



Mamma

MIA!

Spezial

3. aktualisierte Auflage 2019

Das Brustkrebsmagazin

www.mammamia-online.de



Komme ich aus einer Krebsfamilie?

Informationen für Männer und Frauen zum
familiären Brust- und Eierstockkrebs

Gerne möchten wir diesen Ratgeber all Denjenigen widmen, die vom Thema „familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ betroffen sind – ob Ratsuchende(r), Gen-Mutationsträger(in) oder bereits Erkrankte(r). Insbesondere aber auch den Frauen und Männern, die uns ihre Geschichte erzählt haben und so einen wichtigen Beitrag für die Entstehung dieses Ratgebers geleistet haben. Dieser Ratgeber ist ebenso denjenigen gewidmet, die sich mit viel Engagement und Herzblut im Sinne der Betroffenen einsetzen, sei es als Patientenvertreter oder medizinischer Experte.



Januar 2019

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser,

vor knapp zehn Jahren erschien unser erster Ratgeber zum familiären Brust- und Eierstockkrebs. Schnell hatte sich das Heft als Standardwerk für Ratsuchende und Behandler etabliert. Nun liegt die dritte, aktualisierte Auflage vor mir und mir wird bewusst, wie schnell sich das Wissen um erbliche Krebserkrankungen entwickelt hat. Nicht nur, dass immer mehr Gene identifiziert werden, die mit Krebserkrankungen in Zusammenhang gebracht werden. Es wurden in der Zwischenzeit auch Medikamente zugelassen, die speziell dann gut wirken, wenn eine Genmutation vorliegt. So wird heute nicht mehr nach dem Gießkannenprinzip, sondern gezielter therapiert. Die Kriterien für eine genetische Testung wurden dem Wissenszuwachs angepasst. So können sich heute alle Frauen und Männer testen lassen, bei denen sich eine therapeutische Konsequenz ergeben könnte, dazu zählen Frauen mit einem triple-negativen Tumor oder Eierstockkrebs. Die Testung wird dann unabhängig von einer Familienhistorie durchgeführt.

Das bedeutet aber auch, dass sich nun immer mehr Patientinnen und Patienten mit der Thematik „Gentestung – ja oder nein“ auseinandersetzen müssen. Die Vorteile der Testung liegen auf der Hand. Zum einen hat sie einen therapeutischen Nutzen, denn für Frauen mit einer *BRCA*-Mutation stehen andere Medikamente zur Verfügung als für Frauen ohne Mutation. Die Testung hat außerdem prognostischen Nutzen, denn sie gibt der Betroffenen einen Hinweis auf ihr weiteres Erkrankungsrisiko. Familien von Mutationsträgerinnen haben außerdem die Möglichkeit, sich selbst testen zu lassen, um mehr über ihr persönliches Erkrankungsrisiko zu erfahren. So weit, so gut.

Eine genetische Testung ist aber auch mit zahlreichen Fragen behaftet: Will ich überhaupt wissen, wenn ich genetisch belastet bin? Was bedeutet das für mein weiteres Leben? Wie reagiert meine Familie? Ich denke, es ist menschlich, sich diese Fragen zu stellen. Mir schwirren zumindest genau diese Gedanken im Kopf herum, als ich mich entschloss, mich testen zu lassen. Und es ist sicher wichtig, diese Fragen für sich zu beantworten und gegebenenfalls mit der Familie zu besprechen, bevor man sich für oder gegen die Testung entscheidet.

Glücklicherweise gibt es hier sehr gute Beratungsstellen, die beim Sortieren der Fragen und Antworten behilflich sind. Erste Anlaufstelle ist sicherlich das *BRCA*-Netzwerk. Die Initiatorinnen wissen aus eigener Erfahrung, welche Fragen sich während des Entscheidungsprozesses stellen und können Hilfestellung leisten (www.brca-netzwerk.de). In den Zentren des Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs sowie ihren Kooperationspraxen werden Ratsuchende ebenfalls beraten, erhalten Handlungsempfehlungen und psychologische Unterstützung (www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de). Antworten auf viele Fragen gibt natürlich auch der Ratgeber, den Sie gerade in den Händen halten.

Für mich persönlich war klar, dass ich mir die Chance nicht entgehen lassen möchte, mein genaues Risiko und das meiner Familie zu kennen. Denn Nichtwissen kann sich im Nachhinein als verpasste Chance erweisen. Das wollte ich uns ersparen. Nun wünsche ich Ihnen, dass Sie auch die Antworten finden, die Sie für eine Entscheidungsfindung benötigen. Denn wie auch immer Sie entscheiden – Sie sollten sicher sein, das Für und Wider sorgfältig gegeneinander abgewogen zu haben. Dann werden Sie überzeugt sein, die richtige Entscheidung getroffen zu haben. 🍀

E. Schumacher-Wulf
Ihre Eva Schumacher-Wulf

Vorwort

Seit dem letzten BRCA-Spezial aus 2013 sind auf dem Gebiet des erblichen Brust- und Eierstockkrebses erhebliche Fortschritte in der Betreuung betroffener Personen und Familien erzielt worden. Das Ziel, die Erkrankungsrisiken zu minimieren beziehungsweise die Erkrankungen zu heilen ist deutlich näher gerückt und wurde auch möglich durch die gemeinschaftliche Anstrengung von KlinikerInnen, WissenschaftlerInnen und Betroffenen.

Kapitel I beschäftigt sich mit dem aktuellen Stand der Gendiagnostik. Wir wissen seit Längerem, dass die Gene *BRCA1* und *BRCA2* nur für rund ein Drittel der Erblichkeit verantwortlich sind. Durch die Etablierung von neuen Analysemethoden ist es möglich geworden, bereits ein gutes Dutzend neuer Risikogene zu identifizieren. Dies führte zur Einführung sogenannter Multigenanalysen, die wiederum mit neuen Herausforderungen einhergehen. Eine besondere Problematik stellt dabei die klinische Befundung und Bewertung von genetischen Veränderungen in diesen neuen Genen dar. Dafür ist es notwendig, die genetischen Daten zu sammeln und zusätzliche bioinformatische sowie funktionelle Untersuchungen anzuschließen.

Einzigartig und wegweisend ist der Aufbau eines transsektoralen Netzwerkes von Brustzentren, gynäkologischen Krebszentren und spezialisierten Zentren des Konsortiums, das einen schnellen Wissenstransfer dieser neuen Erkenntnisse von den universitären Zentren zu den behandelnden Krebszentren und damit eine hochkompetente und heimatortnahe Versorgung der Betroffenen gewährleistet. Besonders erwähnenswert ist dabei die kooperative Zusammenarbeit von Leistungserbringern und Kostenträgern, die in Verträgen zur Besonderen Versorgung mit den Krankenkassen den Aufbau dieser Netze erst ermöglichte. In Kapitel II werden diese neuen Strukturen vorgestellt.

Wie essenziell die enge Vernetzung von Labor- und klinischen Befunden ist, legt Kapitel III dar. Jedes Risikogen geht mit einem spezifischen klinischen Erscheinungsbild einher, welches Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit und den Erkrankungsverlauf, wie auch auf die Effektivität der zur Verfügung stehenden klinischen Therapieoptionen haben kann. Dies ist besonders für die Früherkennung wichtig, da die Zuverlässigkeit der bildgebenden Verfahren, wie Sonographie, Mammographie und Kernspintomographie auch von der histologischen Beschaffenheit abhängen. Daher ist es notwendig, die Ergebnisse der Früherkennung wie auch sonstiger präventiver Maßnahmen prospektiv zu verfolgen, um die Wertigkeit der Verfahren beurteilen und die klinischen Interventionen gegebenenfalls anpassen zu können.

Das Angebot der nach derzeitigem Wissensstand besten klinischen Betreuung, verbunden mit der stetigen Evaluation der Ergebnisse zur Weiterentwicklung des Versorgungsprogramms, stellt ein Paradebeispiel für das neue Konzept der Wissen-generierenden Versorgung dar. Es ermöglicht neuste Forschungsergebnisse schnell und qualitätskontrolliert in die klinische Versorgung zu überführen. Dabei gilt es sozialrechtliche und -ethische Aspekte zu berücksichtigen. Die sich auf der Basis des SGB V hierbei ergebenden Fragestellungen und der Umgang der Betroffenen damit werden in Kapitel IV und VIII dargelegt.

Durch die immer besseren Kenntnisse über die Ursachen der erblichen Belastung, ist es möglich geworden, diese gezielt therapeutisch anzugehen, was in Kapitel V thematisiert wird. Dabei stellt die Entwicklung der PARP Inhibitoren (PARPi) als zielgerichtete Therapie für *BRCA1/2*-assoziierte Tumoren einen Meilenstein in der Bekämpfung und Heilung der erblichen Tumoren dar.

Insbesondere beim Eierstockkrebs sind die Studienergebnisse beeindruckend und führten zu ersten Zulassungen bei fortgeschrittenen Tumoren. Weitere Zulassungen für den primären Eierstockkrebs und nun auch den Brustkrebs stehen unmittelbar bevor. Ob diese Medikamentengruppe sich auch für eine primäre Prävention eignet, das heißt eine vorübergehende Gabe zur Verhütung der Krebsentstehung, ist eine spannende Frage, deren Beantwortung aussteht. Bis dahin stellt die prophylaktische Entfernung der betroffenen Organe eine Alternative zur intensivierten Früherkennung und Nachsorge dar, die sorgfältig und individuell abzuwägen ist. Zunehmend werden für die individuelle Risikobewertung auch nicht genetische Faktoren wichtig, die das genetisch bedingte Risiko beeinflussen und modifizieren können. In Kapitel V werden diese Optionen und neusten Entwicklungen thematisiert.

Kapitel VI befasst sich mit den psychosozialen Aspekten beim Umgang mit dem Erkrankungsrisiko. Für die Betroffenen ist es nicht leicht, sich durch das Dickicht der Möglichkeiten zu schlagen. Dabei spielt auch der individuelle Umgang mit dem Risiko eine große Rolle. Neben der Sorge um die eigene Gesundheit kommt vielfach auch die Sorge um nahe Verwandte und insbesondere die Kinder hinzu. Wichtig ist, dass die Betroffenen dabei nicht allein gelassen werden und eine psychosoziale Unterstützung bei Bedarf angeboten werden kann.

Ebenso wichtig wie der Umgang mit dem Risiko ist für die Betroffenen die Frage, was sie selbst aktiv tun

können, um ihr Risiko zu minimieren. Erfreulicherweise gibt es auch hier neue Entwicklungen und Daten, die darauf hinweisen, dass man mit Lebensstil-Interventionen sein Schicksal zumindest teilweise selbst in die Hand nehmen kann. Eine hochaktuelle Studie des Konsortiums, die LIBRE-Studie, wird in Kapitel VII dargelegt.

Wie bereits ausgeführt, bleiben trotz der Fortschritte in der Ursachenforschung und klinischen Betreuung noch viele Fragen offen, die in der Zukunft zu beantworten sind. Dazu gehören die Risiken für männliche Mutationsträger ebenso wie die Familienplanung und der Umgang der Betroffenen mit ihrem Kinderwunsch. Die Kapitel IX und X können hier nur einen ersten Aufschlag liefern.

Last but not least: Mittlerweile leistet das BRCA-Netzwerk, entstanden aus dem Kreis der in den spezialisierten Zentren betreuten Frauen und Männer, einen bedeutenden Beitrag zur Unterstützung der Betroffenen. Denn alle ärztliche Aufklärung kann das Gespräch mit anderen Betroffenen nicht ersetzen. Frau Hahne und Kolleginnen aus dem Netzwerk schildern daher in Kapitel II, was von Betroffenen für Betroffene getan werden kann und verdeutlichen auch den Anspruch auf Mitsprache. Dieses überzeugende Engagement hat dazu geführt, dass die Betroffenen mittlerweile aktiv in den Gremien des deutschen Konsortiums mitwirken und die Versorgung mitgestalten – denn gemeinsam sind wir stärker. ♀



Univ.-Prof. Dr. med. Rita Schmutzler

Koordinatorin des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs



Prof. Dr. rer. nat. Alfons Meindl

Sprecher der Molekulargenetiker des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Inhalt

- 3 Editorial
- 4 Vorwort
- 8 Auf einen Blick

1

Komme ich aus einer Krebsfamilie?

- 11 Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
- 14 Genetische Aspekte des Brustkrebses
- 19 Welche Arten einer familiären Veranlagung gibt es?
- 25 Unklare Sequenzvarianten (UCV) in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*
- 29 Die genetische Testung

2

Wohin kann ich mich wenden?

- 35 Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
- 38 Sektorenübergreifende Versorgung aus Sicht der zertifizierten Zentren
- 42 Das BRCA-Netzwerk
- 45 Der Austausch mit anderen Betroffenen

3

Sind familiäre Tumoren etwas Besonderes?

- 49 Pathologische Besonderheiten des erblichen Brustkrebses
- 51 triple-negativ = *BRCA*?
- 53 Pathologische Besonderheiten des erblichen Eierstockkrebses
- 56 Radiologische Besonderheiten familiärer Tumoren

4

Bin ich etwa selbst betroffen?

- 67 Informationen zur Beratung und Genanalyse
- 72 Kostenübernahme bei familiärer Belastung – Was ist zu beachten?

5

Welche Optionen habe ich als Risikopatient(in)?

- 77 Vorsorgliche Maßnahmen bei familiärem Brustkrebs
- 83 Risikominimierung

- 88 Die Behandlung familiärer Tumoren
- 92 Erstdiagnose Ovarialkarzinom
- 94 Hormone, Hormone, Hormone? – Von Antibaby-Pille bis DemenZ

6

Wie kann ich seelisch mit einer familiären Belastung umgehen?

- 101 Ängste und Sorgen
- 104 Wie sage ich es meinen Verwandten?
- 108 Zum seelischen Umgang von Kindern und Jugendlichen mit einer Genmutation

7

Welchen Beitrag kann ich selbst leisten?

- 113 Welchen Beitrag kann ich selbst leisten?
- 117 Die LIBRE Studie

8

Welche Auswirkungen hat die Genanalyse sonst noch?

- 121 Nebenwirkungen der Genanalyse
- 124 Das Gendiagnostikgesetz
- 127 Das Gendiagnostikgesetz im klinischen Alltag: viele Fragen und Unsicherheiten
- 131 Nachgefragt

9

BRCA-Mutation und Kinderwunsch?

- 133 Familienplanung mit BRCA1/2-Mutation
- 136 Kinderwunsch

10

Können auch Männer betroffen sein?

- 139 Krankheitsassoziierte Genvarianten bei familiärem Brustkrebs
- 143 Erfahrungsbericht
- 146 Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V.

11

Anhang

- 151 Spezialisierte Zentren in Deutschland
- 155 Gesprächskreise
- 158 Genetische Beratungsstellen in Österreich
- 159 Genetische Beratungsstellen in der Schweiz
- 166 Glossar
- 178 Impressum

Auf einen Blick

Die Experten dieses Ratgebers



Prof. Dr. rer. nat. Norbert Arnold
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Universitätsklinik Schleswig-Holstein,
Christian-Albrechts-Universität Kiel

Dr. med. Bernd Auber
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. phil. Friedrich Balck
Medizinische Psychologie und Medizinische
Soziologie, Universitätsklinikum Carl Gustav
Carus an der TU Dresden

Traudl Baumgartner
BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem
Brust- und Eierstockkrebs e.V., Bonn

Prof. Dr. med. Josef Beuth
Institut zur wissenschaftlichen Evaluation
naturheilkundlicher Verfahren, Universität
Köln

Prof. Dr. med. Ulrich Bick
Institut für Radiologie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Reinhard Büttner
Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Köln

Julia Dick
Zentrum Familiärer Brust- und
Eierstockkrebs,
Universitätsfrauenklinik Köln

Prof. Dr. Nina Ditsch
Oberärztin, Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Klinikum der Universität München,
LMU

Dr. phil. Stephanie Drössler
Medizinische Psychologie und
Medizinische Soziologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an
der TU Dresden

Prof. Dr. med. Andreas du Bois
Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische
Onkologie, Kliniken Essen Mitte, Essen
M. A. (Soz.), Gesundheitswiss. (M.Sc.)

Dr. med. Eva Maria Fallenberg
Diagnostische und interventionelle Senologie
Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum
der Universität München

Andrea Hahne
BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem
Brust- und Eierstockkrebs e.V., Bonn

PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen
Zentrum Familiärer Brust- und
Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln
(AÖR)

Gerd Hauptmanns
Kanzlei Hauptmanns, Ratingen

Dr. rer. nat. Simone Heidemann
Institut für Tumorgenetik Nord, Kiel

Alfons Hilbig
Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V.,
Remchingen

Dr. Stefanie Houwaart
BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust-
und Eierstockkrebs e.V., Bonn

Peter Jurmeister
Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V.,
Remchingen

Priv.-Doz. Dr. med. Karin Kast
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Zentrum Familiärer Brust- und
Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Carl
Gustav Carus an der TU Dresden

Prof. Dr. med. Marion Kiechle
Frauenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts
der Isar, Technische Universität München

Prof. Dr. med. H.-H. Kreipe
Institut für Pathologie, Medizinische
Hochschule Hannover

Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Christian Kolberg
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Marienhospital Bottrop gGmbH

Prof. Dr. med. Cornelia Kolberg-Liedtke
Gynäkologie mit Brustzentrum, Charité-
Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Sudip Kundu
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Medizinische Hochschule Hannover

Dr. med. Birgid Markiefka
Universitätsklinikum Köln |

Prof. Dr. rer. nat. Alfons Meindl
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Kuno Meyer
Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V.,
Remchingen

Anne Mönnich
Redaktion Mamma Mia! – Das
Brustkrebsmagazin, Another E-Motion
– Coaching for Health & Life, Kelkheim
(Taunus)

Dr. med. Susanne Morlot
Institut für Humangenetik, Medizinische
Hochschule Hannover

Dr. med. Anne Quante
Frauenklinik und Poliklinik der TU München,
Klinikum rechts der Isar, München

PD Dr. med. Kerstin Rhiem
Zentrum Familiärer Brust- und
Eierstockkrebs,
Universitätsfrauenklinik Köln

Peter Schaar
Europäische Akademie für
Informationsfreiheit und Datenschutz (EAID),
Berlin

Dr. Hubert Schindler
S. M. S. Consulting, Frankfurt

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie,
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Univ.-Prof. Dr. med. Rita K. Schmutzler
Deutsches Konsortium für „Familiären
Brust- und Eierstockkrebs“, Zentrum
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs,
Universitätsfrauenklinik Köln

Eva Schumacher-Wulf
Redaktion Mamma Mia! –
Das Brustkrebsmagazin, Kronberg

Dr. med. Ulrike Siebers-Renelt
Funktionsoberärztin,
Fachärztin für Humangenetik,
Fachärztin für Innere Medizin,
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Münster

PD Dr. med. Alexander Volk
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Dr. rer. nat. Barbara Wappenschmidt
Zentrum Familiärer Brust- und
Eierstockkrebs,
Universitätsfrauenklinik Köln

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Wieacker
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Münster

Ursel Wirtz
BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem
Brust- und Eierstockkrebs e.V., Bonn

Dr. rer. medic. Anja Zimmermann
Medizinindidaktikzentrum Leipzig, LernKlinik
Leipzig,
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig



1

*Komme ich aus einer
Krebsfamilie?*

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Erfahrungen einer Betroffenen

Dass irgendetwas in unserer Familie nicht stimmt, war mir eigentlich immer schon bewusst. Alle meine weiblichen Vorfahren mütterlicherseits sind sehr jung an Brustkrebs erkrankt und auch verstorben. Meine Großmutter habe ich nie kennengelernt und meine Mutter verlor ihren Kampf gegen Brustkrebs, als ich 15 Jahre alt war.

Je älter ich selbst wurde, umso mehr kam in mir die Angst auf, ebenfalls zu erkranken. Ich führte viele Gespräche – mit anderen Familienmitgliedern, Freunden

und auch meiner Frauenärztin. Alle versuchten mich zu beruhigen, meine Angst wurde eher belächelt. Zu dieser Zeit war das Wissen um die Genmutation noch nicht so verbreitet wie heute. Glücklicherweise hat sich das mit der Zeit jedoch geändert. In den Medien wurde mehr und mehr darüber berichtet, dass Brust- und auch Eierstockkrebs durch vererbte Veränderungen in den Genen ausgelöst werden kann. Mir schien das auch für meine Familie sehr logisch. Das würde erklären, warum praktisch in jeder Generation mindestens eine Frau erkrankt ist.



Aufklärung und professionelle Beratung gefragt

Von Natur aus bin ich sehr neugierig und ebenso wissenschaftlich interessiert: Ich muss immer ganz genau wissen, warum und wie etwas passiert. Nach der Geburt meiner beiden Kinder habe ich daher sehr viel zum Thema erblicher Brust- und Eierstockkrebs recherchiert und gelesen. Bis ich mich schließlich entschloss, in einem der Zentren des deutschen Konsortiums für Brust- und Eierstockkrebs einen Beratungstermin zu vereinbaren. Gesagt, getan. Allerdings stellte sich bereits das erste Gespräch etwas schwieriger heraus als gedacht. Ein Verdacht einer genetischen Komponente lag nahe, doch galt es nun erst einmal, einen detaillierten Familienstammbaum zu erstellen. Wenn möglich mit Geburts- und Sterbedaten sowie genauen Erkrankungen der Verwandten. Puh, das stellte mich schon vor eine große Aufgabe! Wie sollte man Informationen zu einer Großmutter oder Ur-Großmutter erhalten, wenn diese schon lange verstorben sind?

So gut es ging versuchte ich alles zu rekonstruieren, führte viele Gespräche mit anderen Familienmitgliedern und versuchte sogar, Krankenakten meiner Mutter aus der Klinik anzufordern. Doch auch das war eine Sackgasse, die Daten waren bereits vernichtet, ihr Tod schon zu lange her. Um es kurz zu machen: Meine Informationen waren wenig aussagekräftig. Zu allem Übel informierte mich der Genetiker dann auch noch darüber, dass man ohne Indexpatientin (also einer erkrankten Familienangehörigen) keinen Gentest durchführen würde. Das war eine Ernüchterung. Von meiner Mutter lagen ja keine Krankenakten mehr vor, auch Tumorproben gab es von ihr nicht mehr. All die Arbeit und dann konnte ich nicht mal getestet werden. Was mir angeboten wurde, war die Teilnahme am intensivierten Früherkennungsprogramm – halbjährliche Ultraschalluntersuchungen im Klinikum. Ein Angebot, das ich gerne annahm.

Stammbaumanalyse nicht immer ganz einfach

Veränderung brachte ein paar Jahre später die Erkrankung meiner Cousine. Meine Mutter hatte zwei Halb-Brüder (mit demselben Vater, aber einer anderen Mutter), die wiederum auch Kinder hatten. Eine davon war besagte Cousine, die mit 33 Jahren an Brustkrebs erkrankte. Wer sich etwas mit der Vererbungslehre auskennt, wird nun vielleicht stutzig. Ich hatte erzählt, dass alle weiblichen Vorfahren mütterlicherseits erkrankt waren. Also konnte eine Weitergabe einer eventuellen Genmutation über meinen Großvater nicht erfolgt sein. Genauso dachte ich auch und glaubte, die Erkrankung der Cousine hätte nichts mit mir zu tun. Tja, falsch gedacht. In einem Gespräch mit meiner (Stief-)Großmutter, der dritten Frau meines Großvaters, kam ein paar Jahre später nämlich ans Licht, dass meine Großmutter und die meiner Cousine ebenfalls blutsverwandet waren. Mein Großvater hatte nach dem Tod seiner ersten Frau deren Cousine geheiratet. Was damals durchaus üblich war. Hier war also die Verwandtschaft. Etwas kompliziert, ich weiß, aber ich möchte damit verdeutlichen, dass es nicht immer ganz einfach ist, den eigenen Stammbaum zu erstellen und auch richtig zu deuten.

Der lange Weg zum Gentest

Bei meinem nächsten Termin im Klinikum brachte ich die neuen Erkenntnisse rund um meinen Stammbaum zur Sprache. Und tatsächlich: Ein Gentest wäre nun möglich, wenn sich meine Cousine zuerst testen lassen würde und so Indexpatientin für mich wäre. Einerseits war ich froh, nun vielleicht doch noch Gewissheit bezüglich einer Genmutation zu erhalten, andererseits war diese Situation nun auch nicht gerade toll. Damit ich etwas erfahren kann, musste erst meine Cousine die Entscheidung treffen, sich testen zu lassen. Keine schöne Situation. Irgendwie hatte ich das Gefühl, ich würde sie unter Druck setzen, würde sie dazu zwingen,

einen Test machen zu lassen, den sie gar nicht wollte. Mein Arzt wies mich darauf hin, dass sie das Testergebnis ja gar nicht erfahren müsse, ich es aber trotzdem nutzen könne. Doch was sich theoretisch vielleicht gut anhört, ist in der Praxis eigentlich kaum umsetzbar. Wie würde sie wohl reagieren, wenn ich nach erfolgtem Test prophylaktische Maßnahmen durchführen lassen würde. Spätestens dann wäre ihr ja wohl klar, wie das Testergebnis aussah. Das kam für mich also nicht in Frage. Einzige Lösung waren ausführliche Gespräche mit meiner Cousine. Besser gesagt eigentlich mit allen meinen Verwandten mütterlicherseits. Neben der bereits erkrankten gab es noch zwei weitere Cousinen. Gemeinsam wägen wir alle Vor- und Nachteile ab und entschlossen uns Wochen später gemeinsam zum Gentest. Ergebnis: Mutation in *BRCA1*.

Gentest erfolgt – und was nun?

Nun hatte ich schwarz auf weiß, was ich bereits mein ganzes Leben lang vermutet hatte. Irgendwie war ich erleichtert. Nun kannte ich meinen „Feind“ und konnte gegen ihn vorgehen. Doch das warf neue Fragen und weitere Entscheidungen auf. Zum Glück hatte ich zu diesem Zeitpunkt bereits zwei wunderbare Kinder, die Familienplanung war mit Mitte 30 also abgeschlossen. Mit dem Für und Wider, auch mit einer Genmutation Kinder zu bekommen, musste ich mich also nicht mehr auseinandersetzen. Auch erleichterte dies die Entscheidung bezüglich einer prophylaktischen Operation: Relativ zeitnah lies ich mir die Eierstöcke und Eileiter entfernen. Nach reiflicher Überlegung folgte dann einige Monate später auch die prophylaktische Mastektomie, also die Entfernung des Brustdrüsengewebes.

In meinem Umfeld war dies ein „überzogener“ Schritt, für mich aber genau das Richtige. All die Jahre hatte ich mir überlegt, wie ich im Fall einer Genmutation vorgehen würde und für mich war die Operation die einzige Lösung. So muss das aber nicht für jeden sein. Von uns

vier Cousinen sind alle getestet, neben mir haben noch zwei andere die Genmutation geerbt. Wie bereits erwähnt, ist eine davon leider erkrankt. Die andere hat sich ganz bewusst gegen die vorsorglichen Operationen entschieden und lässt sich im Rahmen der intensivierten Früherkennung regelmäßig untersuchen. Und das ist auch gut so: Jeder muss hier seinen eigenen, ganz individuellen Weg finden.

Eine Frage, die für mich nun offen bleibt ist: Wie und wann sage ich es meinen Kindern? Ein Gespräch, das sicherlich für alle nicht leicht wird. Zu sagen, wann der richtige Zeitpunkt dafür ist, ist für mich momentan sehr schwierig. Meine Kinder sind jetzt im Teenager-Alter. Da eine Testung vor dem 18. Lebensjahr derzeit sowieso nicht möglich ist und auch eine Erkrankung in diesem jungen Alter sehr unwahrscheinlich ist, schiebe ich die Gedanken zu diesem Thema derzeit ehrlich gesagt noch weg. Aber irgendwann werde ich mich damit befassen müssen, schließlich haben sie ein 50:50 Risiko, den Gendefekt von mir geerbt zu haben.

Glücklicherweise bin ich auch mit dieser Situation nicht allein: Meine Cousinen haben ebenfalls Kinder und zu gegebenem Zeitpunkt werden wir gemeinsam mit allen sprechen. So haben auch die Kinder die Möglichkeit, sich untereinander auszutauschen und zu unterstützen. Mir bleibt dann nur zu hoffen, dass sich die Gene meines Mannes im Falle des *BRCA*-Gens durchgesetzt haben und sich meine Kinder keine weiteren Gedanken deswegen machen müssen. ☺

Autorin

Anonym
45 Jahre

Genetische Aspekte des Brustkrebses

Erkranken mehrere Frauen in einer Familie an Brustkrebs, kommt bei manchen Familienmitgliedern die Überlegung auf, ob der Krebs in der Familie liegen könnte. Die folgenden Erläuterungen sollen Ihnen grundlegende Informationen geben und Sie ermutigen, sich von einem Experten ausführlich zu Ihrem individuellen Risiko beraten zu lassen.

Die meisten Brustkrebserkrankungen sind polygen-multifaktoriell bedingt

Meistens ist Brustkrebs polygen-multifaktoriell bedingt, das bedeutet, dass mehrere Erbanlagen und zusätzliche Faktoren zur Entstehung der Krankheit beitragen. Von den einzelnen Erbanlagen, die weitgehend unbekannt sind, trägt jede für sich nur wenig zur Krankheitsentstehung bei. Vielmehr ist es das Zusammenwirken dieser Erbanlagen mit weiteren zusätzlichen Faktoren, das die Erkrankung hervorruft. Von den zusätzlichen Faktoren sind einige bekannt: Ein frühes Einsetzen der Pubertät, eine späte letzte Regelblutung, keine Schwangerschaft, Übergewicht, Alkoholkonsum, ein dichtes Brustdrüsengewebe und vor allem das Alter erhöhen das Brustkrebsrisiko.

In Anbetracht der allgemeinen Häufigkeit von Brustkrebs kommt es auch im Rahmen einer solchen polygen-multifaktoriellen Krankheitsentstehung nicht selten vor, dass in einer Familie mehr als eine Frau betroffen ist.

Bei einer polygen-multifaktoriellen Vererbung ist man für eine Einschätzung des Erkrankungsrisikos für Familienangehörige auf statistische Analysen angewiesen. In der Praxis stehen dafür Risikotabellen und Computer-

gestützte Risikoberechnungen zur Verfügung, die auf unterschiedlichen mathematischen Modellen beruhen.

Brustkrebs kann auch durch eine einzelne Erbanlage bedingt sein

Das gehäufte Auftreten von Brust- und/oder Eierstockkrebs in einer Familie kann allerdings auch ein Hinweis auf eine erbliche Form der Erkrankung sein, die durch eine einzelne veränderte Erbanlage (Gen) bedingt ist. Man spricht in diesem Fall von monogener Vererbung. Weitere Hinweise auf eine monogene Form sind unter anderem ein frühes Erkrankungsalter, ein beidseitiges Auftreten sowie eine Brustkrebserkrankung beim Mann. Die aktuell gültigen Kriterien, wann an eine monogene Form der Brustkrebserkrankung gedacht werden sollte und eine molekulargenetische Diagnostik angeboten wird, sind in Tab.1 dargestellt.

Etwa fünf bis zehn Prozent der Fälle von Brust- und/oder Eierstockkrebs haben eine solche monogene Ursache. Bei etwa einem Drittel der Betroffenen in dieser Gruppe werden krankheitsursächliche Mutationen nachgewiesen, am häufigsten in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*.

Neben den Hauptrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* ist inzwischen eine Vielzahl weiterer Gene bekannt, in denen Mutationen (das heißt die Genfunktion störende Veränderungen) zur Entstehung von Brust- oder Eierstockkrebs beitragen können. Aktuell werden im Rahmen des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs Analysen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *RAD51C*, *PALB2*, *NBN*, *ATM*, *RAD51D*, *CDH1* und

TP53 sowie gegebenenfalls weiteren Genen wie zum Beispiel *PTEN* durchgeführt.

Mutationen in allen diesen Genen sind mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Risikoerhöhung für Brustkrebs verbunden. Eine Mutation führt jedoch nicht zwangsläufig zur Erkrankung. Wir sprechen von einer erblichen Tumorprädisposition.

Jedes der oben genannten Gene hat ein charakteristi-

sches Tumorspektrum, das heißt Veränderungen können mit einem erhöhten Risiko für bestimmte weitere Tumorerkrankungen verbunden sein, was bei den Früherkennungsempfehlungen berücksichtigt werden sollte.

Wie werden Mutationen in den Brustkrebsgenen vererbt?

Auch wenn Brustkrebs meistens und Eierstockkrebs ausschließlich Frauen betrifft, werden Mutationen in den Brustkrebsgenen geschlechtsunabhängig vererbt. Dies erklärt sich dadurch, dass die heute bekannten Brustkrebsgene auf den bei Männern und Frauen in gleicher Weise vorhandenen Chromosomen (=Träger der Erbanlagen) lokalisiert sind. Diese werden als Autosomen bezeichnet und liegen in beiden Geschlechtern paarweise vor. Dementsprechend besitzt die Zelle jeweils zwei Kopien des entsprechenden Gens. Wenn in einer der beiden Genkopien eine Mutation vorliegt, führt dies bereits zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Dies wird als autosomal-dominanter Erbgang bezeichnet. Da Eltern an ihre Kinder die Hälfte der eigenen Erbanlagen weitergeben, beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Weitergabe der veränderten Erbanlage an ein Kind 50 Prozent, wobei die Mutation sowohl vom Vater als auch von der Mutter weitergegeben werden kann.

Wie hoch sind die Brustkrebsrisiken für Mutationsträger?

Bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen kommt es bei etwa 50 bis 80 Prozent aller Fälle zu Brustkrebs und bei etwa 24 bis 40 Prozent zu Eierstockkrebs. *BRCA2*-Mutationsträgerinnen entwickeln in etwa 40 bis 70 Prozent der Fälle Brust- und in etwa 11 bis 18 Prozent der Fälle Eierstockkrebs.

Das Risiko einer Brustkrebserkrankung beträgt bei Männern mit einer *BRCA2*-Mutation etwa 5 bis 10 Prozent und bei *BRCA1*-Mutation etwa 1 bis 2 Prozent. Diese Risikozahlen geben das Erkrankungsrisiko bis zum 70. Lebensjahr an.

Unter Verwandten einer (väterlichen oder mütterlichen) Familie liegt eine der folgenden Konstellationen vor:

- ♀ drei Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Alter
- ♀ zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine Erkrankung vor dem 51. Geburtstag
- ♀ eine Frau mit Brustkrebs und eine Frau mit Eierstockkrebs
- ♀ zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- ♀ eine Frau und ein Mann mit Brustkrebs
- ♀ eine Frau mit Eierstockkrebs und ein Mann mit Brustkrebs
- ♀ eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag
- ♀ eine Frau mit beidseitigem Brustkrebs, Erst-erkrankung vor dem 51. Geburtstag
- ♀ eine Frau mit Brust- und Eierstockkrebs
- ♀ eine Frau mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag*
- ♀ eine Frau mit triple negativem Brustkrebs vor dem 50. Geburtstag*

Tabelle 1: Derzeitige Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs für einen Gentest. Die mit * gekennzeichneten Kriterien gelten derzeit nur in den Zentren des Konsortiums.

Für bereits erkrankte *BRCA*-Mutationsträgerinnen ist das Risiko für eine weitere Brustkrebskrankung erhöht und abhängig vom Ersterkrankungsalter. Bei Ersterkrankung vor dem 50. Lebensjahr entwickeln nach zehn Jahren rund 40 Prozent der Betroffenen erneut Brustkrebs, bei Ersterkrankung nach dem 50. Lebensjahr etwa 12 Prozent.

Mutationen in den anderen oben genannten Genen sind nach heutigem Kenntnisstand mit einem moderat erhöhten Risiko (circa 3–5 fach) verbunden. Eine Ausnahme bildet das *TP53*-Gen, das – ähnlich wie *BRCA1* und *BRCA2* – ein Hochrisikogen darstellt. Möglicherweise stellt auch das *PALB2*-Gen ein Hochrisikogen dar.

Zusätzlich besteht bei Personen mit einer *BRCA*-Mutation ein erhöhtes Risiko für andere Krebsarten. Bei Männern mit einer *BRCA*-Mutation besteht ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs und in beiden Geschlechtern ist das Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (Größenordnung 1 bis 3 Prozent bei *BRCA1*-Mutation; 2 bis 7 Prozent bei *BRCA2*-Mutation).

Ablauf der Gendiagnostik bei einer erkrankten Person

Derzeit wird im Rahmen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ein Gentest angeboten, wenn eines der genannten Einschlusskriterien vorliegt (siehe Tab.1). Die Untersuchung sollte primär bei einer bereits erkrankten Person durchgeführt werden. Wir sprechen von einem/r Indexpatienten/-in. Wenn mehrere betroffene Verwandte zur Verfügung stehen, sollte man als Indexpatient(in) die Person auswählen, bei der am ehesten eine Mutation vermutet werden kann, also zum Beispiel die Person mit dem frühesten Erkrankungsalter. Die molekulargenetische Analyse wird in der Regel anhand einer Blutprobe durchgeführt.

Im Vorfeld eines Gentests sollte eine genetische Beratung stattfinden, damit der/die Betroffene umfassend

über die möglichen Ergebnisse und deren Bedeutung für sich selbst und für die Familie informiert ist und sich bewusst für oder gegen eine Testung entscheiden kann („Recht auf Nichtwissen“).

Da mit einer solchen Diagnostik eine psychische Belastung für die Ratsuchenden und deren Familien auftreten kann, ist eine ausreichende Bedenkzeit vor einer genetischen Testung empfehlenswert. Eine psychologische Begleitung wird in diesem Zusammenhang angeboten.

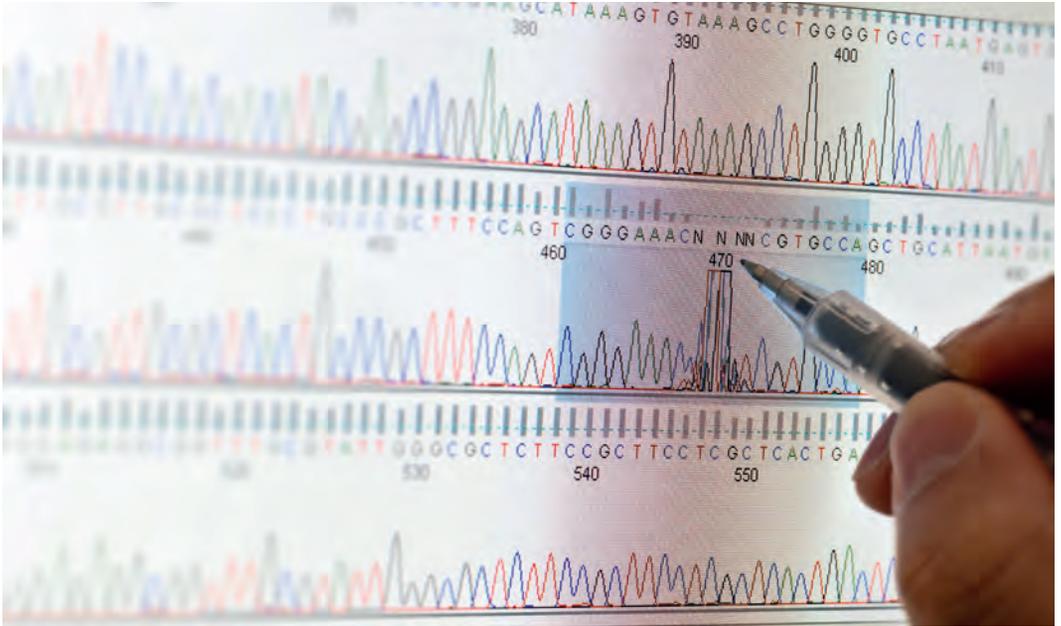
Durch die Untersuchung wird versucht herauszufinden, ob eine Veränderung in einem der oben genannten Gene als Ursache/Mitursache für das Auftreten des Brust- und/oder Eierstockkrebses in einer Familie verantwortlich ist.

Bei der Gendiagnostik können auch Genvarianten festgestellt werden, die nicht krankheitsrelevant sind und als Polymorphismen (Normvarianten) bezeichnet werden.

Es können auch – in etwa 10 bis 15 Prozent der untersuchten Proben – sogenannte unklassifizierte Varianten (UCV) nachgewiesen werden, deren Bedeutung derzeit noch unklar ist, von denen also nicht gesagt werden kann, ob sie zur Krankheitsentstehung beigetragen haben.

Wenn durch den Gentest die molekulare Ursache der Erkrankung herausgefunden wird, so kann eine diesbezügliche Testung gesunder Familienangehöriger angeboten werden.

Wenn in der Diagnostik keine krankheitsursächliche Mutation in den untersuchten Genen gefunden wird, schließt dies eine erbliche Form der Erkrankung nicht aus, da weitere zum Teil noch unbekannte Gene bei der Brustkrebsentstehung eine Rolle spielen, die durch den Test nicht erfasst würden. In dieser Situation orientieren sich die Früherkennungsempfehlungen an der statistischen Risikoberechnung.



Gentest für gesunde Familienangehörige

Wenn durch die Untersuchung eines erkrankten Familienmitgliedes eine als krankheitsursächlich anzusehende Mutation nachgewiesen wurde, besteht für gesunde Familienmitglieder die Möglichkeit, über eine gezielte Testung herauszufinden, ob er/sie ebenfalls Träger/-in der Mutation ist. Wir sprechen von einer prädiktiven Testung. Diese kann nur auf der Grundlage einer freiwilligen Entscheidung nach entsprechender Beratung und angemessener Bedenkzeit durchgeführt werden. Auch hier kann eine psychoonkologische Begleitung hilfreich sein. Eine primäre Mutationssuche bei einer gesunden Person wird nur in Ausnahmefällen angeboten. Eine prädiktive Testung hinsichtlich einer Variante, deren biologische Bedeutung unklar ist, ist nicht sinnvoll.

Wenn im Rahmen einer prädiktiven Gendiagnostik die in der Familie vorkommende krankheitsrelevante *BRCA*-Mutation bei einer verwandten Person ausgeschlossen

wurde, reduziert sich für das entsprechende Familienmitglied das Erkrankungsrisiko auf das allgemeine Brustkrebsrisiko (zehn Prozent), sodass die üblichen Vorsorgemaßnahmen ausreichend erscheinen.

Welche Bedeutung hat der Nachweis einer Mutation?

Mit dem Nachweis einer Mutation in einem der oben genannten Gene sind erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeiten für Brustkrebs, Eierstockkrebs und gegebenenfalls andere Tumorerkrankungen verbunden. Der Nachweis einer Mutation bedeutet jedoch nicht, dass die Erkrankung zwangsläufig auftreten wird und erlaubt keine Vorhersage, ob und wenn ja in welchem Alter die Erkrankung auftritt.

Das Wissen um die Risiken ermöglicht jedoch eine Anpassung der Früherkennungsuntersuchungen sowohl in der Nachsorge als auch in der Vorsorge.

Hierbei stehen unterschiedliche Optionen zur Verfügung: intensivierete Früherkennungsmaßnahmen durch regelmäßige Untersuchungen bezüglich des eventuellen Auftretens einer Brustkrebskrankung und/oder präventive, also vorsorgliche operative Maßnahmen wie die Entfernung des Brustdrüsenkörpers und/oder der Eierstöcke (siehe entsprechender Beitrag).

Mutationen in den BRCA-Genen können für die Therapieplanung wichtig sein

Manchen Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs wird vor der Operation eine Chemotherapie empfohlen (neoadjuvante Chemotherapie). Wenn der Verdacht auf eine monogen erbliche Form der Erkrankung besteht, kann der Gentest noch vor der Operation durchgeführt werden und das Ergebnis eventuell in die Therapieplanung einfließen. Außerdem gibt es inzwischen Medikamente (sogenannte PARP-Inhibitoren), die besonders gut bei Patientinnen wirken, die eine BRCA-Mutation aufweisen, sodass ein Gentest hilfreich sein kann, wenn diese Medikamente eventuell eingesetzt werden sollen.

Was geschieht bei der genetischen Beratung?

Bei der genetischen Beratung wird zunächst ein Stammbaum über mindestens drei Generationen erhoben. Hierbei sind sowohl die väterliche als auch die mütterliche Familie von Bedeutung. Dabei sollten alle in der Familie vorgekommenen Tumorerkrankungen mit jeweiligem Erkrankungsalter der Betroffenen registriert werden. Für eine möglichst genaue Risikoermittlung sind aber auch nicht-erkrankte Familienmitglieder von Bedeutung.

Aus diesen Daten sollten zunächst folgende Punkte geklärt werden:

- ✎ Gibt es einen Hinweis für eine monogen erbliche Erkrankung?

- ✎ Kann ein Gentest angeboten werden?
- ✎ Gibt es Hinweise für ein übergeordnetes Tumorprädispositionssyndrom, sodass eine Untersuchung zusätzlicher Gene sinnvoll wäre?
- ✎ Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit einer Brustkrebskrankung oder eines Anlageträgerstatus? (Die Risikoberechnung dient zunächst als Grundlage für die gynäkologischen Empfehlungen zur Früherkennung.)

Die genetische Beratung soll sowohl bereits erkrankten Frauen als auch gesunden Familienmitgliedern eine realistische Einschätzung der persönlichen Risiken ermöglichen, die Möglichkeiten, Grenzen und Tragweite der genetischen Diagnostik erläutern und damit einen Beitrag zum besseren Krankheitsverständnis leisten. Die genetische Beratung soll die Ratsuchenden umfassend und verständlich informieren, damit sie sich bewusst für oder gegen eine molekulargenetische Diagnostik entscheiden können. Sie sollte in eine interdisziplinäre Betreuung eingebettet sein und in enger Kooperation mit Frauenärzten, Onkologen, Radiologen und Psychologen stattfinden. ✎

Autoren

Dr. med. Ulrike Siebers-Renelt

Funktionsoberärztin,
Fachärztin für Humangenetik,
Fachärztin für Innere Medizin,
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Münster



Prof. Dr. med. Peter Wieacker

Institutsdirektor,
Facharzt für Humangenetik,
Facharzt für Gynäkologie und
Geburtshilfe,
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Münster



Welche Arten einer familiären Veranlagung gibt es?

Mutationen, Erbgänge und Erkrankungsrisiken

Nach der Untersuchung von mehr als 40.000 Familien nach Mutationen in den beiden Genen *BRCA1* und *BRCA2* innerhalb der nun 19 Zentren des Deutschen Konsortiums für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ sind für ratsuchende Familien jetzt hinsichtlich genetischer und klinischer Risiken deutlich präzisere Aussagen möglich als noch vor 20 Jahren.

Zwei unterschiedliche Erbgänge bei familiärem Brustkrebs

Im Wesentlichen können wir nun zwei genetische Belastungen unterscheiden, die wiederum in jeweils zwei Kategorien unterteilt werden können: Veränderungen in Hochrisikogenen (hohe Penetranzen) und Veränderungen in Risikogenen (moderate Penetranzen). Hochpenetrant geht dabei einher mit einer deutlichen Risikoerhöhung für Brust- und/oder Eierstockkrebs (siehe Abbildung 1).

Mutationen in einem hochpenetranten Gen (monogener Erbgang) sind in der Regel heterozygot ausgeprägt, das heißt, sie befinden sich nur auf einer von zwei Genkopien. Monogen bedeutet hier, dass die Mutation in lediglich einem Gen hauptsächlich verantwortlich für eine Erkrankung ist.

Kategorie I: Die beiden Hauptvertreter dafür sind die Gene *BRCA1* und *BRCA2*. Sie tragen die Informationen für größere Proteine, wie *BRCA1* mit 1863 und *BRCA2* mit 3416 Aminosäuren. Die Aufgabe dieser beiden

BRCA-Proteine ist die Reparatur unserer Erbanalgen (DNA) in den Zellen. In einem erblichen Tumor der Brust oder des Eierstocks ist eine DNA-Kopie von Geburt an defekt, wurde also verändert vererbt. Die zweite Kopie, die nicht verändert ist, geht erst später, im Erwachsenenalter, verloren. Damit kann eine solche Zelle die DNA-Schäden nicht mehr reparieren, was die entscheidende Ursache für die Tumorentstehung ist.

Eines dieser beiden Gene, *BRCA1*, zeigt bei circa 14 Prozent der untersuchten familiären oder frühen Fälle eine eindeutige oder sehr wahrscheinliche krankheitsverursachende Mutation. In den eindeutigen familiären Fällen, das heißt mit mehr als drei auftretenden Brustkrebsfällen vor dem 51. Lebensjahr oder Familien mit Brust- und Eierstockkrebsfällen, liegt aber die Wahrscheinlichkeit schon bei etwa 30 Prozent beziehungsweise 40 Prozent. Es ist nicht überraschend, dass die Häufigkeit an Mutationen in diesen beiden Genen mit der Anzahl der vor dem 50. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankten Frauen und der Anzahl an Eierstockkrebs erkrankten Frauen innerhalb einer Familie zunimmt (Variation von circa 10 bis 70 Prozent). Frauen mit einer Mutation im *BRCA1*-Gen haben eine lebenslange Wahrscheinlichkeit von 70 bis 80 Prozent an Brustkrebs und von 40 Prozent an Eierstockkrebs zu erkranken. Frauen mit einer Mutation im *BRCA2*-Gen, verändert in etwa 8 Prozent der untersuchten Familien, haben eine lebenslange Wahrscheinlichkeit von ebenfalls 70 Prozent an Brustkrebs und von 20 Prozent an Eierstockkrebs zu

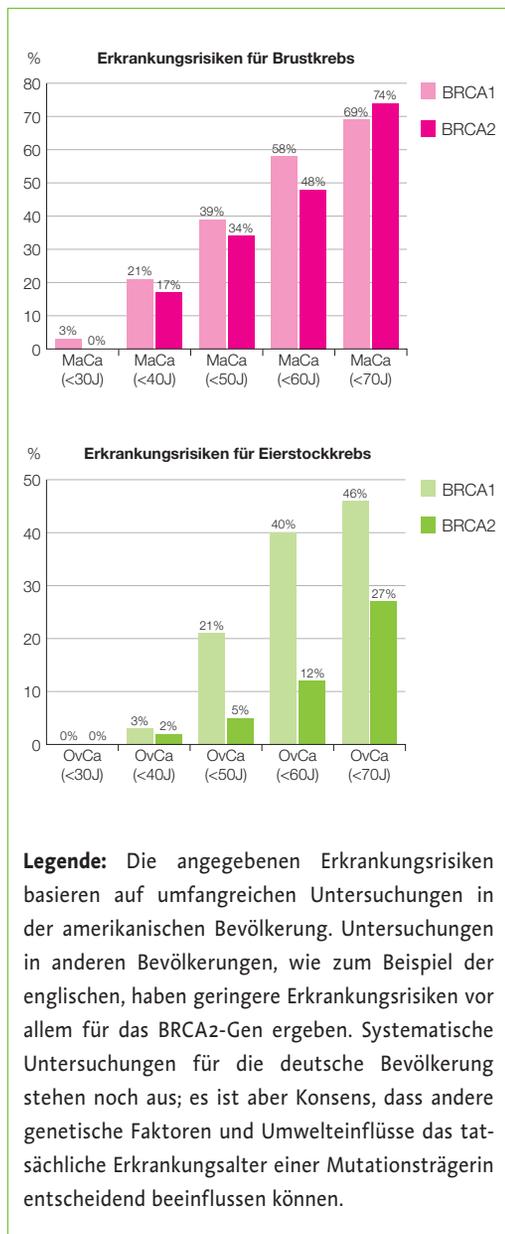


Abbildung 1: Erkrankungsrisiko für Brustkrebs (MaCa) beziehungsweise Eierstockkrebs (OvCa) bei Trägerinnen von Mutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen.

erkranken. Streng genommen gilt dies aber nur für Frauen aus Hochrisiko-Familien. Bei Frauen ohne stark ausgeprägten familiären Hintergrund liegen die jeweiligen Risiken vor allem bei *BRCA2*-Mutationen deutlich niedriger. Das Risiko für nicht familiär belastete und nach den Wechseljahren erkrankte Frauen, also Nicht-Mutationsträgerinnen, beträgt dagegen nur 10 Prozent für Brustkrebs und circa 1 Prozent für Eierstockkrebs. Es gibt hier allerdings Ausnahmen: Frauen, bei denen Brustkrebs vor dem 36. Lebensjahr diagnostiziert wird, weisen mit etwa 10 bis 15-prozentiger Wahrscheinlichkeit, und Frauen, bei denen vor dem 51. Lebensjahr ein beidseitiges Mammakarzinom festgestellt wurde, sogar mit etwa 20-prozentiger Wahrscheinlichkeit eine Mutation in den *BRCA*-Genen auf.

Wichtig zu wissen ist aber auch, dass die Risiken erst im Laufe des Lebens stark ansteigen und für jede Dekade unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten existieren (Abb. 1). So beträgt zum Beispiel das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, für eine *BRCA1*-Mutationsträgerin bis zum 30. Lebensjahr circa 3 Prozent und bis zum 50. Lebensjahr circa 40 Prozent. Hinsichtlich des Risikos, an Eierstockkrebs zu erkranken, sind es null beziehungsweise etwa 20 Prozent. Für eine *BRCA2*-Mutationsträgerin lauten die entsprechenden Zahlen null und 34 Prozent bezüglich des Brustkrebsrisikos sowie bezogen auf das Eierstockkrebsrisiko bis zum 30. Lebensjahr null und bis zum 50. Lebensjahr etwa 5 Prozent. Das bedeutet, dass *BRCA1*-Mutationsträgerinnen in der Regel früher an Brust- und Eierstockkrebs erkranken als *BRCA2*-Mutationsträgerinnen (Abb. 1). Besorgniserregend ist hierbei die Beobachtung, dass zum Beispiel Frauen mit einer Mutation im *BRCA1*-Gen immer früher erkranken, womit auch das Risiko einer Erkrankung auf der Gegenseite, also der gesunden Brust, immer höher wird; zum Beispiel 60 Prozent, wenn die Erstdiagnose um das 35. Lebensjahr herum erfolgte. Andererseits aber weisen die bis jetzt vorliegenden Daten zur Erkrankungshäufigkeit bei gesunden Mutationsträgerinnen (prospektive Erkran-

kungsinzidenzen) auf insgesamt niedrigere Risiken hin, was sich aus den zurückblickenden Daten (retrospektive Erkrankungsinzidenzen) nicht ableiten lässt. Ein drittes Hochrisikogen für Brustkrebs, allerdings nicht für Eierstockkrebs, ist *PALB2* („partner and localizer of *BRCA2*“). Mutationen in diesem Gen erklären circa 1 Prozent weiterer Hochrisikofamilien. Auch das Risiko, ein beidseitiges Mammakarzinom zu entwickeln, ist hier geringer als bei *BRCA1/2*. Trotzdem kann *PALB2* gegenwärtig als das „*BRCA3*“-Gen betrachtet werden.

Kategorie II: Es gibt noch weitere hochpenetrante Gene für Brustkrebs, nämlich die Gene *TP53* und *PTEN*, die bei sehr seltenen Syndromen, wie Li-Fraumeni- oder Cowden-Syndrom, verändert sind. Nur wenn Sarkome, Leukämien oder Glioblastome (*TP53*) oder Schilddrüsen-/Kolonkarzinome (*PTEN*) zusätzlich in der Familie diagnostiziert wurden, erscheint eine Testung hierauf sinnvoll. Aufgrund der jeweils niedrigen Mutationsfrequenzen ist es hier noch nicht möglich, präzise Erkrankungswahrscheinlichkeiten für die einzelnen Lebensdekaden anzugeben. Insgesamt sind circa 2 Prozent der familiären Fälle, also deutlich weniger als 1 Prozent aller Mammakarzinome, auf diese syndrom-assoziierten Gene zurückzuführen. Damit sind ungefähr 25 Prozent aller vermeintlich vererbten Fälle auf Mutationen in diesen fünf Hochrisikogenen zurückzuführen. Aufgrund aktueller Forschungsergebnisse des Konsortiums kann aber davon ausgegangen werden, dass mindestens weitere 10 Prozent der familiären Fälle durch zusätzliche hochpenetrante, aber noch unbekannte Gene, verursacht werden. Diese sind dann tatsächlich nur in jeweils wenigen Familien verändert – darauf deuten ganz aktuelle Forschungsergebnisse unseres Konsortiums hin (PERSPECTIVE).

Wie sind nun aber die restlichen (etwa zwei Drittel) auftretenden familiären Fälle zu erklären? Das führt uns zu einer zweiten genetischen Belastung:

Kombinierte Mutationen oder Varianten in Genen mit moderater oder niedriger Penetranz (Oligogener Erbgang oder Polygene-Ursache)

Moderat penetrante Genmutationen treten in der Regel, wie bei *BRCA1/2*, heterozygot auf, niedrig penetrante Genvarianten können dagegen auch homozygot auftreten, das heißt, sie befinden sich auf beiden Genkopien. Die Erkrankungswahrscheinlichkeiten für Frauen hinsichtlich Brustkrebs mit diesem komplexeren Erbgang sind noch nicht eindeutig belegt, betragen aber sehr wahrscheinlich weniger als die Hälfte der *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Wichtig für die Zukunft ist es, festzustellen, ob eine oligogene Ursache, die noch vererbbar sein kann, oder eher eine komplexere, das heißt polygene Ursache vorliegt. Oligogen bedeutet, dass eine Mutation in mindestens zwei bis drei Genen für eine Erkrankung verantwortlich ist. Bei einer polygenen Ursache liegt ein bestimmtes Muster an DNA-Varianten vor, die zusammengreifen müssen, damit eine Erkrankung ausbricht. Eine Vererbung ist hier nicht wahrscheinlich.

Kategorie I: Bekannte Gene mit moderaten Mutationen, wie zum Beispiel *CHEK2*, *ATM* und *BARD1*, spielen wie *BRCA1/2* eine Rolle in der DNA-Reparatur, aber die Auswirkung der gefundenen klassischen heterozygoten Mutation ist geringer (Risikoerhöhung für weiblichen Brustkrebs um etwa 20 bis 30 Prozent). Außerdem sind diese Gene nur selten in den familiären Fällen verändert (3 bis unter 1 Prozent). Mutationen in einem dieser Gene müssen sich deshalb entweder mit anderen moderat-penetranten Genmutationen oder mit mehreren Niedrigrisikovarianten kombinieren (Risikoerhöhung für eine Frau von 2 bis 10 Prozent, siehe Kategorie II). Beide Hypothesen beziehungsweise Möglichkeiten werden gegenwärtig vom Deutschen Konsortium in noch laufenden Studien untersucht.

Exemplarisch für die Kategorie der moderaten Risikogene kann das *RAD51C*-Gen genannt werden, an dessen Charakterisierung Mitarbeiter des Deutschen Konsortiums intensiv beteiligt waren. Dabei beträgt das Lebenszeitrisiko für Eierstockkrebs circa 10 Prozent, hinsichtlich des Brustkrebsrisikos gibt es noch sehr unterschiedliche Ergebnisse dazu. Trotzdem erscheint die Genmutation als autosomal-dominant vererbt, das heißt, es bekommt Unterstützung von anderen moderat-penetranten Genmutationen, die in den Familien vorhanden sind und „mitvererbt“ werden. Inzwischen wurden innerhalb des Deutschen Konsortiums mehrere Familien identifiziert, in denen 2 bis 3 moderate Risikogene verändert sind.

Kategorie II: Dies gilt nicht für ein Muster an Niedrigrisikovarianten, die einzeln jeweils das Brustkrebsrisiko nur um 2 bis 6 Prozent erhöhen, aber sich gegenseitig verstärken können. Wichtig zu verstehen ist dabei, dass es sich bei den Niedrigrisikovarianten um sogenannte Normvarianten handelt, die nicht nur bei erkrankten, sondern auch gesunden Frauen gefunden werden. Allerdings kommt die bei erkrankten Frauen häufiger als bei nichterkrankten vor. Interessant ist auch, dass diese Niedrigrisikovarianten in der Regel nicht das jeweilige Protein verändern (wie die klassische genetische Mutation), sondern nur die produzierte Menge des Proteins. So führt das Vorhandensein einer Niedrigrisikovariante im Intron 2 des *FGFR2*-Gens, das einen „fibroblast growth factor receptor“ (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor) kodiert, dazu, dass weniger davon in der Zelle zur Verfügung steht. Und, das zeigen ganz neue Daten, dieses Protein ist neben anderen Aufgaben in der Zelle auch für die DNA-Reparatur verantwortlich. Weitere Niedrigrisikovarianten, die nach dem gleichen Prinzip funktionieren, wurden inzwischen auch für andere Tumorerkrankungen (wie zum Beispiel Prostatakrebs) oder andere häufige Erkrankungen, wie zum Beispiel Fettleibigkeit („Adipositas“), gezeigt.

So lange für die Hochrisiko- oder Risikofamilien die verursachenden Gene, beziehungsweise Varianten, in den Familien noch nicht gefunden sind, ist für die genetische und klinische Risikoeinschätzung ein errechneter Wert maßgebend. Dabei werden aber die prospektiven Erkrankungsinzidenzen für die Nicht-Mutationsträgerinnen immer wichtiger, und die bis jetzt verwendeten Risikoberechnungsprogramme müssen dringendst angepasst werden. Ermutigend ist in diesem Zusammenhang, dass die Erkrankungsrisiken für Nicht-*BRCA*-Mutationsträgerinnen meistens deutlich niedriger sind als für *BRCA*-Mutationsträgerinnen.

Klinische Konsequenzen für Männer

Mutationen oder Varianten in den beschriebenen oder erwähnten Genen betreffen, wie oben dargestellt, hauptsächlich Frauen. Männliche Mutationsträger haben nach den bis jetzt vorliegenden Daten nur bei einer vorliegenden *BRCA2*-Mutation (circa 5 bis 10 Prozent aller Männer mit Brustkrebs) deutlich oder leicht erhöhte Risiken für bestimmte Tumorerkrankungen. Männer mit einer *BRCA2*-Mutation haben zum Beispiel ein etwa 5- bis 10-prozentiges lebenslanges Risiko an Brustkrebs zu erkranken, das auch erst nach dem 50. Lebensjahr deutlich ansteigt. Das Risiko für Männer ohne Mutation ist kleiner als ein Promille! Außerdem zeigen Männer mit einer *BRCA2*-Mutation statistisch signifikante, erhöhte Risiken für die Entstehung von Prostatakrebs, Dickdarm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs (letzterer ist allerdings sehr selten). Deshalb sollten Männer mit einer *BRCA2*-Mutation neben der Untersuchung der Brust durch Tasten und Ultraschall ab dem 50. Lebensjahr auch die gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen für Prostata- und Dickdarmkrebs wahrnehmen. Aktuelle Daten weisen gar darauf hin, dass bei Männern mit einer *BRCA2*-Mutation die Bestimmung des PSA-Werts hilfreich sein kann, was es bei Nicht-Mutationsträgern nicht unbedingt ist. Welches Erkrankungsrisiko Söhne von Männern haben, die aufgrund polygener

Varianten erkrankt sind, ist noch nicht klar. Es liegt aber sehr wahrscheinlich deutlich unter 1 Prozent.

Bedeutung für Kinder

Was bedeuten Veränderungen in diesen Genen oder Varianten für die Nachkommen, das heißt für die Kinder? *BRCA1*-, *BRCA2*-, *PALB2*- und *TP53*-Mutationen werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent vererbt. Falls Töchter oder Söhne die Mutation nicht vererbt bekommen, sind die Töchter von den hohen Erkrankungsrisiken für Brust- oder Eierstockkrebs entlastet, und die Söhne können sie nicht mehr an ihre eigenen Töchter

weitervererben. Falls eine Tochter die Mutation vererbt bekommen hat, ist mit ihr, aufgrund der verbundenen Erkrankungsrisiken für Brust- und/oder Eierstockkrebs, über prophylaktische (vorsorgliche) Operationen und/oder alternativ über intensivierete Früherkennungsmaßnahmen zu sprechen (siehe Beitrag Seite 77). Da vor dem 18. Lebensjahr Brustkrebs praktisch gar nicht und vor dem 25. Lebensjahr nur sehr selten auftritt, findet eine genetische Untersuchung nicht vor dem 18. Lebensjahr und eine klinische Betreuung in der Regel nicht vor dem 25. Lebensjahr statt. Eine Ausnahme stellen hier Kinder, die eine *TP53*-Mutation (Li-Fraumeni-Syndrom!) vererbt bekommen haben, dar. Gegenwärtig wird diskutiert, ob

Gen	Lebenslange Erkrankungsrisiken für Mutationsträgerinnen	
	Brustkrebs, in %	Eierstockkrebs, in %
Allgemeinbevölkerung (♀)	12 %	1,4 %
<i>ATM</i>	27 %	leicht erhöht (< 5%)
<i>BARD1</i>	erhöht	unklar
<i>BRCA1</i>	70–80 %	40 %
<i>BRCA2</i>	70 %	20 %
<i>BRIP1</i>	evtl. leicht erhöht	erhöht (~10 %)
<i>CDH1</i>	53 %	unklar
<i>CHEK2</i>	23–29 %	nicht erhöht
<i>MSH2</i>	unklar	erhöht (~10 %)
<i>MSH6</i>	unklar	erhöht (~10 %)
<i>NBN</i>	nicht erhöht	evtl. leicht erhöht (< 5%)
<i>PALB2</i>	45 %	leicht erhöht (~5 %)
<i>RAD51C</i>	evtl. leicht erhöht	erhöht (~10 %)
<i>RAD51D</i>	erhöht	erhöht (~10 %)

Tabelle 1: Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs und Erkrankungsrisiken für Mutationsträgerinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Zusätzlich sind seltene Tumordispositionserkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs assoziiert, darunter das Peutz-Jeghers Syndrom (*STK11*), das Li-Fraumeni Syndrom Typ 1 (*TP53*) sowie das Cowden Syndrom (*PTEN*). Für weitere Risikogene, zum Beispiel *XRCC2*, *MRE11A*, *FANCM*, und *RAD50* steht die klinische Validierung noch weitgehend aus. Die altersabhängigen Erkrankungsrisiken müssen in qualitativ hochwertigen prospektiven Kohortenstudien ermittelt werden, welche eine wesentliche Aufgabe des Konsortiums darstellen. Sämtliche Risikogene werden im Rahmen der TruRisk® Paneldiagnostik des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs untersucht.

eine frühkindliche Diagnostik nur in Familien mit bereits früh Erkrankten oder allen Familien etabliert wird.

Söhne, die eine *BRCA1*-Mutation vererbt bekommen haben, zeigen nach den gegenwärtigen Erkenntnissen nur leicht erhöhte Risiken für Prostata-, Dickdarm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Sie können aber die *BRCA1*-Mutation an eine Tochter vererben, die dann wiederum hohe Erkrankungsrisiken für Brust- und Eierstockkrebs hätte.

Was die Vererbung oligogener Varianten betrifft, ist das Risiko für die Nachkommen noch nicht zufriedenstellend geklärt. So wird zwar die einzelne moderat-penetrant wirkende Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent und die Niedrigrisikovariante manchmal sogar mit einer Wahrscheinlichkeit von 100 Prozent vererbt (wenn sie zum Beispiel bei der erkrankten Mutter homozygot vorliegt), aber mit welcher Wahrscheinlichkeit ein oligogenes oder „polygenes Set“ von hinreichenden Mutationen und/oder Varianten bei den Nachkommen „ankommt“, ist noch weitgehend unklar. Allerdings ist es sehr wahrscheinlich, dass weibliche Nachkommen ein circa 30- bis 40-prozentiges Risiko haben, ebenfalls an Brustkrebs zu erkranken. Solchen Frauen steht deswegen ein intensiviertes Früherkennungsprogramm zu.

Ausblick

Die Suche nach Mutationen in den bekannten Hochrisiko- und Risikogenen wird innerhalb des Deutschen Konsortiums mithilfe von sogenannten „Panel“-Analysen durchgeführt. Aufgrund neuer molekular-genetischer Methoden (Chiptechnologie, noch schnelleres und billigeres Entschlüsseln einzelner Genome) werden in den kommenden Jahren sicherlich weitere Gene oder Varianten entdeckt, die zu Brust- oder Eierstockkrebs führen können. Nationale und internationale Initiativen auf dem Gebiet der Exom-Sequenzierung (es werden alle Gene

eines Menschen untersucht) werden dafür sorgen, dass die meisten der jetzt noch unbekannt Genen entdeckt und bestimmt werden. Erst wenn dieser Prozess abgeschlossen ist, wird es eine zufriedenstellende „Panel“-Diagnostik geben können, welche nicht jährlich angepasst werden muss und medizinisch vertretbar ist. Dies verbessert die Risikoeinschätzung von Ratsuchenden aus Familien, die keine Mutationen in den bereits bekannten hoch-penetranten Genen zeigen, deutlich. Andererseits wird aber immer wahrscheinlicher, dass Mutationen im *BRCA1*-, *BRCA2*-, *PALB2* oder nur selten mutierten Genen wie zum Beispiel *TP53* und *PTEN* die einzigen sind, die eventuell prophylaktische Eingriffe bei der Brust erforderlich machen. Und die finden wir nur in maximal 10 Prozent aller Mammakarzinomfälle und nur in 25 Prozent aller familiär auftretenden Fälle. 

Autor

Prof. Dr. rer. nat. Alfons Meindl

Sprecher der Molekulargenetiker des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Mitarbeiter der Abteilung für gynäkologische Tumorgenetik, Frauenklinik Ludwig-Maximilians-Universität, München





Unklare Sequenzvarianten (UCV) in den Genen BRCA1 und BRCA2

Von unbekanntem Gen-Varianten oder: Warum genetische Untersuchungen nicht immer ein eindeutiges Ergebnis liefern.

Das letzte Sonderheft von *Mamma Mia!* zum erblichen Brust- und Eierstockkrebs (HBOC)¹ ist 2013 erschienen, jetzt ist es Zeit für ein Update zum Stand der genetischen Analysen bei HBOC. Im Forschungsbereich, der sich mit den genetischen Ursachen dieser Tumorerkrankungen beschäftigt, sind mehr als 800 Publikationen

allein in diesen fünf Jahren erschienen. Und wie so oft, wenn sich viel Detailwissen anhäuft, werden die Dinge nicht einfacher, sondern komplizierter! Nach der Entdeckung der Gene *BRCA1* und *BRCA2* vor mehr als 20 Jahren hatten alle gehofft, dass nun rasch zwei, drei weitere Gene identifiziert werden würden, die zusammen dann

¹ Nach der englischen Bezeichnung: Hereditary breast and ovarian cancer, wird die Erkrankung auch international als HBOC abgekürzt

alle Fälle von HBOC erklären könnten. Heute kennen wir eine Vielzahl von Genen, die zur Entstehung von HBOC beitragen können. Darunter sind nur wenige Gene, die wie *BRCA1* und *BRCA2* zu einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Tumors führen (Hochrisikogene). Eine größere Gruppe von Genen hat einen moderaten Einfluss auf die Krebsentstehung und der größte Teil der HBOC-Gene kann das Tumorrisiko nur geringfügig beeinflussen.

Durch die weltweite Arbeit der Forscher und Labordiagnostiker sind inzwischen in den HBOC-Genen zehntausende von Mutationen bekannt, die in HBOC-Familien identifiziert worden sind. Nun wissen die Genetiker seit langem, dass Mutation nicht gleich Mutation ist. Man kann also nicht von allen HBOC-Mutationen mit Sicherheit sagen, dass sie die Ursache der Krebsentstehung sind. Wie schon im Artikel dieser Ausgabe von Prof. Meindl dargelegt, haben die meisten der Gene ihre Aufgabe in der Reparatur von Schäden am Erbmateriale, der DNA. Somit hängt in einem Großteil der Fälle das Risiko für die Entwicklung eines Tumors von (mindestens) zwei genetischen Faktoren ab: Wie wichtig ist das betroffene Gen für die DNA-Reparatur und wie groß ist der Schaden, den die jeweilige Mutation dort anrichtet? Insofern ist heute die Einschätzung der Auswirkung einer Mutation der schwierigste Teil der Genanalytik.

Um diese Schwierigkeiten besser zu verstehen, versuchen wir zu erklären, wann und warum Genetiker von „normalen“ oder „mutierten“ Genen sprechen. Das internationale Human-Genom-Projekt hat in den zwei Jahrzehnten um die Jahrtausendwende eine Musterkopie der Genomsequenz² des Menschen erarbeitet

und in einer öffentlichen Datenbank abgespeichert.³ Inzwischen sind zehntausende von individuellen Genomen sequenziert worden. Daher kann man jetzt die Zusammensetzung aller Gene einer einzelnen Person mit dem Referenzgenom oder mit dem anderer Personen vergleichen. Dabei ergeben sich im Durchschnitt etwa 30.000 Abweichungen vom Referenzgenom, die als „Gen-Varianten“ bezeichnet werden.⁴ Der größte Teil dieser Varianten (80 bis 90 Prozent) ist bereits als harmlos bekannt, weil sie mit einer gewissen Häufigkeit auch in anderen, gesunden Personen gefunden worden sind. Solche Varianten haben keinen Bezug zu erblichen Erkrankungen, sie bilden vielmehr die genetische Basis unserer individuellen Einzigartigkeit.⁵ Jede/r von uns trägt aber auch eine kleine Anzahl (3 bis 5) Varianten, von denen bekannt ist, dass sie unter bestimmten Umständen eine Erbkrankheit auslösen können und die im Allgemeinen als Mutationen bezeichnet werden. Bei diesen Mutationen muss dann beurteilt werden, ob sie biologisch zu der untersuchten Krankheit passen. Wenn ja, ist die genetische Ursache gefunden, wenn nein, geht die Suche weiter. Bei jeder Genomanalyse wird meist zusätzlich noch ein Rest von Varianten (zwischen circa 10 und etwa 100) nachgewiesen, die noch nie oder nur sehr selten publiziert worden sind und „die aussehen wie echte Mutationen“. Die Herausforderung für die Genetiker besteht dann darin, die Auswirkung dieser noch nie gesehenen Varianten abzuschätzen.

Dieses Problem besteht natürlich weltweit, so dass sich zu dessen Lösung rasch internationale Kooperationen gebildet haben. Zunächst hat man sich auf eine Einteilung der Varianten in fünf Klassen geeinigt.⁶ In Klasse 5 werden Varianten eingestuft, die nach den festgelegten

² Es gibt und gab keinen einzelnen Menschen, der/die exakt diese Genomsequenz besitzt, weil die Teilsequenzen der beteiligten Labore zu einer künstlichen Gesamtsequenz zusammengesetzt worden sind, die dann als Standard festgelegt wurde (= Referenzgenom).

³ Auch diese Daten sind in öffentlichen Datenbanken zugänglich, zum Beispiel Datenbank Exome Aggregation Consortium (ExAC)

⁴ Diese Angaben beziehen sich auf die Analyse aller kodierenden Gene wie sie beispielsweise im Rahmen einer „whole exome“-Analyse durchgeführt wird.

⁵ Die Angaben zur Häufigkeit beziehen sich auf die Daten gesunder Freiwilliger. Dabei gilt die Logik, dass eine Variante, die sich zum Beispiel bei 10 Prozent aller Gesunden findet, nicht Ursache einer sehr seltenen Erbkrankheit sein kann.

⁶ Beispielsweise die Klassifikation der International Agency for Research on Cancer (IARC), des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und des ENIGMA-Konsortiums (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles).

Kriterien „sicher pathogen“ sind, in die Klasse 4 gehören Varianten, die „wahrscheinlich pathogen“ sind. Entsprechend umfasst die Klasse 1 alle Varianten, die „sicher nicht pathogen“ (oder „neutral“) sind und die Klasse 2 solche, die „wahrscheinlich nicht pathogen“ („wahrscheinlich neutral“) sind. Leider gehört der große Rest der neuen Varianten in die Klasse 3 der „Varianten unklarer Signifikanz“ (VUS). Solche Klasse-3-Varianten sind auf der einen Seite zu selten, um als neutral angesehen zu werden (wie Klasse-1/2-Varianten). Auf der anderen Seite ist über ihre biologische Auswirkung zu wenig bekannt, um sie als sicher oder wahrscheinlich pathogen einzustufen (wie Klasse 4/5). Diese VUS sind also gewissermaßen im Wartestand – bis neue Erkenntnisse vorgelegt werden.

Als Ergebnis einer Genanalyse sind eigentlich nur Varianten der Klasse 4 oder 5 hilfreich: Hier kann man davon ausgehen, dass die ursächliche Mutation gefunden wurde. Mit Hilfe der Mutation können gegebenenfalls Familienangehörige gezielt untersucht werden. Finden sich in der Genanalyse jedoch nur Varianten der Klassen

1 bis 3, so ist die Frage nach der Ursache nicht beantwortet und eine diagnostische Familienuntersuchung nicht möglich. Üblicherweise werden Varianten der Klassen 1 und 2 im Laborbefund auch gar nicht erwähnt.

Im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (GCHBOC) wurden bis 2015 im Regelfall die beiden Hauptgene *BRCA1* und *BRCA2* untersucht. In 24 Prozent der Fälle konnte eine kausale Mutation (Klasse 5 oder 4) identifiziert werden, während bei circa 5 Prozent eine unklare Variante (VUS) gefunden wurde. Aus diesem Grunde hat das Konsortium 2008 ein Expertenteam (VUS-TaskForce) eingesetzt, dessen Aufgabe darin besteht, die VUS einheitlich zu beurteilen. Seit 2015 wurde im Konsortium die Genanalyse für HBOC um acht Gene erweitert (*ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *CDH1*, *TP53* und *NBN*). Für die Auswahl dieser acht Gene aus der Vielzahl der bekannten HBOC-Genen war entscheidend, dass sie ein hohes Tumorrisiko bedingen und ihre biologische Funktion so gut bekannt ist, dass Gen-Varianten zuverlässig beurteilt werden können. Neuere Daten,



insbesondere auch des GCHBOC, ergaben, dass *BRIP1*, insbesondere für den familiären Eierstockkrebs, als weiteres Risikogen in die Analyse mit aufgenommen wurde. Für *NBN* hat sich die ursprüngliche Risikoeinschätzung nicht bestätigt und deshalb wurde es aus dem Pool der im Befund zu berichtenden Gene wieder herausgenommen. Daran ist auch ersichtlich, dass in der Gruppe des GCHBOC die Auswahl der zu analysierenden Gene immer wieder überprüft und an die wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst wird. Durch den Einsatz dieses Gen-Panels stieg der Anteil der kausalen Mutationen auf 30 Prozent, gleichzeitig hat sich der Prozentsatz an VUS auf circa 15 Prozent verdreifacht. Der VUS-Taskforce geht also die Arbeit nicht aus!

Was kann die VUS-Taskforce nun tun, um die VUS besser zu charakterisieren? Allein die Sichtung und Bewertung der wissenschaftlichen Veröffentlichungen ist ein Arbeitspensum, das ein einzelnes Labor kaum noch bewältigen kann. Ferner ist die internationale Zusammenarbeit unerlässlich, allein im ENIGMA-Konsortium, zu dem auch das Deutsche Konsortium für familiären Brust-/Eierstockkrebs gehört, arbeiten 43 Gruppen aus 17 Ländern gemeinsam an derselben Problematik. Zur Charakterisierung einer VUS sind verschiedene weiterführende Untersuchungen möglich, die zum Teil die Mitwirkung der betroffenen Familie erfordern, zum anderen aus Laborarbeit bestehen. Bei den Familienuntersuchungen werden folgende Fragen abgeklärt: Wird die VUS immer zusammen mit der Erkrankung vererbt (Co-Segregation)? Wie sind die Anzahl und das Erkrankungsalter der Angehörigen (Family History), gibt es in der Familie eventuell eine andere, eindeutig pathogene Mutation (Co-Occurrence-Analyse)? Die Laboruntersuchungen ermitteln die Häufigkeit der VUS in der allgemeinen Bevölkerung und gegebenenfalls in anderen Ländern, charakterisieren die Eigenschaften des Tumors und testen (im Idealfall!) die Veränderung der DNA-Reparaturleistung, die durch die Variante ausgelöst wird. Alle diese Eigenschaften sind voneinander unabhängig und können deshalb als mathe-

matische Größen in statistische Berechnungen eingehen, die zu einer Neu-Klassifizierung der unklaren Variante führen können.

Neue Ergebnisse über die Bewertung einer Variante werden von der VUS-TaskForce direkt an die Datenbank des Konsortiums gemeldet. Jedes Zentrum, in dem diese Variante gefunden wurde, wird umgehend benachrichtigt und die Ratsuchenden können durch ein etabliertes Recall-System über die neuen Erkenntnisse informiert werden. In diesem Zuge wurden ebenfalls Gendiagnostik- und Tumorboards eingeführt, die eine standardisierte und für jedes Zentrum des Deutschen Konsortiums transparente Bewertung neuer Gene und Gen-Varianten basierend auf aktuellen Publikationen und Studien sicherstellen. Kontakt: www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de. ☎

Autoren

Dr. rer. nat. Barbara

Wappenschmidt*

Fachumangenetikerin, Laborleitung Zentrum für Familiären Brust und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln



Prof. Dr. rer. nat. Norbert Arnold*

Fachumangenetiker, Leitung Labor Molekulargenetische Tumor-Diagnostik, Institut für Klinische Molekularbiologie / Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel



*Mitglieder und in Zusammenarbeit mit der VUS Task Force (Ulrike Faust, Andrea Gehrig, Evi Groß, Jan Hauke, Dieter Niederacher, Juliane Ramser, Gunnar Schmidt, Christian Sutter, Lisa Wiesmüller, Clemens Müller-Reible, Alfons Meindl) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Die genetische Testung

Grundlage für die personalisierte Medizin

Die molekulargenetische Diagnostik ist heute wesentlich umfassender als noch vor einigen Jahren. Insbesondere neue „next generation sequencing“ (NGS)-Technologien haben die Entwicklungen in der molekulargenetischen Diagnostik in den letzten Jahren enorm beschleunigt. Mittels NGS können alle bekannten Risikogene für Brust- und Eierstockkrebs parallel, schnell und vergleichsweise kosteneffizient analysiert werden.

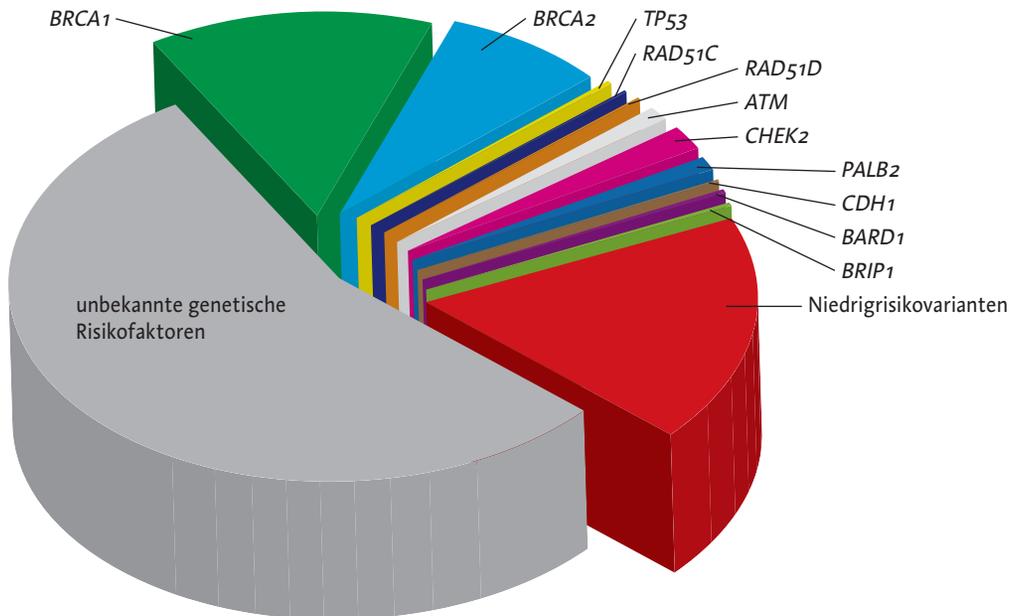
Erweiterung der Einschlusskriterien für die diagnostische Testung

Seit der Entdeckung der wichtigsten Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs, *BRCA1* und *BRCA2*, Mitte der 90er Jahre werden Patientinnen mit Brust- oder Eierstockkrebs auf Keimbahnmutationen in beiden Genen getestet, sofern eine familiäre Risikokonstellation vorliegt (Einschlusskriterien gemäß Interdisziplinärer S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms einer familiären Risikokonstellation). Erst kürzlich wurden die Einschlusskriterien für die diagnostische Gentestung – diese basieren auf einer Mutationsnachweisrate von mindestens 10 Prozent – erweitert. Eine Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. gemeinsam mit dem Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ergab, dass 21 Prozent aller Patientinnen mit Eierstockkrebs ursächliche Mutationen in den Risikogenen *BRCA1/2* tragen. Bei Patientinnen mit einer familiären Risikokonstellation lag die Mutationsnachweisrate mit 32 Prozent erwartungsgemäß höher. Allerdings wurden auch bei 11 Prozent der Patientinnen

ohne eine auffällige Familienanamnese *BRCA1/2* Mutationen nachgewiesen. Auf der Grundlage dieser Studie sollte Patientinnen mit Eierstockkrebs, unabhängig von der familiären Risikokonstellation, eine humangenetische Aufklärung und eine genetische Testung angeboten werden. Mit einem Anteil von etwa 5 Prozent sind *BRCA1/2* Mutationen bei Patientinnen mit Brustkrebs seltener als bei Patientinnen mit Eierstockkrebs. Eine Ausnahme stellt jedoch der triple-negative Brustkrebs dar, ein Tumorsubtyp, der insbesondere bei Patientinnen mit Mutationen im *BRCA1*-Gen auftritt. Eine Studie des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs gemeinsam mit der GBG Forschungs-GmbH zeigte ein Vorkommen von *BRCA1/2* Mutationen von mehr als 10 Prozent bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs vor dem 51. Lebensjahr. Auch wenn in der Familie kein weiterer Fall von Brust- oder Eierstockkrebs aufgetreten ist. Die Einschlusskriterien für die genetische Testung wurden entsprechend um diese Patientengruppe erweitert (siehe Tabelle 1, Seite 15).

Erweiterung der Diagnostik auf alle bekannten Risikogene

Durch die Einführung von „next generation sequencing“ (NGS)-Verfahren können heute neben *BRCA1* und *BRCA2* im Rahmen einer „Multigenanalyse“ oder „Paneldiagnostik“ weitere bekannte Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs untersucht werden (siehe Tabelle 1 auf Seite 23). Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs hat das TruRisk® Genpanel etabliert, das sämtliche heute



Wie häufig sind Keimbahnmutationen in den Risikogenen? Sind die Einschlusskriterien für die genetische Testung erfüllt (siehe Tabelle 1, Seite 15), dann werden bei etwa 25 Prozent der Patientinnen mit Brustkrebs ursächliche Genveränderungen gefunden. Die Gene *BRCA1* und *BRCA2* sind mit gemeinsam etwa 22 Prozent deutlich häufiger verändert als weitere Brustkrebs-Risikogene, wie zum Beispiel *ATM*, *BARD1*, *CDH1*, *CHEK2* oder *PALB2*. Für die Gene *BRIP1*, *RAD51C* und *RAD51D* kann eine leichte Erhöhung der Brustkrebsrisikos nicht ausgeschlossen werden (siehe dazu auch Tabelle 1 auf Seite 23). Etwa 18 Prozent der familiären Brustkrebsfälle werden nach einer aktuellen Schätzung durch Niedrigrisikovarianten verursacht (weiteres dazu im Beitrag auf Seite 19).

bekanntem Risikogenen umfasst sowie zusätzliche Gene, die lediglich im Verdacht stehen, Brust- und/oder Eierstockkrebs zu verursachen. Diese sind zwar jeweils deutlich seltener mutiert als *BRCA1/2*, aber immerhin zeigen in Deutschland etwa 5 Prozent der Risikofamilien ursächliche Veränderungen in einem der weiteren Risikogene – die alleinige *BRCA1/2* Testung ist also nicht mehr zeitgemäß. Neben *BRCA1/2* erhöhen insbesondere Mutationen in den Genen *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, sowie *MSH2* und *MSH6* (Lynch-Syndrom) das Risiko an Eierstockkrebs zu erkranken, während Mutationen in den Genen *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *PALB2* und *CDH1* das Brustkrebsrisiko erhöhen. Die altersabhängigen

Erkrankungsrisiken sind meist geringer als für *BRCA1/2* beschrieben (siehe Tabelle 1 auf Seite 20). Nach einer aktuellen Studie tragen in Deutschland 2,5 Prozent aller Indexpatientinnen mit familiärem Brustkrebs pathogene Mutationen im *CHEK2*-Gen, gefolgt von *ATM* (1,5 Prozent) und *PALB2* (1,2 Prozent). Problematisch sind insbesondere sehr selten mutierte Risikogene, wie zum Beispiel *TP53* (Li-Fraumeni Syndrom). Zur Berechnung der altersabhängigen Erkrankungsrisiken für selten veränderte Gene sind hohe Fallzahlen notwendig, die nur von Forschungsverbänden in einem angemessenen Zeitraum realisiert werden können. Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs arbeitet

hierzu mit internationalen Studiengruppen zusammen (ENIGMA, BRIDGES, PERSPECTIVE), um gemeinsam diese Analysezahlen zu erreichen.

Die Personalisierte Medizin in der Therapie und in der Krankheitsprävention

Nahezu alle bekannten Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs sind sogenannte DNA-Reparaturgene. Werden diese inaktiviert, dann sind Tumorzellen häufig sensitiver gegenüber DNA-schädigenden Substanzen, wie zum Beispiel Platinsalze. Insbesondere der *BRCA1/2*-Mutationsstatus wird zunehmend als robuster Biomarker für das Therapieansprechen gewertet. So zeigten über 60 Prozent der *BRCA1/2*-

positiven Brustkrebspatientinnen eine pathologische Komplettremission (pathological complete response, pCR) nach Platin-Monotherapie (der Tumor ist bei diesen Patientinnen also nicht mehr nachweisbar), während bei *BRCA1/2*-negativen Patientinnen die pCR-Raten mit weniger als 30 Prozent deutlich geringer ausfielen. Eine Sekundäranalyse der GeparSixto-Studie zeigte ein generell höheres Therapieansprechen bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs auf der Grundlage einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation im Vergleich zu Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation. Die höhere Sensitivität von Tumoren mit Veränderungen in *BRCA1/2* gegenüber DNA-schädigenden Substanzen führte zur Zulassung des ersten sogenannten PARP-Inhibitors (Olaparib), ein Wirkstoff zur Behandlung des platin sensitiven, rezidi-



vierenden (wiederkehrenden) Eierstockkrebses. Auch der PARP-Inhibitor Niraparib zeigte eine bessere Wirksamkeit bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit platin-sensitivem, rezidivierenden Eierstockkrebs im Vergleich zu Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation.

Wenn die Therapiewahl vom Ergebnis einer genetischen Testung abhängt, dann wird dies häufig als „personalisierte Medizin“ oder „Präzisionsmedizin“ bezeichnet. Das Ergebnis der genetischen Testung hat jedoch zusätzlich Auswirkungen auf die Krankheitsprävention. Diese beruht darauf, dass das Ergebnis der genetischen Testung bei der Indexpatientin familienintern kommuniziert wird. Liegt bei der Indexpatientin eine krankheitsverursachende Keimbahnmutation vor, dann können gesunde Angehörige auf das Vorliegen dieser spezifischen Genmutation getestet werden. Ist diese Testung negativ, dann besteht für gesunde Angehörige kein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Ist die prädiktive Testung positiv, dann wird eine risikoadaptierte Früherkennung empfohlen und bei entsprechend hohem Risiko kann auch über die Möglichkeit einer prophylaktischen (vorsorglichen) Operation nachgedacht werden. Während die klinischen Konsequenzen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen weitgehend etabliert sind, werden diese gegenwärtig für die weiteren Risikogene erarbeitet und validiert. Die aktuellen Konsensus-Empfehlungen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs sind unter www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de abrufbar.

Fazit und zukünftige Herausforderungen

Neue Technologien, insbesondere kostengünstige Sequenzierverfahren („Paneldiagnostik“, „Multigenanalyse“), werden die Personalisierte Medizin in der Gynäko-Onkologie weiter vorantreiben und zu einer Verbesserung der Prävention und Therapie führen. Trotz der insgesamt positiven Weiterentwicklung sollte auch über die Nachteile gesprochen werden. Im Rahmen der Multigenanalyse werden heute üblicherweise nur wenige

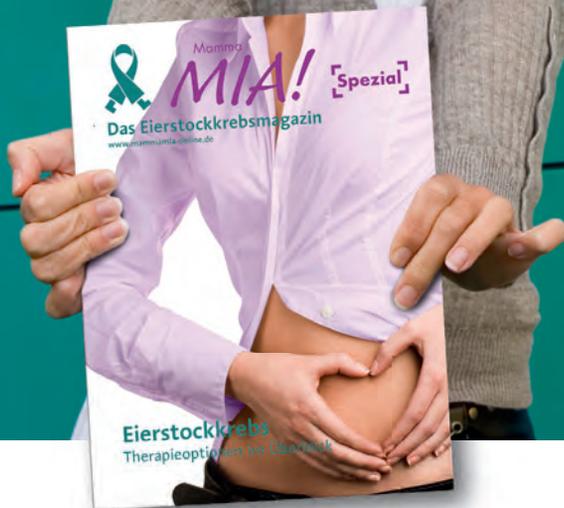
Gene (meist weniger als 100), die mit einer spezifischen Erkrankung in Bezug stehen, untersucht. Die Personalisierte Medizin ist jedoch technologiegetrieben und die „Paneldiagnostik“ nur eine Übergangstechnologie. Für viele Diagnostiklabore wird es zunehmend attraktiver, gleich alle etwa 20.000 Gene des Menschen zu untersuchen („Exomsequenzierung“), das heißt eine „one-for-all“ Analyse für viele genetische Fragestellungen. Auch die Analyse des gesamten Genoms mit 3,2 Milliarden Bausteinen (Nukleotiden) ist keine technische, sondern nur noch eine finanzielle Herausforderung. Eine derart umfassende genetische Untersuchung lässt Rückschlüsse über Herkunft einer Person, weitere Krankheitsveranlagungen und Verwandtschaftsverhältnisse zu – Daten, die potenziell missbräuchlich verwendet werden könnten. In Deutschland wird die genetische Testung durch das Gendiagnostikgesetz vergleichsweise strikt geregelt. Bei internationalen Anbietern sollte sichergestellt sein, dass die erhobenen Daten nur für die spezifische Fragestellung genutzt und nicht ohne Zustimmung der Ratsuchenden an Dritte weitergegeben werden. ⚠

Autor

PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Uniklinik Köln





Eierstockkrebs

Therapieoptionen im Überblick



Eierstockkrebs ist die siebthäufigste diagnostizierte Krebsart bei Frauen in Deutschland. Jährlich gibt es mehr als 7.500 Neuerkrankungen. Dieser Ratgeber informiert Patientinnen, Angehörige und Ärzte über die wichtigsten Aspekte dieser Krebserkrankung. Geklärt werden Fragen wie „Wo finde ich professionelle Beratung?“, „Welche neuen Therapieansätze gibt es?“ oder „Bin ich familiär vorbelastet?“. Unterstützt wird die Redaktion dabei von vielen namhaften Experten, die in Interviews und Beiträgen medizinische Hintergründe verständlich erläutern.

Der Ratgeber ist für unsere Leserinnen kostenlos. Senden Sie eine Bestellung und einen DIN-A4-Rückumschlag mit Ihrer Adresse und

- ✂ 1,45 € Frankierung für Zusendungen innerhalb Deutschlands
- ✂ 5,00 € Geldschein für Zusendungen innerhalb der EU

an folgende Adresse:

Leserservice Mamma *Mia!*
Postfach 13 63
82034 Deisenhofen
Tel.: +49 (0)89 85853-572
Fax: +49 (0)89 85853-62572
E-Mail: aboservice@mammamia-online.de

Weitere Informationen finden Sie unter
www.mammamia-online.de



2

Wohin kann ich mich wenden?

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Ein starker Verbund zur Wissen generierenden Versorgung von Menschen mit erblich bedingten Krebsrisiken

Start durch Förderung der Deutschen Krebshilfe e.V.

Zu Beginn der 90er Jahre des letzten Jahrtausends wurde noch daran gezweifelt, ob es erbliche Formen von Krebserkrankungen gibt und veränderte Gene bei deren Entstehung eine Rolle spielen könnten. Als dann in den Jahren 1994 und 1995 *BRCA1* und *BRCA2* (*BRCA* = Breast Cancer Gene, Brustkrebsgen) als erste Risikogene entdeckt wurden, war die Sensation perfekt. Schnell wurde von Ärzten und Wissenschaftlern der Ruf nach einem Versorgungsangebot für Menschen laut, die eine Veränderung (Mutation) in einem dieser Gene tragen, da diese mit hohen Erkrankungsrisiken einhergehen. Dabei sollte die Gendiagnostik in ein umfassendes Beratungs- und Betreuungsangebot für präventive und therapeutische Maßnahmen eingebettet und in wissenschaftlichen Projekten deren bislang nicht evaluierter Nutzen überprüft werden. Dieses innovative und umfassende Konzept wurde bereits 1996 durch die Deutsche Krebshilfe e.V. nach strenger Begutachtung zunächst in 12 und mittlerweile 19 spezialisierten Zentren zur Förderung gebracht.

Bis 2017 förderte die Deutsche Krebshilfe e.V. den Verbund mit über 23 Millionen Euro (www.konsortium-familaerer-brustkrebs.de) und hat damit den Grundstein für das deutschlandweit einheitliche Versorgungskonzept des Deutschen Konsortiums Familiärer

Brust- und Eierstockkrebs gelegt. Bis heute fördert sie begleitende wissenschaftliche Projekte. Das Konsortium hat während der Förderung so überzeugende Standards erarbeitet, dass das interdisziplinäre und weltweit einzigartige Beratungs- und Betreuungskonzept (in Zusammenarbeit von Gynäkologen, Humangenetikern, Molekulargenetikern, Radiologen und Pathologen) 2005 in die Regelfinanzierung der Krankenkassen überführt werden konnte. Das mittlerweile aus 19 universitären Zentren bestehende Deutsche Konsortium (Abb. 1) hat gezeigt, dass es den raschen und sicheren Transfer medizinischer Innovation in die Regelversorgung gewährleisten kann und ist damit auch für die kommenden Herausforderungen im Gesundheitswesen ein starker Verbund zum Wohle der Betroffenen.

Vernetzte Zusammenarbeit zum Wohl der Betroffenen

Mit dem rasanten Informationszuwachs über genetische Veränderungen und ihren Zusammenhang mit der Krebsentstehung durch moderne molekulargenetische Untersuchungsverfahren ist nicht automatisch die verbesserte Versorgung von Betroffenen gewährleistet. Der Weg vom Laborbefund zur Diagnose und Behandlung von Krebs ist immer noch weit. Die Zentren des Deutschen Konsortiums arbeiten gezielt daran, die bestehenden Wissenslücken beim Einsatz genetischer



Abbildung 1: Karte der aktuell 19 Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Informationen in die individuelle Risikovorhersage und Planung risikoadaptierter Präventions- und Therapie-strategien zu schließen. Durch die qualitätsgeprüften Strukturen des Konsortiums kann Menschen mit einer erblichen Belastung für Krebs der rasche und gesicherte Zugang zu den medizinischen Innovationen auf diesem Gebiet gewährleistet werden.

Das Kooperationspartnernetzwerk mit zertifizierten Krebszentren

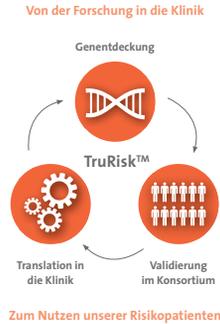
Durch die begleitende Forschung im Deutschen Konsortium wissen wir heute, dass rund 30 von 100 Frauen mit Brustkrebs eine familiäre Belastung für diese Krebserkrankung tragen. Das betrifft rund 20.000 jährlich neu an Brustkrebs erkrankte Patientinnen. Um dieser Nachfrage gerecht zu werden, haben die spezialisierten

Zentren des Konsortiums ein Netzwerk von derzeit rund 140 kooperierenden Brustzentren und gynäkologischen Krebszentren über die Sektoren des Gesundheitswesens hinaus aufgebaut (www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/kooperationspartner). Seit 2015 sichern die Verträge zur besonderen Versorgung (§140a, SGB V) zwischen den spezialisierten Zentren und einer Vielzahl von Krankenkassen, dass die Fachkompetenz bei der Aufklärung zu genetischen Analysen auch wohnortnah und qualitätsgesichert in Kooperation mit den kooperierenden Krebszentren erfolgen und vergütet werden kann. Ärztliche Kolleginnen und Kollegen der kooperierenden Krebszentren erhalten dazu spezielle Schulungen, um in diesem innovativen Versorgungsangebot die Ergebnisse aus der optimalen genetischen Diagnostik im Rahmen nicht-direktiver Beratungen mit den Betroffenen zu diskutieren.

Curricula zur Verbesserung der Risikokompetenz

Der Kommunikation genetischer Befunde mit den Betroffenen kommt eine besondere Bedeutung zu. Für sie kann die Mitteilung über den Nachweis einer mit erhöhten Krebsrisiken einhergehenden Genmutation weitreichende familiäre, medizinische oder auch sozialrechtliche Konsequenzen haben. Nicht selten bringt sie auch eine hohe psychosoziale Belastung mit sich. Die Ratsuchenden brauchen in besonderem Maße Unterstützung bei der Entscheidungsfindung über die Inanspruchnahme der Gendiagnostik wie auch risikooangepasster diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Daher ist eine große kommunikative Kompetenz der beratenden Ärztinnen und Ärzte unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Betroffenen und ihrer individuellen Lebenssituationen besonders wichtig. Im Rahmen regelmäßig durchgeführter Schulungen und Hospitationen an den Konsortialzentren werden den Ärztinnen und Ärzten der zertifizierten Zentren die, für die Aufklärung zur genetischen Testung notwendigen, praktischen Kompetenzen zur In-

terpretation und klinischen Einordnung der genetischen Befunde vermittelt. Die Curricula sichern die einheitliche und evidenzbasierte Qualifikation der beratenden Ärztinnen und Ärzte zum Wohl der Ratsuchenden. Sie können ebenso als Vorlage für weitere Curricula auf dem Gebiet der genomischen Medizin dienen und eine Säule in den derzeit sich gründenden translationalen Netzen darstellen, um ein Wissen generierende Versorgung mit hoher Versorgungsqualität sicherzustellen. Das Deutsche Konsortium wird die bundesweite Implementierung des Konzeptes zusammen mit der Deutschen Krebsgesellschaft weiter vorantreiben.



mehr als 10 Arbeitsgemeinschaften aktiv, um diese aktuellen Forschungsfragen zu beantworten und die Ergebnisse zügig zum Nutzen der PatientInnen und Ratsuchenden in die klinische Betreuung zu implementieren. Eine zentrale Bedeutung kommt dabei zum Beispiel dem Register zur Evaluation und Verbesserung der risikoangepassten Prävention von erblichem Brust- und Eierstockkrebs (unterstützt durch das Bundesministerium für Bildung

und Forschung) sowie der Klinischen Konsensuskonferenz zu. In letzterer bewertet ein interdisziplinäres Expertenteam des Konsortiums die generierten und verfügbaren Daten zur Risikokalkulation und der darauf basierenden risiko-adaptierten Prävention bei Vorliegen einer krankheitsverursachenden Mutation in spezifischen Genen im Rahmen eines formalen Konsensusprozesses. Auf dieser Grundlage werden die Ratsuchenden in den Zentren des Deutschen Konsortiums vom Erstgespräch vor der genetischen Untersuchung bis zur Inanspruchnahme der individuellen risikoangepassten Maßnahmen beraten und betreut (www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung). ⚠

Forschung, zentrales Register und klinische Konsensusempfehlungen

Mit der Einführung der Genpanelanalysen im Konsortium (TruRisk® Genpanel) stellen sich viele wichtige klinische und versorgungsrelevante Fragen, um letztendlich den klinischen Nutzen der Genuntersuchungen hinsichtlich harter Endpunkte belegen zu können: Wie häufig finden sich Mutationen bei einer Analyse? Mit welchen Erkrankungsrisiken gehen die Mutationen in welchem Lebensalter einher? Welche Tumortypen entwickeln sich auf dem Boden einer spezifischen Genmutation? Welche risikoangepassten präventiven oder therapeutischen Angebote können für Betroffene hinsichtlich einer Mortalitätsreduktion von Nutzen sein? Zu Klärung dieser Fragen kooperieren die Zentren des Deutschen Konsortiums mit nationalen (zum Beispiel AGO Studiengruppe, www.ago-ovar.de) und internationalen Forschern beziehungsweise Forschungsverbänden (beispielsweise Bridges, www.bridges-research.eu). Auf diese Weise werden neue Gene identifiziert, optimale Risikokalkulationsprogramme entwickelt, Risikokommunikation und -perzeption erforscht, psychosoziale Betreuungskonzepte etabliert und die Effektivität der präventiven Maßnahmen untersucht. Die Experten des Deutschen Konsortiums sind in

Autoren

Prof. Dr. med. Rita K. Schmutzler

Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsfrauenklinik Köln



Priv.-Doz. Dr. med. Kerstin Rhiem

Leitende Oberärztin des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Universitätsklinikum Köln



Sektorenübergreifende Versorgung aus Sicht der zertifizierten Zentren

In kaum einem Land der Welt werden so viele Brust- und Eierstockkrebspatientinnen in zertifizierten Zentren behandelt wie in Deutschland. Dadurch ist ein System von extern zertifizierten und von Experten geleiteten Zentren geschaffen, das eine Mindest-Infrastruktur garantiert und die Umsetzung der Leitlinien, wenn auch nicht garantiert, so doch zweifelsohne erleichtert wird. Natürlich gehört hierzu auch eine kompetente Versorgung und Beratung von Patientinnen bezüglich genetischer Aspekte der Erkrankungen – sei es als Rat-suchende mit einem erhöhten Ri-siko für erblichen Brust- und Eierstockkrebs oder Patientinnen mit der Frage gezielter Therapien bei Tumoren mit bestimmten (molekular-)genetischen Mutationen.

Dieser Beratung und Versorgung widmet sich, neben den Exper-tenzentren, auch das Konsortium hereditärer Brust- und Eierstockkrebs mit seinen 19 Konsortialzentren. Die Struktur des Konsortiums ist an anderer Stelle in diesem Ratgeber ausführlich beschrieben (siehe Seite 35). Aus

8350379533

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs (Mamma-Ca incl. DCIS)



Name der Patientin

Geburtsdatum

	ggf. Anzahl <small>(bitte ankreuzen)</small>	Gewicht- ung	Er- gebnis
A. Patientin oder Patient und deren Geschwister/Kinder			
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1	1	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einem Patienten (mnl.)	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Patientin und deren Geschwister/Kinder			A <input style="width: 40px;" type="text"/>
B. Weitere mütterliche Linie			
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe weitere mütterliche Linie			B <input style="width: 40px;" type="text"/>
C. weitere väterliche Linie			
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe weitere väterliche Linie			C <input style="width: 40px;" type="text"/>
D. Der höhere Wert aus B und C			D <input style="width: 40px;" type="text"/>
E. Summe aus A und D = Risiko-Score			
<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> >7 A+D <input style="width: 40px;" type="text"/>			

Version: 30. März 2016 (C) Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Formularid:sen AKWL_Hibers, Version 2.2

Abbildung 1: Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs

gutem Grund wird in den Leitlinien nicht gefordert, dass die Beratung und Versorgung von Patientinnen und Ratsuchenden mit einem erhöhten Risiko für einen, auf dem Boden einer erbten Mutation entstehenden, Brust- oder Eierstockkrebs nur in einem der 19 Konsortialzentren stattfinden solle. Es ist allerdings Konsens unter allen Experten, dass die Beratung in anerkannten Netzwerken und zertifizierten Zentren erfolgen soll.

International wird diese Anforderung leider nur selten erfüllt. In einer 2017 vorgestellten Untersuchung zeigte sich, dass in den USA nur zwischen 20 und 30 Prozent der Frauen, die die Kriterien für eine genetische Beratung aufgrund der Zahl der Verwandten mit Brust- oder Eierstockkrebs in ihrer Familie erfüllten, jemals mit einem ihrer behandelnden Ärzte darüber gesprochen hatten. Auch von den an Brustkrebs erkrankten Frauen mit erhöhtem Risiko werden in den USA nur knapp über die Hälfte auch tatsächlich getestet. Es ist das gemeinsame Ziel des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und der zertifizierten Zentren – sei es für Brustkrebs oder gynäkologische Krebserkrankungen, dass solche niedrigen Zahlen in Deutschland nicht beobachtet werden.

In Deutschland erfüllen alleine von den neu an Brustkrebs Erkrankten über 30 Prozent die Kriterien für eine genetische Beratung; gleiches gilt für die große Mehrzahl aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom (alle mit Diagnose bis zum 80. Lebensjahr). Das bedeutet, dass jedes Jahr eine Zahl von über 20.000 Brustkrebspatientinnen und etwa 7.000 Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit Beratungsbedarf betreut werden müssen. Dazu kommen natürlich noch alle Ratsuchenden, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind und bei denen sich der Beratungsbedarf aus der Familiengeschichte ergibt. Diese Zahlen machen klar, dass die 19 Konsortialzentren in Deutschland diese Aufgabe nicht alleine bewältigen können, selbst wenn sie Tag und Nacht beraten würden. Daher ist die Zusammenarbeit mit den zertifizierten



Abbildung 2: Das Nordrhein-Westfälische Netzwerk erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Zentren mit zusätzlicher Qualifikation in diesem Bereich sinnvoll und notwendig.

Patientinnen mit Ovarialkarzinom sollten alle beraten werden, bei anderen steht die Erhebung des individuellen Risikos im Vordergrund. In den qualifizierten, zertifizierten Zentren geschieht dies durch Verwendung der Checkliste des Konsortiums (Abb. 1). Patientinnen mit einer Punktzahl von 2 Punkten oder weniger benötigen keine Risikoberatung, während Patientinnen mit 3 Punkten oder mehr die genetische Beratung empfohlen wird. Der Bogen sollte nicht nur bei Brustkrebs- und Eierstockkrebspatientinnen, sondern bei allen im Zentrum behandelten Patientinnen verwendet werden.

Beispielhaft für eine gelungene Zusammenarbeit zwischen Konsortialzentrum und zertifizierten Zentren ist das Nordrhein-Westfälische Netzwerk erblicher Brust- und Eierstockkrebs. In einem Vertrag zur integrierten Versorgung haben sich das Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs der Universitätsklinik Köln, eines der 19 Konsortialzentren und ein sehr großer Teil der zertifizierten Brustzentren und Genitalkrebszentren zu einem Netzwerk zusammengeschlossen (Abb. 2).

Nach einer Qualifizierung der Mitarbeiter des zertifizierten Zentrums durch Kurse im Konsortialzentrum in Köln und Erteilung eines Zertifikates kann im Zentrum vor Ort eine Spezialsprechstunde zur genetischen Beratung eingerichtet werden. Dabei erfolgt die Beratung und Blutentnahme vor Ort, die humangenetische Analyse des Blutes auf mögliche Mutationen und die Einordnung der Befunde allerdings weiter im spezialisierten Setting des Konsortialzentrums in Köln.

Aus Sicht der zertifizierten Zentren bietet dieses Vorgehen Vorteile: Die Patientinnen können vor Ort betreut werden, wobei trotzdem der Zugriff auf alle Möglichkeiten des Konsortiums besteht. Auch für das Konsortium ist diese Kooperation vorteilhaft, da so die qualifizierte Beratung in der Fläche sichergestellt wird und trotzdem die Daten der beratenen Patientinnen beim Konsortium für wissenschaftliche Auswertungen zur Verfügung stehen. Am wichtigsten und eindrucksvollsten allerdings – und das motiviert alle Beteiligten – sind die Vorteile für die Patientinnen und Ratsuchenden. Sie haben Zugang zu hochqualifizierter Beratung in ihrem vertrauten Zentrum vor Ort, in dem sie ihre Ansprechpartner kennen.

Trotzdem profitieren sie von dem hohen Grad an Spezialisierung, der durch die Genanalyse im Konsortialzentrum sichergestellt ist. Ferner sind sie sich sicher, dass die Datensammlung und -auswertung in einer unabhängigen, akademischen Institution stattfindet. Schließlich bleiben sie im Follow-up des Konsortiums und werden bei Änderungen zur Einschätzung bestimmter Genvarianten informiert. Insofern vereint das Modellprojekt hochspezialisierte Diagnostik in einem akademischen Netzwerk mit flächendeckender Versorgung vor Ort.

Damit besitzt das Modellprojekt des Nordrhein-Westfälischen Netzwerks erblicher Brust- und Eierstockkrebs eine Modellfunktion für ganz Deutschland. Es handelt sich um eine sektorenübergreifende Kooperation, die sowohl die Konsortialzentren als auch die zertifizierten Zentren einbezieht und durch die gesetzlichen Krankenkassen finanziert wird. Ausgedehnt auf alle 19 Konsortialzentren ist dieses Modell geeignet, die notwendige Beratung und Versorgung in ganz Deutschland auf einem hohen qualitativen Niveau sicherzustellen. &

Autoren

Priv.-Doz. Dr. med.

Hans-Christian Kolberg

Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhospital Bottrop gGmbH, Bottrop



Prof. Dr. med. Dr. h. c.

Andreas du Bois

Direktor der Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, Kliniken Essen Mitte, Studienleiter der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Studiengruppe





Mamma MIA!

Das Eierstockkrebsmagazin
Für Frauen, die mitreden wollen!

JETZT
abonnieren!



Bestellung unter:

Telefon +49 (0)89 85853-572

aboservice@mammamia-online.de

oder direkt auf www.mammamia-online.de

Das BRCA-Netzwerk

Hilfe für Betroffene aus Familien mit erblichen Krebserkrankungen

Brust- und Eierstockkrebs treten meist im höheren Lebensalter auf. Erkrankte sind im Durchschnitt älter als 60 Jahre. Für einen gewissen Anteil der Betroffenen trifft dies allerdings nicht zu: Bei rund 20 Prozent der Brust- und bis zu 30 Prozent der Eierstockkrebserkrankungen sind familiäre Häufungen auffällig, das heißt, sie sind mitursächlich auf erbliche Veranlagungen zurückzuführen. Sie können an die Nachkommen weitergegeben werden. Krebserkrankungen treten in diesen Familien bereits in jungen Jahren und oftmals gehäuft auf.

Gründung des BRCA-Netzwerks

Die besondere Situation gerade jung betroffener Menschen aus Risikofamilien und deren Wunsch nach Austausch mit anderen Frauen und Männern in einer ähnlichen Lebenslage haben zur Gründung des BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e.V. geführt. Der gemeinnützige Verein finanziert sich über Spenden sowie Fördergelder der Stiftung Deutsche Krebshilfe und der Krankenkassen. Das BRCA-Netzwerk wendet sich an gesunde und erkrankte Frauen und Männer aus Familien, in denen eine Erblichkeit für Krebserkrankungen vermutet oder bestätigt wurde.

Klärung spezifischer Fragen Betroffener

Menschen mit dem Wissen um ein genetisch bedingtes Krebsrisiko haben spezifische Fragen, zum Beispiel nach einem Gentest, nicht nur für sich selbst, sondern auch



für ihre Angehörigen. Oftmals ist es nicht leicht, die eigenen Bedürfnisse nach einem Testwunsch mit denen der Angehörigen in Einklang zu bringen und in der Familie zu besprechen. In vielen Fällen stößt dieses Bedürfnis vielmehr bei den anderen Familienmitgliedern auf Sorge und Widerspruch. Auch möchten sich Betroffene über mögliche Konsequenzen bei einem positiven Testergebnis informieren. Häufig geht es um die Frage der Entscheidung, welche Behandlungsmöglichkeiten es bei einem positiven Testergebnis gibt: Von einer dem Risiko angepassten, intensiven Früherkennung bis hin zu einer prophylaktischen Operation, also einer vorsorglichen Brustdrüsen- beziehungsweise Eierstock- und Eileiterentfernung sowohl vor aber auch nach einer möglichen Erkrankung. Darüber hinaus gibt es weitere Fragen, die mit dem jungen Erkrankungsalter zusammenhängen: Darf ich Kinder bekommen? Was bedeutet diese Belastung für Partnerschaft und Sexualität? Was erwartet mich, wenn ich jetzt bereits in die Wechseljahre komme? Was wird aus meinem Beruf? Oder: Welche Rechte und Pflichten habe ich gegenüber meiner Versicherung?

Interessenvertretung

Das BRCA-Netzwerk versteht sich als Interessenvertretung für gesunde und kranke Mitglieder von Familien mit genetischer Veranlagung. Um sich effektiv und unabhängig für die Belange von Ratsuchenden und Angehörigen in gesundheits- und sozialpolitischen Gremien einzusetzen, ist das BRCA-Netzwerk Mitglied im Haus der Krebs-Selbsthilfe – Bundesverband e.V., zu dem sich zehn Krebs-Selbsthilfeorganisationen zusammengeschlossen haben.

Mit dem Wissen um die zu erwartende Entschlüsselung weiterer Risikogene ist dringlich zu klären, welche Chancen und Konsequenzen für die Betroffenen zu erwarten sind. Im Vordergrund stehen die bestmögliche humangenetische Beurteilung der analysierten

genetischen Veränderungen, die konkrete Klärung des potenziellen Erkrankungsrisikos sowie die Bedeutung für Früherkennung und Therapie. Nicht jede Veränderung bedingt automatisch die Notwendigkeit, die präventive Entfernung von gesunden Organen zu empfehlen. Andersherum ist zu belegen, wann ein nicht reversibler und durchaus mit Nebenwirkungen verbundener Eingriff, wie beispielsweise die Entfernung der Eileiter und Eierstöcke, durchaus sinnvoll ist.

Eine von wirtschaftlichen Interessen unabhängige und transparente Forschung ist unbedingt notwendig. Das BRCA-Netzwerk setzt sich für eine universitär geführte Forschung ein, kooperiert daher mit dem Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und dessen Kooperationspartnern, sodass die wissenschaftlich aktuellste Risikoeinschätzung und eine kompetente



Beratung zu möglichen Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen gewährleistet ist.

Ziele und Aktivitäten

Als bundesweit tätige Selbsthilfeorganisation organisiert das BRCA-Netzwerk Gesprächskreise und Ansprechpartner wohnortnah für erkrankte und gesunde Ratsuchende. Einen Überblick über die Gesprächskreise des BRCA-Netzwerks finden Sie ab Seite 155. Ergänzt werden die lokalen Treffen durch virtuelle Angebote, damit ein Austausch mit wenig Zeitaufwand gelingen kann. Neben dem persönlichen Kontakt ist eine kostenfreie Beratung über E-Mail, Internet und Telefon möglich. Fachlich unterstützt wird diese Arbeit durch einen wissenschaftlichen Experten-Beirat. Über die Website www.brca-netzwerk.de sind verständliche Informationen und ein Newsletter rund um das Thema, Erfahrungsberichte, Tipps und Möglichkeiten zum Austausch mit anderen Betroffenen abrufbar. Darüber hinaus stellt das BRCA-Netzwerk umfangreiche Materialien zur Verfügung und nimmt an Kongressen und Patiententagen teil. Neben verschiedenen bestellbaren Printmedien kann die Ausstellung „ANSICHTSSACHE. Wissen und Entscheidungen bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs“ gebucht werden. Ergänzend steht der Informationsfilm „Familiensache Krebs. Unser Risiko. Mein Weg“ zur Verfügung.

Großes Ziel ist, sowohl Familien als auch behandelnde Experten für die Besonderheiten einer erblichen Krebserkrankung zu sensibilisieren. Ausdrücklich bezieht sich dies auch auf familiäre Tumorsyndrome, die auf Grundlage anderer Mutationen als die der BRCA-Gene oder bisher unbekannter Mutationen entstehen und für eine Vielzahl von unterschiedlichen Krebserkrankungen verantwortlich sein können. So sind genetische Veränderungen bekannt, die das Risiko einer Darm-, Bauchspeicheldrüsen-, Schilddrüsen-, Haut- und/oder Prostatakrebserkrankung ebenso wie für Leukämien

und Lymphome erhöhen. Die Problematiken für die Familien sind ähnlich, daher steht für die Initiatorinnen „BRCA“ nicht ausschließlich für die sogenannten Brustkrebsgene, sondern synonym für: Betroffene Reden – Chancen Aktiv nutzen!

Das BRCA-Netzwerk ist offen für Interessierte, die sich mit uns für unsere Familien engagieren möchten. Melden Sie sich gern. ☺

Autorinnen

Traudl Baumgartner

Vorsitzende BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e.V.



Andrea Hahne

Referentin BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e.V.



Dr. Stefanie Houwaart

Koordinatorin wissenschaftlicher Beirat BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e.V.



Ursel Wirz

Geschäftsstellenleitung BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e.V.



Der Austausch mit anderen Betroffenen

Ob analog oder digital, die Möglichkeiten sind vielfältig

Ein Gespräch mit anderen betroffenen Frauen und Männern kann zu jedem Zeitpunkt hilfreich sein. Sei es im Vorfeld einer genetischen Testung, wenn viele Ängste und Fragen bezüglich der Zukunft aufkommen und eventuell prophylaktische (vorsorgliche) Operationen im Raum stehen. Oder bei Diagnosestellung, wenn

die Welt zusammenzustürzen droht und Therapieentscheidungen getroffen werden müssen. Wie auch im Verlauf des Heilungsprozesses, wenn Nebenwirkungen das Leben erschweren und sich quälende Ängste breit machen. Wenn es Dinge gibt, die man eben nicht mit Familienmitgliedern oder Freunden besprechen kann



beziehungsweise will. Oder aber im Laufe der Jahre, wenn es einfach nur gut tut, als erfahrene Betroffene anderen beizustehen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, mit ebenfalls betroffenen Männern und Frauen in Kontakt zu treten.

Gespräche in Selbsthilfegruppen

Die klassische Form des Austausches sind Selbsthilfegruppen. Sie werden mittlerweile an vielen Krankenhäusern beziehungsweise über deutschlandweit agierende Organisationen angeboten. Der Austausch reicht von regelmäßigen Gruppentreffen über gemeinsame Aktivitäten hin zu Hilfestellung bei akuten Problemen. Fragen Sie in Ihrer Klinik oder Ihren behandelnden Arzt, welche Angebote es in der Nähe gibt. Eine Auswahl an Selbsthilfegruppen finden Sie im Anhang dieses Ratgebers.

BRCA-Gesprächskreise

Die Gesprächskreise des BRCA-Netzwerks bieten eine sehr gute Gelegenheit, sich persönlich mit anderen Betroffenen auszutauschen, die mit den besonderen Umständen einer familiären Krebsbelastung vertraut sind. Hier finden sowohl bereits an Krebs erkrankte Frauen und Männer Unterstützung als auch diejenigen, die sich über ihr Risiko, eine eventuell vorhandene Genmutation und die damit verbundenen Konsequenzen informieren möchten.

Anonymer Austausch im Internet

Das Internet bietet eine passende Plattform für alle, die – aus welchen Gründen auch immer – anonym kommunizieren möchten oder kein passendes Selbsthilfeangebot in der näheren Umgebung finden. In Internetforen gibt es die Möglichkeit, sich unter einem Pseudonym auszutauschen, Rat zu holen oder sich einfach mal der Kummer von der Seele zu schreiben. Ein Austausch un-

ter richtigem Namen sollte wohl überlegt sein. Wichtig ist außerdem zu beachten, dass sich im Internet meist medizinische Laien austauschen, deren Rat nicht immer der Weisheit letzter Schluss sein muss. So sollten eigenmächtige Schritte, die die Therapie beeinflussen könnten, immer mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Netzwerken in Social Media

Es gibt immer mehr soziale Netzwerke, die – wenn man gewisse Regeln beachtet – eine große Bereicherung sind und die es ermöglichen, in kürzester Zeit ein Interessennetzwerk aufzubauen. So gibt es beispielsweise bei Facebook einige Gruppen, in denen sich Krebspatienten austauschen. Über Twitter ist es möglich, Neuigkeiten über das Thema Krebs zu erfahren, Xing und LinkedIn bieten professionelle Netzwerke. Auf Instagram teilen viele Betroffene ihre Geschichten und Erfahrungen. Einige Adressen finden Sie ebenfalls im Anhang. Wichtig ist zu beachten, dass die Informationen, die Sie in sozialen Netzwerken preisgeben, auch an die Öffentlichkeit geraten können und unter Umständen über Jahre hinweg erhalten bleiben, selbst wenn Sie Ihren sogenannten Account längst gelöscht haben. ⚠

Autorin

Eva Schumacher-Wulf

Mamma *Mia!*

Das Brustkrebsmagazin





Tumor ist nicht gleich Tumor

Orientierungshilfe zur individuellen Brustkrebstherapie

2. aktualisierte Auflage

Der Ratgeber gibt einen ausführlichen Überblick über zielgerichtete Therapieoptionen und neue Behandlungsstrategien beim Mammakarzinom.

Sie erhalten den Ratgeber **kostenlos** wenn Sie uns einen DIN-A4-Rückumschlag mit Ihrer Adresse zusenden. Beachten Sie folgendes Porto:

€ 1,45 Frankierung für Zusendungen innerhalb Deutschlands

€ 5,00 Geldschein für Zusendung innerhalb der EU

an Leserservice Mamma *Mia!*, Postfach 1363, 82034 Deisenhofen

Weitere Informationen finden Sie unter
www.mammamia-online.de



3

*Sind familiäre Tumoren
etwas Besonderes?*

Pathologische Besonderheiten des erblichen Brustkrebses

Mikroskopische Diagnostik von BRCA-Tumoren

Ein wichtiges Ziel der pathologisch-anatomischen Forschung auf dem Gebiet des erblichen Brustkrebses (Mammakarzinoms) stellt die Erkennung von Gewebemerkmale dar, welche eine klare diagnostische Abgrenzbarkeit gegenüber sporadischen, das heißt Karzinomen ohne gesteigertes genetisches Risiko ermöglichen. Bislang sind lediglich für die mit einer *BRCA1*-Mutation einhergehenden Mammakarzinome charakteristische histologische und immunhistochemische Merkmale bekannt, nicht jedoch für *BRCA2*-Tumoren.

Brusttumoren, die auf eine *BRCA1*-Mutation zurückzuführen sind, besitzen charakteristische feingewebliche Merkmale

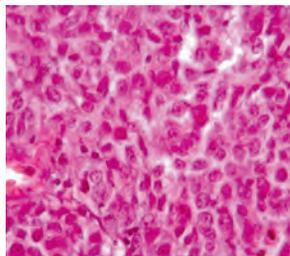
Diese Merkmale sind zwar typisch, für sich allein genommen aber noch kein Beweis für *BRCA1*-Tumoren, da sie auch in Mammakarzinomen ohne erhöhtes genetisches Risiko auftreten können. Dennoch sind sie in der Gruppe der *BRCA1*-Karzinome deutlich häufiger zu beobachten und geben insbesondere in Kombination mit den entsprechenden klinischen Befunden, wie beispielsweise einem frühen Erkrankungsalter vor dem 40. Lebensjahr, wichtige Hinweise auf eine erbliche Entstehung.

Makroskopisch, also mit bloßem Auge, unterscheiden sich weder *BRCA1* noch

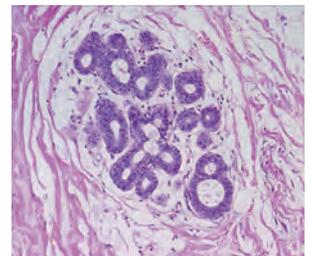
BRCA2 assoziierte Mammakarzinome von sporadisch auftretenden.

Brusttumoren, die auf eine *BRCA1*-Mutation zurückzuführen sind, sind schlecht differenzierte Tumoren vom unspezifischen (duktalen) Typ

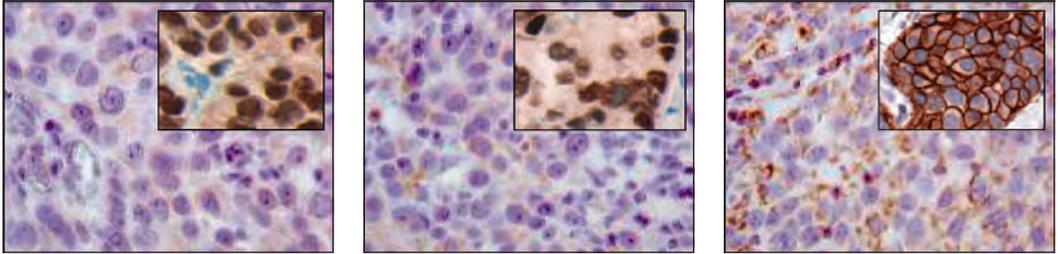
Der sogenannte histologische Differenzierungsgrad bezeichnet die Ähnlichkeit eines Tumors mit seinem Ursprungsgewebe und gibt Hinweise auf sein Wachstumsverhalten. Man unterscheidet nach der Weltgesundheitsorganisation WHO gut differenzierte Tumoren (G1) von mäßig (G2) und gering (G3) differenzierten. Letztere zeichnen sich durch den Verlust typischer Architekturmuster des Ursprungsgewebes (zum Beispiel Drüsenbildung), Vielgestaltigkeit (Pleomorphie) der Zellen mit deutlicher Größendifferenz der Zellkerne so-



Gering differenziertes Mammakarzinom bei *BRCA1*-Mutation.



Normales Drüsenläppchen mit regelrechter Architektur.



Immunhistochemie eines triple-negativen Mammakarzinoms bei BRCA1-Mutation.

Links: Östrogenrezeptor, Mitte: Progesteronrezeptor, Rechts: Her2/neu, jeweils mit Positivkontrolle (Inset).

wie eine gesteigerte Zellteilungsrate (Proliferation) aus. *BRCA1*-Karzinome sind in der Regel gering differenziert (G3) und vom sogenannten unspezifischen (duktalen) Typ, welcher in den kleinsten Milchgängen entsteht. Im Rahmen des Deutschen Konsortiums für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ ist aufgefallen, dass sehr viele *BRCA1*-Tumoren einen hohen Anteil von sich teilenden (also sich verdoppelnden) Zellen aufweisen, was am Ki-67 Index erkannt wird, der sehr häufig über 80 Prozent liegt.

Brusttumoren, die auf eine *BRCA1*-Mutation zurückzuführen sind, sind „triple-negative“ Tumoren oder solche mit niedriger Östrogenrezeptorbildung

Eine wichtige Rolle im Rahmen der pathologisch-anatomischen Diagnostik von Mammakarzinomen spielt die immunhistochemische Untersuchung der Hormonrezeptoren sowie des HER2-Status im Hinblick auf mögliche Therapieoptionen. Hierbei wird an die Zielstruktur, beispielsweise den Östrogenrezeptor, mittels histotechnischer Methoden ein Antikörper gebunden, welcher wiederum durch einen farbmarkierten Antikörper erkannt wird. Unter dem Mikroskop erscheint die interessierende Zielstruktur farblich hervorgehoben. Es lässt sich anhand der Intensität der Anfärbung und des Anteils angefärbter Zellen eine Abschätzung vornehmen, ob viel oder wenig von dem Rezeptor in einem Tumor gebildet wird.

BRCA1-Karzinome zeichnen sich sehr häufig (über 80 Prozent) durch einen vollständigen Verlust des Östrogen- und Progesteronrezeptors aus und sind negativ für HER2, sind also immunhistochemisch dreifach negativ (triple-negativ). In den verbleibenden Fällen liegt eine nur geringe Bildung des Östrogen- und Progesteronrezeptors vor, die durch eine Positivität in weniger als 10 Prozent der Zellen gekennzeichnet ist. ⚠

Fazit

Ein *BRCA1/2*-spezifisches Tumorprofil ergibt sich durch die Pathologie nicht; hinweisend sind jedoch eine schlechte Differenzierung, ein hohes Ki67, eine fehlende oder geringe (< 10Prozent) Positivität der Tumorzellen für den Östrogenrezeptor.

Autor

Prof. Dr. med. H.-H. Kreipe

Referenzpathologe des Deutschen Konsortiums für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“, Direktor des Instituts für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover



triple-negativ = BRCA?

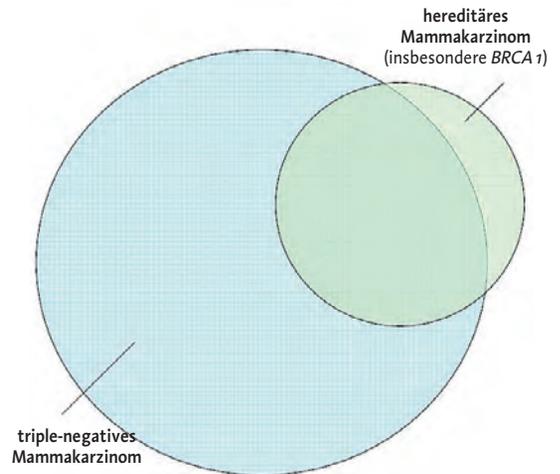
Zusammenhänge und Unterschiede von triple-negativem und hereditärem Mammakarzinom

Definition des triple-negativen und hereditären Mammakarzinoms

Das triple-negative Mammakarzinom (im Englischen: triple negative breast cancer, TNBC) ist definiert durch ein Fehlen der Hormonrezeptoren, also dem sogenannten Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor sowie dem Fehlen des Gens *HER2*. Ungefähr 15 Prozent aller Patientinnen mit Mammakarzinom werden mit dieser Diagnose konfrontiert. Als hereditäres Mammakarzinom werden die Tumoren bezeichnet, die bei einer Patientin mit einer nachgewiesenen Mutation in Hochrisikogenen wie *BRCA1* und *BRCA2* diagnostiziert werden, also bei Patientinnen mit einer erhöhten Veranlagung (Prädisposition) für eine Brustkrebs-erkrankung. Bei etwa zehn Prozent aller Patientinnen mit Brustkrebs liegt eine sogenannte familiäre Häufung vor, das heißt, in der Familie sind mehrere Mitglieder von Brustkrebs betroffen. Bei wiederum der Hälfte dieser Patientinnen wird auch eine zugrunde liegende genetische Mutation nachgewiesen.

Zusammenhang zwischen hereditärem und triple-negativem Mammakarzinom

Zwischen dem TNBC und dem hereditären Mammakarzinom besteht ein enger Zusammenhang. So sind Mammakarzinome, die bei einer Patientin mit einer genetischen Veranlagung auftreten, in der überwiegenden Zahl der Fälle triple-negativ. Dies trifft



Zusammenhang zwischen triple-negativem und hereditärem Brustkrebs.

insbesondere für die Patientinnen zu, bei denen das Mammakarzinom auf dem Boden einer *BRCA1*-Mutation diagnostiziert wurde. Da hereditäre Mammakarzinome aber deutlich seltener sind als triple-negative Karzinome (siehe oben), lässt sich dieser Zusammenhang jedoch nicht einfach umkehren: Denn nur bei etwa 30 Prozent der Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom wird durch eine genetische Untersuchung auch eine *BRCA1*-Mutation nachgewiesen werden können. Mit anderen Worten: Die meisten triple-negativen Mammakarzinome entstehen nicht auf dem Boden einer genetischen Mutation, beispielsweise im *BRCA1*-Gen, sondern entstehen durch andere Mechanismen. Sie

werden als sporadische triple-negative Mammakarzinome bezeichnet (siehe Abbildung).

Welche Bedeutung hat der Nachweis einer *BRCA 1*-Mutation für die Therapie eines triple-negativen Mammakarzinoms?

Die Ergebnisse verschiedener wissenschaftlicher Untersuchungen zeigen, dass der Nachweis einer *BRCA 1*-Mutation für den Verlauf einer individuellen Brustkrebs-erkrankung günstig zu sein scheint. Patientinnen, die ein triple-negatives Mammakarzinom auf dem Boden einer *BRCA 1*-Mutation erleiden, zeigen ein geringeres Rückfallrisiko als Patientinnen mit einem sporadischen Mammakarzinom. Auch kann der Nachweis einer genetischen Mutation für die Planung des operativen Vorgehens durchaus relevant sein. Beispielsweise wenn sich die betroffene Patientin vor dem Hintergrund ihres erhöhten Risikos für eine prophylaktische Entfernung der Brustdrüse und/oder der Eierstöcke im Rahmen der eigentlichen Tumoroperation entscheidet. Für die Wahl der medikamentösen Therapie (die antihormonelle/ endokrine Therapie oder auch die Chemotherapie) spielt der Nachweis einer *BRCA 1*-Mutation jedoch bislang nur eine begrenzte Rolle. Insbesondere bei Patientinnen im heilbaren Stadium ist die Wahl der medikamentösen Therapie bislang unabhängig vom *BRCA*-Status. Im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium kann das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation hingegen ausschlaggebend für die Wahl spezifischer Chemotherapeutika sein (zum Beispiel sogenannte Platinanaloga).

Wahrscheinlich wird sich die in den kommenden Monaten dahingehend ändern, als dass wir die Zulassung von Medikamenten aus der Gruppe der sogenannten PARP-Inhibitoren (zum Beispiel Olaparib) erwarten. Diese Medikamente scheinen insbesondere bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation zu wirken. Es ist davon auszugehen, dass diese Medikamente zunächst nur Patientinnen mit Metastasen zugänglich sein werden.

Beeinflusst die Diagnose eines triple-negativen Mammakarzinoms die Entscheidung hinsichtlich einer genetischen Beratung?

Lange Zeit wurde die Entscheidung für oder wider eine genetische Beratung allein auf der Basis der Familienanamnese getroffen, das heißt: Wie viele weibliche oder männliche Familienmitglieder sind an welchem Tumortyp in welchem Alter erkrankt? Die Biologie des Tumors einer Patientin, die sich zu einer humangenetischen Beratung vorstellt, hat lange keinen Eingang in die formellen Kriterien für eine genetische Beratung gefunden. Die Tatsache, dass bei triple-negativem Karzinom ein erhöhtes Mutationsrisiko vorliegt und zwar insbesondere dann, wenn noch zusätzliche Risikofaktoren (wie besonders junges Erkrankungsalter oder weitere Betroffene in der Familie) hinzukommen, wird jedoch zunehmend in der genetischen Beratung berücksichtigt. So fordern verschiedene nationale wie internationale Empfehlungen/Leitlinien die Einleitung einer genetischen Beratung und gegebenenfalls Testung bereits bei, in der Familie isoliert auftretendem, triple-negativen Mammakarzinom sofern die betroffene Patientin bei Erstdiagnose nicht älter als sechzig Jahre war. &

Autorin

Prof. Dr. med. Cornelia Kolberg-Liedtke

Ltd. Oberärztin, Gynäkologie mit Brustzentrum
Charité-Universitätsmedizin Berlin,
Campus Charité Mitte





Pathologische Besonderheiten des erblichen Eierstockkrebses

Vererbungsmodus nicht allein durch mikroskopische
Untersuchung erkennbar

Etwa 9.000 Frauen erkranken in Deutschland jährlich an bösartigen Tumoren der Eierstöcke (Ovarien). Eine familiäre Häufung ist in fünf bis zehn Prozent aller Fälle zu beobachten. Hinweise auf einen erblichen Aspekt finden sich meist in der eigenen Krankengeschichte oder der familiären Vorgeschichte. Sind beispielsweise beide Eierstöcke betroffen, liegt das Erkrankungsalter

vor dem 40. Lebensjahr oder sind bereits mehrere Familienmitglieder erkrankt, kann dies für eine Erblichkeit der Krebserkrankung sprechen. Bei erblich bedingten Tumoren wird außerdem häufiger ein Primärtumor der Eileiter (Tuben) beobachtet. 90 Prozent aller erblichen Ovarialtumoren gehen mit einer Veränderung der Gene *BRCA1* oder *BRCA2* einher.

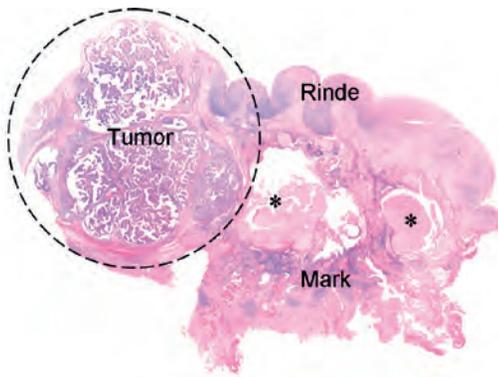


Abbildung 1: Vollständiges Ovar mit großem Tumor. In der linken Bildhälfte erkennt man ein seröses Ovarialkarzinom (gestrichelte Umrandung), welches über das Ovar hinauszuwachsen droht. Der übrige Eierstock mit typischer Unterteilung in einen der Oberfläche zugewandten Anteil (Rinde) und einen innen gelegenen Anteil (Mark). Innerhalb der Markregion sind ältere, narbig umgewandelte Gelbkörperreste zu sehen (Sterne).

Pathologische Kriterien zur Beurteilung bösartiger Ovarialtumoren

Bei der Beurteilung des Krankheitsausmaßes, der Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufes und der Festlegung einer optimalen Behandlung nimmt die pathologische Untersuchung von Tumorgewebe eine zen-

trale Stellung ein. Im Vordergrund stehen bei der pathologischen Begutachtung bösartiger Ovarialtumoren der histologische Tumortyp, die Ausdehnung des Tumors, das Wachstumsmuster der entarteten Zellen sowie der Grad ihrer Entartung, die sogenannte Differenzierung.

Tumortyp

Krebserkrankungen sind das Ergebnis unkontrollierten Wachstums körpereigener Zellen. Je nachdem, von welchen Zellen der Tumor seinen Ausgang genommen hat, lassen sich verschiedene Tumortypen unterscheiden:

1. Tumoren, die sich von den Oberflächenzellen (Epithel) herleiten (Karzinome)
2. Tumoren, die aus dem stützenden Bindegewebe des Eierstocks entstehen (Stromatumoren)
3. Tumoren, die in den Eizellen ihren Ursprung nehmen (Keimzelltumoren)

Auch bei vorbeugender Entfernung der Eierstöcke und Eileiter (prophylaktische Adnexektomie) wird das gesamte Epithel von Eileitern und Eierstöcken untersucht, um eventuelle Frühformen von Tumoren zu entdecken.

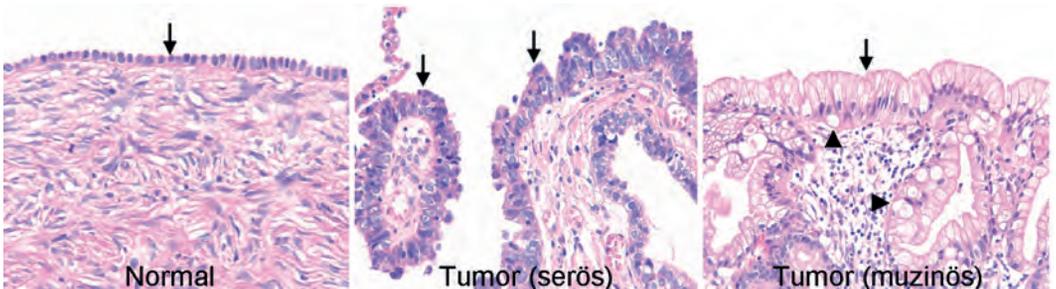


Abbildung 2a: Normal – Unauffällige Ovarioberfläche. Man erkennt kleine, regelmäßig geformte Oberflächenzellen (Pfeil), die in einer Reihe dem faserigen Bindegewebe der Ovarrinde aufsitzen.

Abbildung 2b: Tumor (serös) – Seröses Ovarialkarzinom. Die Oberflächenzellen wirken unregelmäßig (Pfeil), wachsen übereinander und in mehreren Schichten, das Bindegewebe ist fingerförmig ausgezogen.

Abbildung 2c: Tumor (muzinös) – Muzinöses Ovarialkarzinom. Hier erscheinen die Oberflächenzellen verlängert und aufgrund der Schleimproduktion sehr hell (Pfeil). Ab und zu lassen sich Schleimtropfen erkennen (Pfeilspitzen).

Wachstumsmuster und -Differenzierung

Entartete Zellen können unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Im Falle des Ovarialkarzinoms werden folgende Varianten unterschieden: flüssigkeitabsondernde (seröse), verschleimende (muzinöse), endometrioid (Gebärmuttergewebeähnliche), klarzellige und undifferenzierte Formen. Je nach Grad der Entartung verlieren Tumorzellen die Eigenschaften der Ursprungszelle. Unterschieden werden können gut differenzierte (G1, low grade), der Ausgangszelle noch relativ ähnliche Tumoren, von mäßig (G2) und schlecht (G3) differenziertem Krebsgewebe (G2 und G3 entsprechen high grade). Eine schlechte Differenzierung wird mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht. Die weitaus häufigste Variante ist das gering differenzierte serös (papilläre) Ovarialkarzinom. Erbliche Tumoren zeigen keinen speziellen Subtyp, deshalb kann anhand des Wachstumsmusters nicht entschieden werden ob ein Tumor erblich bedingt ist.

Fazit

Bei erblichem Eierstockkrebs handelt es sich in den meisten Fällen um mäßig bis schlecht differenzierte seröse, seltener auch muzinöse oder endometrioid Ovarialkarzinome. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung findet sich zudem häufig ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium; nicht zuletzt da keine charakteristischen Frühsymptome auftreten und das Alter der betroffenen Frauen wesentlich unter dem typischen Erkrankungsalter liegen kann. Da all diese Merkmale allerdings ebenso auf nicht-erbliche Ovarialtumoren zutreffen können, lässt sich ein Vererbungsmodus nicht allein mittels einer pathologischen Untersuchung identifizieren. Die Diagnose eines erblichen Eierstockkrebses kann nur zusammen mit klinischen Kriterien und eventuell einer genetischen Analyse erfolgen.

Tumorausdehnung

Die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose stellt im Hinblick auf den weiteren Krankheitsverlauf das wichtigste Kriterium dar. Hat sich der Tumor bereits über den Eierstock hinweg ausgebreitet, kann er das Bauchfell befallen (Peritonealkarzinose) oder Streuherde (Metastasen) in anderen Organen bilden. Je weiter sich ein Tumor im Körper ausgedehnt hat, desto schwerer ist er zu behandeln. ⚠

Autoren

Prof. Dr. med. Reinhard Büttner
Referenzpathologe des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Leiter des Instituts für Pathologie, Universitätsklinikum Köln



Dr. med. Birgid Markiefka
Oberärztin, Referenzpathologin des Konsortiums, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln



Foto: Uniklinik Köln



Radiologische Besonderheiten familiärer Tumoren

Das radiologische Früherkennungskonzept

Im Unterschied zu den spontanen Formen des Brustkrebses erkranken Frauen mit einer erblichen Belastung für ein Mammakarzinom häufig deutlich früher, die Trägerinnen einer *BRCA*-Mutation oft bereits vor dem 40. Lebensjahr. Die Tumoren besitzen vielfach ungünstigere und biologisch aggressivere, histopathologische Eigenschaften. Es handelt sich häufig um undifferenzierte

und multifokal (mit mehreren Herden) auftretende, schnell wachsende Karzinome.

Bekannt ist, dass bei den mit einer *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation einhergehenden Karzinomen das Risiko eines Zweitkarzinoms fünfmal erhöht ist im Vergleich zu den Patientinnen mit einer nicht vererbten Form eines

Mammakarzinoms. Durch eine prophylaktische Entfernung des Brustdrüsengewebes oder der Eierstöcke kann das Erkrankungsrisiko deutlich gesenkt werden. Diese Maßnahmen sollten aber nur bei nachgewiesenen Mutationen und nach abgeschlossener Familienplanung in Betracht gezogen werden. So bleibt eine nicht unerhebliche Anzahl an Frauen, die keine sichere Prophylaxe durchführen kann. Dem frühzeitigen Erkennen eines Mammakarzinoms mittels intensiverer Früherkennung kommt daher eine vorrangige Bedeutung zu.

Leider ist die Aussagekraft der klinischen Untersuchung und bildgebenden Verfahren bei der Entdeckung des Eierstockkrebses deutlich eingeschränkt. Man kann eigentlich nur die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter als einzige sichere sinnvolle Methode zur Verhinderung von Ovarialkarzinomen empfehlen. Den bildgebenden Verfahren entgehen regelmäßig auch fortgeschrittene Ovarialkarzinome. Die Aussagekraft der Untersuchung ist sehr abhängig von der Erfahrungheit des Untersuchers. Wenn man sich dieser Einschränkungen bewusst ist, ist die Sonographie, also die Ultraschalluntersuchung der Eierstöcke, dennoch unter Umständen eine sinnvolle Ergänzung. Sie wird allerdings nicht mehr generell empfohlen (siehe Seite 84).

Strukturiertes Früherkennungsprogramm für Risikopatienten

Aufgrund des frühen Erkrankungsalters und dem in Studien belegten Nutzen einer intensiven Früherkennung bereits vor dem 50. Lebensjahr wurde im Verbundprojekt mit Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe ein strukturiertes Früherkennungsprogramm eingerichtet und beurteilt. Die alleinige Mammographie ist hierzu nicht ausreichend, da zum Beispiel eine niedrige Entdeckungsrate bei dichtem Drüsengewebe besteht. Daher ist es notwendig, die Effektivität der Brustkrebsfrüherkennung in diesem Risikokollektiv durch den Einsatz von ergänzenden hochempfindlichen Untersuchungs-

methoden (Sonographie = Ultraschall und Magnetresonanztomographie = MRT) zu erhöhen, um eine deutliche Vorverlegung der Brustkrebsdiagnose zu ermöglichen. Ein solches intensiviertes Früherkennungsprogramm wird aktuell von 19 Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs in Deutschland Frauen mit einer nachgewiesenen Mutation in einem der Brustkrebsrisikogene oder einem hohen abgeschätzten Erkrankungsrisiko auf Grund der Analyse des Familienstammbaums (eigenes Erkrankungsrisiko ≥ 30 Prozent und/oder Risiko des Vorhandenseins einer erblichen Form von ≥ 20 Prozent) angeboten. Zunehmend arbeiten wir auch mit Kooperationspartnern zusammen, um die flächendeckende Versorgung auch in Zukunft sicherstellen zu können. Die Auswertung der bisherigen Ergebnisse der intensivierten Früherkennung im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs hat jedoch ergeben, dass in Zukunft bezüglich der Betreuungsdauer und der Untersuchungsfrequenzen zwischen Trägerinnen einer bekannten Mutation in einem der Hochrisikogene *BRCA1/2* und Frauen mit einer rein rechnerischen Risikosituation auf Grund des Familienstammbaums ohne bekannte Mutation unterschieden werden sollte. Dies liegt darin begründet, dass sich gezeigt hat, dass Frauen mit einer nachgewiesenen *BRCA1/2*-Mutation deutlich häufiger erkranken als Frauen mit einer rein rechnerischen Risikosituation. Bei Frauen ohne bekannte *BRCA1/2*-Mutation tritt Brustkrebs nur in Ausnahmefällen vor dem 30. Lebensjahr auf, nach dem 50. Lebensjahr ist das Risiko in dieser Risikogruppe nur noch geringfügig (etwa 1,5-fach) gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Da die intensivierte Früherkennung mit einer Abklärungsrate (Anteil der Frauen, bei denen weitere Untersuchungen oder Kontrollen erforderlich sind) von bis zu 20 Prozent eine große Belastung darstellt, wurde im Konsortium beschlossen, den Betreuungszeitraum und die Untersuchungsfrequenzen bei Frauen mit einer rein rechnerischen Risikosituation ohne bekannte *BRCA1/2*-Mutation entsprechend anzupassen. So ist in Zukunft bei Frauen ohne bekannte *BRCA1/2*-Mutation eine Be-

treuung im Rahmen der intensivierten Früherkennung in der Regel nur noch in einem Alter von 30 bis 50 Jahren erforderlich, zusätzlich kann auf die Durchführung einer Halbjahressonographie verzichtet werden.

In den seltenen Fällen mit Vorliegen einer Mutation in den für Brustkrebs moderat penetranten Genen *RAD51C*, *RAD51D*, *CHEK2*, *PALB2* wird derzeit empfohlen, die Früherkennung analog der rein rechnerischen Hochrisikogruppe durchzuführen.

Grundsätzlich sollte die Ultraschalluntersuchung zum Jahrestermin möglichst zeitlich nach der MRT-Untersuchung und in Kenntnis der MRT-Ergebnisse durchgeführt werden, um gegebenenfalls auffällige MRT-Befunde direkt vergleichen zu können und die Abklärungsmethode/das weitere Vorgehen festlegen zu können. Auch kann zu diesem Zeitpunkt entschieden werden, ob die zusätzliche Durchführung einer Mammographie (zum Beispiel bei eingeschränkter Beurteilbarkeit oder Nicht-

Durchführbarkeit der MRT) eventuell bereits vor dem 40. Lebensjahr erforderlich ist.

In folgenden Situationen ist eine Fortführung des intensivierten Früherkennungsprogramms nicht mehr sinnvoll:

- ✘ Nach vollständiger beidseitiger Entfernung des Brustdrüsenorgans entweder im Rahmen einer Brustkrebsoperation oder durch eine prophylaktische Mastektomie
- ✘ Vorhandensein von Fernmetastasen eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms
- ✘ Nichtteilnahme an dem Programm über einen Zeitraum von mehr als 24 Monaten

In diesen Fällen sollte ein individuelles Betreuungskonzept mit dem behandelnden Arzt abgestimmt werden.

Bei Frauen mit einem, anhand des Familienstammbaums ermittelten, mittleren Risiko (Risiko des Vorhandenseins

Tabelle 1a: Empfohlene Früherkennungsmaßnahmen bei Frauen mit nachgewiesener *BRCA1/2*-Mutation

Untersuchungsverfahren	Frequenz	Beginn	Ende
MRT	jährlich	25 ¹	70 ²
Ultraschall mit Anamnese und klinischer Untersuchung	halbjährlich	25 ¹	70 ²
ggfs. Mammographie	alle 1–2 Jahre	40	70 ²

¹ wenn in der Familie Brustkrebs bereits im Alter von unter 30 Jahren aufgetreten ist, sollte mit der intensivierten Früherkennung 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie begonnen werden

² Fortführung der intensivierten Früherkennung mindestens bis zur Vollendung des 50. Lebensjahrs und längstens bis zur Vollendung des 70. Lebensjahrs oder bis zu einer sehr guten mammographischen Beurteilbarkeit (ACR-Dichteindex 1)

Tabelle 1b: Empfohlene Früherkennungsmaßnahmen bei Frauen mit einer rein rechnerischen Hochrisikosituation ohne nachgewiesene *BRCA1/2*-Mutation

Untersuchungsverfahren	Frequenz	Beginn	Ende
MRT	jährlich	30 ¹	50 ²
Ultraschall mit Anamnese und klinischer Untersuchung	jährlich	30 ¹	50 ²
ggfs. Mammographie	Alle 1–2 Jahre	40	50 ²

¹ wenn in der Familie Brustkrebs bereits im Alter von unter 35 Jahren aufgetreten ist, sollte mit der intensivierten Früherkennung 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie begonnen werden. Bei bereits vor dem 30. Lebensjahr erkrankten Frauen erfolgt die Aufnahme in das Programm ab dem Erkrankungszeitpunkt

² Ab einem Alter von 50 Jahren erfolgt eine Weiterbetreuung im Rahmen der Regelversorgung mit regelmäßigen Mammographien und/oder Brust-Ultraschalluntersuchungen alle 1–2 Jahre

einer erblichen Form von mehr als 20 Prozent und Brustkrebs-erkrankungsrisiko von 15 bis 30 Prozent) werden regelmäßige Mammographien und/oder Brustultraschalluntersuchungen alle ein bis zwei Jahre ab dem 40. Lebensjahr empfohlen.

Eine Empfehlung zur systematischen apparativen Untersuchung von männlichen Mutationsträgern gibt es im Konsortium nicht. Das relative Erkrankungsrisiko für Brustkrebs ist bei Männern bei beiden Mutationen erhöht, bei *BRCA2* mit bis zu 6 Prozent am deutlichsten, allerdings wird die hohe Risikokonstellation wie bei Frauen nicht erreicht. Besonders ist bei männlichen *BRCA2*-Trägern unter dem 65. Lebensjahr das Prostatakrebsrisiko, etwas geringer auch das Bauchspeicheldrüsenkrebsrisiko (bis zu 2 Prozent) sowie das Magenkrebsrisiko erhöht (*BRCA* in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines). Da ein Mammakarzinom beim Mann schon sehr gut in der klinischen Untersuchung entdeckt werden kann, sollte auf jeden Fall eine regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust durchgeführt werden. Zu dem Nutzen von apparativen Untersuchungen liegen allerdings keine wissenschaftlichen Ergebnisse vor. Bei klinischen Auffälligkeiten ist eine sonographische und gegebenenfalls mammographische Abklärung erforderlich.

Klinische Untersuchung

Eine regelmäßige klinische Untersuchung, durchgeführt durch einen erfahrenen Arzt, ist seit langem ein fest etablierter Bestandteil der Brustkrebsfrüherkennung. Die klinische Untersuchung gibt darüber hinaus dem betreuenden Arzt die Möglichkeit, die verschiedenen Früherkennungsmaßnahmen zu koordinieren und Probleme, die im Rahmen der Brustselbstuntersuchung aufgefallen sind, zu klären. Aus dem amerikanischen „Breast Cancer Detection Demonstration Project“ ist außerdem bekannt, dass ein Teil aller Mammakarzinome mammographisch auch bei optimaler Untersuchungstechnik nicht zur Darstellung kommt und nur durch

einen auffälligen Tastbefund in der Selbstuntersuchung beziehungsweise klinischen Untersuchung entdeckt wird. Dieser Prozentsatz liegt bei Frauen unter 50 Jahren mit etwa 13 Prozent höher als bei Frauen über 50 Jahren (7 Prozent).

Die klinische Untersuchung sollte immer zusammen mit Erhebung der Krankengeschichte und gegebenenfalls einer Beratung bei der Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

■ Ein auffälliger Tastbefund oder auffällige Hautveränderungen müssen weiter abgeklärt werden, auch wenn alle bildgebenden Verfahren unauffällig sind, da sie das einzige Zeichen eines Brustkrebses sein können.

Sonographie (Ultraschalluntersuchung)

Die Ultraschalluntersuchung ist ein einfach durchzuführendes und ungefährliches Verfahren zur Untersuchung der Brust, das ohne Bedenken auch bei jungen Frauen einsetzbar ist. Mehrere Studien ergaben, dass insbesondere bei Anwendung hochauflösender Ultraschallsonden, mit einer Frequenz von mindestens 7,5 MHz, idealerweise mit einer Frequenz bis zu 15 MHz, auch sehr kleine, nicht tastbare Karzinome mit einer Größe von weniger als einem Zentimeter nachgewiesen werden können. Vor allem bei dichtem Brustdrüsengewebe ist die Empfindlichkeit der Mammographie reduziert (teilweise sogar unter 50 Prozent bei extrem dichtem Drüsengewebe). Der Ultraschall erreicht bei diesen Frauen eine Empfindlichkeit von über 75 Prozent. Auch bei jungen Patienten ist der Ultraschall der Mammographie überlegen. Dennoch gibt es einzelne Veränderungen, wie zum Beispiel Mikroverkalkungen, die ein Zeichen von Krebsfrühformen darstellen können, oder lobulär invasive Karzinome, die nicht sicher durch den Ultraschall nachgewiesen werden können. Durch eine Kombination von Mammographie und Ultraschall lässt sich die Entdeckungsrate von Karzinomen erhöhen.

■ Allerdings muss man beachten, dass die Ultraschall-
● untersuchung ein sehr untersucherabhängiges Verfahren darstellt und nur von einem erfahrenen spezialisierten Untersucher durchgeführt werden sollte. Auch ähneln die Tumoren bei jungen Frauen, aufgrund ihrer häufig sehr schnellen Wachstumsgeschwindigkeit und daher häufig glatt erscheinenden Begrenzung, gutartigen Tumoren und werden von unerfahrenen Untersuchern häufig mit Fibroadenomen (gutartigen Geschwülsten) verwechselt.

Bei der Untersuchung einer Hochrisikopatientin muss die erhöhte Karzinomwahrscheinlichkeit in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Daher ist eine Erhebung der Familienanamnese unabdingbar und auch die Möglichkeit eines Karzinoms bei einer sehr jungen Patientin zu bedenken, gerade wenn es zu einem schnellen Wachstum eines Knotens oder eines

neu aufgetretenen Befundes während oder nach einer Schwangerschaft gekommen ist.

Anders als zum Beispiel in der Mammographie, bei der eine nachträgliche Analyse des Vorbefundes beim Auftreten von Intervallkarzinomen möglich ist, kann eine nachträgliche Qualitätskontrolle des Untersuchers in der Sonographie nicht durchgeführt werden.

Während die Halbjahressonographie bei Hochrisikopatientinnen mit nachgewiesener *BRCA1/2*-Mutation von großer Bedeutung zur Vermeidung von fortgeschrittenen Intervallkarzinomen ist, liegt die Entdeckungsrate von Primärtumoren in der Halbjahressonographie bei Risikopatientinnen ohne nachgewiesene Mutation in einem der Hochrisikogene bei unter 0,05 Prozent der durchgeführten Untersuchungen. Eine Fortführung der routinemäßigen Halbjahressonographie in dieser



Patientengruppe ist daher nicht sinnvoll. In der jährlichen Untersuchung dient die Sonographie besonders als „second look“ (engl. zweiter Blick) Untersuchung, die noch einmal in der MRT auffällige Befunde beurteilt und in Kombination bewertet. In vielen Fällen ist dann eine bioptische Abklärung mittels Ultraschall möglich, so dass man eine Wiederholung der Kontrastmittelgabe in der MRT vermeiden kann.

Bei eher gutartigen Befunden kann gegebenenfalls eine kurzfristige Kontrolle nach drei bis sechs Monaten durchgeführt werden.

Mammographie

Die Mammographie ist bisher das einzige Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung, für das in randomisierten Studien eine eindeutige Senkung der Sterblichkeitsrate (Mortalität) nachgewiesen werden konnte. Dies gilt besonders für die Altersgruppe zwischen 50 und 70 Jahren. In der Altersgruppe zwischen 40 und 50 Jahren ist der positive Effekt der Mammographie geringer, aber immer noch deutlich. Dies wird zum einen dadurch erklärt, dass bei jungen Frauen, aufgrund des in der Regel dichteren Drüsengewebes, die mammographische Beurteilung erschwert ist, zum anderen ist das Auftreten eines Mammakarzinoms in der Allgemeinbevölkerung bei jungen Frauen niedriger als bei Frauen über 50 Jahren. Da in Studien gezeigt werden konnte, dass rund 18 Prozent der im Screening entdeckten Karzinome nur in der Mammographie auffällig waren, darunter mehr als 50 Prozent präinvasive Läsionen (Veränderungen im Vorstadium, die häufig nur durch Verkalkungen auffallen), muss die Mammographie auch weiterhin unverzichtbarer Bestandteil des Screeningprogramms bleiben.

Da bei dem familiären Mammakarzinom das Erkrankungsalter deutlich niedriger liegt als bei den spontanen Formen, herrscht prinzipiell Einigkeit darüber, dass für Frauen mit einer genetischen Disposition der Beginn

eines mammographischen Screenings vorverlegt werden sollte. Auch bei gleichzeitiger Durchführung einer MRT und einer Mammasonographie werden manche, insbesondere Mikrokalk-assoziierte Karzinome, nur in der Mammographie entdeckt, die Zahl solcher nur in der Mammographie entdeckten Karzinome ist jedoch insgesamt sehr gering (weniger als fünf Prozent aller entdeckten Primärkarzinome). Die Mammographie sollte daher bei allen Frauen im Früherkennungsprogramm im Alter unter 40 Jahren nur noch in Einzelfällen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Gründe für die Durchführung einer Mammographie auch vor dem 40. Lebensjahr können sein:

- ✘ Nicht-Durchführbarkeit oder eingeschränkte Beurteilbarkeit der MRT
- ✘ Unklare oder verdächtige Befunde in der klinischen Untersuchung, MRT oder Sonographie
- ✘ Kontrollbedürftige mammographische Vorbefunde, insbesondere Mikrokalk
- ✘ Nachsorge bei Mammakarzinom in der Eigenanamnese

Ab dem 40. Lebensjahr sollte die Mammographie zum Beispiel alle ein bis zwei Jahre in Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Drüsenparenchymdichte und den mammographischen Vorbefunden durchgeführt werden. Grundsätzlich ist die Indikation zur Mammographie bei Trägerinnen einer Mutation im *BRCA2*-Gen großzügiger zu stellen als bei Trägerinnen einer Mutation im *BRCA1*-Gen, da die Häufigkeit von Mikrokalk-assoziierten Frühformen von Brustkrebs (in-situ Karzinom, DCIS) bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen häufiger ist als bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen.

Idealerweise sollte die Mammographie erst nach der MRT durchgeführt werden, damit die MRT-Befunde in die Entscheidung zur Durchführung einer Mammographie mit einbezogen werden können.



Da die digitale Mammographie nachweislich eine bessere Beurteilbarkeit vor allem bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe und bei jungen Frauen ermöglicht, sollte diese Technik in der Früherkennung des Mammakarzinoms bei Frauen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko vorrangig eingesetzt werden. Im Einzelfall kann auch eine Untersuchung in nur einer Ebene (MLO) erfolgen.

Eine digitale Tomosynthese kann zur weiteren Abklärung verwendet werden, sollte jedoch nicht als primäres mammographisches Untersuchungsverfahren im Rahmen des Programms eingesetzt werden.

Bei Patientinnen, bei denen keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden kann, hat sich die Kontrastmittel-Mammographie mit jodhaltigem Kontrastmittel wie im CT („contrast-enhanced spectral mammography“, CEM) als ein mögliches Verfahren gezeigt, welches die Detektionsraten der Mammographie deutlich verbessert und zur MRT vergleichbare Ergebnisse erzielen kann. Zum alleinigen Einsatz der CEM in der Hochrisikofrüherkennung gibt es aber noch keine ausreichenden Daten. Sollte es in bestimmten Situationen aber nicht möglich sein, eine MRT der Mamma durchzuführen, da die Patientin zum Beispiel unter Platzangst leidet oder metallische Fremdkörper im Körper trägt, könnte diese Methode in Zukunft eine sinnvolle Alternative zur Mammographie darstellen. Man muss allerdings beachten, dass die Röntgenstrahlendosis bei dieser Methode ein wenig höher als bei einer normalen Mammographie ist. Daher muss man gerade bei jungen Patienten aufgrund der höheren Strahlensensitivität besonders bei *BRCA*-Mutationsträgern vorsichtig sein und die Indikation streng stellen. Dennoch könnten einige Hochrisikopatientinnen von der Zusatzinformation durch das Kontrastmittel profitieren. Die Anwendbarkeit der Kontrastmittelmammographie sollte allerdings in prospektiven randomisierten Studien im Rahmen des Konsortiums eingesetzt und weiter evaluiert werden.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die dynamische Magnetresonanztomographie (MRT) nach intravenöser Kontrastmittelgabe ist nach den Auswertungen im Konsortium und nach international publizierten Ergebnissen mit Abstand das wichtigste Verfahren zur Krebserkennung bei Hochrisikopatientinnen.

Über 90 Prozent aller im Programm erkannter Karzinome sind in der MRT erkennbar, 30 Prozent wurden nur durch die MRT entdeckt und konnten in der Mammographie und Sonographie nicht entdeckt werden.

Problematisch an diesem Verfahren ist jedoch, dass insbesondere bei jungen Frauen auch das normale Drüsengewebe eine kräftige Kontrastmittelanreicherung aufweisen kann, welche die Erkennung von kleinen Mammakarzinomen erschweren kann oder zusätzliche Befunde auffällig erscheinen lässt, die sich in der weiteren Abklärung als gutartig herausstellen.

Auch sollte darauf geachtet werden, dass schnelle Sequenzen mit einer hohen Ortsauflösung eingesetzt werden. Daher wurde die Qualitätsanforderung an die MRT im intensivierten Früherkennungsprogramm noch einmal verschärft. Durch die regelmäßige Anwendung im Verlauf ist zu erwarten, dass insbesondere die Spezifität der MRT verbessert werden kann.

Ein Einsatz der MRT als primäres Screeningverfahren, also nicht nur zur weiteren Abklärung von bereits durch ein anderes Verfahren nachgewiesenen Läsionen (Veränderungen), setzt jedoch voraus, dass mit der MRT entdeckte Läsionen, die mit keinem anderen Verfahren erfassbar sind, auch mit Hilfe der MRT biopsiert beziehungsweise präoperativ markiert werden können.

Wichtig für die Durchführung von MRT-Untersuchungen bei prämenopausalen Frauen ist die Untersuchung am 7. bis 14. Zyklustag, da bei einer Unter-

suchung zu einem anderen Zykluszeitpunkt auch die Aussagekraft der MRT aufgrund von hormonell bedingter vermehrter Kontrastmittelaufnahme des Drüsengewebes deutlich eingeschränkt wird.

Bei älteren postmenopausalen Frauen sollte vor allem nach dem 65. Lebensjahr oder bei bekannten Nierenvorerkrankungen eine Kontrolle der Nierenwerte vor der Untersuchung durchgeführt werden.

Bewertung von Gadolinium

Die Detektion von malignen Läsionen in der MRT basiert nahezu ausschließlich auf der Detektion von Effekten, die durch die pathologische Verteilung des Kontrastmittels, vor allem bei malignen Befunden, entstehen. Um eine Differenzierung von gut- und bösartigen Befunden möglich zu machen, ist der Einsatz von Kontrastmittel daher bisher unverzichtbar.

Die größten Probleme in den letzten Jahren wurden bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion nach Verwendung linearer Kontrastmittel beobachtet, da hier die Ausscheidung des Kontrastmittels verzögert ist und die chemische Verbindung nicht so stabil ist, so dass freies Gadolinium entsteht. Dieses freie Gadolinium lagert sich unter anderem in der Haut ab und verursacht die sogenannte nephrogene systemische Fibrose (NSF). Jüngere wissenschaftliche Publikationen berichten über Gadolinium Ablagerungen im Gehirn, besonders bei Patienten, die aufgrund von Tumorerkrankungen oder entzündlichen Erkrankungen wie der MS wiederholt Kontrastmittel erhalten haben.

Nach aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand hat die Ablagerung keinen sicher nachgewiesenen Krankheitswert. Viele Forschergruppen arbeiten aktuell daran, deutlich mehr Informationen zu den Auswirkungen zu gewinnen.

Fazit

Ein Früherkennungsprogramm sollte die betroffenen Frauen so wenig wie möglich belasten. Die verschiedenen Untersuchungen sollten mindestens im selben Zyklus und in enger räumlicher Nähe durchgeführt werden. Auffällige Befunde bei der klinischen Untersuchung oder in einem der bildgebenden Verfahren müssen mit den Ergebnissen der anderen Untersuchungsverfahren gemeinsam beurteilt und in Beziehung gesetzt werden. Nur so kann erreicht werden, dass die betroffenen Frauen nicht durch falsch-positive („Falscher Alarm“) Befunde verunsichert werden.

Wenn die einzelnen Untersuchungsverfahren an unterschiedlichen Orten durchgeführt werden, kann dies unter Umständen problematisch sein und zu unnötiger Verunsicherung der Frauen führen. Auch kann durch die Korrelation ein, in einem Verfahren vermeintlich bösartiger Befund relativiert werden. Die erforderliche Abklärung eines Befundes sollte, wenn möglich, immer durch eine wenig invasive Stanzbiopsie, sonographisch, mammographisch oder durch MRT gesteuert, erfolgen. Unverzichtbar sind entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen und eine sorgfältige wissenschaftliche Begleitung

des Programms, um dieses bei neuen Erkenntnissen gegebenenfalls entsprechend anzupassen. Aus den Erfahrungen mit dem Mammographiescreening ist bekannt, wie wichtig Qualitätssicherungsmaßnahmen für das Gelingen eines Früherkennungsprogramms sind. Hierzu gehören ausreichende Standards für die Untersuchungsgeräte ebenso wie für die Ausbildung des medizinischen Personals. Daher sollte ein solches Konzept zunächst wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben, in denen die erforderliche multidisziplinäre Betreuung durch Gynäkologen, Psychologen, Humangenetiker, Pathologen und Radiologen ausreichend gewährleistet ist.

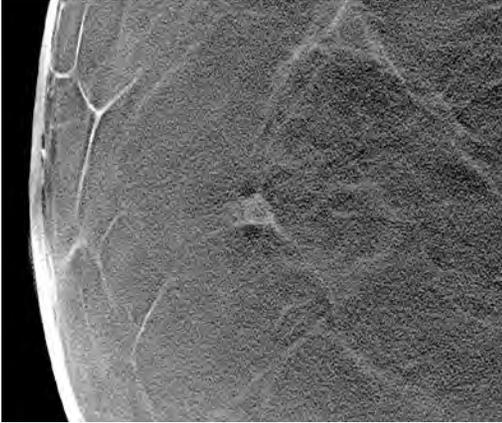
Das hier vorgestellte Früherkennungskonzept ist ohne weiteres auch auf andere spezielle Hochrisikogruppen übertragbar. Hierzu gehören zum Beispiel Patientinnen nach Strahlentherapie bei Morbus Hodgkin (bösartiger Tumor des Lymphsystems) im Kindes- beziehungsweise frühen Erwachsenenalter, bei denen das Risiko, bereits vor dem 40. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken, ebenfalls deutlich erhöht ist.

Auch wenn bisher keine Hinweise auf Schädigungen von Patienten bekannt sind, hat die europäische Aufsichtsbehörde EMA das Ruhen der Zulassung aller intravenöser linearer gadoliniumhaltiger Kontrastmitteln mit Ausnahme der Wirkstoffe Gadoxetsäure und Gadobensäure, die besondere Eigenschaften für die Leberbildgebung haben, empfohlen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat diese Empfehlung umgesetzt, es

werden nur noch sogenannte makrozyklische Kontrastmittel eingesetzt, bei denen bei üblicher regelmäßiger Anwendung keine Ablagerungen nachgewiesen wurden.

Auch die früher übliche doppelte Dosierung des Kontrastmittels ist lange verlassen worden. Die Forderung nach sorgfältiger Abwägung, ob sich durch das zusätzliche Kontrastmittel zusätzliche wichtige Informationen gewinnen lassen, wird durch wiederholte Auswertung der Daten des Risikoprogramms in regelmäßigen Ab-



Kleiner Knoten in der Brust, entdeckt im Rahmen einer Tomosynthese (digitale 3D-Mammographie).

ständen überprüft und gegebenenfalls angepasst. Individuelle Risikofaktoren werden bei jeder MRT-Untersuchung im Rahmen des Risikoprogramms berücksichtigt. Alle verwendeten Kontrastmittel sind zugelassen.

Das gemeinsame Ziel für alle Radiologen in Deutschland ist es, die höchstmögliche diagnostische Qualität mit der größtmöglichen Sicherheit für die Patienten zu verbinden.

Neue Techniken

Immer wieder taucht die Frage nach neuen Untersuchungstechniken auf. Hier muss man generell darauf hinweisen, dass es bisher keine gesicherten Untersuchungen zu dem wirklichen Nutzen dieser Methoden gibt. Es ist zwar bekannt, dass mit der Positronenemissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) zufällig entdeckte Läsionen häufig sehr frühe Stadien des Brustkrebses darstellen, aber die Untersuchung hat eine sehr viel höhere Strahlenbelastung als zum Beispiel die Mammographie zur Folge. Der Nutzen dieser potenziell Krebs-bewirkenden Strahlung ist noch nicht bewiesen. Auch ist eine etwas höhere Strahlenempfindlichkeit bei nachgewiesenen *BRCA*-Mutationen bekannt. Zudem ist das Gewebe bei jüngeren Patienten insgesamt noch deutlich strahlenempfindlicher, so dass man von dieser Methode als Screening-Methode vorerst Abstand nehmen sollte. Als Staging-Methode und Verlaufskontrolle gewinnt das PET/CT allerdings zunehmend an Bedeutung. 

Autoren

PD Dr. med. Eva Maria Fallenberg
Bereichsleitung diagnostische und interventionelle Senologie, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Universität München



Prof. Dr. med. Ulrich Bick
Sprecher der Radiologen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Stellvertretender Leiter des Instituts für Radiologie, Leiter Mammadiagnostik, Charité – Universitätsmedizin Berlin





4

*Bin ich etwa
selbst betroffen?*

Informationen zur Beratung und Genanalyse

Nachdem Sie sich mit der Fragestellung auseinandergesetzt haben, ob Sie vielleicht aus einer Krebsfamilie stammen könnten, stellt sich Ihnen vielleicht inzwischen die Frage: „Bin ich womöglich selbst betroffen?“ Oder Sie wissen bereits, dass Sie selbst Träger(in) einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation sind, und überlegen nun, ob Sie diese familiäre Belastung an Ihre Kinder weitergegeben haben. Ist es überhaupt möglich und gestattet, sein minderjähriges Kind auf ein erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs genetisch testen zu lassen?

Dieser Beitrag soll Ihnen Antworten beziehungsweise Informationen dazu geben, wie und wo Sie diese Fragen klären können.

Beratung in der Tumorrisikosprechstunde

Um zu erfahren, ob Sie tatsächlich ein erhöhtes Risiko tragen, an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken, sollten Sie sich an eines der spezialisierten Zentren im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs wenden, die es bundesweit gibt. Dort werden Sie ausführlich beraten. Die Anschriften der einzelnen Zentren sowie Telefonnummern für eine Terminvereinbarung finden Sie im Anhang dieses Ratgebers.

Bei diesen Zentren handelt es sich um die, in der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms erwähnten, spezialisierten und interdisziplinär ausgerichteten klinischen Einheiten. Hier arbeiten Humangenetiker, Gynäkologen und Radiologen eng zusammen. Laut S3-Leitlinie setzt der Gentest umfassende Beratungs-

gespräche in eben einer solchen klinischen Einheit voraus. Einige Brustzentren oder auch onkologische beziehungsweise gynäkologische Praxen überweisen ihre Patienten zur Durchführung des Gentests aber auch an eine humangenetische Praxis oder lassen den Test durch ein humangenetisches Institut durchführen. Immer wieder gibt es Fälle, in denen den Patienten das Testergebnis anschließend nicht ausreichend erläutert wird. Dies betrifft insbesondere die individuelle Beratung über mögliche präventive Maßnahmen und deren Vor- und Nachteile.

Angesichts der besonderen und komplexen Anforderungen, welche an die Ratsuchenden und Betroffenen in den verschiedenen Entscheidungssituationen gestellt werden, kommt der Betreuung durch erfahrene Experten eine besondere Bedeutung zu. Die nachhaltigsten Erfahrungen auf dem Gebiet des familiären Brust- und Eierstockkrebses sind in den darauf spezialisierten Zen-

Für die Beratung werden einige Informationen zu Ihrer Familienvorgeschichte benötigt, wie zum Beispiel:

- ✎ welche Ihrer Verwandten an Krebs erkrankt sind oder waren,
- ✎ an welcher Art von Krebs Ihre Verwandten erkrankt sind oder waren,
- ✎ wie alt Ihre Verwandten zum Zeitpunkt der Diagnose waren,
- ✎ ob, und falls ja, in welchem Lebensalter Ihre Verwandten verstorben sind.

tren des Konsortiums gesammelt worden. Auf dieser Basis werden dort spezielle Früherkennungsprogramme, Studien und vorbeugende Maßnahmen nach individueller Beratung angeboten.

Die Zentren unterstützen Sie bei der Einholung der Befunde auch von vor längerer Zeit verstorbenen Familienangehörigen. Hierfür werden Angaben zu den Ärzten oder Krankenhäusern, bei denen Befundunterlagen angefordert werden können, benötigt und zur Befund Anforderung schließlich auch die Namen der Betroffenen sowie deren Geburtsdatum. Bei lebenden Personen bedarf es zusätzlich einer Erklärung über die Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht. Die Zentren können entsprechende Vordrucke zur Verfügung stellen.

Wenn Sie eine Beratung in der Tumorrisikosprechstunde in Anspruch nehmen wollen, werden folgende Informationen benötigt:

Von allen an Krebs erkrankten Familienangehörigen¹:

- ✎ Geburtsdatum, Erkrankungsalter, gegebenenfalls Sterbedatum
- ✎ betroffenes Organ, histologischer Befund und Therapie der Krebserkrankung oder das behandelnde Krankenhaus
- ✎ ggf. Ergebnis einer genetischen Untersuchung

¹ nach Einholung des Einverständnisses der Angehörigen (Schweigepflichtentbindung)

Von allen gesunden Familienmitgliedern:

- ✎ Alter
- ✎ ggf. Ergebnis einer genetischen Untersuchung

Benötigte Informationen zur Ermittlung des persönlichen Risikoprofils

Mit diesen Informationen kann abgeschätzt werden, ob Sie ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. Bei einem erhöhten Risiko wird Ihnen eine weitergehende Beratung angeboten, die auch eine molekulargenetische Untersuchung (Genanalyse) der *BRCA1*- und *BRCA2*-Gene einschließen kann.

Voraussetzung für die molekulargenetische Untersuchung (Genanalyse)

Laut S3-Leitlinie setzt die Genanalyse umfassende Beratungsgespräche in einem der interdisziplinären Zentren voraus. Eine multidisziplinäre Beratung und genetische Testung soll dort dann angeboten werden, wenn bestimmte Einschlusskriterien erfüllt sind (siehe Seite 15).

Eine humangenetische, gynäkologische und gegebenenfalls eine psychologische Beratung gehen der Blutabnahme zur molekulargenetischen Untersuchung grundsätzlich voraus. In der humangenetischen Beratung wird über die Erstellung des Familienstammbaums und Anwendung von Risikoberechnungsprogrammen das persönliche Risikoprofil berechnet. Mit der Erstellung des Stammbaums erfolgt zugleich die Ermittlung des/der sogenannten Indexpatienten/-in.

Die molekulargenetische Untersuchung setzt die informierte Entscheidung des Untersuchten voraus, die im Rahmen der Beratung vor der Genanalyse erzielt wird. Sie ist in Form einer Einverständniserklärung entsprechend des Gendiagnostikgesetzes dokumentiert.

Etwa die Hälfte der Ratsuchenden können bereits im Erstgespräch beruhigt werden. Wenn anhand der Stammbaum-Analyse zu sehen ist, dass es sich nur um eine zufällige Häufung von Krebsfällen in der Familie handelt, werden sie in die reguläre Krebs-Früherkennung entlassen. Wenn sich jedoch der Verdacht erhärtet, dass in der Familie eine Gen-Veränderung vererbt wird,



dann erfolgen weitere Beratungen und medizinische Untersuchungen.

In der gynäkologischen Beratung werden Vorsorge- und Früherkennungsmöglichkeiten wie die Teilnahme am intensivierten Früherkennungsprogramm oder die eigene Lebensführung besprochen. Die Möglichkeit prophylaktischer Operationen der Brust oder der Eierstöcke oder eine antihormonelle Therapie werden in Abhängigkeit vom individuellen Risiko diskutiert. Auf Wunsch bietet die psychologische Beratung Unterstützung im Hinblick auf Ängste im Zusammenhang mit dem Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation in der Familie an. Da die Betroffenen oder Ratsuchenden durch ihre Familiengeschichte oder auch die eigene Erkrankung im hohen Maße belastet sind, werden außerdem bei Bedarf individuelle Bewältigungsstrategien erarbeitet.

Wichtig ist, dass die Beratung nicht-direktiv ist, das heißt, die Ratsuchenden erhalten alle Informationen zur Hand, die ihnen eine eigenständige Entscheidung für oder gegen den Gentest ermöglichen sollen. Daher sollte auch eine angemessene Bedenkzeit von mindestens vier Wochen nach den ersten Beratungen gewährleistet sein. Ein Gentest wird nicht durchgeführt, wenn der/die Betroffene diesen nicht wünscht oder eine Kontraindikation (zum Beispiel akute Belastungssituation oder unbewältigte Konflikte) besteht.

Durchführung der Genanalyse

Der molekulargenetische Test auf *BRCA*-Mutationen wird aus einer Blutprobe aus einer Armvene durchgeführt. Er erfordert keine Entnahme von Gewebeproben aus Brust oder Eierstöcken. Die DNA für die Suche nach Mutationen in den *BRCA*-Genen wird dabei aus weißen

Blutzellen gewonnen. Sie dauert unterscheidlich lang. Die Genanalyse sollte möglichst zunächst bei einem/r Betroffenen, dem sogenannten Indexpatienten durchgeführt werden. Da es keinen Anhaltspunkt für den genauen Ort der Veränderung auf den Genen gibt, dauert diese Untersuchung länger.

„Seit geraumer Zeit bieten die Zentren in bestimmten Fällen eine schnellere Gentestung („fast-track“ Genanalyse) an, um die Zeit während einer „neoadjuvanten“ Chemotherapie, also einer Chemotherapie vor der Operation, zu nutzen. So kann gegebenenfalls nach Ab-

schluss 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.

Die Beratung und Genuntersuchung erfolgt entsprechend der Richtlinie zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer. Sie sieht grundsätzlich eine Beratung vor der Genanalyse und zur Ergebnismitteilung vor. Die Beratung erfolgt freilassend, das gesetzlich verankerte Recht auf Nichtwissen wird respektiert und es wird eine angemessene Bedenkzeit vor einer Genanalyse eingeräumt. Ratsuchende erhalten alle Informationen, damit sie sich für oder gegen eine Genanalyse entscheiden können.

Zusätzlich entscheiden Ratsuchende, ob die entnommene Blutprobe nach abgeschlossener Analytik verworfen werden soll oder für eine Frist beziehungsweise auf Dauer aufbewahrt und für weitere Untersuchungen im Rahmen von Forschungsprojekten genutzt werden kann. So wäre zum Beispiel denkbar, dass ein(e) Indexpatient(in) vom Recht auf Nichtwissen Gebrauch macht und auf die Mitteilung des Testergebnisses verzichtet, zugleich bei dem Zentrum, welches die Ergebnisse und Blutprobe aufbewahrt, eine Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht gegenüber den Angehörigen abgibt. So können diese zu einem von ihnen gewählten Zeitpunkt bei Bedarf darauf zurückgreifen, um ihre eigene Situation zu klären.

Je nach Risikokalkulation werden bereits betroffene Personen und deren Angehörige in spezielle Nachsorge-/Vorsorgeprogramme eingebunden und über weitere therapeutische Optionen informiert. Familien, in denen vermehrt Brust- und/oder Eierstockkrebs aufgetreten ist,

BRCA-Gentest nicht über das Internet!

Seit einigen Jahren bieten verschiedene Firmen per Internet jedem Interessierten gegen die Zahlung eines überschaubaren Betrages und die Einsendung einer Speichelprobe eine generelle DNA-Untersuchung an. Im Hinblick auf eine mögliche Veranlagung zu familiärem Brust- und Eierstockkrebs sollte man hierauf aus zweierlei Gründen verzichten: Zum einen bewegen sich Deutsche Kunden solcher, in der Regel außerhalb Deutschlands ansässiger, Anbieter in einer rechtlichen Grauzone, denn laut Gendiagnostikgesetz (GenDG) dürfen Genuntersuchungen in Deutschland nur zu medizinischen Zwecken in Auftrag gegeben werden und nicht aus Lifestyle-Gründen. Zum anderen – und das ist der gewichtigere Grund – decken diese Tests lediglich die vier häufigsten BRCA-Mutationsvarianten ab.

Das heißt, ein bezüglich des Risikos für erblichen Brust- und Eierstockkrebs negatives Ergebnis eines solchen Tests beinhaltet letztendlich nur eine halbe Wahrheit und kann daher nicht zur Entlastung einer Risikofamilie führen.

die aber nicht einer pathologischen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation zugeordnet werden können, erhalten ebenfalls Empfehlungen für eine angemessene Nach- beziehungsweise Vorsorge. Die Vorsorgeempfehlungen werden bei der Zweitberatung zur Ergebnismitteilung den Untersuchungsergebnissen entsprechend angepasst.

Recht auf Nichtwissen

Die endgültige Entscheidung, ob und wann das Testergebnis entgegengenommen wird, liegt immer bei der getesteten Person. Gut zu wissen ist, dass es keine Pflicht gibt, das Testergebnis entgegenzunehmen, selbst wenn die Genanalyse bereits veranlasst oder die Blutprobe sogar schon analysiert wurde („Recht auf Nichtwissen“).

Erst wenn eine krankheitsursächliche Genveränderung identifiziert wurde, kann Angehörigen eine Anlageträgeruntersuchung (sogenannter prädiktiver Gentest) angeboten werden. Hierdurch können die Familienmitglieder identifiziert werden, die die genetische Veranlagung ebenfalls tragen beziehungsweise nicht geerbt haben. Anlageträger können dann vor Eintritt einer Krebserkrankung in das intensiviertere Früherkennungsprogramm aufgenommen werden. Angehörige,

bei denen die aus der Familie bekannte Genveränderung ausgeschlossen wurde, tragen kein erhöhtes Krebsrisiko und können in die Regelvorsorge entlassen werden.

Bei einem Teil der Familien lässt sich die krankheitsursächliche Genveränderung nicht aufdecken. In diesen Fällen ist eine molekulargenetische Anlageträgeruntersuchung bei Angehörigen nicht möglich (siehe Seite 25). Die speziellen Früherkennungsempfehlungen entsprechen dann der rein rechnerischen Hochrisikosituation und gelten für betroffene Frauen und deren weibliche Angehörige ersten Grades (zum Beispiel Geschwister und Kinder).

Keine *BRCA*-Gentestung bei Minderjährigen

Der Respekt vor dem Recht auf Nichtwissen und der künftigen Entscheidungsautonomie des Kindes beziehungsweise des Jugendlichen hinsichtlich der Inanspruchnahme von genetischen Untersuchungen gebietet den Verzicht auf eine prädiktive Testung Minderjähriger hinsichtlich einer *BRCA1/2*-Mutation, auch bei einem entgegenstehenden, dringenden Wunsch der Eltern, zumal sich selbst aus dem Wissen um eine ererbte Veranlagung vor dem Erreichen der Volljährigkeit keine therapeutischen Konsequenzen ergeben. ⚠

Autorin

Anne Mönnich

Redakteurin Mamma *Mia!* Das

Brustkrebsmagazin

Another E-Motion – Coaching for
Health & Life

E-Mail: info@another-e-motion.de

www.another-e-motion.de |

www.triple-l-coaching.de



Kostenübernahme bei familiärer Belastung – Was ist zu beachten?

In den vergangenen Jahren ist das Thema familiärer Brust- und Eierstockkrebs immer mehr in den Fokus gerückt. Viele Frauen (und auch Männer) fragen sich, ob in ihrer Familie vielleicht eine Genmutation vorliegt. Darauf deuten gehäufte Krebserkrankungen bei direkten Verwandten hin. Dabei kommt der Frage nach dem persönlichen Erkrankungsrisiko, der persönlichen genetischen Belastung eine besondere Bedeutung zu. Betroffene würden in diesem Fall gerne eine Beratung, eventuell einen Gentest und gegebenenfalls eine inten-

sivierte Früherkennung in Anspruch nehmen. Vielleicht kommt auch eine vorsorgliche Operation in Frage. Doch dies ist mit Kosten verbunden. Da kommen viele Fragen auf: Übernimmt meine Krankenkasse die anfallenden Kosten? Was muss ich dabei beachten? Wo kann ich Leistungen beantragen?

Dies möchten wir in einem Interview mit Herrn Dr. Hubert Schindler klären. Zunächst noch Einiges zur Klärung des Sachverhaltes:



I Früherkennung für Risikopatienten

Für Frauen aus Risikofamilien ist die gesetzliche Brustkrebsfrüherkennung nicht ausgerichtet und deshalb unzureichend: Diese regelmäßigen Untersuchungen kommen für Menschen mit erhöhtem Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, zu spät. So wird die Mammographie beispielsweise erst ab einem Alter von 50 Jahren empfohlen, ab 30 wird die Brust lediglich vom Frauenarzt abgetastet. Frauen mit einer bestätigten familiären Belastung wird daher ein regelmäßiges Früherkennungsprogramm angeboten, das mit dem 25. Lebensjahr beginnt und neben der Tastuntersuchung auch Ultraschall, Mammographie und Magnetresonanztomographie (MRT) umfasst.

Dieses Früherkennungsprogramm hat wesentlich dazu beigetragen, dass gerade bei Frauen mit bestätigter Mutation, Brustkrebs im Frühstadium erkannt wird und eine große Chance auf Heilung besteht.

Mamma Mia!: Um an einem Programm zur „intensivierten Früherkennung“ teilzunehmen, ist es unumgänglich, sich im Vorfeld bezüglich einer familiären Veranlagung beraten zu lassen und gegebenenfalls einen Gentest durchführen zu lassen. Wann werden die Kosten dafür von der Krankenkasse oder Versicherung übernommen und was gibt es dabei zu beachten?

Dr. Hubert Schindler: Hier gibt es zwei unterschiedliche Wege zum Ziel.

1. Die Krankenkasse übernimmt die Kosten, sofern sie einen Versorgungsvertrag mit einem Zentrum für Brust- und Eierstockkrebs abgeschlossen hat. Dann können die Früherkennung und der gegebenenfalls angezeigte Gentest kostenfrei in Anspruch genommen werden. Solche Verträge bestehen allein mit Zentren, die dem Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs angeschlossen sind (weite-

re Informationen zum Deutschen Konsortium finden Sie auf Seite 35). Die Teilnahme an der intensivierten Früherkennung ist freiwillig.

2. Sofern die Krankenkasse keinen solchen Versorgungsvertrag abgeschlossen hat, besteht die Möglichkeit, bei der Kasse einen Antrag auf Einzelfallentscheidung zu stellen.

Beide aufgezeigten Wege treffen sowohl für Versicherte bei einer gesetzlichen Krankenkasse als auch für Mitglieder einer Privaten Krankenversicherung zu.

Ob die Krankenkasse oder die Krankenversicherung einen solchen Versorgungsvertrag abgeschlossen hat, ist zumeist über deren Call-Center in Erfahrung zu bringen. Im positiven Fall kann man sich dann direkt an das nächstgelegene Zentrum für Brust- und Eierstockkrebs wenden, um Näheres zu erfahren.

Mamma Mia!: Wie finden Betroffene das nächste Zentrum für Brust- und Eierstockkrebs?

Dr. Hubert Schindler: Die Standorte der 19 Zentren für Brust- und Eierstockkrebs sind aus der Übersicht auf Seite 151 zu ersehen. Das Deutsche Konsortium hat auch eine eigene Homepage mit den Ortsangaben und weiteren Informationen: www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de

II Prophylaktische Operationen

Für einige Frauen mit familiärer Belastung ist die intensivste Früherkennung nicht das ideale Angebot. Sie entscheiden sich gegebenenfalls für eine prophylaktische (vorsorgliche) Operation (mehr dazu auf Seite 77). Die Entscheidung, die Eierstöcke und Eileiter und/oder das Brustdrüsengewebe entfernen zu lassen, treffen Betroffene meist ganz individuell und wohlüberlegt. Nicht für jeden ist dies der richtige Schritt. Wenn aber



beispielsweise die intensivierete Früherkennung nicht als ausreichend oder die regelmäßigen Untersuchungen als zu belastend empfunden werden, dann ist in manchem Fall die prophylaktische Operation eine zu präferierende Entscheidung.

Mamma Mia!: Wann übernimmt die Krankenkasse die Kosten für eine prophylaktische Operation? Gibt es hier Besonderheiten bei privat Versicherten?

Dr. Hubert Schindler: Sofern die Krankenkasse oder die Krankenversicherung einen Versorgungsvertrag mit dem in Anspruch genommenen, Zentrum für Brust- und Eierstockkrebs geschlossen hat, folgt sie grundsätzlich der vom Zentrum gegebenen Empfehlung. Allerdings ist ein Kostenübernahmeantrag bei der Kasse zu stellen. Es ist nachdrücklich zu empfehlen, diese Genehmigung abzuwarten und erst dann den Termin für die Operation zu vereinbaren.

Bei Privatversicherten ist es notwendig, auch noch bei der zuständigen Beihilfe die Kostenübernahmege-
nehmigung abzuwarten, bevor der Operationstermin vereinbart wird.

Mamma Mia!: Es kommt immer wieder vor, dass Anträge für vorsorgliche Operationen von der Krankenkasse erst mal abgelehnt werden. Was können Betroffene in diesem Fall tun? Kann Widerspruch eingelegt werden und wenn ja, wie?

Dr. Hubert Schindler: Erfolgt eine Ablehnung der Kostenübernahme kann Widerspruch gegen diesen Bescheid eingelegt werden. Wichtig ist, dass dieser fristgerecht erfolgt. Auf dem Ablehnungsbescheid ist klar vermerkt, mit welcher Frist Widerspruch eingelegt werden kann. Wer an weiteren Informationen interessiert ist, findet diese beim BRCA-Netzwerk in Bonn (Kontaktinformationen siehe Seite 155). 

Autor

Dr. Hubert Schindler

Selbständiger Berater für Projekte zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung, S.M.S. Consulting, Frankfurt





Möglichkeiten der Brustrekonstruktion

Eine Entscheidungshilfe 2. aktualisierte Auflage

Im Ratgeber „Brustrekonstruktion“ werden die gängigsten Methoden der Brustrekonstruktion anhand zahlreicher Grafiken detailliert erklärt.

Der Ratgeber kann zum Preis von € 8,90 zzgl. Versandkosten unter folgender Adresse bestellt werden:

Leserservice Mamma *Mia!*
Postfach 13 63
82034 Deisenhofen
Tel.: +49 89 85853-572
Fax: +49 89 85853-62572
E-Mail: aboservice@mammamia-online.de



Weitere Informationen finden Sie unter
www.mammamia-online.de



5

*Welche Optionen habe ich
als Risikopatient(in)?*

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 intensivierte 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 Brustkrebskrankung 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 Brustkrebskrankungen 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).

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- κ B Ligand“). Eine Hemmung des RANK/RANKL Systems hat bei Brustzellen von *BRCA1*-Mutationsträgerinnen zu einer Reduktion der Krebsentstehung geführt. Ein

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



Risikominimierung

Vorsorgliche Maßnahmen bei familiärem Eierstockkrebsrisiko

Der familiäre Eierstockkrebs

Im Verhältnis zur Anzahl der Frauen, die jährlich neu an Brustkrebs erkranken, stellt die Zahl der Eierstockkrebs-Neuerkrankungen eine kleinere Gruppe dar. Im Falle einer familiären Belastung gestaltet sich die Relation jedoch ganz anders. Denn das persönliche Risiko einer Mutationsträgerin, an Eierstockkrebs zu erkranken, ist im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung wesentlich erhöht, insbesondere bei einer vorliegenden *BRCA1*-Mutation. Mamma Mia! sprach hierüber mit Professor Andreas du Bois.

Mamma Mia!: Herr Professor du Bois, Sie sind als Experte für Eierstockkrebs bekannt. Was ist für Sie bei den familiär bedingten Erkrankungen wichtig?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Früher dachten wir, dass maximal 10 Prozent aller Eierstockkrebs-Erkrankungen (Ovarialkarzinome) durch genetische Veränderungen bedingt sind. Heute wissen wir, dank einer von unserer Studiengruppe in Kooperation mit dem Konsortium durchgeführten Untersuchung, dass dieser Anteil deutlich höher liegt und fast 30 Prozent der Eierstockkrebs-Erkrankungen eine heute schon nachweisbare genetische Ursache haben. Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass wir in Folge mit den Krankenkassen eine Ausweitung der Berechtigung für Beratung und Testung verhandeln konnten – dies haben wir natürlich auch in unserer Klinik hier in Essen in der Beratungsstelle für familiären Brust- und Eierstockkrebs umgesetzt. Des Weiteren haben wir zusammen mit dem Konsortium

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs eine Ausweitung der Versorgung mit einem Modell qualitätsgesicherter wohnortsnaher Beratung geschaffen. Damit haben Ratsuchende und Betroffene (nicht nur) im Ruhrgebiet die Möglichkeiten einer Anlaufstelle für Beratung und Gentestung. Letzteres nicht nur für *BRCA1* und *BRCA2*, sondern auch für andere identifizierte „Risikogene“ (zum Beispiel *RAD51C*).

Mamma Mia!: Was heißt Ausweitung konkret?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Das Vorhandensein eines einzigen Erkrankungsfalls in der Familie reicht aus, um eine Beratung mit allen Konsequenzen, wie zum Beispiel Gentestung und Präventionsmaßnahmen auszulösen. Auch Familien ohne mehrere Krebsfälle, aber einem Ovarialkarzinom, können somit teilnehmen. Es wird geschätzt, dass bei konsequenter Umsetzung dieser Beratung, Testung und Prophylaxe theoretisch bis zu einem Fünftel aller Eierstockkrebs-Neuerkrankungen vermieden werden könnten.

Mamma Mia!: Wie hoch ist generell das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Man kann in Deutschland von knapp .000 Ovarialkarzinom-Neudiagnosen pro Jahr ausgehen, das heißt, dass in etwa jede fünfzigste Frau davon betroffen ist.

Mamma Mia!: Erhöht sich dieses Risiko, wenn eine Frau bereits an Brustkrebs erkrankt ist?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Rein statistisch betrachtet kann man von einem erhöhten Risiko ausgehen. Für beide Tumorerkrankungen gelten vergleichbare Risikofaktoren. Dies ist jedoch eine Gesamtbetrachtung, die nicht unbedingt das persönliche Risiko vorhersagen kann.

Mamma Mia!: Und um wie viel erhöht sich dieses Risiko bei einer familiären Veranlagung?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Im Falle einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation liegt das Lebenszeitrisko, an Eierstockkrebs zu erkranken, bei circa 20 bis 50 Prozent. Die Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation haben dabei im Vergleich zu den *BRCA2*-Mutationsträgerinnen das höhere Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Früher dachten wir, dass wie beim Brustkrebs, die betroffenen Patientinnen durch einen frühen Krankheitsbeginn gekennzeichnet sind. Nach unseren neueren Daten lässt sich dies aber nicht bestätigen. Häufig tritt auch der genetisch bedingte Eierstockkrebs erst im Alter von mehr als 60 Jahren auf – so dass auch hier vorbeugende Maßnahmen sinnvoll erscheinen.

Mamma Mia!: Wie kann ich mit dem Risiko eines Eierstockkrebses umgehen, welche Möglichkeiten der Vorsorge oder Früherkennung gibt es?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Die Früherkennungsmaßnahmen beim Ovarialkarzinom sind bei Weitem nicht so effektiv wie die Früherkennungsmaßnahmen bei Brustkrebs. Die sogenannte sekundäre Prävention besteht aktuell aus der frauenärztlichen Untersuchung, vaginaler Ultraschalluntersuchung sowie Bestimmung des Tumormarkers CA 125. Allerdings zeigen all diese Früherkennungsmaßnahmen leider keine zweifelsfrei effektive, beruhigende Vorsorge hinsichtlich eines Ovarialkarzinoms.

Dies wird durch die Auswertung einer großen Studie zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms in den USA

»Die Früherkennungsmaßnahmen beim Ovarialkarzinom sind bei Weitem nicht so effektiv wie die Früherkennungsmaßnahmen bei Brustkrebs.«

bestätigt. In dieser Studie wurde bei über 70.000 Frauen mittels Ultraschall und CA 125-Kontrollen eine Früherkennung durchgeführt. Auch wenn etwas häufiger Tumoren in der Diagnostikgruppe festgestellt wurden, konnte dadurch keine Verringerung der Sterblichkeit nachgewiesen werden. Übersetzt heißt das, die Früherkennung mit den bisher zur Verfügung stehenden Untersuchungstechniken funktioniert nicht. Es bleibt also dabei, dass die primäre Prävention (also die Vorbeugung) die einzige verlässliche Methode ist, das Risiko nachhaltig zu senken. Diese besteht in einer operativen Prophylaxe (Entfernung der Eierstöcke und Eileiter), die nach Beratung und abgeschlossener Familienplanung angeboten werden muss.

Mamma Mia!: Warum werden nicht die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Emissions-Tomographie/ Computertomographie PET/CT oder noch modernere Methoden zur Früherkennung von Eierstockkrebs eingesetzt?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Die MRT-Untersuchung ist leider im Becken nicht sensitiv genug, um frühe Ovarialkarzinome sicher genug zu erkennen. Zum PET/CT liegen in der Früherkennung noch keine Daten vor, die eine Beurteilung zulassen. Erfahrungen bei der Beurteilung des bereits vorhandenen Ovarialkarzinoms, im Rahmen der präoperativen Diagnostik, lassen es nicht als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass uns das PET/CT als Früherkennungsuntersuchung verlässlich helfen kann. Neuere Methoden, wie die Gebärmutterspülung mit nachfolgender molekulargenetischer Analyse oder die Untersuchung von DNA Fragmenten (Genbruchstücken) im Blut sind noch in Erprobung und bisher als rein experimentell zu bezeichnen, das heißt, sie eignen sich noch nicht für die Routine. Vor einer unkritischen Nutzung ist abzuraten, da die Bedeutung vieler Befunde noch nicht abgeschätzt werden kann.



Mamma Mia!: Welche typischen Symptome des Ovarialkarzinoms sollte ich als Frau kennen und beachten? Gibt es typische Warnzeichen oder Frühindikatoren?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Typische Symptome gibt es leider kaum. Was man aufgrund rückblickender Befragungen sagen kann, ist, dass in der Regel über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten vor Diagnosestellung Beschwerden wie zum Beispiel Druckgefühl im Bauch, Völlegefühl oder unregelmäßiger Stuhlgang auftreten. Leider muss man feststellen, dass bei Symptomen auch meist schon ein fortgeschrittenes Stadium vorliegt. Das frühe Ovarialkarzinom macht in der Regel keine Beschwerden.

Mamma Mia!: Wie sicher ist eine regelmäßige Kontrolle des Tumormarkers CA 125?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: CA 125 ist ein guter Marker in der Verlaufskontrolle während der Therapie eines Ovarialkarzinoms. Für die Erstdiagnostik eines Ovarialkarzinoms ist er zu unspezifisch – insbesondere prämenopausal, also vor den Wechseljahren. Der CA 125 kann auch durch Ent-

zündungen, bei Endometriose oder bei Schwangerschaft erhöht sein. Andersherum kann der CA 125 auch bei manchen Ovarialkarzinomen normal, das heißt nicht erhöht sein. Dies gilt auch für andere Tumormarker.

Mamma Mia!: Welche Möglichkeiten zur Minimierung ihres Erkrankungsrisikos hinsichtlich eines Ovarialkarzinoms haben Hochrisikopatientinnen überhaupt? Welche prophylaktischen, das heißt vorbeugenden Maßnahmen gibt es?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Die Einnahme oraler Kontrazeptiva, also der Anti-Baby-Pille über mehrere Jahre hinweg, hat nachweislich einen positiven Effekt hinsichtlich des Ovarialkarzinomrisikos, nicht jedoch in Bezug auf Brustkrebs. Bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen scheinen diese Effekte auch zu bestehen, wenngleich die Datenlage hierzu noch etwas gering ist. Einen ähnlich positiven Effekt haben auch Schwangerschaften.

Die verlässlichste Möglichkeit ist die vorsorgliche beidseitige Entfernung von Eierstöcken und Eileitern nach

Abschluss der Familienplanung. Sie geht neben einer Ovarialkarzinom-Risikosenkung um 90 bis 95 Prozent auch mit einer Mammakarzinom-Risikosenkung um circa 50 Prozent einher, wenn der Eingriff prämenopausal, also vor den Wechseljahren durchgeführt wird. Als Technik wird die sogenannte laparoskopisch durchgeführte prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO) empfohlen. Dabei kann man in der Regel auf einen Bauchschnitt verzichten und den Eingriff mittels einer Bauchspiegelung minimal invasiv durchführen.

Neben der beidseitigen Entfernung der Risikoorgane gehört hierzu eine genaue Inspektion der Bauchhöhle, die Entnahme einer Spülzytologie und Peritoneal-Biopsien, also Gewebeproben, aus allen vier Bereichen (Quadranten) des Bauchfells. Die Verwendung eines Bergebeutels, des sogenannten „Endobags“, bei der Laparoskopie soll weitere Sicherheit schaffen. Der Endobag zur Bergung der Adnexe (Eierstöcke und Eileiter) soll die Verschleppung potentiell maligner, also bösartiger Zellen verhindern.

Eine sorgfältige pathologische Aufarbeitung nach speziellen Verfahrensanweisungen (sogenannte SEE-FIM Methode) zur Entdeckung okkult (verborgener) Eierstock- und Eileiter-Karzinome muss gewährleistet sein.

Da man „nur das sieht, was man zu sehen geübt ist“, empfiehlt es sich dringend, für diese Operation an ein Zentrum zu gehen, das ausreichend Erfahrungen mit der Diagnostik und Therapie von Ovarialkarzinomen hat. Nur so kann im Falle einer Entdeckung von Vorstufen oder Frühformen auch eine optimale Behandlung erfolgen, die letztlich eine deutlich bessere Heilungswahrscheinlichkeit bietet.

Mamma Mia!: Wäre es nicht sinnvoll, sich zugleich die Gebärmutter vorsorglich entfernen zu lassen, da doch die Eileiter bis in sie hineinreichen?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Es gibt keine gesicherte Erkenntnis darüber, dass eine zusätzliche vorsorgliche Uterus-, also Gebärmutter-Entfernung Vorteile bringt. Bei Untersuchungen zur Entdeckung von Vorstufen des Ovarialkarzinoms gab es vielmehr Beobachtungen, die vermuten lassen, dass der distale, also der gebärmutterferne, eierstocknahe Teil des Eileiters eine wichtigere Rolle bei der Tumorbildung hat, als der gebärmutternahe Teil, der gegebenenfalls in der Gebärmutter verbleibt, wenn diese nicht entfernt wird. In der Praxis wird man das mit der ratsuchenden Frau besprechen und eine Gebärmutterentfernung nur dann mitmachen, wenn es zusätzliche Gründe hierfür gibt. Die anschließende Hormontherapie sollte bei dieser Diskussion angesprochen werden, da bei Gebärmuttererhalt eine Kombinationstherapie mit einem Gestagen und einem Östrogen notwendig wird und bei Gebärmutterentfernung lediglich Östrogene gegeben werden können. Die möglichen negativen Effekte einer Kombinationstherapie sind aber per se nicht so stark, dass daraus eine zwingende Indikation zur Gebärmutterentfernung abgelesen werden könnte – zumal diese auch ein zwar überschaubares, aber nicht zu vernachlässigendes Risiko beinhaltet.

Mamma Mia!: Die Entfernung der Eierstöcke geht mit einem Hormonentzug einher. Wie können Frauen gerade vor den Wechseljahren damit umgehen?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Das primäre Ziel der prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie (PBSO) ist nicht der Hormonentzug, das möchte ich noch einmal herausstellen. Es geht vielmehr um die Entfernung der Organe, von denen das wesentliche Risiko für die Krebsentstehung ausgeht, also Eierstöcke und Eileiter. Die damit verbundene Entfernung der Hormonproduktion ist ein Nebeneffekt, ebenso wie die Senkung des Mammakarzinom-Risikos um circa 50 Prozent einen positiven Begleiteffekt darstellt. Die Hormone selbst scheinen nicht unbedingt für das Risiko verantwortlich zu sein, denn Untersuchungen haben ergeben, dass der

risikomindernde Effekt nicht durch eine anschließende gemäßigte Zuführung von Hormonen, zum Beispiel durch Hormonpflaster, Creme oder Tabletten wieder aufgehoben wird. So kann den Frauen mit Wechseljahresbeschwerden bei Bedarf bis etwa zum 50. Lebensjahr, dem Zeitpunkt des regulären Eintritts der Menopause, mit Hormonen geholfen werden, ohne dass dadurch der positive, prophylaktische Effekt aufgehoben wird. (Hinweis: Informationen zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden nach einer Brustkrebserkrankung finden Sie auf Seite 98.)

Eine weitere Option, die auch das Risiko senkt, aber keinen Hormonentzug mit sich bringt, ist die Entfernung der Eileiter. Diese Prophylaxe ist zwar nicht ganz so effektiv wie die Entfernung von Eileiter und Eierstock, kann aber das Risiko auch um etwa die Hälfte senken. Diese Methode würde man dann anwenden, wenn die Entfernung der Eierstöcke nicht zumutbar ist, beziehungsweise erst später erfolgen soll. Aufgrund der schwächeren Risikoabsenkung ist es aber nicht die Prophylaxemaßnahme der ersten Wahl.

Mamma *Mia!*: Ein Medikament der Zukunft und Hoffnung für Mutationsträger sind die sogenannten PARP-Inhibitoren. In welcher Form sind Sie an den aktuellen Studien beteiligt? Wie ist der aktuelle Stand dieser Studien?

Prof. Dr. Dr. Andreas du Bois: Der PARP-Enzymkomplex ist an der Reparatur unseres Erbmateriale, der DNA, beteiligt. Daneben gibt es weitere Reparaturmechanismen, die aber bei *BRCA*-Mutationen, wie sie bei Ovarialkarzinomen häufig auftreten, zumindest teilweise nicht funktionieren. Die betroffenen Zellen sind deshalb besonders auf ein funktionierendes PARP-System angewiesen. Die gezielte Hemmung der PARP-Aktivität kann daher besonders bei genetischem oder epigenetischem (erworbenem) *BRCA*-Defekt der betroffenen Tumorzellen einen Ansatz zur Therapie darstellen. Klinische

Studien wurden bereits publiziert und bestätigen die gute Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom. Unser Zentrum und die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Studiengruppe haben intensiv an den Studien mitgearbeitet, die zur Zulassung der PARP-Inhibitoren in Deutschland und den USA beigetragen haben. Zurzeit liegen Daten für drei Substanzen vor: Olaparib wurde in Europa zur Rezidivtherapie, also zur Behandlung von wieder aufgetretenem Eierstockkrebs, in der Erhaltung nach Ansprechen auf eine Platintherapie zugelassen. In den USA kann Olaparib auch nach mehreren Vortherapien direkt, das heißt ohne vorherige Platintherapie verschrieben werden. Niraparib wurde vornehmlich in Europa entwickelt und bisher in den USA als Therapie bei rezidiviertem (wiederkehrendem) Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf eine Platintherapie zugelassen. Rucaparib wurde bisher hauptsächlich in den USA entwickelt und wurde dort ebenso wie Olaparib als Rezidivtherapie zugelassen; auch diese Substanz wird in Kürze in Europa auf den Markt kommen und das Angebot an Medikamenten gegen den Eierstockkrebs erweitern. Neueste Studien zeigen, dass PARP-Inhibitoren auch bereits in der Primärtherapie einen positiven Effekt bei *BRCA*-Mutationsträgern haben – an einer Zulassungserweiterung muss jetzt gearbeitet werden, damit diese neuen Optionen möglichst bald allen Patientinnen zur Verfügung stehen. 

Autor

Prof. Dr. med. Dr. h.c.

Andreas du Bois

Direktor der Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, Kliniken Essen Mitte, Studienleiter der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Studiengruppe



Die Behandlung familiärer Tumoren

Familiär gehäuft auftretende bösartige Tumoren der Brust (Mammakarzinome) werden bis jetzt in Anlehnung an die allgemeinen Handlungsempfehlungen (zum Beispiel S3-Leitlinien, Empfehlungen der AGO Mamma) für diese Krebserkrankung behandelt. Jedoch bieten gerade Tumoren, die auf der Basis einer bekannten genetischen Veränderung (Mutation) entstanden sind, Perspektiven für einen gezielten Behandlungsansatz. Denn je exakter die Abläufe bekannt sind, die zu einer Krebserkrankung führen, desto spezifischer und damit effizienter und zugleich nebenwirkungsärmer kann die Therapie gestaltet werden.

BRCA1 und BRCA2 – Hüter unserer Erbsubstanz

Die Gene *BRCA1* und *BRCA2* sind für die Reparatur von Fehlern in der Erbinformation (DNA) menschlicher Zellen verantwortlich. Zahlreiche solcher Fehler treten täglich zufällig auf. Ihre Auslöser können aber auch schädigende Umweltfaktoren, Röntgenstrahlung oder Chemotherapeutika sein. Um unsere hochkomplexen genetischen Erbanlagen vor Schäden zu schützen, haben sich schon früh im Verlauf der Entwicklung verschiedene Reparaturmechanismen gebildet. Dazu gehört neben der Erkennung von fehlerhaften Veränderungen an der Erbinformation die Reparatur (zum Beispiel durch *BRCA*-Gene) und die Einleitung des Zellunterganges (Zelltod=Apoptose), sollte eine Reparatur nicht möglich sein.

*Poly(ADP-ribose)-Polymerase

BRCA1 und *BRCA2* sind Gene, auf deren Grundlage Proteine (Eiweiße) hergestellt werden, die für Reparaturwege in der Zelle eine zentrale Rolle spielen. Daher können Trägerinnen und Träger einer Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* aufgrund einer nun gestörten Reparatur und Kontrolle über unsere Erbinformation gehäuft und auch vergleichsweise jung an Krebs erkranken. Genau hier ist jedoch auch eine Achillesferse dieser Tumoren. Diese kann therapeutisch genutzt werden.

Gezielte Therapie gegen Brust- und Eierstockkrebs bei Mutation im *BRCA1*- und *BRCA2*-Gen

Neben dem Reparaturweg über die *BRCA*-Gene verfügt eine menschliche Zelle über alternative, aber zumeist weniger effektive Reparaturmechanismen. Wenn Tumoren aufgrund eines defekten *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gens entstanden sind, dann werden DNA-Schädigungen über diese alternativen Mechanismen repariert. Für den reibungslosen Ablauf eines alternativen DNA-Reparaturmechanismus ist ein Enzym namens PARP* verantwortlich. Wenn dieses medikamentös gehemmt (PARP-Hemmer, PARP-Inhibitor) wird, dann kommt es insbesondere bei *BRCA1*- oder *BRCA2*-mutierten Tumorzellen gehäuft zum Zelltod.

Erste Therapiestudien legen nahe, dass dieses Therapieprinzip organübergreifend für alle *BRCA*-assoziierten Karzinome von Anlageträgerinnen wirksam ist, (beispielsweise auch bei Prostata- und Bauchspeicheldrü-

senkrebs). Eine Zulassung von PARP-Hemmern (Enzym: Poly-ADP-Ribose-Polymerase, auch PARP-Inhibitoren, PARPi) existiert bislang jedoch nur für die Therapie des Eierstockkrebses. Für *BRCA*-Mutationsträgerinnen, die eine metastasierte Brustkrebserkrankung haben, wird die Zulassung der ersten PARP-Inhibitoren in Deutschland Anfang 2019 aufgrund aktueller Studiendaten (sogenannte OlympiAD- und EMBRACA-Studie) erwartet. Im Durchschnitt war die Tumorerkrankung durch den PARPi im Vergleich zu einer Standardtherapie länger kontrolliert. Das heißt konkret, dass sich die Zeit bis zur Notwendigkeit des Wechsels der Behandlung um einige Monate verlängerte. Ob Brustkrebserkrankte nach einer Therapie mit einem PARPi länger leben, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt, aber zu erwarten. Derzeit gibt es zahlreiche Studien, im Rahmen derer die Behandlung schon jetzt erfolgen kann. Außerdem sind klinische Studien geöffnet, in denen die Wirkung von PARPi bei metastasierten Brustkrebspatientinnen mit Keimbahnmutationen auch in den anderen Genen der DNA-Reparatur (zum Beispiel *ATM* und *PALB2*) nachgewiesen wurden.

Durch die Entwicklung neuer PARPi mit breiterem Therapieansatz, zum Beispiel durch Hemmung gleich mehrerer PARP-Enzyme und durch den Einsatz der Medikamente in früheren Erkrankungsstadien, kann ihr Nutzen voraussichtlich noch gesteigert werden. Es wird angenommen, dass im Verlauf von Chemo- und antihormonellen Therapien die Tumoren an genetischer Vielfalt hinzugewinnen und damit für eine gezielte Therapie schwerer zugänglich sind. Mit Spannung wird daher das Ergebnis der OlympiA-Studie erwartet, welche den Nutzen der Therapie eines PARPi im Vergleich zu Placebo (unwirksames Scheinmedikament) bei frühem, *BRCA*-abhängig entstandenem Brustkrebs untersucht. In dieser Situation besteht grundsätzlich Aussicht auf Heilung. Gerade in diesen Behandlungssituationen ist das Nebenwirkungsspektrum eines Medikamentes genau zu beachten.

Weniger Nebenwirkungen durch zielgerichtete Therapie

Ein Medikament gänzlich ohne Nebenwirkungen gibt es wohl nicht. Dennoch ist eine vergleichsweise gute Verträglichkeit ein Merkmal der Therapie mit PARPi. Gesunde Körperzellen werden durch den Einsatz des PARPi eher nicht beeinträchtigt. In jeder gesunden Körperzelle liegt eine Version der Erbinformation (Allel, Genkopie) zu *BRCA1* oder *BRCA2* noch korrekt vor. Das ist ausreichend für eine weitgehend normale Zellfunktion. Nur in Tumorzellen liegen beide Kopien des *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gens verändert vor, was zum vollständigen Ausfall der Genfunktion führt und dazu, dass das Genprodukt nicht mehr hergestellt wird. Diese Tatsachen lassen eine interessante Überlegung zu: Der Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Prävention, also eine Verzögerung oder gar Verhinderung des Auftretens der Krebserkrankung bei gesunden Träger/innen einer Genmutation in *BRCA1/2* ist grundsätzlich denkbar. Allerdings muss bei einem Einsatz des Medikaments bei gesunden Anlageträger/innen im Vorfeld sichergestellt sein, dass es keine ernsten Schäden anrichtet. Eine erste internationale Studie ist dazu derzeit in Planung. An Nebenwirkungen sind bei manchen Patientinnen ein Abfall der roten und weißen Blutkörperchen und eine damit verbundene Schwäche, außerdem gelegentlich Bluthochdruck zu beobachten. Sehr selten wurde das Auftreten einer Leukämie beziehungsweise Vorstufe einer Leukämie beobachtet. Dieses Phänomen ist auch von bestimmten Chemotherapeutika (Zytostatika, zum Beispiel Anthrazyklinen und Cyclophosphamid) bekannt, die in der Therapie von Brustkrebs einen wichtigen Stellenwert einnehmen.

Stellenwert einer Chemotherapie bei *BRCA*-Anlageträgerinnen

Bei Brustkrebserkrankungen können unter anderem, auf der Basis ihrer histologischen Merkmale (feingewebliche

Untersuchung mit dem Mikroskop), Aussagen zu ihrer Prognose und zum Ansprechen bestimmter Therapien gemacht werden. Mammakarzinome von *BRCA1/2*-Anlageträgerinnen tragen häufig Merkmale aggressiverer Tumoren, als sie bei Frauen der Allgemeinbevölkerung ohne Mutation vorgefunden werden. Selbst Tumoren mit positivem Hormonrezeptorstatus weisen bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen häufig eine erhöhte Zellteilungsbereitschaft auf. Eine Chemotherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen ist daher häufig erforderlich. Diese Chemotherapie kann vor oder nach der Operation der Brust erfolgen. Im Falle der Entscheidung zur Durchführung der Chemotherapie vor der Brustoperation (neo-adjuvante Chemotherapie) – was heutzutage dem üblichen Vorgehen entspricht – kann der Pathologe gelegentlich eine vollständige Bekämpfung des Tumors durch die Chemotherapie feststellen. Das bedeutet, dass keinerlei aktive Tumorzellen mehr in der Brust vorgefunden werden (pathologische Komplettremission). Die Wahrscheinlichkeit für eine solche pathologische Komplettremission ist besonders hoch bei triple-negativem Brustkrebs (TNBC, dreifach-negativ: Hormonrezeptoren Östrogen und Progesteron negativ und Herz-Rezeptor negativ) und dann mit einer guten Prognose verbunden. Der triple-negative Tumortyp ist die häufigste Tumorausprägung bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen.

Chemotherapie mit Carboplatin bei Brustkrebs

Carboplatin ist ein Zytostatikum, welches DNA-Schäden provoziert, die von *BRCA1/2*-assoziierten Tumoren, in denen die DNA-Reparatur durch Ausfall der Reparaturgene nachhaltig gestört ist, besonders schlecht auszugleichen sind. *BRCA*-assoziierte Tumore sprechen daher besser auf eine solche Chemotherapie an. Während Carboplatin lange Zeit in der Therapie von Brustkrebskrankungen keine Rolle spielte, wird es nun zunehmend vor allem bei triple-negativem Brustkrebs eingesetzt. Bei diesen Tumoren ist weder eine antihormonelle

Therapie noch eine Antikörpertherapie (zum Beispiel Trastuzumab) effizient. Interessanterweise sprechen *BRCA*-assoziierte Tumoren ohnehin sehr gut auf eine Chemotherapie an. Sie zeigen eine allgemein erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika. Bislang konnte daher noch nicht gezeigt werden, dass bei *BRCA*-assoziierten Mammakarzinomen durch den Einsatz von Carboplatin ein effizienteres Ansprechen im Sinne einer zielgerichteten Therapie erreicht werden kann als mit der Standardbehandlung.

Bisher sind die meisten Risikogene, die in Familien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs identifiziert wurden, in die DNA-Reparatur eingebunden. Daher könnte es ein interessanter Ansatz sein, in Zukunft nicht mehr nach der spezifischen Mutation zu forschen, sondern die allgemeine Schwächung der DNA-Reparatur in Tumoren zu untersuchen. So könnten auch Patientinnen ohne Nachweis einer spezifischen Genveränderung aber mit dem Nachweis dieses Funktionsverlustes von einer entsprechenden zielgerichteten Therapie profitieren. Bislang haben solche Tests jedoch noch keine Bedeutung.

Antihormonelle Therapie

Nach Erkrankung an einem genetisch bedingten Brustkrebs wird im Falle eines positiven Hormonrezeptorstatus die antihormonelle Therapie mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer entsprechend den allgemeinen Leitlinien empfohlen. Bei besonders jungen Patientinnen (< 35. Lebensjahr) und höherem Tumorstadium konnte die zusätzliche Unterdrückung der Eierstockfunktion durch die medikamentöse Behandlung mit einem GnRH-Analagon (Gonadotropin-Releasing-Hormon), einen zusätzlichen Nutzen zeigen. Da diese Therapie mit zusätzlichen Nebenwirkungen (vorzeitige Wechseljahrsbeschwerden) behaftet ist, wird sie sehr individuell festgelegt. Die Teilnahme am intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) mit

jährlicher MRT der Brust und wahrscheinlich auch die Beschränkung der Stillzeit auf ein Jahr können dazu beitragen, dass Tumoren in einem frühen Stadium entdeckt werden.

In Studien konnte überzeugend gezeigt werden, dass Tamoxifen auch bei Trägerinnen einer pathogenen Mutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* wirksam ist, sofern der Tumor hormonabhängig ist. Nach einseitiger Brustkrebserkrankung konnte durch eine Tamoxifen-Einnahme das Risiko für die Erkrankung der anderen Seite sogar um mehr als die Hälfte gesenkt werden. Eventuell ist dieser Mechanismus auch die Erklärung dafür, dass an Brustkrebs erkrankte Frauen mit einer *BRCA2*-Mutation erst im späteren Leben ein erhöhtes Zweiterkrankungsrisiko der Brust aufweisen als *BRCA1*-Trägerinnen. Sie nehmen normalerweise wegen eines hormonempfindlichen Tumors über einige Jahre eine antihormonelle Therapie ein.

Ausblick auf Immun-Checkpoint-Modulatoren

Gegenstand intensiver Forschung ist derzeit eine Gruppe von neuen Medikamenten, die den Tumor nicht selbst bekämpfen, sondern das Immunsystem in die Lage versetzen, die Tumorzellen als „fremd“ wahrzunehmen und zu beseitigen. Es handelt sich dabei um Antikörper gegen PD-L1 und gegen anti-PD-L1 (unter anderem Atezolizumab, Pembrolizumab), sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die bei einigen Tumor-erkrankungen, wie dem schwarzen Hautkrebs und bei Lungenkrebs bereits zugelassen sind. Interessanterweise handelt es sich dabei um Tumoren, die dadurch gekennzeichnet sind, dass in ihrem Zellinneren auf genetischer Ebene ein großes Durcheinander vorliegt (genomisches Chaos). Triple-negative Tumoren zählen durchaus zu dieser Art von Tumoren. Einen ersten guten Beleg für einen Nutzen dieser neuen Medikamente bei triple-negativem Brustkrebs gibt es bereits. Ob diese

neue Medikamentenklasse einen besonderen Stellenwert bei *BRCA1/2*-abhängig entstandenem Brustkrebs erhält, ist bislang noch offen.

Klinische Studien

Im Deutschen Konsortium werden klinische Studien durchgeführt, die den Einfluss einer Keimbahnmutation auf die Krebsentstehung und -behandlung untersuchen. 

Autorinnen

Priv.-Doz. Dr. med. Karin Kast

Oberärztin und Leiterin des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden



Priv.-Doz. Dr. med. Kerstin Rhiem

Leitende Oberärztin des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Universitätsklinikum Köln



Erstdiagnose Ovarialkarzinom

Neue Therapieoptionen bei *BRCA1* und *BRCA2*-Mutation

Bei 18 Prozent der Patienten mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms lassen sich im Rahmen einer humangenetischen Beratung und Testung eine krankheitsauslösende *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation nachweisen. Bisher hatte diese Erkenntnis für die Erstlinientherapie, also die erste medikamentöse Behandlung nach Diagnosestellung, keine unmittelbare Bedeutung. Wichtig waren in diesem Zusammenhang die Beratung von Familienmitgliedern und die Empfehlung zu präventiven (vorsorglichen) Maßnahmen, falls bei Familienmitgliedern ebenfalls eine Mutation nachgewiesen wurde.

Prognose

Es wurde mehrfach gezeigt, dass Patientinnen mit einer *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation eine signifikant bessere Prognose im Hinblick auf das rückfallfreie Überleben und auch des Gesamtüberleben haben. Dies ist bereits seit Längerem bekannt. In der Zulassungsstudie für den Angiogenesehemmer Bevacizumab (Wirkstoff zur

Behandlung von Eierstockkrebs) der amerikanischen Studiengruppe, als auch in der AGO OVAR 16 Studie der AGO Deutschland, konnte erneut gezeigt werden, dass Patientinnen mit *BRCA*-Mutation unabhängig vom Behandlungsarm länger krankheitsfrei blieben als Patientinnen, bei denen keine Mutation nachgewiesen wurde. Dies beruht höchstwahrscheinlich auf dem besseren Ansprechen auf Chemotherapie bei Mutationsträgerinnen, da die durch die Chemotherapie verursachten DNA-Schäden bei Mutationsträgerinnen in den Tumorzellen nicht repariert werden können und damit die Tumorzellen absterben.

Therapie

Ganz neu zeichnet sich jetzt erstmalig in der Erstlinienbehandlung eine Therapieoption für Patientinnen mit *BRCA*-Mutation ab. Im Oktober 2018 beim europäischen Kongress der Gesellschaft für Medizinische Onkologie wurden die Daten der SOLO-1-Studie vorgestellt. In die-



ser Studie wurde nach Operation und Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit dem sogenannten PARP-Inhibitor Olaparib gegenüber einem Placebo bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und einer *BRCA*-Mutation getestet. In der Studie wurde das Medikament Olaparib in der Dosierung mit 300 mg Tabletten zweimal täglich über zwei Jahre verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass Mutationsträgerinnen, die im Anschluss an die Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib erhalten haben, signifikant länger krankheitsfrei blieben als Patientinnen, die keine weitere Behandlung bekommen haben. Dies ging mit einer Risikoreduktion für einen Rückfall der Erkrankung um 70 Prozent einher. Diese Ergebnisse sind beachtlich.

Das Medikament ist aktuell bei der Europäischen Behörde zur Zulassung eingereicht. Von einzelnen Kliniken werden aktuell bereits Kostenübernahmeanträge bei den Krankenkassen gestellt, um Patientinnen, die eine *BRCA*-Mutation haben, diese Behandlungsoption zu ermöglichen.

Behandlungsoption bei Rückfall der Erkrankung

Wenn es zu einem Krankheitsrückfall kommt und die Patientin eine erneute Chemotherapie erhalten hat, auf die sie gut angesprochen hat, besteht die Möglichkeit, eine Erhaltungstherapie mit einem PARP Inhibitor zu beginnen. In Deutschland sind zwei Medikamente, Olaparib und Niraparib, zugelassen, die auch unabhängig vom Mutationsstatus zur Erhaltungstherapie angewendet werden können. Beide Substanzen haben den größten Effekt bei Patientinnen mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation. Hier kann die erneute krankheitsfreie Zeit im Median verdrei- bis vervierfacht werden. Dies entspricht einer Risikoreduktion für einen Rückfall von 70 bis 80 Prozent.

PARP-Inhibitoren können Nebenwirkungen verursachen, die den Nebenwirkungen einer milden Chemotherapie

ähnlich sind wie leichte Übelkeit, Müdigkeit und Blutbildveränderungen. Vor allem auf eine Verminderung des roten Blutfarbstoffes ebenso wie der Blutplättchen ist zu achten.

Eine weitere Therapieoption stellt die Therapie mit Rucaparib dar. Dieses kann bei fortgeschrittener Erkrankung nach zwei Linien einer platinhaltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation als Therapeutikum unabhängig von einer Chemotherapie eingesetzt werden. Diese Substanz ist in der europäischen Union zugelassen, jedoch noch nicht in den Apotheken verfügbar. Deshalb ist das Medikament über einen speziellen Zugang in größeren Kliniken erhältlich.

Zusammenfassung

Aufgrund der Häufigkeit einer *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation bei Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms sollte allen Patientinnen unmittelbar nach Diagnose die humangenetische Beratung und Testung angeboten werden. Neben dem Angebot von präventiven Maßnahmen für Familienmitglieder und der deutlich besseren Prognose für Mutationsträgerinnen gibt es aktuell neue Behandlungsoptionen für Patientinnen mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation. Bisher waren diese nur in der Rückfallsituation verfügbar, aktuell zeichnet sich diese Therapiemöglichkeit auch für die Erstlinienbehandlung ab. 

Autorin

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt
Fachärztin für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe,
Klinikdirektorin der Klinik und
Poliklinik für Gynäkologie;
UKE Hamburg



Hormone, Hormone, Hormone? – Von Antibaby-Pille bis DemenZ

Im Zusammenhang mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs nimmt das Thema Hormone eine wichtige Rolle ein. Die vom Erkrankungsrisiko erfassten Organe werden in ihrer Funktion in erster Linie von den Geschlechtshormonen beeinflusst. Eingriffe in den Hormonhaushalt des Körpers, sei es in Form von hormonellen Verhütungsmitteln, Hormongaben in den Wechseljahren (Hormonersatztherapie, HET) oder der vorsorglichen Entfernung der Eierstöcke, könnten sich in vielerlei Hinsicht auswirken und einerseits das Erkrankungsrisiko verringern, andererseits es aber auch erhöhen.

Hormonelle Verhütungsmittel

Eine sichere Kontrazeption (Empfängnisverhütung) ist für junge Frauen und Mädchen ein wichtiger Schritt

auf dem Weg zu einer selbstbewussten Sexualität. Hormonelle Verhütungsmittel, wie die Pille, vaginale Verhütungsringe oder Drei-Monats-Spritze zählen dabei zu den sichersten Verhütungsmethoden. Eine leichte Erhöhung des Brustkrebsrisikos um den Faktor 1,24 ist für die Dauer einer Pilleneinnahme für Frauen der Allgemeinbevölkerung bereits bekannt. Ob sich dieses Risiko bei Vorliegen einer genetischen Belastung weiter erhöht, ist allerdings noch unklar. Bislang gibt es keinen Beleg für die Notwendigkeit des Verzichts auf hormonelle Verhütungsmittel bei familiär erhöhtem Brustkrebsrisiko.

Eine große Studie aus dem Jahr 2010 konnte keinen Zusammenhang zwischen Pilleneinnahme und Brustkrebs feststellen. Das galt sowohl für die gemeinsame als auch die getrennte Betrachtung von Trägerinnen einer



Mutation in *BRCA1* und *BRCA2*. Das Risiko einer Erkrankung an Eierstockkrebs reduzierte sich dagegen um 50 Prozent. Bezüglich des Risikos an Brustkrebs zu erkranken, wurden 2.855 erkrankten Patientinnen insgesamt 2.954 gesunde Trägerinnen einer *BRCA*-Mutation gegenübergestellt. Die Veränderung des Eierstockkrebsrisikos wurde anhand von 1.503 Erkrankten im Vergleich zu 6.315 gesunden Anlageträgerinnen ermittelt.

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2018 mit einem besseren Studiendesign und insgesamt fast 9.839 Anlageträgerinnen kommt jedoch zu gemischten Ergebnissen. Danach könnte es durchaus sein, dass sich das Erkrankungsrisiko im Bereich des Effektes für die Allgemeinbevölkerung erhöht. Allerdings scheint die Fallzahl vor allem von sehr jungen Frauen in diesen Studien noch zu niedrig gewesen zu sein, um den Unterschied, der durch die Pilleneinnahme entsteht, sicher feststellen zu können. Da für junge Trägerinnen einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation ein deutlich höheres Basiserkrankungsrisiko besteht als für gleichaltrige Frauen in der Allgemeinbevölkerung, würde sich eine Risikosteigerung um zum Beispiel den Faktor 1,24 jedoch stärker auswirken.

Für die Allgemeinbevölkerung gilt, dass das Brustkrebs-erkrankungsrisiko mit der Dauer der Pilleneinnahme steigt und sich zehn Jahre nach Beendigung der Pilleneinnahme wieder dem Erkrankungsrisiko von Frauen ohne Pilleneinnahme angleicht. Ähnliches scheint sich auch für Anlageträgerinnen abzuzeichnen. Darüber hinaus wird ein möglicherweise erhöhtes Risiko bei Pilleneinnahme vor dem 20. Lebensjahr beschrieben. Da nur wenige Jugendliche an diesen Studien teilnahmen und die Nachbeobachtungszeit der Studienteilnehmerinnen der aktuellsten Studie noch zu kurz ist, sollte dieses Ergebnis mit Vorbehalt betrachtet werden. Nachfolgeerhebungen mit größeren Zahlen zu dieser wichtigen Frage sind deshalb dringend erforderlich. Die Unterscheidung von Verhütungsmethoden, in denen eine Kombination aus Östrogenen und Gestagenen und solchen, bei denen ausschließlich Gestagene verwendet werden, ist bislang nicht möglich. Auch für die verschiedenen Verabreichungsformen Tablette, Vaginalring, Pflaster, Spritze und Spirale gibt es bislang keine Daten über das jeweils damit verbundene Brustkrebsrisiko. Auch Verhütungsmethoden wie die Hormonspirale, die in erster Linie lokal begrenzt, also nur in der Gebärmutter

Studiengruppe	Einflussfaktor auf das Brustkrebsrisiko	Risikoveränderung
Allgemeinbevölkerung	Pille	1,24
<i>BRCA1/2</i> -Anlageträgerinnen	Pille	unklar (0,8–1,75)
Allgemeinbevölkerung	Kombinierte Hormonersatztherapie (HET) für 5 Jahre	1,25
Allgemeinbevölkerung	Menarche (erste Monatsblutung) < 12. LJ	1,0
Allgemeinbevölkerung	Menarche (erste Monatsblutung) > 15. LJ	0,77
Allgemeinbevölkerung	Menopause (letzte Monatsblutung) < 45. LJ	1,0
Allgemeinbevölkerung	Menopause (letzte Monatsblutung) > 55. LJ	2,0
Allgemeinbevölkerung	Sport (4 h pro Woche)	0,63
Allgemeinbevölkerung	Body Mass Index (BMI) 18,5–24,9	1,0
Allgemeinbevölkerung	Body Mass Index (BMI) > 40	2,12
<i>BRCA1/2</i> -Anlageträgerinnen	Body Mass Index (BMI) > 25	1,46

Tabelle 1: Veränderbare und unveränderbare Einflussfaktoren für eine Erkrankung an Brustkrebs
(Bsp.: 1,0 = Ausgangsrisiko; 2,0 = Verdoppelung des Risikos; 0,77 = Erniedrigung des Risikos um 23 %)

ter hormonell wirksam sein sollen, können einen Einfluss auf das Brustdrüsengewebe nehmen. Dies konnte anhand von Anlageträgerinnen beobachtet werden, die im Intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) mit jährlicher MRT betreut wurden. Nach Einlage einer Hormonspirale wird zum Teil eine höhere Brustdrüsendichte mit ungünstigerer Beurteilbarkeit der Bildgebung festgestellt.

Zusammenfassend muss aufgrund der weiterhin unklaren Datenlage von einer Pilleneinnahme zwar nicht abgeraten werden, aber es sollte die Dauer der Pilleneinnahme so kurz wie möglich gehalten werden. Vor allem mit Blick auf Jugendliche und spezielle Hormonpräparate liegen jedoch kaum Daten vor, so dass die Teilnahme von Risikopatientinnen an der Erhebung des Einflusses nicht-genetischer Risikofaktoren des

Deutschen Konsortiums für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ dringend empfohlen wird.

Die Bedeutung einiger veränderbarer und nicht veränderbarer Faktoren für das Risiko einer Erkrankung an Brustkrebs sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Hormontherapie statt Hormonersatztherapie

Während Gestagene in erster Linie für die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft verantwortlich sind (schwangerschaftserhaltendes Hormon) und als Verhütungsmittel das Bestehen einer Schwangerschaft vortäuschen, erfüllt das andere weibliche Geschlechtshormon, das Östrogen, eine Vielzahl von Aufgaben, die der Reproduktion und der Gesunderhaltung von Körper



und Geist dienen. Für Frauen, die durch gynäkologische Operationen vorzeitig in die Wechseljahre kommen, wurde in Studien eine insgesamt kürzere Lebenserwartung gezeigt. Außerdem wird mit der Durchführung einer Hormonersatztherapie (HET), zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden, ein verringertes Risiko für Osteoporose, Herzinfarkt und Demenz verbunden. In der Allgemeinbevölkerung wurde die Hormonersatztherapie (HET) deshalb über mehrere Jahrzehnte großzügig verordnet. Zwischenzeitlich wurde jedoch ein Zusammenhang – insbesondere der langjährigen kombinierten Hormontherapie (Östrogene/Gestagene) – mit einem gesteigerten Risiko für hormonabhängigen Brustkrebs deutlich. Aus derzeitiger ärztlicher Sicht sollte eine HET im Sinne des Ausgleichs einer Mangelerscheinung nach den Wechseljahren nicht mehr erfolgen. Stattdessen wird im Einzelfall eine, möglichst wenige Jahre dauernde, Hormontherapie (HT) zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden verordnet. Die Umbenennung von HET in HT trägt der vormals stark genutzten Verschreibungspraxis Rechnung und soll den bewussten Umgang mit Hormonen in Abhängigkeit von vorhandenen Symptomen fördern. Eine HET beziehungsweise HT besteht in der Regel aus einem transdermalen, also über die Haut aufzunehmenden, Östrogen und Gestagen (Pflaster oder Gel). Sollte die Gebärmutter bereits entfernt sein, ist die alleinige Gabe eines Östrogens zu bevorzugen.

Hormonersatztherapie nach prophylaktischen Operationen

Frauen mit früher erster Periode (Menarche) und spätem Beginn der Wechseljahre (Menopause) haben im Vergleich zu Frauen mit einer kürzeren reproduktiven Phase ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Brustkrebs (siehe Tabelle 1). Was in der Diskussion um eine HET (oder neu: HT) häufig übersehen wird, ist der Umstand, dass eine über die Wechseljahre hinausgehende langjährige Hormontherapie, bestehend aus

Östrogenen und Gestagenen, das Brustkrebsrisiko nur etwa in dem Maße erhöht, wie auch späte Wechseljahre das Erkrankungsrisiko erhöhen (siehe Tabelle 1). In Abhängigkeit vom Alter bei der Menopause und der Stärke der Wechseljahresbeschwerden ist eine HT deshalb durchaus vertretbar.

Nach einer prophylaktischen Entfernung der Eierstöcke und Eileiter im 40. Lebensjahr wird Trägerinnen einer krankheitsverursachenden Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* deshalb die Durchführung einer kombinierten HT bis zum natürlichen Menopausenalter (50. Lebensjahr) empfohlen. Das Auf und Ab der körpereigenen Hormone im Rahmen des Menstruationszyklus könnte im Hinblick auf das Erkrankungsrisiko sogar einen ungünstigeren Einfluss nehmen als die Durchführung einer gleichmäßigen HT. Aber auch hierzu ist die Datenlage letztlich nicht zufriedenstellend. Die langfristige Beobachtung von Risikopatientinnen mit und ohne prophylaktische Operationen, mit und ohne Hormontherapie wird dringend angeraten.

Ungeklärt ist zum jetzigen Zeitpunkt der Einfluss der Eierstockentfernung auf die Sexualität. Die Verminderung der Libido durch den Wegfall auch von männlichen Sexualhormonen (Androgene) wird diskutiert. Diese werden jedoch auch in der Nebenniere gebildet. Der Versuch der Behandlung eines Libidoverlustes beispielsweise mit dem Testosteronpflaster Intrinsa® ist prinzipiell möglich. Daten zur Sicherheit der Anwendung des Hormonpflasters bei genetisch erhöhtem Brustkrebsrisiko gibt es jedoch nicht.

Außerdem sollten die psychologischen Folgen vorsorglicher Operationen nicht unterschätzt werden. Inwieweit die Identität der Frau (sich als vollständige und lebenswerte Frau zu fühlen) jedoch mit dem Vorhandensein eines regelmäßigen Zyklus oder mit Eierstöcken verknüpft wird, ist individuell sehr unterschiedlich. Eine psychologische Beratung sollte deshalb vor einer

prophylaktischen Entfernung der Eierstöcke und Eileiter in jedem Fall erfolgen.

Behandlung von Wechseljahresbeschwerden nach Brustkrebserkrankung

Durch eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen® oder einem Aromatasehemmer können Wechseljahresbeschwerden ausgelöst oder verstärkt werden. Eine Hormontherapie (HT) ist in diesem Fall (Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs) nicht möglich. Bei Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs wäre die Durchführung einer HT zum Beispiel bei vorzeitigen Wechseljahren durch eine Chemotherapie prinzipiell denkbar. Aber die Datenlage ist begrenzt. Sicherheitshalber wird in Fachkreisen davon abgeraten.

Zur Milderung der Wechseljahresbeschwerden kann die Einnahme der pflanzlichen Präparate Cimicifuga (wie in Remifemin® enthalten), Salbeiblätter-Trockenextrakt (wie in Sweatosan N® enthalten) oder eines Antidepressivums erfolgen. Darüber hinaus konnte in Studien gezeigt werden, dass die hormonfreie Kombination aus Natrium-Selenit, proteolytischen Enzymen und lektinhaltigem Extrakt aus *Lens culinaris* (wie in Equinovo® enthalten) geeignet ist, Wechseljahresbeschwerden zu mindern. Starke Hitzewellen können auch durch sportliche Aktivität positiv beeinflusst werden. Durch regelmäßigen Sport kann außerdem die Rückfallwahrscheinlichkeit nach Brustkrebs gesenkt werden. Ab einem wöchentlichen Sport-Pensum von vier Stunden wird derzeit für die Allgemeinbevölkerung von einer Minderung des Brustkrebsrisikos ausgegangen (siehe Tabelle 1). Zur Gesunderhaltung des Knochens ist die regelmäßige Einnahme niedriger Dosen von Vitamin D₃ (zum Beispiel Dekristol® 20.000 I.E. einmal monatlich) und kalziumreiche Ernährung sowie wiederum sportliche Betätigung zu empfehlen. Höher dosierte Vitamin-D₃-Einnahmen sollten nur bei nachgewiesenermaßen erniedrigtem Vitamin-D₃-Spiegel vorgenommen

werden. Nach zwei bis drei Jahren ist die Durchführung einer Knochendichtemessung mittels DXA-Scan anzuraten. Erst mit dem Nachweis einer starken Knochendichteverminderung (Osteoporose) ist die ergänzende Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab sinnvoll und möglich.

Eine durch den Hormonentzug bedingte vaginale Trockenheit kann zu Beschwerden beim Geschlechtsverkehr führen. Neben der Verwendung von Gleitgel kann die regelmäßige Behandlung mit Hyaluronidasehaltigen vaginalen Cremes oder Präparaten mit Milchsäure oder Milchsäurebakterien hilfreich sein.

Hormontherapie nach Brustkrebs

In der besonderen Situation sehr jung an Brustkrebs erkrankter Anlageträgerinnen stellt sich im Zusammenhang mit der, ab dem 40. Lebensjahr empfohlenen, Entfernung von Eierstöcken und Eileitern die Frage, ob Patientinnen, die nach einigen Jahren wieder eine eigenständige Monatsblutung hätten, stattdessen eine Hormontherapie (HT) erhalten könnten. Für Patientinnen nach Erkrankung an einem Hormonrezeptor-negativen Brustkrebs gibt es dazu keine Daten, jedoch kann trotz genereller Zurückhaltung bei ausgeprägten Beschwerden eine HT erwogen werden.

Für Patientinnen nach Erkrankung an einem Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs scheint der fortgesetzte Hormonentzug einen Vorteil zu bedeuten. Die antihormonelle Therapie wird daher derzeit je nach Prognose und Verträglichkeit für insgesamt 5–10 Jahre empfohlen. Inzwischen hat sich außerdem gezeigt, dass sich sehr junge Brustkrebspatientinnen durch eine intensivere antihormonelle Therapie, die eine 5-jährige Blockade der Eierstockfunktion (zum Beispiel durch GnRH-Analoga oder Eierstockentfernung) beinhaltet, besser vor einem Rückfall schützen können. Interessanterweise stellt dagegen eine Schwangerschaft nach

abgeschlossener Behandlung eines Hormonrezeptorpositiven Brustkrebses bis jetzt keinen Risikofaktor für einen Rückfall dar. Die Datenlage dazu ist jedoch noch unzureichend.

Da die frühzeitige vollständige Unterdrückung der Geschlechtshormone auch gravierende Nebenwirkungen mit sich bringen kann und ein erhöhtes Rückfallrisiko nicht ausgeschlossen ist, sollte eine HT in jedem Fall sehr individuell abgesprochen werden. Zur örtlichen Behandlung von urogenitalen Beschwerden (also im Bereich der Harn- und Geschlechtsorgane), die sich mit den oben beschriebenen Mitteln nicht bessern, kann eine kurzzeitige (wenige Wochen dauernde) vaginale Anwendung des Östrogens Estriol (E3) erwogen werden. Ausreichende Daten zur Sicherheit dieser Präparate nach einer Erkrankung an Brustkrebs gibt es jedoch nicht. Hormonelle Kontrazeptiva (Verhütungsmittel) dürfen nach einer Brustkrebserkrankung generell nicht eingesetzt werden. Sie eignen sich aufgrund der im Vergleich zu anderen Hormonpräparaten höheren Dosierung auch nicht zur HT nach Brustkrebs. Stattdessen können dauerhaft kombinierte oder an den natürlichen

Zyklus angepasste Hormonpräparate (vorzugsweise Pflaster und Gel) in niedriger Dosierung verschrieben werden. Wurde die Gebärmutter bereits entfernt, wird auch in dieser Therapiesituation die alleinige Behandlung mit einem Östrogen empfohlen.

Ausblick

Für ein besseres Verständnis der Zusammenhänge zwischen Brustkrebserkrankung und hormonellen Einflüssen ist die langfristige Beobachtung von Frauen mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs erforderlich. Die Registerstudie des Deutschen Konsortiums für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ bietet die Möglichkeit, Angaben zu Hormonen zu erfassen und einen Bezug zu aufgetretenen Erkrankungen sowie dem zugrundeliegenden genetischen Muster herzustellen. Ziel ist es im Hinblick auf die Risiken einer Pille oder HT, individueller beraten zu können und unnötige Hormonausfallserscheinungen zu vermeiden. Letztlich wird auch die Therapie von Brustkrebs durch solche Erkenntnisse beeinflusst werden. ♀

Autorin

Priv.-Doz. Dr. med. Karin Kast
Oberärztin und Sprecherin des
Zentrums Familiärer Brust- und
Eierstockkrebs, Klinik und
Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus an der Techni-
schen Universität Dresden





6

Wie kann ich seelisch mit einer familiären Belastung umgehen?

Ängste und Sorgen

Wie kann ich mit meiner familiären Belastung umgehen?

Die Entscheidung über die Durchführung einer Genanalyse fällt den meisten Frauen mit vermehrt aufgetretenen Erkrankungsfällen in der Familie nicht leicht. Ratsuchende Frauen stehen vor den Fragen, ob sie von einer genetischen Mutation betroffen sind und mit welchen Auswirkungen sie für sich selbst und ihre Familie rechnen müssen. Die Entscheidung für einen Gentest kann Klarheit darüber verschaffen, ob eine möglicherweise krankheitsauslösende Genmutation vorliegt und diese ursächlich für die eigene Brustkrebs- oder Eierstockkrebserkrankung ist. Wenn eine *BRCA*-Genmutation nachgewiesen wird, tragen betroffene Frauen ein gesteigertes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brust- und/

oder Eierstockkrebs zu erkranken. Ein solches Gentestergebnis geht mit schwierigen Entscheidungen einher und kann psychosoziale Auswirkungen zur Folge haben.

Wie steht es um die Psyche?

Im Rahmen eines Forschungsprojekts zur psychosozialen Betreuung von Frauen mit einer nachgewiesenen Mutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* haben wir im Zentrum Familiärer Brust und Eierstockkrebs festgestellt, dass rund 20 Prozent der betroffenen Frauen an stark erhöhten Ängsten leiden. Dies ist unabhängig davon, ob sie gesund oder an Brustkrebs erkrankt sind



oder waren. Bereits vor der Genanalyse setzen sich die Ratsuchenden durch die eigene Erkrankungsgeschichte oder die Erkrankungen in der Familie mit dem Thema „Krebs“ auseinander und erfahren eine hohe psychische Belastung.

Genanalyse, ja oder nein?

Nicht jede Frau entscheidet sich für eine Genanalyse. Diese Entscheidung ist sehr individuell und abhängig von unterschiedlichen Faktoren wie Persönlichkeitseigenschaften, Wertehaltungen und Erfahrungen. Die Entscheidung für eine Gentestung kann für die ratsuchenden Frauen eine psychische Entlastung bedeuten. Dies ist dann gegeben, wenn die in der Familie vorliegende krankheitsverursachende Mutation nicht nachgewiesen wird. Ein solches Testergebnis ist mit einer Erleichterung zum Beispiel in Bezug auf mögliche Konsequenzen für die Familie und die Zukunftsplanung verbunden. Aber was passiert, wenn eine Mutation nachgewiesen wird? Hierzu haben wir im Rahmen einer Langzeitbegleitung von ratsuchenden Frauen gesehen, dass von einer *BRCA*-Mutation betroffene Frauen langfristig tendenziell etwas weniger ängstlich sind als Frauen, die keine Genanalyse durchgeführt haben oder nicht-informativ getestet wurden. Kann ein positives Gentestergebnis also auch entlastend sein? Zum einen ist es wohl so, dass Frauen aus belasteten Familien Klarheit wünschen. Der Nachweis der Genveränderung erklärt die Erkrankungen und räumt mit manchen weniger erträglichen Vorstellungen zur Krankheitsentstehung in der Familie auf. Zweitens fühlen sich die Frauen zunehmend als Handelnde, die das Zepter in puncto Krebserkrankungsrisiko in der Hand haben. Als gesunde Mutationsträgerinnen fühlen sich die Frauen nicht als Opfer einer Erkrankung, sondern bestenfalls als Entscheiderin über die weitere Gesundheitsplanung. Klar ist, dass Entscheidungen, die im Zusammenhang mit einer nachgewiesenen *BRCA*-Mutation stehen, schwer zu treffen sind. Hier ist es umso wichtiger, dass

wir durch viele Forschungsprojekte Informationen darüber erhalten haben und erhalten, wie die Ratsuchenden am besten bei ihren Entscheidungen unterstützt werden können und welche Informationen sie hierfür brauchen. Ziel ist dabei, eine informierte Entscheidung entsprechend den individuellen Werten begleitet durch kompetente Ärzte und Psychologen beziehungsweise Psychoonkologen treffen zu können.

Früherkennungsuntersuchungen oder prophylaktische Mastektomie?

Ein positives *BRCA*-Gentestergebnis kann zunächst mit einem Schock und vielen Unsicherheiten verbunden sein. Zusätzlich liegen betroffenen Frauen umfangreiche Informationen zu präventiven Optionen, wie intensivierten Früherkennungsuntersuchungen und prophylaktischen Operationen, vor. Hierbei ist es wichtig, dass Entscheidungen auf Basis von persönlichen Werten und Lebenseinstellungen getroffen werden sowie unter Berücksichtigung der individuellen psychosozialen Situation. Hier kann es hilfreich sein, neben dem nicht-direktiven Arztgespräch auch psychoonkologische Hilfe in Anspruch zu nehmen. Dies kann besonders wertvoll sein, um die Relevanz der medizinischen Informationen für den persönlichen Lebenskontext einzuordnen. In Bezug auf die Entscheidungsfindung kann ein Gespräch mit einem Psychologen beziehungsweise Psychoonkologen bei der Klärung helfen, wo die Ratsuchenden mit ihrer Entscheidung stehen und welche Entscheidung am besten zu ihnen passt.

Was tun, wenn die Angst zu groß wird?

Um mit Ängsten und Anspannung umgehen zu können, kann ein psychologisches Gespräch und/oder ein Austausch mit betroffenen Frauen hilfreich sein. In einem solchen Gespräch können individuelle Bewältigungsstrategien sowie Ressourcen erarbeitet werden – unter Berücksichtigung von bereits erfolgreich angewandten

Fazit

Sind Ratsuchende emotional belastet?

- ♀ Ratsuchende mit einer möglicherweise krankheitsverursachenden Genmutation sind emotional höher belastet als Frauen, die mit der Thematik „familiäre Belastung“ und „Gentest“ bisher nicht konfrontiert worden sind.
- ♀ Im Vergleich zu Frauen, die bei einer entsprechenden familiären Belastungssituation keine Gentestung durchgeführt haben oder nicht-informativ getestet wurden, sind Frauen mit einer nachgewiesenen *BRCA*-Mutation keiner dauerhaften emotionalen Belastung durch das Testergebnis ausgesetzt.

Welche Unterstützungsangebote stehen zur Verfügung?

- ♀ Ein Gespräch mit einem Psychologen beziehungsweise Psychoonkologen kann helfen, Belastungen vor und nach einer Genbefundmitteilung aufzufangen und zu reduzieren.
- ♀ Eine Beratung im psychoonkologischen Rahmen kann bei Entscheidungskonflikten die Entscheidungsfindung unterstützen.
- ♀ Dies ist beispielsweise in den Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs möglich.
- ♀ In Selbsthilfe- und Angehörigengruppen, wie dem *BRCA*-Netzwerk, wird ein Austausch mit gleichbetroffenen Frauen angeboten.
- ♀ Wenn die emotionale Beanspruchung überhandnimmt, kann psychotherapeutische Unterstützung notwendig sein. Fragen Sie hierzu Ihren betreuenden Hausarzt!

WICHTIG: Angst ist normal und gehört zum Leben. Angst ist bei gehäuft auftretenden Erkrankungen begründet und berechtigt. Sollte sie aber überhandnehmen und Sie belasten – suchen Sie Hilfe!

Strategien im Umgang mit der Angst. Die Besprechung der zur Verfügung stehenden Handlungsmöglichkeiten sowie der Austausch von Argumenten, die für oder gegen die jeweiligen Möglichkeiten sprechen, können ebenfalls sehr wertvoll sein. Zudem können für eine Entscheidungsfindung noch fehlende und erschwerende Faktoren identifiziert werden. Weitere Themen im psychoonkologischen Rahmen beinhalten beispielsweise die Zukunftsplanung und -erwartung, Reflexion der Risiken und Nebenwirkungen der präventiven Optionen, Körperwahrnehmung, Schlaf und Entspannungstechniken sowie weitere Belastungen und Unterstützungsbedarfe.

Im Rahmen einer Studie zur psychosozialen Versorgung von gesunden Frauen mit einer nachgewiesenen *BRCA*-Mutation konnte gezeigt werden, dass vor allem die höher belasteten Frauen das Angebot einer psychologischen Beratung in Anspruch genommen haben. Als besonders hilfreich wurde dabei das Gespräch über Ängste bewertet. Um die psychosoziale Versorgung von Frauen mit einem familiären Risiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs zu verbessern, wurde am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ein Modell zur strukturierten Risikokommunikation etabliert und beinhaltet neben der ärztlichen Kommunikation über Erkrankungsrisiken und dem Angebot zu präventiven Maßnahmen auch das Angebot zu einer psychologischen Beratung. ♀

Autorin

Julia Dick, Psychologin (M.Sc.)
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Köln



Wie sage ich es meinen Verwandten?

Anregungen zur Kommunikation in der Familie

Im Kontext einer möglichen oder bekannten familiären Krebsbelastung spielt auch das Thema Kommunikation in der Familie eine wichtige Rolle, denn

- ✂ sie kann Einfluss auf die Genauigkeit der Familienhistorie nehmen, die für die Erstellung des Familienstammbaums notwendig ist;
- ✂ emotionaler Stress kann zu Konflikten führen;
- ✂ Verwandte können durch die Testung eines Familienmitglieds ihren eigenen Status erfahren;
- ✂ es können sich Spannungsfelder zwischen Vertraulichkeit, Ethik und medizinischer Notwendigkeit ergeben.

Insbesondere bei solch schwierigen Aspekten dürfte eine offene Kommunikation nicht nur sinnvoll, sondern angeraten sein.

Innerhalb der Familie offen über die Krebsrisiken zu kommunizieren, kann den einzelnen Familienmitgliedern helfen, Entscheidungen für sich selbst zu treffen. Es ist möglicherweise leichter, sich mit seinem eigenen Risiko und einer genetischen Testung auseinander zu setzen, wenn

- ✂ man versteht, welche Optionen zur Verfügung stehen, die effektiv und auch akzeptabel sind;



- ✂ man mit seiner Familienhistorie besser vertraut ist;
- ✂ man jemandem nahesteht, der diese Diagnose bereits erhalten hat.

In der Regel wird es wohl als leichter empfunden, seine Verwandten schrittweise zu informieren – sowohl in Bezug auf die Komplexität der Informationen als auch hinsichtlich der Ausdehnung des Verwandtenkreises. Die Bereitschaft zur Offenbarung des eigenen Status als Mutationsträger oder Risikopatient dürfte von der Beziehung zu den einzelnen Verwandten abhängen.

Wie findet man die richtigen Worte?

Sicherlich ist es ratsam, mit objektiven Informationen zu beginnen, die man im Rahmen seiner eigenen genetischen Beratung erfahren hat. Am besten werden die eigenen Testergebnisse in einfacher Sprache mitgeteilt, genauso wie das persönliche Erkrankungsrisiko. Danach könnte man sein Familienmitglied über sein Risiko, eine solche Genveränderung zu tragen, informieren und darüber, dass es Möglichkeiten zur Risikominimierung gibt. Auch wenn es kein Patentrezept gibt, ist es wohl hilfreich, es so einfach wie möglich zu halten und Mittel (zum Beispiel Printmaterialien wie diesen Ratgeber, Videos, Websites) und Ressourcen (beispielsweise Humangenetiker, Ärzte, Therapeuten) zur Unterstützung einzusetzen. Um seinem Verwandten die Chance auf eine eigene Meinungsbildung zu belassen, sollte man seine persönliche Meinung nur dann mitteilen, wenn man danach gefragt wird.

Wann und Wo?

Um für sich herauszufinden, wann und wo man seinen eigenen Status als Mutationsträger oder Risikopatient am besten mitteilt, könnte man darüber nachdenken, wie die Familie das Thema Krankheit und andere ernsthafte Dinge grundsätzlich diskutiert oder auch nicht diskutiert. Wie werden Informationen innerhalb der Familie grundsätzlich geteilt?

- ✂ per Telefon beziehungsweise E-Mail oder persönlich?
- ✂ einzeln oder im Familienkreis?
- ✂ alle Informationen auf einmal oder langsam über die Zeit?
- ✂ jedem Familienmitglied oder nur ausgewählten?

Zu welchem Ergebnis man auch immer für sich und seine Familie kommt, sollte man gleichwohl die Privatsphäre des Einzelnen beachten.

Herausforderungen

Verschiedene Aspekte und Umstände können dafür sorgen, dass die Kommunikation in der Familie zu einer Herausforderung werden kann. Zum einen gibt es dort den Betroffenen mit seiner Rolle innerhalb der Familie und seinem ganz persönlichen Stil. Er macht sich vielleicht nicht nur Sorgen über die Reaktion des Verwandten, sondern auch über die Auswirkungen seiner Mitteilung auf die Beziehung zueinander. Zum anderen spielen sicherlich auch Stil und Lebensumstände des Verwandten eine Rolle. Die Mitteilung über ein familiäres Krebsrisiko trifft sie/ihn womöglich zur falschen Zeit im Leben und sie/er ist nicht bereit, das Thema weiter zu verfolgen. Und schließlich gibt es unter Umständen nicht nur eine geografische, sondern auch noch eine emotionale Distanz zwischen den Beteiligten, die es zu überwinden gilt, ganz zu schweigen von etwaigen Konflikten.

Wer soll informiert werden?

Im Hinblick auf die Frage, wen man informieren sollte, könnte es sinnvoll sein, einige grundsätzliche Punkte zu überdenken:

- ✂ Wie werden verschiedene Familienmitglieder betroffen sein?
- ✂ Gibt es unterschiedliche Aufnahme- und Verständnisebenen bezüglich Genetik und Erkrankung?

- ✚ Gibt es unterschiedliche Bildungsgrade und Gesundheitsbildung?
- ✚ Wie sind die Auswirkungen auf die persönliche und familiäre Entwicklung sowie den Lebensweg einzelner Verwandter – gleich oder unterschiedlich?
- ✚ Wie könnte die jeweilige Prioritätensetzung der Familienmitglieder zu verschiedenen Reaktionen führen?

Vor dem Gentest gibt es vermutlich andere Überlegungen als nach dem Test. Vor dem Test könnten sich zum Beispiel folgende Fragen stellen:

- ✚ Gibt es jemanden, von dem ich Unterstützung erwarte?
- ✚ Gibt es jemanden, von dem ich Informationen haben möchte?
- ✚ Wer würde mich in dieser Angelegenheit zusätzlich stressen?
- ✚ Welchem meiner Verwandten ist das eigene Risiko bewusst?
- ✚ Wer würde sich durch unklare Informationen und die Ungewissheit bezüglich der eigenen Situation gestresst fühlen?
- ✚ Wer könnte davon profitieren, mit mir gemeinsam getestet zu werden?

Nach dem Gentest geht es wohl eher darum, wie viel die Verwandten schon wissen beziehungsweise wie viel sie wissen wollen:

- ✚ Wissen meine Verwandten, dass ich einen Gentest habe machen lassen?
- ✚ Glauben meine Verwandten, dass sie selbst gefährdet sind?
- ✚ Haben einzelne Verwandte bereits Interesse bekundet, Bescheid wissen zu wollen?
- ✚ Möchten meine Verwandten über ihr eigenes Krebsrisiko Bescheid wissen?
- ✚ Sollte ich auf Verwandte, die nicht Bescheid wissen wollen, trotzdem zugehen und wenn ja, wie?

Mit seinen Familienmitgliedern über erblichen Krebs zu kommunizieren, bedeutet erfahrungsgemäß mehr als sich gegenseitig über Krebsrisiken aufzuklären. Es geht auch um das Suchen und Finden gegenseitiger emotionaler Unterstützung in schwierigen Diskussionen und bei schweren Entscheidungen. Deshalb kann es ratsam sein, sich professionelle, zum Beispiel familientherapeutische Hilfe zu suchen. Die Tatsache einer erblichen Krebserkrankung steht im Raum, und dieses Risiko könnte miteinander geteilt werden. Diese Situation verlangt Sensibilität bezüglich der Bedürfnisse des jeweils anderen. Das heißt, jedes Familienmitglied sollte in jeglicher Konversation beides im Blick haben, die eigenen medizinischen und psychologischen Belange und die des anderen.

Risikomanagement

Jeder Einzelne in der Familie sollte sich frei fühlen können, seine eigenen Entscheidungen zu treffen. Die eigene Vorgehensweise entspricht möglicherweise nicht jedem anderen in der Familie. Jeder Einzelne möchte wohl in seiner Entscheidung unterstützt werden, wie auch immer diese aussieht. Behutsame Erinnerungen und sanft übermittelte Informationen sind vermutlich effektiver als ein drängendes Beharren darauf, tätig zu werden. Familien und ihre Mitglieder haben unterschiedliche Kommunikationsmuster und -vorlieben. Der gleiche Kommunikationsstil beziehungsweise -inhalt ist deshalb womöglich nicht für jeden in der Familie passend. Seinen Ansatz individuell anzupassen und dabei auf sein Bauchgefühl zu vertrauen, kann hilfreich sein.

Reaktionen

Die Reaktionen der einzelnen Familienmitglieder können unterschiedlich ausfallen, wobei auch negative Emotionen auftreten können, die dann wiederum die Interaktion dieser Familienmitglieder mit den anderen beeinflussen können. Reaktionen könnten zum Beispiel wie folgt aussehen:

- ✂ Schuldgefühle – „Ich werde für meine schlechten Entscheidungen, die ich getroffen habe, bestraft.“ oder „Dies geschieht, weil ich ein schlechter Mensch bin.“
- ✂ Anschuldigungen – „Das kommt alles von seiner/ ihrer Familienseite.“ oder „Das geschieht wegen einer Entscheidung, die du getroffen hast, nicht ich.“
- ✂ Belastung – „Sie/Er hat schon so viel durchgemacht, das kann ich ihr/ihm jetzt nicht erzählen!“
- ✂ Wut – „Ich bin wütend, dass du das in mein Leben gebracht hast!“
- ✂ Untätigkeit – „Ich bin total überfordert und wie gelähmt!“
- ✂ Entkräftung – „Was du erzählst, hat mit mir nichts zu tun.“
- ✂ Traurigkeit – „Ich brauche Zeit, darüber traurig zu sein.“

Antwortmöglichkeiten

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, auf die Reaktionen der Verwandten zu antworten. Zuhören, die Reaktionen anzuerkennen und hilfsbereit zu sein, dürfte eine förderliche Reaktion sein. Darauf zu achten, welche Angehörigen besondere Unterstützung zum Beispiel von einem Arzt oder Psychologen benötigen, kann ebenfalls hilfreich sein. Dies gilt sicherlich auch für die Vorbereitung auf die Fragen der Angehörigen. Dazu reicht es aus, sich an seine eigenen Fragen zu erinnern, die man selbst hatte, als man von seinem eigenen Risiko erfahren hat.

Themen & Konflikte

Rund um die Frage der genetischen Testung gibt es Themen, die die Familien-Kommunikation belasten können. Hierzu ein paar Beispiele:

- ✂ Wann sollten Kinder über ihr Risiko, Mutationsträger zu sein, informiert werden?
- ✂ Sollte die Testung Minderjähriger erlaubt sein?

- ✂ Sollten Eltern ihre Kinder ohne deren Wissen testen lassen können?
- ✂ Sollten Paare die PID nutzen, um Embryonen auf Krebsgene testen zu lassen?
- ✂ Wie sollte man mit Familienmitgliedern umgehen, die sich gegen einen Gentest entschieden haben?

Die folgenden Vorschläge können den Weg zur Konfliktlösung ebnen:

1. Streitpunkte identifizieren
2. Direkte Kommunikation – nicht über Dritte
3. Keine Geheimnisse bewahren
4. Lösungen identifizieren
5. Balance finden zwischen Autonomie des Einzelnen und Gemeinschaft der Familie

Die vorangegangenen Überlegungen basieren auf einer Präsentation von Dr. Lindsey M. Hoskins, LCMFT (PostDoctoral Fellow, Clinical Genetics Branch, DCEG, National Cancer Institute Rockville, Maryland) und Dr. Allison Werner-Lin (Assistant Professor Silver School of Social Work, New York University, New York, NY) zur Kommunikation mit Familienmitgliedern anlässlich der 7. Jahreskonferenz „Joining FORCEs Against Hereditary Cancer – Conference on Hereditary Breast and Ovarian Cancer“ vom 18. bis 20. Oktober 2012 in Orlando, Florida, USA. ✂

Autorin

Anne Mönlich

Redakteurin Mamma Mia! –

Das Brustkrebsmagazin

Another E-Motion – Coaching for Health & Life

E-Mail: info@another-e-motion.de

www.another-e-motion.de |

www.triple-l-coaching.de



Zum seelischen Umgang von Kindern und Jugendlichen mit einer Genmutation

Beschäftigt man sich mit erblichen Krebserkrankungen, so stehen zuallererst die Betroffenen im Vordergrund: Wie fühlen sie sich? Wie bewältigen sie die Information, Mutationsträger(in) und dadurch mit der Diagnose „Krebs“ konfrontiert zu sein? Außerdem müssen sie sich mit der Frage auseinandersetzen, ob sie diese Informa-

tion ihren Familien und damit ihren Kindern mitteilen oder nicht.

Betroffene kämpfen mit komplexen ethischen Dilemmata, wenn sie sich entscheiden, die genetische Information ihrem Nachwuchs mitzuteilen: Sie fühlen eine moralische Verpflichtung (weil die Kinder das Recht haben, Bescheid zu wissen), aber gleichzeitig auch das Bedürfnis, die Kinder vor diesen Neuigkeiten zu beschützen.

Auch die Kinder befinden sich in einer sehr schwierigen Situation. Wenn ein Elternteil an erblichem Brustkrebs erkrankt ist, geht es zunächst darum, diese ernsthafte und oft bedrohliche Erkrankung des Elternteils zu verarbeiten. In einem zweiten Schritt taucht möglicherweise die Frage auf: Ist das ansteckend? Bekomme ich das jetzt auch? Muss ich sterben? Auf diese Fragen gibt es keine einfachen vorgefertigten Antworten.

Etwas anders sieht die Situation aus, wenn es „nur“ um die Mitteilung eines positiven Befundes eines Elternteils geht, der Elternteil aber nicht erkrankt ist. Hier stellt sich die Frage: Muss ich den Befund meinem Kind überhaupt mitteilen? Ab welchem Alter versteht mein Kind, was eine genetische Erkrankung ist?

Ziel dieses Beitrags ist es, sich mit der speziellen Situation von Kindern und Jugendlichen in der Risikofamilie auseinanderzusetzen – zum einen die Situation von Kin-



den und Jugendlichen mit einem an Krebs erkrankten Elternteil, zum anderen die besondere Dynamik in einer Risikofamilie.

Wie geht es Kindern und Jugendlichen?

Kinder und Jugendliche reagieren sehr unterschiedlich auf die Krebserkrankung eines Elternteils: Einige sind traurig oder wütend. Andere zeigen keine Gefühle oder sind fröhlich. Manche sind starken Stimmungsschwankungen ausgesetzt. Häufig haben Kinder und Jugendliche Schuldgefühle bezüglich der Erkrankung des Elternteils, aber auch die Befürchtung, selbst krank zu werden.

Insgesamt gelten bis zu 50 Prozent der Kinder und Jugendlichen mit einem an Krebs erkrankten Elternteil als belastet, viele reagieren mit Angst und fühlen sich alleingelassen. Vor allem die Jugendlichen wollen die Eltern nicht zusätzlich mit ihren Sorgen belasten und ziehen sich lieber zurück. Die Fragen und Ängste jedoch bleiben. Das Gefühl, nicht informiert zu werden oder nicht helfen zu können, belastet zusätzlich. Die Belastung der Jugendlichen durch die Eltern wird oft unterschätzt, da sie ihre Sorgen nicht nach außen zeigen, sondern versuchen, selbst zurechtzukommen. Besonders jugendliche Mädchen von erkrankten Müttern beschreiben sich als belastet.

Die spezielle Situation in der Risikofamilie

Fünf bis zehn Prozent der Brustkrebserkrankungen sind auf eine Genmutation zurückzuführen. In diesen Familien stellt sich nicht nur die Frage nach der Verarbeitung einer Krebserkrankung beziehungsweise des erhöhten Erkrankungsrisikos, sondern auch der Umgang damit, dass möglicherweise Kinder betroffen sind.

Da *BRCA*-bezogener Krebs vor dem 25. Lebensjahr selten ist und es potenzielle negative Aspekte der frühen Anwendung risikoreduzierender Interventionen gibt,

werden im Zusammenhang mit *BRCA1/2*-Mutationen genetische Testungen bei Kindern nicht routinemäßig durchgeführt und sind auch für die Altersgruppe der 18- bis 25-Jährigen umstritten. Da stellt sich die Frage, ob Eltern ihre Kinder über einen positiven Testbefund aufklären müssen. Hierzu gibt es in der Forschung wenige Untersuchungen.

Wer wird informiert?

Die Studien, die es bisher zum Thema gibt, beschäftigen sich vor allem damit, ob der Befund mitgeteilt wurde oder nicht, welche Faktoren dies beeinflussen und wie Kinder und Jugendliche die Befundmitteilung im Rückblick betrachten. Nahezu nichts ist darüber bekannt, wie sich die Mitteilung auf die Kinder auswirkt. Erste Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die Kinder und Jugendlichen keine besorgniserregenden Reaktionen auf die Mitteilung des Befundes zeigen.

Durchgängig zeigt sich, dass ungefähr die Hälfte der Frauen den Kindern den positiven Befund mitteilt, die andere Hälfte tut dies nicht.

Älteren Kindern werden die Ergebnisse oft früher mitgeteilt. Keinen Einfluss scheint das Geschlecht der Kinder zu haben – sowohl Jungen als auch Mädchen werden über das Ergebnis informiert. Ein positiver Kommunikationsstil scheint eine Befundmitteilung zu fördern.

Welche Gründe haben Eltern für das Mitteilen beziehungsweise Nichtmitteilen ihres Befundes?

Fragt man die Mütter nach den Gründen für das Mitteilen, so berichtet die Mehrzahl der Mütter von der Befundmitteilung aus Respekt vor dem Recht ihrer Kinder davon zu erfahren und aus einem Verantwortungsgefühl, diese Information ihrem Kind weiterzugeben. Ein kleinerer Anteil der Mütter teilte den Befund aus Sorge um den



Wie geht es Kindern und Jugendlichen nach der Befundmitteilung?

emotionalen Zustand des Kindes und der Eltern-Kind-Beziehung mit. Zu den Gründen der Befundmitteilung von Brustkrebsuntersuchungen zählten in einer anderen Untersuchung die Bedeutsamkeit für den offenen Austausch solcher Informationen und der Versuch, den Stress der Kinder zu reduzieren.

Mütter, die ihren positiven Befund nicht mitteilen, berichten von Bedenken, die das Alter, den Reifegrad, den emotionalen Zustand und das Interesse der Kinder an den Ergebnissen betreffen. Die Hoffnung, Fragen zu Krebs und Sterben zu vermeiden und die Kinder vor Stresserleben zu bewahren, kann ebenso dazu führen, dass über Befunde nicht gesprochen wird.

Fragt man Jugendliche nach ihrer Reaktion auf die Mitteilung, so gaben in einer Untersuchung die meisten Befragten an, dass sie die Informationen gut verstanden hatten. Nur wenige waren von der Mitteilung überrascht. Einige Kinder berichteten von ihrer Sorge über das gesteigerte Risiko einer Krebserkrankung (entweder in Bezug auf sich selbst oder auf Eltern und andere Familienmitglieder). Dennoch berichteten die meisten eine angemessene Reaktion auf die Mitteilung. Ein wichtiger Einflussfaktor scheint hier das Alter zu sein: Jugendliche erleben die meisten Probleme, wobei Töchter eine besondere Risikogruppe zu sein scheinen.

Generell kann gesagt werden, dass die Mehrheit über keine signifikanten Einflüsse der Mitteilung auf ihre emotionale Gesundheit berichtet. Übereinstimmend wurden keine negativen Auswirkungen auf die Beziehungen innerhalb und außerhalb der Familie angegeben. Interessanterweise scheint die Mitteilung auch keinen Einfluss auf eigene Nachwuchspläne zu haben. Viele be-

Wichtige Hinweise zum Umgang mit Kindern und Jugendlichen bei einer Krebserkrankung der Mutter oder des Vaters

- ✂ Kindern und Jugendlichen sollte es ermöglicht werden, mit ihrem erkrankten Elternteil zusammen zu sein, wenn sie dies möchten.
- ✂ Kindern und Jugendlichen sollte altersgemäß erklärt werden, was passiert. Die Fragen der Kinder und Jugendlichen sollten in jedem Fall beantwortet werden. Dabei muss darauf geachtet werden, sie nicht mit medizinischem Fachwissen zu überhäufen.
- ✂ Kinder und Jugendliche wollen ehrliche Antworten auf ihre Fragen. Sie brauchen das Gefühl, dass ihre Fragen ernst genommen und ehrlich beantwortet werden.
- ✂ Kindern und Jugendlichen muss unbedingt klar gemacht werden, dass sie keine Schuld an der Erkrankung der Mutter oder des Vaters haben – dass niemand Schuld an dieser Erkrankung hat.
- ✂ Wenn man mit Kindern und Jugendlichen über ein solch schwieriges Thema spricht, kann es sein, dass sie manchmal nicht so reagieren, wie man es als Erwachsener erwartet. Wichtig ist es, Kindern und Jugendlichen diesen Raum zu lassen – es gibt nicht die „richtige“ Reaktion.

richteten von Einflüssen auf das eigene Gesundheitsverhalten: das Rauchen aufzugeben und allgemein „gesund zu leben“. Allerdings handelt es sich hierbei um Berichte, die Betroffene später einschätzten.

Ungefähr die Hälfte der befragten Kinder sorgt sich über ihre Gesundheit. Diese Angabe ist vergleichbar mit internationalen Berichten alltäglicher gesundheitlicher Besorgnisse in durchschnittlichen Stichproben.

Empfehlungen

Auf die Frage „In welchem Alter sollten Kinder informiert werden?“, gibt es derzeit noch keine Empfehlung aus fachlicher Sicht. In der Literatur gibt es keine Angaben über das „richtige“ Alter der Kinder, um die Mutationsinformation mitzuteilen.

Betroffene geben als Alter, in dem Kinder informiert werden sollen, die Spanne zwischen 13 und 18 Jahren an. Andere meinen, das beste Alter hierfür läge zwischen 19 und 25 Jahren.

Spricht man mit Kindern und Jugendlichen über einen solchen Befund, ist es generell wichtig, mögliche Sorgen der Kinder wahr und ernst zu nehmen. Es ist wichtig, weiter darüber im Gespräch zu bleiben, den Kindern das Gespräch anzubieten aber nicht aufzudrängen und Fragen der Kinder altersgemäß und ehrlich zu beantworten. Eine offene, positive Kommunikation scheint Forschungsergebnissen zufolge einer der Faktoren zu sein, die am wichtigsten dafür sind, dass Kinder und Jugendliche mit einer solchen Erfahrung im Weiteren gut umgehen können.

Bei der Entscheidung zur Mitteilung kann man immer auch darüber nachdenken, sich Unterstützung von außen zu holen. &

Fazit

Was einzelne Untersuchungen nahe legen ist, dass es einen Bedarf für psychosoziale (Nachsorge) Betreuung nach einer genetischen Untersuchung gibt sowie für die Entwicklung von „Informationswerkzeugen“ und Unterstützungsinterventionen für die Hilfe bei der Mitteilung. Auf diesem Gebiet ist noch eine ganze Menge Forschung nötig, um Betroffenen solche Hilfen an die Hand zu geben. Auch die Studie BelaJu (Belastungen Jugendlicher mit einem an Krebs erkrankten Elternteil) beschäftigte sich mit der Frage des Befindens von Jugendlichen und Eltern nach ihrer Diagnose. Interessierte können sich gern an die im Autorenverzeichnis vermerkte Adresse wenden.

Autoren

Dr. rer. medic. Anja Zimmermann

Wissenschaftliche Mitarbeiterin
LernKlinik Leipzig, Medizinische
Fakultät, Universität Leipzig



Dr. phil. Stephanie Drössler

Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Medizinische Psychologie und
Medizinische Soziologie Technische
Universität Dresden



Prof. Dr. Friedrich Balck

Emeritus, Projektleiter Studie
BelaJu, Medizinische Psychologie
und Medizinische Soziologie
Technische Universität Dresden





7

Welchen Beitrag kann ich selbst leisten?

Welchen Beitrag kann ich selbst leisten?

Möglichkeiten zur Minimierung des Erkrankungsrisikos

Die Ursache für die Entstehung von Brustkrebs bei jungen Frauen vor der Menopause ist meist unbekannt. Bei circa fünf bis zehn Prozent der Erkrankungen spielen nicht beeinflussbare erbliche Faktoren eine Rolle, andere Risikofaktoren umfassen insbesondere:

- ✂ **vermeidbare Ursachen**, die meist lebensstilbedingt sind, zum Beispiel Fehlernährung, Bewegungsmangel, unausgeglichene seelische Balance;
- ✂ **nicht vermeidbare Ursachen**, zum Beispiel Geschlecht, Alter, hormonelle- sowie Umweltfaktoren.

Da mehr als die Hälfte aller Brustkrebserkrankungen spontan und ohne offensichtliche Risikofaktoren auftreten, sind Selbstvorwürfe und Schuldgefühle nicht zu begründen, wenig hilfreich und beanspruchen zudem Aufmerksamkeit und Kraft, die für den wichtigen Heilungsprozess notwendig sind. Es gibt wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse, dass die Reduktion vermeidbarer Risikofaktoren das Brustkrebsrisiko deutlich senken kann. Zuweilen reichen kleine Veränderungen des Lebensstils, die im Folgenden kurz skizziert sind, um das Brustkrebsrisiko zu reduzieren.

Ernährungsoptimierung

Alle verfügbaren Untersuchungen deuten darauf hin, dass nicht ausgewogene Ernährung (unter anderem

zu wenig Obst, Gemüse, Getreide, Ballaststoffe) beziehungsweise übermäßige Ernährung (unter anderem zu viel tierisches Fett und Fleisch sowie Alkohol) wesentliche Ursachen für die Förderung von Brustkrebs-erkrankungen sind. Obwohl es keine Ernährungsform gibt, die Brustkrebs mit Sicherheit verhindern kann (insbesondere auch sogenannte „Krebsdiäten“ nicht),



lassen sich doch Ernährungsempfehlungen aufstellen, die das Erkrankungsrisiko deutlich senken:

- ✚ Über- und Untergewicht vermeiden (BMI zwischen 18 und 25).
- ✚ Täglich circa 400 Gramm verschiedener Obst- und Gemüsesorten (ideal: fünf Portionen am Tag; rotes Obst und Gemüse enthält reichlich die Gesundheit schützende Antioxidanzien).
Achtung: In jüngster Zeit wird die Einnahme sogenannter sekundärer Pflanzenstoffe (zum Beispiel Genistein, Indol-3-Carbinol, Curcumin) vorbeugend empfohlen, da sie in experimentellen Untersuchungen Brustkrebsgene beeinflussen konnten. Da experimentelle Daten nicht unmittelbar auf den Menschen übertragbar sind, sollten zunächst Studien abgewartet werden, die eine verlässliche Aussage bezüglich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ermöglichen.
- ✚ Täglich circa 600 bis 800 Gramm pflanzliche Lebensmittel (Getreide, Kartoffeln, Hülsenfrüchte). Vorzugsweise gering beziehungsweise nicht verarbeitete Produkte.
- ✚ Täglich fermentierte Lebensmittel (unter anderem Joghurt, Quark, Sauerkraut) und Milchprodukte.
- ✚ Alkoholkonsum ist aus krebsvorbeugender Sicht nicht empfehlenswert.
- ✚ Ausreichende Trinkmenge beachten (täglich mindestens zwei Liter kalorienarme Getränke, unter anderem Wasser, Tee).
- ✚ Verzehr von rotem Fleisch (unter anderem Rind, Lamm, Schwein) auf höchstens dreimal pro Woche beschränken! Gesundere Alternativen sind Geflügel oder Fisch.
- ✚ Verzehr von fetthaltigen Lebensmitteln (zum Beispiel Kartoffelchips), insbesondere tierischer Herkunft (unter anderem Wurst, Mayonnaise), möglichst einschränken. Pflanzliche Öle bevorzugen.
- ✚ Stark gesalzene und salzkonservierte Lebensmittel (unter anderem eingelegte Fleisch- und Gemüse-

arten) meiden. Gesundere Alternative: Kräuter und Gewürze.

- ✚ Verdorbene oder verschimmelte Lebensmittel sollten nicht mehr verzehrt werden.
- ✚ Verbrannte oder verkohlte Lebensmittel eignen sich nicht für den Verzehr.
- ✚ Nahrungsergänzungsmittel (unter anderem Vitamin-/Spurenelementpräparate; Obst- und Gemüsekonzentrate) sind zur Vorbeugung nicht angezeigt. Unkontrollierte Hochdosierungen oder bestimmte Inhaltsstoffe (unter anderem Eisen) können gesundheitsgefährdend sein.
- ✚ Tabak sollte in keiner Form konsumiert werden, da er für circa 30 bis 40 Prozent aller Krebserkrankungen mit verantwortlich ist.

Körperliche Aktivität

Neben Fehlernährung ist Bewegungsmangel ein ernst zu nehmendes Problem der modernen Gesellschaft und mitverantwortlich für Zivilisationskrankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus und Krebs, insbesondere Brustkrebs. Dass Sport und Bewegung zur Verbesserung der Gesundheit beitragen, ist wissenschaftlich belegt. Und das nicht nur, weil Menschen, die sich regelmäßig bewegen, laut Statistik auch seltener rauchen, weniger Alkohol trinken und sich gesünder ernähren als „Bewegungsmuffel“. Sport fördert nicht nur die Beweglichkeit, sondern hilft auch gegen „kleine Fettpölsterchen“ und stärkt die Kondition. Ein mäßiges, aber regelmäßiges Ausdauertraining verbessert die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit, senkt Blutdruck und Körpergewicht, reduziert Blutzucker und Blutfette, stabilisiert das Immun- und Hormonsystem und verbessert die Lebensqualität. Als optimales Training im Sinne der Vorbeugung hat sich mäßiges Ausdauertraining (unter anderem Gehen, Walken, Joggen, Radfahren, Schwimmen) im sogenannten „aeroben Bereich“ erwiesen.



Aerobes Ausdauertraining belastet den Körper bei minimaler Intensität über einen längeren Zeitraum. Trainiert wird bei normaler Atmung ohne „aus der Puste zu geraten“. Dies entspricht einer Herzfrequenz für die Dauer der Belastung von 180 Schlägen pro Minute

minus Lebensalter. Trainingseinheiten unter 20 Minuten sind nicht effektiv, trainiert wird möglichst 35 Minuten oder mehr. Es ist nicht unbedingt wichtig, viele Kalorien zu verbrennen. Wichtiger ist es, regelmäßig zu trainieren, um fit zu bleiben beziehungsweise zu werden.

Tipp

Trainieren Sie zwei- bis dreimal pro Woche circa 30 bis 60 Minuten lang. Dies entspricht einem Verbrauch von etwa 2.000 kcal pro Woche oder circa 350 bis 700 kcal pro Tag. Falls Sie figürlich vom Sport profitieren wollen, dann essen und trinken Sie in der ersten Stunde nach dem Training nichts Kalorienhaltiges. Sonst würde der aktivierte Stoffwechsel gebremst und bräuchte die körpereigenen Energiereserven nicht abzubauen.

Seelische Balance aufrechterhalten

Entgegen der weit verbreiteten Annahme konnte in wissenschaftlichen Studien nicht bestätigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der Entstehung oder dem Wiederauftreten von (Brust)Krebs und psychischer Belastung gibt. Nachgewiesen ist allerdings der umgekehrte Effekt, nämlich ein positiver Einfluss einer ausgeglichenen seelischen Balance auf Krankheitsverlauf und Lebensqualität. Auch wenn seelische Unausgeglichenheit nicht ursächlich für die Entstehung von (Brust)Krebs ist, so kann sie diverse Regelkreise des menschlichen Organismus, unter anderem das Immunsystem (durch Freisetzung von Stresshormonen wie

Adrenalin, Cortisol), das Hormon- sowie das Herz-Kreislauf-System beeinträchtigen und Krankheitssymptome verstärken. Daher sollten einige psychoonkologische Tipps zur Erhaltung der Gesundheit beachtet werden.

Psychoonkologische Tipps zur Erhaltung der Gesundheit

- ✚ Fragen Sie sich stets: „Was tut mir gut?“ „Was will ich?“
- ✚ Machen Sie immer, beziehungsweise immer öfter, was Ihnen gut tut!
- ✚ Übernehmen Sie Verantwortung für sich, Ihr Wohlbefinden und Ihren Körper!
- ✚ Erlernen Sie „gesunden Egoismus“, der niemals gegen Familie, Freunde oder Anvertraute gerichtet ist!
- ✚ Beachten Sie, dass anerzogene Charaktereigenschaften (zum Beispiel „immer für die anderen da zu sein“) zuweilen ausgenutzt werden und wohl dosiert sein sollten.
- ✚ Hinterfragen Sie die vielen, gut gemeinten (manchmal aber ausschließlich geschäftsorientierten) Ratschläge zur Gesunderhaltung.
- ✚ Gönnen Sie sich und Ihrem Körper Regenerations- und Entspannungszeiten, insbesondere bei intensiver beruflicher Tätigkeit. Planen Sie Auszeiten ein!
- ✚ Regenerieren Sie Körper und Seele. Bewegen Sie sich, machen Sie regelmäßig Entspannungsübungen oder wenden Sie sich künstlerischen Tätigkeiten zu.
- ✚ Visualisierungsübungen können das Vertrauen in die körpereigenen Regelkreise wiederherstellen.
- ✚ Eine angstfreie Grundeinstellung hat einen positiven Einfluss auf nahezu alle Organsysteme (zum Beispiel auf das Immunsystem, das Hormon- sowie das Herz-Kreislauf-System). Versuchen Sie, Angst zu bewältigen, gegebenenfalls mit professioneller Hilfe!

- ✚ Gönnen Sie sich Freude und Spaß. Lachen setzt Endorphine (sogenannte Glückshormone) und andere immunologische Botenstoffe frei, die Stimmungslage und Schmerzen positiv beeinflussen.
- ✚ Die zeitweilige Abkehr vom Alltagsleben (Beruf, familiäre Verpflichtungen) durch Urlaub inklusive Ortswechsel regenerieren Körper und Seele.
- ✚ Pflegen Sie Ihren Freundes- und Bekanntenkreis, denn vertraute Menschen vermitteln Sicherheit und Geborgenheit. ✚

Fazit

Die Einhaltung der Empfehlungen zur Vorbeugung von Brustkrebs könnte das Erkrankungsrisiko deutlich reduzieren. Bitte stellen Sie sich der Verantwortung Ihrem Körper gegenüber und tragen Sie so wesentlich zu Ihrer Gesunderhaltung bei.

Autor

Prof. Dr. med. Josef Beuth

Direktor des Instituts zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher Verfahren (IWENV) an der Universität zu Köln





Die LIBRE Studie

Lebensstilintervention bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs

Frauen mit einer erblichen Veranlagung (Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*) haben, wie in diesem Ratgeber ausführlich dargestellt, ein hohes Risiko, in ihrem Leben an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken. Trotz vorliegender erblicher Veranlagung erkranken nicht alle Frauen an Krebs. Dies ist ein

Hinweis darauf, dass es Faktoren geben muss, die das Krebs Erkrankungsrisiko beeinflussen können. Erste Beobachtungen haben ergeben, dass Frauen mit erblicher Veranlagung weniger häufig an Krebs erkranken, wenn sie in der Jugend körperlich aktiv waren.

Die Deutsche Krebshilfe e.V. unterstützt die LIBRE Studie, in der untersucht werden soll, ob durch ein strukturiertes Lebensstilprogramm der Ernährungszustand, die körperliche Fitness, das Körpergewicht, die Lebensqualität und auch die Stressverarbeitung bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs verbessert werden kann.

Brustkrebs und körperliche Aktivität

Beim nicht-erblichen Brustkrebs wird das Krebskrankungsrisiko und auch der Krankheitsverlauf entscheidend von der körperlichen Aktivität, der Ernährung und auch dem Körpergewicht beeinflusst. In einer Vielzahl von prospektiven (vorausschauenden) Studien konnte demonstriert werden, dass regelmäßige körperliche Aktivität die Brustkrebshäufigkeit signifikant senken kann, wobei das Risiko sich im Durchschnitt um 25 Prozent verringert. Auch sind das Rückfallrisiko und die Sterblichkeit bei an Brustkrebs erkrankten Frauen um 50 Prozent gesenkt, wenn sie regelmäßig Sport betreiben. Weitere Vorteile sind ein Gewinn an Lebensqualität, eine Steigerung der Fitness und eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie.

Brustkrebs und Ernährung

Auch die Ernährung beeinflusst das Brustkrebskrankungsrisiko. Adipositas (starkes Übergewicht) und Gewichtszunahme steigern das Risiko, vor und nach den Wechseljahren, an Brustkrebs zu erkranken. Eine Gewichtszunahme von mehr als 20 Kilogramm nach dem 18. Lebensjahr verdoppelt das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Zudem haben Frauen mit einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 kg/m^2 ein größeres Risiko, Fernmetastasen zu entwickeln und an Brustkrebs zu versterben. In einer Studie mit Brustkrebspatientinnen, die eine adjuvante Standardtherapie, also eine medikamentöse Behandlung nach der Entfernung des Tumors erhielten, führte ein kalorien- und fettreduziertes Ernährungsprogramm zu einer deutlichen Reduktion der Rückfallrate.

Brustkrebs und Psyche

Weitere Risikofaktoren für Brustkrebs sind Depressionen, eine pessimistische Lebensperspektive und eine negative Stressverarbeitung. Es zeigte sich, dass körperliche Aktivität einen günstigen Einfluss nimmt auf die Stressverarbeitung und auf Depressionen. Die große Bedeutung einer optimistischen Lebenseinstellung für verschiedene psychische als auch somatische, also körperliche Erkrankungen wurde in vielen Studien überzeugend dargelegt. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer optimistischen Lebensperspektive und dem psychischen Wohlbefinden, der Gesundheit, der Stressreduktion, der Sterblichkeit und einer schnelleren Genesung nach einer Erkrankung.

Pilotstudie Libre

Die Pilotstudie LIBRE I hat eine Machbarkeit des Studienkonzepts an 68 Studienteilnehmerinnen bewiesen. Eine Auswertung des LIBRE I Studienkollektivs ergab erste positive und vielversprechende Ergebnisse. Die Daten demonstrierten, dass Mutationsträgerinnen, die in der Jugend sportlich aktiv waren, eine geringere Zahl an Brustkrebskrankungen aufwiesen. Der gleiche Zusammenhang ergab sich auch in Bezug auf den Lebensstilfaktor Rauchen. Bei Raucherinnen kam

Interessierte Frauen können sich an die zentrale Projektkoordination wenden:

LIBRE-Studienzentrum

Studienleitung: Dr. Anne Quante

Frauenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der

Isar, Technische Universität München

Ismaninger Straße 22, 81675 München

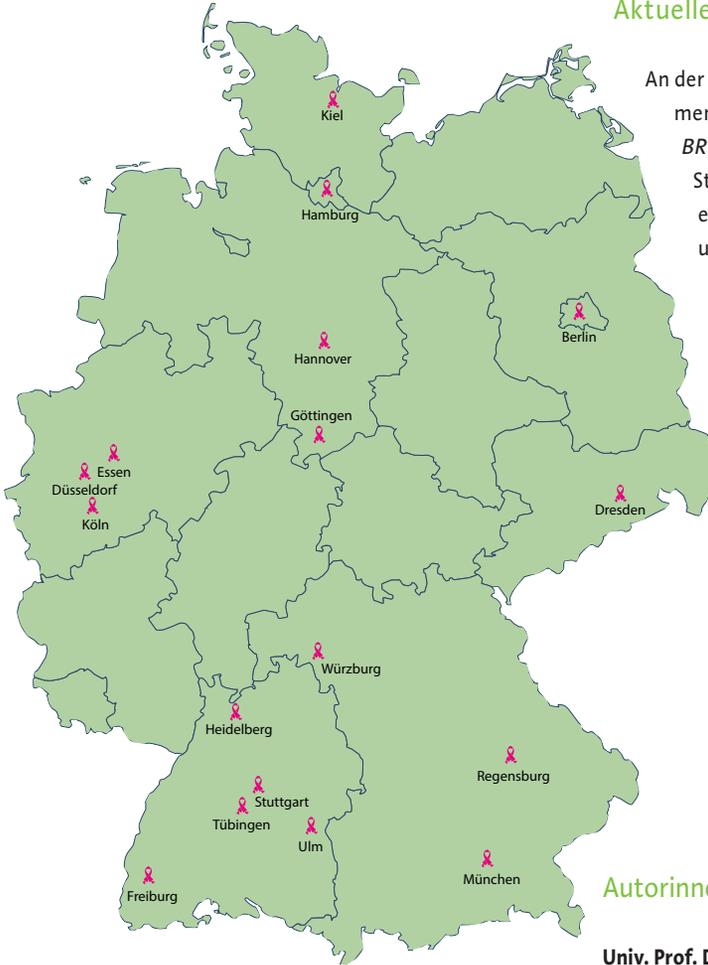
Tel.: +49 89 4140-2433, Fax: +49 89 4140-4846

LIBRE.frauenklinik@mri.tum.de

Aktuelle Studie LIBRE

An der Studie können Frauen ab 18 Jahren teilnehmen, bei denen eine Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* nachgewiesen wurde. Die Studie richtet sich sowohl an gesunde Frauen als auch an solche, die bereits an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankt sind.

Erfreulicherweise rekrutieren inzwischen 18 Zentren aus 17 Städten für die LIBRE Studie. 🧡



es häufiger zu einer Brustkrebserkrankung, eine Beziehung zur Dauer des Rauchens konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Fallzahl kann diese erste Analyse zunächst nur als Hypothese gesehen werden, weitere Ergebnisse hierzu werden im Rahmen der aktuell offenen Folgestudie LIBRE II mit 600 Probandinnen erwartet.

Autorinnen

Univ. Prof. Dr. med. Marion Kiechle

Direktorin der Frauenklinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München



Dr. med. Anne Quante

Leiterin Gynäkologische Tumorgenetik
Frauenklinik und Poliklinik,
Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München





8

Welche Auswirkungen hat die Genanalyse sonst noch?

Nebenwirkungen der Genanalyse

Wie steht es um den Datenschutz?

Persönliche Gesundheitsdaten sind besonders schützenswert, da sie einen tiefen Einblick in die Privatsphäre ermöglichen. Dies gilt umso mehr für genetische Daten. Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms führt zu immer mehr neuen medizinischen Erkenntnissen mit weit reichenden Folgen für unser tägliches Leben. Genanalysen erlauben heutzutage, bereits lange vor dem tatsächlichen Ausbruch einer Krankheit, Vorhersagen über deren Eintrittswahrscheinlichkeit, selbst wenn dem Betroffenen seine Anfälligkeit für diese Krankheit noch nicht bekannt ist. Auch lassen Genanalysen Rückschlüsse auf die medizinische Situation von Blutsverwandten zu, ohne dass diese an dem Verfahren beteiligt sind. Deshalb stellt die Europäische Datenschutz-Grundverordnung genetische Daten unter besonderen Schutz.

Recht auf informationelle Selbstbestimmung

Datenschutzrechtlich ist das Selbstbestimmungsrecht des Betroffenen besonders wichtig. Genetische Untersuchungen sollen grundsätzlich nur von einem entsprechend ausgebildeten Arzt und nur dann durchgeführt werden, wenn die betroffene Person, nach umfassender Aufklärung über Zweck und mögliche Konsequenzen, in eine solche Untersuchung eingewilligt hat. Zur informationellen Selbstbestimmung gehört zum Beispiel auch die Gewährleistung des Rechts auf Nichtwissen. Darüber sollte der Arzt im Vorhinein mit den Betroffenen spre-

chen. Wenn eine Genanalyse im Krankenhaus oder bei einem niedergelassenen Arzt durchgeführt wird, fallen dort zwangsläufig hoch-sensible Daten an. Die Betroffenen werden in einem Vorgespräch über ihre bisherige Krankengeschichte befragt, zu der in der Regel auch besondere Erkrankungen in der näheren Familie gehören. Schließlich wird auch das Ergebnis der Genanalyse auf der Patientenkartei vermerkt. All diese Daten sind gesetzlich geschützt.

Es gibt neben den Geheimhaltungsvorschriften im Datenschutzrecht berufsständische Bestimmungen zur ärztlichen Schweigepflicht und eine Vorschrift im Strafgesetzbuch, die den Bruch der ärztlichen Schweigepflicht unter Strafe stellt. Das bedeutet allerdings nur, dass die Daten nicht unbefugt offenbart werden dürfen. Datenübermittlungen aus der ärztlichen Praxis an andere Stellen können aus verschiedenen Gründen legitim sein: Zum Beispiel gibt es den Laborarzt, der Laborbefunde an den behandelnden Arzt übermittelt; Daten werden an privatärztliche Verrechnungsstellen zum Zwecke der Abrechnung übertragen; Ärzte informieren sich gegenseitig zum Zwecke der Abstimmung der Behandlung, so werden insbesondere Hausärzte und Fachärzte oder Krankenhäuser informiert. Jede dieser Datenübermittlungen bedarf allerdings einer klaren Legitimation. Dies kann eine gesetzliche Ermächtigunggrundlage sein, etwa wenn die Datenübermittlung im Rahmen eines Behandlungsvertrags mit dem Betroffene-

nen erforderlich ist, beispielsweise bei der Einschaltung eines Labors zur Untersuchung von Stoffproben. In bestimmten Fällen muss aber eine Einwilligungserklärung des Patienten vorliegen, etwa wenn die Daten für Forschungszwecke übermittelt werden sollen. Auf jeden Fall muss der oder die Betroffene vor der Übermittlung von Daten umfassend informiert werden.

Datenübermittlung an Krankenkasse oder -versicherung

Es kommt relativ häufig vor, dass Krankenkassen sich an niedergelassene Ärzte wenden, um Auskünfte über einzelne Patienten zu erhalten. Die Hintergründe sind vielschichtig. Im Fünften Buch des Sozialgesetzbuchs (SGB V) ist genau geregelt, welche Informationen Krankenkassen über die bei ihnen Versicherten erhalten dürfen. Grundsätzlich dürfen Krankenkassen Patientendaten nur zu Abrechnungszwecken bekommen und nutzen. In besonderen Fällen benötigt die Krankenkasse ärztliche Informationen über ihre Versicherten zu anderen Zwecken. Nach dem SGB V ist der Arzt verpflichtet, der Krankenkasse im Einzelfall auf Verlangen Auskunft zu erteilen, soweit es für die Durchführung von deren Aufgaben erforderlich und gesetzlich zugelassen ist oder der Betroffene im Einzelfall eingewilligt hat. Erfor-

derlich ist die Datenerhebung, wenn anders die Aufgabe der Prüfung der Leistungspflicht nicht ordnungsgemäß erfüllt werden kann. Natürlich dürfen die Daten auch nur im Rahmen des erforderlichen Zwecks verwendet werden. Bei den privaten Krankenversicherungen läuft es etwas anders. Während die gesetzlichen Krankenkassen verpflichtet sind, Anspruchsberechtigte ohne Blick auf bereits vorhandene oder potenzielle Krankheiten aufzunehmen, gehen die privaten Versicherungen nach dem Prinzip der „Risikoäquivalenz“ vor. Je höher das Risiko der versicherten Person, desto höher auch die Prämie. Das Interesse der privaten Versicherer an gendiagnostischen Untersuchungen und deren Ergebnissen ist demnach hoch. Nach heutigem Recht muss der Interessent der Versicherung unaufgefordert seinen aktuellen gesundheitlichen Zustand mitteilen. Die Versicherungen können darüber hinaus eine ärztliche Untersuchung verlangen.

Gendiagnostikgesetz

Das Gendiagnostikgesetz schränkt die Verarbeitung genetischer Daten ein. Ein Versicherer darf vom Versicherten grundsätzlich weder vor noch nach Abschluss des Versicherungsvertrages die Vornahme genetischer Untersuchungen oder die Mitteilung von Ergebnissen



aus bereits vorgenommenen genetischen Untersuchungen verlangen oder solche Ergebnisse oder Daten entgegennehmen oder verwenden. Letzteres gilt für Lebens-, Berufsunfähigkeits-, Erwerbsunfähigkeits- und Pflegeversicherungen nur dann nicht, wenn eine Leistung von mehr als 300.000 Euro oder eine Jahresrente von mehr als 30.000 Euro vereinbart wird.

Darüber hinaus unterliegen private Krankenversicherungen, anders als die gesetzlichen Krankenkassen, nicht dem Sozialdatenschutz. Trotzdem müssen auch sie sich beim Umgang mit den sensiblen Gesundheitsdaten an strenge Regeln halten. Nach der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung dürfen auch private Versicherungen die Daten grundsätzlich nur verarbeiten, soweit dies für die Kostenerstattung erforderlich ist.

Medizinische Privatsphäre

Für Betroffene, die durch eine Genanalyse erfahren haben, dass sie zu einer Hochrisikogruppe gehören, stellt sich oftmals die Frage nach der medizinischen Privatsphäre. Muss eine solche Information zum Beispiel an den Arbeitgeber gegeben werden und kann dieser aufgrund eines genetisch bedingten gesundheitlichen Risikos einen Bewerber ablehnen oder gar ein bestehendes Arbeitsverhältnis auflösen?

Das Selbstbestimmungsrecht eines jeden Betroffenen geht dem Interesse des Arbeitgebers an leistungsfähigen gesunden Mitarbeitern grundsätzlich vor. Genetische Untersuchungen dürfen deshalb regelmäßig keine Basis für die Personalauswahl werden. Selbst durch eine Genanalyse festgestellte Dispositionen für eine Erkrankung ermöglichen keine verbindliche Prognose, ob und wann und unter welchen Umständen sich die Erkrankung tatsächlich auswirkt. Der Schutz des Persönlichkeitsrechts der Beschäftigten verbietet auch die Erhebung eines umfassenden Persönlichkeits- oder Gesundheitsprofils. Das Gendiagnostikgesetz verbietet,

dass der Arbeitgeber im Bewerbungsverfahren oder im Verlauf eines Beschäftigungsverhältnisses von dem Arbeitnehmer die Mitteilung von Ergebnissen genetischer Untersuchungen verlangt. Er darf solche Ergebnisse noch nicht einmal entgegennehmen oder für Personalentscheidungen verwenden, wenn ihm der Beschäftigte solche Ergebnisse freiwillig zur Verfügung stellt.

Ausnahmen sind lediglich unter dem Gesichtspunkt des Arbeitsschutzes im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen zulässig und dies auch nur unter sehr engen Voraussetzungen, zum Beispiel bei gesundheitsgefährdenden Tätigkeiten. Doch selbst in solchen Fällen darf der Arzt dem Arbeitgeber nicht die Diagnose mitteilen, sondern nur die Tatsache, dass medizinische Bedenken gegen die Verwendung auf einem konkreten Arbeitsplatz bestehen. Das Gesetz enthält auch ein klares Benachteiligungsverbot. Arbeitgeber dürfen Beschäftigte nicht wegen ihrer genetischen Dispositionen oder denen ihrer Blutsverwandten, zum Beispiel der Eltern, benachteiligen. Das gilt unabhängig davon, auf welche Weise dem Arbeitgeber die genetischen Eigenschaften bekannt geworden sind. Das Benachteiligungsverbot gilt auch für die Fälle, in denen sich Beschäftigte weigern, sich genetisch untersuchen zu lassen oder Ergebnisse genetischer Untersuchungen zu offenbaren. ⚠

Autor

Peter Schaar

Vorsitzender der Europäischen Akademie für Informationsfreiheit und Datenschutz, Berlin



Das Gendiagnostikgesetz

Sozialrechtliche Aspekte

Die Genanalyse enthält Informationen über mögliche, in ungewisser Zukunft auftretende Erkrankungen. Versicherungen und Arbeitgeber sind an solchen Informationen erfahrungsgemäß höchst interessiert, weil sie damit potenzielle Risiken und mögliche Kostenbelastungen erkennen können. Aus eigenem Geschäftsinteressen sinnen sie darauf, entsprechende Belastungen zu vermeiden. Deswegen sollten Ergebnisse einer Genanalyse von Betroffenen höchst vertraulich behandelt werden und nur gegenüber Ärzten und engsten Familienangehörigen offenbart werden.

Der Gesetzgeber hat im Gendiagnostikgesetz (GenDG) vom 31. Juli 2009 (Bundesgesetzblatt: BGBl. I S. 2529, 3672) Regelungen geschaffen, die Betroffene vor negativen Auswirkungen einer Genanalyse schützen sollen. Grundlegend ist das allgemeine Benachteiligungsverbot (§ 4 GenDG), das jegliche Diskriminierung eines Menschen wegen seiner genetischen Eigenschaften, wegen der Vornahme oder Nichtvornahme einer genetischen Untersuchung oder wegen des Ergebnisses einer Genanalyse kategorisch untersagt.

Einwilligungsvorbehalt

Die Entscheidung, ob eine Genanalyse überhaupt durchgeführt werden soll, obliegt ausschließlich dem Willen des Betroffenen. Ein Arzt darf diese Untersuchung nur nach ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung durchführen. Der Betroffene kann seine Einwilligung jederzeit, auch mit Wirkung für die Zukunft, schriftlich oder mündlich gegenüber dem veranlassenden Arzt

widerrufen oder eine Vernichtung des Ergebnisses der Genanalyse verlangen (§ 8 GenDG). Das Gesetz sieht sogar ausdrücklich ein „Recht auf Nichtwissen des Betroffenen“ vor, der nach Durchführung der Genanalyse dem Arzt erklären kann, dass er das Untersuchungsergebnis nicht zur Kenntnis nehmen wolle.

Ferner darf das Ergebnis der Genanalyse nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung des Betroffenen an Dritte weitergegeben werden (§ 11 GenDG). Die Unterlagen selbst sind spätestens nach einem Aufbewahrungszeitraum von zehn Jahren durch den Arzt zu vernichten. Der Betroffene kann jederzeit vor Ablauf dieses Zeitraumes selbst die Vernichtung der Ergebnisse der gentechnischen Untersuchung und Analysen verlangen (§ 12 GenDG). Dies kann bei erblichen Krebserkrankungen ein Problem hinsichtlich der Weitergabe medizinisch relevanter Informationen über Generationen hinweg darstellen. Patienten können jedoch eine längere Aufbewahrung schriftlich verlangen und dadurch regeln, dass die Angehörigen gegebenenfalls auch nach deren Tod Zugang zu den für sie relevanten Ergebnissen erhalten.

Versicherungsrecht

Versicherungen dürfen weder vor noch nach Abschluss eines Versicherungsvertrages die Durchführung einer Genanalyse von einem Kunden verlangen (Erhebungsverbot). Bereits vorhandene Genanalysen dürfen nicht herangezogen oder verwendet werden. Unabhängig von der Art der Untersuchung gelten diese Verbote für prä-

diktive und diagnostische genetische Untersuchungen und die daraus resultierenden Ergebnisse. Dies gilt nicht für Lebensversicherungen, Berufs-/Erwerbsunfähigkeitsversicherungen und Pflegerentenversicherungen mit einer Leistung von mehr als 300.000 Euro oder mehr als 30.000 Euro Jahresrente (§ 18 GenDG).

Das Erhebungs- und Verwertungsverbot bei Abschluss und Inanspruchnahme von Versicherungsleistungen bezieht sich nur auf genetische Daten. Tatsachen über Vorerkrankungen und Erkrankungen müssen gegenüber der Versicherung offenbart werden (§ 18 Absatz 2 GenDG). Diese Problematik gehört zu den häufigsten Streitfällen zwischen Kunden und Versicherung. Es müssen selbst erkannte Krankheitssymptome wie beispielsweise Knotenbildungen, Geschwüre und anderes sowie ärztliche Diagnosen und Therapien der Versicherung angezeigt werden.

Arbeitsrecht

Das gleiche Verbot gilt für Arbeitgeber, die weder vor noch nach Abschluss eines Arbeitsvertrages genetische Informationen einholen oder verwenden dürfen (§ 20 GenDG). Ausdrücklich ist ein arbeitsrechtliches Benachteiligungsverbot geregelt, wonach einem Arbeitnehmer wegen der Weigerung, genetische Daten preiszugeben, keinerlei berufliche Schlechterstellung bereitet werden darf (§ 21 GenDG). Dies gilt auch für öffentlich-rechtliche Arbeitsverhältnisse (§ 22 GenDG).

„Stille“ Diskriminierung

Dieser umfassende gesetzliche Schutz der Betroffenen wirkt allerdings nicht gegen eine „stille“ Diskriminierung, die aufgrund einer zufälligen Kenntnis des Ergebnisses der Genanalyse durch Dritte bereitet wird und nicht mit der Kenntnis des Ergebnisses der Genanalyse begründet wird. Deswegen ist die höchste Vertraulichkeit genetischer Daten von existenzieller Bedeutung.



Das Ergebnis eines Gentests darf im Anwendungsbereich des GenDG gemäß § 11 nur dem Patienten selbst und nur durch den Arzt, der die genetische Analyse oder die genetische Beratung vor dem Gentest vorgenommen hat, mitgeteilt werden. Eine Weiterleitung der Ergebnisse an andere Ärzte/Personen ist nur mit schriftlicher und ausdrücklicher Einwilligung der Patienten und nur durch den Arzt möglich, der die Untersuchung/genetische Beratung vorgenommen hat.

Die Vertraulichkeit der Daten sollte auch im Schriftverkehr mit den behandelnden Ärzten beachtet werden. Im Hinblick auf eine künftige Speicherung von medizinischen Daten auf der, seit Anfang Oktober 2011 stufenweise eingeführten, elektronischen Gesundheitskarte (eGK) empfiehlt es sich, auf eine Speicherung von Daten im Zusammenhang mit der Genanalyse zu verzichten. Die Entscheidung, ob seine Gesundheitsdaten (zum Beispiel Befunde, Diagnosen oder Notfalldaten) mittels der eGK gespeichert werden, kann der Versicherte dann selbst treffen (§ 291a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – SGB V).

Empfehlungen

Betroffene sollten rechtzeitig – also vor Auftreten von Krankheitssymptomen – für sich selbst beziehungsweise für ihre betroffenen Kinder einen umfassenden

Versicherungsschutz für mögliche Risiken begründen, insbesondere durch Abschluss

- a. einer Berufs-/Erwerbsunfähigkeitsversicherung mit einem Rentenanspruch von nicht mehr als 30.000 Euro/Jahr,
- b. einer Pflegezusatzversicherung,
- c. einer privaten Rentenversicherung
- d. und gegebenenfalls einer privaten Krankenzusatzversicherung.

Die Frankfurter Allgemeine Zeitung (FAZ) hat in einem Leitartikel vom 02.08.2011 dazu festgestellt, dass „nicht einmal jeder vierte Bundesbürger gegen das Risiko einer Berufsunfähigkeit durch eine entsprechende Versicherung geschützt ist, obwohl dieses Schicksal gut ein Fünftel der Bevölkerung während des Berufslebens trifft“. Insofern gilt die vorbezeichnete Empfehlung für Jedermann.

Präimplantationsdiagnostik ab Februar 2014

Die Bundesregierung hat mit der Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik vom 21.02.2013 den Weg freigemacht für die genetische Untersuchung von Zellen eines Embryos vor Einpflanzung in die Gebärmutter. Seit 01.02.2014 kann eine Frau (bei der für ihr Bundesland zuständigen Ethikkommission für Präimplantationsdiagnostik) beantragen, eine befruchtete Eizelle auf die Gefahr eines möglichen vererblichen, genetisch bedingten Erkrankungsrisikos zu untersuchen. Allerdings nur, wenn aufgrund der genetischen Disposition der Frau oder des Mannes das hohe Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit für das gewünschte Kind besteht oder das Risiko einer Tot- oder Fehlgeburt mit hoher Wahrscheinlichkeit droht.

Mit diesem Verfahren wird erstmals in der Bundesrepublik die Möglichkeit geschaffen, vor Eintritt einer Schwangerschaft das Risiko einer vererblichen Krankheit

des gewünschten Kindes abzuklären und die Entscheidung zu ermöglichen, ob die befruchtete Eizelle in die Gebärmutter eingepflanzt werden soll oder nicht.

Die praktische Bedeutung der Präimplantationsdiagnostik kann noch nicht eingeschätzt werden. Das Verfahren ist an hohe medizinische und ethische Bedingungen geknüpft. Bei Vorhandensein eines familiären vererblichen Krebsrisikos kann dieses neue Verfahren durchaus in Erwägung gezogen werden. ⚠

INFO

Im November 2009 wurde erstmals auf Basis des Gendiagnostik-Gesetzes vom 31. Juli 2009 vom Bundesministerium für Gesundheit eine Gendiagnostik-Kommission am Robert Koch Institut berufen. Die Gendiagnostik-Kommission (GeKO) ist eine interdisziplinär zusammengesetzte, unabhängige Kommission von 13 Sachverständigen aus den Bereichen Medizin und Biologie, zwei Sachverständigen aus den Fachrichtungen Ethik und Recht sowie drei Vertretern von Patienten- und Verbraucherorganisationen sowie aus Selbsthilfeorganisationen behinderter Menschen. Die GeKO erstellt, in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik, Richtlinien (§ 23 GenDG), welche im Internet unter www.rki.de nachzulesen sind.

Autor

Rechtsanwalt Gerd Hauptmanns

Fachanwalt für Arbeitsrecht, Fachanwalt für Steuerrecht, Notar a.D., Kanzlei Hauptmanns, Ratingen
Berater des „Deutsche Huntington Hilfe e.V.“

Das Gendiagnostikgesetz im klinischen Alltag: Fragen und Unsicherheiten

Das GenDG enthält unter anderem Regelungen, die Patienten vor negativen Auswirkungen einer genetischen Untersuchung schützen sollen. Gerade im klinischen Alltag kommt es aber immer wieder zu Fragen und Unsicherheiten. Mamma Mia! sprach dazu mit Dr. Simone Heidemann, der Koautorin des „Kommentars zum Gendiagnostikgesetz – ein Kommentar für die Praxis“, 2017 in der 2. Auflage im Medhochzwei-Verlag erschienen.

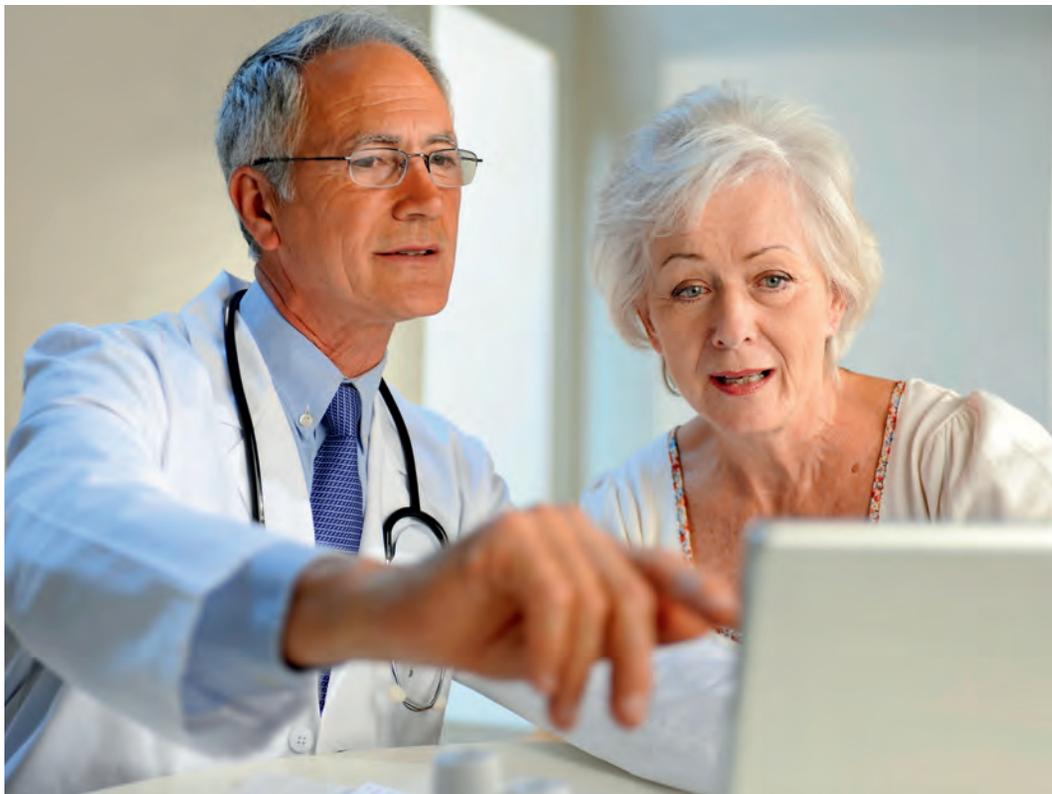
Mamma Mia!: Gentest ist gleich Gentest – oder gibt es hier Unterschiede in der gesetzlichen Regelung?

Dr. Simone Heidemann: Zunächst einmal gilt es zu unterscheiden, ob die genetische Untersuchung auf eine Mutation in der Keimbahn oder auf eine sogenannte somatische Veränderung erfolgt, also ob der Anwendungsbereich des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) überhaupt eröffnet ist oder nicht. Bei einer Keimbahnmutation handelt es sich um eine dauerhafte Veränderung der Erbanlage, die in der Regel in allen Zellen vorliegt und daher an die Nachkommen weitervererbt werden kann. Eine somatische Mutation entsteht dagegen meist im Laufe des Lebens durch Schäden an der Erbanlage und ist deshalb nur in einem Teil der Zellen, zum Beispiel in einem Tumor, vorhanden. Sie ist nicht erblich. *BRCA*-Mutationsanalysen der Keimbahn unterliegen dem GenDG, welches in diesem Zusammenhang entsprechende Aufklärungs- und Beratungspflichten vorsieht. Für genetische Untersuchungen auf nicht erbliche, somatische genetische Eigenschaften gilt das GenDG hingegen nicht.

Der Gesetzgeber unterscheidet bei der Keimbahndiagnostik grundsätzlich zwischen diagnostischen und

prädiktiven genetischen Untersuchungen und schreibt für prädiktive genetische Untersuchungen deutlich umfangreichere Beratungspflichten vor als für diagnostische genetische Untersuchungen. Wird eine bereits an einem Ovarial- oder Mammakarzinom erkrankte Patientin auf eine *BRCA*-Mutation in der Keimbahn untersucht, handelt es sich im Hinblick auf die bereits bestehende Erkrankung um eine diagnostische Untersuchung i.S.d. § 3 Nr. 7a. Dies gilt gemäß § 3 Nr. 7c GenDG auch, wenn es darum geht, die beste Therapie gegen die Erkrankung zu finden. Eine genetische Beratung ist in diesem Kontext sicher sinnvoll, aber gemäß § 10 GenDG Abs. 1 nicht zwingend vorgeschrieben, da es sich beim Mamma-/Ovarialkarzinom um behandelbare Erkrankungen handelt.

BRCA-Mutationsanalysen am Tumorgewebe unterliegen nach überwiegender Ansicht nicht dem GenDG, weil sie nicht mit der ausdrücklichen Frage nach einer Keimbahnmutation veranlasst werden. Allerdings kann es sich beim Nachweis einer *BRCA*-Mutation im Tumorgewebe sowohl um eine somatische Neumutation in den Tumorzellen als auch um eine Keimbahnmutation handeln. Eine sichere Differenzierung zwischen Keimbahnmutation und somatischer Mutation ist bei der Untersuchung am Tumorgewebe derzeit noch nicht immer möglich. Ob bei Nachweis einer *BRCA*-Mutation am Tumorgewebe eine Keimbahnmutation vorliegt, kann derzeit in der Regel nur durch eine ergänzende Keimbahnuntersuchung an gesunden Zellen (meist am Blut) geklärt werden, welche zweifelsohne dem GenDG unterliegt. Ob eine Differenzierung zwischen Keimbahnmutation und somatischer Mutation zum Zwecke



der Klärung der Voraussetzungen einer beabsichtigten medikamentösen Therapie erforderlich ist, hängt entscheidend vom Zulassungstext des Medikamentes ab. Wenn sowohl der Nachweis einer somatischen *BRCA*-Mutation als auch der Nachweis einer *BRCA*-Keimbahnmutation eine Indikation zur Therapie darstellt, ist der Untersuchungszweck nicht auf den Nachweis/Ausschluss einer *BRCA*-Keimbahnmutation gerichtet und der Anwendungsbereich somit nicht eröffnet.

Mamma Mia!: Was hat dies für Auswirkungen auf die Aufklärung vor einer *BRCA*-Diagnostik?

Dr. Simone Heidemann: Auch wenn die *BRCA*-Testung am Tumorgewebe nicht dem GenDG unterliegt, besteht

aus Sicht der Patientin eine zur *BRCA*-Testung der Keimbahn vergleichbare Interessenlage. Denn sie wird auf Mutationen des Tumors untersucht, welche im Falle des Nachweises mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auf eine Keimbahnmutation hinweisen. Eine Keimbahnmutation wiederum konfrontiert die Patientin zusätzlich mit dem Wissen um ein erhöhtes Zweitkarzinomrisiko und eine 50-prozentige Vererbungswahrscheinlichkeit. Da sich bei einem positiven *BRCA*-Mutationsnachweis im Tumorgewebe in der Regel die dem GenDG unterliegende Keimbahntestung unmittelbar anschließt, hat die Patientin also schon vor der *BRCA*-Testung am Tumorgewebe ein der Keimbahntestung vergleichbares Informationsbedürfnis. Denn erst nach Kenntnis aller, sich möglicherweise aus dem Untersuchungsergebnis

ergebenden Konsequenzen einer *BRCA*-Testung am Tumorgewebe, kann die Patientin eine selbstbestimmte Entscheidung für oder gegen eine genetische Tumordiagnostik treffen (informed consent).

Rechtlich ist diesem umfangreichen Informationsbedürfnis – unter Achtung des im Patientenrechtegesetz besonders gestärkten Selbstbestimmungsrechtes der Patientin – durch eine umfassende Aufklärung zu entsprechen, unabhängig davon, ob der Anwendungsbereich des GenDG bereits eröffnet ist. Eine umfassende Aufklärung entspricht in diesem Zusammenhang inhaltlich einer Aufklärung gemäß GenDG, in der insbesondere das hohe Risiko für ein Zweitkarzinom mit den entsprechenden Möglichkeiten der Früherkennung und Prophylaxe sowie, falls relevant, das Risiko der Erblichkeit für die Angehörigen im Falle des Mutationsnachweises zu thematisieren sind. Also Informationen, die auch in die Entscheidung für oder gegen eine genetische Tumordiagnostik einfließen können und von daher auch Bestandteil dieser Aufklärung sein müssen.

Mamma Mia!: Wie unterscheiden sich die Beratungspflichten bei nicht erkrankten Frauen von denen bei Mamma-/Ovarialkarzinom-Patientinnen?

Dr. Simone Heidemann: Eine genetische Beratung wird vom GenDG vor jeder prädiktiven genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses vorgeschrieben (§ 10 Abs. 2 S. 1 GenDG), also auch bei der genetischen Untersuchung einer nicht erkrankten Person auf eine *BRCA*-Keimbahnmutation, zum Beispiel aufgrund einer diesbezüglich auffälligen Familienanamnese.

Da die *BRCA*-Testung am Tumorgewebe nicht dem GenDG unterliegt, ist die genetische Beratung von Mamma-/Ovarialkarzinom-Patientinnen grundsätzlich weder im Vorfeld noch nach Vorliegen des Ergebnisses der *BRCA*-Diagnostik am Tumorgewebe verpflichtend. Wird

eine an einem Ovarial- oder Mammakarzinom erkrankte Patientin auf eine Keimbahnmutation untersucht, liegt zwar eine diagnostische genetische Untersuchung i.S.d. GenDG vor. Diese erfordert jedoch keine genetische Beratung im Vorfeld. Daran ändert auch die Gefahr eines erhöhten Zweitkarzinomrisikos grundsätzlich nichts. Auch beim Nachweis einer *BRCA*-Keimbahnmutation besteht keine Pflicht zur genetischen Beratung, da es sich nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik sowohl beim Mamma- als auch beim Ovarialkarzinom prinzipiell um behandelbare Erkrankungen handelt (vgl. § 10 Abs. 1 S. 2 GenDG). Es ist also weder vor noch nach der *BRCA*-Mutationsanalyse am Tumorgewebe, noch vor oder nach einer *BRCA*-Keimbahndiagnostik einer bereits an einem Ovarial- oder Mammakarzinom erkrankten Patientin, eine genetische Beratung gesetzlich vorgeschrieben.

Jedoch hat die bereits erkrankte Patientin – ähnlich wie bei der Aufklärung – erneut ein der Keimbahntestung bei einer nicht erkrankten Person vergleichbares Informations- und Schutzbedürfnis. Daher sollte ihr – auch wenn es nicht zwingend gesetzlich vorgeschrieben ist – sowohl im Rahmen der genetischen Untersuchung des Tumors als auch der Keimbahn eine genetische Beratung vor der Untersuchung zumindest angeboten werden. Die genetische Beratung erhöht erfahrungsgemäß die Therapietreue der Patientin und erleichtert dem Arzt die Mitteilung der genetischen Ergebnisse und der Patientin den Umgang damit. Auch ist die Erhebung der Familienanamnese schon im Vorfeld der genetischen Untersuchung erforderlich, um die ärztliche Aufklärung der individuellen Situation der Patientin anpassen zu können.

Mamma Mia!: Kann jeder Arzt eine genetische Testung veranlassen?

Dr. Simone Heidemann: *BRCA*-Untersuchungen am Tumorgewebe dürfen von jedem Arzt veranlasst werden.

Mamma Mia! Welche Auswirkungen hat die Genanalyse sonst noch?

Gleiches gilt für die Keimbahnuntersuchung, sofern sie diagnostischen Charakter hat, also der Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung dient. Eine besondere Qualifikation, etwa nach dem GenDG, ist nicht erforderlich.

Soll eine Untersuchung auf das Vorliegen einer *BRCA*-Keimbahnmutation jedoch bei einer gesunden Person durchgeführt werden, ist dies gemäß § 7 Abs. 1 GenDG nur Fachärzten für Humangenetik, Ärzten mit der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ oder anderen Ärzten, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben (also Fachärzten für Gynäkologie beziehungsweise Onkologie), erlaubt. Zur anschließenden Durchführung der genetischen Analyse sind neben Ärzten auch von diesen beauftragte, entsprechend qualifizierte nicht-ärztliche Personen und Einrichtungen befugt.

Mamma Mia!: Kann jeder Arzt eine genetische Beratung durchführen?

Dr. Simone Heidemann: Genetische Beratungen unterliegen seit dem 01.02.2012 einem qualifizierten Arztvorbehalt. Demzufolge darf eine genetische Beratung im Kontext einer genetischen Untersuchung, die in den Anwendungsbereich des GenDG fällt, nur durch Ärzte vorgenommen werden, die sich für die genetische Beratung qualifiziert haben. Dazu gehören neben den Fachärzten für Humangenetik und Ärzten mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik nun auch Ärzte, die sich entsprechend den Weiterbildungserfordernissen des GenDG qualifiziert haben. Diese Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung haben seit dem 01.02.2012 bundesweit viele Ärzte erworben, so dass inzwischen viele Mamma-/Ovarialkarzinompatientinnen vor *BRCA*-Testung am Tumorgewebe gegebenenfalls auch von ihren behandelnden Gynäkologen/Onkologen genetisch beraten werden dürfen. ♀

Kontakt

Dr. Simone Heidemann
Fachhumangenetikerin (GfH),
Institut für Tumorgenetik Nord,
Kiel



Nachgefragt

Berücksichtigung der familiären Belastung als Behinderung

Eine Krebserkrankung kann zu vorübergehenden oder dauerhaften Behinderungen führen. Auf Antrag kann das Versorgungsamt einen Grad der Behinderung (GdB) feststellen und ab einem GdB von 50 einen Schwerbehindertenausweis ausstellen. Das Versorgungsamt richtete sich dabei bislang nach den „Anhaltspunkten für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertenrecht“. Diese Anhaltspunkte enthalten allgemeine Beurteilungsregeln und Einzelangaben darüber, wie hoch der GdB bei welchen Behinderungen festzusetzen ist. Mamma Mia! Hat beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) nachgefragt: Inwieweit

wird der außerordentlichen seelischen Dauerbelastung der Betroffenen, welche mit einer genetischen Belastung beziehungsweise dem Status eines sogenannten Hochrisiko-Patienten einhergeht, Rechnung getragen?

Nähere Informationen zur Versorgungsmedizin finden Sie im Internet unter: www.bmas.de/DE/Themen/Soziale-Sicherung/Versorgungsmedizin/inhalt.html

Stellungnahme des BMAS:

„Die ‚Versorgungsmedizinverordnung‘ (VersMedV) regelt die Grundsätze für die medizinische Bewertung von Behinderungen und des Grades der Behinderung. Diese sind in der Anlage zu § 2 der Verordnung ‚Versorgungsmedizinische Grundsätze‘ festgelegt. Nicht Diagnosen, Beschwerdebilder oder einzelne technische Parameter werden zur versorgungsmedizinischen Beurteilung herangezogen, sondern Zielgröße der versorgungsmedizinischen Begutachtung ist immer die Auswirkung von gesundheitsbedingten Beeinträchtigungen auf die Teilhabe am Leben in der Gesellschaft beziehungsweise in allen Lebensbereichen. Die pauschale Anerkennung einer Diagnose (hier: Hochrisiko-

Patientin bei *BRCA1/2*-Mutation) widerspricht dem bio-psycho-sozialen Modell des modernen Behindertenbegriffs. Zudem kann bei bestehender Funktionseinschränkung gegebenenfalls im individuellen Einzelfall bereits eine ‚Schwerbehinderung‘ festgestellt werden, ohne dass hierfür eine spezielle Diagnose gesichert sein muss, da der Grad der Behinderung final und nicht kausal ausgerichtet ist.

So ist gewährleistet, dass die Bewertung des Grades der Behinderung entsprechend der individuellen Betroffenheit der Einzelnen erfolgt. Entscheidend ist immer die Beurteilung des versorgungsärztlichen Gutachters.“



9

*BRCA-Mutation und
Kinderwunsch?*

Familienplanung mit BRCA1/2-Mutation

Frauen, bei denen eine krankheitsassoziierte Veränderung/Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen festgestellt wird, sind häufig noch jung. Oft hat Priorität, wie mit dem erhöhten Krebserrkrankungsrisiko oder gar der akuten Tumorerkrankung umgegangen werden soll. Aber für viele der Betroffenen stellt sich auch die Frage, welche Auswirkungen die Diagnose einer *BRCA1/2*-Veränderung in Bezug auf einen Kinderwunsch hat.

BRCA 1/2-Mutationen – Auswirkung auf die Fruchtbarkeit

Ob die Fruchtbarkeit selbst durch eine *BRCA*-Veränderung beeinflusst wird, ist im Moment Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen – bisher mit nicht eindeutigen Ergebnissen: Zwar gibt es Berichte, dass Trägerinnen einer *BRCA1/2*-Mutation eine signifikant niedrigere Rate an Fehlgeburten, mehr Kinder und kürzere Intervalle zwischen den einzelnen Schwangerschaften haben würden. Andererseits wurden aber auch Hinweise darauf gefunden, dass sich die Eizellreifung bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen im Rahmen einer künstlichen Befruchtung schlechter stimulieren lässt, und dass auch die „Eizellreserve“, also die noch potenziell für eine Befruchtung in den Eierstöcken vorhandenen Eizellen, geringer sein könnte. Auch ein früheres Einsetzen der Menopause bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen wurde beobachtet. Generell ist aber nicht davon auszugehen, dass diese Effekte stark ausgeprägt sind.

Krebsbehandlung und Fruchtbarkeit

Die Behandlung einer Krebserkrankung – insbesondere bei einer Chemotherapie – kann negative Folgen auf

die Fruchtbarkeit haben. Mittlerweile gibt es aber eine Reihe von Möglichkeiten, die Fruchtbarkeit trotz einer Therapie der Krebserkrankung zu erhalten. Eine Entnahme von reifen Eizellen mit anschließender Lagerung in tiefgefrorenem Zustand („Kryokonservierung“) zur Verwendung für eine spätere künstliche Befruchtung ist eine häufig gewählte Methode. Weiterhin kann auch eine Entnahme von Eierstockgewebe und Kryokonservierung für eine spätere Rückverpflanzung oder ein medikamentöser „Schutz“ des Eierstockgewebes während der Chemotherapie eine mögliche Alternative sein. Die Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit im Rahmen einer Krebstherapie sind sehr individuell und müssen immer zusammen mit den behandelnden Ärzten an die jeweilige Situation angepasst werden. Weitere Informationen stellt das Netzwerk FERTIPROTEKT auf seiner Homepage www.fertiprotekt.com zur Verfügung.

Künstliche Befruchtung bei BRCA 1/2-Mutationsträgerinnen

Sowohl für die Entnahme von Eizellen, im Rahmen einer Krebsbehandlung, zum Erhalt der Fruchtbarkeit als auch für eine künstliche Befruchtung (IVF-Behandlung) muss eine hormonelle Stimulation der Eierstöcke erfolgen. Bedenken, dass durch diese Behandlung das Risiko für Brust- oder Eierstockkrebs steigen könnte, haben sich bisher nicht bewahrheitet. Weder bei Frauen, die vor einer solchen Behandlung bereits einmal an Brustkrebs erkrankt waren, noch bei Frauen mit einer *BRCA1/2*-Mutation, konnte nach einer IVF eine erhöhte Rate für diese beiden Krebsarten festgestellt werden. Auch eine



hormonelle Kontrazeption erhöht nach bisherigen Daten das Krebsrisiko für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen nicht.

Schwangerschaft bei *BRCA 1/2*-Mutationsträgerinnen

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Schwangerschaft bei bisher nicht erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen das Brustkrebsrisiko senkt. Auch wenn Frauen, bei denen keine *BRCA1/2*-Mutation nachgewiesen werden konnte, nach einer Brustkrebserkrankung schwanger werden, scheint dies nicht ihr Risiko für eine erneute Erkrankung zu erhöhen. Ob dies ebenfalls für schon einmal erkrankte *BRCA1/2*-Trägerinnen gilt, ist bisher nur in einer kleinen Studie untersucht worden – auch hier gab es aber keinen Hinweis auf eine erhöhte Rate von Krebserkrankungen nach der Schwangerschaft.

Nachkommen von Trägern/Innen einer *BRCA1/2*-Mutation haben eine Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent,

diese Veränderung zu erben. Auch wenn technisch eine Testung des Embryos oder des Feten im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik beziehungsweise Fruchtwasseruntersuchung auf die Mutation möglich wäre, ist diese Form der genetischen Diagnostik in Deutschland auf Grund gesetzlicher Bestimmungen nicht möglich (Präimplantations- beziehungsweise Gendiagnostikgesetz), wenn nur ein Elternteil eine BRCA-Mutation trägt. Dass in dieser Situation eine Präimplantationsdiagnostik (PID) zugelassen würde ist unwahrscheinlich, müsste aber durch die zuständige Ethikkommission geklärt werden. Für den extrem seltenen Fall, dass beide Eltern Träger einer *BRCA2*-Mutation sind, bestünde ein Risiko von 25 Prozent für ein Kind mit einer Fanconi-Anämie (siehe unten) und eine vorgeburtliche Diagnostik wäre – möglicherweise auch im Rahmen einer PID – zulässig.

Die Brustkrebsfrüherkennung sollte in jedem Fall auch während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Welche Untersuchungen in dieser Situation sinnvoll sind, muss individuell entschieden werden.

Fanconi-Anämie – eine seltene Erbkrankheit

Das erhöhte Brust- und Eierstockkrebsrisiko durch Mutationen in den *BRCA*-Genen wird autosomal-dominant vererbt, das heißt eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit besteht bereits, wenn nur eine der beiden, natürlicherweise vorkommenden *BRCA1/2*-Kopien verändert ist. Wird jedoch von beiden Elternteilen eine Mutation im *BRCA2*-Gen vererbt, kommt es zu dem autosomal-rezessiv bedingten Krankheitsbild der Fanconi Anämie. Von einer autosomal-rezessiven Krankheit spricht man, wenn auf beiden (von Vater und Mutter ererbten) Chromosomen eine veränderte Erbanlage vorhanden sein muss, damit es zur Ausprägung der Erkrankung kommt. Die Eltern eines betroffenen Kindes müssen also beide „Überträger“ der Erkrankung sein; nur dann beträgt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Nachkommen 25 Prozent (1:4). Bei der Fanconi-Anämie treten Symptome bereits im Kindesalter auf: Neben einer Blutarmut (Anämie) werden angeborene Fehlbildungen (zum Beispiel der Arme und Daumen), Kleinwuchs oder Hautveränderungen beschrieben und es besteht ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen. Die Wahrscheinlichkeit für die Fanconi-Anämie bei Nachkommen einer Trägerin einer pathogenen Variante im *BRCA2*-Gen ist in der Regel ge-

ring (deutlich unter 0,1 Prozent), es sei denn, es besteht eine Blutsverwandtschaft zu dem Partner und/oder in der Familie des Partners sind Tumorerkrankungen (insbesondere Brust- und Eierstockkrebs oder früher Prostatakrebs) gehäuft aufgetreten. Gegebenenfalls sollte diesbezüglich bei Kinderwunsch eine gemeinsame Beratung mit dem Partner erfolgen. In dem seltenen Fall, dass beide Partner nachgewiesene Träger einer *BRCA2*-Mutation sind, kann zum Beispiel eine pränatale Diagnostik angeboten werden. *BRCA1*-Mutationen sind nur in extremen Einzelfällen als Ursache einer Fanconi-Anämie identifiziert worden, es gibt allerdings noch weitere „Brustkrebs-Gene“, die neben einem erhöhten Brustkrebsrisiko auch mit einer Fanconi-Anämie assoziiert sind.

Fazit

Der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation alleine sollte kein Grund sein, auf einen Kinderwunsch zu verzichten. Durch die deutlich verbesserten Möglichkeiten hinsichtlich des Erhalts der Fruchtbarkeit können sich auch immer mehr Frauen mit einer *BRCA1/2*-Mutation diesen Wunsch selbst nach einer Krebsbehandlung erfüllen. ♀

Autoren

Dr. med. Bernd Auber

Institut für Humangenetik,
Medizinische Hochschule,
Hannover



Dr. med. Susanne Morlot

Institut für Humangenetik,
Medizinische Hochschule,
Hannover



Kinderwunsch

Erfahrungsbericht einer Betroffenen

Anfang 30 – ich wusste nichts über mein familiär bedingtes Krebsrisiko – war ich mehrmals schwanger. Ich hatte Abgänge in den ersten Schwangerschaftswochen und eine Eileiterschwangerschaft. Die Ursachen-suche mit Mitte 30 ergab, dass ich Endometriose habe, eine Unterleibserkrankung, die zu Entzündungsherden führt und so Schwangerschaften erschweren kann. Auch die Spermien meines Mannes waren nicht super-vital. Dies waren aber keine Diagnosen, die zu der An-nahme führten, dass wir keine Kinder mehr bekommen könnten.

Aber schon da konnte ich mir eine künstliche Befruchtung nicht so recht vorstellen. Ich hatte Angst vor der psychischen Belastung und der intensiven hormonellen Behandlung, schon früher lehnte ich hormonelle Verhütungsmittel für mich ab.

Mitten in die Überlegungen, wie es mit unserem Kinderwunsch weitergehen sollte, platzten inner-halb weniger Monate drei Krebsdiagnosen in meine Familie. Praktisch meine ganze Herkunftsfamilie war auf einen Schlag krank. Etwas später erfuhren wir von unserer *BRCA1*-Mutation. In all diesem Chaos, das geprägt war von Krankheit, Trauer, Angst, aber auch Genesung, Hoffnung und Planung meiner eigenen prophylaktischen Mastektomie, um selber dem Brust-krebs zu entkommen, schwirrte bei meinem Mann und mir die Frage,

ob und wie wir „noch“ Kinder bekommen könnten. Und wir waren hin und her gerissen:

- ✂ Ein Kind bekommen? Ja, aber dann noch vor der Mas-tekтомie, damit ich es stillen kann!
- ✂ Aber was, wenn ich bereits Krebs habe, nicht davon weiß, und schwanger werde? Meine Vorsorgeunter-suchungen ergaben stets kleine Auffälligkeiten, die die Ärzt/innen beobachten wollten. Dann müsste ich mich zwischen der Entwicklung des Kindes und meiner Gesundheit entscheiden? Das kann ich nicht!



♀ In dieser aktuellen Lebenssituation schwanger sein und ein Kind bekommen? – Unmöglich!

♀ Wenn ich jetzt ein Kind bekomme, wie soll ich es aushalten nicht zu wissen, ob es auch Mutationsträger/in ist? Wie soll ich mit einer solchen Angst um die Gesundheit meines Kindes leben können?

... und klar war auch: Egal welche Versuche wir betreiben, eine Garantie für eine erfolgreiche Schwangerschaft könnte es nicht geben.

Der Rat der vielen Ärzt/innen, die wir zu unserer Situation befragten, war einhellig: „Wenn Sie ihren Kinderwunsch umsetzen wollen, tun Sie dies so schnell wie möglich, falls nötig, mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln.“ – Das wollten wir so nicht. Wir versuchten es mit zwei minimal stimulierten Insaminationen, einmal wurde ich dabei schwanger, hatte aber bald einen weiteren Abgang.

Dann planten wir stattdessen erstmal meine prophylaktische Mastektomie, die im Alter von 36 Jahren durchgeführt ergab, dass ich in einer Brust einen kleinen sogenannten DCIS, einen Krebsvorstufentumor hatte. Dieser als „high-risk“ eingestufte Tumor wies Hormonrezeptoren auf, wäre also vermutlich in einer Schwangerschaft gewachsen, vielleicht wäre er zu Krebs geworden. Ich weiß das nicht, niemand kann das mit Sicherheit sagen – ich bin froh, jetzt gesund zu sein und durch die Mastektomie meine zukünftige Wiedererkrankungswahrscheinlichkeit gesenkt zu haben.

Und obwohl ich heute von Untersuchungsergebnissen weiß, dass gesunde Mutationsträgerinnen durch eine kurzfristige Hormonbehandlung vermutlich kein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben, ist meine Angst vor hormonellen Stimulationen größer als der Wunsch nach einem Kind. Mein Bauchgefühl hat mich vielleicht schon einmal vor einer schwereren Erkrankung bewahrt, schließlich war ich mit meinem DCIS ja nicht gesund.

Exkurs Präimplantationsdiagnostik (PID):

Wenn ich mich für den Weg einer künstliche Befruchtung beziehungsweise ICSI entschieden hätte, denke ich, dass ich einen Antrag auf die Durchführung einer Präimplantationsdiagnostik gestellt hätte. Nicht weil ich denke, dass das Leben mit einer *BRCA1*-Mutation nicht lebenswert wäre – ich bin froh über mein Leben – aber weil ich auf diesem Weg eine Angst weniger hätte haben müssen. Hat mein Kind die Mutation geerbt?

Allerdings habe ich von der Möglichkeit der PID eher zufällig erfahren, ich hätte mir diesbezüglich mehr Aufklärung und gezielte Informationen für *BRCA*-Mutationsträgerinnen gewünscht.

Ich vertraue weiterhin auf das Bauchgefühl und wir können uns gut anfreunden mit dem Gedanken, ohne Kinder zu leben. Diese Option stand für uns als Paar schon immer im Raum.

Momentan besteht noch die – eher unwahrscheinliche – Möglichkeit für eine Spontanschwangerschaft. So kann ich mich jetzt noch ein bisschen zurücklehnen und abwarten. Aber die prophylaktische Entfernung der Eierstöcke steht auch auf dem Plan, dann muss ich die Entscheidung gegen ein leibliches Kind mit Endgültigkeit treffen. Vor diesem Tag fürchte ich mich schon. ♀

Autorin

Sabine

37 Jahre



10 *Können auch Männer betroffen sein?*

Krankheitsassoziierte Genvarianten bei familiärem Brustkrebs

Konsequenzen für betroffene Männer

Häufigste Ursache einer erblich bedingten Brust- oder Eierstockkrebskrankung sind krankheitsassoziierte *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genvarianten/Mutationen, und in aller Regel wird eine solche genetische Veränderung in einer Familie zuerst bei betroffenen Frauen festgestellt. Aber auch Männer, bei denen eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation nachgewiesen werden konnte, haben eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit, im Laufe

ihres Lebens an einem bösartigen Tumor zu erkranken. Dies gilt insbesondere für eine Brust- oder Prostatakrebskrankung; möglicherweise besteht auch noch für weitere Tumorarten, wie zum Beispiel das Pankreaskarzinom, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Im Bevölkerungsdurchschnitt sind Männer genauso häufig Träger einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation wie



Frauen. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, dass eine Person (mittel-)europäischer Herkunft Träger einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen ist, beträgt circa 0,5 Prozent, wobei Mutationen in *BRCA2* häufiger vorkommen. Wird bei einem Familienmitglied eine Mutation in einem der beiden *BRCA*-Gene nachgewiesen, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Angehöriger ersten Grades ebenfalls Träger dieser Variante ist, auf 50 Prozent – unabhängig von seinem Geschlecht (autosomal-dominante Vererbung).

Brustkrebs

Brustkrebs ist bei Männern eine seltene Tumorerkrankung, nur circa 0,1 Prozent der männlichen Bevölkerung erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Diese Wahrscheinlichkeit steigt bei Männern mit einer Mutation im *BRCA1*-Gen auf circa 1 Prozent an, bei Männern mit einer Mutation im *BRCA2*-Gen sogar auf 7 bis 8 Prozent. Bei 14 Prozent der Männer, bei denen bereits ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, konnte eine Mutation im *BRCA2*-Gen nachgewiesen werden. Die meisten Brustkrebserkrankungen bei Männern treten nach dem 60. Lebensjahr auf und die überwiegende Mehrzahl der Tumoren ist Hormonrezeptor-positiv. Generell sollten an Brustkrebs erkrankte Männer genetisch beraten werden und gegebenenfalls auch eine genetische Testung veranlasst werden. Das „Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V.“ bietet Unterstützung speziell für erkrankte Männer und deren Angehörige an.

Prostatakrebs

Bösartige Neubildungen der Prostata sind die häufigste Krebserkrankung beim Mann. Das Risiko, bis zum 85. Lebensjahr zu erkranken, wird in Deutschland mit 11,9 Prozent beziffert. Wahrscheinlich 2 Prozent der Prostatakrebskrankungen bei Männern unter 65 Jahren sind auf eine Mutation im *BRCA2*-Gen zurückzuführen. Bei

etwa 5 Prozent der Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom kann eine Keimbahnveränderung im *BRCA2*-Gen nachgewiesen werden; Veränderungen im *BRCA1*-Gen sind mit unter einem Prozent deutlich seltener.

Ein Mann mit einer Mutation im *BRCA2*-Gen hat ein bis siebenfach erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom. Für Träger einer Mutation im *BRCA1*-Gen sind die Daten weniger eindeutig, wahrscheinlich haben diese Männer aber immer noch ein bis zu vierfach erhöhtes Erkrankungsrisiko bis zum 65. Lebensjahr. Das durch eine Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen erhöhte Prostatakarzinomrisiko scheint aber dennoch großen individuellen Schwankungen zu unterliegen, was wahrscheinlich neben dem Lebensstil auch auf weiteren genetischen Faktoren beruht. Möglicherweise kann diese zusätzliche Information in Zukunft durch die Bestimmung eines „polygenic risk factors“ zu einer besseren Risikoeinschätzung verhelfen.

Männer mit einer Mutation des *BRCA2*-Gens haben im Durchschnitt aggressivere Prostatatumoren und eine schlechtere Prognose. Möglicherweise profitieren aber auch an Prostatakrebs erkrankte Männer mit einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen besonders von zielgerichteten Therapien wie dem Einsatz von sogenannten PARP-Inhibitoren oder einer Platin-basierten Chemotherapie.

Weitere Tumorerkrankungen

Bösartige Neubildungen in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) sind mit einem Lebenszeitrisiko von 1,7 Prozent vergleichsweise selten, können aber gehäuft in Familien, in denen eine *BRCA2*-Mutation identifiziert werden konnte, auftreten. Insbesondere wenn in einer Familie schon ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde, sollte von einem erhöhten Erkrankungsrisiko für weitere Familienmitglieder ausgegangen werden.

Wahrscheinlich haben Männer mit einer *BRCA2*-Mutation auch eine 2- bis 5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einem malignen Melanom (schwarzer Hautkrebs) zu erkranken. Ob auch das Risiko für andere Tumorarten wie Darmkrebs deutlich erhöht ist, konnte bis jetzt noch nicht zweifelsfrei geklärt werden.

Früherkennungsempfehlungen

Laut NCCN-Leitlinie „BRCA-Related Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome“ (Version 2.2019) werden Männern mit einer *BRCA1/2*-Mutation nach entsprechender ärztlicher Schulung regelmäßige Tastuntersuchungen der Brust mittels Selbstuntersuchung ab dem 35. Lebensjahr empfohlen. Eine Brustuntersuchung durch den Arzt sollte in jährlichem Abstand erfolgen. Ertastete Brustveränderungen müssen umgehend im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung und gegebenenfalls zum Beispiel durch eine Ultraschalluntersuchung weiter untersucht werden. Liegt eine Vergrößerung der Brustdrüsen (Gynäkomastie) vor, sollte besprochen werden, ob eine operative Korrektur oder die Durchführung regelmäßiger Mammographien sinnvoll sein könnte. Eine generelle Empfehlung zu einer bildgebenden Früherkennung der Brustdrüse wie bei Frauen mit einer *BRCA1/2*-Mutation wird momentan für Männer nicht ausgesprochen.

In Bezug auf das erhöhte Prostatakrebsrisiko gibt es heutzutage für *BRCA1/2*-Mutationsträger noch keine einheitlichen Früherkennungsempfehlungen. Grundsätzlich wird Männern ab dem 45. Lebensjahr eine jährliche Tastuntersuchung nahegelegt. Eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigen-Wertes (PSA) wird aktuell als Krebscreening in der männlichen Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen, scheint aber nach bisherigen Erkenntnissen bei Männern mit Mutationen des *BRCA1/2*-Gens eine mögliche Screening-Methode darzustellen. In der IMPACT-Studie (NCT00261456) wird dieses Verfahren zurzeit überprüft.

Zusätzlich zu einer rektalen Tastuntersuchung wird bei Trägern einer *BRCA2*-Mutation eine PSA-Wert-Basisbestimmung mit 40 bis 45 Jahren (beziehungsweise 10 Jahre vor der jüngsten Prostatakrebskrankung in der Familie) diskutiert. In Abhängigkeit des Basiswertes beziehungsweise jährlich sollten dann PSA-Bestimmungen folgen. Ähnliche Früherkennungsmaßnahmen werden für Träger einer *BRCA1*-Mutation erwogen (NCCN-Leitlinie „BRCA-Related Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome“ Version 2.2019).

Spezifische Früherkennungsmaßnahmen für Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Melanome werden nicht generell empfohlen. In Abhängigkeit der jeweiligen Familiengeschichten können jedoch gegebenenfalls individuelle Früherkennungsuntersuchungen erarbeitet werden.

Auch die allgemein empfohlenen Früherkennungsmaßnahmen sollten durchgeführt werden:

- ✂ **ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre** „Check-up 35“ (körperliche Untersuchung, Analyse bestimmter Blut- und Urinwerte) und Früherkennung Hautkrebs (Untersuchung der gesamten Haut)
- ✂ **ab dem 50. Lebensjahr** jährlich Früherkennung Darmkrebs (Test auf nicht sichtbares Blut im Stuhl)
- ✂ **ab dem 55. Lebensjahr** komplette Darmspiegelung (Koloskopie) bei unauffälligem Befund weitere Darmspiegelung nach 10 Jahren oder alle 2 Jahre Test auf nicht sichtbares Blut im Stuhl.
- ✂ **ab dem 65. Lebensjahr** bei Männern eine einmalige Ultraschalluntersuchung der Bauchaorta.

Andere mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziierte Gene

Auch Mutationen zum Beispiel im *ATM*-, *PALB2*- oder *CHEK2*-Gen sind bei Frauen mit einem höheren Brustkrebsrisiko assoziiert. Ob Veränderungen in diesen Genen auch eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für männlichen Brustkrebs vermitteln, ist nicht geklärt.

Bei Männern und Frauen können Mutationen im *ATM*- oder *PALB2*-Gen zu einer erhöhten Erkrankungs Wahrscheinlichkeit für Bauchspeicheldrüsenkrebs führen, eventuell werden diesbezüglich individuell Früherkennungsmaßnahmen empfohlen.

Lebensstil

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass auch Männer mit einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen ihr Erkrankungsrisiko durch ihren Lebensstil beeinflussen können. Erste Daten bei Patientinnen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation deuten darauf hin, dass beispielsweise erhöhte sportliche Aktivität und Verzicht auf Rauchen positive Auswirkungen auf das Krebsrisiko haben können.

Ausblick und Fazit

Der Nachweis einer Mutation in einer Brust-/Eierstockkrebs-relevanten Erbanlage hat auch bei Männern eine klinische Relevanz, auch wenn die Erkrankungs Wahrscheinlichkeiten bei Männern im Vergleich zu Frauen meist geringer sind. Das höchste Risiko besteht für die Entwicklung von Prostatakrebs. Die Tumoren entwickeln sich häufig früher, sind aggressiver und metastasieren häufiger. Erste Früherkennungsempfehlungen für männliche Mutationsträger hinsichtlich Brust- und Prostatakrebs wurden in der letzten Zeit entwickelt. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass zukünftig spezifische therapeutische Maßnahmen (PARP-Inhibition, Platinbasierte Chemotherapie) von einem Mutationsnachweis abhängen. ⚡

Autoren

Dr. med. Bernd Auber

Institut für Humangenetik,
Medizinische Hochschule,
Hannover



Dr. med. Sudip Kundu

Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Medizinische Hoch-
schule, Hannover



PD Dr. med. Alexander Volk

Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Eppendorf,
Hamburg



Erfahrungsbericht

Ich komme aus einer Krebsfamilie

Mein Name ist Johannes, ich bin 46 Jahre alt, verheiratet, Vater von zwei Töchtern – und stamme aus einer Hochrisikofamilie.

Das Thema Krebs hat einen großen Teil meines Lebensweges – und insbesondere meiner Kindheit – geprägt. Meine Mutter verstarb 1977 an Lungenkrebs, ich war erst fünf Jahre alt. 1972 wurde bei ihr eine Brustkrebskrankung im Rahmen einer Routineuntersuchung im Zusammenhang mit meiner Geburt diagnostiziert. Schnell erfolgte die Amputation zunächst einer, dann auch der zweiten Brust. Zahlreiche weitere Operationen meiner Mutter begleiteten meine frühe Kindheit. Im Endeffekt kann ich mich an meine Mutter nur als kranke Frau beziehungsweise gar nicht erinnern. Sie wurde 39 Jahre alt.

Ich habe – besser gesagt ich hatte – fünf Schwestern. Drei davon sind inzwischen an Krebs verstorben. Der Krankheitsverlauf meiner zweitältesten Schwester Birgitta gleicht dem meiner Mutter. Sie verstarb 1997 an rezidivierenden Metastasen in der Niere/an Nierenversagen im Alter von 36 Jahren.

Die Krankheitsgeschichte meiner viertältesten Schwester Christina begann mit der Vermutung einer Magenschleimhautentzündung zwei Monate nach einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung. Letztlich wurde bei ihr ein Ovarialkarzinom diagnostiziert, welches bereits in den Bauchraum gestreut hatte. Das war im Jahr 2006. Sie verstarb nach nur zweijähriger Krankheit bereits in 2008 im Alter von 43 Jahren an den Folgen einer Peritonealkarzinose (Krebserkrankung des Bauchfells).

Zuletzt verstarb meine drittälteste Schwester Monica im Alter von 50 Jahren, ebenfalls an einer Peritonealkarzinose. Das besonders tragische an diesem Fall ist, dass sich meine Schwester Monica einer vorsorglichen minimal-invasiven Entfernung der Ovarien (Eierstöcke) unterzogen hatte, um das Erkrankungsrisiko zu reduzieren. Als Ort des Primärtumors wurde die Operationsnarbe am Gebärmutterhals, der seinerzeit nicht entfernt wurde, ausfindig gemacht. Sie verstarb 2012.

Bei meiner Mutter und bei meinen Schwestern waren die Erkrankungen sehr aggressiv, sie hatten faktisch keine Chance. Meine beiden noch lebenden Schwestern sind keine Genmutationsträgerinnen. Ich selbst bin es schon.

Durch meine Schwester Monica kamen wir innerfamiliär auf den Gedanken, dass eine erbliche Disposition vorliegen könnte. Durch ihre Recherche und ihr ständiges Suchen nach weiteren Informationen, nicht auch zuletzt aufgrund der Erkrankung unserer Schwester Christina und der Begleitung während ihrer Krankheit, fanden wir den Weg zum BRCA-Netzwerk und zum Charité Comprehensive Cancer Center in Berlin. Dort und in Köln durchgeführte Gen-Testungen bestätigten unsere Vermutung und klärten viele Fragen auf, die uns bisher umtrieben.

Aus eigener Erfahrung kann ich nur empfehlen, für einen Gentest ein Fachzentrum aufzusuchen, welches auf die Thematik familiärer Brust- und Eierstockkrebs spezialisiert ist. Hier arbeiten Wissenschaftler und Ärzte verschiedener Fachrichtungen interdisziplinär zusammen, die Informationsweitergabe erfolgt fachübergreifend.

Alle notwendigen Informationen werden an einem Ort gesammelt. Weiterhin können, speziell auf die familiäre und persönliche Situation hin, Vorsorgeempfehlungen ausgesprochen werden. Auch die sonst so nervige Terminabstimmung mit den Fachkliniken zu empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen kann unterstützt werden. Und ganz wichtig: Bei einem positiven Befund steht man mit dem Ergebnis nicht allein da! Auch eventuell erforderliche psychologische Betreuung ergänzt das Angebot der Fachzentren. Denn die Information über eine Genmutation, die das Erkrankungsrisiko massiv ansteigen lässt, mit der muss man erst einmal umzugehen lernen.

Im Vorfeld der Gentestungen war für uns die Frage: „Wie gehen wir mit der Information um, sollte sich eine erbliche Veranlagung bestätigen?“ zu klären. Zu diesem Zeitpunkt waren wir verbliebenen Geschwister bereits alle verheiratet und hatten Kinder. Aber uns war klar, dass die erbliche Belastung innerhalb unserer Familie

ein Thema war, mit dem wir uns auseinandersetzen mussten, ob wir wollten oder nicht – allein schon aus der Verantwortung für unsere eigenen Kinder und deren Kinder wiederum heraus.

Für uns und unsere Nachkommen stellt die Genmutation ein Erkrankungsrisiko dar. Zwar müssen nicht alle Menschen mit einer familiären Belastung erkranken, jedoch das Risiko bleibt. Für jedes neue Mitglied einer Hochrisikofamilie ist es eine 50:50-Chance Genmutationsträger zu sein oder nicht.

Da ich als Vater Genmutationsträger bin, kann ich die Genmutation an meine Kinder vererbt haben – oder eben auch nicht. Aber aus einer Hochrisikofamilie zu kommen bedeutet nicht zwangsläufig, die Genmutation tatsächlich ver- beziehungsweise geerbt zu haben – wie gesagt, eine 50:50-Chance. Klarheit kann nur ein vollständiger Familienstammbaum, eine Risikoanalyse und – abschließend – ein Gentest bringen.



Wenn familiäre Brustkrebs- und Eierstockkrebserkrankungen auch relativ seltene Erkrankungen sind, so müssen wir uns als Familie, die dieses genetische Risiko mit sich trägt, auch mit den Fragen zu familiären Belastungen auseinandersetzen. Ich bin mit dieser Besonderheit in unserer Familie aufgewachsen. Ich kenne es nicht anders, es ist meine individuelle unveränderbare Situation. Es war und ist nicht immer einfach, damit klarzukommen. Und noch schwieriger wird es, wenn ich es bei Zeiten meinen beiden Töchtern erklären muss, welches Risiko eventuell in ihnen schlummert.

Auch Männer können an Brustkrebs erkranken, aber das wissen die meisten Menschen überhaupt nicht. Jedes Mal, wenn ich zur radiologischen Vorsorgeuntersuchung gehe, bin ich der einzige Mann im Wartebereich und werde dort komisch angeschaut – und auch die Patientenfragebögen, die vor einer radiologischen Untersuchung auszufüllen sind, sind textlich auf Frauen ausgelegt. Ich amüsiere mich immer köstlich, wenn mir die Assistenten den Fragebogen mit hochgezogenen Augenbrauen reichen und die Frage nach einer möglichen Schwangerschaft mit Ja oder Nein zu beantworten ist.

Ich habe mich als Mann aufgrund meiner genetischen Disposition für die intensiviertere Früherkennung entschieden, auch wenn bei mir gegenüber weiblichen Mutationsträgerinnen das Erkrankungsrisiko deutlich geringer ist. Ich tue dies aus meiner Verantwortung für meine Familie heraus gerne und werde hier hervorragend durch das Brustzentrum der Charité unterstützt. Zurzeit stelle ich mich regelmäßig im Brustzentrum zu einer Tastuntersuchung, in der Urologie, in der Radiologie und in der Gastroenterologie zu Vorsorgeuntersuchungen vor. Sicherlich gibt es angenehmere Untersuchungen als diese Vorsorgeuntersuchungen, aber nur so kann ich mit gutem Gewissen auch meiner Familie gegenüber sagen: „Ich habe mich gekümmert, ich habe meine persönliche Situation angenommen, und ich handle danach.“

Ob Mutationsträger eine Familie gründen wollen oder nicht, das müssen sie gemeinsam mit ihrem Partner ganz allein entscheiden. Aus meiner Sicht heraus kann ich nur sagen: „Jedes Kind ist ein Geschenk, jedes Leben ist lebenswert.“

Auch aus dem Wissen meiner Genmutation heraus würde ich mich heute erneut für die Gründung einer Familie entscheiden. Gewiss bleibt die Angst, die Genmutation weitergegeben zu haben – aber auch die Hoffnung, dass sich bei der Zusammensetzung des genetischen Bauplans unserer Kinder meine Frau an dieser relevanten Stelle durchgesetzt hat. Wissen tun wir es nicht, aber mit Gewissheit werden wir zum gegebenen Zeitpunkt gemeinsam mit unseren Kindern die Möglichkeit einer Testung besprechen. Nach derzeitigen Empfehlungen sollte der Gentest fünf Jahre vor dem ersten Krankheitsausbruch innerhalb der Familie erfolgen – und somit in unserem Fall im Alter von 23 Jahren. Vom Ergebnis der Testung aus lassen sich weitere Pläne in Bezug auf Partnerschaft und Familienplanung machen, vorher bleibt es alles Spekulation.

Unsere Aufgabe als Eltern ist es, unseren Kindern eine möglichst unbelastete Kindheit zu ermöglichen, zumal die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei Kindern gering ist. Und zum gegebenen Zeitpunkt müssen wir als Berater an ihrer Seite stehen und ihre Entscheidung, die individuell zu treffen ist, akzeptieren und sie auf ihrem weiteren Weg begleiten.

Zu hoffen und zu wünschen bleibt mir, dass die Humanmedizin und die Medizintechnik Verfahren entwickeln, welche den Austausch oder Stilllegung der defekten Gensequenz ermöglichen. 🧬

Autor

Johannes

46 Jahre

Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V.

Hilfe für Männer mit Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung in Deutschland. Daher hat diese Erkrankung in den letzten Jahren in der Öffentlichkeit große Beachtung gefunden und es wurden in der Forschung und der medizinischen Versorgung große Anstrengungen unternommen, um den betroffenen Frauen zu helfen.

Da auch Männer – wenn auch nur rudimentär angelegtes – Brustdrüsengewebe haben, können sie ebenfalls an Brustkrebs erkranken. Sie machen aber nur weniger als ein Prozent der Brustkrebspatienten aus. So ist es erklärlich, dass die vielen Verbesserungen für Brustkrebspatientinnen oft an den Bedürfnissen der Männer vorbeigehen. Die Aufklärungskampagnen und Patienteninitiativen richten sich fast ausschließlich an Frauen. Die Verbesserungen in der Früherkennung, der Behandlung und der Nachsorge kommen meist nur Frauen zu Gute (Mammographiescreening, Breast Care Nurses, et cetera) und die Ergebnisse aus Studien sind meist nicht uneingeschränkt auf Männer übertragbar.

So befinden sich Männer paradoxerweise in der Situation, dass sie an der häufigsten Krebserkrankung leiden, aber mit allen Problemen einer seltenen Krankheit konfrontiert werden:

✂ Arzt und Patient rechnen nicht mit dieser Krankheit, mit der Folge einer verspäteten Diagnose und schlechteren Heilungschancen.

- ✂ Behandlungsleitlinien sind nur unzureichend durch Studien belegt.
- ✂ Spezialisten, die Erfahrung mit männlichen Patienten haben, sind nur schwer zu finden.
- ✂ Bei Studien über neue Behandlungsmethoden/ Medikamente für Brustkrebs werden Männer oft ausgeschlossen.
- ✂ Es ist wenig bekannt, wie Nebenwirkungen der Behandlung (hier insbesondere die Antihormonbehandlung) bei Männern abgemildert werden können.
- ✂ Patienten mit der gleichen Erkrankung zum Erfahrungsaustausch sind nur selten zu finden.
- ✂ Nur wenige Nachsorgeeinrichtungen haben Erfahrung mit dieser Krankheit.

Hinzu kommen spezielle Probleme, die sich aus der Tatsache ergeben, dass diese Krankheit im Allgemeinen nur als Frauenkrankheit angesehen wird:

- ✂ Der männliche Patient ist durch die Diagnose und die folgende Antihormonbehandlung in seiner sexuellen Identität verunsichert.
- ✂ Das soziale Umfeld kennt diese Krankheit nur als große Belastung für Frauen und negiert oft die potenzielle Lebensbedrohung für einen betroffenen Mann. („Das ist bei einem Mann nicht so schlimm“, ist eine häufige Aussage, die Männern begegnet.)



netzwerk

Männer mit Brustkrebs e.V.

♀ Untersuchungen und Behandlungen finden in Kliniken/Zentren statt, die bis auf diese wenigen männlichen Ausnahmefälle ausschließlich für Frauen vorgesehen sind.

Auch wenn 2017 in den neuen S3-Leitlinien zum Mammarkarzinom nun ein eigenes Kapitel für den männlichen Brustkrebs eingefügt wurde, so bleiben viele Fragen der Versorgung offen.

So heißt es beispielsweise: „Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung gefördert werden.“

Wer aber diese frühzeitige Information und Aufforderung zur Selbstbeobachtung leisten soll, bleibt im Dunkeln. Die Gynäkologen können es jedenfalls nicht, denn sie kommen erst nach einer Verdachtsdiagnose überhaupt mit Männern in Kontakt. Und Männer sehen verständlicherweise nicht bei Frauenärzten oder –kliniken die Quelle für Gesundheitsinformationen, die für sie relevant sein könnten. Auch von anderen Fachärzten wird diese Aufklärung nicht geleistet. Von medizinischen Fachgesellschaften oder Krankenkassen wird dieses Thema nur sporadisch behandelt. Das Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V. ist praktisch die einzige In-

stitution, die dies leistet. Dabei sind Medien, die dieses Thema aufgreifen, die wichtigste Hilfe.

Gerade Patienten mit seltenen Krankheiten stellen sich verständlicherweise häufig auch die Frage: „Warum gerade ich?“ Da sich aber in den allermeisten Fällen bei Männern mit Brustkrebs kein Zusammenhang mit Risikofaktoren feststellen lässt, liegt natürlich auch die Frage nach einer genetischen Belastung nahe. Damit stellt sich bei Männern mit Töchtern natürlich auch eine große Sorge ein, diese könnten eine *BRCA*- oder andere Genmutation geerbt haben. Aber genau wie Töchter können auch männliche Nachkommen eine *BRCA*-Mutation erben und weitervererben. Bei *BRCA*-Mutationsträgern tritt häufiger Prostatakrebs auf, der auch vielfach aggressiver verläuft.

Um Männer mit Brustkrebs in dieser komplexen, belastenden Situation aufzufangen, ihnen Informationen und Erfahrungsaustausch zu bieten, hat im Jahr 2010 die Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. das Netzwerk Männer mit Brustkrebs ins Leben gerufen. Im Jahre 2014 wurde das Netzwerk durch die Eintragung in das Vereinsregister rechtlich selbstständig und vom zuständigen Finanzamt wurde die Gemeinnützigkeit anerkannt. Der Verein ist weiter satzungsgemäß als bundesweite Gruppe an die Frauenselbsthilfe nach Krebs gebunden.

Viele Männer – auch aus dem deutschsprachigen Ausland – haben inzwischen die Unterstützung des Netzwerkes in Anspruch genommen. Neben der Betreuung in unzähligen individuellen Kontakten organisiert und fördert der Verein jedes Jahr zwei Tagungen für betroffene Männer. Hier treffen sich in der Regel 20 bis 25 Betroffene, teils mit ihren Lebenspartnerinnen – aus allen Teilen des Bundesgebietes. Sie tauschen Erfahrungen aus und beraten, wie die Situation der Erkrankten verbessert werden kann. Es werden auch Spezialisten für diese Erkrankung für Fachvorträge und zu Diskussionen eingeladen. Zwischen diesen halbjährlichen Tagungen bestehen die Kontakte unter den Männern auf individueller Basis über Internet und Telefon.

Regionale Ansprechpartner erweitern das Angebot des Netzwerkes. Auch wenn aufgrund der Rarität der Erkrankung diese nicht flächendeckend zur Verfügung stehen, so ermöglichen sie in einigen Regionen den persönlichen Kontakt unter Betroffenen. Sie informieren zudem auf regionalen Patiententagen die Öffentlichkeit über die Krankheit und stehen oft als Interviewpartner für Beiträge in den Medien zur Verfügung.

Weitere Informationen finden sich im Internet unter www.brustkrebs-beim-mann.de. Hier wird auch ein Online-Forum zum Austausch unter Patienten zur Verfügung gestellt. ☺

Autoren

Peter Jurmeister

Vorsitzender
Netzwerk Männer
mit Brustkrebs e.V.



Kuno Meyer

Stellvertretender Vorsitzender
Netzwerk Männer
mit Brustkrebs e.V.



Alfons Hilbig

Kassierer
Netzwerk Männer
mit Brustkrebs e.V.





Brustkrebs beim Mann Therapieoptionen im Überblick

Sie erhalten den Ratgeber **kostenlos** wenn Sie uns einen DIN-A4-Rückumschlag mit Ihrer Adresse zusenden. Beachten Sie folgendes Porto:

€ 1,45 Frankierung für Zusendungen innerhalb Deutschlands

€ 5,00 Geldschein für Zusendung innerhalb der EU

an Leserservice *Mamma Mia!*, Postfach 1363, 82034 Deisenhofen

Weitere Informationen finden Sie unter
www.mammamia-online.de



11 *Anhang*

Spezialisierte Zentren in Deutschland

Das deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Berlin

Charité-Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Ulrich Bick

Termine für Betroffene: Tel.: 030 450-527237

Internet: www.brustzentrum-charite.de

Düsseldorf

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Universitäts- klinikums Düsseldorf

Moorenstraße 4, 40225 Düsseldorf

Tumorrisikosprechstunde

Termine für Betroffene: Tel.: 0211 8117540

E-Mail: brca@med.uni-duesseldorf.de

Internet: www.uniklinik-duesseldorf.de/frauenklinik

Dresden

Medizinische Fakultät der TU Dresden

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Zentrumssprecherin: Dr. Karin Kast

Termine für Betroffene: Tel.: 0351 4582864

Internet: www.uniklinikum-dresden.de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/gyn/patienten-einweiser/sprechstunden/tumorrisikosprechstunde-familiarer-brust-und-eierstockkrebs

Erlangen

Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen

Universitätsstraße 21/23, 91054 Erlangen

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Tumorrisikosprechstunde

Termine für Betroffene: Tel.: 09131 8522319

Internet: <http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de/>

Frankfurt

Universitätsklinikum Frankfurt

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

Zentrumssprecherin: Prof. Dr. Christine Solbach

Termine für Betroffene: Tel.: 069 63015503

Internet: <http://www.kgu.de/kliniken-institute-zentren/einrichtungen-des-klinikums/kliniken/klinik-fuer-frauenheilkunde-und-geburtshilfe/frauenheilkunde-und-geburtshilfe/brustzentrum.html>

Göttingen

Universitäts-Medizin Göttingen, Brustzentrum, Gynäkologisches Krebszentrum

Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Günter Emons

Termine für Betroffene: Tel.: 0551 3966077

Internet: <http://www.brustzentrum.med.uni-goettingen.de/risikoberatung.html>

Greifswald

Institut für Humangenetik der Universitätsmedizin Greifswald

Fleischmannstraße 43, 17475 Greifswald
Zentrumssprecherin: Prof. Dr. Ute Felbor
Termine für Betroffene: Tel.: 03834 865335
Internet: www.medizin.uni-greifswald.de/humangen/zentrum-familiaerer-brust-und-eierstockkrebs/

Hamburg

Brustzentrum Klinik und Poliklinik für Gynäkologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52, 20246 Hamburg
Zentrumssprecherin: PD Dr. Isabell Witzel
Termine für Betroffene: Tel.: 040 741023880
Internet: www.uke.de/brca

Hannover

Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Zentrumssprecherin: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger
Termine für Betroffene: Tel.: 0511 5326533
Internet: www.mh-hannover.de/genetischeberatung

Heidelberg

Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Claus R. Bartram
Tel.: 06221 565151
Internet: www.klinikum.uni-heidelberg.de/Patientenversorgung

Kiel

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH Campus Kiel

Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 24, 24105 Kiel
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Norbert Arnold
Termine für Betroffene: Tel.: 0431 50021497, Pforte: 0431 50021403
Internet: www.uksh.de/Gyn_Kiel

Köln/Bonn

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Kerpener Straße 34, 50931 Köln
Zentrumssprecherin: Prof. Dr. Rita Schmutzler
Termine für Betroffene: Tel.: 0221 47886509
Internet: <https://familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de>

Leipzig

Institut für Humangenetik der Universität Leipzig Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs

Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig
Zentrumssprecher: Prof. Dr. Johannes Lemke
Termine für Betroffene: Tel.: 0341 9723827
Internet: <http://konsortium-brustkrebs.uniklinikum-leipzig.de>

München

TUM-Universitätsfrauenklinik der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar

Ismaninger Straße 22, 81675 München
Zentrumssprecherin: Dr. Anne Quante
Termine für Betroffene: Tel.: 089 41407406 oder 089 41406751
Internet: <http://www.frauenklinik.med.tum.de/inhalt/familiäre-krebserkrankungen>

LMU-Universitätsfrauenklinik der Ludwigs-Maximilian-Universität München-Großhadern

Marchioninistraße 15, 81377 München
Zentrumssprecher/in: PD Dr. Nina Ditsch, Prof. Dr. Sven Mahner
Termine für Betroffene: Tel.: 089 440077572
Internet: www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Frauenheilkunde-und-Geburtshilfe-Grosshadern/de/sprechstunden/sprechstunde_gyn/sprechstunde_erblich

Münster

Institut für Humangenetik der Universität Münster

Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Peter Wieacker

Termine für Betroffene: Tel.: 0251 8353208

Internet: <http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=9469>

Regensburg

Institut für Humangenetik, Universität Regensburg

Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Bernhard Weber

Termine für Betroffene: Tel.: 0941 9445410

Internet: www.brca-regensburg.de

Tübingen

Universität Tübingen, Institut für Humangenetik

Calwerstraße 7, 72076 Tübingen

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Olaf Riess und Prof. Dr.

Diethelm Wallwiener

Termine für Betroffene: Tel.: 07071 2976408

Internet: www.uni-frauenklinik-tuebingen.de/zentrum-fuer-familiaeren-brust-und-eierstockkrebs

Ulm

Frauenklinik und Poliklinik der Universität Ulm

Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Wolfgang Janni

Termine für Betroffene: Tel.: 0731 50058510

Internet: www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/frauenheilkunde-und-geburtshilfe/home/fuer-patientinnen

Würzburg

Institut für Humangenetik der Universität Würzburg

Am Hubland, 97074 Würzburg

Zentrumssprecher: Prof. Dr. Thomas Haaf

Termine für Betroffene: Tel.: 0931 3184084

Internet: www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/patientenversorgung/brustkrebszentrum

Referenzpathologie

Universitätsklinikum Köln

Institut für Pathologie

Prof. Dr. Reinhard Büttner

Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Telefon: 0221 478-5256

Internet: <https://pathologie.uk-koeln.de/>

Medizinische Hochschule Hannover

Institut für Pathologie

Prof. Dr. Hans H. Kreipe

Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

Tel.: 0511 5324500

Internet: www.mh-hannover.de/pathologie

Zentrale Dokumentation und Biometrie

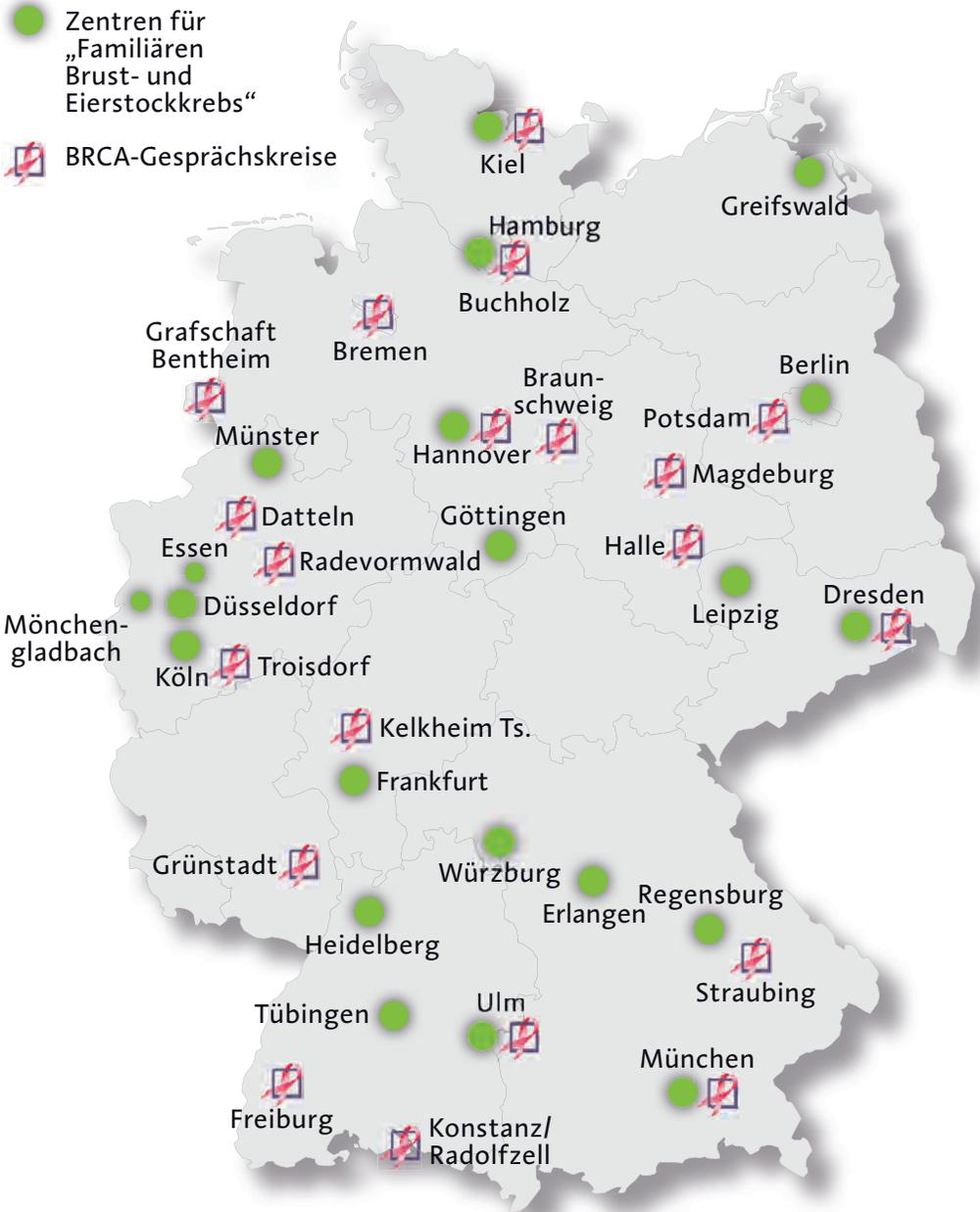
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)

Universität Leipzig

Härtelstraße 16–18, 04107 Leipzig

Prof. Dr. Markus Löffler, PD Dr. Christoph Engel

Internet: www.imise.uni-leipzig.de



Gesprächskreise

BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e. V.

Gesprächskreis Berlin/ Brandenburg

Ansprechpartnerin:

Steffi Arndt

E-Mail: steffi.arndt@brca-netzwerk.de

Tel.: 0174 7873778

Gesprächskreis Bonn

Ansprechpartnerinnen:

Christine Scharrenbroich

E-Mail: christine.scharrenbroich@brca-netzwerk.de

Tel.: 0178 3273666

Beate Meier

E-Mail: beate.meier@brca-netzwerk.de

Tel.: 0151 70110150

Gesprächskreis Bremen

Ansprechpartnerin:

Karin Peters

E-Mail: karin.peters@brca-netzwerk.de

Tel.: 0421 4919222

Gesprächskreis Buchholz

Ansprechpartnerinnen:

Tanja Dänhardt

E-Mail: tanja.daenhardt@brca-netzwerk.de

Tel.: 0179 6654203

Janine Lünsmann

E-Mail: janine.luensmann@brca-netzwerk.de

Tel.: 0177 2329250

Gesprächskreis Dresden

Ansprechpartnerin:

Petra Schneider

E-Mail: petra.schneider@brca-netzwerk.de

Tel.: 0174 3889714

Gesprächskreis Einbeck

Ansprechpartnerin:

Susanne Martin

E-Mail: susanne.martin@brca-netzwerk.de

Tel.: 0151 65168582

Gesprächskreis Essen

Ansprechpartnerin:

Anne D.

E-Mail: anne.d@brca-netzwerk.de

Tel.: 02051 8098039 (AB)

Gesprächskreis Freiburg

Ansprechpartnerin:

Regina Wodtke

E-Mail: gk-freiburg@brca-netzwerk.de

Gesprächskreis Halle

Ansprechpartnerinnen:

Elke Cario

E-Mail: elke.cario@brca-netzwerk.de

Tel.: 0345 22648937

Daniela Pepe

E-Mail: daniela.pepe@brca-netzwerk.de

Tel.: 0345 6870245

Gesprächskreis Hamburg

Ansprechpartnerinnen:

Simone P.

Tel.: 040 84703082

Helene N.

Tel.: 04156 8477931

Gesprächskreis Hannover

Ansprechpartnerin:

Andrea Hahne

E-Mail: andrea.hahne@brca-netzwerk.de

Tel.: 0173 2944843

Gesprächskreis Heidelberg

Ansprechpartnerin:

Anne Müller

E-Mail: anne.mueller@brca-netzwerk.de

Tel.: 0176 42507388

Gesprächskreis Itzehohe

Ansprechpartnerin:

Bärbel Thiessen

E-Mail: baerbel.thiessen@brca-netzwerk.de

Tel.: 0170 5763878

Gesprächskreis Jena

Ansprechpartnerin:

Alexandra Wandelt

E-Mail: gk-jena@brca-netzwerk.de

Tel.: 0174 5858284

Gesprächskreis Kelkheim (Taunus)

Ansprechpartnerin:

Kirsten M.

E-Mail: gk-kelkheim@brca-netzwerk.de

Tel.: 06195 673712

Gesprächskreis Kiel

Ansprechpartnerin:

Jutta Jensen

E-Mail: jutta.jensen@brca-netzwerk.de

Tel.: 0179 4947536

Gesprächskreis Köln

Ansprechpartnerin:

Stephie Zündorf

E-Mail: stephie.zuendorf@brca-netzwerk.de

Tel.: 0151 10344453

Gesprächskreis Magdeburg

Ansprechpartnerin:

Angelika Stegert

E-Mail: angelika.stegert@brca-netzwerk.de

Tel.: 0391 40224184

Gesprächskreis Mainz

Ansprechpartnerin:

Bärbel Wellmann

E-Mail: baerbel.wellmann@brca-netzwerk.de

Tel.: 0176 54862363

Gesprächskreis München

Ansprechpartnerin:

Traudl Baumgartner

E-Mail: traudl.baumgartner@brca-netzwerk.de

Tel.: 0151 61066166

Gesprächskreis Münster

Ansprechpartnerin:

Maria Fischer

E-Mail: maria.fischer@brca-netzwerk.de

Tel.: 0178 2941096

Gesprächskreis Nürnberg

Ansprechpartnerin:

Sabine Weimert

E-Mail: gk-nuernberg@brca-netzwerk.de

Tel.: 0176 71131099

Gesprächskreis Paderborn

Ansprechpartnerin:

Theresa Koch

E-Mail: theresa.koch@brca-netzwerk.de

Tel.: 0173 7620512

Gesprächskreis Radevormwald

Ansprechpartnerin:

Sabine Schmidt

E-Mail: sabine.schmidt@brca-netzwerk.de

Tel.: 0173 5421619

Gesprächskreis Siegen

Ansprechpartnerin:

Elke Scholz

E-Mail: elke.scholz@brca-netzwerk.de

Tel.: 0175 1501946

Gesprächskreis Straubing

Ansprechpartnerin:

Christine Prechtl

E-Mail: christine.prechtl@brca-netzwerk.de

Tel.: 0151 70116335

Gesprächskreis Tübingen

Ansprechpartnerin:

Kerstin Klapper

E-Mail: Kerstin.klapper@brca-netzwerk.de

Tel.: 0172 6937298

Gesprächskreis Ulm

Ansprechpartnerin:

Silke Hackbarth

E-Mail: silke.hackbarth@brca-netzwerk.de

Tel.: 0176 42519678

Gesprächskreis Wolfsburg

Ansprechpartnerin:

Claudia Reichel

E-Mail: claudia.reichel@brca-netzwerk.de

Tel.: 0176 40082279

Neu gegründete Gesprächskreise finden Sie unter

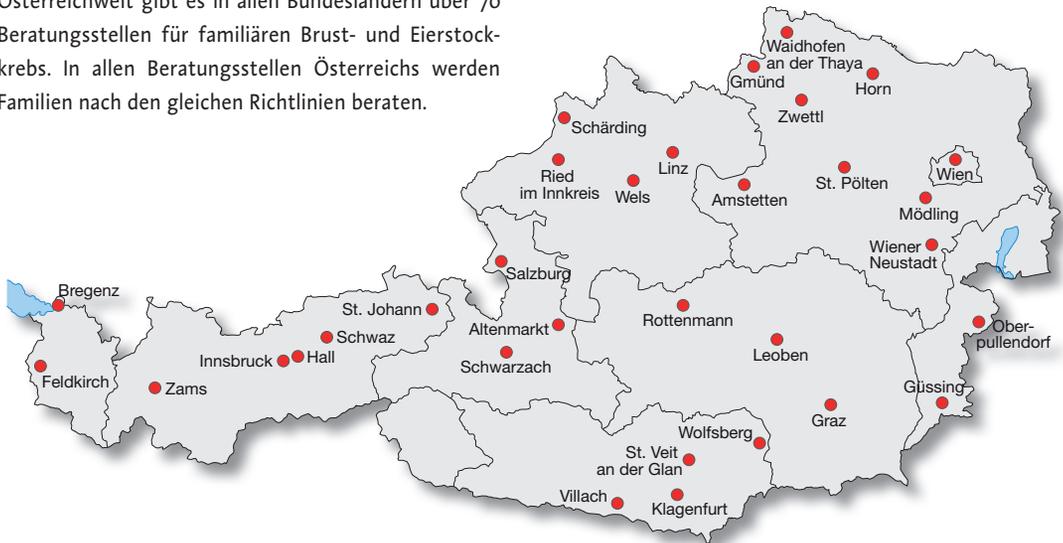
www.brca-netzwerk.de.

Wer selbst einen Gesprächskreis in seiner Nähe gründen möchte, wendet sich per E-Mail an info@brca-netzwerk.de oder telefonisch unter 0151 20119651.



Genetische Beratungsstellen in Österreich

Österreichweit gibt es in allen Bundesländern über 70 Beratungsstellen für familiären Brust- und Eierstockkrebs. In allen Beratungsstellen Österreichs werden Familien nach den gleichen Richtlinien beraten.



Info

Informationen und Kontaktdaten der einzelnen Beratungsstellen in Österreich erhalten Sie über das

Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs

Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien –
Medizinischer Universitätscampus
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
Tel.: +43 (1) 40400-78290
E-Mail: info@brustgenberatung.at

Genetische Beratungsstellen in der Schweiz



Info

Informationen und Kontaktdaten der einzelnen Beratungsstellen in der Schweiz erhalten Sie über die **SAKK Koordinationszentrum** Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung
Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern
Tel: +41 (0)31 389 9191
E-Mail: info@anti-cluttersakk.ch

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik – SGMG
Beatrice Güdel, Sekretariat SGMG
c/o Institut für Medizinische Molekulargenetik
Universität Zürich
Wagistrasse 12, CH-8952 Schlieren
Fax: +41 (0)44 556 3351
E-Mail: guedel@medmolgen.uzh.ch

Autorenverzeichnis



Prof. Dr. rer. nat. Norbert Arnold | Laborleiter
Onkologisches Labor | Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Christian-Albrechts-Universität | Arnold-Heller-Straße 3 (Haus 24) | 24105 Kiel
Tel.: 0431 597-2173 | Fax: 0431 597-2539 | E-Mail: norbert.arnold@uksh.de
www.unifrauenklinik-kiel.de/forschung/labore-mainmenu-199



Dr. med. Bernd Auber, M. B. A. | Oberarzt
Medizinische Hochschule Hannover | Institut für Humangenetik
Carl-Neuberg-Straße 1 | 30625 Hannover
Tel.: 0511 532 8719 | Fax: 0511 532 5865
E-Mail: auber.bernd@mh-hannover.de | www.mh-hannover.de/humangenetik.html



Prof. Dr. phil. Friedrich Balck | Emeritus, Projektleiter
Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie – Studie Belaju Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus an der TU Dresden | Fetscherstraße 74 | 01307 Dresden
Tel.: 0351 458-4099 | Fax: 0351 458-5526
E-Mail: friedrich.balck@uniklinikum-dresden.de | www.belaju.de



Traudl Baumgartner | Vorsitzende
BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e.V.
Thomas-Mann-Straße 40 | 53111 Bonn
Tel.: 0228 33889-100 | Fax: 0228 33889-110
E-Mail: traudl.baumgartner@brca-netzwerk.de | www.brca-netzwerk.de



Prof. Dr. med. Josef Beuth | Institutsdirektor
Institut zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher Verfahren, Universität Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9, Gebäude 35a | 50931 Köln-Lindenthal
Tel.: 0221 478-6414 | Fax: 0221 478-7017
E-Mail: hans.beuth@uk-koeln.de | Internet: www.iwenv.de



Prof. Dr. med. Ulrich Bick | Stellvertretender Institutsleiter
Institut für Radiologie | Charité – Universitätsmedizin Berlin | Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Tel.: 030 450- 527022 | Fax: 030 450-527968
E-Mail: ulrich.bick@charite.de | www.radiologie.charite.de/mammadiagnostik



Prof. Dr. med. Reinhard Büttner | Institutsdirektor
Institut für Pathologie | Universitätsklinikum Köln | Kerpener Straße 62 | 50937 Köln
Tel.: 0221 478-5256 | Fax: 0221 478-6360 | E-Mail: reinhard.buettner@uk-koeln.de
www.pathologie-neuropathologie.uk-koeln.de/institut-fuer-pathologie



Julia Dick | Psychoonkologin
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs | Universitätsfrauenklinik Köln
Kerpener Straße 34 | 50931 Köln | Tel.: 0221 478-86509 | Fax: 0221 478-86510
E-Mail: fbz-psychologie@uk-koeln.de | www.familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de



Prof. Dr. Nina Ditsch | Oberärztin
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | Ludwig-Maximilians-Universität
Marchioninistraße 15 | 81377 München | Tel.: 089 4400 – 0
E-Mail: nina.ditsch@med.uni-muenchen.de



Dr. phil. Stephanie Drössler | Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie – Studie Belaju Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus an der TU Dresden | Fetscherstraße 74 | 01307 Dresden
Tel.: 0351 458-5664 | Fax: 0351 458-5526
E-Mail: stephanie.droessler@uniklinikum-dresden.de | www.belaju.de



Prof. Dr. med. Andreas du Bois | Direktor
Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie
Kliniken Essen-Mitte | Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen
Henricistraße 92 | 45136 Essen | Tel.: 0 201 174-34001 | Fax: 0201 174-34000
E-Mail: gynaekologie@kliniken-essen-mitte.de | www.kliniken-essen-mitte.de



Dr. med. Eva Maria Fallenberg | Bereichsleitung
Diagnostische und interventionelle Senologie
Klinik und Poliklinik für Radiologie | Klinikum der Universität München
Marchioninistraße 15 | 81377 München
E-Mail: Eva.Fallenberg@med.uni-muenchen.de | www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fu-er-Radiologie/de/index.html



Andrea Hahne | Referentin
BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e.V.
Thomas-Mann-Straße 40 | 53111 Bonn
Tel.: 0228 33889-100 | Fax: 0228 33889-110 |
E-Mail: andrea.hahne@brca-netzwerk.de | www.brca-netzwerk.de



PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen | Leiter der Forschungsabteilung
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs | Universitätsklinikum Köln (AöR)
Kerpener Straße 34 | 50931 Köln
Tel.: 0221 478-78929 | Fax: 0221 478-30853
E-Mail: eric.hahnen@uk-koeln.de
www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/

Gerd Hauptmanns | Rechtsanwalt
Fachanwalt für Arbeitsrecht, Fachanwalt für Steuerrecht, Notar a.D.
Berater des Deutsche Huntington Hilfe e.V.
Kanzlei Hauptmanns, Lintorferstraße 15, 40878 Ratingen
Tel.: 02102 57910-26 | Fax: 02102 57910-18
E-Mail: gh@kanzlei-hauptmanns.de



Dr. rer. nat. Simone Heidemann | Fachhumangenetikerin (GfH)
Institut für Tumorgenetik Nord
Steenbeker Weg 23 | 24106 Kiel
Tel.: 0431 260928-20 | Fax: 0431 260928-13
E-Mail: sheidemann@tumorgenetik-nord.de | www.tumorgenetik-nord.de



Alfons Hilbig | Kassierer
Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V.
Höhenstraße 4 | 75196 Remchingen
Tel.: 05121 515478
E-Mail: a.hilbig@brustkrebs-beim-mann.de | www.brustkrebs-beim-mann.de



Dr. Stefanie Houwaart | Koordinatorin wissenschaftlicher Beirat
BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e. V.
Thomas-Mann-Straße 40 | 53111 Bonn
Tel.: 0228 33889-100 | Fax: 0228 33889-110 |
E-Mail: info@brca-netzwerk.de | www.brca-netzwerk.de



Peter Jurmeister | Vorsitzender
Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V.
Höhenstraße 4 | 75196 Remchingen
Tel.: 07232 79463
E-Mail: p.jurmeister@brustkrebs-beim-mann.net | www.brustkrebs-beim-mann.de



Priv.-Doz. Dr. med. Karin Kast | Oberärztin
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
| Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden
Fetscherstraße 74 | 01307 Dresden | Tel.: 0351 4584737 | Fax: 0351 4585843
E-Mail: karin.kast@uniklinikum-dresden.de | www.frauen.uniklinikum-dresden.de



Prof. Dr. med. Marion Kiechle | Direktorin und ärztliche Leiterin der Frauenklinik Frauenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Straße 22 | 81675 München
Tel.: 089 4140- 2446 | Fax: 089 4140- 4912
E-Mail: marion.kiechle@lrz.tu-muenchen.de | www.frauenklinik.med.tum.de



Prof. Dr. med. H.-H. Kreipe | Institutsdirektor
Institut für Pathologie | Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1 | OE 5110 | 30625 Hannover
Tel.: 0511 5324500 | Fax: 0511 5325799
E-Mail: kreipe.hans@mh-hannover.de | www.mh-hannover.de/pathologie.html



Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Christian Kolberg | Chefarzt
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe | Marienhospital Bottrop gGmbH
Josef-Albers-Straße 70 | 46236 Bottrop
Tel.: 02041 106 – 1601 | Fax: 02041 106 – 1609
E-Mail: gynaekologie@mhb-bottrop.de | www.mhb-bottrop.de/kliniken/gyn/Seiten/default.aspx



Prof. Dr. med. Cornelia Kolberg-Liedtke | Leitende Oberärztin
Gynäkologie mit Brustzentrum | Charité-Universitätsmedizin Berlin | Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Tel.: 030 450-564167 | Fax.: 030 450-564931
Email: cornelia.liedtke@charite.de | www.frauenklinik.charite.de



Dr. med. Sudip Kundu
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe | Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1 | OE 5110 | 30625 Hannover
E-Mail: kundu.sudipmh-hannover.de
www.mh-hannover.de/frauenheilkunde.html



Dr. med. Birgid Markiefka | Geschäftsführende Oberärztin
Universitätsklinikum Köln | Kerpener Straße 62 | 50937 Köln
Tel.: 0221 478-97411 | Fax: 0221 478-6360
E-Mail: birgid.markiefka@uk-koeln.de | www.pathologie-neuropathologie.uk-koeln.de/institut-fuer-pathologie



Prof. Dr. rer. nat. Alfons Meindl | Mitarbeiter der Abteilung für gynäkologische Tumorgenetik
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität |
Marchioninistraße 15 | 81377 München
E-Mail: alfons.meindl@med.uni-muenchen.de



Kuno Meyer | Stellvertretender Vorsitzender
Netzwerk Männer mit Brustkrebs | Tel.: 05504 7140
E-Mail: k.meyer@brustkrebs-beim-mann.de | www.brustkrebs-beim-mann.de



Dr. med. Susanne Morlot | Oberärztin
Institut für Humangenetik | Medizinische Hochschule Hannover | OE 6300
Carl-Neuberg-Straße 1 | 30625 Hannover
Tel.: 0511 532-6533 | Fax: 0511 532-4529 | E-Mail: Morlot.Susanne@mh-hannover.de | <https://www.mh-hannover.de/humangenetik.html>



Dr. med. Anne Quante | Leiterin Gynäkologische Tumorgenetik
Frauenklinik und Poliklinik der TU München | Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Straße 22 | 81675 München
Tel.: 089 4140 6750 | Fax: 089 4140 7410
E-Mail: anne.quante@mri.tum.de | www.frauenklinik.med.tum.de/



Priv.-Doz. Dr. Kerstin Rhiem | Leitende Oberärztin, stellvertr. Direktorin
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs | Universitätsfrauenklinik Köln
Kerpener Straße 34 | 50931 Köln | Tel.: 0221 478- 86509 | Fax: 0221 478-86510
E-Mail: kerstin.rhiem@uk-koeln.de | www.familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de



Peter Schaar | Vorsitzender
Europäische Akademie für Informationsfreiheit und Datenschutz (EAID)
Bismarckallee 46/48 | 14193 Berlin
Tel.: 0151-62914576
E-Mail: gf@eaid-berlin.de | <https://www.eaid-berlin.de/>



Dr. Hubert Schindler | Selbständiger Berater
S.M.S. Consulting | Grethenweg 21 A | 60598 Frankfurt am Main
Tel: 0172 266 1808 | E-Mail: consulting@hubertschindler.de



Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt | Direktorin
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie | Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Martinistraße 52 | 20246 Hamburg
Tel: 040 741052510 | E-Mail: b.schmalfeldt@uke.de | <https://www.uke.de/>



Univ.-Prof. Dr. med. Rita K. Schmutzler | Leiterin
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs | Universitätsfrauenklinik Köln
Kerpener Straße 34 | 50931 Köln | Tel.: 0221 47886509 | Fax: 0221 47886510
E-Mail: zentrum-familiaerer-brustkrebs@uk-koeln.de
www.familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de



Dr. med. U. Siebers-Renelt | Fachärztin für Humangenetik | Fachärztin für Innere Medizin
Institut für Humangenetik | Universitätsklinik Münster
Vesaliusweg 12 – 14 | 48149 Münster | Tel.: 0251 83-55437 | Fax: 0251 83-55393
E-Mail: Ulrike.Siebers-Renelt@ukmuenster.de



PD Dr. med. Alexander Volk | Facharzt für Humangenetik, Oberarzt
Institut für Humangenetik | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52 | 20246 Hamburg
Tel.: 040 7410 50147 | Fax: 040 7410 55138
Email: a.volk@uke.de | <https://www.uke.de/>



Dr. rer. nat. Barbara Wappenschmidt | Laborleiterin Molekulare Gynäko-Onkologie
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs | Universitätsfrauenklinik Köln
Kerpener Straße 34 | 50931 Köln | Tel.: 0221 478-86508 | Fax: 0221 478-86510
E-Mail: barbara.wappenschmidt@uk-koeln.de | www.familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de



Univ.-Prof. Dr. med. Peter Wieacker | Direktor
Institut für Humangenetik | Universitätsklinikum Münster | Vesaliusweg 12-14 | 48149 Münster
Tel.: 0251 8355401 | Fax: 0251 8355431
E-Mail: wieacker@uni-muenster.de | www.humangenetik.klinikum.uni-muenster.de



Ursel Wirz | Geschäftsstellenleitung
BRCA-Netzwerk – Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs e.V.
Thomas-Mann-Straße 40 | 53111 Bonn
Tel.: 0228 33889-100 | Fax: 0228 33889-110
E-Mail: ursel.wirz@brca-netzwerk.de | www.brca-netzwerk.de



Dr. rer. medic. Anja Zimmermann | Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Medizindidaktikzentrum Leipzig/LernKlinik Leipzig | Medizinische Fakultät der Universität Leipzig |
Liebigstraße 23/25 | 04103 Leipzig | Tel.: 0341 9715177 | Fax: 0341-9715179
E-Mail: anja.zimmermann@medizin.uni-leipzig.de | <https://student.uniklinikum-leipzig.de/lernklinik/>

Glossar

Ablatio

wörtl. Abtragung, Ablösung; Entfernung von Körpergewebe oder Körperteilen

adjuvante Therapie

ergänzende Behandlung nach vollständiger Entfernung eines Tumors, um möglicherweise unerkannt im Körper verbliebene Krebszellen zu zerstören und dadurch einem Rückfall und dem Entstehen von Metastasen vorzubeugen

Adnexe

allg. Anhangsgebilde; in der Medizin meist für Eierstöcke und Eileiter gebraucht

ambulant

medizinische Versorgung in einer Arztpraxis oder Klinikambulanz

Amputation

Abtrennung eines Körperteils durch eine Operation

Anamnese

griech. Erinnerung; Erhebung der gesundheitlichen beziehungsweise Krankheitsvorgeschichte: allgemeiner Gesundheitszustand, frühere Erkrankungen, Entwicklung und Art von Beschwerden, besondere Risikofaktoren usw.

Androgene

männliche Geschlechtshormone, v.a. Testosteron

Antihormontherapie (AHT)

medikamentöse Unterdrückung der Wirkung oder der Bildung von körpereigenen Hormonen; Anwendung zur Behandlung von bösartigen Tumoren, deren Zellen durch Hormone (v.a. Geschlechtshormone) zu Teilung und Vermehrung angeregt werden

Antiöstrogene

Medikamente, die die Wirkung von weiblichen Geschlechtshormonen, der Östrogene, blockieren

Apoptose

„programmierter Zelltod“; natürlicher Vorgang im Zellstoffwechsel: alte, überflüssig gewordene oder geschädigte Zellen sterben

in einem kontrollierten Prozess ab; zahlreiche Krebsmedikamente lösen Apoptose aus

Aromatasehemmer

Substanzen, die die Östrogenproduktion unterdrücken; Anwendung zur →Antihormontherapie bei Brustkrebs

Aszites

Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle, verursacht u.a. durch Entzündungen oder Tumorabsiedlungen am Bauchfell (→Peritonealkarzinose)

autolog

vom eigenen Körper stammend; Begriff aus der Transplantationsmedizin: Übertragung von körpereigenen Zellen oder Geweben

autologe Brustrekonstruktion

→Brustrekonstruktion ist der Wiederaufbau →mit Eigengewebe

Autosomen

die 44 →Chromosomen neben den beiden Geschlechtschromosomen X und Y; 22 Paare, in jedem Paar stammt ein Chromosom von der Mutter und eines vom Vater

autosomale Vererbung

Vererbung über →Autosomen

autosomal dominante Vererbung

Erbgang, bei dem ein Merkmal ausgeprägt wird, auch wenn es nur auf einem der beiden paarigen →Autosomen verschlüsselt ist

benigne

gutartig

BET

brusterhaltende Therapie

bilateral

beidseitig

Biopsie

Entnahme einer Gewebeprobe zu diagnostischen Zwecken, zum Beispiel mit einer Kanüle (Nadelbiopsie, Stanzbiopsie) oder mit einer kleinen Zange (Knipsbiopsie)

Bisphosphonate

Medikamente, die den Knochenabbau hemmen; werden in der Krebsmedizin zur Behandlung von knochenauflösenden →Metastasen und auch zur Vorbeugung von behandlungsbedingtem Knochenabbau (→Osteoporose) eingesetzt

BMI

engl. „body mass index“: Körpermasseindex

BRCA

engl. „Breast CAncer“: Brustkrebs; *BRCA1* und *BRCA2* sind menschliche Gene, die zur Klasse der Tumorsuppressorgene (Tumor-Unterdrücker-Gene) gehören. Aufgabe dieser beiden BRCA-Proteine ist die DNA-Reparatur in der Zelle.

BRCA 1, BRCA 2

BRCA CAncer-Gene 1 und 2; Gene, die im Zusammenhang mit erblichem Brustkrebs und weiteren vererbten Tumorerkrankungen stehen

BRCA1/2-Mutation

Fehlerhaftigkeit im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen, die zum Funktionsausfall führt und damit die Entstehung von Krebs (insbesondere Brust- und Eierstockkrebs) begünstigt; →Keimbahnmutation

Brustrekonstruktion*

Wiederherstellung der Brust nach Amputation; wird im Zuge einer prophylaktischen Mastektomie regelmäßig angeboten; grundsätzlich sind verschiedene Verfahren möglich, die im jeweiligen Einzelfall zu beurteilen sind

⌘ mit Eigengewebe (autolog)

Bei dieser Methode wird zur Rekonstruktion eigenes Gewebe verwendet, welches je nach Körperbau an unterschiedlichen Stellen des Körpers entnommen wird. Im oberen Rückenbereich kann zum Beispiel ein Teil des Rückenmuskels mit Hautinsel entfernt werden, um daraus die neue Brust zu formen. Auch aus dem Unterbauch und dem Gesäß kann Gewebe entnommen werden (TRAM, DIEP, SGAP, IGAP), das dann entweder mikrochirurgisch an entsprechende Gefäße im Brustbereich angeschlossen wird (sogenannter freier Gewebetransfer) oder über seine ori-

ginären Gefäße versorgt wird (gestielter Gewebetransfer). Eine weitere Entnahmestelle stellt in einigen Fällen das Gesäß (SGAP, IGAP) dar. Auch hier kann ein entsprechender Gewebeanteil zur Brustrekonstruktion entnommen und mikrochirurgisch an entsprechende Gefäße im Brustbereich angeschlossen werden.

⌘ mit Implantaten, Gewebeexpandern oder permanenten Expandern

Wenn der Hautmantel ausreichend vorhanden ist, kann die Brust mit einem Implantat wieder aufgebaut werden. Steht nicht genug Hautmantel zur Verfügung, muss dieser durch Dehnen erst geschaffen werden. Hierzu eignet sich der Expander (eine Art Silikonhülle), der operativ unter die Haut und den Brustmuskel eingesetzt und in Intervallen mit Kochsalzlösung aufgefüllt wird. Ist das Endvolumen erreicht, wird der Expander durch ein Silikon gefülltes Implantat ausgetauscht. Es gibt darüber hinaus auch Expander (sogenannter Becker Expander), die im Körper verbleiben können.

⌘ Kombination von Eigengewebe und Implantat

Bei alleiniger Verwendung des Rückenmuskels mit Hautinsel zur Brustrekonstruktion kann das Volumen im Vergleich zur gesunden Brust zu klein sein. In diesem Fall kann das Volumen mit einem Brustimplantat optimiert werden.

Ca.

Abk. für „Carcinoma“: Karzinom

Carcinoma in situ

Abk. CIS; nach seinen Zellmerkmalen bösartiger, jedoch örtlich begrenzter Tumor, der die natürlichen Gewebegrenzen nicht überschreitet und keinen Anschluss an das Blutgefäßsystem hat; Frühform einer Krebserkrankung

CEA

Abk. für karzinoembryonales Antigen: ein →Tumormarker

Chemotherapie

in der Krebsmedizin Behandlung mit Substanzen, die den Zellstoffwechsel und/oder die Zellteilung stören; führt dazu, dass bevorzugt sich rasch vermehrende und damit auch Krebszellen zugrunde gehen

Chromosomen

Strukturen im Zellkern, in denen das kettenförmige Erbmolekül →Desoxyribonukleinsäure (DNS) vielfach gefaltet und mit Eiweißmolekülen verpackt vorliegt; die normalen menschlichen Zellen

* siehe auch: Mamma Mia/ Spezial »Möglichkeiten der Brustrekonstruktion – Eine Entscheidungshilfe«. In diesem Ratgeber werden die gängigsten Methoden der Brustrekonstruktion anhand zahlreicher Grafiken detailliert erklärt. Bestellmöglichkeiten auf Seite 75

enthalten 46 Chromosomen in 23 Paaren, je einen Satz von Vater und Mutter

Computertomographie

Abk. CT; computerunterstützte Röntgenuntersuchung, bei der bestimmte Körperregionen in einzelnen Schichten durchleuchtet werden; aus den gewonnenen Bilddaten lassen sich Schnittbilder in beliebigen Ebenen herstellen

Coping

engl. für Krankheitsverarbeitung

Cortisol

in der Nebennierenrinde gebildetes Hormon mit wichtigen Funktionen: bewirkt als „Stresshormon“ die Bereitstellung von Energie aus Körperreserven und unterdrückt Immunreaktionen und Entzündungen

DCIS

duktales Carcinoma in situ; von den Zellen der Milchgänge ausgehende Vorstufe von Brustkrebs, die oberflächlich wächst und nicht streut; unbehandelt Übergang in →invasiven Brustkrebs möglich

Desoxyribonukleinsäure

Abk. DNS, DNA; spiralförmiges aufgedrehtes Doppelmolekül, Träger der Erbinformation eines Lebewesens, im Zellkern in den →Chromosomen verpackt

DIEP-Flap

Deep Inferior Epigastric Artery Perforator-Flap, tiefer unterer epigastrischer Perforatorlappen; aus dem Unterbauch entnommener Gewebelappen, der für die →Brustrekonstruktion nach →Mastektomie verwendet wird; besteht aus Haut und Unterhautfett

Differenzierung

Ausreifung von Zellen für ihre spezialisierte Funktion

Differenzierungsgrad

Grad der Ausreifung eines Gewebes für seine Funktion im Körper; →Grading

DNA

für engl. „desoxyribonucleic acid“; →Desoxyribonukleinsäure

DNS

→Desoxyribonukleinsäure

ductal

die Milchgänge der weiblichen Brust betreffend

Einschlusskriterien

Kriterien für die Durchführung eines BRCA-Gen-tests; durch das Deutsche Konsortium für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ anhand empirischer Wahrscheinlichkeiten für eine pathogene Mutation in den BRCA-Genen festgelegt

Epigenetik

Teilgebiet der Biologie; beschäftigt sich mit der erblichen genetischen Modifikation mit Wirkung auf den Phänotyp ohne Änderung der DNA-Sequenz. Die Veränderung betrifft beispielsweise die Aktivität des Gens.

Estrogen

→Östrogen

Expander

allg. Gerät oder Hilfsmittel, um etwas zu dehnen oder zu erweitern; bezeichnet u.a. →Implantate, die durch schrittweise Flüssigkeitsfüllung und Vergrößerung Gewebe dehnen können, um Raum zu schaffen

Fibroadenom

gutartige Geschwulst (Tumor) der weiblichen Brust

Früherkennung

→Krebsfrüherkennung

Früherkennung, intensivierte

für Risikopatientinnen im Kontext des familiären Brust- und Eierstockkrebses als strukturiertes Früherkennungsprogramm ausschließlich in den Zentren für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ angeboten; beinhaltet eine Kombination verschiedener Untersuchungsverfahren (→Magnetresonanztomographie, →Sonographie und ggf. →Mammographie), die je nach Alter bei Vorliegen einer nachgewiesenen BRCA1/2-Mutation oder einer rein rechnerischen Hochrisikosituation ohne nachgewiesene BRCA1/2 Mutation empfohlen werden

Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Vom Deutschen Bundestag am 24. April 2009 beschlossene Gesetzesänderungen, mit denen in Deutschland erstmals genetische Untersuchungen sowie der Umgang mit deren Ergebnissen geregelt werden. Das Gesetz soll das informationelle Selbstbestimmungsrecht bei gendiagnostischen Tests stärken und vor Missbrauch der Ergebnisse schützen.

Genexpression

Aktivität beziehungsweise Ausprägung eines Gens, Umsetzung der in einem Gen verschlüsselten Information in ein Produkt (Eiweiß); nachweisbar anhand der →RNA des Gens oder des →Proteins, dessen Aufbau im betreffenden Gen festgeschrieben ist

Gentest

Untersuchung des Erbguts auf bestimmte Gene oder Genveränderungen (→Mutationen); in der Krebsmedizin eingesetzt zur näheren Charakterisierung einer Erkrankung, zur Planung einer gezielten Therapie oder zur Untersuchung, ob eine erbliche Krebserkrankung vorliegt

✂ diagnostischer

Mit einem diagnostischen Gentest wird nach einer genetischen Ursache für eine bereits bestehende, klinisch manifestierte Krankheit gesucht.

✂ prädiktiver

Wird eine nicht erkrankte Person getestet, spricht man von einem prädiktiven Gentest, der Auskunft über etwaige krankheitsauslösende Veranlagungen geben soll.

Gestagene

auch: Gelbkörperhormone; neben den →Östrogenen zweite Gruppe der weiblichen Geschlechtshormone; Bildung in den Eierstöcken

Gestielter Lappen

siehe →Brustrekonstruktion mit Eigengewebe

GnRH

→Gonadotropin-Releasing-Hormon

GnRH-Analoga

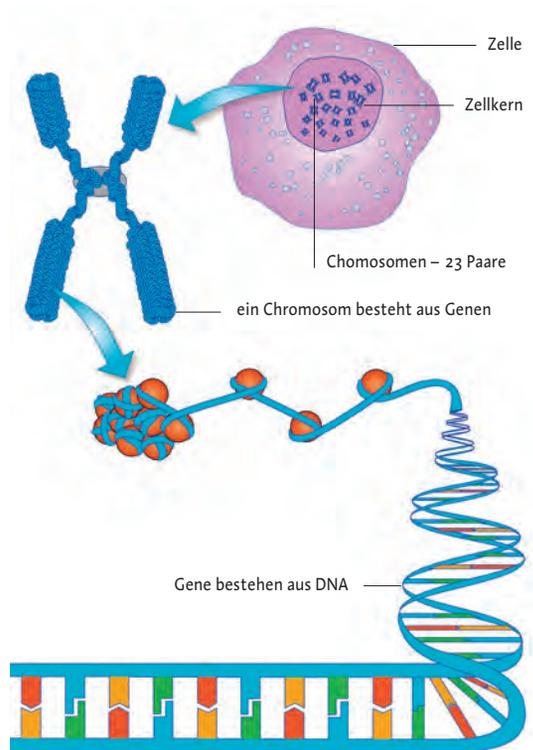
dem →Gonadotropin-Releasing-Hormon ähnliche, künstlich hergestellte Substanzen; im Gegensatz zu natürlichem GnRH unterdrücken GnRH-Analoga als Medikament verabreicht bei Daueranwendung die Bildung von Geschlechtshormonen

Gonadotropine

Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon/ Gelbkörperhormon (LH); Hormone der →Hypophyse, die in den →Keimdrüsen (Hoden und Eierstöcke) das Signal zur Bildung von Geschlechtshormonen (→Östrogene, →Gestagene, →Testosteron) geben und zur Reifung der Geschlechtszellen (Spermien beziehungsweise Eizellen) führen

Gonadotropin-Releasing-Hormon

im Zwischenhirn gebildetes Hormon; bewirkt die Freisetzung von →Gonadotropinen aus der Hirnanhangdrüse

**Grading**

Einteilung von Tumorgewebe nach dem Grad seiner →Differenzierung; beschreibt, wie stark sich ein Tumor vom normalen Erscheinungsbild des betreffenden Gewebes unterscheidet; wird an Gewebeproben mikroskopisch bestimmt; Beurteilungskriterien sind u.a. die Zellanordnung, das Aussehen der Zellkerne und Zellbestandteile und die Zellteilungsaktivität; sagt auch etwas über die Bösartigkeit des Tumors aus; Einteilung in 4 Grade: G1 bis G4; G1 bedeutet gut differenziert und dem normalen Gewebe ähnlich, G3 oder G4 bezeichnen kaum differenziertes beziehungsweise undifferenziertes (anaplastisches) Tumorgewebe

Gynäkologie

Frauenheilkunde

HER2

humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Bindungsstelle auf der Oberfläche von Zellen für einen körpereigenen Wachstumsfaktor, der Signale für die Zellteilung vermittelt; bei vermehrter Ausprägung von HER2 auf Tumorzellen kann gezielte medikamen-

töse Blockierung des Rezeptors das Tumorwachstum bremsen;
→Trastuzumab

Herceptin

→Trastuzumab

hereditär

erblich, ererbt

Heterozygot

Das Erbgut einer Zelle weist zwei unterschiedliche identische Allele, also zwei verschiedene Kopien eines bestimmten Gens auf den beiden Chromosomen auf, die das Gen enthalten. Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* sind praktisch immer heterozygot, also nur auf einer Genkopie vorhanden.

Heterozygoten-Risiko

Risiko, eine Mutation auf einer von zwei Genkopien zu tragen

Histologie

Lehre vom Feinbau der Körpergewebe

histologisch

feingeweblich, den Feinbau der Körpergewebe betreffend, nur mikroskopisch sichtbarer Aufbau eines Gewebes

Histopathologie

feingewebliche Untersuchung von Gewebeproben auf krankhafte Veränderungen und zur exakten Diagnosestellung

Histologischer Befund

schriftlicher Bericht, in der Regel vom Facharzt für Pathologie, über eine mikroskopische (sogenannte „feingewebliche“) Analyse einer Gewebeprobe oder eines OP-Präparates

Homozygot

Das Erbgut einer Zelle weist zwei identische Allele, also zwei gleiche Kopien eines bestimmten Gens auf den beiden Chromosomen auf, die das Gen enthalten.

Hormon

in geringsten Konzentrationen wirksamer körpereigener Botenstoff, der von einer Hormondrüse oder von bestimmten Zellen ins Blut abgegeben wird und in anderen Organen beziehungsweise Zellen eine bestimmte Wirkung auslöst

Hormontherapie

Abk. HT; gezielte Hormongabe in Abhängigkeit von vorhandenen Symptomen

Hormonrezeptoren

Strukturen auf oder in Zellen, an die Hormone andocken können und über die sie ihre Wirkung entfalten; jedes Hormon hat seinen speziellen Rezeptor

Humangenetik

Teilgebiet der Genetik, das sich speziell mit dem Erbgut des Menschen beschäftigt; interdisziplinäre Wissenschaft, welche medizinische Diagnostik mit molekularbiologischer Forschung und Methodik verknüpft

Hypophyse

Hirnanhangdrüse; kirschgroße, an der Schädelbasis hinter der Nasenwurzel gelegene hormonbildende Drüse mit übergeordneter Steuerungsfunktion im Hormonhaushalt

Hypothalamus

Teil des Zwischenhirns; steuert zahlreiche unwillkürliche Körperfunktionen, u.a. die Ausschüttung von →Hormonen aus der →Hypophyse

Hysterektomie

operative Entfernung der Gebärmutter

Immunhistochemie

Abk. IHC, auch: Immunhistologie; Untersuchungsverfahren, mit dem Proteine in und auf Zellen (Antigene) mittels farbstoffgekoppelter Antikörper gegen die betreffenden Antigene sichtbar gemacht werden können; dient der Charakterisierung von Tumorzellen und der Planung der geeigneten Behandlung

Implantat

in den Körper eingepflanztes künstliches Material; eingesetzt um Körperfunktionen oder zerstörte beziehungsweise verlorene Körperteile zu ersetzen

Indexpatient(in)

Betroffene(r), dielder an Brust- beziehungsweise Eierstockkrebs erkrankt ist und sich hinsichtlich einer Genmutation testen lässt. Wenn mehrere betroffene Verwandte zur Verfügung stehen, sollte als Indexpatient(in) ausgewählt werden, bei dem/ra am ehesten eine Mutation vermutet werden kann, zum Beispiel die Person mit dem frühesten Erkrankungsalter

Indikation

Eignung beziehungsweise Notwendigkeit medizinischer Maßnahmen zur Untersuchung und Behandlung (beispielsweise Operation, Strahlentherapie, Medikamente) in einer bestimmten Krankheits-situation

Inhibitor

Hemmstoff

invasiv

eindringend (Tumorwachstum); auch: gewebeverletzendes Diagnose- oder Behandlungsverfahren

Kapselfibrose

Ausbildung einer harten Hülle aus Bindegewebe um einen Fremdkörper als Reaktion des Organismus auf diesen Fremdkörper; meist im Zusammenhang mit einem →Implantat in der Brust beobachtet

Karzinom

Abk. Ca. von lat. carcinoma; bösartiger Tumor, der von Epithelzellen ausgeht

Keimdrüsen

Geschlechtsdrüsen: Eierstöcke und Hoden

Keimzellen

Eizellen und Spermien

Keimbahnmutation

genetische Veränderung, welche über eine →Keimzelle in die →Zygote gelangt und sich folglich in jeder Körperzelle des späteren Menschen findet; liegt meist bei erblichen Tumorerkrankungen vor wie zum Beispiel bei einer →BRCA-Mutation

Kernspintomographie

→Magnetresonanztomographie

KID

Krebsinformationsdienst

Klimakterium

Wechseljahre, Phase der hormonellen Umstellung vor und nach der letzten Regelblutung

Kontraindikation

Gegenanzeige; Sachverhalt oder Zustand, der eine bestimmte Maßnahme, zum Beispiel diagnostisch oder therapeutisch, verbietet, weil dadurch Schaden entstehen könnte

kontraindiziert

nicht angezeigt; →Kontraindikation

kontralateral

auf der entgegengesetzten Körperseite oder -hälfte gelegen

Krebsfrüherkennung

Erkennung eines Tumors oder seiner Vorstufen vor dem Auftreten von Symptomen in einem frühen, auf den Ursprungsort begrenzten und gut behandelbaren, bestenfalls dauerhaft heilbaren Stadium

Laparoskopie

Bauchspiegelung; mit einem →Endoskop, das durch einen kleinen Hautschnitt, oft im Nabel, in die Bauchhöhle eingeführt wird, lassen sich die inneren Oberflächen (Bauchfell und Bauchorgane) begutachten und mit speziellen Zusatzinstrumenten auch Probenentnahmen oder operative Eingriffe durchführen

laparoskopisch

mittels →Laparoskopie

Leitlinien

in der Medizin von Fachgremien herausgegebene Empfehlungen für die Diagnostik, Behandlung und Nachsorge bei einer bestimmten Erkrankung oder Erkrankungssituation zur Orientierung und Unterstützung von Ärzten bei der angemessenen medizinischen Versorgung; unterschiedliche Qualität, von übereinstimmender Expertenmeinung bis hin zur höchsten Stufe der evidenzbasierten Leitlinie (Stufe 3, S3), die auf systematischer Auswertung und Bewertung des mit hoher methodischer Qualität in großen Studien gewonnenen Wissens gründet

lobulär

die Milchdrüsenläppchen der weiblichen Brust betreffend

Magnetresonanztomographie

Abk. MRT, auch: Kernspintomographie; Untersuchungsmethode, mit der sich Schichtbilder vom Körperinneren erzeugen lassen; arbeitet mit einem starken Magnetfeld und der Einstrahlung von Radiowellen; Gewebe und Strukturen lassen sich aufgrund ihres unterschiedlichen Wassergehalts voneinander abgrenzen; keine Strahlenbelastung; ggf. unter Verabreichung eines Kontrastmittels

Mammakarzinom

Abk. Mamma Ca, MaCa.; Brustkrebs

Mammographie

Röntgenuntersuchung der Brustdrüsen; derzeit wichtigste Methode zur Früherkennung und Diagnose von Brustkrebs in der Allgemeinbevölkerung; anders im Kontext des familiären Brust- und Eierstockkrebses; siehe auch →Mammographie-Screening

Mammographie-Screening

Reihenuntersuchung (Screening) zur Früherkennung von Brustkrebs; wird in Deutschland Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre angeboten

Mastektomie

fachsprachl. →Ablatio mammae; operative Entfernung der gesamten weiblichen (oder männlichen) Brust, „Brustamputation“

Mastektomie, prophylaktische*

vorbeugende →Mastektomie; einseitig oder auch beidseitig möglich; Maßnahme, die Trägerinnen einer →BRCA1/2-Mutation zur Verfügung steht, um das sehr hohe Erkrankungsrisiko zu verringern

Mausmodell

wissenschaftlicher Modellversuch mit Mäusen

Menopause

Letzte Regelblutung der Frau; gilt nur, wenn ein Jahr lang keine weitere Monatsblutung mehr stattfindet. Der genaue Zeitpunkt der Menopause lässt sich deshalb nur im Nachhinein festlegen. Das durchschnittliche Alter liegt bei 51 Jahren.

Metastase

Tochtergeschwulst; Absiedlung von über Blut- oder Lymphbahnen gestreuten Krebszellen an einer vom Ursprungstumor entfernten Stelle im Körper

minimal-invasiv

wörtl. minimal eindringend; bezeichnet in der Medizin Prozeduren oder Eingriffe, die nur mit geringen Verletzungen von Haut und Weichteilen verbunden sind; Eingriff ohne große Schnitte, oft mit Hilfe der Endoskopie; Schlüssellochchirurgie

Molekularbiologie

Forschungsbereich, der sich mit dem Aufbau und der Funktion von →DNA und →RNA (also mit den Trägern der Erbinformation) auf der Ebene der Moleküle befasst; untersucht u.a. die Aktivität und Regulation von →Genen und die Funktion von →Proteinen in der Zelle

Molekulargenetik

→Molekularbiologie

Morbus Hodgkin

Hodgkin-Lymphom; bösartiger Tumor des Lymphsystems

MRI

engl. „magnetic resonance imaging“, →Magnetresonanztomographie

MRT

→Magnetresonanztomographie

multidisziplinär

fachübergreifend; Zusammenarbeit in den Zentren für „Familiären Brust und Eierstockkrebs“ erfolgt multidisziplinär, also über die verschiedenen Fachrichtungen (Gynäkologie, Humangenetik, Radiologie, Psycho-Onkologie und Pathologie) hinweg

multifaktoriell

durch zahlreiche unterschiedliche Einflussfaktoren bedingt

multifokal

mehreren Tumorherde, die in einem Quadranten der Brust auftreten; multifokales →Mammakarzinom

multizentrisch

Karzinomherde, die in unterschiedlichen Brustquadranten auftreten; multizentrisches →Mammakarzinom

Mutation

dauerhafte Veränderung des Erbguts einer Zelle; wird die Regulation des Zellwachstums durch Mutationen gestört, kann Krebs entstehen; siehe auch →Keimbahnmutation und →somatische Mutation

Nachsorge

bei Krebs die Nachbetreuung nach der Erstbehandlung; umfasst die Erkennung und Behandlung von unerwünschten Krankheits- oder Therapiefolgen, die Erkennung von Krankheitsrückfällen sowie die Begleitung und psychosoziale/psychologische Unterstützung des Patienten; primär ärztliche Aufgabe, bei Bedarf unter Hinzuziehung weiterer Fachleute

* siehe auch: Mamma Mia! Spezial »Möglichkeiten der Brustrekonstruktion – Eine Entscheidungshilfe«. In diesem Ratgeber werden die gängigsten Methoden der Brustrekonstruktion anhand zahlreicher Grafiken detailliert erklärt. Bestellmöglichkeiten auf Seite 75

Nebennieren

hormonbildende Drüsen, die kappenförmig auf den beiden Nieren sitzen; man unterscheidet Nebennierenrinde und Nebennierenmark; in der Rinde werden unter anderem Corticosteroide gebildet, im Mark Adrenalin und Noradrenalin

neoadjuvante Therapie

auch: präoperative Therapie; meist medikamentöse Behandlung, die einer Operation vorgeschaltet wird, um einen Tumor zu verkleinern und damit die Operation zu erleichtern oder überhaupt zu ermöglichen

Onkologie

Lehre von den Krebserkrankungen, Krebsmedizin

Osteoporose

auch: Knochenschwund; Verminderung der Knochensubstanz und der Knochendichte unter eine bestimmte Grenze mit erhöhter Anfälligkeit für Knochenbrüche; durch altersbedingte Stoffwechselferänderungen verursacht oder Folge von bestimmten Erkrankungen oder Behandlungen

Östrogene

auch: Follikelhormone; weibliche Geschlechtshormone, vor allem in den Eierstöcken, zu einem geringen Teil in der →Nebennierenrinde und im Fettgewebe gebildet

Östrogenrezeptor

Abk. ER; Bindungsstelle in Zellen für das weibliche Sexualhormon →Östrogen, über die die Wirkung des Hormons vermittelt wird

Ovarektomie

operative Entfernung eines oder beider Eierstöcke

Ovarialkarzinom

Abk. OvCa.; Eierstockkrebs

Pathologie

Fachgebiet der Medizin; Lehre von den krankhaften Vorgängen und Veränderungen an Organen, Geweben und Zellen

pathologisch

krankhaft

PARP-Inhibitor

PARP-Hemmer; beeinflusst die Reparaturmechanismen in Tumorzellen derart, dass bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation Schä-

digungen des Erbgutes der Zelle von dieser nicht mehr repariert werden können und es zum Zelltod kommt

Penetranz

Durchschlagskraft einer genetischen Mutation; verminderte Penetranz bedeutet im Zusammenhang mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation, dass nicht alle Mutationsträger(innen) erkranken müssen

Perimenopause

Zeitraum von ein bis zwei Jahren vor und nach der Menopause.

Peritonealkarzinose

Befall des Bauchfells mit Tumorzellen, meist infolge einer Metastasierung; verursacht häufig einen →Aszites

PET

→Positronenemissionstomographie

PET/CT

feste Kombination von →Positronenemissionstomographie (PET) und →Computertomographie in einem Untersuchungsgang; die durch beide Techniken gewonnenen Bilder werden überlagernd dargestellt; die in der PET nachgewiesenen Anreicherungsbezirke des Tracers lassen sich durch die überlagerte Computertomographie exakt bestimmten Organen oder Geweben zuordnen

PKV

private Krankenversicherung

Platinsalze

Zytostatika; bewirken eine Vernetzung innerhalb der DNA-Stränge, außerdem hemmt es den DNA-Reparaturmechanismus und die Telomeraseaktivität der sich schnell teilenden Zelle und führt somit zur Apoptose. Platinsalze können mit weiteren Zytostatika kombiniert werden.

plastische Chirurgie

formende, gestaltende Chirurgie; operative Eingriffe aus ästhetischen/kosmetischen Gründen oder zum Ausgleich sichtbar gestörter Form und Funktion von Körperteilen, beispielsweise nach Verletzungen, nach Operationen mit ausgedehntem Gewebeverlust oder nach Amputationen (rekonstruktive Chirurgie, Wiederherstellungschirurgie)

Positronenemissionstomographie

Abk. PET; bildgebendes Untersuchungsverfahren der Nuklearmedizin, mit dem sich Stoffwechselaktivität in Organen und Geweben darstellen lässt; beruht auf der gezielten Anreicherung von

schwach radioaktiv markierten Substanzen (Tracer), die Positronen aussenden; die bei der Verbindung der Positronen mit Elektronen entstehende elektromagnetische Strahlung lässt sich messen und bildlich umsetzen; die PET erlaubt die Unterscheidung zwischen vitalem (lebendem) und abgestorbenem Gewebe beziehungsweise zwischen langsam und rasch wachsendem Gewebe

postmenopausal

Frauen in der →Postmenopause

Postmenopause

beginnt nach der →Perimenopause; etwa ein bis zwei Jahre nach der letzten Regelblutung; reicht etwa bis zum 65. Lebensjahr. Erst nach dieser Phase spricht man vom beginnenden Alter.

prädiktiv

voraussagend; siehe auch →Gentest

Prädisposition

ererbte Veranlagung oder besondere Empfänglichkeit für eine bestimmte Erkrankung

prämenopausal

Frauen in der →Prämenopause

Prämenopause

Zeitraum vor der Menopause. In der Prämenopause nimmt die Produktion von Progesteron langsam ab. Die Ausschüttung von FSH (follikelstimulierendes Hormon) nimmt dagegen zu. In dieser Zeit treten aber immer noch Blutungen auf, häufig mit typischen Zyklusveränderungen. Die Prämenopause liegt meistens zwischen dem (40. bis) 45. und 50. Lebensjahr.

präinvasive Läsion

Zell-/Gewebeveränderung im Vorstadium, also noch nicht →invasiv

Prävention

Vorbeugung von Krankheiten durch gesundheitsfördernde Maßnahmen und Ausschaltung schädlicher Einflüsse (primäre Prävention); auch Früherkennung von Krankheitsvorstufen und frühen Krankheitsstadien in einem begrenzten und dauerhaft heilbaren Stadium (sekundäre Prävention) sowie Maßnahmen zur Verhütung des Wiederauftretens einer Erkrankung oder von Folgeschäden einer Erkrankung (tertiäre Prävention)

Progesteron

ein →Gestagen; wird in der zweiten Hälfte des Monatszyklus im Eierstock gebildet, während einer Schwangerschaft im Mutterkuchen und in geringen Mengen in der Nebennierenrinde

Progesteronrezeptor

Abk. PgR; Bindungsstelle in Zellen für →Progesteron, über die die Hormonwirkung ausgelöst wird

Prognose

wörtl. Vorwissen, Vorauskenntnis; in der Medizin Einschätzung des wahrscheinlichen Verlaufs einer Erkrankung anhand der vorliegenden Befunde und statistischer Werte aus Beobachtungen an großen Gruppen von Patienten in gleicher Situation; Anhaltspunkt, keine Sicherheit für den Einzelfall

Proliferation

gesteigerte Zellteilungsrate

prophylaktische Operation

vorbeugender chirurgischer Eingriff zur Risikominimierung

Prophylaxe

Vorbeugung; für die Vorbeugung von Erkrankungen ist heute der Begriff →Prävention gebräuchlich

Psychoonkologie

Psychologe oder Arzt mit spezieller Weiterbildung und Qualifikation im Bereich der →Psychoonkologie

Psychoonkologie

auch: psychosoziale Onkologie; wissenschaftliche Fachrichtung, die sich mit psychologischen und sozialen Aspekten von Krebserkrankungen befasst und entsprechende Unterstützungsangebote für Krebspatienten und deren Angehörige zur Bewältigung der Erkrankung und ihrer Folgen entwickelt

Radiologie

Fachbereich der Medizin, der sich mit der Anwendung von Strahlen in Diagnostik und Behandlung befasst

Rezidiv

Rückfall; Wiederauftreten einer Tumorerkrankung nach einer symptomfreien Zeit entweder am ursprünglichen Ort (Lokalrezidiv) oder entfernt (Metastasen)

Ribonukleinsäure

Abk. RNS, RNA; „Zwischenspeicher“ der in der →Desoxyribonukleinsäure (DNS) festgeschriebenen Erbinformation; wird unter anderem beim Ablesen der DNS gebildet und transportiert die abgelesene Information für die Bildung von Eiweißstoffen zu den Eiweißfabriken der Zelle (Ribosomen)

RNS/RNA

→Ribonukleinsäure

Salpingo-Oophorektomie

operative Entfernung von Eileiter und Eierstock; wird bei familiärem Brust- und Eierstockkrebsrisiko häufig →prophylaktisch und →bilateral durchgeführt

S3-Leitlinien

höchste von drei Leitlinien-Stufen; Expertenmeinung und systematisch in Studien gewonnene Erkenntnisse gehen in die Erarbeitung mit ein; siehe auch →Leitlinien

Screening

von engl. „screen“: Sieb; organisierte Reihenuntersuchung einer Bevölkerungsgruppe mit dem Ziel, mit einfachen, nicht belastenden Methoden Hinweise auf noch symptomlose Vor- und Frühstadien einer bestimmten Erkrankung zu erhalten; Gegenteil: anlassbezogene Untersuchung

Sensitivität

wichtiges Gütekriterium eines diagnostischen Tests; gibt an, welchen Anteil der an einer gesuchten Erkrankung Leidenden ein Test erkennt; Angabe in Prozent; je höher die Sensitivität eines Tests, desto weniger Erkrankungen werden übersehen

somatisch

den Körper betreffend, körperlich

somatische Mutation

nicht angeborene, sondern erst im Laufe des Lebens entstandene →Mutation; somatische *BRCA*-Mutationen können auch im Tumorgewebe bei einer Brust- oder Eierstockkrebskrankungen auftreten, ohne dass eine →Keimbahnmutation vorliegt

Sonographie

auch: Ultraschalluntersuchung, Echographie; bildgebende Untersuchungsmethode, bei der mit Schallwellen weit oberhalb der Hörschwelle Bilder des Körperinnern erzeugt werden; keine Strahlenbelastung

Stadium

bezeichnet in der Medizin die Ausdehnung und Schwere einer Erkrankung; meist mit römischen Ziffern von I bis IV angegeben

Staging

Bestimmung des Krankheitsstadiums unter Berücksichtigung verschiedener Untersuchungsbefunde; Grundlage der individuellen, an die jeweilige Situation eines Patienten angepassten Behandlungsplanung

Szintigraphie

bildgebendes Untersuchungsverfahren der Nuklearmedizin, bei dem bestimmte schwach radioaktive Substanzen in den Körper gegeben werden, die sich im zu untersuchenden Gewebe oder Organ beziehungsweise in krankhaften Veränderungen anreichern können; solche Anreicherungen lassen sich durch Auffangen der von den Radiopharmaka abgegebenen Strahlung mit einer Gammakamera bildlich darstellen (Szintigramm)

Tamoxifen

Antiöstrogen; besetzt die Rezeptoren für →Östrogene in Zellen und blockiert sie für das →Hormon, so dass die Östrogenwirkung ausgeschaltet wird; zur Behandlung von Tumoren eingesetzt, die durch Östrogen zum Wachstum angeregt werden; Antihormontherapie

Taxane

Zytostatika (zum Beispiel Docetaxel und Paclitaxel); bestehen aus einem Extrakt der Eibe. Der Wirkstoff wirkt auf den Spindelapparat während der Zellteilung, in dem er an den Mikrotubuli bindet und die Zellteilung zum Stoppen bringt. Taxane werden intravenös verabreicht.

Trastuzumab

monoklonaler Antikörper gegen einen Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (HER2); wird in der Behandlung bestimmter Formen von Brustkrebs und Magenkrebs eingesetzt

triple-negativ

engl. dreifach negativ; →immunhistochemisch zeigt sich bei einem triple-negativen Brustkrebs ein vollständiger Verlust dreier wesentlicher prognostischer Faktoren, nämlich des Östrogen- und Progesteronrezeptors (ER, PR) sowie des Her2-Rezeptors. Die Mehrheit der *BRCA1*-Tumoren ist beispielsweise triple-negativ.

Tuben

Eileiter

Tumor

allg. Schwellung; im engeren Sinne Geschwulst durch überschießende Zellteilung mit Neubildung von Gewebe; kann gutartig oder bösartig sein

Tumor, sporadisch

nicht erblich, sondern zufällig entstandener Tumor

Tumormarker

körpereigene Substanzen, die bei bestimmten Krebserkrankungen im Blut oder auch in anderen Körperflüssigkeiten vermehrt auftreten können; wegen meist mangelnder Spezifität und Sensitivität zur Krebsfrüherkennung nicht beziehungsweise nur sehr eingeschränkt geeignet; Bestimmung im Blut zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und des Ansprechens auf eine Behandlung; Tumormarker beim Mammakarzinom sind CEA (carcino-embryonales Antigen), CA 15-3 (CA= cancer antigen) und TPA (tissue polypeptide polyantigen). Tumormarker beim Ovarialkarzinom ist CA 12-5.

Tumorrisikoprechstunde

Angebot der fünfzehn universitären Zentren im Deutschen Konsortium für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ in Berlin, Düsseldorf, Dresden, Göttingen, Hannover, Heidelberg, Kiel, Köln/Bonn, Leipzig, München, Münster, Regensburg, Tübingen, Ulm oder Würzburg an Betroffene und Angehörige zur gynäkologischen, human-genetischen und psychoonkologischen Betreuung und Beratung

Tumorsuppressorgene

Gene, die die Zellteilung hemmen und damit der Entstehung von Krebs entgegenwirken

Ultraschall

→Sonographie

Uterus

Gebärmutter

Wechseljahre

→Klimakterium der Frau; Bezeichnung für den Gesamtzeitraum von →Prämenopause über →Perimenopause bis hin zur →Postmenopause; durchschnittliche Dauer bei einer einzelnen Frau etwa zehn Jahre. In dieser Zeit verändert sich der Hormonhaushalt, bis er ein stabiles Niveau erreicht hat. Währenddessen können die sogenannten Wechseljahresbeschwerden wie zum Beispiel Hitzewallungen, Schwindel, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Osteoporose auftreten.

Zweitkarzinomrisiko

Risiko bereits an Brustkrebs erkrankter BRCA-Mutationsträger(innen) zur Bildung eines weiteren Tumors in der anderen Brust (→kontralateral) oder anderem Gewebe; Höhe des Risikos hängt stark vom mutierten Gen (BRCA1/BRCA2) sowie vom Alter bei der Ersterkrankung ab

Zygote

Zelle, die durch die Verschmelzung von →Keimzellen entsteht

Zyste

flüssigkeitsgefüllter Hohlraum im Gewebe, der von einer Epithelschicht ausgekleidet ist

Zytostatika

Substanzen, die die Zellteilung und das Zellwachstum hemmen (wörtl. anhalten), überwiegend durch Störung von Vorgängen im Zellkern, vor allem durch Beeinflussung von Funktion oder Bildung der →DNS; Anwendung zur →Chemotherapie von Krebserkrankungen

Wir danken dem Krebsinformationsdienst (KID) für die Unterstützung bei der Erstellung des Glossars durch die auszugswweisen Nachdruckrechte an der KID-Broschüre „ABC der Fachbegriffe und Fremdwörter in der Krebsmedizin“, Stand 12/2011!

Info

Der Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg beantwortet Ihre Fragen

☎ am Telefon: 0800 – 4203040, kostenlos, täglich von 8:00 bis 20:00 Uhr

☎ per E-Mail: krebsinformationsdienst@dkfz.de

☎ im Internet: www.krebsinformationsdienst.de

Weitere Informationen über das Angebot des Krebsinformationsdienstes unter www.krebsinformation.de/wirueberuns.php



Mamma Mia!

Das Brustkrebsmagazin

Damit Sie Mamma Mia! schnell und bequem lesen können, einfach den Coupon ausfüllen und per Post oder Fax senden an:
Mamma Mia!, Leserservice, Postfach 1363, 82034 Deisenhofen.

Oder schicken Sie uns eine E-Mail.
Und schon kommt die nächste Mamma Mia! Ausgabe in Ihren Briefkasten.

Ab Hotline: +49 (0) 89 85853-572, E-Mail: aboservice@mammamia-online.de oder direkt auf unserer Webseite: www.mammamia-online.de

- Hiermit bestelle ich ein 12-monatiges Abo von Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin zum Preis von € 20,- zzgl. € 4,80 Versandkosten / Ausland € 20,- zzgl. € 12,- Versandkosten. Das Abo verlängert sich automatisch um weitere vier Ausgaben, wenn ich nicht spätestens 14 Tage vor dessen Ablauf schriftlich kündige.
- Hiermit bestelle ich ein 12-monatiges Abo von Mamma Mia! Das Eierstockkrebsmagazin zum Preis von € 18,- zzgl. € 4,80 Versandkosten / Ausland € 18,- zzgl. € 12,- Versandkosten. Das Abo verlängert sich automatisch um weitere vier Ausgaben, wenn ich nicht spätestens 14 Tage vor dessen Ablauf schriftlich kündige.
- Hiermit bestelle ich den Ratgeber „Möglichkeiten der Brustrekonstruktion“ zum Preis von 8,90 € zzgl. Versandkosten.
Hiermit bestelle ich gegen einen DIN-A4-Rückumschlag und € 1,45 Frankierung für Zusendungen innerhalb Deutschlands € 5,00 Euro Geldschein für Zusendungen innerhalb der EU den Ratgeber
- „Komme ich aus einer Krebsfamilie? Informationen für Männer und Frauen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs“.
- „Brustkrebs – Die fortgeschrittene Situation“. Der Ratgeber speziell für Frauen mit einer fortgeschrittenen Brustkrebskrankung.
- „Tumor ist nicht gleich Tumor“. Der Ratgeber bietet eine Orientierungshilfe zur individuellen Brustkrebstherapie.
- „Brustkrebs – Mythen und Fakten“. In seiner Reihe „Mythen & Fakten“ macht sich Professor Ingo J. Diel Gedanken über verschiedene Aspekte der Brustkrebskrankung. Die Beiträge sind offen, direkt und mitunter provokant.
- „Eierstockkrebs – Therapieoptionen im Überblick“
- „Brustkrebs beim Mann – Therapieoptionen im Überblick“

Vorname, Name Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

PLZ Ort

Telefon Fax

E-Mail Adresse

Datum Unterschrift

Vertrauensgarantie: Dieser Auftrag kann schriftlich beim Mamma Mia! Aboservice innerhalb von 14 Tagen nach Eingang dieser Karte widerrufen werden. Zur Wahrung der Frist genügt die rechtzeitige Absendung.

HERAUSGEBER:

GeKo Verlag
Verlag für Gesundheitskommunikation
Eva Schumacher-Wulf & Anne-Claire Brühl GbR
Altkönigstraße 31, 61476 Kronberg

REDAKTION:

Mamma Mia! / Das Brustkrebsmagazin
Mamma Mia! / Das Eierstockkrebsmagazin
Altkönigstraße 31, 61476 Kronberg
Telefon: +49 6173 3242858
Telefax: +49 6173 3280195
E-Mail: redaktion@mammamia-online.de
www.mammamia-online.de
www.facebook.de/eierstockkrebs
www.twitter.com/MammaMiaMagazin

Eva Schumacher-Wulf – v.i.S.d.P.
eva.schumacher@mammamia-online.de

Karin Kastrati
brca@mammamia-online.de

Anne Mönich
anne.moennich@mammamia-online.de

LESERSERVICE MAMMA MIA!

Postfach 1363, 82034 Deisenhofen
Sie können diesen Ratgeber bestellen unter:
www.mammamia-online.de
oder telefonisch unter:
Telefon: +49 89 85853-572
Telefax: +49 89 8585362-572
E-Mail: aboservice@mammamia-online.de

LAYOUT/GRAFIK:

BECHTLE media
www.bechtle-media.de

BILDNACHWEIS:

SusanneB, RTimages, stephanie phillips, CheshireCat, Squaredpixels, RapidEye, anyaiwanova, Soft_Light, Pali Rao, enot-poloskun, monkeybusinessimages, w-ings, digitalskillet, anneaeb, di-ane39, zozzozzo, ouh_desire, pcatalin, gopixa, Tomaz Levstek, Neustockimages, svetikd, RomoloTavani, PeopleImages, webphoto- grapher, AlexRaths, kalig, anyaiwanova, Yuri Arcurs Photography, nullplus, kupicoo, Zmeel Photography, cosmin4000, hh580, Gpoint Studio, Wavebreakmedia (alle istockphoto.com); Tyler Olson, fovito, magann, PhotoSG, yellowJ, Kzenon, rangizzz, Africa Studio (alle fotolia.com); Isadora Tast; Astrid Eckert & Andreas Heddergott / TU München; MedizinFotoKöln/Michael. Wodak; Presse- und Informationsamt der Bundesregierung; michael wodak; Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf; ASCO/ Todd Buchanan 2015; michael wodak

KOOPERATION UND VERTRIEB:

Anne-Claire Brühl
Telefon: +49 (0) 6173 3242858
Telefax: +49 (0) 6173 3280195
E-Mail: acbruehl@mammamia-online.de

DRUCK:

Brühlsche Universitätsdruckerei GmbH & Co KG
Wieseck, Am Urnenfeld 12, 35396 Gießen
www.bruehlgiesen.de

BANKVERBINDUNG:

Taunus Sparkasse
Konto: 55 011 966
BLZ: 512 500 00
IBAN: DE31 5125 0000 0055 0119 66
SWIFT: HELADEF1TSK

© Copyright beim GeKo Verlag GbR

Diese Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Richtlinien des Urheberrechtsgesetzes bedarf der Zustimmung des Verlags. Namentlich gekennzeichnete Beiträge verantworten die Autoren selbst. Sie stellen nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar. Ebenso verhält es sich mit allen gewerblichen Anzeigen.

Wir freuen uns über jede Zusage, übernehmen für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bilder aber keine Haftung. Bei allen veröffentlichten Texten behalten wir uns das Recht auf Kürzen und Redigieren vor.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Etwaige Angaben müssen vom Anwender überprüft werden.

Unsere Zeitschriften im Überblick

Das Brustkrebsmagazin

Die reguläre Ausgabe des Brustkrebsmagazins *Mamma Mia!* erscheint vierteljährlich und beinhaltet aktuelle Beiträge zu medizinischen und psychologischen Aspekten der Brustkrebstherapie sowie Themen aus den Bereichen Sport, Ernährung, Reise und Wellness.



Jahresabo (4 Ausgaben): € 20,-

zzgl. € 4,80 Versandkosten (Ausland zzgl. € 12,- Versandkosten)

Das Eierstockkrebsmagazin

Die reguläre Ausgabe des Eierstockkrebsmagazins *Mamma Mia!* erscheint vierteljährlich und beinhaltet aktuelle Beiträge zu medizinischen und psychologischen Aspekten der Eierstockkrebstherapie sowie Themen aus den Bereichen Sport, Ernährung, Reise und Wellness.



Jahresabo (4 Ausgaben): € 18,-

zzgl. € 4,80 Versandkosten (Ausland zzgl. € 12,- Versandkosten)

Mamma *Mia!* [Spezial] – Die Ratgeber



„Möglichkeiten der Brustrekonstruktion – Eine Entscheidungshilfe“

Im Ratgeber werden die gängigsten Methoden der Brustrekonstruktion anhand zahlreicher Grafiken erklärt. € 8,90 zzgl. Versand



„Komme ich aus einer Krebsfamilie? –

Informationen für Männer und Frauen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs“



„Brustkrebs – Die fortgeschrittene Situation“



„Tumor ist nicht gleich Tumor“

Der Ratgeber bietet eine Orientierungshilfe zur individuellen Brustkrebstherapie.



„Mythen & Fakten“



„Brustkrebs beim Mann – Therapieoptionen im Überblick“



„Eierstockkrebs – Therapieoptionen im Überblick“

Wir danken

Wir danken dem Deutschen Konsortium für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ für die Unterstützung zur Realisierung dieses Ratgebers. Wir danken den Autorinnen und Autoren für ihre umfangreichen Fachbeiträge. Ohne ihr ehrenamtliches Engagement wäre das hohe fachliche Niveau dieses Ratgebers nicht zu erreichen gewesen.

Auch bei dieser überarbeiteten und ergänzten Neuauflage war es unser Hauptanliegen, den betroffenen Menschen die in diesem Ratgeber enthaltenen Informationen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs kostenlos zur Verfügung zu stellen. Wir danken allen Beteiligten für ihren Einsatz, mit dem sie dies möglich gemacht haben.



Mamma MIA!

Das Brustkrebsmagazin
Für Frauen, die mitreden wollen!

JETZT
abonnieren!



Bestellung unter:

Telefon +49 (0)89 85853-572

aboservice@mammamia-online.de

oder direkt auf www.mammamia-online.de