



Dr. med. Marius Wunderle

**FACHARZT
SPRECHSTUNDE**

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Unter Mitarbeit von:

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Prof. Dr. med. Justus P. Beier

Prof. Dr. med. Peter A. Fasching

Dr. med. Juliane Hoyer

Prof. Dr. med. Michael P. Lux

Prof. Dr. med. Evelyn Wenkel



INHALT

Vorwort	6
KAPITEL 1	
Krebs und Gene	11
KAPITEL 2	
Funktion der Brust und Krebsformen	24
KAPITEL 3	
Funktion der Eierstöcke und Krebsformen	31
KAPITEL 4	
Genetische Beratung und Testung im Überblick	38
KAPITEL 5	
Verschiedene genetische Beratungs- und Testungssituationen	43
KAPITEL 6	
Verschiedene genetische Testergebnisse	55
KAPITEL 7	
Wie kann sich eine genetische Beratung und Testung psychisch auf mich auswirken?	60
KAPITEL 8	
Was sind die Folgen einer krankheitsverursachenden Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen?	69
KAPITEL 9	
Was sind die Folgen einer krankheitsverursachenden Mutation in einem anderen Gen als BRCA1 oder BRCA2?	80
KAPITEL 10	
Wie kann ich mein Risiko für Brust- und Eierstockkrebs selbst verringern?	87
KAPITEL 11	
Wie kann ich Brustkrebs selbst erkennen?	93
KAPITEL 12	
Intensivierte Früherkennung der Brust	100
KAPITEL 13	
Risiko-reduzierende prophylaktische Entfernung der Brust (Mastektomie)	112
KAPITEL 14	
Wiederaufbau der Brust mit Prothesen	125
KAPITEL 15	
Wiederaufbau der Brust mit Eigengewebe	138
KAPITEL 16	
Spezielle Fragestellungen zum Wiederaufbau der Brust	150

KAPITEL 17			
Brustwarzenerhalt oder Brustwarzenrekonstruktion?	157		
KAPITEL 18			
Welche Vorsorgemöglichkeiten für Eierstockkrebs gibt es?	163		
KAPITEL 19			
Risiko-reduzierende prophylaktische Entfernung der Eierstöcke und der Eileiter (Adnexektomie)	167		
KAPITEL 20			
Was sind die Folgen einer Entfernung der Eierstöcke?	175		
KAPITEL 21			
Operative Therapie und Strahlentherapie bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs	186		
KAPITEL 22			
Medikamentöse Therapie bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs	190		
Chemotherapie	192		
Antihormontherapie und Antikörpertherapie	194		
Spezifische Therapie mit PARP-Inhibitoren	195		
KAPITEL 23			
Wissenschaftliche Studien und Forschungsprojekte	198		
KAPITEL 24			
Männer und Risikogene		201	
KAPITEL 25			
Meine Familie und Risikogene		205	
KAPITEL 26			
Gesprächsführung mit Kindern und jungen Menschen		214	
KAPITEL 27			
Familienplanung		222	
KAPITEL 28			
Rechtliche und finanzielle Aspekte		229	
KAPITEL 29			
Beratung und Unterstützung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs		237	
ANHANG			
Glossar		244	
Impressum		258	
Abbildungsverzeichnis		258	

VORWORT

Liebe Leserin, lieber Leser,

Brustkrebs ist der häufigste Krebs der Frau mit rund 80 000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Vielleicht haben Sie Verwandte oder Bekannte, die an Brustkrebs erkrankt sind, oder Sie sind selbst an Brustkrebs erkrankt. Eierstockkrebs tritt bei über 9000 Frauen pro Jahr auf und geht meist mit noch umfangreicheren Therapien einher als Brustkrebs. Die Diagnose Krebs kommt häufig plötzlich und unerwartet und verändert das Leben der Betroffenen schlagartig. Eine Vielzahl von Fragen, Unsicherheiten und Ängsten können aufkommen, was ihre eigene Person und ihre Familie betrifft.

In manchen Familien häufen sich Brustkrebs, Eierstockkrebs oder andere Krebsfälle, oder sie treten bereits in jungen Jahren auf. Dies kann auf einen familiären Hintergrund hinweisen. Vielleicht fragen Sie sich, ob der Krebs in Ihrer Familie erblich ist. Die Ungewissheit, ob Sie selbst oder Mitglieder Ihrer Familie hiervon betroffen sein könnten, wird oftmals bereits als belastend erlebt. Nicht nur für Ihre Familie kann eine erbliche Krebskomponente von Bedeutung sein, auch für Sie selbst können sich unterschiedliche Therapien sowie Vorsorge- und Nachsorgemaßnahmen ergeben.

Ob bei Ihnen eine familiäre Ursache vorliegt, kann in einer genetischen Beratung und gegebenenfalls einer genetischen Testung genauer eingegrenzt werden. Genetische Testungen haben daher einen hohen Stellenwert für die Vorsorge und Therapie bei Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs. Für ratsuchende Personen stellen sich vor und nach einer genetischen Testung eine Vielzahl von Fragen: Habe ich eine Genveränderung mit einer Neigung zu Krebs? Was bedeutet eine solche Genveränderung für mich? Was bedeutet dies für meine Familie? Welche Vorsorgemöglichkeiten und Therapiemöglichkeiten gibt es? Wie sage ich es meinem Partner, meinen Geschwistern, meinen Kindern? Was bedeutet die Genveränderung für meine eigene Familienplanung? Gibt es Möglichkeiten, sich mit anderen Betroffenen auszutauschen?

Dies sind nur einige Fragen, die Sie möglicherweise haben. Viele dieser Fragen werden Sie mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt persönlich besprechen. Nicht immer ist es jedoch möglich, alle Fragen im persönlichen Gespräch zu klären, und nicht immer werden Sie sich an alle Gesprächsinhalte genau erinnern.

Für Betroffene, die erfahren, dass sie eine Genveränderung in einem Risikogen für Brustkrebs, Eierstockkrebs, Prostatakrebs oder eine andere Krebserkrankung haben, kann dies belastend sein und Unsicherheiten und Fragen hinterlassen. Vielleicht fühlen Sie sich manchmal ängstlich, frustriert oder niedergeschlagen. Gegebenenfalls werden Sie auch vor Entscheidungen gestellt, die Ihr Körperbild verändern können.

Außerdem werden Sie damit konfrontiert, dass auch andere Familienmitglieder Ihre Genveränderung tragen können und damit ein erhöhtes Krebsrisiko haben. Wenn Sie die erste Person in der Familie sind, die von der Genveränderung weiß, ist es am ehesten Ihre Aufgabe, diese Information mit der Familie zu teilen. Es ist deshalb wichtig, dass Sie verstehen, was die Genveränderung für Sie bedeutet und welche Möglichkeiten sich durch dieses Wissen für Sie und Ihre Familie ergeben.

Dieses Buch gibt Ihnen einen aktuellen Überblick über die wichtigsten Aspekte des familiären Brust- und Eierstockkrebses. Das Buch ist in verschiedene Kapitel und Unterkapitel gegliedert. Es beginnt mit der Frage, was Gene sind und wie diese Krebs auslösen können. Die typischen Eigenschaften von Brust- und Eierstockkrebs werden beschrieben. Wir erklären Ihnen die Inhalte der genetischen Beratung mit verschiedenen Beratungssituationen und Testergebnissen, die unterschiedlichen Genveränderungen, die damit verbundenen Krebsrisiken und die Vererbung in der Familie. Die Möglichkeiten und der Ablauf von Vorsorgeuntersuchungen werden ausführlich behandelt. Für viele Betroffene mit einem hohen Krebsrisiko stellt sich die Frage nach einer prophylaktischen Operation der Brüste und/oder der Eierstöcke und Eileiter. Insbesondere diese Maßnahmen können große körperliche und psychische Veränderungen für die betroffenen Frauen bedeuten. Darum gehen wir detailliert auf die damit verbundenen Chancen und Risiken ein. Auch erklären wir Ihnen alle gängigen Formen des Wiederaufbaus der Brust sowie deren Vor- und Nachteile. Wir beschreiben die medikamentöse Behandlung bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs und benennen etablierte und neuartige Therapien. Schließlich wird dargestellt, was eine Genveränderung rechtlich bedeuten kann und wie sich dies auf die Versicherung auswirken kann. Zudem gehen wir auf die Möglichkeiten bei der Familienplanung ein.

Neben den medizinischen Informationen widmet sich dieses Buch auch intensiv den möglichen psychischen Auswirkungen des familiären Brust- und Eierstockkrebses. Wir zeigen Möglichkeiten zum Umgang mit verschiedenen Risikosituationen auf und geben praktische Hilfestellungen, wie Sie mit Ihrer Familie und Ihren Kindern über das familiäre Risiko und genetische Testergebnisse sprechen können.

Der Schwerpunkt des Buches liegt auf den häufigsten und relevantesten Veränderungen im sogenannten BRCA1- und BRCA2-Gen. Daneben werden mittlerweile auch weitere Gene auf Veränderungen untersucht. Diese Gene sind seltener und gehen meistens mit einem geringeren Risiko für Brustkrebs und manchmal auch für andere Krebsarten einher. Das Buch enthält auch Informationen zu diesen Genveränderungen, geht jedoch etwas weniger detailliert auf diese Gene ein. Da diese Gene noch relativ neu in der genetischen Testung sind, kann es gut sein, dass sich in Zukunft besonders für diese Gene neue Empfehlungen ergeben. Ihre Ärztin/Ihr Arzt kann Sie hierzu beraten.

Unser Buch ist in erster Linie für Betroffene und Interessierte geschrieben. Daneben kann es auch für Ärztinnen und Ärzte eine Hilfe sein, die Familien mit einem erblichen Krebsrisiko beraten. Das Buch erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Sollten Sie als Patientin oder Patient weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihre Ärztin/Ihren Arzt. Darüber hinaus gibt es zusätzliche Informationsmöglichkeiten in weiteren Ratgebern, im Internet, bei verschiedenen Gesellschaften und Organisationen sowie bei Betroffenen selbst. Wir haben entsprechende Kontaktadressen am Ende dieses Buches zusammengestellt.

Ziel unseres Buches ist es, Ihnen die Informationen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs umfassend und übersichtlich an die Hand zu geben. Wir hoffen, dass Ihnen dieses Buch bei Ihren Fragen hilft und Sie und Ihre Familie dabei unterstützt, die Entscheidungen zu treffen, die für Sie gut und richtig sind.





KAPITEL 1

Wie entstehen Brust- und Eierstockkrebs?

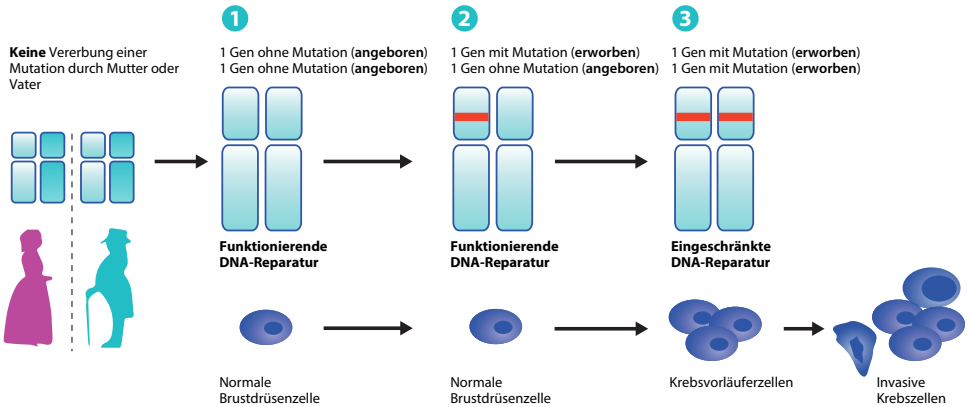
Bei Brust- und Eierstockkrebs führen einzelne Mutationen zunächst zu geringfügigen Veränderungen in den Zellen, sodass diese verstärkt wachsen. Kommen weitere Genveränderungen hinzu, entstehen krebsartige Vorläuferzellen. Die Zellen bleiben zunächst dort, wo sie entstanden sind, und sie berücksichtigen noch die Grenzen des umliegenden Gewebes. Man spricht bei Brustkrebs deswegen von sogenannten Carcinoma-in-situ-Zellen, also Zellen, die am gleichen Ort bleiben. Weitere Mutationen führen dazu, dass diese Zellen die begrenzende Membran (sogenannte Basalmembran) durchbrechen und in die Blut- und Lymphgefäße einwandern. Sie haben sich jetzt zu invasiven Krebszellen entwickelt. Über die Blutbahn und die Lymphbahn können sich die invasiven Krebszellen unkontrolliert ausbreiten und neue Geschwulste (sogenannte Metastasen) in den Lymphknoten und in anderen Organen bilden.

Für Brustkrebs ist die hier beschriebene Entwicklung der Krebszellen typisch. Man findet deshalb nicht selten Carcinoma-in-situ-Zellen und invasive Krebszellen nebeneinander. Manchmal entstehen auch nur Carcinoma-in-situ-Zellen, die sich nicht weiter zu Krebszellen entwickeln. Außerdem ist es möglich, dass nur invasive Krebszellen und keine Carcinoma-in-situ-Zellen gefunden werden. Gerade bei erblich bedingtem Brustkrebs können Krebszellen schnell auftreten und wachsen. Auch bei der Entstehung von Eierstockkrebs kommt es zu ähnlichen Zellveränderungen.

Was ist nicht erblicher Brust- und Eierstockkrebs?

Bei rund 8 von 10 Patientinnen ist Brust- und Eierstockkrebs nicht erblich bedingt. Auch bei nicht erblichem Brust- und Eierstockkrebs sind Genveränderungen zu finden. Diese somatischen Mutationen entstehen jedoch ohne eine Vererbung, das heißt, diese Mutationen werden weder von den Eltern geerbt noch an die Kinder weitervererbt (► S. 17).

Die Genveränderungen bei nicht erblichem Krebs treten von selbst im Laufe des Lebens in einer einzelnen und zunächst gesunden Zelle der Brustdrüse oder des Eierstocks auf. Wenn sich verschiedene Mutationen in einer solchen Zelle anhäufen, entsteht hieraus eine Krebszelle. Da sich die Krebszelle anschließend unkontrolliert teilt, gibt sie ihre veränderten Gene auch auf alle neuen Krebszellen weiter, die aus ihr durch Zellteilung entstehen. Die Genveränderungen bei nicht erblichem Krebs finden sich



[7] Krebsentstehung bei nicht erblichem Krebs. Dargestellt sind die Chromosomenpaare von Mutter und Vater, jeweils mit einem kurzen und einem langen Arm (kurzer und langer Kasten). Bei beiden liegt keine vererbte Keimbahnmutation vor. (1) Es wird jeweils das helle Chromosom ohne eine Mutation von Mutter und Vater auf den Nachkommen vererbt, sodass auf den geerbten Chromosomen zunächst auch keine Mutation zu finden ist. (2, 3) In einer Körperzelle werden im Laufe des Lebens somatische Mutationen (roter Balken) in den Genen der beiden Chromosomen erworben. Daraufhin wächst und entartet die Zelle zunehmend, sodass Krebs entsteht.

daher nur in dieser mutierten Körperzelle, die zu einer Krebszelle wird, und in all den weiteren Krebszellen, die aus dieser mutierten Ursprungszelle hervorgehen.

In der Regel muss eine Vielzahl an genetischen Veränderungen in einer Zelle zusammenkommen, bevor Krebs entsteht. Zusätzlich sind Faktoren bekannt, die das Krebsrisiko erhöhen können. Hierzu gehören eine frühe erste und eine späte letzte Periodenblutung, späte oder keine Schwangerschaften, Übergewicht, die Einnahme einer Hormonersatztherapie nach den Wechseljahren, ein hohes Lebensalter und der Kontakt mit Erbgut schädigenden, Krebs auslösenden Substanzen. Bestimmte Faktoren des Lebensstils wie Sport, eine kalorienarme und ausgewogene Ernährung mit Vermeidung von Übergewicht, frühe und mehrere Schwangerschaften sowie Stillen können einen gewissen schützenden Effekt haben.

Abbildung 7 zeigt vereinfacht, dass somatische Mutationen, die zu nicht erblichem Krebs führen, im Laufe des Lebens ausschließlich erworben werden. Die Krebsentstehung ist damit seltener und häufig langsamer als bei erblichem Krebs, da bei nicht erblichem Krebs mehr erworbene Mutationen zusammenkommen müssen.

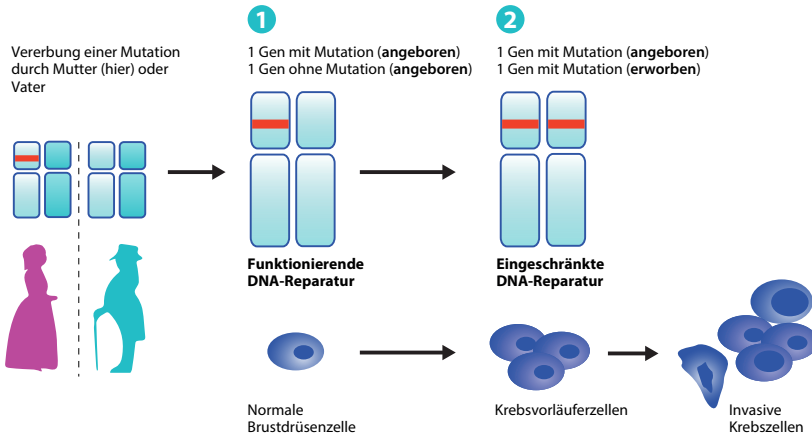
Was ist erblicher Brust- und Eierstockkrebs?

Bei rund 2 von 10 Patientinnen entsteht Brust- und Eierstockkrebs durch vererbte Faktoren. Hierzu gehören Mutationen der Keimbahn, die bereits vom Vater oder der Mutter vererbt wurden. Lebewesen entstehen durch Zellteilung, die mit der Teilung einer befruchteten Eizelle beginnt. Wenn zum Zeitpunkt der Befruchtung bereits Genveränderungen in dem Chromosomensatz der Eizelle oder der Samenzelle der Eltern vorliegen, so werden diese Genveränderungen auf das Kind weitervererbt. Da diese Vererbung die Keimbahn betrifft, spricht man von Keimbahnmutationen. Eine Keimbahnmutation wird bei der weiteren Entwicklung zum menschlichen Organismus von einer Zelle auf die nächste Zelle übertragen. Dadurch ist die Keimbahnmutation in allen Zellen des Körpers enthalten und kann so auch bei einer Blutabnahme in den Blutzellen nachgewiesen werden. Es wird zwischen Mutationen in verschiedenen Genen unterschieden:

- Es kann eine Mutation in einem Gen mit einem hohen Krebsrisiko vorliegen.
- Es kann eine Mutation in einem Gen mit einem mittleren Krebsrisiko vorliegen.
- Es kann eine Mutation in einem Gen mit einem niedrigen Krebsrisiko vorliegen.
- Es können Mutationen in verschiedenen Genen gleichzeitig vorliegen, die zusammen das Krebsrisiko erhöhen, was eher selten ist.

Selbst wenn eine Hochrisikomutation in einem krebserlevanten Gen vom Vater oder der Mutter vererbt wurde und somit von Geburt an in allen Körperzellen vorliegt, reicht diese eine Keimbahnmutation alleine noch nicht aus, um Krebs entstehen zu lassen; denn von jedem Gen gibt es immer zwei Kopien, und die eine Kopie funktioniert noch. Im Laufe des Lebens muss daher eine zweite Mutation in der zunächst funktionierenden Genkopie erworben werden.

Bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs tritt diese zweite Mutation üblicherweise in der Brustdrüse oder in den Eierstöcken bzw. den Eileitern auf. Es können jedoch seltener auch andere Organe betroffen sein (► S. 78–79). Wenn beide Genveränderungen zusammenkommen, die angeborene Keimbahnmutation und die erworbene Mutation, dann entsteht Krebs. Man spricht von erblichem Krebs, da die Veranlagung für die Krebsentstehung von Geburt an besteht. Die erbliche Krebsentstehung wird in



[8] Krebsentstehung bei erblichem Krebs. Dargestellt sind die Chromosomenpaare von Mutter und Vater, jeweils mit einem kurzen und einem langen Arm (kurzer und langer Kasten). Bei der Mutter liegt auf einem Chromosom eine vererbte Keimbahnmutation vor, beim Vater nicht. (1) Es wird jeweils das helle Chromosom mit einer Mutation von der Mutter und das helle Chromosom ohne eine Mutation vom Vater auf den Nachkommen vererbt, sodass auf einem der beiden geerbten Chromosomen eine Keimbahnmutation zu finden ist (roter Balken). (2) In einer Körperzelle wird zusätzlich eine zweite somatische Genmutation auf dem vom Vater geerbten Chromosom erworben. Die Zelle wächst und entartet zunehmend, sodass Krebs entsteht.

Abbildung 8 vereinfacht dargestellt. Dadurch, dass eine Mutation bereits angeboren ist, tritt Krebs hier häufiger und schneller auf als bei nicht erblichem Krebs.

Wenn man eine Keimbahnmutation hat, kann man diese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an seine Kinder weitervererben. Statistisch erbt damit jedes zweite Kind die Mutation. Eine genetische Veranlagung für Brust- und Eierstockkrebs kann nach heutigem Kenntnisstand durch Gendefekte in verschiedenen Erbanlagen verursacht werden. Vererbte Genveränderungen müssen nicht zu Krebs führen, das Krebsrisiko kann jedoch je nach Genveränderung erhöht sein. Obwohl mittlerweile zahlreiche Gene bekannt sind, kann auch in vielen Familien die Ursache der Krebserkrankungen noch nicht erklärt werden.

Wenn man eine erbliche Komponente für Brust- und Eierstockkrebs feststellen möchte, führt man am einfachsten an einer Blutprobe eine Untersuchung von Keimbahnmutationen durch. Hierzu sind bereits 2–3 ml Blut ausreichend. Dies funktioniert sowohl bei Personen, die nicht erkrankt sind, als auch bei an Krebs erkrankten Patienten.

KAPITEL 4

Für wen ist die genetische Beratung gedacht?

Die genetische Beratung richtet sich an alle gesunden Ratsuchenden und erkrankten Patientinnen und Patienten, bei denen entweder eine genetisch bedingte Veranlagung für eine Krebserkrankung bereits nachgewiesen wurde oder bei denen der Verdacht auf eine genetisch bedingte Erkrankung besteht.

Wie kann man erblichen Brust- und Eierstockkrebs erkennen?

Einen Hinweis auf eine erbliche Ursache können ein junges Erkrankungsalter, ein beidseitiger Brustkrebs oder ein gehäuftes familiäres Auftreten von Brust- und/oder Eierstockkrebs geben. Auch andere Krebserkrankungen wie Prostatakrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, schwarzer Hautkrebs, Darmkrebs und weitere bestimmte Krebsformen können hinweisend sein. Bei manchen Frauen und Männern liegt hingegen eine vererbte Genveränderung vor, ohne dass sich zuvor in der Familiengeschichte ein Anhalt dafür ergeben hat.

Hier wird in der Fachsprache noch einmal zwischen familiärem und genetischem/erblichem Krebs unterschieden. Bei einer genetischen/erblichen Krebserkrankung kann ein ursächliches Gen mittels eines Gentests nachgewiesen werden. Liegt dagegen eine familiäre Häufung vor und es wird keine Genmutation gefunden, spricht man von einer familiären Krebserkrankung. In diesem Buch wird diese feine Unterscheidung nicht vorgenommen, und es richtet sich an beide Gruppen von Betroffenen.

Auch bestimmte Tumoreigenschaften, zum Beispiel bei Brustkrebs die fehlende Ausbildung des Östrogen-Rezeptors, des Progesteron-Rezeptors und des HER2-Rezeptors (sogenannter triple-negativer Brustkrebs), gehen bei 1–2 von 10 Frauen mit einer genetischen Veränderung einher. Insgesamt lassen sich bei ca. 15–20 % aller Eierstockkrebserkrankungen und bei 5–10 % aller Brustkrebserkrankungen Veränderungen in bekannten Risikogenen durch die derzeit verwendeten genetischen Tests nachweisen.

Genetische Beratung und Testung bei Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs

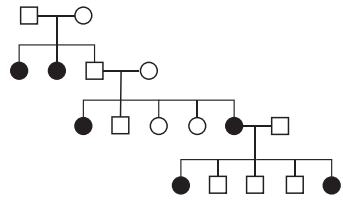


Eine Person ist besorgt aufgrund von Krebserkrankungen in der Familie

Erhebung der Familiengeschichte über drei Generationen

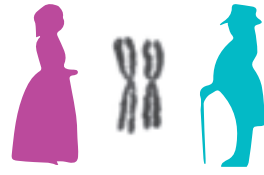
Berechnung des statistischen Risikos für das Vorliegen einer Genmutation

Entscheidung, ob eine Gendiagnostik durchgeführt werden kann



Beratung über erblichen Brust- und Eierstockkrebs:

- Entstehung von erblichem Krebs
- Vererbungswege und Krebsrisiken
- Gendiagnostik
- Verschiedene genetische Testergebnisse
- Mögliche Konsequenzen für die/den Betroffene(n) und die Familienangehörigen
- Früherkennung/Nachsorge
- Prophylaktische Operationen/weitere Therapien



Gegebenenfalls Einräumung von Bedenkzeit

Die Person entscheidet sich

gegen eine genetische Testung

für eine genetische Testung



Keine krebsrelevante Genmutation

Krebsrelevante Genmutation



Beratung über reguläre oder intensivierete Früherkennung/Nachsorge je nach eigenem Risiko, Angebot, die Familie zu beraten

Beratung über intensivierete Früherkennung/Nachsorge und/oder prophylaktische Operationen, Angebot, die Familie zu beraten

[23] Übersicht über die genetische Beratung und Testung.

Übersicht über die genetische Beratung und Testung

Die genetische Beratung und Testung stellt einen vielschichtigen Prozess dar, der die ratsuchende Person in den Mittelpunkt stellt. Die Beratung vor und nach einer möglichen genetischen Testung schließt verschiedene medizinische und persönliche Aspekte ein. Abbildung 23 fasst die Abläufe der genetischen Beratung und Testung zusammen, die in den folgenden Kapiteln genauer erklärt werden.

Was sind die Ziele der Beratung vor der Durchführung einer genetischen Testung?

Vor einer möglichen Durchführung einer genetischen Testung erhalten Sie eine Beratung, um festzustellen, ob bei Ihnen ein erhöhtes erbliches Krebsrisiko vorliegt. Viele Betroffene überschätzen ihr Risiko und können beruhigt werden. Weiterhin erhalten Sie Informationen zu erblichem Brust- und Eierstockkrebs und den Konsequenzen verschiedener genetischer Testergebnisse.

Die genetische Aufklärung soll Ihnen die nötigen Informationen geben, damit Sie selbst eine Entscheidung treffen können, die Ihnen und Ihrer persönlichen und familiären Situation gerecht wird.

DIE BERATUNG VOR EINER GENETISCHEN TESTUNG

Das Ziel der Beratung vor einer genetischen Testung ist, dass Sie besser verstehen,

- ob bei Ihnen eine erbliche Ursache zugrunde liegen könnte,
- wie hoch das Erkrankungsrisiko für Sie, Ihre Kinder und Ihre Verwandten ist,
- ob eine genetische Testung möglich ist,
- wie eine genetische Testung abläuft,
- was genetische Testergebnisse aussagen können und was nicht,
- welche Vorsorge-, Nachsorge- und Therapiemöglichkeiten für Sie und Ihre Familie existieren,
- ob Sie eine genetische Testung durchführen lassen möchten oder nicht.

Ich habe noch keinen Gentest erhalten. Wie hoch ist mein Risiko, eine Genveränderung zu tragen?

Ihre Ärztin/Ihr Arzt kann mit Ihnen besprechen, wie hoch Ihr statistisches Risiko ist, eine Mutation in einem Risikogen zu tragen oder an Brustkrebs und an Eierstockkrebs zu erkranken. Hierzu werden Angaben aus Ihrer Familiengeschichte und zu Ihrer eigenen Krebserkrankung benötigt, wenn Sie selbst erkrankt sind.

BESTIMMUNG DES GENETISCHEN RISIKOS

Folgende Fragen helfen, Ihr individuelles Risiko zu bestimmen:

- Wie alt sind Sie?
- Liegt bei Ihnen eine Krebserkrankung vor?
- Wie alt waren Sie bei der Erstdiagnose der Krebserkrankung?
- Gibt es eine spezielle Tumorbilogie (triple-negativer Brustkrebs oder seröser Eierstockkrebs), die mit einem erhöhten Risiko einhergeht?
- Wie viele Angehörige hatten Brustkrebs, Eierstockkrebs oder eine andere Krebserkrankung – und wie alt waren diese bei der Erstdiagnose?
- Wie eng sind Sie verwandt?
- Gehören Sie einer Bevölkerungsgruppe mit erhöhtem Risiko an?

Üblicherweise werden diese Fragen in Form eines Fragebogens oder eines Familienstammbaums erfasst. Wenn Sie Befunde zu einer vorliegenden Krebserkrankung oder bereits genetische Befunde aus der Familie haben, sollten Sie diese zur genetischen Beratung mitbringen. Die Faktoren aus der eigenen Krankengeschichte und der Familiengeschichte tragen dazu bei, Ihr Risiko genauer einzuschätzen.

Was ist ein Familienstammbaum?

In einem Familienstammbaum werden die einzelnen blutsverwandten Familienmitglieder der mütterlichen und der väterlichen Linie nebeneinander aufgezeichnet und deren Krebserkrankungen mit dem entsprechenden Alter der Erstdiagnose aufgeführt. Der Familienstammbaum wird über mehrere Generationen bis zu den Großeltern und – sofern bekannt – bis zu den Urgroßeltern erstellt. Bei der Beurteilung des eigenen Risikos werden

die Familie mütterlicherseits und die Familie väterlicherseits voneinander getrennt betrachtet. Meistens wird ein erhöhtes genetisches Risiko für familiären Krebs entweder aus der mütterlichen oder der väterlichen Linie vererbt. Sollten in beiden Linien der Familie Krebserkrankungen vorliegen, so wird sich Ihre Ärztin/Ihr Arzt zunächst auf die Linie konzentrieren, in der die typischeren und häufigeren Krebserkrankungen vorliegen. Manchmal ist die Aussagekraft des Stammbaums für eine erbliche Krebserkrankung eingeschränkt, wenn Familienmitglieder bereits früh an einer anderen Todesursache verstorben sind oder wenn nur unvollständige Informationen zu den Familienmitgliedern vorliegen. Für die Risikoeinschätzung können verschiedene computergestützte Programme verwendet werden. Beispiele hierzu finden Sie im nachfolgenden Kapitel.

KAPITEL 25

Meine Familie und Risikogene

Wie soll ich es meinen Verwandten sagen?

Sie haben bereits eine große Menge von Informationen über vererbba-re Genveränderungen erhalten und viel über Risiken und verschiedene Möglichkeiten zur Risikoreduktion gelesen. Wenn bei Ihnen ein auffälliges Ergebnis vorliegt, kann es entmutigend auf Sie wirken, diese Informationen zusätzlich mit Ihren Verwandten zu teilen. Für viele Frauen und Männer ist es nicht leicht, mit ihrer Familie über die Thematik zu sprechen, da sie befürchten, dass sich hierdurch Konflikte in der Familie ergeben könnten. Das genetische Institut, an dem Ihre Genuntersuchung durchgeführt wurde, und auch Ihre Ärztin/Ihr Arzt darf Ihre Verwandten nicht über Ihr genetisches Testergebnis informieren. Daher sind es normalerweise Sie selbst, die Ihre Verwandten informieren.

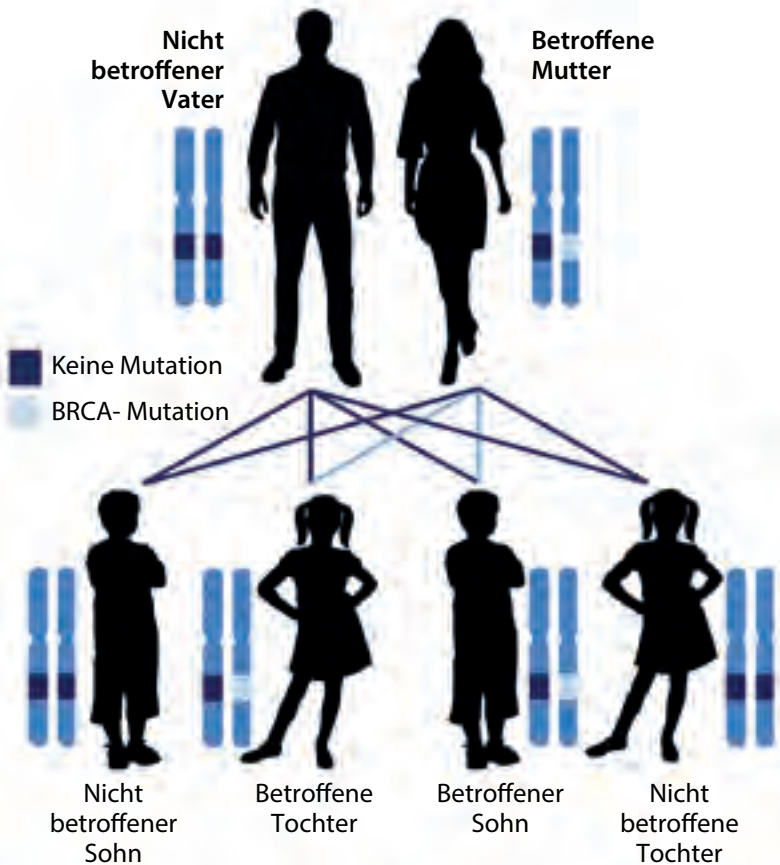
Warum ist es wichtig, meine Familie zu informieren?

Es besteht ein Unterschied zwischen herkömmlichen medizinischen Befunden und genetischen Befunden; denn genetische Befunde haben nicht nur eine Bedeutung für Ihre eigene Person, sondern ebenfalls für Ihre Verwandten. Sollte bei Ihnen eine Genmutation gefunden worden sein, so ist es gut möglich, dass Ihre Verwandten dieselbe Genveränderung wie Sie geerbt haben und dann ebenfalls ein erhöhtes Krebsrisiko haben. Wenn Ihre Verwandten hierüber Bescheid wissen, können Sie selbst entscheiden, ob Sie eine genetische Testung durchführen lassen möchten oder nicht. So bekommen Sie die Chance, über ein mögliches erhöhtes Krebsrisiko frühzeitig informiert zu werden und zu entscheiden, ob Sie weitere Maßnahmen ergreifen möchten, um Ihr Krebsrisiko zu verringern.



Wie wird meine Genveränderung vererbt?

Die bei Ihnen gefundene Genveränderung wird über den sogenannten dominanten Erbgang vererbt. Unsere Gene kommen jeweils als zwei Kopien vor. Die Vererbung der einen Kopie erfolgt über den Vater, die Vererbung der anderen Kopie über die Mutter. Der dominante Erbgang bedeutet, dass bereits eine vererbte defekte Kopie des Gens (also entweder die vom Vater oder die von der Mutter) ausreicht, damit ein erhöhtes Krebsrisiko vorliegt. In der folgenden Abbildung wird die Vererbung bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation dargestellt. Dieser Erbgang gilt auch für die anderen getesteten Gene. Man sieht, dass statistisch eines von zwei Kindern die Genveränderung erbt. Dies ist unabhängig vom Geschlecht (► S. 22–23).



[94] Vererbung über den dominanten Erbgang. Alle Kinder haben jeweils eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, den BRCA-Gendefekt der Mutter zu erben.

Kann die Genveränderung eine Generation überspringen?

Es ist nicht möglich, dass die Mutation eine Generation überspringt. Jedoch entwickeln nicht alle Menschen mit einer Genveränderung Krebs. Dies gilt insbesondere für Männer, die selten erkranken, sodass es nach außen hin so aussehen kann, als ob eine Generation übersprungen wird.

Wer in meiner Familie kann ebenfalls meine Genveränderung tragen?

Während der genetischen Beratung wird Ihre Ärztin/Ihr Arzt Ihre Familienanamnese erheben und gegebenenfalls mit Ihnen einen Familienstammbaum erstellen. Anhand des Stammbaums wird dargestellt, welche Angehörigen ebenfalls die bei Ihnen gefundene Genmutation tragen könnten. Diese wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % von einer Generation auf die nächste vererbt. Ihre Erstlinienverwandten (also Ihre Kinder und Ihre Geschwister) haben daher eine gleichbleibende Wahrscheinlichkeit von 50 %, die Genveränderung zu tragen, unabhängig davon, wie viele Angehörige bereits erkrankt sind.

Wie hoch ist das Risiko für meine Geschwister?

Ihre Brüder und Schwestern haben eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, die Genveränderung geerbt zu haben. Es könnte im Extremfall auch sein, dass alle Ihre Geschwister Ihre Mutation geerbt haben oder aber auch keiner von ihnen. Es ist nicht möglich, aufgrund der genetischen Ergebnisse der Brüder oder Schwestern auf das Testergebnis der anderen zu schließen. Jedem Ihrer Geschwister wird somit eine genetische Beratung und Testung angeboten.

Wie hoch ist das Risiko für meine Kinder?

Jedes Ihrer jetzigen oder zukünftigen Kinder hat ebenfalls eine gleichbleibende Wahrscheinlichkeit von 50 %, das veränderte Gen geerbt zu haben. Früherkennungsmaßnahmen bei Kindern sind nicht notwendig, und genetische Testungen vor dem 18. Lebensjahr werden nicht angeboten, es sei denn, bei Ihnen liegt eine Mutation im TP53-Gen vor. Mit der Volljährigkeit

können Ihre Kinder selbst entscheiden, ob sie sich genetisch testen lassen möchten oder nicht.

Wie hoch ist das Risiko für die anderen Familienmitglieder?

Die gefundene Genveränderung kann entweder die Familienangehörigen in der väterlichen oder in der mütterlichen Linie treffen. Da die Mutation immer mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % vererbt wird, halbiert sich vom Mutationsträger aus gesehen die Wahrscheinlichkeit einer Trägerschaft für die verwandtschaftlich weiter entfernten Familienmitglieder mit jeder weiteren Verwandtschaftslinie. Wenn also bei Ihrer Großmutter eine Genmutation gefunden wurde, ist von Ihrer Großmutter aus gesehen das Risiko Ihrer Mutter 50 %, Ihr eigenes Risiko 25 % und das Risiko für Ihre Kinder 12,5 %. Dieses Rechenbeispiel soll Sie jedoch nicht verwirren; denn absolut gesehen bleibt das Vererbungsrisiko eines Mutationsträgers grundsätzlich immer konstant bei 50 %. Wenn Ihre Großmutter also die Mutation trägt und Sie selbst ebenfalls die Mutation tragen, dann liegt die Wahrscheinlichkeit für Ihre Kinder bei 50 %. Die Risiken für die einzelnen Personen kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt anhand des Familienstammbaums mit Ihnen besprechen.

Wer in meiner Familie sollte genetisch getestet werden?

Wenn Sie selbst eine Mutation tragen, macht es Sinn, dass sich Ihre Geschwister und Ihre Kinder ebenfalls genetisch testen lassen, wenn sie volljährig sind. Weiterhin ist es als relativ sicher anzunehmen, dass Sie die Genveränderung entweder von Ihrem Vater oder von Ihrer Mutter geerbt haben; denn es ist selten, dass eine Mutation in einer Familie neu auftritt, ohne dass ein Elternteil die Genveränderung trägt. Es wird deshalb empfohlen, dass sich entweder Ihr Vater oder Ihre Mutter ebenfalls genetisch testen lassen, um zu wissen, ob die väterliche oder die mütterliche Linie von der Genmutation betroffen ist. Wenn klar ist, ob das Gen entweder über die väterliche oder über die mütterliche Linie vererbt wurde, können alle weiteren Familienangehörigen dieser Linie ebenfalls genetisch beraten und getestet werden. Ihre Ärztin/Ihr Arzt wird Ihnen aufgrund der Stammbaumanalyse sagen, wer am besten eine genetische Testung erhalten sollte.

KAPITEL 27

Was bedeutet meine Genveränderung für meine Familienplanung?

Wenn Sie eine Genveränderung in einem der untersuchten Krebsrisikogene tragen, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, diese an Ihre jetzigen oder künftigen Kinder zu vererben. Das Risiko ist bei jeder Schwangerschaft gleich hoch. Der Erfahrung nach entscheiden sich die meisten Paare für eine natürliche Familienplanung. Es gibt jedoch auch Frauen und Männer mit einer Genmutation, bei denen das Vorliegen der Genveränderung Einfluss auf ihre weitere Familienplanung hat. Dies ist eine in hohem Maße persönliche Entscheidung zwischen Ihnen und Ihrem Partner/Ihrer Partnerin. Es gibt keine richtige und keine falsche Entscheidung, und Sie werden dies möglicherweise von den Umständen, Ihren Gefühlen und Ihren Wertvorstellungen abhängig machen. Die folgenden Überlegungen beziehen sich in erster Linie auf Mutationen in BRCA1 und BRCA2 als Hochrisikogene für Brust- und Eierstockkrebs sowie auf Mutationen in TP53 als Hochrisikogene für Brustkrebs und eine Vielzahl weiterer Krebserkrankungen. Unabhängig von den erhöhten Krebsrisiken ist auch zu bedenken, dass Brust- und Eierstockkrebs in Zukunft immer besser erkennbar und heilbar werden, sodass dadurch die Relevanz dieser Genveränderungen für die Familienplanung gegebenenfalls geringer wird.

Welche Möglichkeiten der Familienplanung gibt es?

Die theoretischen Möglichkeiten, die sich in Bezug auf die Familienplanung ergeben, möchten wir kurz aufzählen. Manche der genannten Möglichkeiten mögen Ihnen drastisch erscheinen. Wie bereits erwähnt, entscheiden sich die meisten Paare für eine natürliche Familienplanung ohne weitere Intervention.



1. Herkömmliche Schwangerschaft:

Die meisten Paare bekommen ihre Kinder natürlich – ohne eine Intervention von außen. Jedes Kind hat eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, die Genveränderung zu erben, und hat dann je nach Gen ein erhöhtes Risiko für eine Krebserkrankung.

2. Verzicht auf Kinder:

Manche Paare entscheiden sich, keine Kinder zu haben, da sie besorgt sind, die Genveränderung an ihre Kinder weiterzugeben.

3. Adoption:

Manche Paare entscheiden sich für die Adoption eines Kindes.

4. Eizell- oder Samenzellspende:

Manche Paare entscheiden sich für eine Eizellspende, wenn die Frau eine BRCA1/2-Mutationsträgerin ist, oder sie entscheiden sich für eine Samenzellspende, wenn der Mann ein BRCA1/2-Mutationsträger ist. Somit trägt das Kind die Gene des einen Partners ohne Genmutation und die Gene des Spenders, bei dem ebenfalls keine Mutation vorliegt.

5. Präimplantationsdiagnostik:

In seltenen Fällen wollen Paare ihre eigenen Gene weitergeben, dabei aber sicher sein, dass ihr Kind keine BRCA1/2-Mutation trägt. Hierzu werden Eizellen und Samenzellen gewonnen und einer künstlichen Befruchtung außerhalb der Gebärmutter zugeführt. Mittels molekularer Testverfahren kann untersucht werden, ob ein Embryo eine BRCA1/2-Mutation geerbt hat oder nicht. Es werden dann nur solche Embryonen in die Gebärmutter eingesetzt, welche keine BRCA1/2-Mutation tragen. Dies kann mithilfe der Präimplantationsdiagnostik herausgefunden werden. Das Risiko einer erblich bedingten Brust- oder Eierstockkrebserkrankung kann dadurch aufgehoben werden, das durchschnittliche Erkrankungsrisiko wie in der Normalbevölkerung bleibt bestehen.

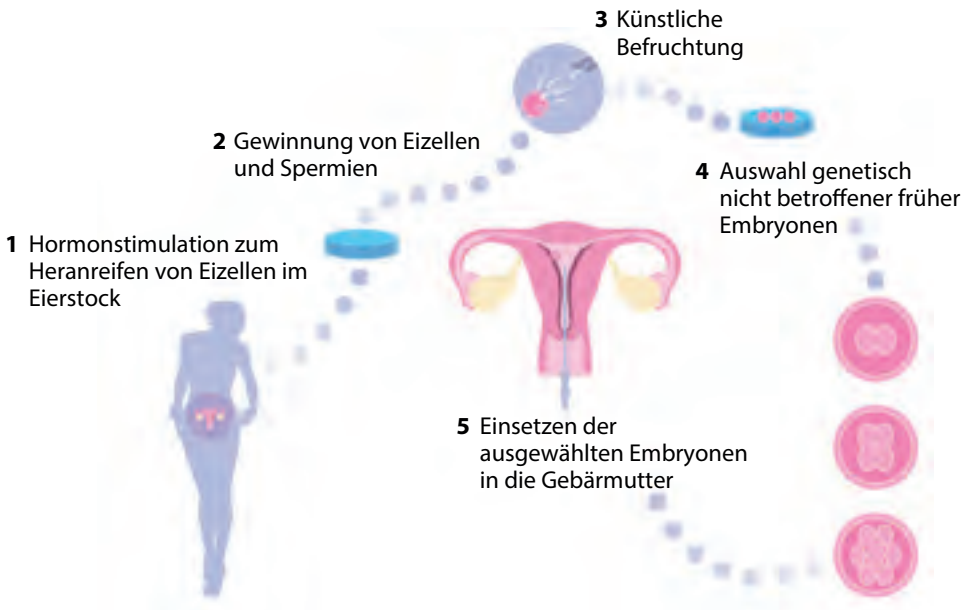
Die Präimplantationsdiagnostik ist grundsätzlich sehr umstritten, und sie ist bei Personen mit einer BRCA1/2-Mutation in Deutschland aktuell nicht zulässig. Die Autoren dieses Buches sind nicht der Ansicht, dass die Präimplantationsdiagnostik bei einer BRCA1/2-Mutation eine empfohlene Maßnahme ist. Dennoch möchten wir Ihnen der Vollständigkeit halber auch hierzu ein paar Informationen geben.

Wie wird die Präimplantationsdiagnostik durchgeführt?

Die Präimplantationsdiagnostik wird in Verbindung mit der In-vitro-Fertilisation (IVF) oder der intrazytoplasmatischen Spermien-Injektion (ICSI) durchgeführt. Nach einer hormonellen Stimulation werden reife Eizellen aus dem Eierstock entnommen und im Rahmen der IVF in einer Nährlösung mit zahlreichen Spermien zusammengebracht, die selbstständig in die Eizelle eindringen sollen. Bei der ICSI wird ein einzelnes Spermium direkt mit einer sehr feinen Nadel in die Eizelle eingeführt. Dieses Verfahren eignet sich auch dann, wenn die Spermienqualität für eine natürliche Befruchtung nicht ausreicht. Beide Methoden werden standardmäßig bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch angewendet.

Nach der Befruchtung der Eizellen werden die frühen Embryonen anschließend auf genetische Veränderungen getestet. Nur die Embryonen, die die Genveränderung nicht geerbt haben, werden ausgewählt, und maximal drei dieser Embryonen werden in die Gebärmutter eingesetzt.

[95] IVF bzw. ICSI mit nachfolgender Präimplantationsdiagnostik.



Wer kann die Präimplantationsdiagnostik erhalten?

Die Präimplantationsdiagnostik ist in einigen Staaten zulässig, seit 2011 auch in Deutschland in bestimmten Situationen, wenn bei einer Person eine Genveränderung bekannt ist, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einer schwerwiegenden Erbkrankheit beim Kind oder zu einer Tot- oder Fehlgeburt führt. Vor der Durchführung einer Präimplantationsdiagnostik in Deutschland muss immer eine Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission vorliegen. Im Gesetzestext erfolgt keine explizite Aussage, welche Erbkrankheiten als schwerwiegend genug anzusehen sind, um eine Präimplantationsdiagnostik zu rechtfertigen. Allerdings ist eine solche Diagnostik für Erkrankungen, die erst jenseits des Kindes- und Jugendalters auftreten, nicht vorgesehen. Damit ist der Einsatz der Präimplantationsdiagnostik zur Feststellung von Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 in Deutschland derzeit nicht möglich. In einigen anderen Ländern wird die Präimplantationsdiagnostik dagegen auch bei Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen durchgeführt.

Als grundsätzlicher Streitpunkt bleibt bestehen, dass nicht einmal sicher gestellt ist, ob der jeweilige Krebs bei einem Mutationsträger ausbricht oder nicht. Zudem kann man Brustkrebs durch Vorsorgeuntersuchungen früh erkennen, und die Therapiemöglichkeiten sind bei an Brustkrebs erkrankten Patienten allgemein sehr gut. Außerdem lassen sich Brust- und Eierstockkrebs durch prophylaktische Operationen komplett vorbeugen. Demgegenüber kann argumentiert werden, dass sowohl auf der Seite der Eltern als auch der Kinder das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation mit erheblichen Ängsten und gegebenenfalls großen chirurgischen Eingriffen verbunden sein kann. Dies kann insbesondere in Familien mit einem sehr häufigen Vorkommen von Brust- oder Eierstockkrebs und krebsbedingten Todesfällen als Argument angeführt werden.

Wenn Sie eine Präimplantationsdiagnostik in Erwägung ziehen, wäre ein entsprechender Antrag an die zuständige Ethikkommission in Deutschland aller Voraussicht nach nicht erfolgreich. Sollten Sie einen starken Wunsch nach einer Präimplantationsdiagnostik haben, besteht die Möglichkeit einer Durchführung in einigen Ländern wie Belgien, den Niederlanden oder anderen, wo die Zulassung zur Präimplantationsdiagnostik bei BRCA1/2-Mutationen liberaler gehandhabt wird.

KAPITEL 29

Beratung und Unterstützung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs

Beratung innerhalb und außerhalb des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs

Um die Beratung und Behandlung von Risikofamilien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs zu vereinheitlichen, hat sich in Deutschland das Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs als ein Verbund spezialisierter Zentren gebildet. Es besteht derzeit aus 23 universitären Zentren, an denen Frauenärzte, Humangenetiker, Molekularbiologen, Radiologen und Psychologen zusammenarbeiten. Mitglieder des Konsortialverbundes sind zurzeit die Universitätskliniken Berlin, Dresden, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt am Main, Freiburg, Göttingen, Greifswald, Halle, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Kiel, Köln, Leipzig, Mainz, München (LMU und TUM), Münster, Regensburg, Ulm, Tübingen und Würzburg.

Die Betreuung betroffener Familien an den Konsortialzentren orientiert sich an untereinander abgestimmten Standards, die auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen basieren und eine einheitliche Versorgungsqualität gewährleisten. Zu dem umfassenden Versorgungskonzept gehören die interdisziplinäre Beratung, die Risikoerhebung, die Genanalyse, die Umsetzung des intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramms und die Durchführung von prophylaktischen Operationen. Zwischen den Zentren besteht ein enger Austausch. Die Beratung, Diagnostik und Therapie von Betroffenen an den Zentren des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs sind Teil der Regelversorgung durch die Krankenkassen.

Zusätzlich findet sich eine größere Zahl von Kliniken, die als Kooperationspartner mit den Konsortialzentren zusammenarbeiten. Daneben gibt es weitere Universitätskliniken, größere kommunale Krankenhäuser und niedergelassene Humangenetiker, bei denen sich Betroffene heimatortnah genetisch beraten und medizinisch betreuen lassen können.

Auch in der Schweiz und in Österreich gibt es spezialisierte Zentren. Die einheitliche Versorgung in Österreich wird durch einen bundesweiten Zusammenschluss von Beratungsstellen für familiären Brust- und Eierstockkrebs gewährleistet.

Was ist eine Selbsthilfegruppe?

Selbsthilfegruppen sind wichtige Anlaufstellen für Patientinnen und Patienten und bieten die Möglichkeit zum Erfahrungs- und Gedankenaustausch mit anderen Betroffenen. Sie sind Experten für Fragen des Alltags und der Lebensgestaltung mit einer Erkrankung oder erblichen Belastung und können praktische und emotionale Unterstützung geben. Mitglieder von Selbsthilfegruppen kennen krankheitsbedingte Schwierigkeiten gut, bieten Hilfe zur Selbsthilfe und sind für viele eine wichtige Quelle für neue Zuversicht. Für einige Betroffene sind Selbsthilfegruppen sehr hilfreich, für andere trifft dies weniger zu. Dies ist individuell verschieden.

Was ist das BRCA-Netzwerk?

Frauen und Männer aus Hochrisikofamilien haben häufig den Wunsch nach weiteren Austauschmöglichkeiten mit anderen Betroffenen. Das BRCA-Netzwerk ist die größte Selbsthilfeorganisation für gesunde und erkrankte Betroffene mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs im deutschsprachigen Raum. Der gemeinnützige Verein wird durch Spenden und Fördergelder der Deutschen Krebshilfe sowie der Krankenkassen finanziert. Es bestehen Kooperationen unter anderem mit den Zentren des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs und deren Kooperationspartnern. Ziel des BRCA-Netzwerks ist es, betroffenen Frauen und Männern unterstützend zur Seite zu stehen sowie gesellschaftlich auf die Bedeutung und die Besonderheiten des familiären Brust- und Eierstockkrebses hinzuweisen.

Bei allen Fragen, die Sie rund um das Thema familiärer Brust- und Eierstockkrebs haben, können Sie sich telefonisch oder per E-Mail an das BRCA-Netzwerk wenden und kostenfrei beraten werden. Es gibt verteilt über Deutschland mehrere lokale Gesprächskreise, die sich regelmäßig treffen, sowie eine aktive Beteiligung an Informationsveranstaltungen wie Kongressen oder Patiententagen. Ausführliche Informationen zu den Aktivitäten des BRCA-Netzwerks finden Sie unter www.brca-netzwerk.de.



[96] Logo des BRCA-Netzwerks.