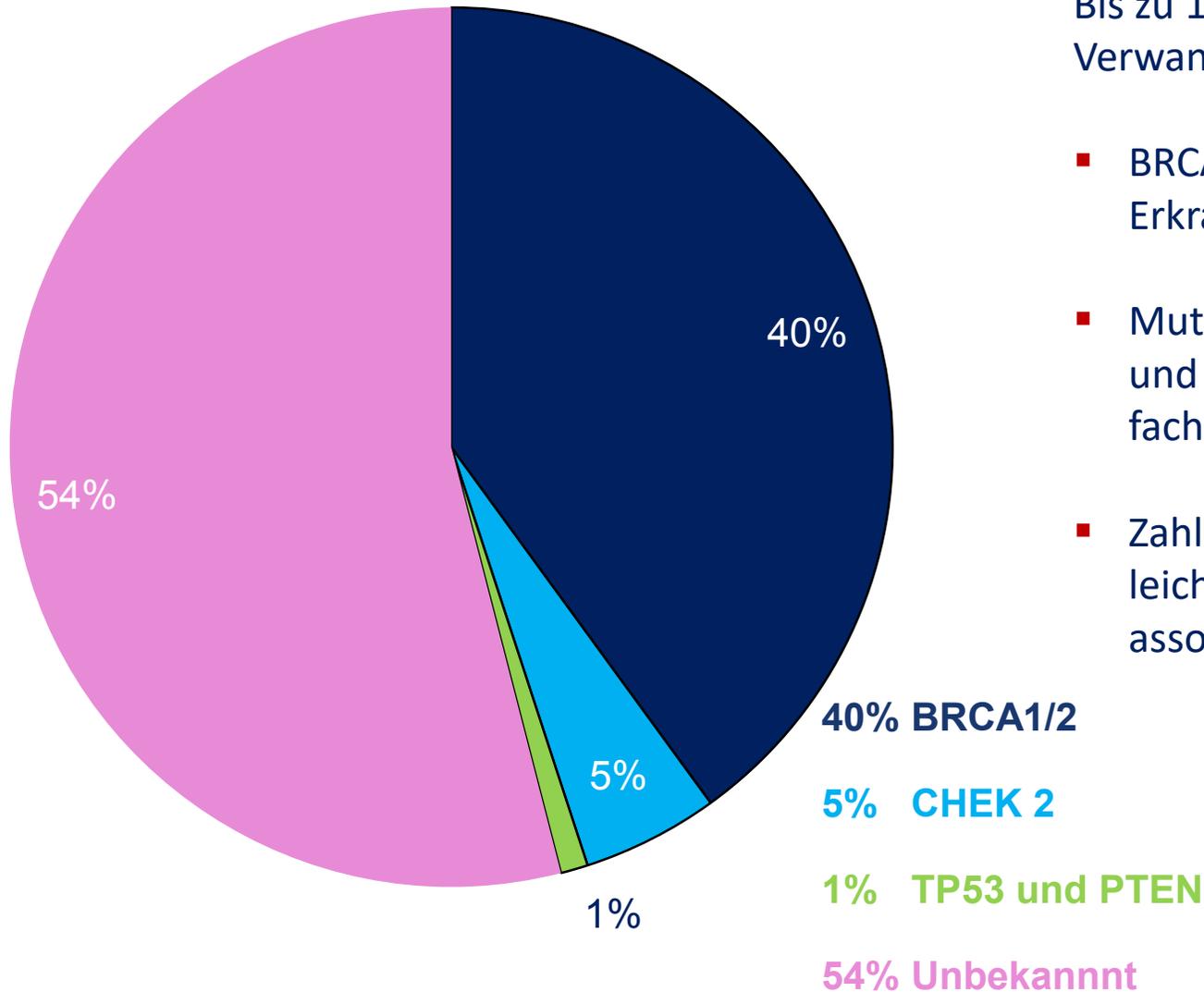
- Familien mit zwei oder mehreren Mitgliedern, die an Brustkrebs vor dem 60. Lebensjahr erkrankt sind

SELTEN, aber immer daran denken!!

Familiärer Brustkrebs

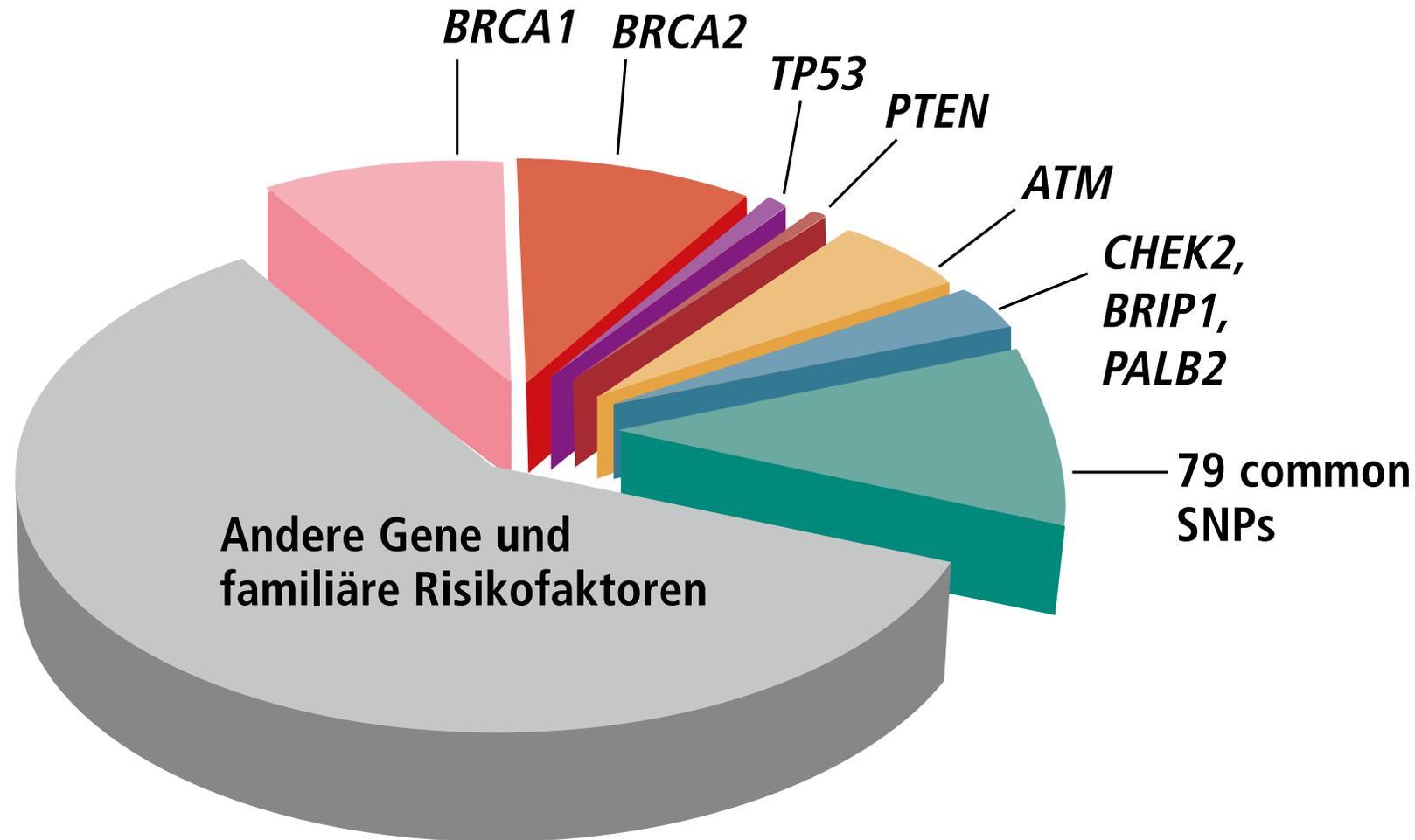
Bis zu 15% der Frauen mit Brustkrebs haben eine erstgradige Verwandte mit Brustkrebs.

- BRCA1- und BRCA2-Mutationen mit hohem Erkrankungsrisiko (etwa 10-fach)
- Mutationen in anderen Genen wie PALB2 bzw. CHEK2, ATM und NBN haben ein deutlich (≥ 5 -fach) oder moderat (2 - 3-fach) erhöhtes Erkrankungsrisiko
- Zahlreiche genetische Varianten sind bekannt, die mit einem leicht (bis zu 1,5-fach) erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert sind.



Keimbahnmutationen und Brustkrebsrisiko

Unterschiedliche Gene: eine Krebsform



1. Balmaña J, et al. *Ann Oncol* 2011(Supp 4):iv19–iv20
2. Venkitaraman AR. *J Cell Sci* 2001;114:3591–3598

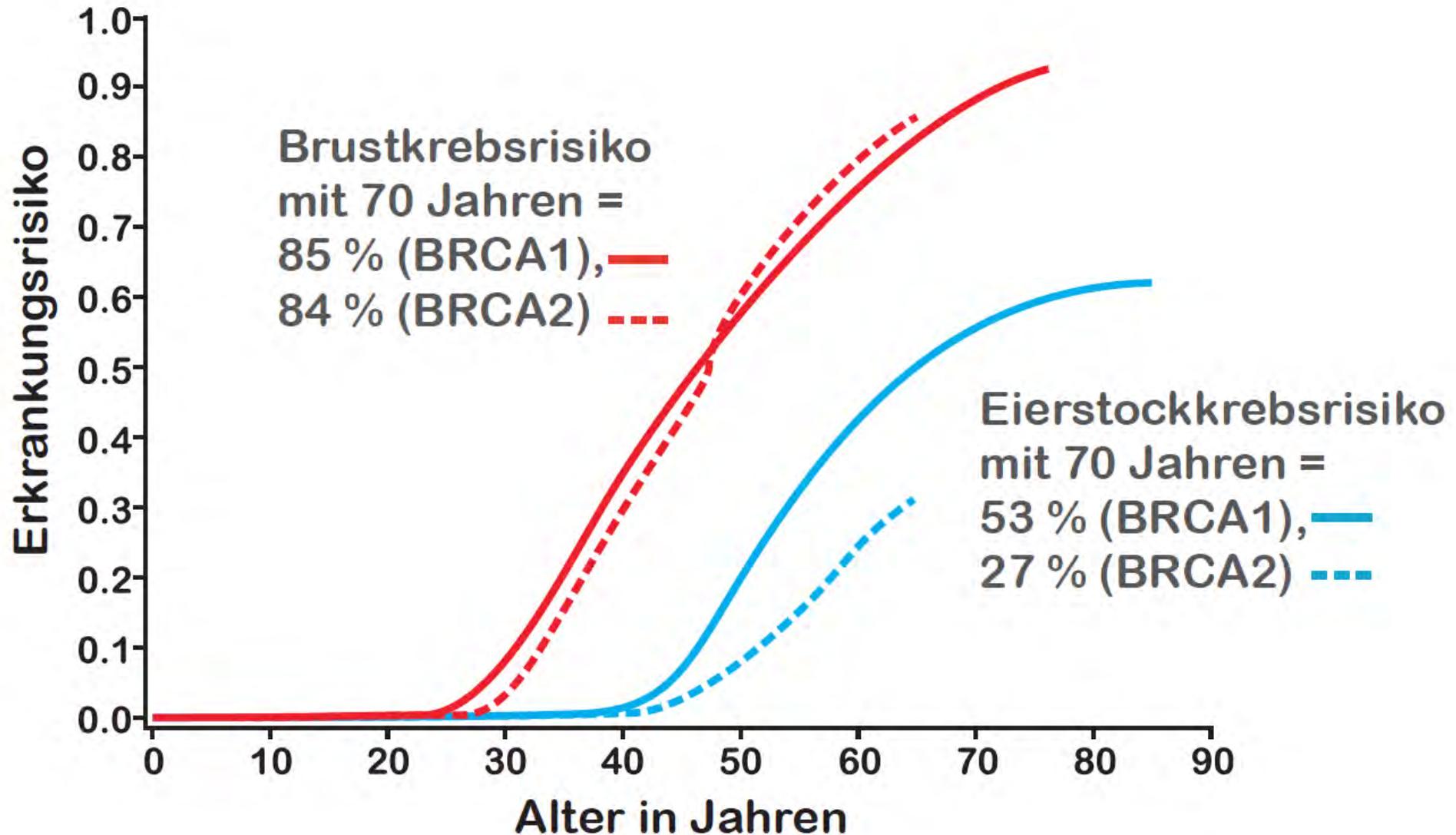
Erkrankungsrisiko

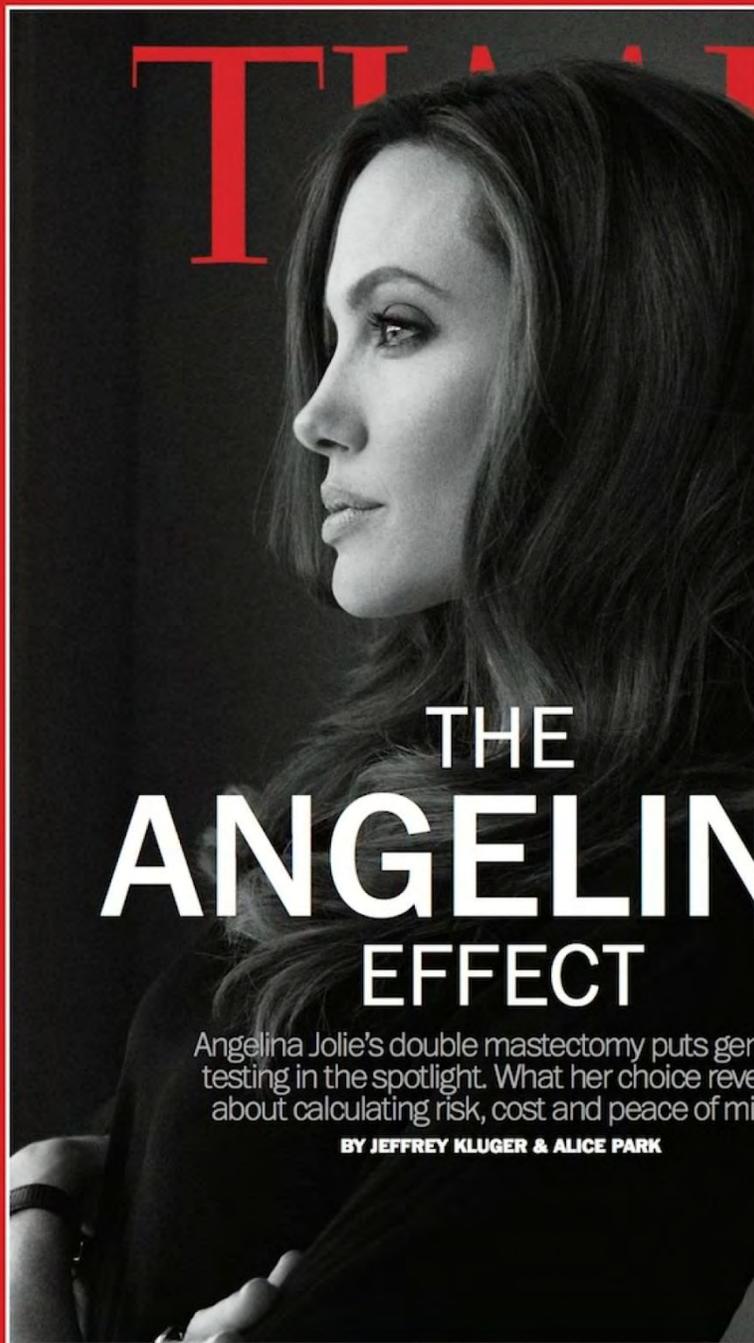
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Brustkrebs bei Frauen	85%	84%
Eierstockkrebs	44%	27%
Brustkrebs bei Männern	Gering	6%
Prostatakarzinom		3-fach erhöht

BRCA2-Mutationen: Erhöhtes Tumorrisiko für

- Bauchspeicheldrüse
- Kehlkopf
- Magen/Darm
- Gallensystem
- Haut (Melanome)

Erkrankungsrisiko bei Mutation im BRCA-Gen





TIME

THE ANGELINA EFFECT

Angelina Jolie's double mastectomy puts genetic testing in the spotlight. What her choice reveals about calculating risk, cost and peace of mind

BY JEFFREY KLUGER & ALICE PARK



ONLINE FOCUS

Startseite Politik Finanzen Wissen Gesundheit Kultur Panorama Sport D

» Experten » Genial einfach » Medien » Kino & TV » Musik » Kunst » Bücher » Leben » Mode

Anzeichen auf Krebs
Angelina Jolie ließ Eierstöcke entfernen



Angelina Jolie

Joel Ryan/Invision/AP

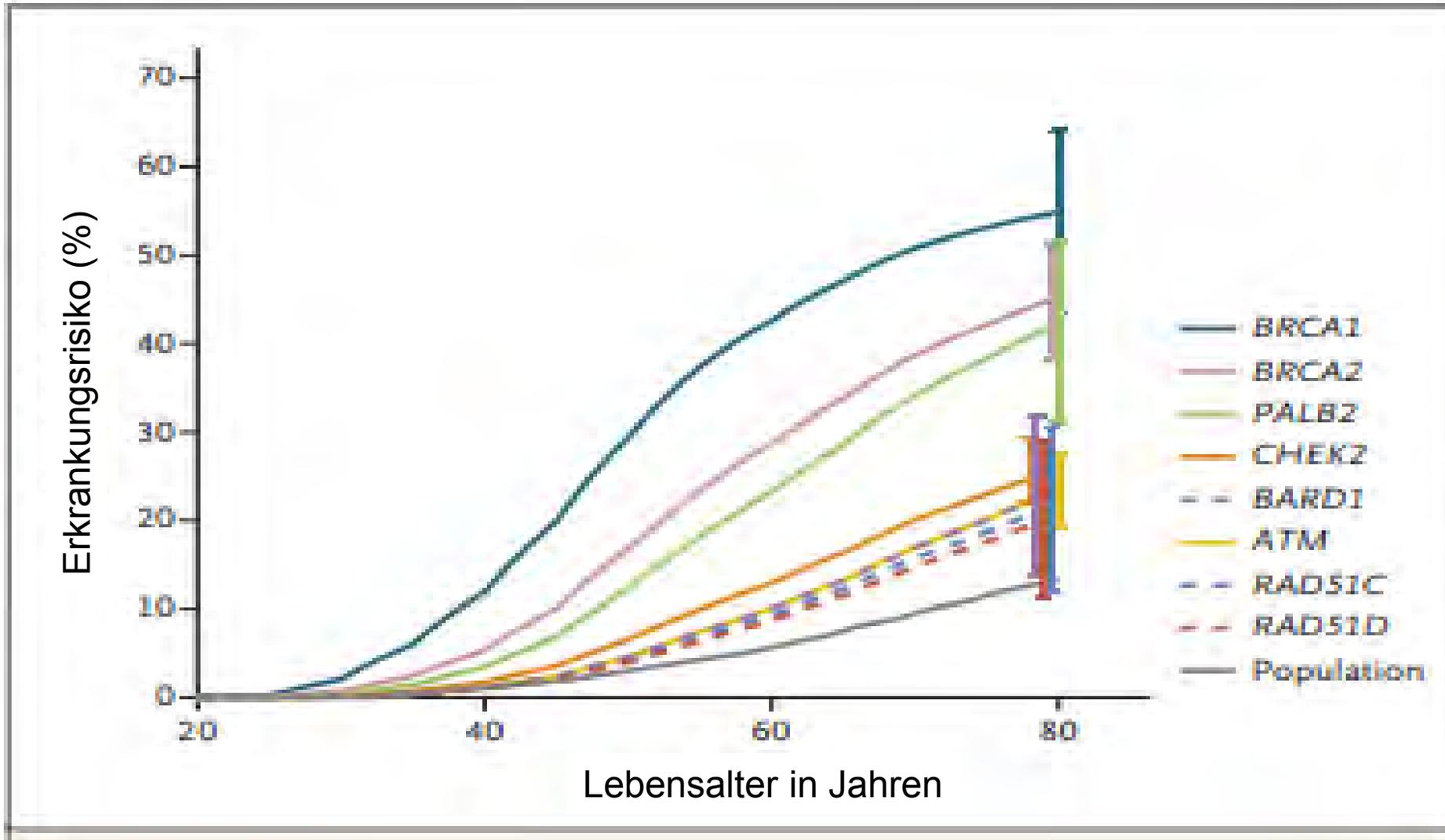
ZUM THEMA



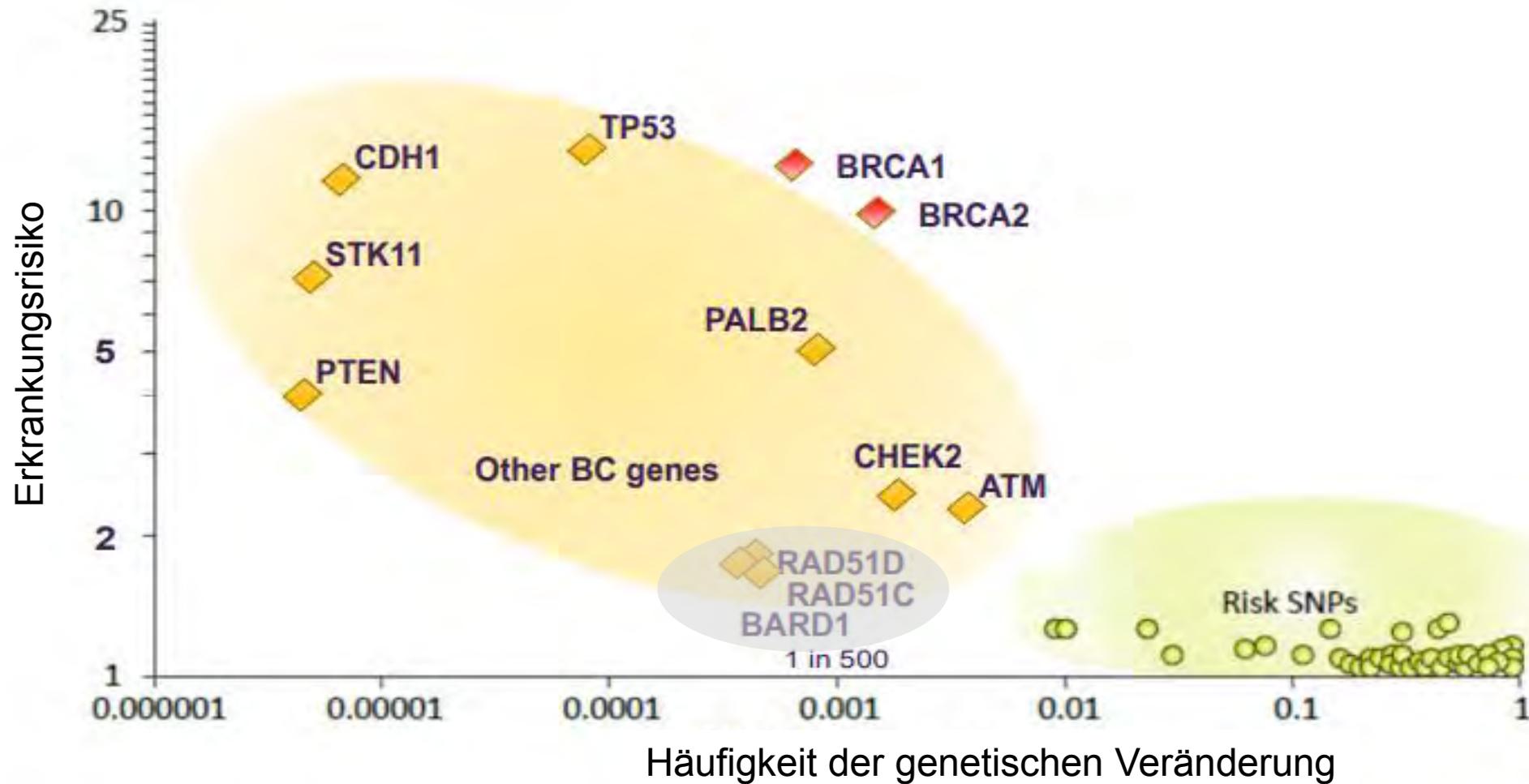
Hollywoodstar Angelina Jolie berührt mit einem weiteren Schock-Geständnis Fans weltweit: Nachdem sie sich vor zwei Jahren bereits beide Brüste abnehmen ließ, wurden bei ihr aus Furcht vor einer Krebserkrankung nun auch die Eierstöcke entfernt. Und das schneller als geplant.

Experten-Ratgeber als

Genetische Ursachen für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko

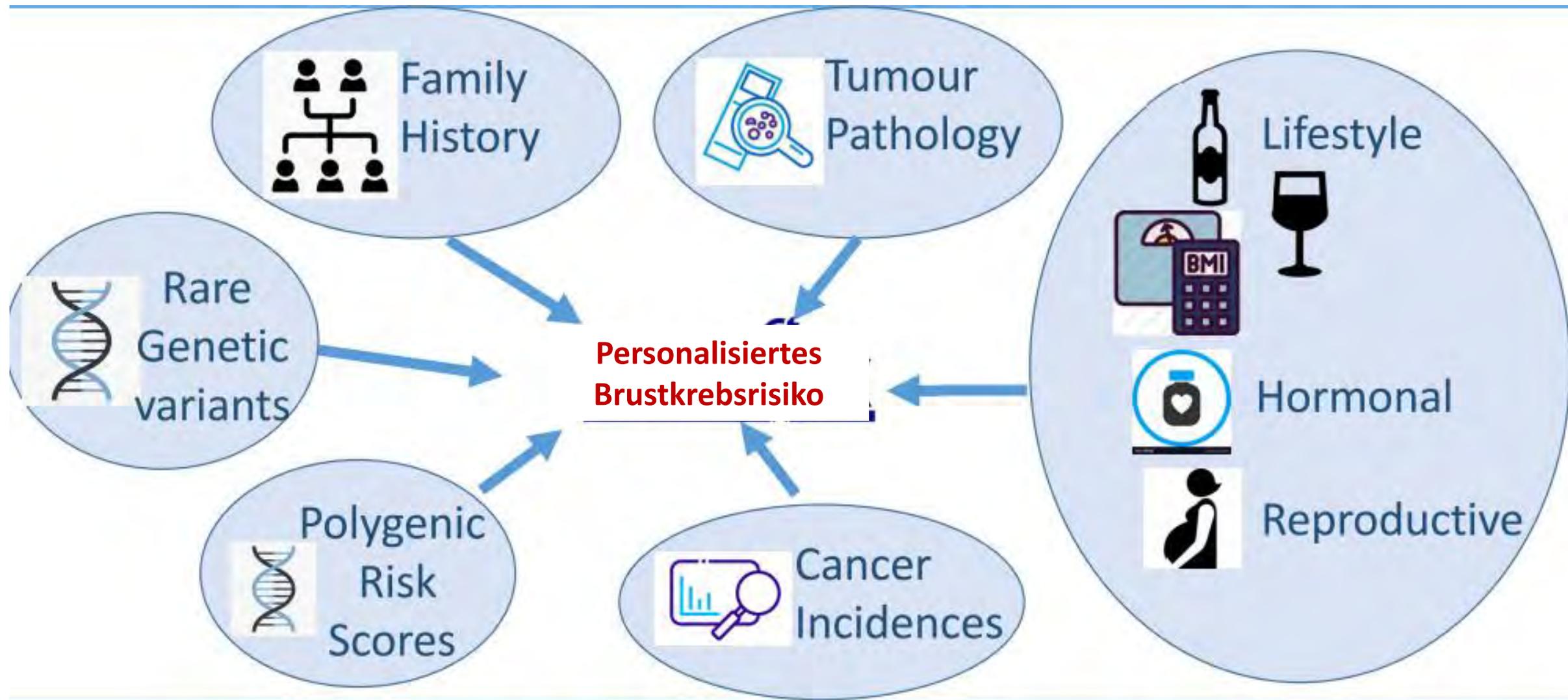


Genetische Ursachen für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko

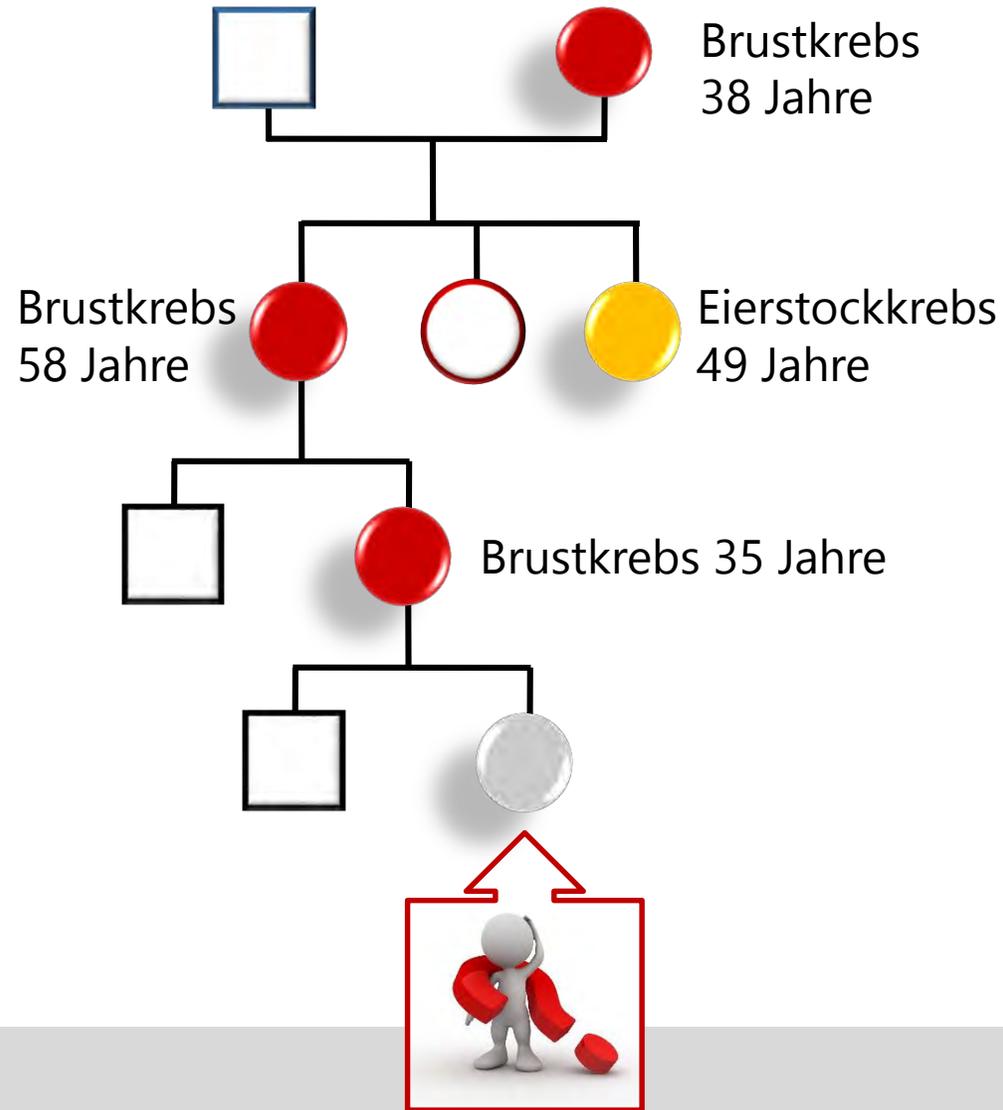


Turnbull, Sud, Houlston **Nat Genet** 2018 (50) 1212-1218
(adapted from Devilee and Easton)

Multifaktorielle Risikoanalyse zur Bestimmung des personalisierten Brustkrebsrisikos am Beispiel CanRisk



Familie mit Brust- und Eierstockkrebs



 Mann
 Frau

Selektionskriterien für genetische Testung

In einer Linie der Familie (mütterliche oder väterliche Seite) mindestens:

- 2 Brustkrebsfälle vor dem 50. Lebensjahr
- 3 Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr
- 1 Brustkrebsfall vor dem 35. Lebensjahr
- 1 Brustkrebsfall vor dem 50. Lebensjahr und 1 Fall von Eierstockkrebs jeglichen Alters
- 2 Eierstockkrebsfälle jeglichen Alters
- Männlicher und weiblicher Brustkrebs jeglichen Alters

Früherkennung

- Brustkrebsfrüherkennung
- Eierstockkrebsfrüherkennung

Operative Risikoreduktion

- Prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM)
- Prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophrektomie (PBSO)

Eierstockkrebs

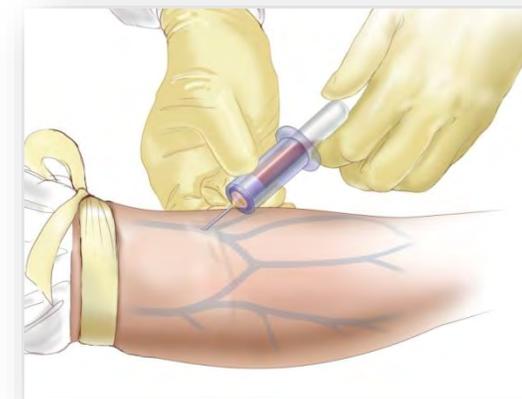
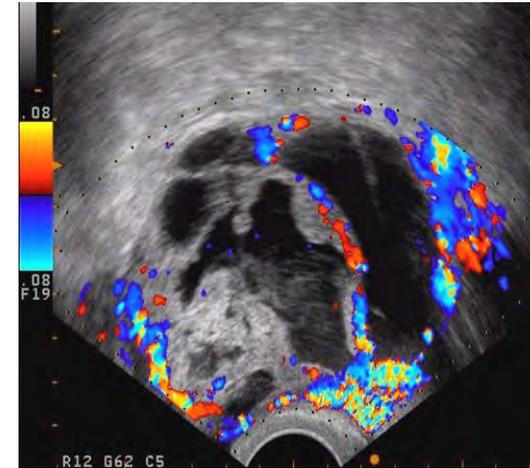
- „Stiller Krebs“ jede 70. Frau erkrankt
- Keine sicheren Möglichkeiten der Früherkennung
- Unspezifische Symptome
- Operation
- Chemotherapie
- Antikörper (Hemmung der Blutgefäßneubildung)
- Beeinflussung der genetischen Reparaturmechanismen

Derzeit Kein Screening – Selten Frühdiagnostik

Gynäkologische Untersuchung

Ultraschalluntersuchung
(+/-Doppler-Blutfluß-untersuchung)

Tumormarker Bestimmung
aus dem Blut (*CA-125; HE4*)



Was tun wenn BRCA Mutation vorliegt?

Wenn BRCA Testung bei erkrankten Patientin vorliegt, sollte Ergebnis vor OP vorliegen
Es gibt grundsätzlich 2 Möglichkeiten:

Prophylaktische Mastektomie
bds

Intensivierte Vorsorge
alle 6 Monate
(MGF und MRT im Wechsel)

Wertneutrale Aufklärung

Eierstockkrebsrisiko nicht vergessen

St. Agatha



Francisco de Zurbarán, 1630 Sevilla

Kasuistik¹

Geschichte:

- Erstkontakt 34.-jährige Patientin
- Flüssigkeitsabsonderung aus der Brustwarze seit 10 Monaten
- Genetische Veranlagung: **positiv**
- Mutter mit 37J. Brustkrebs beidseits, insgesamt 5 Großcousinen an Brustkrebs erkrankt

Mammographie/Sono/Stanzbiopsie:

- Brustkrebs links, 11mm groß, schnell wachsender, aggressiver Tumor
- Durch-Untersuchungen unauffällig
- **BRCA 1+2 Testung** wurde mit der Pat. besprochen

Kasuistik²

- 8 Tage nach Erstkontakt:
- Entfernung von Tumor und Wächter-Lymphknoten

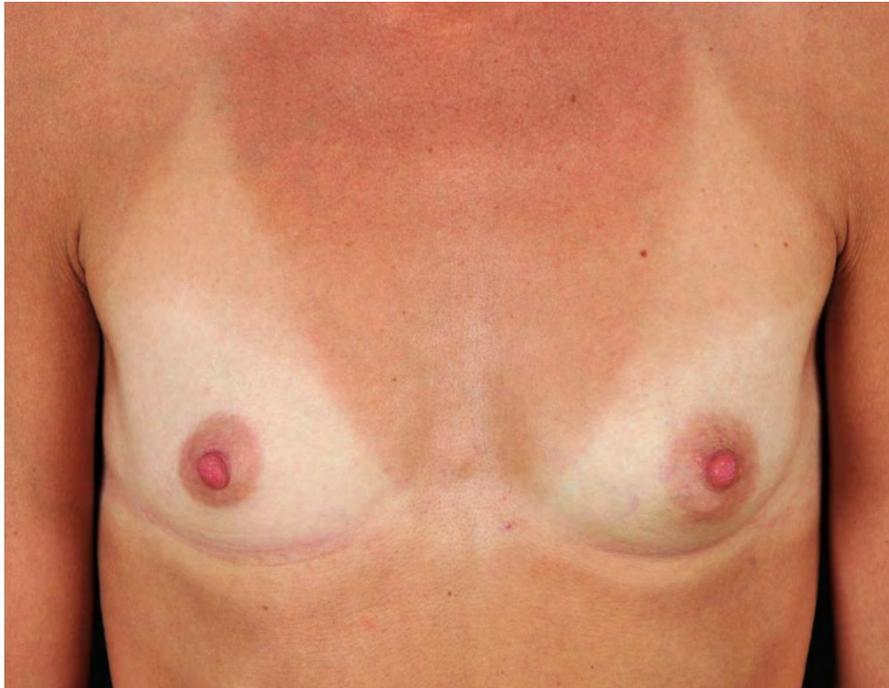


Kasuistik³

- 15. Tag Beginn der Chemotherapie
- 6 Wochen nach Primärdiagnose: **BRCA 1 Mutation** molekulargenetisch gesichert
- Im Anschluss an adjuvante Chemotherapie und 7 Monate nach Primärdiagnose: Prophylaktische Mastektomie bds. mit Erhalt der Brustwarze und Rekonstruktion mittels Muskellappen bds. **Verzicht auf adjuvante Strahlentherapie.**



Nipple Sparing Mastektomie



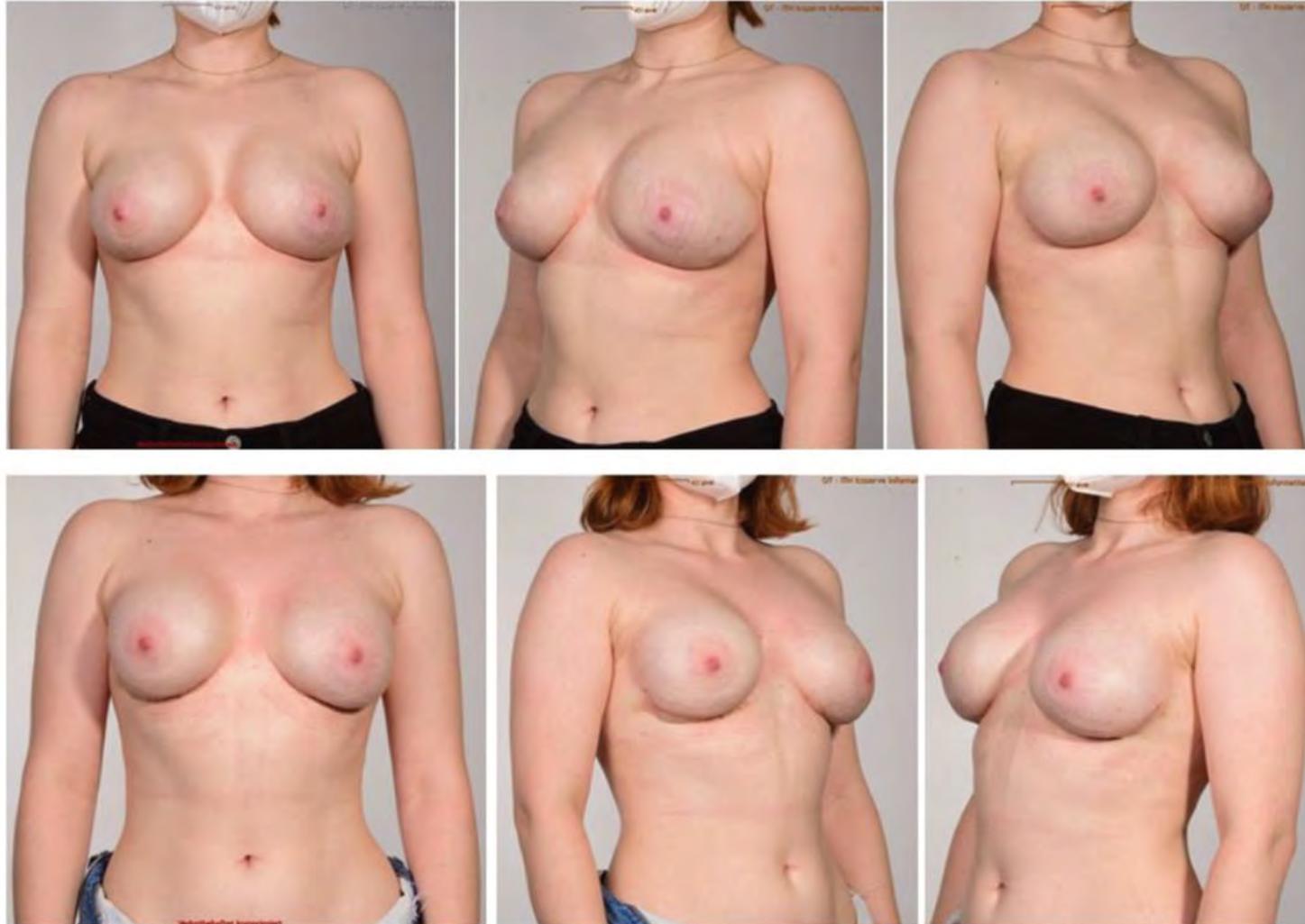
vorher



nachher

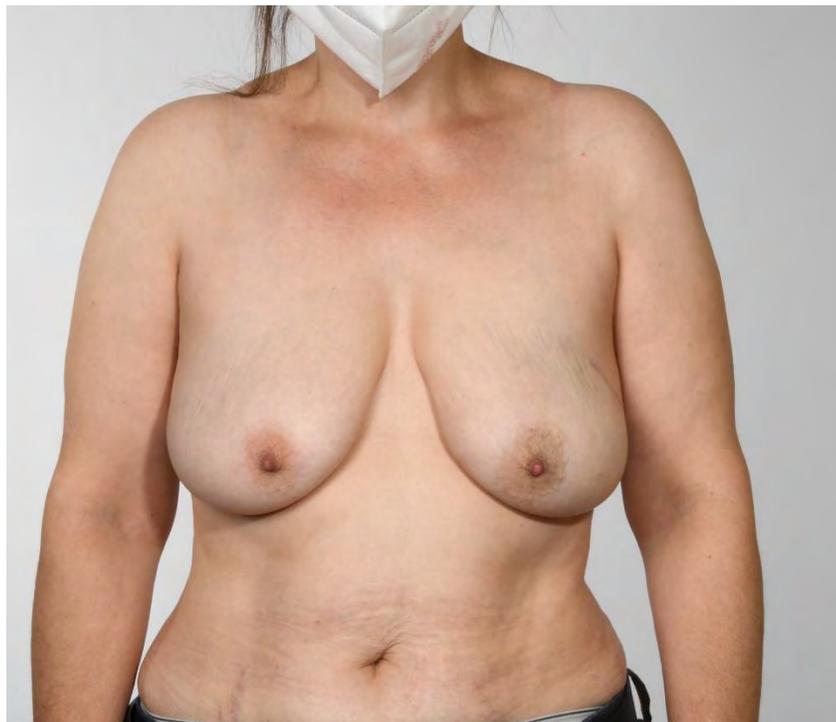
Die ideale Patientin für IBR – prophylaktische NSME bds

1. Schritt Expander



2. Schritt Implantat

Die ideale Patientin für IBR – Mamma Ca & + FA



Die ideale DIEP Patientin



Prophylaktische Mastektomie (PBM)

- **92%** Reduktion des Brustkrebs-Risikos

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

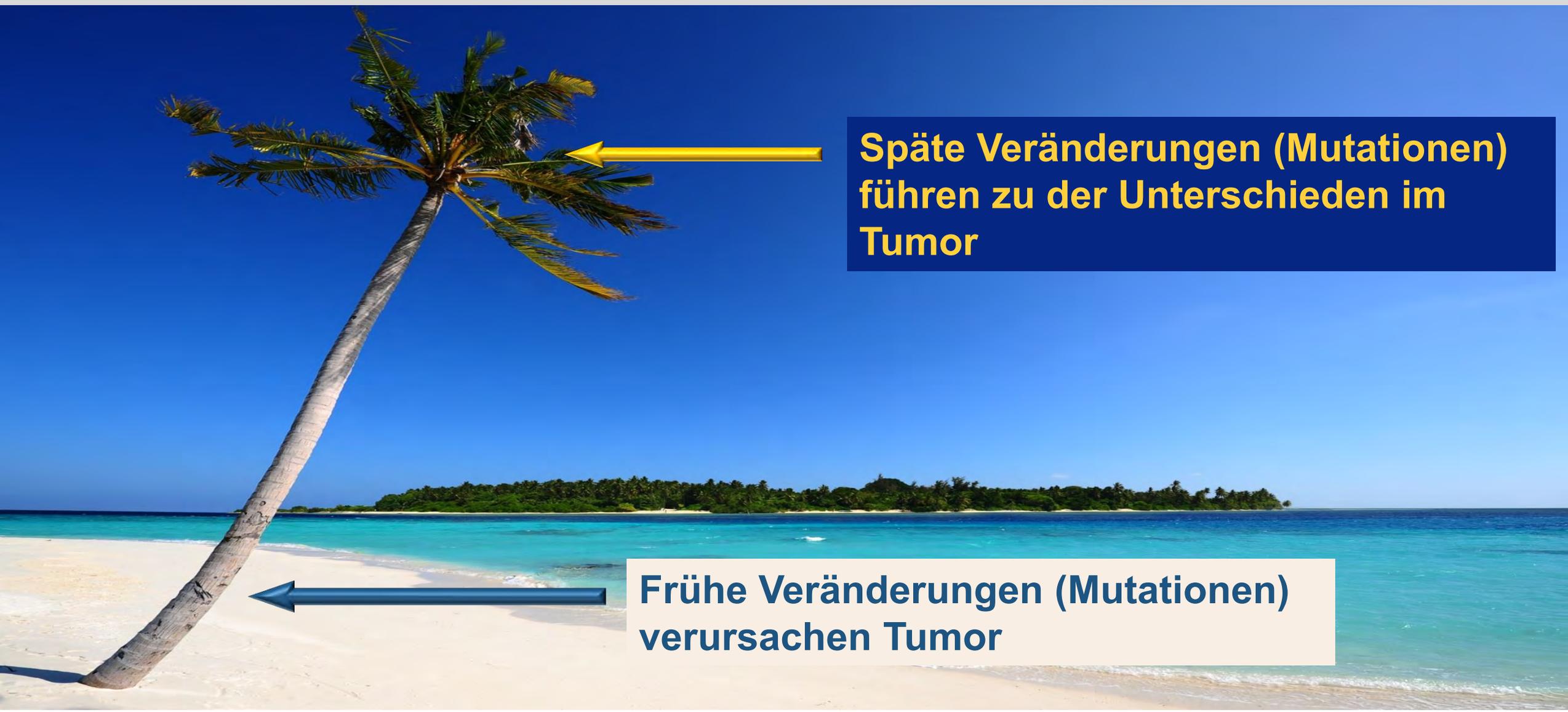
Möglichkeiten der Prävention

- **Prophylaktische beidseitige Entfernung von Eierstock und Eileiter**

• Risiko-Reduktion Eierstockkrebs:	97%
• Risiko-Reduktion Brustkrebs:	50%
• Risiko-Reduktion für Brustkrebs andere Seite:	30-50%
• Reduktion der Krebssterblichkeit:	75%

- Bauchspiegelung
- Operation nicht vor 40. Lebensjahr und bei abgeschlossener Familienplanung

Genetische Veränderungen



**Späte Veränderungen (Mutationen)
führen zu der Unterschieden im
Tumor**

**Frühe Veränderungen (Mutationen)
verursachen Tumor**

Patientinnen mit BRCAm haben andere Tumorcharakteristika als sporadische Tumoren^{1–5}

BRCAm Brustkrebse *aggressiver als* sporadische Erkrankungen¹



Patientinnen sind jünger und häufiger männlich



BRCAm Tumoren sind häufig aggressiver (G3)³



Häufiger Hirnmetastasen bei BRCAm BC⁴



Häufiger kontralaterale / ipsilaterale Erkrankungen⁵



BRCAm BC höheres Risiko auf einen Rückfall⁶⁻⁸

Die Prävalenz von *BRCAM* beim Mammakarzinom ist nicht gut erforscht

Es wird angenommen, dass ca. 7% der Mammakarzinome mit einer Keimbahnmutation in *BRCA* (*gBRCAm*) und weitere 3% mit einer somatischen Mutation in *BRCA* (*sBRCAm*) assoziiert sind.¹ Founder Mutationen in bestimmten geografischen Gebieten beeinflussen diese Daten jedoch.

Geschätzte Prävalenz von *BRCAM* beim metastasierten Mammakarzinom

Basierend auf Winter et al. 2016¹



BRCAM und HR+ BC

Das Auftreten von *BRCAM* wird meist mit dem TNBC und weniger mit dem HR+ Mammakarzinom in Verbindung gebracht

Die Evidenz zeigt jedoch, dass HR+ Patientinnen mindestens die Hälfte aller *BRCAM* Trägerinnen ausmachen:

- ~1 von 17 HR+ Patientinnen ist *gBRCAm* (~65% der BC *gBRCAm* Population)¹ – der Großteil davon sind Mutationen in *BRCA2*,³
- ~1 von 6 TNBC Patientinnen ist *gBRCAm* (30% der BC *gBRCAm* Population)¹ – die Mehrheit davon weist Mutationen in *BRCA1* auf⁴

Kalkulation basierend auf Winter et al. 2016

TNBC=triple-negatives Mammakarzinom, HER=human epidermal growth factor, mBC=metastatiertes Mammakarzinom

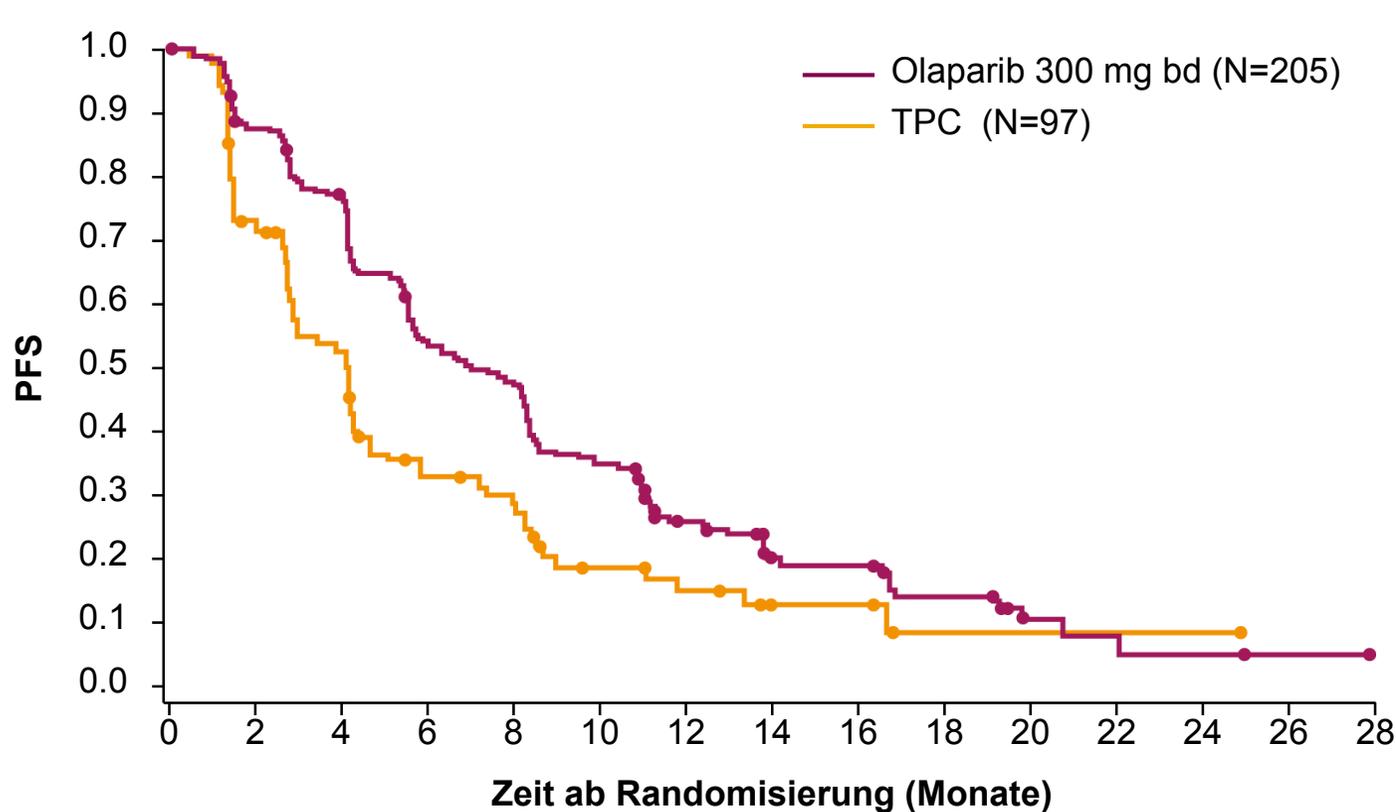
1. Winter et al. Ann Oncol. 2016 Aug; 27(8): 1532–1538; 2. Atchley DP et al. J Clin Oncol 2008; 26:4282-4288; 3. Mavaddat N et al.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:134-147; 4. Couch FJ et al J Clin Oncol 33:304-311; 3.



Primärer Endpunkt: Olaparib verlängerte signifikant das PFS (BICR bewertet) versus TPC ¹

Das Risiko für Progression oder Tod wurde um 40% gesenkt¹



Anzahl Patienten at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28														
Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
TPC	97	88	83	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

	Olaparib	TPC
n	205	97
Events (%)	163 (79.5%)	71 (73.2%)
Median (m)	7.0	4.2
	HR = 0.58 95 % CI (0.43, 0.80) p=0.0009	
PFS nach 6m (%)	54.1	32.9
PFS nach 12m (%)	25.9	15.0

Das mediane PFS wurde mit Olaparib vs einer Standard-Chemotherapie um 69% verbessert²

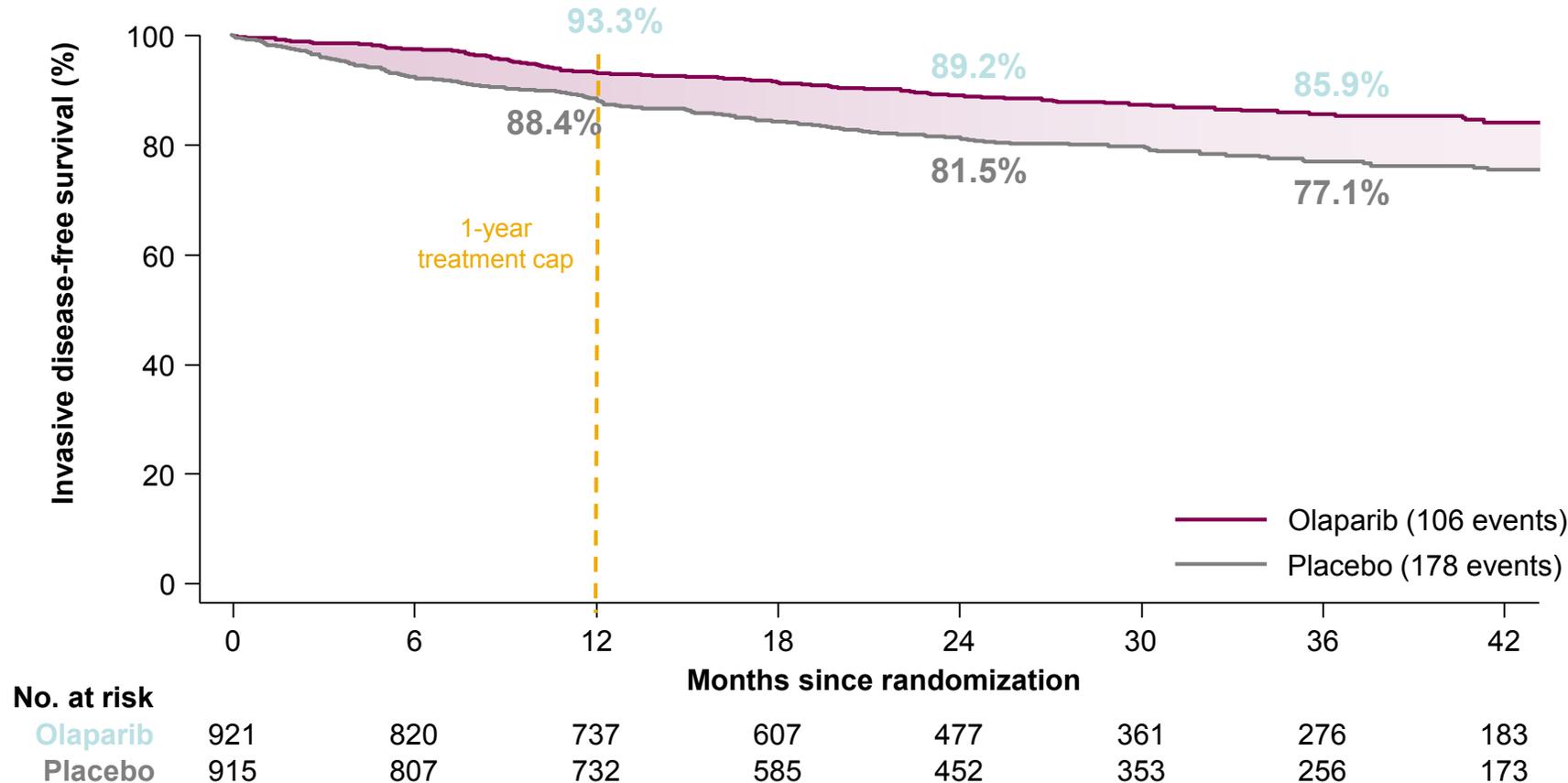
BICR: blind independent centralised review - FAS; Reife: 234/302=77%
 Stratified log rank test, stratified by previous chemotherapy for mBC (yes/no) and HR+ versus TNBC. 2 sided p value
 Daten Cutoff: 9. Dezember 2016

1. Robson et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-533; 2. AZ data on file (2017)



Olaparib reduziert das Risiko eines Rückfalles oder zu Versterben um 42% verglichen mit Placebo

Primary endpoint: *invasive disease-free survival (ITT)*



IDFS

HR 0.58[†]
99.5% CI 0.41–0.82
p<0.0001

3-year IDFS rate*

Olaparib (n=921) **85.9%**

Placebo (n=915) **77.1%**

Difference 8.8%
95% CI 4.5–13.0

*Kaplan–Meier estimates; †Stratified Cox proportional hazards model; 99.5% CIs are shown for the HR because p<0.005 was required to indicate statistical significance for this endpoint.

Fragen?

