



FrauenHeilKunde – INFO

Newsletter zum Thema Mammakarzinom

Ausgabe: Juli 2015

Editorial



**Liebe Kolleginnen
und Kollegen,**

vor der Sommerpause erhalten Sie nochmals einen Newsletter aus der Frauenklinik. Wir hatten ein erfolgreiches Mamma-Update. Mittlerweile fanden ASCO und der Deutsche Senologiekongress in Leipzig statt, sodass wir in diesem Newsletter die Dinge zusammenfassen, die aus unserer Sicht zum derzeitigen Zeitpunkt für Sie von Interesse sein könnten. Hier insbesondere auch der Hinweis auf die aktuellen Möglichkeiten der BRCA-Testung und des Einsatzes von spezifischen Medi-

kamenten, die leider derzeit noch keine Zulassung haben. Im Rahmen von Studien mit entsprechenden Einschlusskriterien können die Patientinnen und Patienten aber Zugang hierzu finden.

Ich wünsche Ihnen einen schönen Sommer, wir werden uns nach der Sommerpause mit dem nächsten Newsletter melden.

Mit kollegialem Gruß

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

V. a. familiären Brust- und Eierstockkrebs: Beratung und genetische Testung

Schätzungsweise 10% aller Brust- und Eierstockkrebs-erkrankungen liegt eine erbliche Komponente zugrunde. Am bekanntesten sind die Gene BRCA1 und BRCA2, die rund ein Drittel der derzeit bekannten Genveränderungen ausmachen. Sie gehen mit einem Erkrankungsrisiko von 60 – 80% für Brustkrebs und von 15 – 60% für Eierstockkrebs einher. BRCA1 und BRCA2 sind DNA-Reparatur-Gene, die die Stabilität der Erbinformation gewährleisten. Bei Mutationsträgerinnen ist ein BRCA-Gen von Geburt an in allen Körperzellen defekt, während das zweite korrespondierende Gen funktionsfähig ist. Wird im Laufe des Lebens das zweite, zunächst funktionierende Gen in einer Zelle ebenfalls beschädigt, stehen der Zelle so wenige Reparaturmechanismen zur Verfügung, dass weitere DNA-Schäden akkumulieren und die Zelle zu einer Krebszelle entarten kann. Obwohl bei der vererbten Mutation alle Körperzellen den heterozygoten Defekt besitzen, manifestiert sich die Krebserkrankung vorwiegend in der Brust und in den Eierstöcken. Weitere seltenere Tumorentitäten betreffen die Prostata, das Pankreas, den Darm, die Haut und weitere Organe. Betroffene Männer erkranken nur sehr selten an Brustkrebs (4% bei BRCA1 und 7% bei BRCA2), übertragen jedoch genauso wie Frauen

mit einer Mutationswahrscheinlichkeit von 50% den Gendefekt auf ihre Nachkommen (autosomal-dominanter Erbgang). Dies erklärt, warum es insbesondere in kleinen Familien zu Erstdiagnosen von Brust- und/oder Eierstockkrebs kommen kann, obwohl die Familienanamnese unauffällig ist. Hinweisend können ein junges Erkrankungsalter sowie die spezielle Tumorbiologie sein. Der erbliche Anteil von triple-negativem Brustkrebs wird auf 10%, der von serösem Eierstockkrebs auf über 15% geschätzt. Um festzulegen, welche Patientinnen eine genetische Testung erhalten sollen und welche nicht, wurden familienanamnestische Kriterien definiert, welche bei erkrankten Patientinnen eine Mutationswahrscheinlichkeit von mindestens 10% vorhersagen (Kriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs). **Diese finden Sie auf dem Einlegeblatt.** Da bei triple-negativem Brustkrebs und serösem Eierstockkrebs ebenfalls diese Mutationswahrscheinlichkeit erfüllt ist, wird Patientinnen mit einer solchen Erkrankung und auch bei Nichterfüllung der Familienkriterien eine genetische Testung über die Frauenklinik in Kooperation mit dem Humangenetischen Institut des Uni-Klinikums Erlangen ermöglicht.

Seite 2 →

Nach dem Gendiagnostikgesetz darf jeder Arzt eine „diagnostische“ genetische Testung bei einer erkrankten Patientin einleiten. Davon zu unterscheiden ist die „prä-diktive“ genetische Untersuchung bei gesunden Ratsuchenden, welche nur durch Fachärztinnen und -ärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen und Ärzte vorgenommen werden darf, die sich beim Erwerb der Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben.

Genetische Testungen sind oftmals mit Unsicherheiten und Ängsten verbunden. Eine fundierte Aufklärung kann der Ratsuchenden die nötige Sicherheit geben, eine individuelle Entscheidung zu treffen. Bezüglich möglicher Aufklärungsinhalte gibt es aus der Frauenklinik zusätzlich eine Informationsbroschüre. Sollte die Patientin darüber hinaus eine genetische Beratung wünschen, kann dies über Ärztinnen und Ärzte für Humangenetik, gynäkologische Fachärztinnen und -ärzte mit der Qualifikation zur fachgebundenen humangenetischen Beratung oder der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ erfolgen. Wenn Sie bei Ihrer Patientin den Verdacht auf eine erbliche Komponente haben, kann eine Beratung mit ggf. anschließender Testung im Humangenetischen Institut unter Tel. 09131 85-22319 erfolgen. Zusätzlich werden diagnostische genetische Testungen kurzfristig über Ärztinnen und Ärzte der Frauenklinik eingeleitet. Unter anderem wird hierfür das Ausfüllen eines Laborscheins 10 mit dem Auftrag zur molekulargenetischen Diagnostik bei V. a. erblichen Brust- und Eierstockkrebs benötigt. Sollten Sie

Fragen zum Ablauf der genetischen Testung über die Frauenklinik haben, können Sie sich gerne an unsere Spezialsprechstunde für Brust-erkrankungen unter Tel. 09131 85-33493 wenden. Neben den bekannten Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA 2 wird die Testung der Gene TP53, RAD51C, RAD51D, CHEK2, PALB2, ATM, NBN und CDH1 durchgeführt, welche überwiegend mit einem geringeren Risiko vor allem für Brustkrebs einhergehen. Bei Eierstockkrebs in der Familie kann zum Ausschluss eines Lynch-Syndroms die Testung der Gene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 erfolgen. Für die Testung werden ca. 5 ml EDTA-Blut benötigt. Der Analysezeitraum beträgt durchschnittlich zwei bis drei Wochen. Anschließend erfolgt die Befundmitteilung in einem Beratungsgespräch durch das Humangenetische Institut und/oder die Frauenklinik. Durch eine Testung sind in bis zu 50% der Familien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs Aussagen über zugrunde liegende Erkrankungswege möglich. Je nach Ergebnis kann die Patientin über ihr individuelles Risiko, Früherkennungsmaßnahmen sowie ggf. prophylaktische Operationen beraten werden. Insbesondere die prophylaktische Adnexektomie muss mit betroffenen Patientinnen ab dem 40. Lebensjahr bzw. nach Abschluss der Familienplanung diskutiert werden. Weiterhin stehen für BRCA-Mutationsträgerinnen mit den Poly-ADP-Ribose-Phosphat (=PARP)-Inhibitoren neue Medikamente zur Verfügung: Der Wirkstoff Olaparib ist in der Rezidivsituation beim Ovarialkarzinom bereits zugelassen. Der Einsatz von PARP-Inhibitoren beim BRCA-bedingten Mammakarzinom erfolgt im Rahmen von Studien, welche in unserer Frauenklinik angeboten werden. **Die relevanten Studien finden Sie auf dem Einlegeblatt.**

Chemotherapie beim triple-negativen metastasierten Mammakarzinom

Die Therapie der Patientin mit einem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) ist weiterhin die große Herausforderung in der Onkologie – insbesondere in der metastasierten Situation. Der Einsatz von Carboplatin im Vergleich zu Docetaxel wurde evaluiert.

Die metastasierte Situation beim TNBC ist gekennzeichnet durch frühe fortgeschrittene Metastasierungen, zerebrale Metastasen und rasche Progressionen unter Chemotherapie. In dieser Situation wird zunehmend Carboplatin eingesetzt. Die grundsätzliche Idee dabei ist, dass ca. 15% aller TNBC mit einer Mutation im BRCA1/2-Gen assoziiert sind und weitere triple-negative Karzinome eine „BRCAness“ besitzen könnten, d. h. wie ein hereditäres Mammakarzinom reagieren. Durch den Ausfall des BRCA-Gens ist die Tumorzelle in ihrer DNA-Reparatur beeinträchtigt. Es wird angenommen, dass Substanzen wie Cisplatin und Carboplatin in diesen Fällen besonders wirksam sein können, da diese die DNA direkt schädigen. Patientinnen mit einem TNBC erhielten in der metastasierten oder fortgeschrittenen Rezidivsituation entweder sechs Zyklen Carboplatin

(AUC6), q21d, oder sechs Zyklen Docetaxel (100 mg/m² KOF), q21d. Ein Cross-over nach Progression war erlaubt. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) nach den Zyklen 3 und 6. Zu den sekundären Endpunkten gehören das progressionsfreie Überleben (OFS) und das Gesamtüberleben (OS). Besonders interessant war die Analyse nach dem Mutationsstatus. BRCA1/2-Mutationsträgerinnen hatten unter Carboplatin mit 68% ein deutlich besseres Ansprechen als unter Docetaxel mit 33,3% (p=0,03). Auch das PFS war bei den Mutationsträgerinnen durch Carboplatin signifikant um zwei Monate verlängert (6,8 versus 4,8 Monate, p=0,03). Die HRD-Testung des Tumors, um hier eine BRCAness nachzuweisen, hatte erstaunlicherweise keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Insgesamt traten unter Docetaxel mehr Nebenwirkungen auf, z. B. Fatigue-Syndrom, Neuropathie und vor allem febrile Neutropenien (p<0,01) und Infektionen. Nach Protokolländerung und die Hinzunahme von G-CSF im Docetaxel-Arm konnte die Inzidenz der febrilen Neutropenie reduziert werden. In Bezug auf den primären End-

punkt zeigte sich im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied im objektiven Ansprechen (31,4 % unter Carboplatin, 35,6 % unter Docetaxel, $p=0,44$). Auch das

mediane PFS war mit 3,1 Monaten bzw. 4,5 Monaten ohne signifikanten Unterschied ($p=0,29$). Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,4 bzw. 12,3 Monate.

Antihormontherapie: Ovarialsuppression mit GnRH-Analoga bei prämenopausalen Patientinnen?

Eine Arbeit, die sowohl für Diskussionen sorgen als auch einen direkten und zeitnahen Einfluss auf die tägliche Praxis haben könnte, wurde im Januar 2015 im NEJM publiziert: Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. Es handelt sich um die Auswertung der SOFT-Studie, einer Phase-III-Studie zur Rolle der Unterdrückung der Eierstockfunktion und zur Rolle des Aromatasehemmers Exemestan als Therapie für prämenopausale Hormonrezeptor-positive Brustkrebspatientinnen. In den vergangenen Jahren hatte die Ovarialsuppression mit GnRH-Analoga in der endokrinen Therapie der prämenopausalen Frau mit einem Mammakarzinom einen reduzierten Stellenwert. Die Ovarialsuppression wurde nach Chemotherapie nicht mehr und bei alleiniger endokriner Therapie als eine mögliche Option in Kombination mit Tamoxifen empfohlen. Im Rahmen der SOFT-Studie wurden 3.047 prämenopausale Frauen entweder mit fünf Jahren Tamoxifen ($n=1.018$), mit Tamoxifen plus GnRH-Analoga ($n=1.015$) oder mit Exemestan und GnRH-Analoga ($n=1.014$) behandelt. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). 53 % der Patientinnen hatten sich zuvor einer Chemotherapie unterzogen. Die Patientinnen mit Chemotherapie waren jünger (medianes Alter 40 Jahre versus 46 Jahre), hatten häufiger einen positiven Lymphknotenstatus (57 % versus 9 %) und einen Tumor > 2 cm (47 % versus 14 %). Nach einem medianen Follow-up von 5,6 Jahren zeigte sich im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das DFS zwischen Tamoxifen allein mit 84,7 % und Tamoxifen plus GnRH-Analoga mit 86,6 % ($p=0,10$). Der dritte Arm, Exemestan plus GnRH-Analoga, zeigte ein DFS von 89,0 % mit einer HR von 0,63 (95 % CI 0,53 – 0,86). In Bezug auf das Mammakarzinom-freie Überleben zeigte die Hinzunahme von GnRH-Analoga zu Tamoxifen eine relative Risikoreduktion um 19 % und die Kombination von Exemestan und

GnRH-Analoga sogar um 36 % im Vergleich zu Tamoxifen allein. Auch die Subgruppenanalysen zeigen spannende Ergebnisse. In der Gruppe der prämenopausalen Frauen ohne Chemotherapie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Armen beobachtet – das Mammakarzinom-freie Überleben war generell hoch (95,1 % – 97,1 %). Im Kollektiv mit höherem Risiko, d. h. nach Chemotherapie, zeigte sich ein Mammakarzinom-freies Überleben von 78,0 % unter Tamoxifen allein, 82,5 % unter Tamoxifen plus GnRH-Analoga (HR 0,78; 95 % CI 0,60 – 1,02) und 85,7 % unter Exemestan und GnRH-Analoga (HR 0,65; 95 % CI 0,49 – 0,87). Insgesamt wurde durch Exemestan und GnRH-Analoga im Vergleich zu Tamoxifen allein eine absolute Verbesserung des Mammakarzinom-freie Überlebens um 7,7 % und des Fernmetastasen-freien Überlebens um 4,2 % nach fünf Jahren erreicht. Auch die Subgruppe der unter 35-jährigen Patientinnen hatten einen deutlichen Benefit durch die Hinzunahme des GnRH-Analogs (Mammakarzinom-freies Überleben: Tamoxifen 67,7 %, Tamoxifen plus GnRH-Analoga 78,9 % und Exemestan plus GnRH-Analoga 83,4 %). Die Therapie mit den GnRH-Analoga ist jedoch auch mit Nebenwirkungen verbunden. Die Adhärenz sank von 91 % im ersten Jahr auf 78 % im vierten Jahr. U. a. traten mehr Hitzewallungen (alle Grade: 93 % versus 80 %), Schweißausbrüche (62 % versus 48 %) und auch mehr Osteoporose (20 % versus 12 %) auf.

Das Gesamtkollektiv profitiert nicht von der Hinzunahme des GnRH-Analogs. Bei einem höheren Risiko, z. B. nach Chemotherapie oder einem Alter unter 35 Jahren, ist die kombinierte Therapie sinnvoll – in diesem Fall scheint der Einsatz des Aromatasehemmers Exemestan mit dem GnRH-Analoga effektiver zu sein.

Praxisrelevante Fragen und Antworten – Meine Patientin hat den Verdacht auf ein Mammakarzinom – braucht sie ein MRT?

Bei Verdacht auf ein Mammakarzinom ist der Goldstandard die Durchführung einer Mammografie in zwei Ebenen und die Durchführung einer Mammasonografie beidseits. Eine ergänzende MRT-Untersuchung kann bei bestimmten Konstellationen die therapeutische Entscheidungsfindung verbessern. Von den Krankenkassen werden nur einige dieser Indikationen bezahlt (z. B. Patientinnen mit Prothesen, CUP-Syndrom, Entscheidung Narbe vs. Rezidiv). Darüber hinaus gibt es Indikationen wie unklare lokoregionäre Aus-

dehnung, Verdacht auf Multizentrität, Patientinnen unter 40 Jahren und Patientinnen mit einer hohen mammografischen Dichte nach ACR. Ein MRT wird immer nur in Zusammenschau mit Mammografie und Mammasonografie beurteilt. Zusammenfassend ist eine MRT-Untersuchung nach konventioneller Mammadiagnostik für bestimmte Patientinnen sinnvoll, muss jedoch nicht jeder Patientin angeboten werden.

... ein triplen negatives Mammakarzinom – soll ich die Nachsorge intensivieren?

Eine häufig gestellte Frage im Praxis- und Klinikalltag ist die nach der Intensivierung der Nachsorge. Ziel der Nachsorge ist bei asymptomatischen Patientinnen die Früherkennung eines Lokalrezidivs sowie die physische und psychische Begleitung der Patientin. Eine Metastasenabklärung wird nur bei symptomatischen Patientinnen durchgeführt. Vielfältige Gründe führen Patientinnen und Behandelnde zu dem Wunsch nach Intensivierung der Nachsorge. Beim TNBC beruht dieser Wunsch oftmals auf der aggressiven Tumorbiologie, der hohen Rezidivquote, dem möglichen Vorliegen von prädisponierenden Mutationen (z. B. BRCA1 und BRCA1 2) und der eingeschränkten adjuvanten Behandlungsmöglichkeit (z. B.

keine antihormonelle Therapie). Bislang konnte jedoch in keiner Studie ein Überlebensvorteil für Patientinnen mit intensivierter Nachsorge und frühzeitig detektierten, asymptomatischen Fernmetastasen belegt werden. Patientinnen mit TNBC haben in den ersten 36 Monaten ein erhöhtes Rezidivrisiko gegenüber Patientinnen mit Mammakarzinom vom Luminal-Typ. In diesem Zeitrahmen findet die leitlinienkonforme Nachsorge alle drei Monate statt. Eine labortechnische oder apparative Intensivierung der Nachsorge ist nicht hilfreich. Treten jedoch Symptome auf, die auf ein Lokal- oder Fernrezidiv hinweisen, sollte diesem Verdacht zeitnah und sorgfältig nachgegangen werden.

... Polyneuropathie und Fatigue – gibt es Optionen aus der Integrativen Medizin?

Polyneuropathie und Fatigue sind sehr häufige Nebenwirkungen während oder nach der Krebstherapie beim Mammakarzinom. 1 – 84% aller Mammakarzinompatientinnen leiden Zytostatika-abhängig unter Polyneuropathie. Vom Fatigue-Syndrom sind im Krankheitsverlauf stadiumabhängig 30 – 60% aller Mammakarzinompatientinnen betroffen. Insgesamt gibt es nur wenige Therapieoptionen aus dem Bereich der konventionellen Medizin, die eine Linderung der Polyneuropathie oder des Fatigue-Syndroms bewirken. Häufig handelt es sich um Medikamente, die ein sehr hohes Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial besitzen. Daher kann es sinnvoll sein, auf Heilmethoden aus der Komplementären Medizin zurückzugreifen.

Bei Polyneuropathie sollte jeder Mammakarzinompatientin zur Neuroprotektion die Substitution von Vitamin B1, B6 und B12 empfohlen werden (z. B. Vitamin-B-Komplex). Weitere Nahrungsergänzungsmittel, die individuell eine Linderung der Beschwerden erzielen können, sind: Vitamin E, Natriumselenit, α -Liponsäure und proteolytische Enzyme mit Bromelain, Papain und Lektin und L-Carnitin. Zudem sollte die Patientin zu Greifübungen mit den Händen und Füßen und zur Stimulation der Hand- und Fußflächen z. B. mit Igelbällen oder Massagerollen angeleitet werden.

In schweren Fällen können Akupunktur, TENS-Behandlung, Fußreflexzonenmassage oder Vibrationstraining eine Symptomverbesserung bewirken. Die effektivsten Therapiemethoden beim Fatigue-Syndrom sind Sport und körperliche Bewegung. Während der Akutphase (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie) wird 30 Minuten gemäßigte Bewegung fünf Mal pro Woche empfohlen (Herzfrequenz 180–Lebensalter). Nach der Akutphase (in der Regel > sechs Monate nach Diagnose) können die Dauer und die Intensität der Bewegungseinheiten gesteigert werden (z. B. zwei- bis dreimal 45 – 60 Minuten pro Woche). Besonders geeignet sind Ausdauersportarten wie Walking, Laufen, Radfahren, Schwimmen, Wandern und Joggen. Es sollte auf eine ausgewogene, vitaminreiche Ernährung und eine ausreichende Flüssigkeitsmenge von mindestens zwei Litern pro Tag geachtet werden. Ergänzend können auch L-Carnitin, Coenzym Q10 oder Aufbauinfusionen mit Vitaminen und Spurenelementen zur Regeneration eingesetzt werden. Misteltherapie zur Linderung sollte nur nach Abschluss der Chemo- und Strahlentherapie empfohlen werden, um mögliche Arzneimittelinteraktionen zu vermeiden. In unserer Spezialambulanz für Integrative Medizin können betroffene Patientinnen beraten werden. Terminvereinbarungen sind unter Tel. 09131 85-33493 möglich.

Impressum

Herausgeber:

Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstr. 21/23
91054 Erlangen
Tel.: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33456
E-Mail: fk-direktion@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

V.i.S.d.P.:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Gesamtherstellung:

Universitätsklinikum Erlangen, Kommunikation,
91012 Erlangen