



Für alle, die bei Krebs mitreden wollen

Die Krebsratgeber

# Mamma Mia!



## Komme ich aus einer Krebsfamilie?

Wissenswertes zu Genen und Vererbung

Vierte aktualisierte Auflage

Gerne möchten wir diesen Ratgeber all denjenigen widmen, die vom Thema „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ betroffen sind – ob Ratsuchende, Gen-Mutationsträger oder bereits Erkrankte. Genauso möchten wir ihn aber auch denjenigen widmen, die sich mit viel Engagement und Herzblut im Sinne der Betroffenen einsetzen, sei es als Patientenvertreter oder medizinische Experten.

September 2025



## Liebe Leserin, lieber Leser!

Vor etwa 15 Jahren erschien unser erster Ratgeber zum familiären Brust- und Eierstockkrebs und hat sich seither als Standardwerk für Ratsuchende und Behandler etabliert. Nun liegt die vierte, 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. Die Kriterien für eine genetische Testung wurden dem Wissenszuwachs angepasst. Heute können sich alle Frauen und Männer testen lassen, bei denen sich eine therapeutische Konsequenz ergeben könnte, und zwar unabhängig davon, ob eine familiäre Häufung von Krebserkrankungen vorliegt oder nicht. Leider wird diese Testung bei uns noch viel zu selten empfohlen. Das muss sich dringend ändern!

Häufigere Testung bedeutet aber auch, dass sich immer mehr Patientinnen und Patienten mit der Thematik „Gentestung – ja oder nein“ auseinandersetzen müssen. Die Vorteile liegen auf der Hand. Zum einen hat sie, wie oben erwähnt, einen therapeutischen Nutzen. Zum anderen hat sie einen prognostischen Nutzen, denn sie gibt Betroffenen einen Hinweis auf ihr weiteres Erkrankungsrisiko – und möglicherweise das ihrer Familie.

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. An dieser Stelle möchte ich Ihnen eine kleine Geschichte erzählen. Bei einem amerikanischen Kongress zu familiären Krebserkrankungen erzählte ein Vater, er fühle sich schuldig, weil er seiner Tochter eine BRCA-Mutation vererbt hatte. Die Tochter ergriff das Mikrofon und sagte: „Papa, Du redest immer nur über diese eine Mutation, die Du mir vererbt hast, nie aber über die vielen anderen, großartigen Gene, die ich von Dir habe“. Sie war dankbar, dass sie ihr Krebsrisiko durch prophylaktische Maßnahmen reduzieren konnte. Ich werde diesen Moment und die Stille im Raum nie vergessen. Für mich persönlich war

klar, dass ich mein genaues Risiko und das meiner Familie kennen möchte. Denn Nichtwissen kann sich im Nachhinein als verpasste Chance erweisen. Das wollte ich mir und uns ersparen.

Glücklicherweise gibt es sehr gute Beratungsstellen, die beim Sortieren der Fragen und Antworten behilflich sind. Erste Anlaufstelle ist sicherlich das BRCA-Netzwerk. In den Zentren des Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs sowie ihren Kooperationspraxen werden Ratsuchende ebenfalls beraten, erhalten Handlungsempfehlungen und psychologische Unterstützung. Antworten auf viele Fragen gibt natürlich auch der Ratgeber, den Sie gerade in den Händen halten.

Nun wünsche ich Ihnen, dass Sie 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.

Ich grüße Sie ganz herzlich!

**Ihre Eva Schumacher-Wulf**

**Liebe Leserin, lieber Leser!**

Wissen generierende Versorgung lebt von der wissenschaftlichen Neugierde, der Motivation, neue Erkenntnisse in klinische Handlungsempfehlungen zu translatieren und dieses Wissen im Rahmen einer vernetzten Versorgung in die Praxis umzusetzen, das heißt, den Patientinnen und Patienten in der Breite zugänglich zu machen. Genau das sind die Triebfedern des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, das sich eine stete Verbesserung der Versorgung von Personen mit einem erhöhten Risiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs zum Ziel gesetzt hat.

In der vorliegenden vierten Auflage des Mamma Mia! Ratgebers „Komme ich aus einer Krebsfamilie“ wird eindrucksvoll beleuchtet, wie sich dadurch die Versorgung seit der letzten Ausgabe in 2019 verbessert hat. Die Indikationsstellung für eine genetische Untersuchung konnte deutlich ausgeweitet werden. So kann eine genetische Untersuchung nun auch allen Männern mit Brustkrebs sowie allen Frauen mit dem sogenannten triple-negativen Brustkrebs vor dem 70. Lebensjahr angeboten werden.

Durch die Entdeckung neuer Risikogene konnte die Risikobestimmung deutlich verbessert werden. Hierzu waren umfangreiche begleitende wissenschaftliche Untersuchungen in internationalen Verbünden erforderlich. Darüber hinaus erlaubt die Erfassung nicht genetischer Risikofaktoren sowie hunderter Genvarianten, die einzeln nur ein geringes Gewicht haben, in der Zusammenschau nun eine deutlich genauere und individuelle Risikobestimmung. Dies ermöglicht es den Betroffenen, eine informierte Entscheidung über die in Frage kommenden Präventionsmaßnahmen zu treffen. Der Sorge der Ratsuchenden um ihre Anverwandten und insbesondere um mögliche Erkrankungsrisiken ihrer Kinder wird mit einer Überarbeitung des Kapitels zur Familie Rechnung getragen. Es soll bei der oft zunächst bestehenden Sprach- und Ratlosigkeit Unterstützung bieten.

Bei Vorliegen einer Hochrisikosituation ist es besonders wichtig, eine mögliche präventive Operation, das heißt, eine Brustdrüsen- oder auch Eierstock-/Eileiterentfernung von allen Seiten, also mit allen ihren Chancen und Risiken zu beleuchten, da diese Entscheidungen lebenslang Bestand haben müssen. Auf welche Aspekte



es hier ankommt, wird in mehreren Kapiteln zu den verschiedenen Beratungsschritten ausführlich dargestellt. Und letztlich gilt es, die für jede Ratsuchende beste Vorgehensweise zu finden, die nicht nur vom Risiko, sondern auch der spezifischen Lebenssituation und dem persönlichen Umgang mit Risiken abhängig ist. In einer guten Beratung sollten all diese Aspekte Beachtung finden und der Ratsuchenden eine eigenständige und informierte Entscheidung erlauben.

Präventive Operationen sind nicht die einzigen Optionen. Das intensivisierte Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm wurde anhand umfassender Auswertungen angepasst und damit die Effektivität verbessert. Auch rückt die primäre Prävention mit den Möglichkeiten, durch einen gesunden Lebensstil selbst etwas zur Risikoreduzierung zu tun, in den Fokus und wird von den Betroffenen sehr gut angenommen.

Mit der noch neuen Substanzgruppe der PARP-Inhibitoren steht eine spezifische Therapie bei Vorliegen einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation zu Verfügung. Die Indikationsstellungen für eine solche zielgerichtete Therapie konnten deutlich ausgeweitet werden. Mit der zunehmenden Inanspruchnahme der prophylaktischen Eierstock- und Eileiterentfernung sind auch die Frage zum Kinderwunsch und zur Hormonersatztherapie immer mehr in den Vordergrund gerückt und nehmen nun einen größeren Raum ein.

Zuletzt schauen wir in dieser Ausgabe über den Tellerrand und beleuchten weitere Tumorerkrankungen, die gehäuft erblich sind und mit Brust- und/oder Eierstockkrebs einhergehen können. Dies ist insbesondere der Gebärmutterkörperkrebs als typisches Symptom bei einer erblichen Darmkrebsbelastung sowie der männliche Prostatakrebs, der mit Mutationen in verschiedenen Brustkrebsgenen einhergehen kann.

Um die gewonnenen Erkenntnisse in die breite Versorgung zu übertragen hat sich das Netzwerk von Brustzentren, gynäkologischen Krebszentren und spezialisierten Zentren des Konsortiums bewährt, 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 erwähnens-

wert ist dabei auch die kooperative Zusammenarbeit von Leistungserbringern und Kostenträgern, die in Verträgen zur Besonderen Versorgung den Aufbau dieser Netze erst ermöglichte.

Bei all dem kommt der hervorragenden Zusammenarbeit mit der Selbsthilfe eine herausragende Bedeutung zu. 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 und verdeutlicht den Anspruch auf Mitsprache. Denn alle ärztliche Aufklärung kann das Gespräch mit anderen Betroffenen nicht ersetzen. Dieses überzeugende Engagement hat dazu geführt, dass das BRCA Netzwerk aktiv in den Gremien des deutschen Konsortiums mitwirkt und somit die Versorgung aus Sicht der Betroffenen mitgestaltet.

Es grüßt

**Prof. Dr. Rita Schmutzler**

## 03 Editorial

## 05 Vorwort

# 1. Einführung

## 12 Krebsfamilie – Was ist das?

Prof. Dr. Rita Schmutzler

## 16 Ist Krebs vererbbar?

Dr. Bernd Auber

## 20 Brust- und Eierstockkrebs: Fokus Genetik

PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen

# 2. Angebot und Ablauf

## 28 Aufklärung und Beratung

Prof. Dr. Dr. Judith Fischer

## 32 Ablauf der genetischen Untersuchung

Prof. Dr. Susann Schweiger

## 36 Das Gendiagnostikgesetz

Rechtsanwalt Gerd Hauptmanns



### Gendergerechte Sprache

Der besseren Lesbarkeit halber verwenden wir im Ratgeber bei den Berufsbezeichnungen in der Regel den generischen Plural. Da es sich bei der Mehrheit der Betroffenen um Frauen handelt, verwenden wir hier zumeist die weibliche Form. Selbstverständlich sind aber immer alle Menschen gemeint. Wir hoffen auf Ihr Verständnis!



### 3. Genetische Untersuchung: Das Ergebnis

#### 40 Beratungsgespräch zur Mitteilung des Genbefunds

Prof. Dr. Dorothee Speiser

#### 44 Mögliche Ergebnisse der genetischen Untersuchung

Prof. Dr. Monika Golas

#### 50 Gesunde Ratsuchende: Wie hoch ist das individuelle Krebsrisiko?

Prof. Dr. Kerstin Rhiem

Anja Tüchler

Dr. rer. nat. Lydia Bartsch

#### 56 Erkrankte Ratsuchende: Was bedeutet das Testergebnis für mich und mein Erkrankungsrisiko?

Dr. Alma-Verena Müller-Rausch

### 4. Nach der Untersuchung: Gesunde Ratsuchende

#### 60 Wenn Krebs in den Genen liegt – Bedeutung für das Leben und die Familie

Traudl Baumgartner

Anne Müller

Rosemarie Hoffmann

#### 66 Handlungsoptionen bei familiärem Krebsrisiko

Prof. Dr. Marion Kiechle

Dr. Katharina Pfeifer

#### 72 Intensivierte Früherkennung

Prof. Dr. Ulrich Bick

#### 76 Vorsorgliche Operation der Brust

Prof. Dr. Christine Solbach

#### 80 Vorsorgliche Operation der Eierstöcke

Dr. Annika Krückel

Dr. Niklas Amman

### 5. Nach der Untersuchung: Brustkrebs im Frühstadium

#### 84 Was bedeutet die Diagnose für mich und meine Familie?

Dr. Gesine Faigle-Krehl

#### 90 Intensivierte Nachsorge und Früherkennung (iFNP)

PD Dr. Tanja Schläiß

#### 92 Die gesunde Brust bei einseitiger Brustkrebserkrankung: Erkrankungsrisiko und prophylaktische Operation

Prof. Dr. Christine Solbach

#### 94 Prophylaktische Operation der Eierstöcke und Eileiter

PD Dr. Tanja Schläiß

#### 96 Therapieoptionen bei familiärem Brustkrebs

Dr. Mirjam Schönfeld

Dr. Kristina Mohr

PD Dr. Anna Hester

Prof. Dr. Nadia Harbeck

#### 100 Therapieoptionen für erkrankte Betroffene

Dr. Angelina Fink

Prof. Dr. Wolfgang Janni

Dr. Elena Leinert

Dr. Stefan Lukac

Dr. Kerstin Pfister

Dr. Henning Schöffler

Dr. Kristina Veselinovic

## 6. Nach der Untersuchung: Fortgeschrittener Brustkrebs

### 104 Was die Diagnose bedeutet

Prof. Dr. Tanja Fehm  
Dr. Bernadette Jäger  
PD Dr. Natalia Krawczyk

### 110 Therapieoptionen bei einer Genmutation

Prof. Dr. Marcus Schmidt  
Dr. Kathrin Stewen

## 7. Nach der Untersuchung: Eierstockkrebs

### 114 Was bedeutet die Diagnose für mich und meine Familie?

Prof. Dr. Pauline Wimberger

### 118 Therapieoptionen bei einer Genmutation

Prof. Dr. Bahriye Aktas

### 122 Intensivierte Brustkrebsfrüherkennung

Dr. Julia Koenigsdorf  
Prof. Dr. Joachim Lotz

### 126 Prophylaktische Operation der Brust?

Dr. Joke Tio

## 8. Fertilität, Hormone und Kinderwunsch

### 130 BRCA-Mutation und Risiken für eine Erkrankung

Dr. Susanne Theis

### 136 Hormonelle Behandlung: Welche Risiken bestehen?

Prof. Dr. Olaf Ortmann  
PD Dr. Karin Kast  
Prof. Dr. Susanne Schüler-Toprak

## 9. Umgang in der Familie

### 144 Wie spreche ich mit wem darüber?

Prof. Dr. Tanja Zimmermann

### 148 Psychosoziale Aspekte: Wo erhalte ich Hilfe und Unterstützung?

Claudia Koch  
Traudl Baumgartner  
Rosemarie Hoffmann

## Anhang

### 172 Autorenverzeichnis

### 178 Referenzen

## 10. Grundlagen der Genetik

### 150 Ausgewählte weitere Tumorsyndrome

Dr. Kristin Bosse  
Dr. Christopher Schroeder

### 156 Darmkrebs

Dr. Robert Hüneburg  
Katrin van Beekum

### 162 Gebärmuttereschleimhautkrebs: Welche Faktoren können die Entstehung begünstigen?

Dr. Nadine Kütting  
Prof. Dr. Kerstin Rhiem

### 168 Prostatakrebs

Dr. Mykyta Kachanov  
Dr. Bernd Auber  
PD Dr. Alexander Volk



# Krebsfamilie – Was ist das?

**Krebs ist zu einer Volkskrankheit geworden und stellt nach den Herz-Kreislauf-erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar. Aktuell ist Krebs für etwa 22 Prozent aller Todesfälle verantwortlich. Die mit Abstand häufigsten Krebserkrankungen sind Brustkrebs, Darmkrebs, Prostatakrebs und Lungenkrebs, die zusammen für 50 Prozent aller Krebserkrankungen verantwortlich sind. Aufgrund dieser Häufigkeit kennen daher praktisch alle Menschen an Krebs erkrankte Personen in ihrer Familie.**

## Einführung



**Prof. Dr. Rita  
Schmutzler**

Diese Krebserkrankungen treten in der Regel mit zunehmendem Alter auf und sind zurückzuführen auf zunehmende genetische Veränderungen, die sich im Laufe des Lebens entwickeln und durch eine ungesunde Lebensweise oder Schadstoffexposition beschleunigt werden können. Man spricht hier von einem sogenannten sporadischen oder zufälligen Krebs. Beachtliche 40 bis 50 Prozent dieser Erkrankungen können durch eine gesunde Lebensweise vermieden werden, die eine gesunde Ernährung, regelmäßigen Sport und einen Verzicht auf Nikotin und Alkohol umfasst.

### Wann spricht man von einer Krebsfamilie?

„Krebsfamilie“ ist ein eher umgangssprachlicher Begriff. Von einer Krebsfamilie oder einer familiären Belastung für Krebs spricht man ganz allgemein, wenn mehrere nahe Verwandte an Krebs erkrankt sind und diese Erkrankungen für sporadische Krebserkrankungen eher ungewöhnlich sind. Dies ist der Fall, wenn mehrere Mitglieder

- an derselben oder verwandten Krebsarten (zum Beispiel Brustkrebs und Eierstockkrebs),
- in einem jungen Alter (deutlich jünger als der Durchschnitt) oder
- Personen mehrfach an Krebs erkrankt sind.

Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass eine erbliche (genetische) Veranlagung für bestimmte Krebserkrankungen vorliegt. Eine solche Veranlagung wird von Generation zu Generation vererbt. Für die häufigen Tumorerkrankungen Brustkrebs, Darmkrebs und Prostatakrebs wissen wir, dass in rund 30 Prozent der Fälle eine ungewöhnliche Häufung dieser Krebserkrankungen in der Familie auftritt.

**„Beachtliche 40 bis 50 Prozent dieser Erkrankungen können durch eine gesunde Lebensweise vermieden werden, die eine gesunde Ernährung, regelmäßigen Sport und einen Verzicht auf Nikotin und Alkohol umfasst.“**

## Wann ist eine genetische Untersuchung indiziert?

Über die letzten Jahre konnten im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, bestehend aus 23 universitären Zentren, Kriterien identifiziert werden, die auf eine erbliche Belastung für Brust- und Eierstockkrebs hinweisen. Die Einschlusskriterien umfassen folgende Verwandtschaftskonstellationen ersten bis dritten Grades:

- Mindestens drei Frauen aus der gleichen Linie (bezieht sich auf die mütterliche oder väterliche Linie der zu beratenden Person) einer Familie erkrankten an Brustkrebs, unabhängig vom Alter,
- mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs, davon eine vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Eierstockkrebs,
- mindestens eine Frau erkrankte an Brustkrebs und eine weitere Frau an Eierstockkrebs oder eine Frau erkrankte an Brust- und Eierstockkrebs,
- mindestens eine Frau erkrankte an Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag,
- mindestens eine Frau erkrankte an beidseitigem Brustkrebs vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens eine Person mit einer bereits nachgewiesenen pathogenen Variante in einem der bekannten Risikogene.

Liegt mindestens eines dieser sogenannten Einschlusskriterien in der Familie vor, so liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer genetischen Veränderung (Mutation) in einem der bekannten Risikogene bei mindestens zehn Prozent. Wir kennen mittlerweile ein Dutzend Risikogene, allen voran *BRCA1* und *BRCA2*.

Die Einschlusskriterien werden im Deutschen Konsortium validiert und weiterentwickelt. So werden derzeit folgende Kriterien auf das Vorhandensein von Keimbahnmutationen überprüft:

- mindestens ein Mann erkrankte an Brustkrebs,
- mindestens eine Frau erkrankte an triple-negativem Brustkrebs vor dem 70. Geburtstag,
- mindestens eine Frau erkrankte an Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag. Diese Kriterien gehen über den Leistungsumfang in der Regelversorgung hinaus und gelten deshalb nur für die spezialisierte Versorgung in den Zentren des Konsortiums.

### Warum ist die Erfassung einer möglichen erblichen Belastung wichtig?

Eine familiäre Belastung kann bedeuten, dass ein erhöhtes persönliches Risiko besteht, an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken beziehungsweise erneut an einem Zweitkarzinom zu erkranken. Liegt aufgrund der oben gelisteten Kriterien der Verdacht auf eine erbliche Krebsform vor, kann eine genetische Beratung und Gentestung angeboten werden. Daraus ergibt sich ggf. das Angebot früherer und häufigerer Vorsorgeuntersuchungen oder präventiver Maßnahmen (zum Beispiel vorbeugende Operationen bei BRCA-Mutation), wie sie in den folgenden Kapiteln ausführlicher dargestellt werden.

Ferner ist eine Aussage über die Risiken der Angehörigen und insbesondere der Kinder möglich, wenn diese dies wünschen, da eine Mutation in einem Risikogen in der Regel an 50 Prozent der Nachkommen vererbt wird. Sollte dies der Fall sein, kann auch den Angehörigen eine intensivierte Früherkennung beziehungsweise Prävention angeboten werden. Bei Ausschluss der Mutation kann dies zu einer Entlastung und Beruhigung führen. •



#### Autorin

**Prof. Dr. Rita Schmutzler**

Direktorin des Zentrums Familiärer  
Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

**E-Mail:** [rita.schmutzler@uk-koeln.de](mailto:rita.schmutzler@uk-koeln.de)

# Ist Krebs vererbbar?

Eine Krebserkrankung entsteht immer durch eine Veränderung im Erbgut einer einzelnen Zelle im Körper. Welche Rolle können dabei vererbte genetische Veränderungen spielen? Dr. Bernd Auber vom Institut für Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) erklärt die Zusammenhänge und was das für Patientinnen und Patienten bedeutet.



Dr. Bernd  
Auber

**Mamma Mia!: Ganz generell: Ist Krebs vererbbar? In wie vielen Fällen lässt sich die Krebserkrankung auf die Gene zurückführen?**

**Dr. Bernd Auber:** Jede Krebserkrankung beginnt mit einer Veränderung im Erbgut – also in der DNA – einer einzelnen Zelle. Diese Veränderung, auch Mutation genannt, sorgt dafür, dass sich die Zelle unkontrolliert vermehrt. So entsteht ein Tumor. Solche Mutationen betreffen in der Regel nur die betroffene Zelle und ihre Nachkommen – nicht aber die Keimzellen (Spermien oder Eizellen), die unsere Erbinformation an Kinder weitergeben. Deshalb sind die meisten Krebserkrankungen zwar genetisch bedingt, aber nicht vererbt.

In manchen Fällen aber liegt eine genetische Veränderung schon bei der Geburt vor – vererbt von einem Elternteil. Dann befindet sich die Veränderung in allen Körperzellen, auch in den Keimzellen. Solche erblichen Veränderungen können das Risiko für bestimmte Krebsarten deutlich erhöhen. Man spricht in diesen Fällen von einem „Tumorisiksyndrom“. Etwa fünf bis zehn Prozent aller Brustkrebserkrankungen entstehen durch eine solche erbliche Veranlagung. Beim Eierstockkrebs





„Menschen mit einer Mutation in einem Tumorrisikogen haben eine stark erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Krebserkrankung zu entwickeln. Aber nicht alle erkranken zwangsläufig im Laufe ihres Lebens an Krebs.“

liegt der Anteil sogar bei mindestens zehn Prozent. Auch andere Krebsarten wie Darmkrebs, Gebärmutterkörperkrebs oder seltene Schilddrüsenkrebsformen können erblich bedingt sein.

### **Mamma Mia!: Welche Mutationen spielen dabei eine Rolle?**

**Dr. Bernd Auber:** Jeder Mensch trägt Millionen kleiner Unterschiede in seinem Erbgut – das ist ganz normal und macht uns einzigartig. Die meisten dieser Unterschiede sind harmlos. Einige betreffen jedoch besonders wichtige Gene – zum Beispiel solche, die für die Reparatur von Schäden in der DNA zuständig sind. Wenn eines dieser „Reparaturgene“ durch eine vererbte Mutation nicht richtig funktioniert, kann sich das im Laufe des Lebens bemerkbar machen: Schäden in der DNA bleiben häufiger unentdeckt oder werden nicht repariert. Dadurch steigt das

Risiko, dass sich eine Zelle irgendwann so verändert, dass Krebs entsteht. Zum Glück sind solche erblich bedingten Mutationen selten – aber häufiger, als man lange angenommen hat.

### **Mamma Mia!: Wie lässt sich herausfinden, ob eine Genmutation vorliegt?**

**Dr. Bernd Auber:** Um zu überprüfen, ob jemand eine vererbte genetische Veränderung trägt, analysiert man das Erbgut – also die DNA. Dafür genügt in der Regel eine Blutprobe. Aus den weißen Blutkörperchen wird die DNA im Labor gewonnen und dann mit Hilfe spezieller Geräte – sogenannten DNA-Sequenzierern – „gelesen“. Genetikerinnen und Genetiker vergleichen dann die individuelle DNA der untersuchten Person mit einer Referenz-DNA. Wird dabei ein Unterschied gefunden, stellt sich die Frage: Ist diese Veränderung harmlos – also eine natürliche

genetische Variante – oder handelt es sich um eine seltene, krankheitsrelevante Mutation? Dazu braucht es viel Fachwissen, Vergleichsdaten aus großen Datenbanken und oft auch Informationen aus der Familie. Nur so kann eine verlässliche Einordnung erfolgen.

### **Mamma Mia!: Warum erkranken denn manche Menschen mit einer solchen Mutation an Krebs und andere nicht?**

**Dr. Bernd Auber:** Auch bei einer erblichen Veranlagung ist Krebs keine zwangsläufige Folge. Eine genetische Mutation – wie etwa in den bekannten *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genen – erhöht zwar das Risiko, aber sie allein verursacht noch keinen Tumor. Ein gutes Beispiel: In Deutschland hat eine junge Frau ohne genetische Veran-

lagung ein Lebenszeitrisiko von etwa 13 Prozent, an Brustkrebs zu erkranken. Trägt sie jedoch eine krankheitsverursachende *BRCA1*- oder *BRCA2*-Veränderung, kann dieses Risiko auf über 80 Prozent ansteigen. Warum manche Betroffene trotz Risikogen gesund bleiben, liegt daran, dass weitere Faktoren – wie Umwelteinflüsse, Lebensstil und Zufall – ebenfalls eine Rolle spielen. Erst wenn in einer einzelnen Zelle zusätzliche Veränderungen hinzukommen und Schutzmechanismen der Zelle versagen, kann sich ein Tumor entwickeln. Das bedeutet: Auch Menschen mit einer erblichen Veranlagung können durch regelmäßige Vorsorge, einen gesunden Lebensstil und gegebenenfalls vorbeugende Maßnahmen viel tun, um ihr Risiko zu senken oder Krebs frühzeitig zu erkennen. •

### **Kontakt**

**Dr. Bernd Auber, MBA**

Leitender Oberarzt

Stellvertretender Institutsleiter

Institut für Humangenetik

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

**E-Mail:** Auber.Bernd@mh-hannover.de

# Brust- und Eierstockkrebs: Fokus Genetik

**Das Ergebnis einer genetischen Testung hat Auswirkungen auf die Wahl der medikamentösen Therapie (zum Beispiel PARP-Inhibitoren) und das Vorsorgeangebot für Familienangehörige. Sind die Einschlusskriterien für die genetische Testung erfüllt, dann werden bei etwa jeder vierten Patientin mit Brust- oder Eierstockkrebs Mutationen in bekannten Risikogenen identifiziert – diese erklären also nur einen Teil aller familiären Brust- und Eierstockkrebsfälle.**



**PD Dr. rer. nat.  
Eric Hahnen**

Die Erkrankungsrisiken sind individuell unterschiedlich und können neben Mutationen in den bekannten Risikogenen durch zusätzliche genetische und nicht-genetische Risikofaktoren beeinflusst werden. In einem Modellprojekt bietet das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs eine personalisierte Risikoberechnung an, die sowohl alle bekannten Risikogene, als auch weitere genetische und auch nicht-genetische Risikofaktoren berücksichtigt. Diese umfassende Betrachtung aller Risikofaktoren präzisiert die persönliche Risikoberechnung und ermöglicht maßgeschneiderte Vorsorgemaßnahmen, von denen insbesondere nicht erkrankte Familienangehörige profitieren können.

### Genetische Testung auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs (Keimbahnstestung)

Seit der Entdeckung der wichtigsten Risikogene für erblichen Brust- und Eierstockkrebs, *BRCA1* und *BRCA2*, werden Patientinnen auf Mutationen in diesen Genen getestet, sofern eine familiäre Risikokonstellation oder ein sehr junges Brustkrebs-Erkrankungsalter vor dem 36. Lebensjahr vorliegt. Aber auch ohne eine familiäre Risikokonstellation weist zum Beispiel ein sogenannter triple-negativer Brustkrebs (triple negative breast cancer, TNBC<sup>1</sup>) vor dem 60. Lebensjahr oder ein Eierstockkrebs vor dem 80. Lebensjahr auf eine Wahrscheinlichkeit von über zehn Prozent hin [1, 2], dass die Erkrankung durch eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation verursacht wurde. Liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation bei über zehn Prozent, dann werden die Kosten für die Keimbahnstestung von den Krankenkassen grundsätzlich übernommen. Über eine online verfügbare Checkliste kann leicht geprüft werden, ob dies der Fall ist<sup>2</sup>. Das Ergebnis der Keimbahnstestung – hierfür wird DNA verwendet, die aus einer Blutprobe isoliert wurde – hat Auswirkungen auf die Wahl der medikamentösen Therapie (zum Beispiel PARP-Inhibitoren) und insbesondere das Vorsorgeangebot für Familienangehörige.

### Risikogene für den Brust- und Eierstockkrebs

Sind die Einschlusskriterien für die genetische Testung erfüllt, dann werden bei mehr als 20 Prozent aller Patientinnen *BRCA1/2*-Mutationen identifiziert. Zusätzlich zu *BRCA1/2* werden im Rahmen einer Genpanel Diagnostik weitere Risikogene für erblichen Brust- und Eierstockkrebs untersucht (Tab. 1, Seite 23). Das Deutsche Konsortium hat hierfür das TruRisk® Genpanel entwickelt, welches sämtliche heute bekannten Risikogene umfasst. Zusätzlich zu *BRCA1/2* erhöhen Mutationen in den Genen *ATM*, *BARD1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D* und *TP53* das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken [3]. Diese zusätzlichen Risikogene sind zwar seltener mutiert als *BRCA1/2*, aber immerhin zeigen in Deutschland mehr als fünf Prozent der Risikofamilien ursächliche Veränderungen in einem der weiteren Risikogene [4] – die alleinige *BRCA1/2*-Testung ist nicht mehr zeitgemäß. Nach einer Studie des Deutschen Konsortiums tragen in Deutschland 2,5 Prozent aller Indexpatientinnen mit Brustkrebs Mutationen im *CHEK2*-Gen, gefolgt von *ATM* (1,5 Prozent) und *PALB2* (1,2 Prozent) [4]. Alle weiteren Risikogene sind jeweils seltener mutiert (<0,5 Prozent). Für Eierstockkrebs prädisponieren neben *BRCA1/2* auch Mutationen in den Genen *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, und *RAD51D*. Eine geringe Risikoerhöhung wird auch für *ATM*-Mutationsträgerinnen vermutet (Tab. 1, Seite 23).

1. TNBC ist eine Form des Brustkrebses, bei der weder der Östrogenrezeptor (ER), noch der Progesteronrezeptor (PR), noch der Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu maßgeblich in den Tumorzellen nachgewiesen werden kann.

2. <http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen-fuer-aerzte/>

Zusätzlich gehört Eierstockkrebs zum Tumorspektrum des Lynch-Syndroms, das vorwiegend durch Darmkrebs in den betroffenen Familien auffällt. Mutationen in den Lynch-Genen *MSH2* und *MSH6* erhöhen das Eierstockkrebsrisiko [5], während auch das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit einer *MSH6* Mutation vermutlich etwas höher ist als in der weiblichen Allgemeinbevölkerung [3].

## Hochrisikogene und moderate Risikogene

*BRCA1/2* gelten mit Brustkrebserkrankungsrisiken von durchschnittlich etwa 70 Prozent bis zum 80. Lebensjahr als Hochrisikogene [7]. Für *PALB2*-Mutationsträgerinnen liegt das durchschnittliche Brustkrebserkrankungsrisiko bis zum Alter von 80 Jahren bei etwa 50 Prozent [8], beziehungsweise laut einer aktuellen Studie mit mehr als 113.000 Teilnehmerinnen bei knapp über 40 Prozent [3]. Frauen mit Mutationen in einem der weiteren Risikogene wie *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C* und *RAD51D* haben ein Brustkrebserkrankungsrisiko von 20 bis 30 Prozent [3]. Die letztgenannten Gene werden daher als moderate Risikogene bezeichnet, da sie das Brustkrebs-Erkrankungsrisiko im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung – dieses liegt bei 12 Prozent – etwa verdoppeln. Die genspezifischen Eierstockkrebs-Erkrankungsrisiken sind in Tabelle 1 aufgeführt.

## Risikogene bestimmen die Tumoreigenschaften

Mutationen in den Risikogenen verursachen unterschiedliche Tumoreigenschaften. *BRCA1*-Mutationen zeigen eine ausgeprägte Assoziation mit dem TNBC, wobei ein TNBC auch bei Patientinnen mit Mutationen in *BRCA2*, *BARD1*, *PALB2*, *RAD51C/D* häufiger vorliegt als bei Patientinnen ohne Mutation in einem der bekannten Risikogene [6]. Mutationen in den Genen *ATM* und *CHEK2* hingegen sind nicht mit dem TNBC assoziiert, sondern mit dem Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs<sup>3</sup>. Patientinnen mit einer *TP53*-Keimbahnmutation erkranken in mehr als 40 Prozent der Fälle an einem HER2/neu-positiven Mammakarzinom [6].

## Keimbahnmutationen und das Therapieansprechen

*BRCA1/2* sind wie nahezu alle bekannten Risikogene für erblichen Brust- und Eierstockkrebs DNA-Reparaturgene. Ihre Inaktivierung im Tumor kann eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber DNA-schädigenden Substanzen zur Folge haben. Über 60 Prozent der Brustkrebspatientinnen mit einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation zeigen ein Therapieansprechen nach Platin-Monotherapie, während bei Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation die Ansprechra-

3. Wenn mehr als ein Prozent der Tumorzellen positiv für den Östrogenrezeptor (ER) oder den Progesteronrezeptor (PR) getestet wurden, spricht man von einem Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs.

**Tabelle 1:** Risikogene und Erkrankungsrisiken für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs. Zusätzlich zu den 12 aufgeführten Genen sind sehr seltene Tumordispositionserkrankungen mit einem erhöhten Risiko für den Brust- und Eierstockkrebs assoziiert, darunter zum Beispiel das Peutz-Jeghers-Syndrom (STK11), das Li-Fraumeni-Syndrom Typ 1 (TP53), sowie das Cowden-Syndrom (PTEN). Sämtliche Risikogene werden im Rahmen der TruRisk® Paneldiagnostik untersucht.

Durchschnittliche Erkrankungsrisiken für Mutationsträgerinnen bis zum 80. Lebensjahr			
Gen	Brustkrebs, in Prozent	Eierstockkrebs, in Prozent	Referenzen
Allgemeinbevölkerung (♀)	12 Prozent	1,4 Prozent	
<i>ATM</i>	20-30 Prozent	erhöht, jedoch unter 5 Prozent	[21]
<i>BARD1</i>	20-30 Prozent	unklar	[5, 22]
<i>BRCA1</i>	70 Prozent	40 Prozent	[7, 21, 23]
<i>BRCA2</i>	70 Prozent	20 Prozent	[7, 21, 23]
<i>BRIP1</i>	unklar	5-10 Prozent	[24, 25]
<i>CDH1</i>	50 Prozent	unklar	[21]
<i>CHEK2</i>	20-30 Prozent	nicht erhöht	[21, 26]
<i>MSH2</i>	nicht erhöht	erhöht	[5, 27]
<i>MSH6</i>	erhöht	erhöht	[5, 27]
<i>PALB2</i>	40-50 Prozent	erhöht, etwa 5 Prozent	[8]
<i>RAD51C</i>	20 Prozent	10 Prozent	[28, 29]
<i>RAD51D</i>	20 Prozent	10 Prozent	[28]

ten signifikant geringer ausfielen [12, 13]. Die GeparSixto und GeparOcto Studien zeigten generell besseres Therapieansprechen bei Brustkrebspatientinnen mit einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation im Vergleich zu Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation [14, 15]. Es bleibt zu prüfen, ob ein höheres Therapieansprechen auch für Patientinnen mit Mutationen in den weiteren Risikogenen im Vergleich zu Patientinnen ohne Keimbahnmutation erreicht werden kann. Hierzu fehlen noch aussagekräftige Studien.

## Gezielte Therapie: PARP-Inhibitoren

Die Poly-(ADP-ribose)-Polymerase (PARP) ist ein Enzym, das für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen von Bedeutung ist. Wird PARP medikamentös gehemmt (PARP-Inhibitor), dann können DNA-Einzelstrangbrüche nicht repariert werden – in der Folge entstehen bei jeder Zellteilung DNA-Doppelstrangbrüche. Zur Reparatur dieser DNA-Doppelstrangbrüche sind intakte *BRCA1/2*-Proteine notwendig. Bei Patientinnen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnmutation sind mehr als 80 Prozent der Tumoren „*BRCA*-defizient“ [16]. *BRCA*-defiziente Tumorzellen sind nicht in der Lage, die durch PARP-Inhibition hervorgerufenen DNA-Doppelstrangbrüche zu reparieren und gehen zugrunde. Daher werden PARP-Inhibitoren vorwiegend bei Patientinnen eingesetzt, bei denen eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation nachgewiesen wurde oder deren Tumoreigenschaften den Tumoren von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ähnlich sind. Durch eine Untersuchung des Tumors kann geprüft werden, ob dieser mit hoher Wahrscheinlichkeit auf PARP-Inhibitoren anspricht. Dieser

Test wird als HRD-Test<sup>4</sup> bezeichnet und wird vorwiegend bei Eierstockkrebs-Patientinnen eingesetzt.

## Erkrankungswahrscheinlichkeiten für gesunde Angehörige

Für gesunde Angehörige von Patientinnen mit Brust- oder Eierstockkrebs stellt sich die Frage nach dem eigenen Erkrankungsrisiko. Insbesondere dann, wenn bei der Patientin eine Keimbahnmutation in einem der Risikogene nachgewiesen wurde oder es in der Familie bereits viele Erkrankungsfälle gab. Für bereits an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankte Frauen stellt sich zudem die Frage nach der Wahrscheinlichkeit, einen weiteren Tumor zu entwickeln (Zweitkarzinom). Wurde zum Beispiel bei der Indexpatientin eine Keimbahnmutation nachgewiesen, dann können gesunde Familienangehörige auf das Vorliegen der familienspezifischen Genmutation getestet werden (sogenannte prädiktive Testung). Das Ergebnis der prädiktiven Testung ist notwendig, um das persönliche Erkrankungsrisiko präzisieren zu können. Die persönlichen Brust- und Eierstockkrebsrisiken werden allerdings nicht nur durch Mutationen in den bekannten Risikogenen beeinflusst, sondern zusätzlich durch Polygenic Risk Scores (siehe unten), weitere Erkrankungsfälle in der Familie und nicht-genetische Risikofaktoren (persönlicher Lebensstil, hormonelle und reproduktive Risikofaktoren, Dichte des Brustdrüsengewebes). Zur standardisierten Berechnung der persönlichen Erkrankungsrisiken wurde CanRisk<sup>®</sup> entwickelt (→ [www.canrisk.org](http://www.canrisk.org)), welches von allen Zentren des Deutschen Konsortiums ver-

4. Wenn mehr als ein Prozent der Tumorzellen positiv für den Östrogenrezeptor (ER) oder den Progesteronrezeptor (PR) getestet wurden, spricht man von einem Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs.



wendet wird. Es handelt sich hierbei um ein CE-zertifiziertes Risikovorhersagemodell zur Berechnung des künftigen Brust- und Eierstockkrebsrisikos [18]. Basierend auf dieser Berechnung werden Vorsorgemaßnahmen angeboten, die an anderer Stelle dieses Themenhefts dargestellt werden.

### Was ist der Polygenic Risk Score?

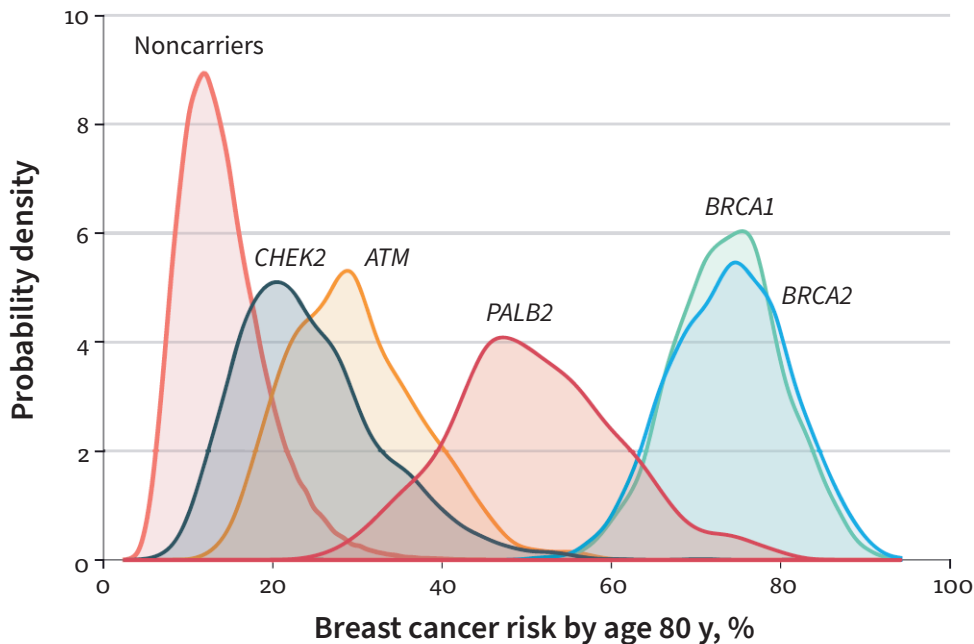
Die persönlichen Erkrankungsrisiken werden nicht nur durch Mutationen in den oben beschriebenen Risikogenen bestimmt, sondern zusätzlich durch zahlreiche genetische Varianten beeinflusst. Dies gilt sowohl für Mutationsträgerinnen als auch für Frauen ohne Mutation in den Risikogenen. Das Zusammenspiel dieser genetischen Varianten kann für die personalisierte Risikoberechnung genutzt werden [9], indem deren Effekte zu einem individuellen Polygenic Risk Score (PRS) zusammengefasst werden. Für Brustkrebs wurden PRSs entwickelt, die zum Beispiel 77 [9], 88 [10], 313 oder 3.820 genetische Varianten umfassen [11]. Für Eierstockkrebs sind es 15 beziehungsweise 36 genetische Varianten [12]. Es wird davon ausgegangen, dass etwa 18 Prozent des familiären Brustkrebsrisikos und etwa sechs Prozent des familiären Eierstockkrebsrisikos polygen sind und durch das Zusammenspiel von risikomodifizierenden genetischen Varianten erklärt werden können [13, 14].

### PRS für den Brustkrebs

In einer Studie des Deutschen Konsortiums wurde bei 760 *CHEK2*-Mutationsträgerinnen der jeweils individuelle PRS77 für Brustkrebs bestimmt [15]. Das Erkrankungsrisiko bis zum 80. Lebensjahr liegt für *CHEK2*-Mutati-

**„Für gesunde Angehörige von Patientinnen mit Brust- oder Eierstockkrebs stellt sich die Frage nach dem eigenen Erkrankungsrisiko.“**

onsträgerinnen bei durchschnittlich 20 Prozent (Tab. 1, Seite 23). Die zehn Prozent der *CHEK2*-Mutationsträgerinnen mit dem günstigsten PRS77 zeigten in dieser Studie ein Brustkrebsrisiko von zwei Prozent bis zum Alter von 50 Jahren und 13 Prozent bis zum im Alter von 80 Jahren. Dieses Risiko entspricht – trotz vorliegender *CHEK2*-Mutation – dem der weiblichen Allgemeinbevölkerung. Die zehn Prozent der *CHEK2*-Mutationsträgerinnen mit dem ungünstigsten PRS77 hingegen hatten ein Brustkrebsrisiko von elf Prozent bis zum Alter von 50 Jahren und 33 Prozent bis zum Alter von 80 Jahren. In einer US-amerikanischen Studie wurden die Auswirkungen eines PRS86 auf das Brustkrebsrisiko bei mehr als 150.000 Frauen untersucht [16]. *CHEK2*-Mutationsträgerinnen mit dem günstigsten PRS zeigten sogar ein Brustkrebsrisiko von nur sieben Prozent vs. 71 Prozent für *CHEK2*-



**Abbildung 1:** Brustkrebsrisiken bis zum 80. Lebensjahr in Abhängigkeit zum polygenic risk score (PRS). Die genspezifischen Brustkrebsrisiken werden durch den PRS moduliert. Auch Frauen ohne eine Mutation in den Risikogenen (‘noncarriers’) können bei einem sehr ungünstigen PRS ein Erkrankungsrisiko von über 20 Prozent aufweisen. Abbildung aus Gallagher et al., 2020 ([16]). Mit freundlicher Genehmigung von Mark Robson, MD, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, New York, USA.

Mutationsträgerinnen mit dem ungünstigsten PRS (Abb. 1). Ähnliche Effekte wurden auch für ATM- und PALB2-Mutationsträgerinnen beobachtet (Abb. 1).

Auch Frauen ohne eine Keimbahnmutation in den bekannten Risikogenen können aufgrund eines ungünstigen PRS ein hohes Brustkrebsrisiko bis zum 80. Lebensjahr aufweisen (Abb. 1, [16]). BRCA1/2-Mutationsträgerinnen hingegen bleiben auch mit einem extrem günstigen PRS86 mit einem Brustkrebsrisiko von mehr als 50 Prozent bis zum 80. Lebensjahr in der „Hochrisikosituation“ [16].

## PRS für Eierstockkrebs

PRSs für Eierstockkrebs basieren derzeit auf 15 beziehungsweise 36 genetischen Varianten [12]. Für Frauen ohne Keimbahnmutation in einem der Risikogene und ohne eine Eierstockkrebs-erkrankung in der Familie schwanken die Eierstockkrebsrisiken bis zum 80. Lebensjahr – je nach PRS – zwischen 0,5 und 4,6 Prozent [12, 17] (Tab. 1, Seite 23). Ist in der Familie bereits Eierstockkrebs aufgetreten, dann sind die Risiken generell höher [17]. BRCA1-Mutationsträgerinnen tragen unabhängig vom individuellen PRS ein hohes Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken.

ken. Für Frauen mit Mutationen in den Risikogenen *BRCA2*, *RAD51C* und *RAD51D* (Tab. 1, Seite 23) beeinflusst der PRS, ob das Eierstockkrebsrisiko als moderat oder sehr hoch (>zehn Prozent) einzustufen ist. Frauen mit Mutationen in dem Risikogen *BRIP1* haben ein durchschnittlich etwa sechszehntiges Eierstockkrebsrisiko. Bei einem sehr günstigen PRS ist das Eierstockkrebsrisiko nicht höher als bei Frauen ohne Keimbahnmutation in einem der Risikogene. Bei einem sehr ungünstigen PRS hingegen kann die Erkrankungswahrscheinlichkeit über zehn Prozent liegen [17].

### Zusammenfassung

Über eine online verfügbare Checkliste kann geprüft werden, ob einer Patientin eine Keimbahnuntersuchung angeboten werden sollte. Für die Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung (zum Beispiel mit PARP-Inhibitoren) ist die Keimbahnuntersuchung auch unabhängig von den Einschlusskriterien möglich. Bei etwa 25 Prozent aller Patientinnen, die die

erweiterten Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs für die genetische Untersuchung erfüllen, werden Keimbahnmutationen in bekannten Risikogenen identifiziert (TruRisk® Gentest). Bei Nachweis einer Keimbahnmutation bei der Patientin kann nachfolgend gesunden Frauen aus der Familie eine prädiktive Untersuchung angeboten werden. Die Erfassung der Polygenic Risk Scores (PRSs) für den Brust- und Eierstockkrebs gemeinsam mit nicht-genetischen Risikofaktoren (Lebensstil, hormonelle und reproduktive Risikofaktoren, Dichte des Brustdrüsengewebes) ermöglicht eine personalisierte Risikoberechnung (CanRisk®). Hiervon profitieren insbesondere gesunde Frauen aus Risikofamilien, da maßgeschneiderte Vorsorgemaßnahmen angeboten werden können. Eine Voraussetzung hierfür ist jedoch die experimentelle Erfassung des PRS für Brustkrebs und des PRS für Eierstockkrebs bei gesunden Frauen. Diese Untersuchungen sind nicht Bestandteil der Regelversorgung und werden derzeit nur im Rahmen eines Modellprojekts des Deutschen Konsortiums angeboten. •

### Kontakt

**PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen, MBA**

Privatdozent für Molekulare Medizin

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Universitätsklinikum Köln

Kerpener Straße 62, 50931 Köln

**E-Mail:** [eric.hahnen@uk-koeln.de](mailto:eric.hahnen@uk-koeln.de)

## Aufklärung und Beratung

**Genetische Untersuchungen spielen eine wichtige Rolle bei der Früherkennung und Prävention von erblichem Brustkrebs. Sie können Aufschluss darüber geben, ob eine genetische Veranlagung für Brustkrebs besteht und wie hoch das individuelle Risiko ist.**



**Prof. Dr. Dr.  
Judith Fischer**

Bei einer genetischen Untersuchung wird das Erbgut einer Person auf Veränderungen in bestimmten Genen untersucht. Früher wurden diese Veränderungen als Mutationen bezeichnet, heute spricht man eher von Varianten. Bei Brustkrebs stehen vor allem die Gene BRCA1 und BRCA2 im Mittelpunkt des Interesses, da krankheitsverursachende Varianten in diesen Genen das Risiko, an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken, deutlich erhöhen können. Daneben gibt es weitere Gene, bei denen spezifische Sequenzveränderungen ebenfalls mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden sein können.

### Angebot und rechtliche Voraussetzungen genetischer Untersuchungen

Genetische Untersuchungen werden nur von spezialisierten Zentren angeboten. Dies sind zum einen die Abteilungen für Klinische Genetik an den Instituten für Humangenetik der Universitätskliniken oder die humangenetischen Abteilungen größerer Krankenhäuser oder Facharztpraxen. Die Durchführung genetischer Untersuchungen wird durch das Gendiagnostikgesetz (GenDG) und die EU-Datenschutz-Grund-

verordnung (EU-DSGVO) geregelt. Danach muss vor einer genetischen Untersuchung eine ausführliche ärztliche Aufklärung erfolgen.

### Wer sollte eine genetische Untersuchung in Betracht ziehen?

Nicht jeder braucht eine genetische Untersuchung. Sie wird vor allem Personen empfohlen, in deren Familie bereits Brust- oder Eierstockkrebs aufgetreten ist, bei denen mehrere Verwandte an Brustkrebs erkrankt sind, insbesondere in jungen Jahren oder wenn in der Familie bereits eine Mutation in einem der bekannten Gene gefunden wurde.

Der Ablauf einer genetischen Untersuchung besteht aus mehreren Schritten, die sorgfältig aufeinander abgestimmt sind, um zuverlässige Ergebnisse zu gewährleisten.

### Aufklärung und Beratung

Vor der eigentlichen Untersuchung findet eine ausführliche genetische Beratung durch speziell ausgebildete Humangenetiker statt. Dabei wird die persönliche und familiäre Krankengeschichte erhoben und ein Stammbaum über mindestens drei Generationen erstellt, um das individuelle Krebsrisiko berechnen zu können. Im Beratungsgespräch werden der Ablauf und die möglichen Konsequenzen einer genetischen Untersuchung genau erläutert. Darüber hinaus wird psychosoziale Unterstützung angeboten, um Ängste und Unsicherheiten aufzufangen.

### Einverständniserklärung

Nach dem Gespräch muss eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben werden. Diese stellt sicher, dass der Patient über alle relevanten Aspekte der Untersuchung informiert ist und nach einer angemessenen Bedenkzeit freiwillig der genetischen Untersuchung zustimmt.

### Probenentnahme und Labordiagnostik

Für die genetische Untersuchung wird in der Regel eine Blutprobe entnommen. In manchen Fällen kann auch eine Speichelprobe ausreichen. Diese Proben enthalten die DNA, die für die Analyse benötigt wird.

#### Wichtige Aspekte der Aufklärung:

- **Genetische Grundlagen:** Es wird erklärt, wie genetische Varianten entstehen und warum sie das Krebsrisiko beeinflussen können.
- **Mögliche Ergebnisse:** Die verschiedenen möglichen Ergebnisse der Untersuchung werden erklärt, einschließlich der Konsequenzen eines negativen oder positiven Ergebnisses.
- **Rechtliche und ethische Aspekte:** Der Umgang mit genetischen Informationen, Datenschutz und Patientenrechte wird thematisiert.

Die entnommenen Proben werden im Labor auf genetische Veränderungen untersucht. Dies geschieht durch spezielle Verfahren wie die Sequenzierung der Gene *BRCA1* und *BRCA2*. Die Analyse kann mehrere Wochen dauern, da sie sehr detailliert und genau durchgeführt werden muss.

## Technische Details zur Labordiagnostik

- **Sequenzierungsverfahren:** Moderne Sequenzierungsverfahren wie das Next Generation Sequencing (NGS) ermöglichen eine schnelle und umfassende Analyse der Gene.
- **Dateninterpretation:** Bioinformatische Tools helfen, die enormen Datenmengen zu interpretieren und klinisch relevante Varianten zu identifizieren.
- **Validierung der Ergebnisse:** Gefundene Varianten werden durch zusätzliche Tests validiert, um die Genauigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

## Befundbesprechung

Nach Abschluss der Labordiagnostik findet ein weiteres Beratungsgespräch statt, in dem die Untersuchungsergebnisse ausführlich besprochen werden. Dabei erläutert der Humangenetiker, ob und welche Genvarianten gefunden wurden und welche Bedeutung diese für das individuelle Krebsrisiko haben. Außerdem wird besprochen, welche Vorsorge- oder Früherkennungsmaßnahmen empfohlen werden.

## Bedeutung der Aufklärung und Beratung

Die genetische Beratung ist ein zentraler Bestandteil des gesamten Prozesses einer genetischen Untersuchung und geht weit über die reine Information hinaus. Sie bietet Unterstützung und Orientierung, insbesondere in emotional belastenden Situationen.

## Verständnis und Entscheidungsfindung

Die genetische Beratung hilft den Ratsuchenden, die komplexen medizinischen und genetischen Informationen zu verstehen und informierte Entscheidungen zu treffen. Dazu gehört auch das Abwägen der Vor- und Nachteile einer genetischen Untersuchung.

- **Risikoabschätzung:** Die Humangenetiker erklären, wie das individuelle Risiko für Brust- oder Eierstockkrebs aufgrund der genetischen Befunde einzuschätzen ist.
- **Mögliche Szenarien:** Verschiedene mögliche Szenarien und deren Konsequenzen werden durchgespielt, um die Patientin auf alle Eventualitäten vorzubereiten.

## Psychologische Unterstützung

Das Wissen um eine genetische Veranlagung kann emotional sehr belastend sein. Humangenetiker bieten daher psychologische Unterstützung an und helfen, mit Ängsten und Sorgen umzugehen.

- **Emotionale Unterstützung:** Professionelle Unterstützung hilft, die emotionale Belastung zu bewältigen und die Lebensqualität zu erhalten.
- **Selbsthilfegruppen:** Hinweise auf Selbsthilfegruppen oder psychotherapeutische Angebote können die Betroffenen zusätzlich unterstützen.

### Prävention und Früherkennung

Aufgrund der Ergebnisse können präventive Maßnahmen ergriffen werden. Dies können regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen, medikamentöse Prävention oder in bestimmten Fällen prophylaktische Operationen sein.

### Fazit

Genetische Untersuchungen liefern wertvolle Informationen zur Früherkennung und Prävention von Brustkrebs. Ein strukturiertes Vorgehen mit umfassender Aufklärung und Beratung ist unerlässlich, um die bestmögliche Betreuung und Unterstützung der Betroffenen zu gewährleisten. Die Entscheidung für oder gegen eine genetische Untersuchung sollte gut überlegt sein und auf fundierten Informationen beruhen, die im Rahmen einer genetischen Beratung gegeben werden. Die genetische Untersuchung ist somit ein leistungsfähiges Instrument, um Risiken zu erkennen und frühzeitig Maßnahmen zur Verhinderung oder Früherkennung von Brustkrebs zu ergreifen. Eine sorgfältige Aufklärung und umfassende Beratung sind dabei unerlässlich, um den Betroffenen die notwendige Unterstützung und Sicherheit im Umgang mit ihren genetischen Informationen zu geben. •



### Kontakt

**Prof. Dr. Dr. Judith Fischer**

Ärztliche Direktorin  
Sprecherin FBREK-Zentrum  
Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Freiburg  
Breisacher Straße 33,  
79106 Freiburg im Breisgau

**E-Mail:** [judith.fischer@uniklinik-freiburg.de](mailto:judith.fischer@uniklinik-freiburg.de)

# Ablauf der genetischen Untersuchung

**Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Im Durchschnitt erkrankt jede achte bis zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Bei fünf bis zehn Prozent aller Frauen mit Brustkrebs besteht eine erbliche Veranlagung, die durch eine genetische Veränderung bedingt ist und innerhalb der Familie weitergegeben werden kann. Auch Eierstockkrebs kann genetisch bedingt sein.**



**Prof. Dr. Susann  
Schweiger**

Hinweise auf den sogenannten „familiären Brust- und Eierstockkrebs“ sind zum Beispiel ein frühes Erkrankungsalter oder eine Häufung von Erkrankungsfällen in der Familie. Eine genetische Untersuchung kann helfen, das individuelle Risiko zu bestimmen und eröffnet Betroffenen Möglichkeiten zur Früherkennung und Prävention. Doch wie genau läuft eine solche genetische Untersuchung ab?

## Anmeldung mit Prüfung der Einschlusskriterien

Die Anmeldung zur humangenetischen Untersuchung auf familiären Brust- und Eierstockkrebs ist ein wichtiger Schritt zur Abklärung genetischer Risikofaktoren. Bei der Anmeldung wird zunächst eine gründliche Prüfung der Einschlusskriterien durchgeführt. Dazu gehören eine ausführliche Erhebung der eigenen Vor- und Familiengeschichte. Personen, die bestimmte Kriterien erfüllen, wie beispielsweise das Auftreten von Brust- oder Eierstockkrebs in mehreren Generationen oder ein frühes Erkrankungsalter in der Familie, kommen für eine



### „Eine genetische Untersuchung kann helfen, das individuelle Risiko zu bestimmen und eröffnet so Möglichkeiten zur Früherkennung und Prävention.“

genetische Testung infrage. Die Prüfung dieser Kriterien dient dazu, eine gezielte genetische Beratung und gegebenenfalls Untersuchung für betroffene Familien sicherzustellen.

#### Das erste Beratungsgespräch: Aufklärung und Entscheidungsfindung

Der erste Schritt im Rahmen einer genetischen Untersuchung ist ein ausführliches Beratungsgespräch. In diesem Gespräch werden folgende Aspekte besprochen:

- **Familiengeschichte:** Der Berater fragt nach Erkrankungen von Familienmitgliedern, insbesondere nach Brust- und Eierstockkrebsfällen. Die Informationen werden in einem Familienstammbaum dargestellt. Belegende Befunde sind hier sehr hilfreich.
- **Aufklärung über den Test:** Es wird erklärt, welche genetischen Tests möglich und welche Ergebnisse zu erwarten sind.
- **Mögliche Konsequenzen:** Hier wird besprochen, welche Folgen positive oder negative Ergebnisse für die Ratsuchenden und die

Familie haben und welche medizinischen oder präventiven Maßnahmen sich daraus ergeben können.

- **Angebot einer psychologischen Begleitung:** Im Rahmen der Sprechstunde wird eine psychologische Begleitung angeboten.

Dieses Gespräch ist unerlässlich, um die Bedeutung und Tragweite der Untersuchung zu verstehen. Es hilft den Ratsuchenden, eine informierte Entscheidung zu treffen und sich auf die Untersuchung vorzubereiten.

#### Einverständniserklärung: Zustimmung und Bewusstsein für den Test

Bevor die Untersuchung durchgeführt wird, müssen die Ratsuchenden eine Einverständniserklärung unterzeichnen. Darin wird bestätigt, dass man über den Ablauf, die Möglichkeiten und Grenzen sowie die möglichen Konsequenzen der Untersuchung aufgeklärt wurde. Die Einverständniserklärung ist wichtig, um sicherzustellen, dass die Ratsuchenden ausreichend Bedenken

zeit hatten, die Bedeutung der Untersuchung verstanden haben und mit der Analyse der genetischen Daten einverstanden sind.

## Die Probenentnahme: Gewinnung des genetischen Materials

Die eigentliche genetische Untersuchung beginnt mit der Entnahme einer biologischen Probe. Üblicherweise handelt es sich dabei um eine Blutprobe. In einigen Fällen kann auch eine Speichelprobe oder ein Mundschleimhautabstrich verwendet werden. Die Probenentnahme ist ein unkomplizierter Vorgang und dauert nur wenige Minuten.

## Die genetische Analyse im Labor: Untersuchung der Gene, die mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs assoziiert sind

Nach der Probenentnahme wird das genetische Material im Labor isoliert und auf Veränderungen in den relevanten Genen untersucht. Dies sind unter anderem Gene, die normalerweise für die Reparatur von DNA-Schäden und somit für die Unterdrückung der Krebsentstehung (Tumorsuppressorgene) verantwortlich sind. Diese Analyse kann einige Wochen dauern, da es sich um einen sehr komplexen Prozess handelt. Es wird nach sogenannten pathogenen Varianten (Mutationen) gesucht, also nach Veränderungen, die die Funktion der Proteine beeinträchtigen. Eine pathogene Variante kann zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Krebsentstehung führen.

## Das zweite Beratungsgespräch: Besprechung der Ergebnisse

Nachdem die genetische Analyse abgeschlossen ist, findet ein zweites Beratungsgespräch statt, in dem die Ergebnisse detailliert erläutert werden. Es gibt verschiedene mögliche Ergebnisse:

- **Keine krankheitsrelevante Variante gefunden:** Es wurden keine Veränderungen in den untersuchten Genen gefunden. Das schließt jedoch das Vorliegen einer genetischen Tumorprädisposition nicht vollständig aus, da mit den heutigen Methoden noch nicht sämtliche Genveränderungen identifiziert werden können und Veränderungen in Genen, die bisher noch nicht mit Brust- und Eierstockkrebs assoziiert werden, durch die Diagnostik nicht abgedeckt sind.
- **Pathogene Variante gefunden:** Es wurde eine krankheitsrelevante Veränderung gefunden, die das Risiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs erhöht. In diesem Fall werden konkrete Empfehlungen zur Früherkennung und Prävention gegeben.
- **Variante unklarer Signifikanz:** Manchmal werden Veränderungen gefunden, deren Bedeutung noch nicht vollständig verstanden ist. Für diese gefundenen Varianten kann zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht gesagt werden, ob sie mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen oder nicht. In solchen Fällen kann es sinnvoll sein, die Ergebnisse in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, da neue Forschungsergebnisse weitere Erkenntnisse liefern können.

Die Ärztinnen und Ärzte erklären, was das Ergebnis für die Ratsuchenden und gegebenenfalls für die Familienmitglieder bedeutet. Es wird bespro-

chen, welche präventiven Maßnahmen oder Therapien in Erwägung gezogen und ob weitere Familienmitglieder ebenfalls getestet werden sollten.

### Präventions- und Therapieoptionen nach der genetischen Untersuchung

Bei einem positiven Testergebnis, das auf ein erhöhtes Risiko hindeutet, gibt es verschiedene Möglichkeiten zur Früherkennung und Prävention:

- **Regelmäßige Kontrolluntersuchungen:** Frauen mit einer pathogenen Variante sollten regelmäßig Brust-MRT-, Ultraschall- sowie Mammographie-Untersuchungen im Rahmen eines intensivierten Früherkennungsprogramms durchführen lassen, um Veränderungen frühzeitig zu erkennen.
- **Operative Maßnahmen:** Manche Frauen entscheiden sich auch für eine risikoreduzierende Mastektomie (Entfernung der Brustdrüsen) oder eine risikoreduzierende Salpingoovarektomie (Entfernung der Eileiter und/oder Eierstöcke), um das Krebsrisiko zu minimieren.

Bei einem unauffälligen Testergebnis richtet sich die Vorsorgeempfehlung nach dem Alter, in dem bisher in der Familie Erkrankungen aufgetreten sind, und der individuellen Risikoberechnung anhand des Stammbaums.

### Psychologische Aspekte und Unterstützung

Eine genetische Untersuchung ist nicht nur eine medizinische, sondern auch eine emotionale Herausforderung. Viele Menschen fühlen

sich nach dem Erhalt der Ergebnisse überfordert oder ängstlich. Daher ist es wichtig, bei Bedarf Unterstützung durch Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen oder Psychologen in Anspruch zu nehmen, die auf den Umgang mit genetischen Risiken spezialisiert sind.

### Fazit

Eine genetische Untersuchung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs kann helfen, das individuelle Risiko zu bestimmen und entsprechende Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen zu ergreifen. Der Prozess ist gut strukturiert und beginnt immer mit einem ausführlichen Beratungsgespräch. Die Entscheidung, eine solche Untersuchung durchführen zu lassen, sollte gut überlegt sein und mit der nötigen Unterstützung getroffen werden. Mit diesem Wissen haben Betroffene die Möglichkeit, das Risiko einer schwerwiegenden Erkrankung aktiv zu reduzieren. •

#### Autorin

**Prof. Dr. Susann Schweiger**

Institutsleiterin

Institut für Humangenetik

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

**E-Mail:** Susann.Schweiger@unimedizin-mainz.de

# Das Gendiagnostikgesetz

**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.**

**Gerd  
Hauptmanns**

Aus eigenem Geschäftsinteresse sinnen sie darauf, entsprechende Belastungen zu vermeiden. Deswegen sollten Ergebnisse einer Genanalyse von Betroffenen höchst vertraulich behandelt werden und nur gegenüber Ärzten und engen 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 jeder-

„Die höchste Vertraulichkeit genetischer Daten ist von existenzieller Bedeutung.“

zeit, 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 Erbkrankungen 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 Versicherungsvertrags 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 prädiktive 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.

## 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](http://www.rki.de) nachzulesen sind.

## Arbeitsrecht

Das gleiche Verbot gilt für Arbeitgeber, die weder vor noch nach Abschluss eines Arbeitsvertrags 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

- einer Berufs-/Erwerbsunfähigkeitsversicherung mit einem Rentenanspruch von nicht mehr als 30.000 Euro/Jahr,
- einer Pflegezusatzversicherung,
- einer privaten Rentenversicherung
- 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.

kungsrisikos 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 vererbten 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 vererbten Krebsrisikos kann dieses neue Verfahren durchaus in Erwägung gezogen werden. •

### Präimplantationsdiagnostik seit 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.

#### Autor

##### Gerd Hauptmanns

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

# Genetische Untersuchung: Das Ergebnis

## Beratungsgespräch zur Mitteilung des Genbefunds

Das Beratungsgespräch zur Befundmitteilung nach einer genetischen Untersuchung ist für Ratsuchende ein wichtiger Termin. Dieses Gespräch ist der zweite oder dritte Termin zum Thema familiäre/genetische Vorbelastung. Wie in den vorhergehenden Artikeln dargestellt, ist vor diesem Termin bereits geklärt, dass durch eine eigene Erkrankung und/oder Erkrankungen in der Familie die Möglichkeit einer genetischen Disposition für Krebserkrankungen besteht, weswegen die genetische Untersuchung initiiert wurde.



Prof. Dr. Dorothee  
Speiser

Typischerweise wird der Termin zur Genbefundmitteilung direkt bei der Blutentnahme vereinbart. Wie die genetische Untersuchung insgesamt ist die Entscheidung, das Untersuchungsergebnis entgegenzunehmen, freiwillig. Das „Recht auf Nichtwissen“ ist ein wichtiges Prinzip, das im Gendiagnostikgesetz (GenDG) verankert ist. Ratsuchende können also jederzeit entscheiden, ein genetisches Ergebnis nicht erfahren zu wollen, obwohl sie im Vorfeld einer genetischen Analyse zugestimmt hatten (GenDG §11 Absatz 4). Viele Ratsuchende empfinden die Wartezeit nach der Blutentnahme für eine genetische Untersuchung als schwierige Zeit – in Aufklärungs- und Beratungsgesprächen vor der Blutentnahme wurden bereits viele Fakten vermittelt, es ist jedoch noch ungeklärt, was davon



für die Ratsuchende und ihre Familie relevant sein könnte. Umso wichtiger ist das Beratungsgespräch zur Ergebnismitteilung, das in der Regel etwa drei bis vier Wochen nach der Blutentnahme stattfindet. Das ermöglicht den Ratsuchenden, diesen Termin gut zu planen und gegebenenfalls eine Begleitperson mitzubringen. Gerade in emotional aufgeladenen Situationen, wie es eine genetische Befundmitteilung ist, ist es empfehlenswert, eine vertraute Person als Begleitung zu haben, die unterstützen oder auch an Fragen erinnern kann. Wenn von der Ratsuchenden gewünscht, kann am Gespräch zur Ergebnismitteilung neben dem für die genetische Untersuchung verantwortlichen Arzt auch ein Psychologe des Zentrums teilnehmen. Entsprechend Gendiagnostikgesetz (GenDG §11 Absatz 1) wird das Gespräch zur Genbefundmitteilung vom verantwortlichen Arzt durchgeführt, der das initiale Gespräch geführt und die Blutentnahme veranlasst hat. Die Ratsuchende trifft in der anstrengenden Situation also auf eine bekannte Person. In der Regel findet das Gespräch zu Befundmitteilung als Beratungsgespräch in Präsenz statt. In den letzten Jahren hat sich zunehmend die Option der Videosprechstunde etabliert und wird vor allem von Ratsuchenden aus dem ländlichen Raum sehr gerne wahrgenommen. Sollte in Einzelfällen die erneute Anreise zu einem Präsenztermin für die Ratsuchende zu anstrengend sein, zum Beispiel weil sie sich gerade einer Chemotherapie unterzieht, kann die Ergebnismitteilung auch als Videotelefonat durchgeführt werden. Allerdings wird bereits in der Planung des Termins darauf hingewiesen, dass ein weiterer Präsenztermin obligat ist, sollte sich bei der genetischen Analyse ein Befund ergeben, der weitere Maßnahmen erforderlich macht. Diese müssen dann in einem weiteren ausführliche Beratungsgespräch vor Ort geklärt werden.

Die genetische Befundmitteilung knüpft an die Inhalte des Erstberatungsgesprächs an. Je nach Ausgangssituation werden verschiedene Gesprächssituationen unterschieden. Ein Gespräch zur Befundmitteilung einer gesunden Ratsuchenden nach einer Untersuchung auf eine in der Familie bereits bekannte pathogene Keimbahnvariante verläuft anders als eine Ergebnismitteilung nach einer diagnostischen genetischen Untersuchung bei einer an Krebs erkrankten Ratsuchenden. Allen Gesprächen gemein ist, dass zunächst die Identität der Ratsuchenden erneut durch Abfrage von Namen und Geburtsdatum mit dem vorliegenden Befund geprüft wird. Der verantwortliche Arzt wird dann in einem oder zwei Sätzen die durchgeführte Analyse wiederholen, die im Erstgespräch ausführlich erläutert wurde. Dieses Vorgehen dient auch der Überprüfung, ob die Ratsuchende weiter die Informationen erhalten möchte, die beim

**„Gerade in emotional aufgeladenen Situationen, wie es eine genetische Befundmitteilung ist, ist es empfehlenswert, eine vertraute Person als Begleitung zu haben.“**

Erstgespräch vereinbart wurden, beispielsweise eine Untersuchung aller im TruRisk®-Panel des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs konsentierten klinisch relevanten Gene (sogenannte Kerngene) mit oder ohne die aktuellen bekannten Forschungsgene. Nach diesem kurzen Check wird der Ratsuchenden das Ergebnis mitgeteilt. Dabei gibt es unterschiedliche Ergebniskategorien: Der landläufig als „negativ“ bezeichnete nicht-informative Befund sagt aus, dass keine pathogenen Keimbahnvarianten in den relevanten Genen nachgewiesen wurden. Auch ein solch negativer Befund muss der Ratsuchenden sehr genau erläutert werden, kann er doch je nach Ausgangssituation unterschiedliche Bedeutungen haben. In bestimmten Fällen, beispielsweise bei gesunden Verwandten von Trägerinnen einer pathogenen Keimbahnvariante in *CHEK2*, kann aufgrund eines oligogenen Erbgangs dennoch ein erhöhtes Krebs-erkrankungsrisiko bestehen. In solchen Fällen kann durch die zusätzliche Untersuchung des Polygenen Risikoscores (PRS), einem Summanden aus Niedrigrisikogenvarianten, die Risikoeinschätzung präzisiert werden. Auch eine Risikokalkulation mit dem Algorithmus CanRisk® der Universität Cambridge kann dazu beitragen, das Risiko von Ratsuchenden ohne Nachweis einer monogenen pathogenen Keimbahnvariante optimaler einschätzen zu können.

Eine weitere mögliche Ergebniskategorie ist der Nachweis einer pathogenen (Klasse V) oder wahrscheinlich pathogenen (Klasse IV) Keimbahnvariante in einem klinisch relevanten Kerngen. Sowohl Varianten der Klasse IV als auch der Klasse V sind klinisch relevant und können somit klinische Konsequenzen nach sich ziehen. Diese Klasseneinteilung ist ein wichtiger Bestandteil des genetischen Befunds und spielt vor allem auch für die dritte mögliche Kategorie des Ergeb-

nisses der genetischen Untersuchung eine wichtige Rolle: Bei bis zu 15 Prozent aller genetischen Untersuchungen findet sich eine sogenannte Variante unklarer Signifikanz (VUS, Klasse III). Diese Kategorie ist unbefriedigend für Ratsuchende und Ärzte, beschreibt sie doch eine genetische Variante, die bislang weltweit so selten nachgewiesen wurde, dass sie noch nicht eindeutig klassifiziert werden konnte. In bis zu 80 Prozent der Fälle stellt sich im Verlauf der kommenden Monate und Jahre heraus, dass es sich um eine Normvariante ohne klinische Bedeutung handelt. Für diese Reklassifikation wurde im DK-FBREC die VUS-Taskforce ins Leben gerufen. Experten treffen sich hier regelmäßig, um unklare genetische Varianten neu zu bewerten. Die Ergebnisse dieser Bewertungen werden den Zentren des DK-FBREC mitgeteilt, die wiederum erneut mit ihren Ratsuchenden in Kontakt treten und diese zu einem weiteren Beratungsgespräch einladen, um die Neubewertung besprechen. Bis dahin bleibt die VUS ohne klinische Konsequenzen und zieht keine weiteren Maßnahmen nach sich.

Obwohl all diese Informationen auch schon im Erstgespräch angesprochen wurden, werden diese Inhalte beim Befundmitteilungsgespräch wiederholt, falls für die Ratsuchende relevant.

Für die meisten Ratsuchenden ist das Gespräch zur Befundmitteilung emotional belastend, vor allem, wenn mitgeteilt werden muss, dass eine genetische Veränderung gefunden wurde. Daher ist es besonders relevant, direkt ein zusätzliches psychologisches Gespräch anzubieten, falls dieses nicht bereits im Erstgespräch vermittelt wurde. Auch ein Gespräch mit den Patientinnenvertreterinnen des BRCA-Netzwerks, die an den Zentren des DK-FBREC aktiv sind, wird allen Ratsuchenden angeboten.



Falls von der Ratsuchenden gewünscht, können beim Gespräch zur Befundmitteilung bereits weitere klinische Schritte erläutert werden. Das wird häufig vor allem von an Krebs erkrankten Ratsuchenden nachgefragt, da dann der Einfluss des Ergebnisses der genetischen Untersuchung auf die weiteren therapeutischen Schritte zeitnah besprochen werden kann. Obwohl typischerweise Thema in den ausführlicheren Zweitberatungsgesprächen, können auch Optionen zum Risikomanagement bereits im Befundmitteilungsgespräch adressiert werden. Inhalte zum Risikomanagement werden in den folgenden Kapiteln ausführlich thematisiert: Dazu gehören das Intensivierte Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm für die Brüste genauso wie (sekundär) risikoreduzierende Operationen, aber auch Maßnahmen zur Kontrazeption oder Familienplanung und Lebensstilempfehlungen spielen eine große Rolle.

Erfahrungsgemäß entscheiden sich jedoch viele Ratsuchende für ein kurzes Gespräch zur Befund-

mitteilung und vereinbaren bei Nachweis einer pathogenen Keimbahnveränderung einen weiteren Termin zur ausführlichen Zweitberatung und Besprechung der oben genannten Optionen. Dieses zweizeitige Vorgehen ist auch die Empfehlung des DK-FBREK, da kurz nach Mitteilung des Nachweises einer pathogenen Keimbahnvariante die anstrengenden Zweitberatungsgespräche für viele Ratsuchende schwierig sind. •

#### Autorin

##### **Prof. Dr. Dorothee Speiser**

Stv. Klinikdirektorin und Leiterin des  
Zentrums Familiärer Brust- und Eierstock-  
krebs der Charité, CCM  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

**E-Mail:** [dorothee.speiser@charite.de](mailto:dorothee.speiser@charite.de)

# Mögliche Ergebnisse der genetischen Untersuchung

**Die molekulargenetische Untersuchung bei Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs spielt eine zentrale Rolle bei der Abschätzung des individuellen Risikos für das Auftreten von Brustkrebs, Eierstockkrebs und weiteren Krebserkrankungen.**



**Prof. Dr.  
Monika Golas**

Der molekulargenetische Befund liefert die Grundlage für die Auswahl personalisierter klinischer Maßnahmen, einschließlich intensivierter Früherkennung, risikoreduzierender Operationen und im Falle einer Krebserkrankung auch der Therapie. Darüber hinaus ermöglicht der Befund die prädiktive Testung von Angehörigen.

Ziel der molekulargenetischen Untersuchung ist die Identifikation von Varianten in Erbanlagen (Genen), die mit einem erhöhten Brust- und/oder Eierstockkrebsrisiko verbunden sind. Hierzu wird die Erbinformation (DNA) mittels molekulargenetischer Methoden untersucht und mit einer Referenz-DNA auf Varianten analysiert. Nicht jede genetische Veränderung ist jedoch krankheitsrelevant: Genetische Varianten können, müssen aber nicht zwangsläufig mit einer Erkrankung beziehungsweise einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sein. Daher kommt der standardisierten Bewertung von genetischen Varianten eine entscheidende Bedeutung zu. Für die Klassifikation von Genvarianten wurden internationale Kriterien entwickelt, die unter anderem den Variantentyp, die Häufigkeit der Variante in der Bevölkerung und bei Betroffenen, funktionelle Untersuchungen sowie Daten aus Familienstudien berücksichtigen.

#### Fünfstufige Einteilung genetischer Varianten

Genetische Varianten werden in fünf Klassen eingeteilt, die ihre Krankheitsassoziation widerspiegeln. Die Einteilung reicht von Klasse 1 (benigne) bis Klasse 5 (pathogen). Tabelle 1 fasst diese Einteilung zusammen. In der klinischen Bedeutung werden Varianten der Klasse 4 und Klasse 5 als krankheitsassoziierte Varianten mit klinischen Konsequenzen zusammengefasst. Varianten der Klasse 1 und Klasse 2 werden als Norm-

varianten ohne Krankheitsrelevanz aufgefasst und üblicherweise nicht im Befund berichtet. Bei den Klasse 3 Varianten, den sogenannten Varianten unklarer Signifikanz (VUS), ist eine Bewertung der Krankheitsrelevanz aufgrund limitierter Daten nicht möglich. Es kann daher nicht unterschieden werden, ob es sich bei einer Klasse 3 Variante um eine krankheitsassoziierte oder eine harmlose Normvariante handelt.

**Tabelle 1:** Klassifikation von genetischen Varianten

Klasse	Interpretation	Klinische Bedeutung
<b>Klasse 1</b>	benigne Variante	Normvariante ohne Krankheitsrelevanz
<b>Klasse 2</b>	wahrscheinlich benigne Variante	
<b>Klasse 3</b>	Variante unklarer Signifikanz (VUS)	Bedeutung unklar
<b>Klasse 4</b>	wahrscheinlich pathogene Variante	krankheitsassoziierte Variante
<b>Klasse 5</b>	pathogene Variante	

„Ein unauffälliger Gentest bedeutet nicht zwangsläufig, dass keine vererb-  
bare Tumordisposition vorliegt.“

## Positiver Gentest – Bestätigung einer Tumordisposition

Wird in der molekulargenetischen Untersuchung bei Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs eine mit dieser Veranlagung assoziierte Genvariante der Klasse 4 oder 5 nachgewiesen, bestätigt dies die Verdachtsdiagnose. Diese Veranlagung erhöht das Risiko für bestimmte Krebserkrankungen. In den Familien, die die Kriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs erfüllen, werden am häufigsten krankheitsassoziierte Varianten in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* nachgewiesen. Bei Nachweis einer krankheitsassoziierten Variante wird den Betroffenen eine individuell zugeschnittene, personalisierte klinische Versorgung empfohlen. Diese richtet sich nach dem genetisch bedingten Risikoprofil.

Familienangehörigen von Betroffenen mit einer krankheitsassoziierten Variante wird eine genetische Untersuchung auf die in der Familie nachgewiesene Variante angeboten. Damit können Angehörige eine informierte Entscheidung über ihr Gesundheitsmanagement treffen. Wird die familiäre Variante auch bei den Angehörigen nachgewiesen, wird diesen ebenfalls eine personalisierte Versorgung angeboten.

## Negativer Gentest – Deutlich reduzierte Wahrscheinlichkeit einer Vererbbarkeit

Bei einem unauffälligen Testergebnis wurde in den untersuchten Genbereichen mit den verwendeten Methoden keine krankheitsassoziierte Variante identifiziert. Eventuell vorhandene Normvarianten gelten nach aktuellem Wissensstand nicht als krankheitsrelevant. Die





weitere klinische Versorgung richtet sich dann nach den individuellen Merkmalen der Betroffenen wie beispielsweise dem Alter und einer Risikoabschätzung mittels eines speziellen Vorhersageprogramms. Eine prädiktive Testung von Angehörigen ist ohne Nachweis einer familiären krankheitsassoziierten Variante nicht möglich.

Bedeutet ein unauffälliger Test einen Ausschluss einer Erblichkeit? Ein unauffälliger Gentest zeigt mit hoher Wahrscheinlichkeit, dass in den untersuchten Genbereichen nach heutigem Kenntnisstand keine krankheitsassoziierten Varianten vorliegen. Dennoch bedeutet ein unauffälliger Gentest nicht zwangsläufig, dass keine vererbte Tumordisposition vorliegt. Zu den möglichen Gründen, weshalb trotz eines unauffälligen Genbefundes dennoch eine Tumordisposition vorliegen könnte, zählen beispielsweise:

- **Weitere Gene:** Die ursächliche Variante liegt außerhalb der untersuchten Genbereiche in einem anderen, bisher nicht mit dem familiären Brust- und Eierstockkrebs in Zusammenhang gebrachten Gen.
- **Nicht-kodierende Genbereiche:** Die Variante befindet sich in nicht-kodierenden Genabschnitten, die typischerweise nicht im Rahmen der Diagnostik untersucht werden. Die Interpretation von solchen Varianten stellt derzeit eine besondere Herausforderung dar, die zusätzliche sehr komplexe Untersuchungen erfordert, die in der Regel nur im Rahmen von aufwendiger Forschung erbracht werden können.
- **Mosaik:** Bei einem Mosaik liegt eine genetische Variante nicht in allen Körperzellen oder Geweben vor, sondern nur in einem Teil der Zellen. Als Konsequenz ist die genetische Variante zwar in einigen Geweben nachweisbar, aber nicht notwendigerweise in allen.

- **Polygene Vererbung:** Es liegt eine Kombination mehrerer Genveränderungen vor, von denen jede für sich genommen nur einen geringen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hat. In Kombination können diese Varianten aber eine klinisch relevante Erhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit bedingen, gegebenenfalls multifaktoriell modifiziert durch Umweltfaktoren, Lebensstilfaktoren und andere Merkmale. Die im Rahmen der Forschung entwickelten Methoden zur Berechnung eines solchen Risikos (Polygenic Risk Score, PRS) könnten in Zukunft einer breiteren Gruppe von Ratsuchenden zur Verfügung stehen.
- **Eingeschränkte Sensitivität:** Aufgrund von technischen Gründen kann die zugrundeliegende krankheitsassoziierte Variante nicht identifiziert werden.

## Unsicherheiten bei der Bewertung von Varianten

Auch ist es möglich, dass bei einer genetischen Untersuchung eine genetische Veränderung nachgewiesen wird, deren klinische Bedeutung nicht eingeordnet werden kann. Bei einer solchen Variante unklarer Signifikanz (VUS) lässt sich anhand der aktuell verfügbaren Daten nicht eindeutig beurteilen, ob es sich um eine krankheitsassoziierte Variante oder lediglich um eine harmlose Normvariante handelt. Die Bewertung einer VUS basiert auf dem derzeitigen Wissensstand. Zukünftige Forschungsergebnisse und eine umfassendere Datenlage könnten es in Zukunft ermöglichen, diese Varianten präziser einzuordnen und zwischen krankheitsassoziierten und harmlosen Varianten zu unterscheiden. Solange die Bedeutung einer VUS unklar ist, kann daraus keine eindeutige Aussage über



ein mögliches Krankheitsrisiko getroffen werden. Die weitere klinische Versorgung orientiert sich daher ebenso wie bei Betroffenen mit einem unauffälligen Genbefund an Merkmalen der Ratsuchenden.

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs hat ein Recall-System etabliert, bei dem die Bewertung von VUS periodisch überprüft und aktualisiert wird. Betroffene können sich über relevante Änderungen in der Klassifikation informieren lassen, sofern sie dies wünschen.

### Wenn mehr als eine pathogene Variante nachgewiesen wird

Durch die parallele Untersuchung verschiedener Gene in der modernen Gendiagnostik werden zunehmend Betroffene identifiziert, die zwei oder mehr krankheitsassoziierte Varianten tragen, die mit einer Tumordisposition assoziiert sind. Diese Konstellation, die als multiple Heterozygotie bezeichnet wird, gewinnt zunehmend an Bedeutung. Aktuelle Schätzungen deuten darauf hin, dass bei etwa drei Prozent der Ratsuchenden mit gesichertem familiären Brust- und Eierstockkrebs eine solche multiple Heterozygotie vorliegt – mit klinischer Bedeutung sowohl für die Ratsuchenden selbst als auch für deren Familienangehörige. Erste Daten legen nahe, dass die multiple Heterozygotie das Erkrankungsspektrum des familiären Brust- und Eierstockkrebses modifizieren kann.

Die multiple Heterozygotie kann entweder ausschließlich Gene betreffen, die mit dem familiären Brust- und Eierstockkrebs assoziiert sind, oder aber auch Gene mit einem anderen Erkrankungsspektrum wie beispielsweise dem familiä-

ren Darmkrebs. Auf Basis des (erweiterten) Risikoprofils erhalten Ratsuchende mit multipler Heterozygotie gegebenenfalls zusätzliche klinische Versorgungsangebote.

### Genetische Diagnostik als Basis für informierte Entscheidungen

Zusammengefasst liefert die Gendiagnostik wichtige Informationen, aus denen das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs, Eierstockkrebs und weitere Krebserkrankungen abgeleitet werden kann. Durch eine enge Zusammenarbeit zwischen dem medizinischen Fachpersonal und den Ratsuchenden kann unter Berücksichtigung des genetischen Risikoprofils die weitere klinische Versorgung individuell an die spezifischen Bedürfnisse der Betroffenen angepasst werden. Insgesamt ermöglicht dieses Vorgehen eine informierte Entscheidungsfindung und Umsetzung einer personalisierten, evidenzbasierten Gesundheitsversorgung. •

#### Autorin

**Prof. Dr. Monika Golas**

Universitätsprofessorin für Humangenetik  
Humangenetik | Medizinische Fakultät  
Universität Augsburg und Universitäts-  
klinikum Augsburg  
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

**E-Mail:** monika.golas@uk-augsburg.de

# Gesunde Ratsuchende: Wie hoch ist das individuelle Krebsrisiko?

**Frauen, die selbst nicht an Krebs erkrankt sind, aber in deren Familien Brust- und Eierstockkrebserkrankungen gehäuft beziehungsweise in jungem Lebensalter auftreten, beschäftigen sich häufig mit ihrem individuellen Erkrankungsrisiko. Dieses Risiko hängt maßgeblich davon ab, ob eine Person eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante in einem Risikogen für Brust- und/oder Eierstockkrebs trägt oder nicht.**



**Prof. Dr.  
Kerstin Rhiem**



**Dr. rer. nat.  
Lydia Bartsch**

**Anja Tüchler**

Insgesamt gibt es drei Ausgangssituationen:

- Liegt eine pathogene Variante in einem Risikogen vor, ist das Erkrankungsrisiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs erhöht. Diese Erhöhung kann – abhängig vom betroffenen Gen – moderat oder hoch gegenüber dem Risiko der altersgleichen Frau der Allgemeinbevölkerung ausfallen.[1]
- Wurde eine in der Familie bereits bekannte pathogene Variante in einem Risikogen bei der gesunden Ratsuchenden nicht nachgewiesen, geht dies häufig mit einer Entlastung der Ratsuchenden für das erhöhte familiäre Krebsrisiko einher, insbesondere wenn die familiäre Belastung durch die Gene BRCA1 oder BRCA2 bedingt ist.
- Konnte trotz auffälliger Familiengeschichte für Brust- und/oder Eierstockkrebs bei den genetisch untersuchten Erkrankten (Indexpersonen) keine pathogene Variante in

einem Risikogen nachgewiesen werden, kann trotzdem ein erhöhtes Risiko für die gesunden Angehörigen bestehen, zum Beispiel, weil der familiären Krebsbelastung eine bisher noch nicht identifizierte genetische Ursache zugrunde liegen könnte.

#### Berechnung von Erkrankungsrisiken

Zur Bestimmung des individuellen Erkrankungsrisikos einer Person werden Risikokalkulationsprogramme verwendet, die neben Informationen zu pathogenen Varianten in Risikogenen auch weitere Faktoren berücksichtigen, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen können. Im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs wird das CE-zertifizierte Programm CanRisk® verwendet, das von der Universität Cambridge in Großbritannien betreut wird [2]. In Zusammenarbeit mit vielen anderen Forschergruppen an europäischen Universitäten wird es stetig weiterentwickelt. Das Programm sollte von geschultem, wissenschaftlich-medizinischem Personal angewandt werden.

#### Individuelle Erkrankungsrisiken verstehen

Durch die Risikokalkulation ist es möglich, Betroffenen ein individuelles Erkrankungsrisiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs mitzuteilen.



Dabei ist es wichtig, dass das Risiko verständlich dargestellt wird. So können Erkrankungsrisiken zum Beispiel auf unterschiedliche Zeiträume bezogen werden. Das bedeutet, dass das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs in den nächsten zehn Jahren – oder aber bis zum 80. Lebensjahr (kumuliertes Lebenszeitrisko) mitgeteilt werden kann. Sicher ist es für Entscheidungen bezüglich präventiver Maßnahmen hilfreich, wenn man für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Erkrankung einen überschaubaren Zeitraum wählt, also zum Beispiel fünf bis zehn Jahre.



### 3. Genetische Untersuchung: Das Ergebnis

Das Erkrankungsrisiko einer Person setzt sich neben genetischen Faktoren aus vielen weiteren Informationen zusammen. Derzeit gehen in eine individuelle Risikokalkulation folgende Inhalte ein:

- 1. Der Familienstammbaum**  
In einem Familienstammbaum sind – in der Regel über drei Generationen – alle Familienangehörigen (gesund und erkrankt) einer Person dargestellt. Neben Geburtsjahr und (Sterbe)Alter sind ganz besonders Angaben zu Krebsdiagnosen in der Familie wichtig – vor allem zu Brust- und Eierstockkrebs, aber auch zu anderen Krebserkrankungen, wie Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebs.
- 2. Die Ergebnisse genetischer Untersuchungen**  
Wurden in der Familie bei Indexpersonen oder bei der gesunden Ratsuchenden selbst genetische Untersuchungen durchgeführt, werden diese bei der Berechnung der Erkrankungsrisiken berücksichtigt. Das Risiko kann aber auch berechnet werden, wenn keine genetische Untersuchung durchgeführt wurde.
- 3. Der polygene Risikoscore (PRS)**  
Je nach Art der genetischen Untersuchung kann gleichzeitig der sogenannte polygene Risikoscore bestimmt werden. Hierbei wird eine Vielzahl an genetischen Varianten (poly = viel) untersucht, die einen risikofördernden oder risikoreduzierenden Effekt für eine bestimmte Krebsart haben können. Der Effekt jeder einzelnen Variante für sich ist hierbei sehr gering. Allerdings kann die Summe der untersuchten Varianten (bei Brustkrebs über 300 einzelne Varianten[3]) einen deutlichen – risikoe erhöhenden oder risikoerniedrigenden – Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. Der polygene Risikoscore ist individuell und kann daher bei den einzelnen Familienangehörigen sehr unterschiedlich sein. Nicht jede genetische Untersuchung schließt die Bestimmung des PRS ein.
- 4. Weitere Faktoren**  
Risikokalkulationsprogramme wie CanRisk® können auch weitere Faktoren berücksichtigen, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen können. Einer der wichtigsten Faktoren ist die Dichte des Brustdrüsengewebes, die mit der Röntgenuntersuchung der Brust (Mammographie) bestimmt wird. Zusätzliche Faktoren sind körperliche Merkmale (zum Beispiel Größe, Body-Mass-Index) und hormonelle Faktoren. Dazu gehören das Alter bei der ersten Periode (Menarche) und der mögliche Eintritt in die Menopause, die Einnahme oraler Verhütungsmittel sowie die Anwendung einer Hormonersatztherapie. Außerdem kann der Konsum von Alkohol berücksichtigt werden [2].

Altersabhängige Risiken in absoluten Zahlen bezogen auf absehbare Zeiträume helfen Ratsuchenden dabei, die eigene Risikosituation zu verstehen und die für sich passenden Entscheidungen zum Umgang mit diesem Risiko zu treffen. Die alleinige Betrachtung des Lebenszeitriskos führt häufig zur Überschätzung des eigenen Erkrankungsrisikos. Die Risikobewertung kann aber auch durch Emotionen, Erlebnisse und Sorgen der Ratsuchenden beeinflusst werden.

Zu beachten gilt, dass es sich bei den kalkulierten Risikowerten um eine ungefähre Annäherung handelt. Die Werte sollen als orientierende Richtschnur für das persönliche Risiko und das darauf basierende Angebot präventiver Maßnahmen dienen.

Erkrankungsrisiken werden in der Regel als Prozentzahl ausgedrückt. Dann kann es heißen: „Das Risiko, in den nächsten zehn Jahren an Brustkrebs zu erkranken, beträgt etwa fünf Prozent.“ Zum besseren Verständnis wird dieses Risiko dann in absoluten Zahlen ausgedrückt. Bei dem genannten Beispiel würde das bedeuten, dass etwa fünf von 100 Frauen in den nächsten zehn Jahren an Brustkrebs erkranken.

Allerdings ist eine solche Zahl beziehungsweise Wahrscheinlichkeit alleine häufig schwer zu interpretieren. Daher sollte zusätzlich auch immer ein Vergleich mit dem Risiko einer altersgleichen Person aus der Allgemeinbevölkerung angegeben werden: „Das Risiko einer vergleichbaren Person Ihres Alters in der Allgemeinbevölkerung, in den nächsten zehn Jahren an Brustkrebs zu erkranken, beträgt zwei Prozent.“

**„Durch die Risikokalkulation ist es möglich, Betroffenen ein individuelles Erkrankungsrisiko für Brust- und/oder Eierstockkrebs mitzuteilen.“**



## Was können Betroffene mit erhöhtem Krebsrisiko tun?

Je nach individueller Risikosituation gibt es verschiedene risikoangepasste Präventionsangebote zum Umgang mit erhöhten Erkrankungsrisiken – aber Betroffene selbst können auch etwas tun.

Werden erhöhte Erkrankungsrisiken für Brustkrebs festgestellt, wird Frauen die Teilnahme an einem intensivierten Früherkennungsprogramm für Brustkrebs angeboten. Für Frauen in einer Hochrisikosituation für Brust- oder Eierstockkrebs sind nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung auch risikoreduzierende operative Maßnahmen möglich (zum Beispiel Entfernung des gesunden Brustdrüsengewebes beziehungsweise der Eierstöcke und Eileiter). Unterstützung im Entscheidungsprozess können Entscheidungshilfen bieten (→ [www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/aktuelles/detailansicht/online-entscheidungshilfe-fuer-frauen-mit-erblicher-brcamutation](http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/aktuelles/detailansicht/online-entscheidungshilfe-fuer-frauen-mit-erblicher-brcamutation)).

Weitere Informationen zu den verschiedenen präventiven Optionen finden Sie in Kapitel 4.

Allgemein gilt: Ein gesunder Lebensstil kann das Risiko für viele Krebserkrankungen verringern. Dazu gehört das Vermeiden von Schadstoffen (zum Beispiel Alkohol, Nikotin), viel Bewegung und gesunde Ernährung. Weitere Informationen zur allgemeinen Krebsvorbeugung finden Sie zum Beispiel beim Krebsinformationsdienst (→ [www.krebsinformationsdienst.de/krebsvorbeugen](http://www.krebsinformationsdienst.de/krebsvorbeugen)).

Derzeit wird im Rahmen einer Lebensstil-Studie untersucht, inwiefern ein gesunder Lebensstil bei Personen mit erblicher Belastung (Trägerinnen von *BRCA1/2*-Mutationen) zur Verringerung des Erkrankungsrisikos beitragen kann (LIBRE-Studie[4]).

## Und Männer?

Die Berechnung von Erkrankungsrisiken mit CanRisk® ist bisher nur für Frauen möglich, aber in seltenen Fällen kann Brustkrebs auch bei Männern auftreten: in Deutschland erkranken jährlich circa 730 Männer daran [5].

Pathogene Varianten in bestimmten Risikogenen (zum Beispiel *BRCA2*) können auch bei Männern die Erkrankungsrisiken für Brustkrebs etwas erhöhen [6]. Je nach Genveränderung kann auch das Risiko für andere Krebsarten erhöht sein (zum Beispiel Prostatakrebs, siehe Kapitel 10)[7]. •

### Autorinnen

**Prof. Dr. Kerstin Rhiem**

**Anja Tüchler**

**Dr. rer. nat. Lydia Bartsch**

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

**E-Mail:** [kerstin.rhiem@uk-koeln.de](mailto:kerstin.rhiem@uk-koeln.de),  
[anja.tuechler@uk-koeln.de](mailto:anja.tuechler@uk-koeln.de),  
[lydia.bartsch1@uk-koeln.de](mailto:lydia.bartsch1@uk-koeln.de)

# Erkrankte Ratsuchende: Was bedeutet das Test- ergebnis für mich und mein Erkrankungsrisiko?

**Erkrankte Ratsuchende erhalten im Rahmen der Befundbesprechung die Information, ob die eigene Krebserkrankung in Verbindung mit einer krankheitsauslösenden Veränderung (Mutation) in einem Brust- oder Eierstockkrebs assoziierten Gen steht.**



**Dr. Alma-Verena  
Müller-Rausch**

Der Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation kann dann die oftmals gestellte Frage beantworten, warum man selbst erkrankt ist, warum es in der Familie eine besondere Häufung von Krebserkrankungen gibt oder warum eine Krebserkrankung in einem besonders jungen Alter aufgetreten ist. Zudem hat der Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation oft einen Einfluss auf die aktuelle Therapie oder auf zukünftige medizinische Maßnahmen. Da der Nachweis zum Beispiel einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation Auswirkungen auf den Therapieplan haben kann, sollte eine humangenetische Beratung und gegebenenfalls eine Testung von erkrankten Ratsuchenden zeitnah erfolgen.

Im Anschluss an die akute Therapie ist für die Planung einer eventuellen intensivierten Nachsorge oder risikoreduzierenden Operation die Kenntnis über die individuellen Erkrankungsrisiken bei entsprechendem Mutationsnachweis wichtig. Je nach Genveränderung haben erkrankte Mutationsträgerinnen ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko, auch an einem Brust-



### 3. Genetische Untersuchung: Das Ergebnis

krebs der gesunden Brust (kontralateral) oder an weiteren Krebserkrankungen wie Eierstock- oder Darmkrebs zu erkranken.

Gesunden Angehörigen kann eine genetische Beratung und gegebenenfalls eine Testung auf die familiär nachgewiesene Mutation angeboten werden.

#### An Brustkrebs erkrankte Person

##### Einfluss auf die medikamentöse Behandlung

Der Nachweis einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen kann den medikamentösen Therapieplan beeinflussen. Für *BRCA1*-/*2*-Mutations-trägerinnen mit HER2-negativem Brustkrebs und erhöhtem Rezidivrisiko (beispielsweise keine komplette Remission nach einer Chemotherapie) besteht gegebenenfalls die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib im Anschluss an die Chemotherapie. Auch in der Situation einer metastasierten Brustkrebs-erkrankung kann bei Mutationsnachweis gegebenenfalls eine Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib infrage kommen. Deshalb sollte auch in der metastasierten Situation die Möglichkeit der genetischen Beratung und Testung frühzeitig bedacht werden, um diese Therapieoption zu ermöglichen.

##### Einfluss auf die operative Behandlung der erkrankten Brust

Im Falle eines Mutationsnachweises stellt sich oft die Frage, ob der Nachweis einen Einfluss auf die operative Therapie der erkrankten Brust hat. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Strahlentherapie auch bei Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation mit einer adäquaten lokalen Tumorkontrolle einhergeht. Die bruster-

haltende Therapie mit anschließender Strahlentherapie ist neben einer Brustdrüsenentfernung somit auch bei Mutationsnachweis eine mögliche Behandlungsoption. Es sollte ein individuelles Beratungsgespräch bezüglich der operativen Therapieoptionen unter anderem in Abhängigkeit der nachgewiesenen Mutation erfolgen.

##### Das kontralaterale Brustkrebsrisiko

Frauen, die an einem Brustkrebs erkranken, befürchten oftmals, auch an einem Brustkrebs der gesunden Seite (kontralateral) zu erkranken. Das kontralaterale Brustkrebsrisiko ist in der Allgemeinbevölkerung gering und liegt bei etwa 0,4 Prozent pro Jahr (nach fünf Jahren: circa 2,2 Prozent, nach zehn Jahren circa 4,3 Prozent). Das individuelle kontralaterale Erkrankungsrisiko kann durch verschiedene Datensätze und/oder Software-Berechnungstools eingeschätzt werden. Diese Wahrscheinlichkeit wird durch eine mögliche Keimbahnmutation, dem Alter bei Ersterkrankung und der Tumorbilogie der Ersterkrankung beeinflusst.

##### Das kontralaterale Brustkrebsrisiko in Abhängigkeit einer Mutation

Der Nachweis einer Mutation beeinflusst wesentlich die Wahrscheinlichkeit, an einem kontralateralen Brustkrebs zu erkranken. Wie hoch diese Wahrscheinlichkeit ist, hängt davon ab, in welchem Gen die Mutation detektiert wurde.

Mutationsträger einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation haben ein bis dreifach erhöhtes Risiko, an einem kontralateralen Brustkrebs zu erkranken (in den nächsten zehn Jahren etwa 18 bis 23 Prozent (*BRCA1*) beziehungsweise 13 bis 17 Prozent (*BRCA2*)). Im Falle einer *CHEK2*-Mutation ist das kontralaterale Brustkrebsrisiko viel niedriger und hängt von der Art der Mutation ab sowie vom Alter bei der Ersterkrankung. Trägerinnen

einer *PALB2*-Mutation scheinen insbesondere dann eine erhöhte Wahrscheinlichkeit (etwa dreifach) für einen Brustkrebs der gesunden Seite zu haben, falls die Ersterkrankung ein sogenannter triple-negativer Brustkrebs war (in zehn Jahren knapp 20 Prozent). *ATM*-Mutationsträgerinnen scheinen kein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko zu haben, an einem kontralateralen Brustkrebs zu erkranken.

Das kontralaterale Brustkrebs Erkrankungsrisiko bei Nachweis einer *BARD1*-, *BRIP1*-, *CDH1*-, *RAD51C*-, *RAD51D*-, *TP53*-, *STK11*-Mutation ist wahrscheinlich niedrig, jedoch liegen nur unzureichend Daten vor, um konkrete Aussagen treffen zu können.

### Das kontralaterale Brustkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Alter

Das kontralaterale Brustkrebs Erkrankungsrisiko ist zudem abhängig vom Alter bei der Ersterkrankung. Gerade Frauen, die in jungen Jahren an Brustkrebs erkrankt sind, haben ein erhöhtes Risiko, auch auf der gesunden Seite zu erkranken. Wenn eine Frau vor dem 45. Lebensjahr an einem Brustkrebs erkrankt, kann deshalb auch bei einem unauffälligen Genbefund eine intensivierte Nachsorge bis zum 50. Lebensjahr in spezialisierten Zentren angeboten werden.

Falls im Rahmen einer genetischen Testung eine Mutation nachgewiesen wurde, so wird die Wahrscheinlichkeit auch auf der gesunden Seite zu erkranken, insbesondere bei jung an Brustkrebs erkrankten Frauen erhöht. Eine prophylaktische Entfernung der gesunden Brustdrüse kann das Brustkrebsrisiko deutlich senken. Gerade jung an Brustkrebs erkrankte *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen scheinen von prophylaktischen Operationen der Brustdrüse auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben zu profitieren. Bei

Mutationsträgerinnen, die erst nach den Wechseljahren an Brustkrebs erkrankt sind, treten kontralaterale Brustkrebs Erkrankungen deutlich seltener auf. In einer Studie von 156 Mutationsträgerinnen mit einer initialen Brustkrebs Erkrankung im Alter >65 Jahren wurde in zehn Jahren nur sehr selten (in drei Fällen) eine kontralaterale Brustkrebs Erkrankung beobachtet.

### Eierstockkrebsrisiko

Das sogenannte Lebenszeitrisko einer Frau, bis zum 80. Lebensjahr an Eierstockkrebs zu erkranken, beträgt in der Allgemeinbevölkerung etwa ein bis zwei Prozent. Eine genetische Veranlagung kann diese Wahrscheinlichkeit für Eierstockkrebs erhöhen. Hohe Wahrscheinlichkeiten, an Eierstockkrebs zu erkranken, bestehen unter anderem bei Nachweis einer Mutation im *BRCA1/2*-Gen. Das Lebenszeitrisko bis zu dem 80. Lebensjahr beträgt bei Nachweis einer *BRCA1*-Mutation etwa 45 Prozent und bei einer *BRCA2*-Mutation etwa 17 Prozent. Diese Risiken sind altersabhängig und steigen etwa ab dem 35./40. Lebensjahr im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung an.

Auch Mutationsnachweise im *RAD51C*-, *RAD51D*-, *STK11*-, *BRIP1*- und *PALB2*-Gen sind mit einem erhöhten Eierstockkrebsrisiko verbunden. Die Lebenszeitriskiken sind dann etwa zwei- bis dreifach erhöht (Lebenszeitrisko: fünf bis zehn Prozent). Für Mutationen im *ATM*-, *CHEK2*-, *BARD1*-, *CDH1*-, *TP53*-Gen sind bislang keine erhöhten Erkrankungsrisiken für Eierstockkrebs nachgewiesen worden.

### An Eierstockkrebs erkrankte Ratsuchende

Die Diagnose eines Eierstockkrebses wird leider meist im fortgeschrittenen Stadium gestellt.

Eine optimale Behandlung ist deshalb sehr wichtig und sollte dem Mutationsstatus angepasste Medikamente zur Verbesserung der Prognose beinhalten. Trotz optimaler Therapie besteht jedoch die Möglichkeit, dass es in den ersten Jahren zu einem Rückfall (Rezidiv) des Eierstockkrebses kommt. Das Risiko einer weiteren Krebserkrankung, beispielsweise der Brust bei Mutationsträgerinnen, ist in der Zeit im Vergleich niedrig und steht deshalb zunächst im Hintergrund. Daher sollten risikoreduzierende Operationen der Brustdrüse nach einer Eierstockkrebserkrankung in den ersten Jahren sehr kritisch abgewogen werden und sind in der Regel nicht indiziert. Mit dem zunehmenden rezidivfreien Intervall spielen dann die Lebenszeitrisiken weiterer Krebserkrankungen (wie Brustkrebs) wieder eine größere Rolle. Wie hoch das individuelle Brustkrebserkrankungsrisiko nach einer Eierstockkrebserkrankung ist, ist nicht genau beziffert.

### Andere assoziierte Krebswahrscheinlichkeiten

Tragen gesunde wie auch erkrankte Personen eine Mutation in einem Brustkrebs-assoziierten Gen, so können diese auch die Wahrscheinlichkeit für andere Krebserkrankungen, die über das Spektrum von Brust- und Eierstockkrebs hinausgehen, erhöhen. Die damit assoziierten Erkrankungen können beispielsweise Darmkrebs (*CHEK2*), Bauchspeicheldrüsenkrebs (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*), das maligne Melanom (*BRCA2*, *PTEN*) und Schilddrüsenkrebs (*CHEK2*, *PTEN*) sowie seltener Magenkrebs (*CDH1*, *CHEK2*) sein. Insgesamt treten diese Krebserkrankungen aber mit einer geringeren Häufigkeit auf. Männliche Mutationsträger haben oftmals ein erhöhtes Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken. Einige

seltene Genmutationen wie beispielsweise im *TP53*-Gen können darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko für sogenannte Sarkome einhergehen. Aufgrund dieser Erkenntnisse können Mutationsträgerinnen individuell weitere Vorsorgemaßnahmen wie beispielsweise jährliche Hautkrebskontrollen oder regelmäßige Magen-Darmspiegelungen empfohlen werden.

### Fazit

Der Nachweis einer Mutation ist oftmals eine Erklärung für die eigene Krebserkrankung. Zudem hilft die Kenntnis über den Mutationsstatus, die Wahrscheinlichkeit von weiteren Krebserkrankungen, wie zum Beispiel der gesunden Brust oder anderer Organe, einzuschätzen. Dieses beeinflusst die individuelle Therapie, Nachsorge und gegebenenfalls das Abwägen von risikoreduzierenden Operationen beispielsweise der kontralateralen Brustdrüsenentfernung. Individuelle Faktoren wie der Mutationsstatus, das Alter bei Ersterkrankung, die Prognose, der Menopausenstatus und die Tumorbilogie sollten hierbei berücksichtigt werden. •

#### Autorin

#### Dr. Alma-Verena Müller-Rausch

Leitung des Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

**E-Mail:** a.rausch@uke.de

## Wenn Krebs in den Genen liegt – Bedeutung für das Leben und die Familie

In Familien, in denen sich Krebserkrankungen häufen, könnte die Ursache dafür in den Genen liegen. Vor allem Erkrankungen in jüngeren Jahren könnten ein Hinweis darauf sein. Ein Gentest kann Klarheit schaffen, ob eine Veränderung in der Erbanlage vorliegt. Die Entscheidung für einen Gentest und den richtigen Zeitpunkt dafür sollte sorgfältig überlegt und gut abgewogen werden.



Traudl  
Baumgartner



Anne  
Müller



Rosemarie  
Hoffmann

Falls eine pathogene Genvariante, also eine Genveränderung, die das Risiko, an Krebs zu erkranken, erhöht, gefunden wird, ist das eine lebensverändernde Herausforderung für die Betroffenen und deren Familien. Das Leben mit einer genetischen Veranlagung, die das Risiko erhöht, an Krebs zu erkranken, ist ein Balanceakt zwischen Wachsamkeit und Lebensqualität. Da kann es helfen, sich mit Menschen in ähnlicher oder sogar gleicher Situation zu vernetzen und Erfahrungen und Informationen auszutauschen.

### Dem Verdacht nachgehen

Für Familien, in denen vermehrt Krebserkrankungen vorkommen, und dies auch in jungen Jahren, könnte es sinnvoll sein, eine genetische Beratung in spezialisierten Zentren<sup>1</sup> aufzusuchen. Ob ein Gentest sinnvoll ist, wird bei einer entsprechenden Beratung analysiert. Dafür wird der Stammbaum mit vorherigen Krankheitsfäl-

„Aus einer gesunden Situation heraus ist es sinnvoll, sich bestmöglich über die Konsequenzen zu informieren.“

len in der Familie genau angeschaut. Es zählen die Linie des Vaters und der Mutter gesondert. Je detaillierter die einzelnen Krankheitsfälle bekannt sind, desto eindeutiger gestaltet sich die Beratung.

### Gentest: Ja oder nein?

Falls sich herausstellt, dass ein Gentest gerechtfertigt ist, liegt die Entscheidung für oder gegen eine Testung bei den Ratsuchenden. Ein Gentest ist in Deutschland rechtlich gut abgesichert und wird erst nach ausführlicher Beratung durchgeführt. Dennoch ist es wichtig, vor einer Testung einige Dinge zu überdenken und zu entscheiden. Das dann möglicherweise bestätigte Wissen um eine pathogene Genvariante ist irreversibel. Abhängig vom Lebensalter und der aktuellen Lebenssituation wäre es empfehlenswert, sich über gewisse Absicherungen, beispielsweise den Abschluss entsprechender Versicherungen, vor einer genetischen Testung zu informieren. Abgesehen von diesen „organisatorischen“ Entscheidungen, und vielleicht sogar auch noch wichtiger, ist es, sich Gedanken darüber zu machen, wie man mit dem Ergebnis umgehen wird.

### Der richtige Zeitpunkt

Wann eine Gentestung sinnvoll ist, hängt auch davon ab, ob die Person gesund oder bereits erkrankt ist. Falls eine Krebserkrankung vorliegt, kann ein Testergebnis die weitere Therapie maßgeblich beeinflussen. In diesem Fall ist es ratsam, zeitnah einem Gentest zuzustimmen. Aus einer gesunden Situation heraus ist es durchaus sinnvoll, über den Zeitpunkt nachzudenken und sich bestmöglich über die Konsequenzen zu informieren. Hier sollten Gründe wie eine bevorstehende Verbeamtung oder der Abschluss einer Lebensversicherung genauso bedacht werden, wie beispielsweise Früherkennungsprogramme, die erst ab dem 25. Lebensjahr starten. Eine individuelle Beratung und das Vernetzen mit Menschen mit Erfahrungswissen kann bei der Entscheidungsfindung helfen.

Jederzeit, auch noch nach der Testung, gibt es das Recht auf Nichtwissen. Das bedeutet, dass sich niemand das Ergebnis mitteilen lassen muss, auch wenn ein Gentest bereits gemacht wurde.

## Das Ergebnis

Die Wahrscheinlichkeit, Träger einer Genvariante zu sein, liegt bei 50 Prozent. Ein Testergebnis kann eine Befreiung sein, denn wenn keine Variante vorliegt, kann auch keine an Nachkommen vererbt werden.

Das Ergebnis, eine pathogene Genvariante zu tragen, kann unterschiedlich ausfallen. In vielen Fällen kann keine eindeutige Variante identifiziert werden, dann spricht man von Varianten unklarer Signifikanz (VUS). Ist das Ergebnis klarer, kann die Variante benannt werden, beispielsweise BRCA1.

## Individuelle Beratung

Je nach Ausgang des Gentests erfolgt in spezialisierten Zentren<sup>1</sup> eine individuelle Beratung und Einschätzung des persönlichen Risikos. Das Auseinandersetzen und Einschätzen des persönlichen Risikos ist die wichtigste Grundlage für individuelle Entscheidungen.

## Das Wissen ist ein Wendepunkt

Das Wissen um ein erblich erhöhtes Krebsrisiko ist eine überwältigende und herausfordernde Erfahrung. Plötzlich ergeben sich viele Fragen, die weit über die eigene Gesundheit hinausgehen. Da es sich um eine erblich bedingte Veränderung in den Genen handelt, ist auch die Familie betroffen. Diese Information an die Familie weiterzugeben, ist eine schwierige Aufgabe, die behutsam, aber mit Selbstbewusstsein angegangen werden sollte. Gut vorbereitet und informiert in solche Gespräche zu gehen, kann helfen, sich selbst vor Enttäuschungen zu schützen. Die

**„Da es sich um eine erblich bedingte Veränderung in den Genen handelt, ist auch die Familie betroffen. Diese Information an die Familie weiterzugeben, ist eine schwierige Aufgabe.“**

Möglichkeit, dass Familienmitglieder mit dem Thema nicht konfrontiert werden wollen, kann zu Konflikten führen.

## Familie

Die Konsequenzen, die sich aus einer pathogenen Genvariante ergeben, haben viele Facetten. Es betrifft die bestehende Familie aus Eltern, Geschwistern, Tanten, Onkeln genauso wie eine etwaige zukünftige Familie. Bei Kinderwunsch führt ein positives Testergebnis möglicherweise zu einer Verunsicherung. Eventuell kommt es auch zu irrationalen Schuldzuweisungen, die den „Überbringer der schlechten Nachricht“ treffen. Dabei ist die Weitergabe des Wissens eine Hilfe für die anderen Familienmitglieder, um zu klären, wie sie mit dem Risiko umgehen wollen. Denn „Nichtwissen“ bedeutet nicht, dass keine pathogene Genvariante vorliegt.





## Fakten zu erblichen Krebserkrankungen:

### Richtig ist:

- Für jedes einzelne Kind besteht das Risiko zu 50 Prozent, eine Genmutation zu erben, wenn ein Elternteil eine krankheitsauslösende Genvariante trägt.
- Sowohl Mutter als auch Vater können eine krankheitsauslösende Genvariante tragen und weitergeben.
- Nicht jeder Mensch mit einer krankheitsauslösenden Genvariante erkrankt auch an Krebs.
- Mit dem Wissen um eine krankheitsauslösende Genvariante können vorsorgliche Maßnahmen getroffen werden und so die Krankheit frühzeitig erkannt oder gar verhindert werden.
- Wer keine krankheitsauslösende Genvariante geerbt hat, kann auch keine weitergeben.

### Total Falsch ist:

- Wenn der Vater eine krankheitsauslösende Genvariante trägt, kann diese nicht vererbt werden.
- Die krankheitsauslösende Genvariante überspringt eine Generation.
- Männer können nicht an Brustkrebs erkranken.
- Ich sehe nicht so aus wie meine Mutter, also kann ich auch keine krankheitsauslösende Genvariante geerbt haben.
- Krebs ist Schicksal: Wenn der Krebs kommen soll, kommt er sowieso.

Kommunikation innerhalb der Familie und mit dem Partner oder der Partnerin hilft, mit Ängsten und Unsicherheiten umzugehen. Psychotherapeutische Begleitung oder psychoonkologische Beratung erleichtern den Umgang mit dem emotionalen Druck.

## Wissen ist Chance

Nicht jeder Mensch mit einer Genvariante, die das Risiko einer Krebserkrankung erhöht, erkrankt auch an Krebs. Die Kenntnis um eine etwaige Mutation hilft, Entscheidungen zu treffen, die das Risiko kalkulierbarer machen.

Der positive Aspekt des Wissens um die Genmutation ist, dass gehandelt werden kann. Die Veränderung in den Genen ist definitiv vorhanden und damit ist das Risiko erhöht. Der Vorteil des Wissens um die Veränderung ist ganz klar die Chance, einer Krebserkrankung zuvorzukommen. Durch eine individuelle Risikoeinschätzung und die daraus resultierenden Maßnahmen kann eine Erkrankung in frühem Stadium erkannt oder möglicherweise sogar verhindert werden. Intensivierte Früherkennungsprogramme, prophylaktische oder medikamentöse Maßnahmen können in Anspruch genommen werden. Das Wissen um eine Genmutation eröffnet Handlungsmöglichkeiten, eine Erkrankung, beziehungsweise eine Wiedererkrankung, zu verzögern oder im besten Fall ganz zu verhindern.

## Fragen über Fragen

Trotz der möglichen Maßnahmen bleiben Fragen und Unsicherheiten. Das Leben mit einer pathogenen Genvariante oder mit einer Variante unklarer Signifikanz ist ein Leben mit großen Entschei-



dungen. Nichterkrankte Menschen unterziehen sich regelmäßigen Früherkennungsmaßnahmen oder prophylaktischen Operationen, ohne zu wissen, ob sie tatsächlich jemals erkranken. Dieser Zweifel und das Gefühl des „falsch Krankseins“ kann eine große psychische Belastung darstellen. Das macht es umso wichtiger, Entscheidungen informiert und ganz individuell zu treffen.

### Informierte Entscheidungen

Schwere Entscheidungen können nur gut informiert und wohl überlegt getroffen werden. Gesunde Mutationsträgerinnen müssen nicht aus einer Notfallsituation heraus sofort Lösungen finden. Beratungen, Informationen und Austausch können in Ruhe wahrgenommen, abgewogen und reiflich überlegt werden. Bei bereits erkrankten Mutationsträgern ist die Lage anders, hier kann das Wissen um eine Genvariante eine entscheidende Rolle für die Therapie spielen. Darum sollte zu Beginn der Therapie Klarheit über das Vorliegen einer pathogenen Genvariante bestehen.

### Familie und andere Unterstützungssysteme

Da ein erblich erhöhtes Risiko, an Krebs zu erkranken, nicht nur die eigene Person betrifft, sondern auch die Familie, ist Kommunikation innerhalb der Familie über das Risiko und mögliche Maßnahmen entscheidend. Die Unterstützung von Angehörigen und Freunden kann eine wichtige Rolle spielen, um mit den emotionalen Belastungen umzugehen und füreinander da zu sein. Psychotherapeutische Begleitung oder psychoonkologische Beratung können helfen, mit der neuen Situation leben zu lernen. Viel Austausch und Erfahrungswissen bieten das BRCA-

Netzwerk und andere Selbsthilfeorganisationen. Hier treffen sich erkrankte und nichterkrankte Menschen mit pathogenen Genvarianten und Varianten unklarer Signifikanz.

### Den eigenen Weg finden

Ein Leben mit einer Genvariante ist voll von Entscheidungen, die kein anderer Mensch als man selbst treffen kann. Umso wichtiger ist es, sich gut zu informieren, sich mit Menschen auszutauschen, die bereits Erfahrungen haben, abzuwägen, mit welchen Erfahrungen man selbst leben kann und möchte, Experten zu suchen und zu befragen, bis man die Antworten hat, auf deren Grundlage man entscheiden kann und letztendlich geliebte Menschen einzubeziehen und an seiner Seite zu wissen. Es ist wissenschaftlich belegt, dass Menschen, die gut informiert lebensverändernde Entscheidungen getroffen haben, besser damit zurechtkommen und leichter mit den Gegebenheiten leben können. Information, Expertenwissen, Erfahrungswissen und das eigene Gefühl helfen dabei, den individuell bestmöglichen Weg zu finden. •

#### Autorinnen

**Traudl Baumgartner**, Vorstandsvorsitzende

**Anne Müller**, Vorstand

**Rosemarie Hoffmann**, Öffentlichkeitsarbeit  
BRCA-Netzwerk e. V.

Geschäftsstelle

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

**E-Mail:** [info@brca-netzwerk.de](mailto:info@brca-netzwerk.de)

# Handlungsoptionen bei familiärem Krebsrisiko

**Als gesunde Frau zu erfahren, dass es im weiteren Leben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Brust- und/oder Eierstockkrebserkrankung geben kann, ist eine große Belastung, die von jeder Frau sehr unterschiedlich wahrgenommen und verarbeitet wird.**



**Prof. Dr.  
Marion Kiechle**



**Dr. Katharina  
Pfeifer**

Ein auffälliges Ergebnis mit Nachweis einer potentiell krankheitsverursachenden Veränderung in einem der bekannten Hochrisiko-beziehungsweise Risikogene kann zunächst sehr belastend und verunsichernd sein, da teils umfangreiche Informationen zu möglichen Maßnahmen vorliegen und Entscheidungen zu treffen sind. Ganz wichtig ist dabei, dass diese Entscheidungen auf der Basis von eigenen Werten und Einstellungen getroffen werden und die individuelle Lebenssituation berücksichtigt wird. Mitunter sind daher neben dem nicht-direktiv geführten Arztgespräch zusätzliche Gespräche zum Beispiel im Rahmen einer psychologischen Beratung sehr hilfreich. Dies gilt auch, wenn die Ängste so groß sind, dass eine klare Strukturierung der eigenen Bedürfnisse nicht mehr möglich ist. Hier kann zusätzlich der Austausch mit betroffenen Frauen eine Hilfestellung sein, individuelle Strategien zur Bewältigung der Situation zu finden.

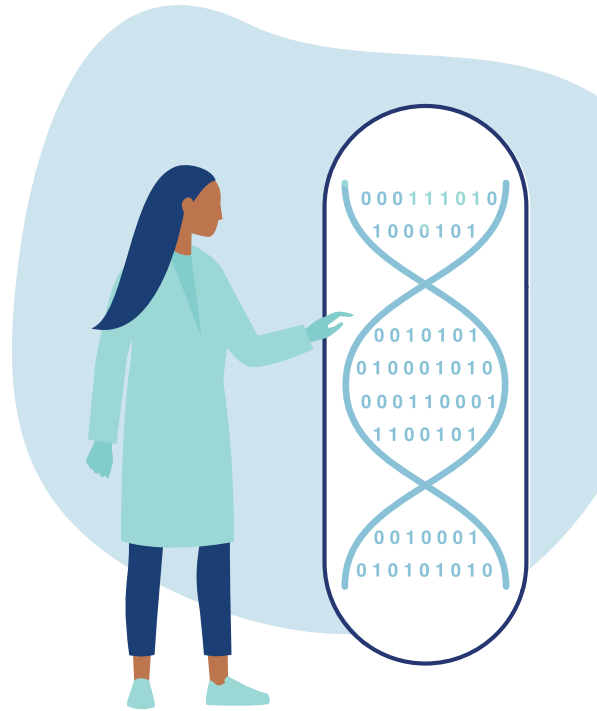
Bei Vorliegen einer funktionsrelevanten, potentiell krankheitsverursachenden Veränderung in den aktuell bekannten (Hoch-)Risikogenen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Vererbung für

Geschwister, Eltern und auf die Nachkommen 50 Prozent. Daher wird bei der Befundmitteilung auch den entsprechenden Familienangehörigen eine gezielte, oft prädiktive genetische Testung angeboten.

Somit hat die Trägerin einer solchen genetischen Veränderung auch die Aufgabe der Kommunikation einer nachgewiesenen erblichen Belastung in der Familie. Eine offene Kommunikation kann den Familienmitgliedern helfen, tragfähige Entscheidungen zu treffen. Eine schrittweise Information mit Blick auf die Komplexität des Sachverhalts und die Ausdehnung auf den relevanten Verwandtenkreis ist sehr zu empfehlen. Die Bereitschaft, die eigene Situation als Trägerin einer genetischen Veränderung oder als Hochrisikopatientin mitzuteilen, hängt sehr von der Beziehung zu den einzelnen Verwandten ab. Wichtig ist, dass jeder einzelne in der Familie sich frei in seiner Entscheidung fühlen kann, eigene Vorgehensweisen akzeptiert werden und auch hier gegebenenfalls psychologische Hilfe in Anspruch genommen wird.

### Welche Handlungsoptionen habe ich?

Grundsätzlich ist zu unterscheiden, ob bei gesunden Frauen eine nachgewiesene Veränderung in den bekannten Genen mit den sich daraus ergebenden Erkrankungsrisiken vorliegt, oder ob sich ein unauffälliges genetisches Untersuchungsergebnis ergibt, das aufgrund einer auf-



fälligen Familienanamnese mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht; dies kann rechnerisch mittels CanRisk® ermittelt werden.

Bei Nachweis einer potentiell krankheitsverursachenden genetischen Veränderung bestehen folgende Handlungsoptionen:

- Teilnahme an dem intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm zur Untersuchung der Brust.
- Bei Vorliegen einer Veränderung in einem der Hochrisikogene (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53) besteht zusätzlich die Möglichkeit einer prophylaktischen Operation zur Entfernung des gefährdeten Gewebes beider Brüste und/oder beider Eierstöcke und Eileiter.

Hat sich bei der genetischen Untersuchung trotz auffälliger Familiengeschichte für Brust- und/

## „Die Trägerin einer genetischen Veränderung hat die Aufgabe der Kommunikation einer nachgewiesenen erblichen Belastung in der Familie.“

oder Eierstockkrebs ein unauffälliges Ergebnis für die bisher bekannten Gene gezeigt (sogeannter nicht-informativer Befund), so ist unter der Annahme, dass es sich auch um eine bisher unbekannte erbliche Ursache handeln kann, eine Berechnung des Erkrankungsrisikos auf der Grundlage von epidemiologischen Daten und persönlichen Risikofaktoren möglich. Das im Deutschen Konsortium verwendete Kalkulationsprogramm CanRisk® ermittelt aus diesen Daten dann eine Wahrscheinlichkeit, in den nächsten zehn Jahren an Brustkrebs zu erkranken. Liegt dieser Wert über fünf Prozent, so ergibt sich eine Empfehlung zur intensivierten Früherkennung bis zum 50. Lebensjahr. Danach erfolgt die Überführung in die von den Krankenkassen empfohlene Früherkennung für Brustkrebs.

### Intensivierte Früherkennung

In Abhängigkeit vom genetischen Befund erfolgt eine intensivere regelmäßige Untersuchung der Brüste spätestens ab dem 25. beziehungsweise 30. Lebensjahr bis zum 70. Lebensjahr (LJ). Ziel

ist dabei, Brustkrebs in einem möglichst frühen Stadium nachzuweisen, damit hohe Chancen auf eine Heilung bestehen.

Für Frauen mit einer potentiell krankheitsverursachenden Veränderung in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* oder *TP53* sind folgende Untersuchungen für die Brust vorgesehen (25. bis 70. LJ):

- Ultraschalluntersuchung (Sonographie) alle sechs Monate
- Kernspintomographie (MRT) einmal im Jahr beziehungsweise Mammographie (Röntgenuntersuchung) ab dem 40. Lebensjahr alle ein bis zwei Jahre
- regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust
- Tastuntersuchung durch den Frauenarzt/ Frauenärztin alle sechs Monate

Für Frauen ohne Nachweis einer genetischen Veränderung aber mit einem rechnerisch erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs in den nächsten zehn Jahren von über fünf Prozent erfolgen die intensivierten Früherkennungsuntersuchungen für die Brust ab dem 30. bis zum 50. Lebensjahr nur einmal jährlich, da die

Erkrankungsrisiken deutlich niedriger sind als bei Trägerinnen einer potentiell krankheitsverursachenden, genetischen Veränderung.

Die radiologischen Untersuchungen sollten in einem der Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) erfolgen, da dort die Kostenerstattung vertraglich vereinbart ist und eine unkomplizierte Abrechnung mit den Krankenkassen erfolgen kann.

Sollten Vorbefunde vorliegen, ist es wichtig, diese zu den Untersuchungen mitzubringen, da durch den Vergleich mit Voraufnahmen aktuelle Befunde oft besser interpretiert werden können und eventuell weitere Maßnahmen, zum Beispiel Biopsien, vermieden werden können.

### Prophylaktische Behandlungsmöglichkeiten

Im Unterschied zu einer Früherkennungsuntersuchung, also einer „frühen“ Auffindung von sich entwickelnden Tumoren, hat eine prophylaktische Behandlung zum Ziel, das Auftreten einer Erkrankung zu verhindern oder zumindest das Risiko für eine Erkrankung deutlich zu reduzieren.

Die zur Verfügung stehenden prophylaktischen Behandlungsmöglichkeiten bei hohen Erkrankungsrisiken sind die vorsorgliche chirurgische Entfernung des entsprechenden Gewebes (Brust beziehungsweise Eierstöcke und Eileiter).

#### Prophylaktische Operation der Brust

Wenn eine funktionsrelevante und damit potentiell krankheitsverursachende Veränderung in den Hochrisikogenen *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* und *TP53* nachgewiesen wurde und damit die ent-

sprechend hohen Risiken für eine Brustkrebserkrankung von circa 50 bis 70 Prozent (70 von 100 Frauen) vorliegen, sind prophylaktisch-operative Maßnahmen als eine Alternative zu den Früherkennungsuntersuchungen zu erwägen (1).

Eine sehr wirksame Methode für eine bisher gesunde Frau mit genetisch bedingt hohem Erkrankungsrisiko, das Risiko für eine Brustkrebserkrankung zu senken, ist die risikoreduzierende beidseitige Entfernung des Brustdrüsengewebes (prophylaktische risikoreduzierende bilaterale Mastektomie). Mit diesem Verfahren lässt sich das Risiko, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken auf vier bis fünf Prozent (circa fünf von 100 Frauen) reduzieren (2). Damit ist das Erkrankungsrisiko nach dem Eingriff niedriger, als das von Frauen aus der Allgemeinbevölkerung ohne genetische Veranlagung, von denen etwa 12 Prozent im Laufe ihres Lebens (circa 13 von 100 Frauen) an Brustkrebs erkranken (3).

Es gibt grundsätzlich drei Formen der operativen Brustentfernung:

- ausschließliche Entfernung des Brustdrüsengewebes unter der Haut, Brustwarzen- und Hautmantel bleiben erhalten (subkutane, Mamillen-sparende Mastektomie)
- Entfernung von Brustdrüsengewebe und Brustwarze, übriger Hautmantel bleibt erhalten (subkutane Mastektomie)
- komplette Entfernung von Brustdrüsengewebe und Brusthaut inklusive Brustwarze („Ablatio“)

Welches Verfahren angewendet wird, muss individuell unter Berücksichtigung der persönlichen Wünsche der Ratsuchenden und nach Abwägung der Risiken und Möglichkeiten in einem Beratungsgespräch ermittelt werden. Bei allen

Formen ist grundsätzlich ein Wiederaufbau der Brust möglich, der in der gleichen Operation („einzeitig“) oder auch zu einem späteren Zeitpunkt („zweizeitig“) erfolgen kann. Bei dem Wiederaufbau der Brust sind grundsätzlich zwei Wege möglich: Die Verwendung von Eigengewebe oder das Einsetzen von Silikonimplantaten.

Welches Verfahren infrage kommt, wird mit dem Operateur ausführlich besprochen, dabei müssen die Vorstellungen der Frau auf Machbarkeit geprüft werden. Es spielen Voroperationen, körperliche Aktivität, Gewebeverhältnisse und die Möglichkeiten zur Gewebeentnahme aus anderen Körperregionen eine große Rolle. Für die Rat-suchende kann hier über Selbsthilfegruppen (zum Beispiel BRCA-Netzwerk) der Kontakt zu Frauen hilfreich sein, die sich bereits einem ähnlichen Eingriff unterzogen haben.

### **Prophylaktische Operation der Eierstöcke und Eileiter**

Nach derzeitigem Forschungsstand gibt es zur Früherkennung von Eierstock- beziehungsweise Eileiterkrebs keine wirksame Untersuchungsmethode (3). Dadurch wird diese Erkrankung zumeist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, was die Heilungsaussichten deutlich vermindert.

Aktuell kann also nur die risikoreduzierende operative Entfernung beider Eierstöcke und beider Eileiter (risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Ovarektomie) angeboten werden, um das Erkrankungsrisiko zu senken (5).

Mit diesem Eingriff lässt sich das Erkrankungsrisiko von maximal 40 bis 50 Prozent (dies bei Trägerinnen einer funktionsrelevanten und damit potentiell krankheitsverursachenden Veränderung im BRCA1-Gen) auf circa zwei bis fünf Pro-

zent senken. Das Krebsrisiko sinkt nicht auf null, da vereinzelte Zellen aus Eierstockgewebe im Bauchfell verbleiben können und von dort ausgehend ein eierstockähnlicher Krebs am Bauchfell entstehen kann. Es ist aber nachgewiesen, dass die vorsorgliche Entfernung beider Eileiter und Eierstöcke das Risiko an Eierstockkrebs zu versterben, deutlich senkt und Frauen, die diesen Eingriff vornehmen lassen, im Durchschnitt länger leben. (5)

Der Eingriff erfolgt üblicherweise in „Vollnarkose“ als minimal-invasive Bauchspiegelung (Laparoskopie/sogenannte „Schlüssellochchirurgie“). Wenn keine Komplikationen auftreten, ist eine ambulante Durchführung möglich. Das geborgene Gewebe wird von Pathologen sorgfältig feingeweblich untersucht. Diese prophylaktische Operation wird in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden genetischen Veränderung und den damit verbundenen Erkrankungsrisiken nach abgeschlossener Familienplanung um das 40. Lebensjahr beziehungsweise fünf Jahre vor dem jüngsten Eierstockkrebs-Erkrankungsfall in der Familie empfohlen.

Durch den Wegfall der in den Eierstöcken produzierten Hormone treten bei den meisten Frauen, die zum Zeitpunkt des Eingriffs jünger als 50 Jahre und damit meistens noch nicht in der Menopause sind, entsprechende Wechseljahresbeschwerden wie zum Beispiel Hitzewallungen auf. Deshalb wird gesunden Frauen nach diesem Eingriff bis zum 50. Lebensjahr zu einer niedrig dosierten Hormonersatztherapie geraten. Dies auch um weitere Risiken wie zum Beispiel das Auftreten einer Osteoporose zu minimieren (6,7). Die aktuelle Hormonersatztherapie empfiehlt eine über die Haut erfolgende Aufnahme des Östrogens (transdermal) in Form von Gel, Pflaster oder Spray. Wenn die Gebärmutter

noch vorhanden ist, wird eine Kombination mit einem Gestagen empfohlen, um das Wachstum der Gebärmutter Schleimhaut zu regulieren. Eine Hormonersatztherapie trägt nachgewiesenermaßen zu einer besseren Lebensqualität der operierten Frauen bei. (8,9)

### Neue Konzepte

Um gesunden Frauen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs operative Eingriffe zu ersparen, stellt sich die Frage nach neuen Möglichkeiten zur zum Beispiel medikamentösen Prävention einer Brustkrebserkrankung oder einer Korrektur der genetischen Veranlagung. Eine Gentherapie ist für die im Rahmen der Abklärung einer familiären Brust- und Eierstockkrebsbelastung untersuchten Gene bisher nicht in Sicht. Der Aufwand zur Herstellung des Therapeutikums und der Nutzen beziehungsweise die Risiken einer solchen Therapie stehen bisher in keinem sinnvollen Verhältnis, da die Erkrankungsrisiken mit den entsprechenden Maßnahmen so gut beherrschbar sind, dass eine normale Lebenserwartung bei hoher Lebensqualität zu erreichen ist. Dies steht im Unterschied zu den genetisch bedingten Erkrankungen, die bereits im Kindes- oder Jugendalter zu schweren Einschränkungen oder gar zum Tod führen können, wie zum Beispiel bestimmte Formen der Muskeldystrophie. Dies ist jedoch eine Momentaufnahme, die sich künftig ändern kann.

Derzeit werden in Studien eher medikamentöse risikoreduzierende Ansätze auf ihren Nutzen hin überprüft. Da bei der Prävention bei Gesunden der Nichtschadensgrundsatz klar im Vordergrund steht, sind die Nebenwirkungen besonders zu berücksichtigen. Somit sind aktuell in Deutschland noch keine Medikamente für

die Prävention einer Brustkrebserkrankung bei gesunden Frauen zugelassen. Es gibt jedoch vielversprechende Daten zur Wirkung des Lebensstils auf die Erkrankungsrisiken aus der LIBRE-Studie (Lebensstil-Intervention bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs und Nachweis einer Mutation in den beiden BRCA-Genen). Diese Studie untersucht den Einfluss von Ernährungsweise und körperlicher Aktivität auf die:

- Verbesserung der Lebensqualität, Stressbewältigung und des Lebensoptimismus
- Positive Veränderung der Einstellung zu Sport und gesunder Ernährung
- Senkung der Brustkrebsinzidenz und Mortalität.

Sollte Interesse an einer Teilnahme bestehen, sind Informationen über das BRCA-Netzwerk, die Webseite des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs und unter [→ www.librestudie.de](http://www.librestudie.de) zu finden. •

### Autorinnen

**Prof. Dr. Marion Kiechle**, Klinikdirektorin  
**Dr. Katharina Pfeifer**

Universitätsklinikum Rechts der Isar der  
Technischen Universität München (TUM)  
Ismaningerstrasse 22, 81675 München

**E-Mail:** marion.kiechle@tum.de  
katharina.pfeifer@mri.tum.de

# Intensivierte Früherkennung

Frauen mit einem hohen Brustkrebserkrankungsrisiko wird in den Zentren des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs eine intensivierte Brustkrebsfrüherkennung angeboten, die durch einen früheren Beginn, kürzere Untersuchungsintervalle und zusätzliche Untersuchungsverfahren gekennzeichnet ist. Im Interview erläutert Prof. Dr. Ulrick Bick dieses spezielle Angebot.



**Prof. Dr.  
Ulrick Bick**

## **Mamma Mia!: Für wen kommt die intensivierte Früherkennung infrage?**

**Prof. Dr. Ulrick Bick:** Für die große Mehrheit von Frauen in Deutschland ist die reguläre Brustkrebsfrüherkennung, wie in der Brustkrebsfrüherkennungsrichtlinie definiert, völlig ausreichend. Hierzu gehören eine regelmäßige jährliche klinische Untersuchung der Brust durch eine Ärztin oder einen Arzt ab dem 30. Lebensjahr und eine Mammographie alle zwei Jahre im Alter von derzeit 50 bis 75 Jahren. Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung erkranken Frauen mit einer familiären Risikokonstellation (und insbesondere bei Mutationen in einem der bekannten Brustkrebsrisikogene) dagegen deutlich häufiger und insbesondere auch in einem jüngeren Lebensalter an Brustkrebs, sodass die allgemeinen Früherkennungsmaßnahmen nicht ausreichend sind. Frauen mit einem hohen Brustkrebserkrankungsrisiko wird daher in den



Zentren des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs eine intensivier- te Brustkrebsfrüherkennung angeboten, die durch einen früheren Beginn (zum Teil bereits vor dem 30. Lebensjahr), kürzere Untersuchungsintervalle (alle sechs bis 12 Monate) und zusätzliche Untersuchungsverfahren (Sonographie, Magnetresonanztomographie) gekennzeichnet ist. Wichtig ist hierbei immer, dass der betriebene Aufwand bei der Früherkennung in einem sinnvollen Verhältnis zu dem Nutzen (in diesem Fall die frühe Entdeckung von Brustkrebs) steht. Würde man die intensivierte Früherkennung auch Frauen in der Allgemeinbevölkerung ohne erhöhtes Brustkrebserkrankungsrisiko anbieten, würde man bei den Untersuchungen nur sehr wenige Brustkrebsfälle entdecken und die Nachteile der intensivierten Früherkennung (zum Beispiel starke Belastung durch die kurzen Untersuchungsintervalle und die Gefahr von falsch-positiven Befunden, also einem sogenannten „falschen Alarm“) würden überwiegen.

**Mamma Mia!: Welche Untersuchungen werden dabei gemacht? Sind diese für alle gleich oder gibt es hier Unterschiede, zum Beispiel auf Grund des Alters oder des Risikoprofils?**

**Prof. Dr. Ulrich Bick:** Bei der intensivierten Früherkennung kommen grundsätzlich die drei bildgebenden Verfahren Magnetresonanztomographie (MRT), Mammographie und Sonographie zum Einsatz. Die MRT der Brust mit Kontrastmittel ist hierbei das aufwendigste aber auch gleichzeitig empfindlichste Verfahren zur Entdeckung von Brustkrebs und wird in der intensivier-

ten Früherkennung, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (zum Beispiel Schwangerschaft, Stillzeit), einmal in Jahr durchgeführt. Der Beginn der intensivierten Früherkennung mit MRT hängt ab von der individuellen Risikokonstellation der betroffenen Frau. Bei Vorliegen von Mutationen in einem der hochpenetranten (besonders gefährlichen) Brustkrebsrisikogene (also zum Beispiel *BRCA1/2*, *PALB2*, *TP53*) wird die intensivierte Früherkennung bereits ab einem Lebensalter von 25 Jahren oder zum Teil sogar noch früher angeboten. Dagegen ist es bei Frauen mit einer familiären Hochrisikosituation, aber ohne Mutation in einem der bekannten Brustkrebsrisikogene in der Regel ausreichend, wenn die intensivierte Früherkennung mit MRT erst ab einem Alter von 35 bis 40 Jahren beginnt. Die Sonographie der Brust als völlig gefahrloses Untersuchungsverfahren kann auch bei sehr jungen Frauen (vor Beginn der regulären Früherkennung mit MRT), im Intervall zwischen den jährlichen MRT-Untersuchungen sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden. Die Mammographie wird in der Früherkennung bei bisher nicht erkrankten Frauen in der Regel erst ab dem 40. Lebensjahr und nur alle ein bis zwei Jahre eingesetzt. Bei Frauen mit einer Mutation im *BRCA2*-Gen kommt der Mammographie eine etwas größere Bedeutung zu, da hier Brustkrebs-Frühformen (DCIS) mit nur mammographisch erkennbarem Mikrokalk häufiger sind. Dagegen wird die Mammographie bei Frauen mit Mutationen in Genen, die das Strahlenrisiko erhöhen (zum Beispiel *TP53*, *ATM*), nur mit Zurückhaltung eingesetzt.

## „Das intensivierte Früherkennungsprogramm ist weltweit einzigartig und bietet eine große Chance.“

### **Mamma Mia!:** Warum sollten Betroffene die intensivierte Früherkennung wahrnehmen?

**Prof. Dr. Ulrich Bick:** Bis auf Verfahren zur primären Prävention von Brustkrebs (also die beidseitige operative Entfernung der Brustdrüse) gibt es für Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko keine echte Alternative zur intensivierten Früherkennung mit MRT. Die für die Allgemeinbevölkerung ausgelegten Früherkennungsprogramme (also zum Beispiel das Mammographie-Screening) geben bei Hochrisikopatientinnen durch den späten Beginn des Programms und die ungenügende Empfindlichkeit der Mammographie bei jungen Frauen mit dichtem Drüsengewebe keinen ausreichenden Schutz vor fortgeschrittenen Brustkrebserkrankungen. Dies ist bei der intensivierten Früherkennung mit MRT anders, hier werden die überwiegende Mehrzahl (mehr als 80 Prozent) der Mammakarzinome in einem frühen (heilbaren) Stadium gefunden. Das intensivierte Früherkennungsprogramm des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs mit Integration von Beratung, Risikokalkulation, genetischer Testung und individuell anpassbarem multimodalem Früherkennungsprogramm ist weltweit in dieser Form einzigartig und bietet eine große Chance für die betroffenen Hochrisikopatientinnen. •

### **Autor**

#### **Prof. Dr. Ulrich Bick**

Leiter Mammadiagnostik  
Klinik für Radiologie  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

**E-Mail:** [ulrich.bick@charite.de](mailto:ulrich.bick@charite.de)



# Vorsorgliche Operation der Brust

**Die prophylaktische, oder besser risikoreduzierende Entfernung des Brustdrüsengewebes (RRBM = risikoreduzierende beidseitige Mastektomie) hat bei gesunden Frauen zum Ziel, das Erkrankungsrisiko an Brustkrebs zu senken. Dabei sollen nach Möglichkeit mindestens 90 bis 95 Prozent des Brustgewebes entfernt werden.**



**Prof. Dr. Christine  
Solbach**

Aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeiten von genetischen Veränderungen, die mit einem erhöhten Brustkrebserkrankungsrisiko verbunden sind, liegen die besten Daten für risikoreduzierende Mastektomien (RRME) für die Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* vor. Bei rund fünf Prozent aller Frauen mit Brustkrebs lassen sich genetische Veränderungen (= Mutation) in den Hochrisikogenen *BRCA1* oder *BRCA2* (*BRCA1/2* = breast cancer gene 1/2 = Brustkrebs-Gen 1/2) nachweisen. Neuere Daten belegen auch für Mutationen des *PALB2*-Gens ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Brustkrebs, unabhängig von der familiären Risikokonstellation.<sup>1</sup>

Für eine Beratung von Frauen, die eine RRBM in Betracht ziehen, sollte das altersabhängige Erkrankungsrisiko innerhalb der nächsten zehn Jahre berücksichtigt werden. Für *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen stehen hierzu Daten aus

„In der Entscheidungsphase für eine risikoreduzierende Operation kann eine psychologische Begleitung sinnvoll und notwendig sein.“

dem Deutschen Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs zur Verfügung.<sup>2</sup> So hat eine 25-jährige *BRCA1*-Mutationsträgerin (MT) eine circa 15-prozentige (9,9 bis 22,6 Prozent) Wahrscheinlichkeit in den nächsten zehn Jahren an Brustkrebs zu erkranken, während dieses Risiko bei einer Frau mit einer *BRCA2*-Mutation bei circa 4,6 Prozent (1,5 bis 13,6 Prozent) liegt. Neben der genetischen Veränderung sollten die familiären Erkrankungen an Brustkrebs berücksichtigt werden, wann der erste Fall in der Familie auftrat, das Alter der Ratsuchenden sowie Begleiterkrankungen und individuelle Lebenssituationen. Frauen mit abgeschlossener Familienplanung, die ihre Kinder gestillt haben, werden mit einer Brustentfernung vielleicht anders umgehen als Frauen, die noch keine Familie haben. Risiken und Nutzen sollten sorgsam abgewogen werden und haben gegebenenfalls Einfluss auf den Zeitpunkt der Operation.

Für Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation liegen Daten vor, die einen Überlebensvorteil zeigen, wenn das Brustgewebe entfernt wird. Die Bewertung erfolgte im Vergleich zu Frauen, die an einem intensivierten Früherkennungsprogramm teilnahmen. Für eine *BRCA2*-Mutation oder andere Gene kann diese Aussage bisher nicht getroffen werden.<sup>3</sup> Risikoreduzierende Mastektomien werden ohne das Vorliegen von genetischen Risikofaktoren nicht empfohlen.<sup>4</sup> Durch Verwendung von Risikokalkulationsprogrammen wie zum Beispiel CanRisk® können neben persönlichen Risikofaktoren die Brustdichte in der Mammografie, familiäre Krebserkrankungen, das genetische Testergebnis und der polygene Risikoscore (PRS) (s. Kapitel 3), das individuelle Risiko an Brustkrebs zu erkranken, noch besser ermittelt werden.<sup>5</sup> Durch Einbeziehen des PRS kann das Risiko für eine Brustkrebserkrankung deutlich modifiziert werden und zum Bei-

spiel bei einer *PALB2*-Mutation zwischen 20 Prozent und 80 Prozent liegen.<sup>6</sup>

In der Entscheidungsphase für eine risikoreduzierende Operation und während und nach der Operation kann eine psychologische Begleitung sinnvoll und notwendig sein. Die Beratungen sollten nicht-direktiv sein und über alle Techniken der Mastektomie (radikal bis mamillensparend) sowie über mögliche Verfahren der Brustrekonstruktion (Implantate, Eigengewebe) aufklären. Nicht jede Frau entscheidet sich für einen Wiederaufbau der Brust. Alternativ zur operativen Risikoreduktion besteht das Angebot der intensivierten Früherkennung. Die Teilnahme an der intensivierten Früherkennung endet mit Entfernung des Drüsengewebes. Nach RRBM wird Frauen einmalig die Durchführung einer MRT der Brust zur Dokumentation des Restgewebes empfohlen. Restgewebe findet sich

vor allem im Bereich des Hautmantels und hinter der Brustwarze. Die Menge an verbliebenem Gewebe korreliert mit der Dicke des Hautmantels, der Erfahrung des Operateurs, mit der Art der Mastektomie [NSM (hautsparende Mastektomie) > SSM (mamillensparende ME) > ME (einfache Mastektomie, bei der Hautmantel und Brustwarze entfernt werden)] und der Indikation (risikoreduzierende ME (RRME) > therapeutische Mastektomie bei einer Brustkrebserkrankung). Welche Bedeutung residuales Brustgewebe für das Erkrankungsrisiko hat, ist unklar und muss weiter untersucht werden. Dennoch sollte so wenig Gewebe wie möglich verbleiben, auch wenn dies zuungunsten des kosmetischen Ergebnisses gehen kann. Die Entscheidung für eine vorsorgliche Entfernung des Brustdrüsengewebes ist komplex und bedarf ausreichender Bedenkzeit und gegebenenfalls mehrfacher Beratungen •

Agenturfoto. Mit Models gestellt.

### Autorin

**Prof. Dr. Christine Solbach**

Stellvertretende Direktorin

Leiterin der Senologie und des Brustzentrums

Universitätsmedizin Frankfurt

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt

**E-Mail:** Solbach@med.uni-frankfurt.de





# Vorsorgliche Operation der Eierstöcke

**Für Eierstockkrebs steht derzeit keine effiziente Form der Früherkennung zur Verfügung. Somit ist die vorsorgliche Entfernung beider Eierstöcke und Eileiter die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Sterberate beim erblichen (hereditären) Eierstockkrebs. Patientinnen mit einer Mutation im BRCA1- und BRCA2-Gen wird die risikoreduzierende Operation deshalb empfohlen.**



**Dr. Annika  
Krückel**



**Dr. Niklas  
Amman**

Die Lebenszeitriskien für Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) unterscheiden sich in Abhängigkeit von den einzelnen Risikogenen deutlich (Tabelle 1). Die Hochrisikogene BRCA1 und BRCA2 sind – wie beim Brustkrebs – mit einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert.<sup>1</sup> Die Lebenszeitriskien für Eierstockkrebs betragen 45 Prozent bei BRCA1-Mutation und 17 Prozent bei BRCA2-Mutation.<sup>2</sup> Bei einer RAD51C-Mutation wird das Risiko, bis zu einem Alter von 80 Jahren an Eierstockkrebs zu erkranken, mit circa fünf bis 20 Prozent (durchschnittlich zehn Prozent) angegeben.<sup>3-5</sup> Für Trägerinnen einer RAD51D-Mutation liegt dieses Risiko bei circa zehn bis 20 Prozent (durchschnittlich 15 Prozent).<sup>6-8</sup> Eierstockkrebs aufgrund einer BRIP1-Mutation tritt vor allem nach dem 50. Lebensjahr auf: So waren von den denjenigen Frauen, die auf der Grundlage einer BRIP1-Mutation an Eierstockkrebs erkrankten, weniger als eine von zehn vor dem 50. Lebensjahr erkrankt, circa drei von zehn zwi-



schen dem 50. und 60. Lebensjahr und mehr als sechs von zehn nach dem 60. Lebensjahr.<sup>9</sup> Neuere Studiendaten zufolge ist das Eierstockkrebsrisiko bei einer *PALB2*-Mutation etwa dreifach erhöht und wird bis zum 80. Lebensjahr auf 5 Prozent geschätzt.<sup>10</sup> Bei einer auffälligen Familiengeschichte für Eierstockkrebs kann das persönliche Risiko jeweils höher ausfallen.<sup>11 12</sup> Bei Mutationen der Gene *ATM*, *BARD1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PTEN* und *TP53* gibt es für Eierstockkrebs keine bekannte relevante Risikoerhöhung.

### Empfehlungen zu prophylaktischen Behandlungsmöglichkeiten

Für den Eierstockkrebs steht derzeit keine effiziente Form der Früherkennung zur Verfügung. In verschiedenen Studien konnte die regelmäßige Durchführung eines transvaginalen Ultraschalls und die Kontrolle des Tumormarkers CA-125 einen Eierstockkrebs nicht so früh erkennen, dass sich daraus ein Vorteil ergab.<sup>13-20</sup> Die vorsorgliche (prophylaktische) Entfernung beider Eierstöcke und Eileiter (bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Adnexektomie) ist derzeit die effektivste Methode zur Senkung des Erkrankungsrisikos und der Sterberate beim erblichen Eierstockkrebs. Patientinnen mit pathogener Mutation im *BRCA1*- und *BRCA2*-Gen wird demnach die risikoreduzierende Operation empfohlen.<sup>21-25</sup> Das Vorgehen hinsichtlich einer risikoreduzierenden bilateralen Adnexektomie bei anderen Hochrisiko- oder moderat penetranten Mutationen ist derzeit nur optional oder nach Einzelfall zu entscheiden. Tabelle 2 (Seite 82) erläutert näher, welche risikoreduzierenden Operationen aktuell vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs abhängig von der pathogenen Genmutation empfohlen werden.<sup>26</sup>

**Tabelle 1: Lebenszeitrisiko Ovarialkarzinom**

Mutation	Lebenszeitrisiko Ovarialkarzinom
<b><i>ATM</i></b>	Nicht erhöht
<b><i>BARD1</i></b>	Nicht erhöht
<b><i>BRCA1</i></b>	45 Prozent
<b><i>BRCA2</i></b>	17 Prozent
<b><i>BRIP1</i></b>	6 Prozent
<b><i>CDH1</i></b>	Nicht bekannt
<b><i>CHEK2</i></b>	Nicht erhöht
<b><i>PALB2</i></b>	5 Prozent
<b><i>PTEN</i></b>	Nicht erhöht
<b><i>RAD51C</i></b>	10 Prozent
<b><i>RAD51D</i></b>	15 Prozent
<b><i>TP53</i></b>	Nicht erhöht

**Tabelle 2: Empfehlungen zur risikoreduzierenden Adnexektomie**

<b>Mutation</b>	<b>Prophylaktische Adnexektomie</b>
<b>ATM</b>	in der Regel nein
<b>BARD1</b>	in der Regel nein
<b>BRCA1</b>	Option
<b>BRCA2</b>	Option
<b>BRIP1</b>	Option
<b>CDH1</b>	in der Regel nein
<b>CHEK2</b>	in der Regel nein
<b>PALB2</b>	Einzelfallentscheidung
<b>PTEN</b>	in der Regel nein
<b>RAD51C</b>	Option
<b>RAD51D</b>	Option
<b>TP53</b>	in der Regel nein

Nach Entfernung der Eierstöcke und der Eileiter kann das Erkrankungsrisiko auf zwei Prozent reduziert werden und nähert sich dem der Allgemeinbevölkerung von circa einem Prozent an.<sup>27</sup> Der optimale Zeitpunkt für den Eingriff unterscheidet sich je nach Risikogen. Neben dem Alter der Patientin sollten noch folgende weitere Entscheidungskriterien berücksichtigt werden: die Familienanamnese, eine möglicherweise bereits vorliegende Krebserkrankung, Vorthérapien, anatomische Besonderheiten, potentielle operative Komplikationen und Folgeerkrankungen, ein möglicherweise bestehender Kinderwunsch sowie Auswirkungen auf Partnerschaft, Sexualität und Psyche. Generell gilt, dass die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter erst nach Abschluss der Familienplanung durchgeführt werden sollte.<sup>28</sup> Bei Anlageträgerinnen einer BRCA1-Mutation wird die risikoreduzierende Adnexektomie zwischen dem 35. bis 40. Lebensjahr, bei BRCA2-Mutation zwischen dem 40. bis 45. Lebensjahr empfohlen.<sup>29-31</sup> Grund hierfür ist, dass das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, bis zum 35. bis 40. (BRCA1) beziehungsweise 40. bis 45. Lebensjahr (BRCA2) noch etwa 0,5 bis zwei Prozent (BRCA1) beziehungsweise 0,5 bis ein Prozent (BRCA2) beträgt, im Laufe des weiteren Lebens jedoch deutlich ansteigt (circa 45 Prozent bei BRCA1- und 17 Prozent bei BRCA2-Mutation).<sup>32-33</sup> Durch die Entfernung von Eileitern und Eierstöcken kann sowohl die Inzidenz von Eierstockkrebs als auch die Gesamtmortalität von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen signifikant verbessert werden.<sup>34-36</sup> Für die BRCA1-Mutation konnte zudem gezeigt werden, dass durch die bilaterale Adnexektomie auch die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, gesenkt wird.<sup>37</sup> Sollten sich Anlageträgerinnen einer BRIP1-, PALB2-, RAD51C- oder RAD51D-Mutation für eine vorsorgliche Entfernung beider Eileiter und Eierstöcke entscheiden, ist die Operation um

das 50. Lebensjahr durchzuführen. Falls in der Familie eine Eierstockkrebserkrankung vor dem 55. Lebensjahr bekannt ist, sollte die risikoreduzierende Adnexektomie circa fünf Jahre vor dieser Erkrankung geplant werden.<sup>38 39</sup>

### Ablauf der prophylaktischen Operation

In der Regel kann die beidseitige Adnexektomie durch eine Bauchspiegelung, das heißt minimal-invasiv, erfolgen. Im Anschluss an eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie ist die histologische Aufarbeitung nach dem SEEFIM-Protokoll empfohlen (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End of Fallopian Tube, standardisierte Kompletteinbettung von Tube und Ovar).<sup>40</sup> Dabei wird das im Rahmen der Operation entnommene Gewebe auf Veränderungen untersucht.<sup>41</sup> In ein bis fünf Prozent der Fälle kann ein seröses tubares intraepitheliales Carcinom (STIC) nachgewiesen werden.<sup>42 43</sup> Dabei handelt es sich um den am häufigsten diagnostizierten malignen Tumor bei Frauen mit risikoreduzierender Salpingo-Oophorektomie.<sup>44</sup>

### Risiken und Nebenwirkungen des Eingriffs

Die Entfernung der Eierstöcke führt zu einem vorzeitigen Eintritt in die Menopause. Zu den typischen Wechseljahresbeschwerden gehören unter anderem vegetative Symptome (zum Beispiel Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardien), psychische Veränderungen (zum Beispiel Depression, Reizbarkeit, Nervosität, Antriebsarmut, Konzentrationsschwäche) und Libidoverlust.<sup>45-47</sup> Potentielle weitere Folgen sind eine Verschlech-

terung der Herz- und Knochengesundheit sowie möglicherweise des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit.<sup>48-51</sup> Durch die Gabe einer Hormonersatztherapie kann die Lebensqualität erhöht und das Risiko für längerfristige Folgeerkrankungen reduziert werden. Bei Frauen ohne eine Brustkrebserkrankung in der Vorgeschichte sollte eine Hormonersatztherapie über einen begrenzten Zeitraum (nach aktuellem Wissensstand bis zum 50. Lebensjahr) durchgeführt werden.<sup>52</sup> Bei erhaltener Gebärmutter ist eine kombinierte Hormonersatztherapie zu wählen. Seit Februar 2024 können zudem Hitzewallungen durch ein nicht-hormonelles Präparat, den Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonist Fezolinetant therapiert werden.<sup>53</sup> Patientinnen mit Mammakarzinom wurden jedoch von der Zulassungsstudie ausgeschlossen. Ein Gebrauch ist in diesem Fall somit nur als „off-label-use“ möglich. Da der Abbau über die Cytochrom-P450-Familie erfolgt, sollten andere Nebenmedikamente kritisch untersucht werden, um Wechselwirkungen zu vermeiden. •

#### Autorin und Autor

**Dr. Annika Krückel**

**Dr. Niklas Amann**

Frauenklinik

Universitätsklinikum Erlangen

Friedrich-Alexander-Universität

Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen

**E-Mail:** Annika.Krueckel@uk-erlangen.de

Niklas.Amann@uk-erlangen.de

# Nach der Untersuchung: Brustkrebs im Frühstadium

## Was bedeutet die Diagnose für mich und meine Familie?

Das Wissen um eine genetische Ursache der Brustkreberkrankung ist für viele Frauen hilfreich und ermöglicht Medizinerinnen sowohl die Anpassung der Therapie als auch der Nachsorgeuntersuchung. So lässt sich ein passgenaues Angebot an therapeutischen und präventiven Maßnahmen erstellen, das der betroffenen Frau ein Gefühl der Sicherheit und der Kontrolle über die Situation geben soll.



Dr. Gesine  
Faigle-Krehl

**Mamma Mia!: Wenn das Ergebnis des Gentests positiv ist – also eine Mutation in der Keimbahn vorliegt – was bedeutet dies konkret für die Betroffenen?**

**Dr. Gesine Faigle-Krehl:** Viele betroffene Frauen suchen eine Erklärung für ihre Krebserkrankung. Liegt eine Genveränderung vor, ist die Diagnose „familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ eindeutig. Man kann der betroffenen Frau damit den Hintergrund und die Entstehung ihrer Krebserkrankungen erklären. Es sind zahlreiche sogenannte Tumorsuppressorgene bekannt, deren Aufgabe es ist, unkontrolliertes Zellwachstum und somit die Krebsentstehung zu verhindern. Krankheitsursächliche Varianten in diesen Genen schränken deren Funktion ein und begünstigen so die Entstehung von Krebs. Manche Frauen empfinden es in der Krankheitsbewältigung sogar als hilfreich, sich sagen zu kön-

nen „Ich habe nichts falsch gemacht, ich bin nicht schuld an meiner Erkrankung: Es liegt einfach an den Genen“. Allerdings bedeutet eine Genveränderung für Erkrankte – abhängig vom betroffenen Gen und vom Erkrankungsalter – ein erhöhtes Risiko für eine Zweiterkrankung. Es besteht gegebenenfalls auch ein Risiko, an anderen Tumoren zu erkranken. Natürlich handelt es sich hierbei um eine rein statistische Risikoeinschätzung, das heißt, man schaut wie viele Personen von 100 im Verlauf (nochmals) erkrankt sind. Eine Vorhersage über das tatsächliche Eintreten einer weiteren Krebserkrankung bei der einzelnen Person ist also nicht möglich. Aber das Wissen um die möglichen Risiken ermöglicht uns die Anpassung und Intensivierung der Nachsorgeuntersuchung der Brust sowie die Einleitung möglicher Früherkennungsmaßnahmen für andere Tumorerkrankungen. Darüber hinaus können risikoreduzierende operative Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Eine molekulargenetische Untersuchung kann also auch schon vor der geplanten Tumoroperation sinnvoll sein, um die operative Therapie im Falle eines Mutationsnachweises individuell anpassen zu können. In bestimmten Fällen ist des Weiteren eine systemische Therapie zur Minderung des Wiederauftretungsrisikos der Erkrankung nach Abschluss der Primärtherapie erforderlich. Auch dann dient das Wissen um eine genetische Veränderung der individuellen Anpassung der Therapie. Insgesamt versuchen wir der erkrankten Frau im Beratungsgespräch ein möglichst

passgenaues Angebot an therapeutischen und präventiven Maßnahmen darzulegen – nicht nur für die aktuelle Erkrankung, sondern auch für die Zeit danach. So soll ihr ein Gefühl der Sicherheit und auch der Kontrolle über die Situation gegeben werden.

### **Mamma Mia!: Welche Möglichkeiten der Behandlung gibt es?**

**Dr. Gesine Faigle-Krehl:** Das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung kann im Sinne einer „personalisierten Medizin“ Einfluss auf die weitere Therapiewahl haben. So können medikamentöse Therapien mit zum Beispiel PARP-Inhibitoren in Abhängigkeit der Tumorbilogie sowie des Nachweises einer krankheitsursächlichen Variante in den Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* das Risiko eines Wiederauftretens der Tumorerkrankung senken. Bei einem Mutationsnachweis in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* kann darüber hinaus eine risikoreduzierende Entfernung des gesamten Brustdrüsengewebes in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Zweiterkrankung der Gegenseite zu senken. Wegen der fehlenden Möglichkeit der Eierstockkrebsfrüherkennung ist für Mutationsträgerinnen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* die risikoreduzierende Entfernung der Eierstöcke und Eileiter die bisher einzige Präventionsmöglichkeit für Eierstockkrebs und wird daher unter Berücksichtigung des Alters und der individuellen Familiengeschichte empfohlen. Für Trägerinnen einer Mutation in anderen moderaten

Risikogenen können diese Optionen der risiko-reduzierenden Maßnahmen in Einzelfällen und nach Berücksichtigung der individuellen Familiengeschichte diskutiert werden. In jedem Fall wird nach einem Mutationsnachweis in den Genen *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* und *TP53* nach Abschluss der Therapie die Teilnahme am intensivierten Brustkrebsfrüherkennungs- beziehungsweise Nachsorgeprogramm (iFNP) ermöglicht. Hier werden neben der Mammographie auch regelmäßige Ultraschall- und kernspintomographische Untersuchungen (MRT) durchgeführt. Intervall und Art der Untersuchungen werden an das individuelle Risiko und das Ergebnis der Genanalyse angepasst.

Welche Maßnahmen für wen und zu welchem Zeitpunkt infrage kommen, diskutieren wir im Rahmen einer interdisziplinären Beratung und gemeinsam mit der Erkrankten nach Abwägen der Vor- und Nachteile. Dabei berücksichtigen wir viele Faktoren, die sich auf das individuelle (Zweit-)Erkrankungsrisiko auswirken. Dazu gehören neben dem Nachweis einer genetischen Veränderung zum Beispiel das Lebensalter, das Erkrankungsalter, Lebensstil und die Familiengeschichte. Im gemeinsamen Gespräch wird die persönliche Präferenz zu den unterschiedlichen Möglichkeiten erörtert. Hierbei kann auch eine psychoonkologische Unterstützung in Anspruch genommen werden, das heißt eine auf Krebserkrankungen konzentrierte psychologische Behandlung. Diese wird oft als äußerst hilfreich bei der Entscheidungsfindung empfunden.

„Eine psychoonkologische Unterstützung wird oft als äußerst hilfreich bei der Entscheidungsfindung empfunden.“

### **Mamma Mia!: Wie verhält es sich mit dem Risiko, an weiteren Krebsarten zu erkranken?**

**Dr. Gesine Faigle-Krehl:** Die uns bekannten Genveränderungen im Bereich des familiären Brust- und Eierstockkrebses können auch mit einem erhöhten Risiko für weitere Tumorerkrankungen wie zum Beispiel Schilddrüsen-, Bauchspeicheldrüsen- oder Magenkrebs einhergehen. Diese sind für die bereits genannten Gene spezifisch und werden in den Früherkennungsempfehlungen berücksichtigt.

Teils sind Früherkennungsmaßnahmen in manchen Organen jedoch nur begrenzt möglich oder uns liegen noch nur unzureichende Daten bezüglich assoziierter Tumorerkrankungen vor, sodass eine regelmäßige Neubewertung der bekannten Genveränderung auf die aktuellsten Früherkennungsempfehlungen und -möglichkeiten sinnvoll ist. Ansprechpartner sind hier der betreuende (Haus-)Arzt oder der Humangenetiker. Aber auch die Teilnahme an Wissen-generierenden Registerstudien, wie es im Falle von familiärem Brust- und Eierstockkrebs möglich ist, kann der Eingrenzung und Aktualisierung erforderlicher Früherkennungsmaßnahmen dienen.

### **Mamma Mia!: Sollten sich die Angehörigen testen lassen? Wer kommt hier für einen Test infrage?**

**Dr. Gesine Faigle-Krehl:** Bei der familiären Form des Brust- und Eierstockkrebses kann die genetische Veranlagung – geschlechtsunabhängig – von einer Generation an die nächste vererbt werden. Es handelt sich um einen sogenannten

autosomal-dominanten Erbgang. Zur Erklärung: Fast alle Zellen des menschlichen Körpers enthalten 46 Chromosomen [Anm.: Träger der Gene beziehungsweise der Erbanlagen], die in 23 Paaren angeordnet sind. Diese lassen sich in ein Geschlechtschromosomenpaar, also XX oder XY, und in 22 Autosomenpaare unterscheiden. Von diesen Paaren stammt immer ein Exemplar von der Mutter und das andere Exemplar vom Vater. Die sogenannten Tumorsuppressorgene, zu denen auch die bereits erwähnten Gene bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs gehören, liegen auf den Autosomen und sind in jeder Zelle dementsprechend in zweifacher Kopie vorzufinden. Das heißt, dass sowohl männliche als auch weibliche Mutationsträger nicht nur das veränderte Gen, sondern auch ein unverändertes Gen vom anderen Elternteil tragen. Nach dem Zufallsprinzip wird dann entweder die veränderte oder die unveränderte Erbanlage an ihre Kinder weitergegeben. Somit hat jedes Kind – auch hier geschlechtsunabhängig – eine statistische Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent, die veränderte Anlage zu erben.

Zur Klärung einer familiären Krebsbelastung beurteilen wir, aufgrund des geschlechtsunabhängigen Vererbungsmechanismus, die väterliche und mütterliche Familienlinie grundsätzlich getrennt. Zur Feststellung der Vererbungslinie bieten wir im Zweifelsfall den Eltern der erkrankten Mutationsträgerin im Rahmen einer humangenetischen Beratung eine molekulargenetische Diagnostik an. Darüber hinaus besteht für Geschwister und wie bereits erwähnt für die

leiblichen Kinder eine statistische Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent, die veränderte Anlage ebenfalls geerbt zu haben. Diese haben die Möglichkeit, sich nach Erreichen des 18. Lebensjahres und nach genetischer Beratung prädiktiv (vorhersagend) auf die familiäre Genmutation untersuchen zu lassen.

Allerdings gilt für alle uns bisher bekannten Genmutationen im Bereich des familiären Brust- und Eierstockkrebses, dass Familienmitglieder Träger einer krankheitsverursachenden Mutation sein können, ohne selbst zu erkranken. Dies wird als „verminderte Penetranz“ bezeichnet. Auch gesunde Anlageträger benötigen nichtsdestotrotz umfangreichere Maßnahmen der Krebsfrüherkennung und individuelle risikoadaptierte Beratungen.

Die molekulargenetische Untersuchung setzt die informierte Entscheidung des Untersuchten voraus. Eine nicht-direktive humangenetische, gynäkologische und gegebenenfalls psychoonkologische Beratung sind vor Durchführung der Untersuchung vorgegeben. Denn die Entscheidung zur prädiktiven Diagnostik sollte auf Basis von persönlichen Werten und Lebenseinstellungen getroffen werden sowie unter Berücksichtigung der individuellen psychosozialen Situation. Sie bedarf einer besonders ausführlichen Aufklärung über Erkrankungsrisiken, Möglichkeiten und Nebenwirkungen risiko-reduzierender Maßnahmen, sowie Vorsorge- und Früherkennungsmöglichkeiten, aber eben auch ihrer Grenzen.

Gerade für Frauen mit prospektivem Kinderwunsch ist eine besonders sensible Beratung vor der prädiktiven Testung erforderlich, denn das Ergebnis kann diesen in hohem Maße beeinflussen. Das Vorliegen einer Genveränderung kann bei der Frau existentiell wichtige Fragen auslö-

sen: Der Entscheid für oder gegen ein Kind aus Sorge vor einer Vererbung einer krankheitsursächlichen Genmutation. Oder im Falle von risiko-reduzierenden operativen Maßnahmen im Bereich der Eierstöcke und/oder Brüste zum Beispiel die Erforderlichkeit des Vorziehens des geplanten Zeitpunkts einer Schwangerschaft, der Reduzierung der geplanten Anzahl der Kinder, der Verzicht auf Stillen des Kindes. Diese Entscheidungen können auch die psychosoziale und berufliche Situation beeinflussen und sollten ebenfalls Teil der Entscheidungsfindung vor einer molekulargenetischen Untersuchung sein.

Eine prädiktive Testung in der Kindheit ist – außer in wenigen Ausnahmefällen – nicht möglich. Es besteht auch für Minderjährige ein „Recht auf Nichtwissen“. Die künftige Entscheidungsmündigkeit des Kindes darf nicht verletzt werden, insbesondere, weil vor dem Erreichen der Volljährigkeit keine therapeutischen oder präventiven Konsequenzen zu erwarten sind. •

## Kontakt

### Dr. Gesine Faigle-Krehl

Stellv. Leitung FBREK-Zentrum  
Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Freiburg  
Breisacher Str. 33, 79106 Freiburg

**E-Mail:** gesine.faigle-krehl@  
uniklinik-freiburg.de



## 5. Nach der Untersuchung: Brustkrebs im Frühstadium



# Intensivierte Nachsorge und Früherkennung (iFNP)

**Nach einer brusterhaltenden Operation und Bestrahlung der Brust wird bei erblich bedingtem Brustkrebs eine intensivierte bildgebende Nachsorge an einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs empfohlen.**



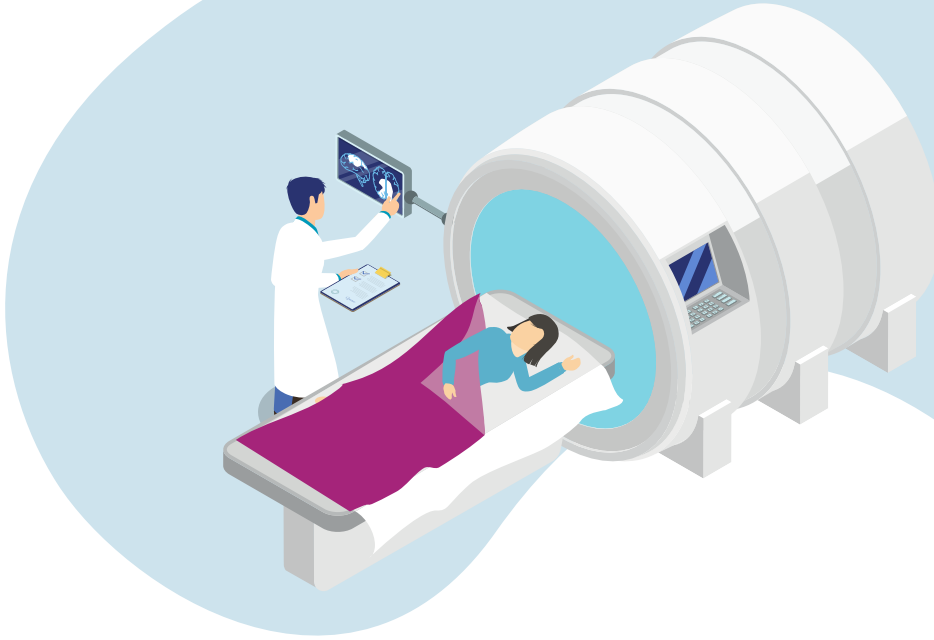
**PD Dr.  
Tanja Schläiß**

Diese erfolgt entsprechend der Risikogruppe. Risikogruppe 1 umfasst Frauen mit einer Mutation in *BRCA1/2*, *PALB2* oder *TP53*. Diese erhalten in der Regel einmal jährlich eine MRT-Untersuchung, eine Mammographie und gegebenenfalls Sonographie. Eine Sonographie der Brust und Lymphabflusswege sollte zudem im Intervall von sechs Monaten nach dem MRT erfolgen.

Risikogruppe 2 umfasst Frauen mit moderaten Risikogenen (zum Beispiel *CHEK2*, *BRIP* etc.). Hier sind in der Regel jährliche Untersuchungen mit Mamma-MRT, Mammographie und Sonographie vorgesehen.

Risikogruppe 3 umfasst Betroffene ohne Mutationsnachweis mit erhöhtem rechnerischen Risiko. Auch diese erhalten jährlich eine MRT-Untersuchung, eine Mammographie und eine Sonographie.

## 5. Nach der Untersuchung: Brustkrebs im Frühstadium



Je nach Befund und Darstellbarkeit können die Intervalle auch variieren. Dies wird das behandelnde Team mit Ihnen individuell besprechen.

Die intensivierte Nachsorge geht in den Gruppen 1 und 2 bis zum circa 70. Lebensjahr. Dann wird anhand verschiedener Faktoren beraten, ob eine Fortführung notwendig ist. Patientinnen der Gruppe 3 werden in der Regel bis zum 50. Lebensjahr im iNFP gesehen. Danach erfolgt der Übergang in die Regelversorgung. Im Fall einer beidseitigen Brustdrüsenentfernung sollte circa sechs bis 12 Monate nach Abschluss der Therapie eine Mamma-MRT erfolgen, um den Restdrüsenkörper zu beurteilen. Falls hier kein relevanter Rest mehr vorhanden ist, muss auch keine intensive Nachsorge durchgeführt werden. Es können jährliche Sonographien und gegebenenfalls Mammographien erfolgen. Eine enge Rückmeldung an das behandelnde FBREK Zentrum ist

aber im weiteren Verlauf überaus sinnvoll. Falls nach der Operation noch Restgewebe vorliegt, kann eine erneute operative Versorgung mit Entfernung oder eine Fortführung der intensivierten Nachsorge mit operativer Entfernung im Verlauf im Falle einer Revision bei Kapselfibrose/Implantatwechsel diskutiert werden. •

### Autorin

#### **PD Dr. Tanja Schläiß**

Leiterin des Brustkrebs- und Brustzentrums  
Frauenklinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

# Die gesunde Brust bei einseitiger Brustkrebserkrankung: Erkrankungsrisiko und prophylaktische Operation

**Die prophylaktische, oder besser risikoreduzierende Entfernung des Brustdrüsengewebes der gesunden Brust (RRCM = risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie) hat bei der einseitig an Brustkrebs erkrankten Frau zum Ziel, das Erkrankungsrisiko der gesunden Brust zu senken.**



**Prof. Dr.  
Christine Solbach**

Auch hier liegen die besten Daten für die Hochrisikogene BRCA1 und BRCA2 vor. Die risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM) reduziert das Risiko der gesunden Brust, an Brustkrebs zu erkranken (Inzidenz) und die Mortalität (Zahl der Todesfälle).<sup>1 2</sup>

Daten des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs haben prospektive Inzidenzraten und kumulative Risiken für den kontralateralen Brustkrebs in Abhängigkeit von Mutationsstatus und Zeit nach der ersten Brustkrebsdiagnose erhoben.<sup>3</sup>

Das kumulative Risiko, zehn Jahre nach der ersten Brustkrebserkrankung an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, variiert erheblich und liegt bei einer BRCA1-Mutations-trägerin (MT) bei 25,1 Prozent (95 Prozent CI 19,6 bis 31,9 Prozent) und BRCA2-MT bei 6,6 Prozent (95 Prozent CI 3,4 bis 12,5 Prozent). Im Ver-

gleich dazu wird das Risiko für Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutationsnachweis mit 3,6 Prozent (95 Prozent CI 2,2 bis 5,7 Prozent) angegeben. Für eine Beratung in dieser speziellen Situation sollte das Alter der erkrankten Frau, das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose des Brustkrebses und das Gen berücksichtigt werden. Das höchste Risiko, an einem kontralateralen Brustkrebs zu erkranken, haben junge Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation. Mithilfe des Risikokalkulationsprogramms CanRisk® kann das kontralaterale Erkrankungsrisiko einer Patientin individuell errechnet werden und sollte Bestandteil einer jeden Beratung sein.<sup>4</sup> Bei jeder Brustkrebspatientin besteht ein unterschiedlich hohes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv und eine Fernmetastasierung, was unter dem Begriff „konkurrierende Risiken“ zusammengefasst wird. Auch diese Risiken sollten individuell betrachtet und mit in die Entscheidung für eine kontralaterale Mastektomie einbezogen werden. So wird sich eine junge Frau mit Brustkrebs und einer *BRCA2*-Mutation, die keine Chemotherapie erhalten hat und bei der ein Kinderwunsch besteht, vielleicht die Option des Stillens mit der gesunden Brust erhalten wollen, da Stillen in der Regel mit der erkrankten Brust nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung nicht mehr möglich ist. Auch für Mutationen in anderen Genen (*CHEK2* oder *PALB2*) können bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren begründbare Einzelfallentscheidung für die RRCM bestehen.

Eine Besonderheit stellen Mutationen im *TP53*-Gen dar. Hier besteht für die erkrankte Brust eher die Indikation zu einer vollständigen Entfernung, um gegebenenfalls eine Bestrahlung vermeiden zu können, da bei diesen Patientinnen eine erhöhte Strahlensensitivität vorliegt. Da das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken hoch ist und bei einem Li-Fraumeni-Syndrom bei

circa 55 Prozent liegt, entscheiden sich Frauen häufiger auch für die Entfernung der gesunden kontralateralen Brust.

Frauen, die aufgrund ihrer Brustkrebserkrankung mit einer antihormonellen Therapie behandelt werden, sollten wissen, dass diese ebenfalls das Risiko an Brustkrebs in der gesunden Brust zu erkranken, reduziert. Für Frauen, die sich gegen eine RRCM entscheiden, steht neben der tumorspezifischen Nachsorge, die Teilnahme an der intensivierten Nachsorge entsprechend der jeweiligen Mutation und des damit verbundenen unterschiedlichen Erkrankungsrisikos, zur Verfügung. •

### Autorin

**Prof. Dr. Christine Solbach**

Stellvertretende Direktorin

Leiterin der Senologie und des Brustzentrums

Universitätsmedizin Frankfurt

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt

**E-Mail:** Solbach@med.uni-frankfurt.de

# Prophylaktische Operation der Eierstöcke und Eileiter



PD Dr.  
Tanja Schläiß

Die prophylaktische Eierstockentfernung wird in der Regel per Bauchspiegelung (Laparoskopie) durchgeführt. Dabei werden neben einem Einstich für die Kamera am Bauchnabel noch mindestens zwei weitere kleine Einstiche im Unterbauch zum Einführen von Werkzeugen benötigt. Dann können die Eierstöcke auf beiden Seiten nahe an der Gebärmutter abgesetzt und gegebenenfalls noch Proben vom Bauchfell im kleinen Becken entnommen werden. Es handelt sich hierbei um einen kleinen Eingriff mit einem geringen Risikoprofil und einem kurzen Klinikaufenthalt für Sie als Patientin. Bei zusätzlichen Befunden oder Symptomen (Uterussenkung, Blutungsstörungen bei Uterus myomatosus, ausgedehnten Voroperationen) kann der Eingriff gegebenenfalls auch um andere Operationsschritte erweitert werden.

Die Entfernung der Eierstöcke wird für Brustkrebspatientinnen mit folgenden Mutationen unter Berücksichtigung eines Kinderwunsches und dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie empfohlen:

- **BRCA1:** circa 35 bis 40 Jahre
- **BRCA2:** circa 40 bis 45 Jahre
- **RAD51C/D, BRIP1, PALB2:** ab dem 50. Lebensjahr (RAD51C/D) ansonsten in begründeten Ausnahmefällen.
- Ein weiteres Kriterium wäre eine Brustkrebspatientin mit einer Angehörigen mit Eierstock-/Eileiter-/Bauchfellkarzinom.

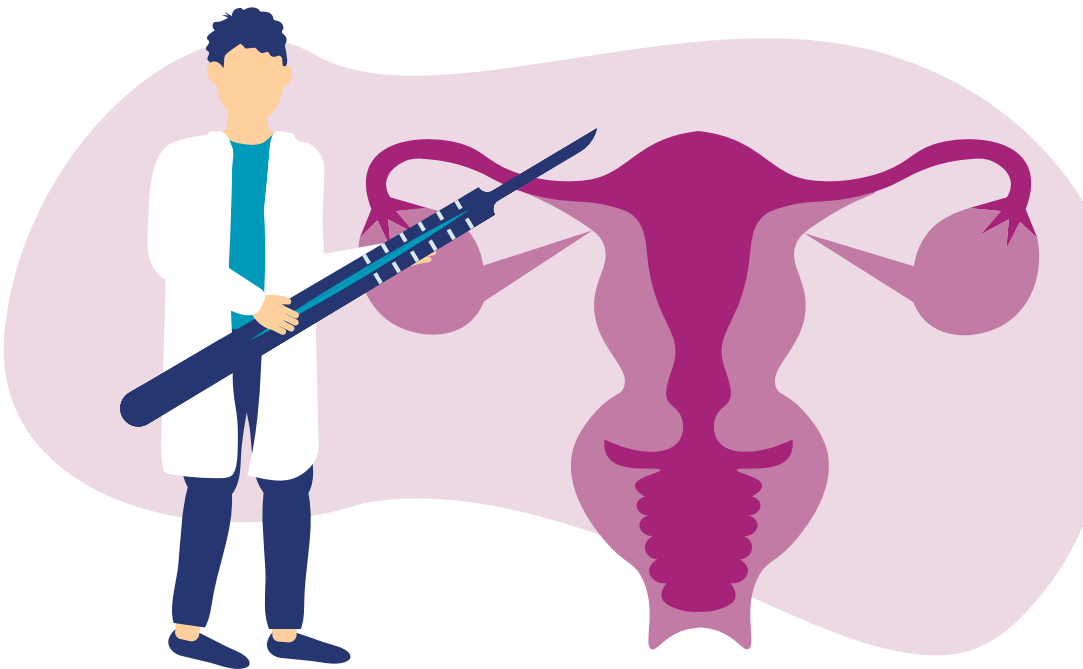
## 5. Nach der Untersuchung: Brustkrebs im Frühstadium

Im Anschluss ist je nach Alter mit einem frühen Eintritt in die Wechseljahre zu rechnen. Daher sind Knochendichtemessungen und weitere Therapien zur Vermeidung einer Osteoporose (Knochenschwund) notwendig. Allerdings sollte bei bereits an Brustkrebs erkrankten Frauen keine Hormonersatztherapie erfolgen. Weitere Folgebeschwerden können eine Trockenheit der Schleimhäute, Hitzewallungen, Schlafstörungen und eine psychische Belastung umfassen. •

### Autorin

#### **PD Dr. Tanja Schläiß**

Leiterin des Brustkrebs- und Brustzentrums  
Frauenklinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg



# Therapieoptionen bei familiärem Brustkrebs

**Bei Brustkrebs-Patientinnen, bei denen eine genetische Mutation nachgewiesen wurde, gibt es mit den sogenannten PARP-Inhibitoren spezielle therapeutische Optionen.**



**Dr. Mirjam  
Schönfeld**



**Dr. Kristina  
Mohr**

**PD Dr.  
Anna Hester**



**Prof. Dr.  
Nadia Harbeck**

PARP-Inhibitoren sind Medikamente, die gegen bestimmte Proteine im Körper wirken. Diese Proteine werden als PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase) bezeichnet und spielen eine wichtige Rolle bei der Reparatur von Schäden an unserer DNA, dem genetischen Material in unseren Zellen. Wenn unsere Zellen beschädigt sind, beispielsweise durch Umweltgifte oder Strahlung, können PARP-Proteine dabei helfen, diese Schäden zu reparieren.

Solche Schäden können in allen Zellen auftreten, sind aber insbesondere in Tumorzellen, die sich schnell und häufig teilen, relevant. Die Reparatur von DNA-Schäden ist für Tumorzellen wichtig, um zu überleben. Neben dem PARP-System gibt es aber noch weitere Reparatursysteme für DNA-Schäden. Hierzu zählt das System der „homologen Rekombination“. In dem System der „homologen Rekombination“ spielen die BRCA-Proteine eine wichtige Rolle. Bei Vorliegen einer BRCA-Mutation sind die BRCA-Proteine in der Tumorzelle nicht oder nicht funktionsfähig vorhanden und das Reparatursystem dadurch gestört. In solchen Fällen ist das alternative Reparatursystem über PARP besonders wichtig.



## 5. Nach der Untersuchung: Brustkrebs im Frühstadium

Indem PARP-Inhibitoren eingesetzt werden, blockieren sie dieses alternative Reparatursystem der Zelle und machen die Krebszellen anfälliger für Schäden. Das bedeutet, dass diese Medikamente das Wachstum von Krebszellen verlangsamen oder sogar stoppen können.

Dabei spielen vor allem Mutationen in den am häufigsten veränderten Genen *BRCA1* und *BRCA2* eine Rolle. In letzter Zeit wurden jedoch ebenfalls Daten zu Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei Frauen mit Mutationen in nicht-*BRCA*-Genen, wie zum Beispiel *PALB2* veröffentlicht.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass PARP-Inhibitoren positive Auswirkungen auf den Erkrankungsverlauf bei Patientinnen mit frühem und metastasiertem Brustkrebs haben können.

Beim frühen Brustkrebs hat die „OlympiA“-Studie beeindruckende Ergebnisse erzielt. Diese Studie zeigte, dass durch die Hinzunahme des PARP-Inhibitors Olaparib in die adjuvante Therapie (das heißt, die vorbeugende medikamentöse Therapie nach Operation und gegebenenfalls Strahlentherapie) bei Patientinnen mit

*BRCA*-mutiertem, *HER2*-negativem Brustkrebs nach drei Jahren fast neun Prozent weniger Patientinnen einen Rückfall erlitten hatten als unter Placebo. Das Gesamtüberleben wurde durch den zusätzlichen Einsatz von Olaparib ebenfalls positiv beeinflusst (1, 2). Olaparib wurde in dieser Studie bei Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko eingesetzt. Der Onkologe kann prüfen, ob der Einsatz von Olaparib in der individuellen Therapiesituation infrage kommt. In diesem Fall stellt Olaparib eine zugelassene Therapieergänzung dar und wird auch von der AGO Kommission Mamma für diesen Einsatz empfohlen (3).

Beim metastasierten Brustkrebs gibt es bei *HER2*-negativem Brustkrebs mit *BRCA*-Mutation zwei zugelassene PARP-Inhibitoren, die Medikamente Olaparib und Talazoparib. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der Studien „OlympiAD“ und „EMBRACA“. In der „OlympiAD“-Studie wurde gezeigt, dass Olaparib das progressionsfreie Überleben (PFS) bei metastasiertem Brustkrebs mit *BRCA*-Mutationen im Vergleich zu herkömmlicher Chemotherapie signifikant verbesserte (4). Ähnliche Ergebnisse wurden in der „EMBRACA“-Studie gezeigt, in der Talazopa-

**„Verschiedene Studien haben gezeigt, dass PARP-Inhibitoren positive Auswirkungen auf den Erkrankungsverlauf bei Patientinnen mit Brustkrebs haben können.“**

rib das PFS bei metastasiertem Brustkrebs mit BRCA-Mutationen im Vergleich zur Chemotherapie ebenfalls deutlich verlängerte (5). Diese Ergebnisse zeigen, dass PARP-Inhibitoren einen signifikanten klinischen Nutzen bei der Behandlung von metastasiertem Brustkrebs haben, indem sie das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen. Beide Medikamente, Olaparib und Talazoparib, sind für die Behandlung des metastasierten, HER2-negativen Brustkrebs mit BRCA-Mutation zugelassen und werden von den Fachgesellschaften empfohlen. (3)

Es ist wichtig zu betonen, dass PARP-Inhibitoren wie alle Medikamente auch Nebenwirkungen haben können. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Übelkeit, Anämie und gastrointestinale Probleme. Es ist daher entscheidend, dass Patientinnen mit ihren Ärzten über die potenziellen Risiken und Vorteile der Behandlung sprechen. Generell sind PARP-Inhibitoren jedoch deutlich besser verträglich als Chemotherapien. In den Zulassungsstudien berichteten die Patientinnen, die PARP-Inhibitoren erhielten, von einer besseren Lebensqualität als die Patientinnen, die die Chemotherapie erhielten. (6)

Die Zulassung der PARP-Inhibitoren beschränkt sich aufgrund der vorliegenden Daten bisher auf Frauen mit vererbaren (Keimbahn-)BRCA-Mutationen. Für Frauen, die eine BRCA-Mutation lediglich im Tumorgewebe haben (somatisch) oder Mutationsträgerinnen in anderen Genen, gibt es derzeit keine Zulassung für PARP-Inhibitoren.

Zusätzlich zu den oben genannten Studien gibt es jedoch auch Erkenntnisse aus der TBCRC 048-Studie, die sich mit metastasiertem Brustkrebs und Mutationen außerhalb der Keimbahn BRCA1/2-Mutationen befasst. Diese Studie untersuchte den Einsatz von Olaparib und konnte zei-

gen, dass auch bei somatischen BRCA-Mutationen oder Keimbahn-PALB2-Mutationen Olaparib zu klinisch relevanten Ansprechraten der Tumoren führt (7, 8). Demnach kann in solchen Fällen im Einzelfall auch eine PARP-Inhibitor-Therapie sinnvoll sein, für die dann gegebenenfalls eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse beantragt werden muss.

Zusammenfassend bieten PARP-Inhibitoren eine vielversprechende Behandlungsoption für Patientinnen nicht nur bei BRCA-mutiertem Brustkrebs, sondern auch bei anderen genetischen Mutationen. Durch ihre Fähigkeit, das Wachstum von Krebszellen zu beeinträchtigen und das Risiko eines Rückfalls zu verringern, könnten sie eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der Behandlungsergebnisse spielen. Es ist jedoch wichtig, dass jede Behandlungsentscheidung individuell getroffen wird, basierend auf der spezifischen Situation und den Bedürfnissen der Patientin. •

### Autorinnen

**Dr. Mirjam Schönfeld**

**Dr. Kristina Mohr**

**PD Dr. Anna Hester**

**Prof. Dr. Nadia Harbeck**

Zentrum für Familiären Brust- und  
Eierstockkrebs

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe, LMU Klinikum  
Marchioninistraße 15, 81377 München

**E-Mail:** fr.genetik@med.uni-muenchen.de



# Therapieoptionen für erkrankte Betroffene

Brustkrebs trifft etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens.<sup>1</sup> Oftmals kommt dabei die Frage auf: Ist es bei mir genetisch bedingt? Es stellt sich aber dar, dass nur fünf bis zehn Prozent der Brustkrebsfälle tatsächlich mit einer erblichen Veränderung vergesellschaftet sind. Dank mehreren Celebrities – wie zum Beispiel Angelina Jolie – sind nun auch in der Gesellschaft Gene wie BRCA1 und BRCA2 bekannt, die zu den bekanntesten Hochrisikogenen für Brust-, aber auch Eierstockkrebs sowie anderen assoziierten Krebserkrankungen gehören.

Dr. Angelina  
Fink

Prof. Dr.  
Wolfgang Janni

Dr. Elena  
Leinert

Dr. Stefan  
Lukac

Dr. Kerstin  
Pfister

Dr. Henning  
Schäffler

Dr. Kristina  
Veselinovic

Bei auffälligem Gentest, jedoch auch bei unauffälligem Ergebnis mit berechnetem erhöhten individuellem Risiko, ergeben sich Konsequenzen hinsichtlich Früherkennung, aber auch für die Behandlung bei erkrankten Betroffenen.

## Früherkennung und Risikoreduktion

Je nachdem, in welchem Gen eine Mutation nachgewiesen wurde, sind die Risiken, im Laufe des Lebens an bestimmten Krebsarten zu erkranken, erhöht. Daher ist nach dem Erhalt des Befunds eine individuelle Beratung, die auf die nachgewiesene genetische Veränderung und die Ratsuchende abgestimmt ist, essentiell.

Hinsichtlich Früherkennung wird bei Nachweis einer Genmutation, die ein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom birgt, eine Teilnahme an dem intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm an einem der Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs empfohlen. Im

Vergleich zur regulären Vorsorge beim Frauenarzt wird hier einmal im Jahr eine Mamma-MRT, alle ein bis zwei Jahre eine Mammographie (ab dem 40. Lebensjahr) und alle sechs bis 12 Monate eine Mammasonographie durchgeführt.

Durch diese intensivierte bildgebende Diagnostik soll gewährleistet werden, dass Veränderungen in den Brüsten bereits frühzeitig erkannt und abgeklärt werden können.

Bei Mutationen, bei denen ein erhöhtes Eierstockkrebsrisiko vorhanden ist, kann man leider keine intensivierten Früherkennungsmaßnahmen anbieten, da hier noch keine etablierten Screeningmethoden zur Verfügung stehen. Diesbezüglich wird die reguläre Früherkennung beim Frauenarzt empfohlen. Je nach Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit der diagnostizierten Genveränderung können Risiko-reduzierende Operationen angeboten werden.

Besteht aufgrund einer Hoch-Risiko-Mutation ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken, kann eine risikoreduzierende Entfernung des Brustdrüsengewebes beider Brüste vorgenommen werden. Eine solche Mastektomie kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden. So kann die Brustwarze entfernt oder belassen, die Brust ohne Rekonstruktion entfernt oder auch ein Wiederaufbau durchgeführt werden. Der Wiederaufbau des entfernten Gewebes kann durch Einlage von Fremdmaterial, wie Silikonimplantaten, erfolgen, aber auch ein Wiederaufbau mit Eigengewebe ist möglich. Entscheidend ist, dass vor einer solchen Operation eine ausführliche individuelle Beratung in einem spezialisierten Zentrum mittels interdisziplinärem Team erfolgen muss, denn nicht bei jeder Ratsuchenden und jeder Mutation ist eine risikoreduzierende Operation sinnvoll.

Bei einem erhöhten Risiko für Eierstockkrebs kann die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter zum Beispiel mittels Bauchspiegelung erfolgen. Aufgrund fehlender Screeningmethoden hinsichtlich Eierstockkrebs stellt die risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie oftmals die einzige Möglichkeit bei Vorliegen einer Mutation dar.

Die Altersempfehlung zur Entfernung der Eierstöcke und Eileiter hängt hier von dem nachgewiesenen Gen, der Familienanamnese und der individuellen Familienplanung ab. Die Eileiter werden bei diesem Eingriff mitentfernt, da der aktuelle Forschungsstand davon ausgeht, dass sich Vorläuferzellen eines Eierstockkrebses in den Eileitern bilden können. Wenn dieser Eingriff vor Eintritt der Wechseljahre durchgeführt wird, tritt man durch den plötzlichen Hormonmangel direkt in die Menopause ein. Bezüglich der Behandlungsoptionen klimakterischer Beschwerden (Hormonersatztherapie oder Alternativen) sollte eine Beratung vor der Operation erfolgen.<sup>2</sup>

### Frühes und fortgeschrittenes Mammakarzinom

Neben *BRCA1/BRCA2* sind mittlerweile eine Reihe weiterer Gene bekannt, die das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, deutlich erhöhen können. Gerade bei Vorliegen einer *BRCA*-Mutation tritt das Mammakarzinom durchschnittlich im jüngeren Alter als in der restlichen Population auf<sup>3</sup>.

Aufgrund des intensivierten Früherkennungsprogramms werden Karzinome bei Frauen mit hereditärem Risiko oftmals bereits in sehr frühen Stadien erkannt, was damit gegebenenfalls mit einem schonenderem Behandlungskonzept einhergehen kann.

Beim frühen Mammakarzinom, ohne Vorliegen von Fernmetastasen, unterscheidet sich die Behandlung bei Vorliegen einer BRCA- oder anderen Mutation im Wesentlichen nicht von der Behandlung ohne.

Operativ ist auf der betroffenen Brustseite sowohl eine brusterhaltende Operation (sollte dies bei vorliegender Patientin sinnvoll möglich sein), als auch eine Mastektomie möglich. Hier sollte beachtet werden, dass eine brusterhaltende Operation mit anschließender Bestrahlung der Brust einer kompletten Brustdrüsenentfernung onkologisch gleichwertig ist.<sup>4 5</sup> Oftmals wird jedoch eine Mastektomie im Sinne einer kosmetischen Angleichung an die simultan durchgeführte risikoreduzierende Operation der gesunden Brustseite durchgeführt.

Bei der systemischen Therapie richtet sich der Behandlungsplan an den biologischen Subtyp des Mammakarzinoms. Dabei wird unterschieden zwischen hormonsensiblen, HER2-positivem und triple-negativem Brustkrebs. Die Patientinnen, bei denen eine BRCA-Mutation nachgewiesen wurde, haben eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit mit einem PARP-Inhibitor. Dieses Medikament in Tablettenform interagiert mit den Reparaturmechanismen der Tumorzellen, was zum Absterben dieser Zelle führt. Dabei handelt es sich beim frühen Mammakarzinom um Olaparib, was für Erkrankte mit hohem Rückfallrisiko und BRCA-Mutation bei hormonsensiblen und triple-negativem Mammakarzinom anhand Studiendaten der OlympiA-Studie eingesetzt werden kann, um das Rückfallrisiko zu reduzieren.<sup>7</sup> Bezüglich der Indikation zu Chemo- und Strahlentherapie spielt das Vorliegen einer BRCA-Mutation keine Rolle. Es gibt jedoch Mutationen, bei denen vor allem die Strahlentherapie nur zurückhaltend eingesetzt werden sollte.

**„Da ein Mammakarzinom bei Vorliegen einer Mutation in jüngerem Alter auftreten kann, sollte überprüft werden, ob die Familienplanung bereits abgeschlossen ist.“**

Bei einer metastasierten Mammakarzinom-erkrankung bietet der Nachweis einer Genmutation ebenfalls bei hormonsensibler und triple-negativer Tumorbiologie die Möglichkeit des Einsatzes eines PARP-Inhibitors. So konnte in der EMBRACA-Studie die Wirksamkeit für Talazoparib<sup>8</sup> und in der OlympiAD-Studie für Olaparib<sup>9</sup> auch in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation nachgewiesen werden.

Da, wie bereits weiter oben erwähnt, gerade bei Vorliegen einer Mutation ein Mammakarzinom bereits in jüngerem Erkrankungsalter auftreten kann, sollte hier überprüft werden, ob die Familienplanung bereits abgeschlossen ist. Eine Beratung hinsichtlich Fertilitätserhalts unter Berücksichtigung der individuellen Situation sollte in einem solchen Falle angeboten werden.

### Ovarialkarzinom

Nicht nur das Brustkrebsrisiko, sondern auch das Risiko an Eierstockkrebs zu erkranken kann durch Vorliegen einer Mutation stark ansteigen. Therapeutisch spielen hier vor allem wieder die Gene *BRCA1* und *BRCA2* eine Rolle, wenn auch andere Gene bekannt sind, die mit einer Risikoerhöhung für Eierstockkrebs einhergehen.

Die Therapie des frühen Ovarialkarzinoms unterscheidet sich nicht abhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus. Die vollständige Entfernung des Tumors ist immer das primäre Ziel. In der Regel ist eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel indiziert. Bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums sollte nach Abschluss der Chemotherapie eine Erhaltungstherapie empfohlen werden. Hier gibt es verschiedene Optionen:

1. Antikörpertherapie (Bevacizumab)
2. PARP-Inhibitor
3. Kombination aus Bevacizumab und einem PARP-Inhibitor.

Als erster PARP-Inhibitor wurde 2014 Olaparib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, stark vortheraPIertem Ovarialkarzinom und Vorliegen einer *BRCA*-Mutation zugelassen.<sup>10 11</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die Erhaltungstherapie mit Olaparib bei Mutationsträgerinnen zu einer relevanten Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens führt.<sup>11 12</sup> Heute werden PARP-Inhibitoren aufgrund der hohen Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit in vielen Therapiesituationen des Ovarialkarzinoms eingesetzt, sowohl bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation als auch bei Patientinnen ohne. Analog den Studienergebnissen ist bei Vorliegen einer *BRCA*-Mutation von einer besonders guten Wirksamkeit auszugehen.

Für die Primärsituation, also bei erstmaligem Auftreten des Ovarialkarzinoms, ist für Trägerinnen einer *BRCA*-Mutation sowohl Olaparib<sup>13</sup> als auch Niraparib<sup>14</sup> als Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf die Platin-haltige Chemotherapie zugelassen. Besteht eine Indikation für eine Antikörpertherapie mit Bevacizumab aufgrund eines höheren Tumorstadiums oder aufgrund eines nicht vollständig entfernten Tumors, kann bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutation Olaparib in Kombination mit Bevacizumab gegeben werden<sup>15</sup>.

In der Rezidivsituation, also wenn der Tumor zurückkommt, kann Olaparib und Niraparib unabhängig vom *BRCA*-Status als Erhaltungstherapie gegeben werden.<sup>16 17</sup> Daneben kann außerdem Rucaparib als dritter aktuell in Deutschland zugelassener PARP-Inhibitor unabhängig vom *BRCA*-Status als Erhaltungstherapie angewendet werden.<sup>18</sup> •

### Autorinnen und Autoren

**Dr. Angelina Fink**

**Prof. Dr. Wolfgang Janni**

**Dr. Elena Leinert**

**Dr. Stefan Lukac**

**Dr. Kerstin Pfister**

**Dr. Henning Schöffler**

**Dr. Kristina Veselinovic**

Universitätsfrauenklinik Ulm

Universitätsklinikum Ulm

89070 Ulm

**E-Mail:** [direktion.frauenklinik@uniklinik-ulm.de](mailto:direktion.frauenklinik@uniklinik-ulm.de)



# Nach der Untersuchung: Fortgeschrittener Brustkrebs

## Was die Diagnose bedeutet

Eine fortgeschrittene Krankheitssituation ist bei Brustkrebs definiert als örtlich ausgedehnte Erkrankung, was eine Beteiligung der Lymphabflusswege, der Haut oder des Brustkorbes, sowie große Tumoren bedeuten kann. Des Weiteren kann eine unheilbare Erkrankung mit Absiedelungen des Brustkrebses in andere Organe (wie der Lunge, der Leber oder den Knochen) vorliegen. In beiden Situationen kann die genetische Keimbahnanalyse Einfluss auf die Entscheidungen im Rahmen der Tumorkonferenz und damit auf die Therapieempfehlungen haben.



Prof. Dr.  
Tanja Fehm

Die sich daraus ergebenden Möglichkeiten sollen hier in einem Überblick – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – dargestellt werden. Ist die molekulargenetische Analyse unauffällig, ergeben sich keine Änderungen des Behandlungsplans, der nach der aktuellen Leitlinie durchgeführt werden sollte.



Dr. Bernadette  
Jäger

In der Frauenheilkunde hielt die zielgerichtete Therapie mit dem ersten Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitor (Olaparib) im Jahr 2014 Einzug. Zunächst erhielt Olaparib die Zulassung für den im BRCA-Gen veränderten Eierstockkrebs [1]. Die Zulassung wurde 2019 für Brustkrebs erweitert, ebenfalls, wenn ein BRCA-Gen in der Keimbahn verändert vorliegt. Zusätzlich wurden die Behandlungsoptionen für Brustkrebs durch einen weiteren PARP-Inhibitor (Talazoparib) ergänzt [2,3].



PD Dr. Natalia  
Krawczyk



### Wirkungsweise der PARP-Inhibitoren

PARP-Inhibitoren hemmen das Enzym Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP). Dies ist Teil der DNA-Reparaturmechanismen, also der Instandhaltung unserer Erbsubstanz. Neben PARP sind beispielsweise auch die Gene *BRCA1/2* als Tumorsuppressoren an DNA-Reparaturvorgängen beteiligt. Eine (wahrscheinlich) krankheitsursächliche Veränderung in einem der beiden *BRCA*-Gene geht also mit einer Einschränkung der DNA-Reparatur einher. Durch zusätzliche Hemmung von PARP fallen mehr und mehr DNA-Schäden an. Zellschäden, die beispielsweise im Vorfeld durch eine Chemotherapie hervorgerufen wurden, können so nicht mehr behoben werden. Die Zelle wird schließlich in den geregelten Zelltod getrieben. Dies erklärt zum einen die gute Wirkung insbesondere bei Patientinnen mit einer Keimbahnveränderung der *BRCA*-Gene und auch die gute Verträglichkeit mit wenigen Nebenwirkungen in gesunden Körperzellen. Damit bieten PARP-Inhibitoren eine präzise zugeschnittene Wirkung auf Basis des molekulargenetischen Ergebnisses mit weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Standardchemotherapie.

### Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit PARP-Inhibitoren

Die Zulassungserweiterung für Olaparib basiert auf den Ergebnissen der OlympiAD-Studie. In dieser Studie wurden Patientinnen mit einer

krankheitsursächlichen *BRCA1/2*-Keimbahnveränderung und HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Die Patientinnen erhielten nach zufälliger Zuteilung entweder Olaparib oder wahlweise eine Chemotherapie. In der abschließenden Auswertung konnte insbesondere bei Erstlinienbehandlung mit Olaparib die Möglichkeit eines bedeutenden Langzeitüberlebens bestätigt werden [4]. Zudem waren das Nebenwirkungsprofil und die Lebensqualität deutlich günstiger. Die berichteten Begleiterscheinungen waren vornehmlich geringgradig und mit Begleitmedikation oder Dosisanpassungen gut behandelbar [5]. Als Nebenwirkungen beschrieben sind unter anderem Blutarmut, geringe Anzahl weißer Blutkörperchen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle.

Talazoparib ist ebenfalls ein PARP-Inhibitor, der seit 2019 in Europa zugelassen ist. Basis hierfür ist die EMBRACA-Studie, in welcher Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und gesicherter Keimbahnveränderung in *BRCA1/2* nach zufälliger Zuordnung entweder Talazoparib oder eine Chemotherapie erhielten. Das mediane Überleben bis zum Voranschreiten der Erkrankung war in der Gruppe mit Talazoparib nachweislich länger. Jedoch waren relevante Nebenwirkungen, die das Blutbild betreffen, in der Talazoparib-Gruppe häufiger im Vergleich zu Patientinnen mit der Standardbehandlung. Die weiteren Nebenwirkungen waren in etwa ausgeglichen. Bemerkenswert ist dabei, dass das „patient-reported outcome“, also die Patientenselbstauskunft, Talazoparib bevorzugte [3].

**„Die Dauer der Therapie ist sowohl abhängig von der Wirkung als auch von der Verträglichkeit, sprich möglichst wenig Nebenwirkungen bei einer hohen Lebensqualität.“**

Sowohl Olaparib als auch Talazoparib werden in dieser Indikation als alleinige Therapie gegeben. Die Dauer der Therapie ist zum einen abhängig von der Wirkung, das heißt wie gut die Brustkrebserkrankung und die Absiedelungen unter Kontrolle gehalten werden. Zum anderen ist die Verträglichkeit, sprich möglichst wenig Nebenwirkungen bei einer hohen Lebensqualität, ein entscheidendes Therapieziel. Sollte eines der beiden nicht mehr gegeben sein, muss die Dosis oder auch die Therapieempfehlung als solche angepasst und die Behandlung gegebenenfalls umgestellt werden. Eine Überprüfung der Wirksamkeit erfolgt regelmäßig mittels CT des Brustkorbs und des Bauchraumes, sowie gegebenenfalls der Bestimmung der Tumormarker CA15-3 und CEA. Nebenwirkungen und Lebensqualität können im Arzt-Patienten-Gespräch oder auch über Patientenselbstauskunft (beispielsweise App-basiert) erfasst werden.



## Voraussetzungen für die Behandlung mit PARP-Inhibitoren beim metastasierten Mammakarzinom

- Eine Keimbahnmutation in einem der BRCA-Gene bei HER2-negativem Brustkrebs
- Die Patientinnen sollten bereits mit einer Anthrazyklin/Taxan-basierten Chemotherapie vorbehandelt worden sein.
- Bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs sollte ein Voranschreiten der Erkrankung während oder nach einer anti-hormonellen Therapie vorliegen.

## Therapie des örtlich fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit PARP-Inhibitoren

Wird eine Chemotherapie vor der Operation gegeben, nennt man dies neoadjuvant. Nach der Operation beurteilen die Pathologen das Gewebe (Tumorbett und Lymphknoten). Sollte noch Tumorrest nach der neoadjuvanten Chemotherapie vorhanden sein, können Anschluss-therapien sinnvoll beziehungsweise notwendig werden. Diese Therapie wird dann postneoadjuvant genannt. Der entscheidende Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie ist folglich, dass eine direkte Überprüfung der Wirksamkeit am OP-Präparat erfolgen und bei Bedarf zielgerichtet nachbehandelt werden kann. Bei einer Keimbahnveränderung in einem der BRCA-Gene und Tumorrest nach neoadjuvanter Chemotherapie ist gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Kommission Mamma Olaparib in folgenden Fällen indiziert:

- Hormonrezeptor-positiver/HER2-negativer Brustkrebs:
  - wenn ein spezieller Risikoscore (CPS-EG), der die Wahrscheinlichkeit für ein Wiederauftreten der Erkrankung vorhersagt, erhöht ist ( $\geq 3$ )
  - zusammen mit einer anti-hormonellen Therapie
- Triple-negativer Brustkrebs (TNBC)

Wird zunächst die Operation und im Anschluss eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt, gelten im Falle einer Keimbahnmutation in einem der BRCA-Gene folgende Kriterien für die Therapie mit Olaparib:

- Hormonrezeptor-positiver/HER2-negativer Brustkrebs:
  - vier beziehungsweise mehr befallene Lymphknoten
- Triple-negativer Brustkrebs (TNBC):
  - Wenn ein Tumor  $\geq 2$ cm ist beziehungsweise befallene Lymphknoten vorlagen

## Intensiviertes Früherkennungs-/ Nachsorgeprogramm und risikoreduzierende Operationen

Ein Einschluss in das Programm der intensivierten Früherkennung/ Nachsorge (IFNP), sowie risikoreduzierende Operationen, welche im Kapitel 4 und 5 dargestellt wurden, sind bei metastasiertem Brustkrebs nicht sinnvoll und werden nicht empfohlen.

### Abschließend ein Fallbeispiel aus dem Molekularen Tumorboard:

Aktuell werden deutschlandweit Zentren für personalisierte Medizin etabliert und in diesem Rahmen Tumorkonferenzen auf Basis des molekulargenetischen Ergebnisses des analysierten Tumorgewebes durchgeführt, um gegebenenfalls individuelle Empfehlungen zur zielgerichteten Therapie aussprechen zu können. Im Tumorgewebe werden vornehmlich sogenannte somatische Mutationen nachgewiesen, die also begrenzt auf und spezifisch für den Tumor sind. Davon abzugrenzen sind Keimbahnmutationen, die von Anbeginn in jeder Körperzelle vorhanden sind und auch an die Nachkommen weitergegeben werden können.

Der Nachweis einer somatischen Mutation im Tumor kann ein Indiz für die vorliegende Keimbahnmutation darstellen, wie das folgende Fallbeispiel zeigt: 58-jährige Patientin mit in die Lymphknoten und das Rippenfell metastasiertem Mammakarzinom erhielt aufgrund der positiven Familienanamnese Empfehlung zur Vorstellung in einem Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Dies war jedoch seitens der Patientin bislang nicht gewünscht. In dem Karzinom der Patientin wurde im Rahmen des molekularen Tumorboards eine krankheitsursächliche *PALB2*-Mutation nachgewiesen. Das *PALB2*-Gen ist im Zusammenspiel mit *BRCA2* und *RAD51* ebenfalls wesentlich an der DNA-Reparatur beteiligt. Zur Therapie von Mammakarzinomen mit *PALB2*-Mutation und PARP-Inhibitoren existieren bereits erste Studiendaten. Im Rahmen der OlympiA-Studie konnte gezeigt werden, dass diese Patientinnen auf eine PARP-Inhibitor-Therapie ansprechen [6]. Darüber hinaus konnte auch in der Studie „Talazoparib Beyond BRCA“ zur Therapie von HER2-negati-

ven Mammakarzinomen mit dem PARP-Inhibitor Talazoparib einen Rückgang der Tumorlast gezeigt werden [7]. Jedoch handelte es sich hierbei jeweils um Keimbahnveränderungen. Bei unserer Patientin ist in Zusammenschau aller Befunde durchaus wahrscheinlich, dass es sich bei der in ihrem Tumor nachgewiesenen *PALB2*-Mutation ebenfalls um eine Keimbahnmutation handelt. Eine humangenetische Untersuchung und Beratung, um dies zu überprüfen, wurde daher erneut dringend empfohlen. Aufgrund der Bedeutung für die weitere Therapieempfehlung hat die Patientin der Überprüfung der Keimbahn zugestimmt, dabei konnte die *PALB2*-Mutation bestätigt werden. Das Molekulare Tumorboard empfahl daher, nach Ausschöpfen der leitliniengerechten Therapien, eine PARP-Inhibitor-Therapie mit höchster Priorität im Rahmen einer Studie oder als sogenannte „off-label-Therapie“ nach entsprechender Kostenübernahme durch die Krankenkasse, da die Therapie mit PARP-Inhibitoren bei *PALB2*-Mutation zu diesem Zeitpunkt nicht zugelassen war. •

#### Autorinnen

**Prof. Dr. Tanja Fehm**

**Dr. Bernadette Jäger**

**PD Dr. Natalia Krawczyk**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

**E-Mail:** [direktion.frauenklinik@med.uni-duesseldorf.de](mailto:direktion.frauenklinik@med.uni-duesseldorf.de)

# Therapieoptionen bei einer Genmutation

**Das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare Erkrankung. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die Erhaltung einer guten Lebensqualität für die betroffenen Frauen. Neben einer Chemotherapie werden in dieser palliativen (nicht mehr heilbaren) Erkrankungssituation aufgrund des zumeist günstigeren Nebenwirkungsprofils Medikamente eingesetzt, die Zielstrukturen auf den Mammakarzinomzellen angreifen.**



**Prof. Dr. Marcus  
Schmidt**



**Dr. Kathrin  
Stewen**

Neben den Hormonrezeptoren (HR) und dem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) hat sich eine defekte DNA-Reparatur als aussichtreiches Ziel für eine individualisierte Behandlung etabliert. In diesem Kontext sind Malignome mit einer Mutation im Breast Cancer-1 (BRCA1) oder BRCA2-Gen besonders relevant (Farmer et al. 2005). Bei etwa fünf bis zehn Prozent der Frauen mit Brustkrebs geht man aktuell von einzelnen, vererbaren Genen als Ursache für die Entstehung der Brustkrebserkrankung aus, sogenannte hereditäre Krebserkrankungen. Die häufigste gefundene Keimbahnmutation ist hierbei die BRCA1- oder BRCA2-Mutation, die beide mit einem deutlich erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs einhergehen. Darüber hinaus lassen sich auch somatische Mutationen, also Mutationen im Gewebe des Tumors, in beiden Genen nachweisen.



Beim Nachweis von Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen in der Keimbahn der Patientinnen können Inhibitoren der Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) eingesetzt werden. Im Falle einer BRCA-Mutation liegt bereits eine Störung des DNA Reparaturmechanismus (homologe Rekombination HRD) in den Zellen vor, sodass eine zusätzliche medikamentöse Blockade eines weiteren DNA-Reparaturmechanismus mit den PARP-Inhibitoren zum Untergang der Zelle führt. Durch die Blockade dieser beiden Reparaturmechanismen können die Tumorzellen DNA-Schäden nicht mehr effizient reparieren und sterben (Ashworth 2008).

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom verlängern verglichen mit der Gabe einzelner chemotherapeutischer Substanzen die PARP-Inhibitoren Olaparib (7,0 vs. 4,2 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,58) und Talazoparib (8,6 vs. 5,6 Monate; HR 0,54) das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation in der Keimbahn (Litton et al. 2018; Robson et al. 2017). Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist die Zeit, bis es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommt.

Für Olaparib wurde auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) um 7,9 Monate (HR 0,51) bei Patientinnen, die in der ersten Therapielinie behandelt worden waren, nachgewiesen (Robson et al. 2019). Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse der PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Mammakarzinom zeigte einen Vorteil beim Gesamtüberleben (HR 0,87; 95 Prozent CI 0,76 bis 1,00; 4 Studien; 1435 Patienten) (Taylor et al. 2021). Außerdem verbessern PARP-Inhibitoren das PFS (HR 0,63; 95 Prozent CI 0,56 bis 0,71; 5 Studien; 1474 Patientinnen). Alle Subgruppen zeigten hierbei einen Effekt der Therapie mit einem PARP-Inhibitor durch eine Verzögerung des Fortschreitens der Brustkrebserkrankung.

Diese ermutigenden Ergebnisse wurden bei fortgeschrittenen Mammakarzinompatientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn erzielt. Grundsätzlich können diese Mutationen allerdings auch wie bereits erwähnt als Neumutation in den Krebstumoren selbst (somatische Mutation) auftreten.

In einer Phase-II-Studie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom wurde das Ansprechen auf Olaparib bei Patientinnen mit somatischen BRCA1/2-Mutationen oder Mutationen in anderen Genen der homologen Rekombination als BRCA1/2 untersucht (Tung et al. 2020). Die PARP-Inhibition war eine wirksame Behandlung für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit PALB2 (Partner and localizer of BRCA2) Mutationen in der Keimbahn oder somatischen BRCA1/2-Mutationen, wodurch die Population der Patientinnen mit Brustkrebs, die wahrscheinlich von PARP-Inhibitoren profitieren, über die Trägerinnen von BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn hinaus deutlich erweitert wird. Diese Ergebnisse unterstreichen den Wert der molekularen Charakterisierung für Behandlungsentscheidungen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom.

Die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) bewertet die Evidenz und den Empfehlungsgrad (Tabelle 1, Seite 112) für Mutationsanalysen beim Mammakarzinom. Die AGO empfiehlt aktuell lediglich die Bestimmung einer Keimbahnmutation in BRCA1/2 mit dem höchsten Empfehlungsgrad (++). PALB2-Mutationen in der Keimbahn werden mit + empfohlen. Somatische BRCA-Mutationen werden mit +/- bewertet. Dies bedeutet, dass der Stellenwert und Mehrgehalt der Untersuchung der Mutation im Tumorgewebe aufgrund der heutigen Datenlage durch Studien noch nicht eindeutig ist.

**Tabelle 1:** Mutationsdiagnostik für gezielte Therapien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	LOE	GR	AGO
<i>BRCA1/2</i>	PARP-Inhibitor	alle Exons	Keimbahn: Blutzellen Somatisch: Gewebe	1b 2b	A B	++ +/-
<i>PALB2</i>	PARP-Inhibitor	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	2b	B	+

**AGO:** Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, *BRCA*: Breast Cancer, GR: Empfehlungsgrad, LoE: Level of Evidence, *PALB2*: Partner and localizer of *BRCA2*, PARP: Poly (ADP-Ribose) Polymerase

Für eine optimale Planung einer Systemtherapie beim fortgeschrittenen, metastasierten Mammakarzinom ist daher eine *BRCA*-Mutationsanalyse aus der Keimbahn erforderlich, um alle Therapiemöglichkeiten ausschöpfen zu können. Dies gilt sowohl für das triple-negative als auch für das HR-positive Mammakarzinom.

Trotz dieser großen klinischen Bedeutung gaben in einer aktuellen Umfrage lediglich 86 Prozent der Onkologinnen und Onkologen in Deutschland an, *BRCA*-Mutationsanalysen durchführen zu lassen (Lux et al. 2022). Die Testrate lag bei triple-negativen Mammakarzinomen (TNBC) bei 92 Prozent und lediglich 30 Prozent bei HR-positiven, HER2-positiven Tumoren. Im internationalen Vergleich waren die Testraten auf *BRCA*-Mutationen sowohl in Israel (TNBC 100 Prozent, HR-positiv, HER2-positiv 99 Prozent) als auch in den USA (TNBC 93 Prozent, HR-positiv, HER2-positiv 68 Prozent) deutlich höher (Mahtani et al. 2023). Umso wichtiger ist im Sinne der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom eine Steigerung des Bewusstseins und der Verfügbarkeit von routinemäßigen Keimbahnmutationstests. •

**Autorin und Autor**

**Prof. Dr. Marcus Schmidt**

**Dr. Kathrin Stewen**

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

**E-Mail:** marcus.schmidt@unimedizin-mainz.de

Agenturfoto. Mit Model gestellt.





## Was bedeutet die Diagnose für mich und meine Familie?

Bei Eierstockkrebs gibt der Test auf eine **BRCA-Mutation** Aufschluss sowohl über die Prognose als auch über die Therapieoptionen. Zudem kann das Wissen auch für Angehörige hilfreich sein. Prof. Dr. Pauline Wimberger erklärt die Zusammenhänge.



Prof. Dr. Pauline  
Wimberger

**Mamma Mia!:** Wenn das Ergebnis des Gentests positiv ist – also eine pathogene Mutation in der Keimbahn vorliegt – was bedeutet dies konkret für die Betroffenen?

**Prof. Dr. Pauline Wimberger:** Wenn bei einer Frau Eierstockkrebs festgestellt wird und nach genetischer Beratung eine pathogene Keimbahnmutation im **BRCA1-** oder **BRCA2-Gen** festgestellt wird, bedeutet das für die Patientin, dass sie insgesamt eine eher bessere Prognose hat. Insgesamt entscheidend für die Prognose beim Eierstockkrebs ist das Stadium und der postoperative Tumorrest, gerade bei fortgeschrittener Erkrankung. Wenn bei der Patientin ein Stadium III oder IV vorliegt, hat sie, wenn eine Keimbahnmutation in **BRCA1** oder **BRCA2** festgestellt wird, die Möglichkeit zusätzlich zur notwendigen adjuvanten Chemotherapie danach eine Erhaltungstherapie mit einem üblicherweise gut verträglichen PARP-Inhibitor zu bekommen. Außerdem kann im Fall einer **BRCA-Muta-**

tion eine Kombination mit einem Antikörper gegen Gefäßneubildungen (Bevacizumab) und einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Ziel ist die signifikante Prognoseverbesserung, wie sich in Studien gezeigt hat. Die Patienten mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation haben den größten Benefit von einer zusätzlichen Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor.

Haben Patientinnen einen frühen Eierstockkrebs, steht ihnen zwar derzeit keine zusätzliche Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor zur Verfügung, es ist allerdings trotzdem besonders wichtig zu wissen, ob eine BRCA-Mutation vorliegt, da die Patientin auch ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs trägt und somit ein intensivierte Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs angeboten werden kann. In Abhängigkeit von der Prognose des Ovarialkarzinoms können auch risikoreduzierende Operationen, wie beispielsweise die beidseitige Brustdrüsenentfernung mit Wiederaufbau, angeboten werden.

Des Weiteren ist es wichtig, dass sich alle Patientinnen mit Eierstockkrebs testen lassen. Denn wenn bei ihnen eine BRCA-Mutation gefunden wird, beträgt das Risiko für ihre Kinder, ebenfalls Mutationsträger zu sein, 50 Prozent. Nicht erkrankte Familienangehörige haben so die Chance, sich ebenfalls beraten und testen zu lassen und Zugang zum IFNP sowie zum Angebot

risikoreduzierender Operationen zu haben, falls sie ebenfalls Mutationsträger sind.

### **Mamma Mia!: Welche Möglichkeiten der Behandlung gibt es?**

**Prof. Dr. Pauline Wimberger:** Grundsätzlich orientiert sich die Behandlung von Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation an der Standardtherapie des Eierstockkrebses. Wie bereits erwähnt, ist im fortgeschrittenen Stadium die zusätzliche Therapie mit den PARP-Inhibitor-Tabletten von besonderem Vorteil für die Patientinnen.

Es gibt drei zugelassene PARP-Inhibitoren. Dabei wird Olaparib über zwei Jahre, Niraparib über drei Jahre als Erhaltungstherapie gegeben. Bei Olaparib besteht zusätzlich die Möglichkeit der Kombination mit dem Antikörper Bevacizumab. Des Weiteren sollten auch Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen nach offenen Studien Ausschau halten, um ihre Prognose weiter zu verbessern.

### **Mamma Mia!: Wie verhält es sich mit dem Risiko an weiteren Krebsarten zu erkranken?**

**Prof. Dr. Pauline Wimberger:** Generell haben Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung ein höheres Risiko für weitere Krebserkrankungen. Patientinnen und Patienten mit einer BRCA-Mutation haben neben einem erhöhten Risiko für Brustkrebs auch ein erhöhtes Risiko für Bauchspeicheldrüsen- sowie Prostata- und Darmkrebs. Wichtig zu erwähnen ist

aber auch, dass nicht jeder Patient/jede Patientin mit einer pathogenen BRCA-Mutation im Laufe des Lebens tatsächlich erkrankt. Das Lebenszeitrisiko ist insgesamt jedoch sehr hoch, weswegen die intensive genetische Beratung so wichtig ist.

**Mamma Mia!: Sollten sich die Angehörigen testen lassen? Wer kommt hier für einen Test infrage?**

**Prof. Dr. Pauline Wimberger:** Ja, wir empfehlen, dass sich die Angehörigen beraten lassen und sich nach intensiver Aufklärung selbst entscheiden, ob sie die Testung wünschen. Für einen Test infrage kommen neben selbst an Eierstockkrebs erkrankten Patientinnen bei Nachweis einer pathogenen BRCA-Mutation deren Kinder, aber auch Geschwister und andere blutsverwandte Angehörige. Wichtig ist hierbei die Stammbaumerhebung, um zu klären, von welcher Seite (mütterlicherseits/väterlicherseits) vermutlich die Mutation herrührt. •

„Es ist wichtig,  
dass sich alle  
Patientinnen mit  
Eierstockkrebs  
testen lassen.“

Agenturfoto. Mit Models gestellt.

**Kontakt**

**Prof. Dr. Pauline Wimberger**

Klinikdirektorin

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
an der Technischen Universität Dresden  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

**E-Mail:** Pauline.Wimberger@ukdd.de



# Therapieoptionen bei einer Genmutation

**Für erkrankte Mutationsträgerinnen mit Eierstockkrebs stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Dabei unterscheidet sich die Therapie zu Anfang der Erkrankung nicht gegenüber der Therapie von erkrankten Patientinnen ohne Genmutation. Erst nach der Operation kann die Erhaltungstherapie mit dem Antikörper Bevacizumab bei erkrankten Mutationsträgerinnen durch eine gezielte Tablettentherapie mit einem PARP-Inhibitor ergänzt werden.**



**Prof. Dr.  
Bahriye Aktas**

Im Vordergrund der Behandlung bei Eierstockkrebs steht immer die primäre Operation. Hierbei ist das oberste Ziel eine „makroskopische Komplettresektion“ zu erreichen. Das heißt, alle sichtbaren Tumorherde müssen komplett entfernt werden. Je nach Tumorstadium und Ausmaß der Erkrankung kann es sich dabei um sehr große und aufwendige Operationen handeln. Da der komplette Bauchraum inspiziert und auf mögliche Tumorherde abgetastet werden muss ist dies nur mit einem Bauchschnitt möglich. Dabei müssen auf jeden Fall alle angrenzenden Organe wie die Gebärmutter, beide Eierstöcke (inklusive beider Eileiter) sowie das große Netz (fettgewebsreiche Duplikatur des Bauchfells, latein Omentum majus genannt) des Bauchraums entfernt werden. Sollten zudem weitere Organe wie zum Beispiel die Milz, Gallenblase, Darm oder das Zwerchfell betroffen sein, müssen diese ebenfalls entfernt werden. Die primäre Operation stellt zu Anfang der Erkrankung den wichtigsten Behandlungsschritt dar, da sie maßgeblich den Verlauf der Erkrankung beeinflusst und sollte nur an einem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum erfolgen.



### Chemotherapie

Im Anschluss an die Operation schließt sich immer eine Chemotherapie an, nur bei sehr frühen Stadien der Erkrankung mit günstiger Tumorbiologie kann darauf verzichtet werden. Die Chemotherapie hat das Ziel, alle noch verbliebenen, nicht-sichtbaren Tumorzellen im Körper zu eliminieren und findet nach der Operation statt. Die Substanzen, die bei der Chemotherapie verwendet werden sind Carboplatin und Paclitaxel. Beides sind zwei häufig verwendete Chemotherapeutika, die in dieser Kombination bereits seit vielen Jahren eingesetzt werden. Carboplatin ist ein Medikament, welches die Vervielfältigung des Erbguts (DNA) in den Tumorzellen hemmt. Paclitaxel kommt aus der Gruppe der Taxane und greift in die Zellteilung der Tumorzellen ein. Beide Substanzen werden jeweils alle drei Wochen, über insgesamt sechs Zyklen in Form einer intravenösen Therapie verabreicht. Die Chemotherapie dauert somit insgesamt mindestens 18 Wochen. Häufige Nebenwirkungen unter einer Chemotherapie sind Übelkeit, Haarausfall, Müdigkeit, Missempfindungen in den Händen und Füßen, sowie Veränderungen des Blutbilds.

In Fällen, bei denen zu Anfang der Erkrankung keine Operation möglich ist (zum Beispiel bei mangelnder OP-Fähigkeit der Patientin oder zu ausgedehntem Tumorbefall) kann die Chemotherapie auch vor der Operation durchgeführt werden. In diesen Fällen werden zuerst nur drei Zyklen Chemotherapie verabreicht, anschließend erfolgt eine erneute Beurteilung, ob die Opera-

**„Bei Patientinnen mit Eierstockkrebs sollte immer die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien geprüft werden.“**

tion mit Aussicht auf Entfernung aller Tumorerde dann möglich ist. Kann die Operation nach drei Chemotherapiezyklen durchgeführt werden, wird diese als „Intervalloperation“ bezeichnet. Zur weiteren Komplettierung erfolgen nach einer Intervalloperation drei weitere Zyklen Chemotherapie, so dass auf jeden Fall bei allen Patientinnen insgesamt immer sechs Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel verabreicht werden, es sei denn es bestehen Unverträglichkeiten oder massive Nebenwirkungen.

### Erhaltungstherapie mit Bevacizumab

Parallel zu der Chemotherapie sollte in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eine Therapie mit Bevacizumab durchgeführt werden. Bevacizumab ist ein Antikörper, der die Entstehung neuer Blutgefäße (und somit Gefäßversorgung möglicher Tumorzellen) hemmt. Nach der pri-

mären Operation erfolgt die Gabe von Bevacizumab in der Regel ab dem 2. Chemotherapiezyklus, da die Wundheilung zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen ist. Anschließend erfolgt die Gabe alle drei Wochen über insgesamt 15 Monate. Da die Gabe über einen relativ langen Zeitraum erfolgt, wird dieser Teil der Therapie auch als „Erhaltungstherapie“ bezeichnet.

Bevacizumab wird wie die Chemotherapie intravenös, also über die Vene verabreicht. Häufige Nebenwirkungen sind erhöhter Blutdruck, Durchfälle, Bauchschmerzen und eine chronische Müdigkeit. Bei erkrankten Mutationsträgerinnen kann zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit Bevacizumab eine gezielte medikamentöse Therapie mit einem PARP-Inhibitor durchgeführt werden.

## Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor

PARP-Inhibitoren sind eine spezielle Art von Medikamenten, die ein bestimmtes Enzym namens Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) blockieren, welches eine wichtige Rolle bei der Reparatur von Schäden an der Erbsubstanz (DNA) spielt. Indem dieses Enzym blockiert wird, können Tumorzellen mit bereits vorhandenen Schäden in der Erbsubstanz nicht mehr effektiv repariert werden, was zu ihrem Absterben führt. Aktuell ist der Wirkstoff Olaparib der einzige zugelassene PARP-Inhibitor, der bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs und nachgewiesener Genmutation, nach abgeschlossener Chemotherapie und während einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab eingesetzt werden kann. Dabei spielt es keine Rolle ob die Genmutation in allen Körperzellen vorhanden ist und vererbt werden kann (sogenannte Keimbahnmutation), oder ob die Mutation nur an den

Tumorzellen nachgewiesen werden kann (sogenannte somatische Mutation).

Olaparib existiert in Tablettenform und muss zweimal täglich über einen Zeitraum von insgesamt zwei Jahren eingenommen werden. Die empfohlene Dosierung beträgt entweder 400 mg zweimal täglich (Hartkapseln) oder 300 mg zweimal täglich (Filmtabletten). Die Therapie ist insgesamt gut verträglich. Häufige Nebenwirkungen können sein: Blutbildveränderungen, chronische Müdigkeit sowie Durchfälle. Sollte die Anfangsdosierung zu starken Nebenwirkungen führen, kann eine zweistufige Dosisreduktion erfolgen.

Eine sehr seltene Nebenwirkung, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Olaparib auftreten kann, ist eine Veränderung der blutbildenden Zellen im Knochenmark, auch bekannt als myelodysplastisches Syndrom oder eine akute Leukämie. Auch wenn diese Nebenwirkung sehr selten ist, müssen Patientinnen darüber im Vorfeld aufgeklärt werden.

## Teilnahme an klinischen Studien

Generell sollte bei allen Patientinnen mit Eierstockkrebs immer der Einschluss und die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien geprüft werden. Durch die Teilnahme an klinischen Studien besteht die Chance innovative Behandlungsansätze und neue Therapien zu erhalten, die unter Umständen besser verträglich sind oder eine größere Wirksamkeit als die Standard-Therapien aufweisen. Zudem hilft die Teilnahme an klinischen Studien, das Verständnis von Krankheiten und deren Behandlung zu verbessern, sowie einen wichtigen Beitrag in der Forschung zu leisten.



### Tumornachsorge

Nach Abschluss der Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Olaparib werden die Patientinnen in die Tumornachsorge entlassen. Diese erfolgt am Anfang engmaschig alle drei Monate und beinhaltet regelmäßige Gespräche (Anamnese) sowie körperliche Untersuchungen. Sie hat das Ziel, einen Rückfall frühzeitig zu erkennen, mögliche Komplikationen zu erfassen, die Lebensqualität zu beurteilen und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen einzuleiten. In der Tumornachsorge wird dabei nicht zwischen erkrankten Mutationsträgerinnen und Patientinnen ohne Genmutation unterschieden. •

#### Autorin

**Prof. Dr. Bahriye Aktas**

Klinikdirektorin

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde

Universitätsklinikum Leipzig

Liebigstraße 20a, Haus 6, 04103 Leipzig

**E-Mail:** Bahriye.Aktas@

medizin.uni-leipzig.de



# Intensivierte Brustkrebsfrüherkennung

**Der erste Moment nach der Diagnose Eierstockkrebs und nach der Erkenntnis, ein genetisches Risiko zu tragen, ist sehr belastend. Neben dem Kampf gegen den Krebs und der Kraft, die Patientinnen für die Therapie und in der Nachsorge benötigen, ergeben sich aus dem Wissen über eine genetische Belastung auch weitere Konsequenzen.**

**Dr. Julia Koenigsdorf**



**Prof. Dr. Joachim Lotz**

Denn eine genetische Veränderung erhöht das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Eine Diagnose, die Angst macht. Im Laufe der humangenetischen Beratung erfolgt die Aufklärung darüber, dass eine wirkliche Reduzierung des Brustkrebsrisikos nur durch eine prophylaktische Mastektomie erreicht werden kann. Dies ist jedoch eine einschneidende und individuelle Entscheidung, die bei weitem nicht für jede infrage kommt.

Wer sich gegen eine Mastektomie entscheidet, hat die Möglichkeit an einem intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP), wie es in der Universitätsmedizin Göttingen und weiteren universitären Zentren, die das Konsortium für familiären Brustkrebs und Eierstockkrebs unterstützen, teilzunehmen.

Durch diese intensivierte Vor- und Nachsorge können wir das Erkrankungsrisiko nicht senken. Wir können jedoch einen gegebenenfalls entstehenden Brustkrebs so früh wie möglich entdecken und die entsprechenden Therapiemaßnahmen einleiten. Indem wir gemeinsam die modernsten bildgebenden Verfahren, vor allem

die MRT, aber auch Mammographie und Ultraschall nutzen, erhalten Betroffene so den bestmöglichen Schutz.

### Wann beginnt die intensivste Brustkrebsfrüherkennung und wie lange geht diese?

Die risikoadaptierte Vorsorge im IFNP erfolgt zunächst durch eine Einteilung in Risikogruppen. Generell haben Patientinnen, die in das IFNP eingeschlossen werden, entweder eine nachgewiesene Mutation in einem der bekannten Krebsgene (Gruppe 1 und 2) oder fallen durch ein rechnerisch erhöhtes Risiko auf (Gruppe 3). Handelt es sich um eine Veränderung im BRCA1/BRCA2-Gen, werden sie in die Risikogruppe 1 eingegliedert. In dieser Gruppe läuft das Programm der Früherkennung bis zum Erreichen des 70. Lebensjahres. Wenn – was wir nicht hoffen – ein behandlungsbedürftiger Befund festgestellt wird, steht dann natürlich zunächst die akute Therapie im Vordergrund. Im Nachgang der Therapie wird die intensivste Nachsorge regulär fortgesetzt.

### Was umfasst die intensivste Brustkrebsfrüherkennung?

Erkrankte wie nicht erkrankte Träger einer genetischen Mutation durchlaufen das gleiche Programm der intensivierten Früherkennung für Brustkrebs. In der Risikogruppe 1 bedeutet das: Zweimal im Jahr ein Termin in der IFNP-Ambulanz, bei dem ein Gespräch, eine körperliche Untersuchung sowie eine Untersuchung der Brüste und Achselhöhlen mit Ultraschall, Magnetresonanztomografie (MRT) und gegebenen-

falls Mammographie auf dem Programm stehen. Regelmäßige Blutentnahmen gehören nicht zur Vorsorge im IFNP-Programm.

### Wie häufig steht welche Untersuchung an?

Unabhängig davon, welcher Risikogruppe die Betroffene zugehört, wird einmal pro Jahr eine MRT durchgeführt.

Diese Untersuchung wird in Bauchlage durchgeführt, die Brüste liegen dabei in speziellen Vertiefungen der Auflage. Eine MRT umfasst immer auch eine Gabe von Kontrastmittel, das über einen venösen Zugang während der Untersuchung gegeben wird. Zwar zählen die in der MRT verwendeten Kontrastmittel inzwischen zu den sichersten der ganzen Medizin, dennoch sollten die Patientinnen immer einen maximal vier Wochen alten Nierenfunktionswert (Kreatinin) zur Untersuchung mitbringen. Diesen können sie bei einem Arzt ihres Vertrauens im Vorfeld bestimmen lassen. Die MRT-Untersuchung benötigt circa 20 bis 30 Minuten.

Anschließend an die MRT-Untersuchung erfolgt eine körperliche Untersuchung. Eine weitere, gezielte Ultraschalluntersuchung wird jeweils im Anschluss durchgeführt. Das liegt zum einen daran, dass die MRT eher zu viele als zu wenige Befunde in der Brust findet. Die gezielte Ultraschalldiagnostik kann die meisten dieser MRT-Befunde sofort richtig einordnen. Dieser sogenannte „second-look-Ultraschall“ wird auch bei unauffälligem MRT durchgeführt, sodass auffällige Befunde, die durch das MRT bereits als gutartig klassifiziert werden konnten, auch in ihrer sonographischen Entsprechung festgehalten werden. So können diese Befunde bei zukünfti-

**„Wir als ärztliches wie technisches Personal wollen die Betroffenen umfassend umsorgen, empathisch, familiär – es ist ja eine auf Jahre angelegte Betreuung.“**

gen Ultraschalluntersuchungen jeweils korreliert und eingeordnet werden.

Vor jeder Ultraschalluntersuchung besprechen wir zunächst zusammen die MRT und können so bei unauffälligem Befund sofort die Sorge nehmen. Doch auch wenn sich Auffälligkeiten ergeben, können wir eine Einschätzung geben und binden die Ratsuchenden in die weitere Diagnostik mit ein.

Je nach Dichte des Drüsengewebes der Brust und auch abhängig davon, ob eine Ratsuchende zuvor bereits Brustkrebs durchgestanden hat, wird jährlich bis alle zwei Jahre eine Mammographie angefertigt: Sie dient dazu, kleinste Verkalkungen zu erkennen, die weder in der Ultraschalluntersuchung noch in der MRT zu

erkennen sind. Alle IFNP-Einheiten in Deutschland verfügen über moderne digitale Röntgensysteme, die eine hohe Bildqualität bei geringster Strahlenbelastung ermöglichen.

Nach Abschluss der Untersuchungen ordnen wir nochmals die Ergebnisse in ihrer Gesamtheit ein und vereinbaren darauf basierend den nächsten Termin.

Für die Risikogruppe 1 gilt, dass die Ratsuchenden regelmäßig alle sechs Monaten von uns gesehen werden, wobei im Wechsel der alleinige Ultraschall und die MRT mit second-look-Ultraschall durchgeführt werden. Eine Mammographie findet wie oben erläutert zusätzlich alle ein bis zwei Jahre statt.

Das ärztliche Team der IFNP-Ambulanz wird kontinuierlich über neueste wissenschaftliche Erkenntnisse aus dem IFNP-Programm fortgebildet. Es sind daher hochspezialisierte Experten auf dem Gebiet der Brustkrebsfrüherkennung bei Patienten mit genetischer Vorbelastung. Wir bemühen uns auch sehr, dass immer die gleiche Ärztin oder der gleiche Arzt mit der Ratsuchenden spricht. Definitiv werden die an einem Ambulanztermin erhobenen Befunde aus allen bildgebenden Verfahren durch eine Person besprochen. Diese ganz persönliche Zuständigkeit ist uns sehr wichtig: Wir als ärztliches wie technisches Personal wollen die Betroffenen umfassend umsorgen, empathisch, familiär – es ist ja eine auf Jahre angelegte Betreuung.

### Was passiert, wenn die Früherkennung einen Befund ergibt, der weiter abgeklärt werden muss?

Wenn wir einen Befund in der Bildgebung finden, den wir nicht eindeutig als gutartig freisprechen können, besprechen wir das direkt. Zwei Varianten haben sich bewährt: Bei Befunden, die wir als wahrscheinlich gutartig einstufen, würden wir einfach den nächsten Untersuchungstermin vorziehen. Wie kurz wir die Verlaufsbeobachtung ansetzen, klären wir gemeinsam – hier ist auch das eigene Bedürfnis nach Sicherheit wichtig.

Wenn wir zusammen zu dem Ergebnis kommen, dass wir den Befund über eine Gewebeentnahme sichern müssen, stehen uns alle Varianten der modernen Gewebeentnahme in allen bildgebenden Verfahren zur Verfügung. Gemeinsam suchen wir die schonendste und zugleich erfolgversprechendste Variante aus. Nach der Gewebeentnahme sind alle beteiligten Berufsgruppen hoch motiviert, innerhalb von wenigen Tagen eine Entscheidung herbeizuführen, wie die weiteren Schritte aussehen können. Auch hier werden die Ratsuchenden eng eingebunden. Wir hoffen allerdings, dass dieser Fall nicht eintritt.

### Kostet mich das zusätzliche Früherkennungsprogramm etwas oder trägt das die Krankenkasse?

Als Teilnehmende am IFNP sind sämtliche Ambulanztermine aber auch etwaige Gewebeentnahmen zur Diagnostik inklusive der MRT-Untersuchungen durch das Programm abgedeckt: Es entstehen – abgesehen von den Reisekosten zu uns – keine weiteren Kosten. Wir hoffen, dass wir einige Ihrer Fragen beantworten und eventuell auch einige Sorgen nehmen konnten. •

#### Autorin und Autor

**Dr. Julia Koenigsdorf**

**Prof. Dr. Joachim Lotz**

Zentrum klinische Bildgebung; Institut für klinische und Interventionelle Radiologie; Institut für kardiovaskuläre Bildgebung  
Universitätsmedizin Göttingen (UMG)  
Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

#### E-Mail:

Joachim.Lotz@med.uni-goettingen.de

# Prophylaktische Operation der Brust?

**Die prophylaktische Entfernung der Brustdrüsen wird Frauen, die Trägerinnen bestimmter genetischer Mutationen sind, als vorbeugende Maßnahme angeboten. Diese Operation kann das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, sowie die damit verbundene Sterblichkeit signifikant reduzieren. (1)**



Dr. Joke Tio

Für Frauen, die bereits an Eierstockkrebs erkrankt sind, stellt sich die Frage, ob eine prophylaktische Brustdrüsenentfernung (Mastektomie) ebenfalls sinnvoll sein könnte. Hierbei müssen jedoch das Rückfall- und Sterblichkeitsrisiko durch den Eierstockkrebs gegen das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, und den Nutzen einer vorbeugenden Brustdrüsenentfernung abgewogen werden.

## Risiken und Überlebensraten

Eierstockkrebs wird oft in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Im Durchschnitt leben 10 Jahre nach der Diagnose eines serösen Eierstockkrebses noch etwa 34 Prozent der BRCA1-Mutationsträgerinnen und 22 Prozent der BRCA2-Mutationsträgerinnen. (2) Die Überlebensaussichten variieren stark je nach Stadium bei Diagnosestellung: Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 90 Prozent für Frauen, die im Stadium I entdeckt wurden, bei 79 Prozent im Stadium II, bei 42 Prozent im Stadium III und bei 21 Prozent im Stadium IV. Im Vergleich dazu beträgt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer Brustkrebsdiagnose über alle Stadien hinweg 83

Prozent.(3) Je früher man also den Eierstockkrebs entdeckt, desto besser sind die Heilungschancen. Und die Brustkrebserkrankung hat insgesamt eine günstigere Prognose als die Eierstockkrebs-erkrankung, ist also besser heilbar.

### Risiko einer Brustkrebserkrankung nach Eierstockkrebs

Frauen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation haben ein Lebenszeitrisiko von 56 bis 84 Prozent bis zum 70. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken. (4-6) Das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, liegt bei 36 bis 63 Prozent für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen und bei zehn bis 27 Prozent für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen. (6-9)

Nach einer Eierstockkrebsdiagnose ändern sich diese Zahlen: Das Risiko, in den ersten Jahren nach der Diagnose an Brustkrebs zu erkranken, liegt niedriger – nach zwei Jahren bei drei Prozent, nach fünf Jahren bei sechs Prozent und nach zehn Jahren bei elf Prozent. Das Risiko, nach einer Eierstockkrebserkrankung an Brustkrebs zu erkranken, ist damit sehr viel niedriger als es bei nicht erkrankten Mutationsträgerinnen ist. (10, 11)

**„Das Risiko, nach einer Eierstockkrebs-erkrankung an Brustkrebs zu erkranken, ist viel niedriger als es bei nicht-erkrankten Mutations-trägerinnen ist.“**

### Entscheidungsfindung

In jedem Falle ist es zunächst wichtig, die Therapie, die der Eierstockkrebs erfordert, durchzuführen. Nach Abschluss der Eierstockkrebstherapie kann dann über weitere präventive Schritte nachgedacht werden. Es kann sinnvoll und hilfreich sein, zunächst an dem sogenannten intensivierten Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilzunehmen, um, in dem Fall, dass doch eine Brustkrebserkrankung auftreten sollte, diese in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken.

Für Mutationsträgerinnen, bei denen der Eierstockkrebs erst in späteren Stadien, also im Stadium III oder IV, entdeckt wurde, ist es nicht sinnvoll, eine prophylaktische Brustdrüsenentfernung durchzuführen. Hier ist die Diagnose des Eierstockkrebses führend. Die Operation der Brust wäre eine unnötige zusätzliche Belastung.

Für Frauen, die in einem frühen Stadium (I oder II) erkrankt sind, könnte nach einer Nachsorgephase von mindestens fünf Jahren eine prophylaktische Mastektomie in Betracht gezogen werden. Dennoch gibt es auch in dieser Situation keinen Nachweis, dass diese Maßnahme die Lebenserwartung signifikant verlängert. Sie kann jedoch das Risiko einer Brustkrebserkrankung verringern. Mutationsträgerinnen erkranken häufiger als anderen Frauen an einem sogenannten triple-negativen Mammakarzinom. Bei dieser Form von Brustkrebs ist fast immer im Rahmen der Behandlung auch eine Chemotherapie notwendig. Alleine dies kann für Frauen ein Grund sein, sich einer prophylaktischen Brustdrüsenentfernung zu unterziehen.

## Brustaufbau nach Mastektomie

Sollten Sie sich für eine prophylaktische Mastektomie entscheiden, gibt es verschiedene Optionen für den Brustaufbau. Dieser kann in der Regel bereits in der gleichen Operation erfolgen, entweder mit Silikonimplantaten oder mit körpereigenem Gewebe (autologe Rekonstruktion). Aufgrund vorangegangener Bauchoperationen ist eine Rekonstruktion mit Eigengewebe aus dem Bauch nicht möglich, Alternativen können die Entnahme von Eigengewebe aus Oberschenkel oder Gesäß sein. Hier handelt es sich jedoch um größere Operationen, sodass die OP mittels Implantaten nach Eierstockkrebs oft sinnvoller erscheint.

## Fazit

Das Risiko, nach einer Eierstockkrebsdiagnose auch an Brustkrebs zu erkranken, ist niedriger als bei Mutationsträgerinnen ohne Eierstockkrebsdiagnose.

Die Teilnahme am Programm für intensivierte Früherkennung ist nach der Behandlung eines Eierstockkrebses möglich.

Für Frauen in frühen Stadien des Eierstockkrebses kann eine prophylaktische Mastektomie nach sorgfältiger Abwägung und einer Nachsorgephase von mindestens fünf Jahren eine Option sein. Es ist jedoch wichtig, sich bewusst zu sein, dass bislang kein Beweis für eine signifikante Verbesserung der Überlebenschancen durch diese Maßnahme vorliegt.

Mutationsträgerinnen im Stadium III und IV sollte keine solche Operation durchführen lassen, hier ist das Sterblichkeitsrisiko durch den Eierstockkrebs nicht ganz unerheblich, so dass es sinnvoller ist, am Programm für intensivierte Brustkrebsfrüherkennung teilzunehmen, statt sich einer weiteren großen Operation zu unterziehen. •

### Autorin

**Dr. Joke Tio**

Chefärztin Brustzentrum

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster

**E-Mail:** [joke.tio@ukmuenster.de](mailto:joke.tio@ukmuenster.de)







## BRCA-Mutation und Risiken für eine Erkrankung

**Im Vergleich zur Bevölkerung ohne BRCA-Mutation besteht bei Menschen mit einer Mutation ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Tumorerkrankung, insbesondere der Brust oder der Eierstöcke.**



**Dr. Susanne Theis**

Das Lebenszeitrisko für ein Karzinom der Brust beträgt in der Normalbevölkerung 12,8 Prozent, für Eierstockkrebs 1,7 Prozent [1]. Im Vergleich dazu liegt das Risiko bei einer Frau mit einer BRCA1-Mutation bis zum 80. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken bei 72 Prozent, für Eierstockkrebs bei 44 Prozent. Bei einer BRCA2-Mutation beträgt das Risiko bis zum 80. Lebensjahr zu erkranken für ein Mammakarzinom 69 Prozent, für ein Ovarialkarzinom 17 Prozent [2].

Aus diesem Grund wird Betroffenen, die eine BRCA-Mutation tragen, aber nicht erkrankt sind, zur Vermeidung einer Tumorerkrankung zu sogenannten „risikoreduzierenden“ Operationen geraten. Dazu gehören einerseits die Entfernung des Brustdrüsengewebes, sowie andererseits die Entfernung der Eierstöcke und der Eileiter. Eine Entfernung des Brustdrüsengewebes, die sogenannte „risikoreduzierende beidseitige Mastektomie (RRBM)“ führt bei Trägerinnen einer BRCA1-Mutation zu einer Senkung des Mortalitätsrisikos. Für Frauen mit einer BRCA2-Mutation konnte bislang keine Senkung der Mortalität durch RRBM nachgewiesen werden. Zur Senkung des Risikos für Eierstockkrebs wird bei

Mutationsträgerinnen einer BRCA1-Mutation zu einer risikoreduzierenden Operation im Sinne der beidseitigen Entfernung von Eierstöcken und Eileitern (RRBSO) ab dem 35. Lebensjahr, bei BRCA2-Mutation ab dem 40. Lebensjahr geraten. Dies jeweils unter Berücksichtigung des persönlichen Kontextes (aufgetretene Fälle in der Familie, individuelle Familienplanung). [3]

### Der weibliche Zyklus

Um die Konsequenzen dieser risikoreduzierenden Operationen, insbesondere der Entfernung der Eierstöcke, einordnen zu können, muss an dieser Stelle grob der Ablauf des weiblichen Zyklus dargestellt werden. Grundsätzlich gibt es verschiedene Lebensphasen im Leben einer Frau: Kindheit und Menopause ohne beziehungsweise mit wenigen hormonellen Einflüssen, Pubertät mit beginnender hormoneller Aktivität und darauffolgende reproduktive Phase (die weniger als 30 Jahre dauert und etwa zwischen 14. und 44. Lebensjahr liegt). Im reproduktiven Alter wird dann wiederum der Zyklus in zwei Hälften eingeteilt: während der ersten Phase des Zyklus (Follikelphase) erfolgt jeweils die Bereitstellung einer Gruppe von Follikeln im Eierstock.

Follikel sind die Eibläschen, in denen die Eizell-Anlagen schlummern. Diese Follikel wachsen und reifen unter dem Einfluss des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) heran und im Verlauf

kristallisiert sich einer dieser Follikel zum sogenannten Leitfollikel heraus. Die anderen, bereits bereitgestellten Follikel werden vom Leitfollikel in ihrem weiteren Wachstum unterdrückt und gehen zugrunde. Der Leitfollikel produziert während seines Wachstums Östrogen, unter dessen Einfluss sich die Schleimhaut der Gebärmutter aufbaut und auf eine potenzielle Einnistung einer befruchteten Eizelle vorbereitet. Erreicht der Leitfollikel eine gewisse Größe, platzt dieser und die enthaltene Eizelle wird freigesetzt, wandert durch den Eileiter zur Gebärmutter und kann auf diesem Weg von einem Spermium befruchtet werden. Die zurückbleibende Hülle des Follikels verbleibt im Eierstock und produziert Progesteron, das Hormon der zweiten Zyklushälfte. Die sogenannte Eizellreserve, die „schlummernden“ Follikel, ist angeboren und nimmt natürlicherweise im Laufe des Lebens ab. Sind keine Follikel/Eizellen mehr im Eierstock vorhanden, beginnt die nächste Phase im Leben der Frau, die Menopause.

Anhand dieses grob dargestellten Ablaufs des weiblichen Zyklus werden zwei Dinge klar: Der Eierstock ist zum einen wichtig für die Reproduktionsfähigkeit einer Frau, zum anderen ist er ganz entscheidend an der Bereitstellung der weiblichen Hormone (unter anderem Östrogen und Progesteron) bis zur Menopause (durchschnittliches Erreichen der Menopause in Europa mit 51 Lebensjahren) beteiligt. Die ausreichende hormonelle Versorgung der Frau bis zum durch-

schnittlichen Menopausenalter ist wichtig, um sie vor Folgeerscheinungen eines zu frühen Östrogenmangels wie Knochenbrüchigkeit (Osteoporose), Herz- Kreislauf-Erkrankungen und psychischen Beeinträchtigungen zu schützen.

Ein vorzeitiges Erschöpfen der Eizellreserve und damit auch der hormonellen Funktion wird als vorzeitige Menopause (oder auch „prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)“) bezeichnet, wenn sie vor dem 40. Lebensjahr auftritt und als frühzeitige Menopause, wenn sie vor dem 45. Lebensjahr eintritt. Dies kann ohne erkennbare Ursache auftreten, ist häufig aber durch äußere Einflüsse wie beispielsweise eine Chemotherapie oder Bestrahlung verursacht.

## Fertilität bei BRCA-Mutation

Offensichtlich haben Betroffene, die sich einer RRBSO unterziehen also ein erhöhtes Risiko für eine vor- beziehungsweise frühzeitige Menopause, wenn die Eierstöcke entfernt werden. An dieser Stelle sei daher der Vollständigkeit halber darauf hingewiesen, dass Frauen mit BRCA-Mutation ohne Erkrankung, die eine prophylaktische Entfernung der Eierstöcke erhalten, ohne bislang bekannte Risikosteigerung eine Hormonersatztherapie erhalten dürfen (und sollten), um potentielle Folgerisiken zu vermeiden [4-7].

Neben dieser offensichtlich fertilitätseinschränkenden Operation gibt es aber auch Hinweise, dass die Reserve des Eierstocks bei Frauen mit einer BRCA-Mutation per se reduziert ist. Als Marker für die Bewertung der ovariellen Reserve kann das Anti-Müller-Hormon (AMH) herangezogen werden. Einige Studien zeigen, dass bei Betroffenen mit BRCA1-Mutation die AMH-Werte um 25 Prozent [8] und mit BRCA2-Muta-

tion um 33 Prozent [9] im Vergleich zu altersentsprechend Nicht-Betroffenen reduziert sind. Andere Studien fanden keine Unterschiede in der Reserve des Eierstocks zwischen Trägerinnen und Nicht-Trägerinnen einer BRCA-Mutation [10, 11]. Eine BRCA1-Mutation scheint sich mit zunehmendem Alter stärker auszuwirken, denn die AMH-Konzentrationen über 35 Jahren sind zehnmal niedriger als bei jüngeren Trägerinnen [12, 13].

## Optionen der Fertilitätsprotektion

Mit diesem Wissen stellt sich für Betroffene die offensichtliche Frage, was sie tun können, um einerseits risikoreduzierend mit dem Wissen um die BRCA-Mutation umzugehen, und um sich andererseits die Chance auf eine Schwangerschaft trotz BRCA-Mutation zu bewahren. Zum einen kann Betroffenen zu einer zeitnahen Realisierung der Familienplanung geraten werden. Aus unterschiedlichen Gründen ist dies jedoch nicht immer möglich.

## Einfrieren von Eizellen

Zum anderen besteht als weitere Option die Möglichkeit, Eizellen aus dem Eierstock zu gewinnen, diese einzufrieren (=Kryokonservierung) und zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufzutauen, sie zu befruchten und dann als Embryo in die Gebärmutter zu legen. Diese Methode nennt sich „Social Freezing“ und läuft in Grundzügen wie folgt ab: zu Beginn des Zyklus wird der Frau FSH in hoher Dosis gespritzt (=Stimulationsbehandlung), sodass unter diesem Einfluss nicht nur ein Follikel heranreift, sondern mehrere Follikel gleichzeitig. Nach etwa zehn bis 14 Tagen kann dann eine Follikel-





## „Der Eierstock ist zum einen wichtig für die Reproduktionsfähigkeit einer Frau, zum anderen ist er ganz entscheidend an der Bereitstellung der weiblichen Hormone beteiligt.“

punktion erfolgen (das ist das Absaugen der Follikelflüssigkeit, in denen die Eizellen enthalten sind), um diese einzufrieren. Bislang wird diese Behandlung in der oben beschriebenen Konsultation von den Krankenkassen nicht bezahlt und wird daher als „Social Freezing“ bezeichnet (im Gegensatz zum „Medical Freezing“, bei dem aufgrund einer Erkrankung eine keimzellschädigende Therapie durchgeführt wird und die dann die Kryokonservierung von Eizellen rechtfertigt). Dem zugrunde liegt die „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL)“, die als Leistungsvoraussetzung bei der versicherten Person eine Erkrankung definiert [14].

Die Frage, ob eine Stimulationsbehandlung wiederum ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Karzinoms bei BRCA-Mutationsträgerinnen – die bislang nicht erkrankt sind – entsteht, kann noch nicht eindeutig beantwortet werden. Es gibt noch nicht ausreichend Studien und Daten. Die bisherigen Daten sind aufgrund

ihrer Heterogenität (unterschiedliche Dosierungen der Medikamente, Art und Dauer der Behandlung) zudem schwer vergleichbar. Es gibt erste Hinweise, dass durch eine Stimulationsbehandlung kein negativer Einfluss auf das Brustkrebsrisiko entsteht [15, 16]. Andere Auswertungen erwähnen hingegen eine mögliche Risikoerhöhung [4]. Für das Risiko eines Eierstocktumors durch Stimulationsbehandlung gilt Ähnliches zur Verfügbarkeit von Daten. Die wenigen vorhandenen Daten zeigen keine Risikoerhöhung für Ovarialkarzinome [17, 18], jedoch eine mögliche Erhöhung für Borderlinetumoren des Eierstocks [18]. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für Patientinnen, die eine Stimulationsbehandlung ohne BRCA-Mutation durchführen [19].

### Einfrieren von Eierstockgewebe

Um Eierstockgewebe als fertilitätserhaltende Maßnahme einzufrieren, muss eine Bauchspiegelung durchgeführt werden, bei der ein Stück eines Eierstocks oder ein ganzer Eierstock entfernt werden. Diese werden anschließend eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt – wie-

der per Bauchspiegelung – zurückgegeben. Da jedoch grundsätzlich bei Mutationsträgerinnen die Empfehlung zur Entfernung der Eierstöcke mit 35 beziehungsweise 40 Jahren besteht, ist diese Methode eher sehr jungen Frauen ohne Mutation anzubieten oder denen, die an einem anderen Karzinom erkrankt sind und bei denen ein schneller Therapiebeginn nötig ist (also keine Zeit für Stimulation und Gewinnung von Eizellen bleibt). Ob sich das Risiko einer Karzinomkrankung durch dieses Verfahren erhöht, ist bislang nicht ausreichend untersucht.

### Schwangerschaft als BRCA-Mutationsträgerin

Selbstverständlich interessiert in der Konsequenz aller vorherigen Ausführungen nun auch die entscheidende Frage: Entsteht durch eine Schwangerschaft eine Erhöhung des Risikos an einem Tumor zu erkranken? Es gibt (wenige) Untersuchungen von erkrankten Mutationsträgerinnen (nach Brustkrebs), die keine Verschlechterung des krankheitsfreien Überlebens zeigten [20]. Für nicht-erkrankte Trägerinnen kann diese Frage noch nicht abschließend beantwortet werden. Es gibt Hinweise, dass das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, bei Mutationsträgerinnen, ebenso wie in der Normalbevölkerung auch [21], durch Schwangerschaften und Stillzeit gesenkt wird [22].

### Zusammenfassung

BRCA-Mutationsträgerinnen können per se eine eingeschränkte Reserve des Eierstocks mit folglich limitierter und reduzierter Fertilitätsspanne zeigen. Zusätzlich besteht durch empfohlene risikoreduzierende, prophylaktische Operationen, die unter anderem die Eierstöcke betreffen, das Risiko einer vorzeitigen Menopause. Es können Vorkehrungen zum Erhalt der Fertilität getroffen werden, indem beispielsweise Eizellen eingefroren werden. Nach Entfernung der Eierstöcke kann nicht-erkrankten Mutationsträgerinnen eine Hormonersatztherapie angeboten werden, um Folgeerkrankungen vorzubeugen. Erste Daten zeigen keine Verschlechterung der Prognose nach einer Brustkrebserkrankung bei BRCA-Mutationsträgerinnen durch eine Schwangerschaft. •

#### Autorin

##### Dr. Susanne Theis

Leitung des Kinderwunschzentrums und  
Ambulanz für Gynäkologische Endokrinologie  
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und  
Frauengesundheit  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

#### E-Mail:

Susanne.Theis2@unimedizin-mainz.de

# Hormonelle Behandlung: Welche Risiken bestehen?

**Trägerinnen von pathogenen Varianten in den Genen BRCA1 und BRCA2 haben ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs und gynäkologische Krebserkrankungen. Bei nicht-erblichem, sogenanntem sporadischem Brustkrebs ist dieser häufig hormonabhängig (circa 80 Prozent). Dies ist auch bei erblichem Brustkrebs der Fall.**



**Prof. Dr. Olaf  
Ortmann**



**PD Dr.  
Karin Kast**



**Prof. Dr. Susanne  
Schüler-Toprak**

Trägerinnen einer wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen BRCA1- beziehungsweise BRCA2-Variante (BRCA1/2-Anlageträgerinnen) erwägen häufig eine Hormontherapie im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung, eine hormonelle Methode zur Empfängnisverhütung oder eine Hormontherapie mit Östrogenen und Gelbkörperhormonen nach einer risikoreduzierenden Entfernung von Eileitern und Eierstöcken oder zur Behandlung von Symptomen in den Wechseljahren. Sie befürchten aber eine Steigerung ihres bereits erblich bedingten Brustkrebsrisikos. In diesem Beitrag fassen wir den Wissensstand zum Zusammenhang der Hormontherapien und dem Risiko für Brustkrebs und gynäkologische Krebserkrankungen zusammen. Wir wollen ratsuchenden Frauen damit Informationen an die Hand geben, die ihre Entscheidungsfindung bei der Wahl solcher Methoden erleichtern sollen.

## Hormontherapien im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung

Anfang der 1990er Jahre wurden Studien durchgeführt, die eine Risikoerhöhung für Eierstock-



krebs durch Hormonbehandlungen bei Kinderwunsch zeigten. Diese Ergebnisse wurden in den Folgejahren kritisch diskutiert. Durch weitere Untersuchungen konnten sie überwiegend widerlegt werden. Derzeit lässt sich allerdings eine Steigerung des Eierstockkrebsrisikos nicht sicher ausschließen. Untersuchungen zum Brustkrebsrisiko erbrachten unterschiedliche Ergebnisse. In zusammenfassenden Analysen wurde kein risikosteigernder Effekt von Hormontherapien im Rahmen von Kinderwunschbehandlungen nachgewiesen. Für Gebärmuttereschleimhautkrebs, der wie Brust- und Eierstockkrebs auch hormonabhängig ist, liegen kontroverse Studienergebnisse vor. Überwiegend kann allerdings angenommen werden, dass das Risiko für die Erkrankung nicht erhöht ist. Gebärmutterhalskrebs ist überwiegend nicht oder nicht eindeutig hormonabhängig. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen kein erhöhtes Risiko von Hormontherapien im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung auf das Risiko dieser Krebserkrankung.

### Krebsrisiko durch Hormontherapien im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung bei nicht-erkrankten BRCA1/2-Anlageträgerinnen

Die Datenlage zum Eierstockkrebsrisiko nach Kinderwunschbehandlung bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen ist sehr begrenzt. Sie zeigt allerdings keine Hinweise dafür, dass die Kinderwunschbehandlung mit einem höheren Risiko einhergeht. Auch zum Brustkrebsrisiko nach Kinderwunschbehandlungen liegen vergleichsweise nur wenige Studien vor. Die vorliegenden Studien erbrachten unterschiedliche Resultate. Insgesamt kann aber davon ausgegangen werden, dass es zu keiner Risikosteigerung durch die im

Rahmen der Kinderwunschbehandlung angewendeten Hormone kommt.

### Krebsrisiko durch Hormontherapien im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung bei erkrankten BRCA1/2-Anlageträgerinnen

Patientinnen können nach einem behandelten frühen Mammakarzinom eine Schwangerschaft anstreben. Vor Einleitung der Brustkrebstherapie sollten sie über Möglichkeiten aufgeklärt werden, die die Fruchtbarkeit erhalten. Für das Brustkrebsrisiko nach Kinderwunschbehandlung liegt nur eine Untersuchung vor, die kein gesteigertes Risiko zeigte. Frauen, die an Eierstock- oder Gebärmuttereschleimhautkrebs erkrankt sind, können heute unter bestimmten Voraussetzungen so behandelt werden, dass der Eintritt einer Schwangerschaft nach Beendigung der Therapie möglich wird. Dazu sind ärztliche Beratungen erforderlich.

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass Hormonbehandlungen im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen durchgeführt werden können. Aufgrund der beschriebenen eingeschränkten Datenlage kann eine Risikoerhöhung nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

### Hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung

#### Einfluss einer hormonellen Empfängnisverhütung auf das Eierstockkrebsrisiko

In zahlreichen Studien, in die Frauen der Allgemeinbevölkerung eingeschlossen wurden,

konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung einer hormonellen Empfängnisverhütung das Risiko, an Eierstock- oder Eileiterkrebs zu erkranken, sinkt. Die Stärke dieses Effekts ist abhängig von der Art der Verhütungsmethode und der Dauer der Anwendung und ist zum Teil auch noch 30 Jahre nach Absetzen der Maßnahme nachweisbar. Derzeit wird angenommen, dass der Eisprung zu ständigen Reparaturvorgängen an der Oberfläche der Eierstöcke führt und dadurch die Entstehung einer Krebserkrankung begünstigt wird. Aber die ovulationsfreie Zeit scheint dabei nicht der einzige risikoreduzierende Faktor zu sein, da sich inzwischen Hinweise häufen, dass die Anwendung einer alleinigen Gestagen-haltigen Verhütung, etwa durch das Einbringen eines Hormonstäbchens unter die Haut oder einer Gestagen-freisetzenden Spirale, die nicht zu einer Hemmung des Eisprungs führen, das Risiko für die Entstehung von Eierstock- und Eileiterkrebs ebenfalls reduziert.

Auch für BRCA1/2-Anlageträgerinnen zeigten Studien eine Senkung des Eierstock- und Eileiterkrebsrisikos durch die Anwendung einer hormonellen Verhütung. Dieser Effekt erhöht sich mit der Dauer der Anwendung und hält auch noch über 15 Jahre nach Absetzen der Therapie an. Dennoch wird die Einnahme einer hormonalen Kontrazeption allein zum Zwecke der Risikoreduktion für Eierstock- und Eileiterkrebs nicht empfohlen, denn lange bevor das Risiko für Eierstock- und Eileiterkrebs ansteigt, ist wahrscheinlich schon das Risiko für Brustkrebs erhöht. Die durch die Einnahme der hormonalen Kontrazeption zusätzlich entstandenen Brustkrebserkrankungen wären aufgrund des vergleichsweise schon im frühen Lebensalter höheren Hintergrundrisikos stärker spürbar, als es in der Allgemeinbevölkerung der Fall ist.

## **Einfluss einer hormonellen Empfängnisverhütung auf das Brustkrebsrisiko**

Zum Einfluss einer hormonellen Empfängnisverhütung auf das Brustkrebsrisiko für Frauen in der Allgemeinbevölkerung liefern die verfügbaren Studien unterschiedliche Ergebnisse. Auch die aktuelle S3-Leitlinie „Hormonelle Empfängnisverhütung“ gibt an, dass der Einfluss noch nicht abschließend geklärt ist (S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass eine hormonelle Empfängnisverhütung ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko bewirkt. Diese Risikoerhöhung bildet sich innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der Pilleneinnahme wieder auf das normale Niveau zurück.

Studien, die den Einfluss einer hormonellen Verhütung auf das Brustkrebsrisiko von BRCA1/2-Anlageträgerinnen untersucht haben, liefern ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse. Wie bei Frauen in der Allgemeinbevölkerung kann daher auch bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen eine Risikoerhöhung nicht ausgeschlossen werden. Die meisten Hinweise für einen Risiko-steigernden Zusammenhang gibt es für BRCA1-Anlageträgerinnen. Und auch hier scheint sich die Risikoerhöhung nach Beendigung der Einnahme der hormonellen Verhütung wieder auf das für BRCA1-Anlageträgerinnen normale Niveau zurückzubilden. Festzuhalten ist aber, dass gerade ein früher Einnahmebeginn bei jungen Frauen in den vorhandenen Studien nicht genügend untersucht wurde.

Dennoch können sehr junge, potentielle BRCA1/2-Anlageträgerinnen die orale hormonale Kontrazeption als sicherstes Verhütungsmittel nutzen. Das Brustkrebsrisiko steigt für BRCA1-Anlageträgerinnen generell etwas früher an, als das von Trägerinnen einer Variante

im BRCA2-Gen. Aber auch für BRCA1-Anlage-trägerinnen ist das Brustkrebsrisiko vor dem 30. Lebensjahr insgesamt noch so niedrig, dass die geringe potentielle Risikoerhöhung durch die hormonelle Verhütung vertretbar erscheint. Eine möglichst kurzzeitige, am Bedarf orientierte Einnahme (weniger fünf Jahre) wird empfohlen. In höherem Lebensalter wird nicht-hormonellen Verhütungsmitteln nach Möglichkeit der Vorzug gegeben.

### Besondere Situationen

Auch die Sicherheit der Behandlung einer Endometriose mit hormonellen Verhütungsmitteln bedarf weiterer Untersuchungen. Manche Frauen scheinen auf eine alleinige Gestagen-haltige Verhütung mit einer Steigerung der mammographischen Brustdrüsendichte zu reagieren. Dadurch wird einerseits die Beurteilbarkeit der Brustdrüse für die Intensivierte Früherkennung mit Kernspintomographie und Mammographie ungünstig beeinflusst. Andererseits ist das Vorliegen einer höheren mammographischen Brustdrüsendichte in der Allgemeinbevölkerung auch als ein Risikofaktor für Brustkrebs bekannt.

Studien zum Nutzen und Risiko einer oralen hormonalen Kontrazeption bei Frauen mit wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen Varianten in anderen Brust- und Eierstockkrebsgenen als den Genen BRCA1 und BRCA2 gibt es bislang nicht. Aufgrund des wahrscheinlich vergleichbaren Effekts in der Allgemeinbevölkerung und bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen, wird derzeit von einer ähnlichen Auswirkung auf die Risikosenkung beziehungsweise -steigerung bezogen auf das durchschnittliche Gen-bezogene Erkrankungsrisiko ausgegangen.

Die rechtzeitige Entfernung von Eierstöcken und Eileitern ist der sicherste Schutz vor einer Erkrankung bei genetisch bedingt erhöhtem Risiko für Eierstock- und Eileiterkrebs und wird im Falle des Vorliegens einer BRCA1-Variante bereits ab dem 35. Lebensjahr empfohlen. Ob mit der zurückliegenden Einnahme einer hormonalen Kontrazeption der Zeitpunkt einer Risiko-reduzierenden Entfernung von Eierstöcken und Eileitern mit ausreichend hoher Sicherheit auf ein späteres Lebensalter verlagert werden kann, ist derzeit noch unklar. Für spezielle Situationen, wie noch bestehender Kinderwunsch nach einer Brustkrebsbehandlung, wird eine individuelle Beratung unter Berücksichtigung noch weiterer Einfluss-nehmender Faktoren auf das Eierstock-/Eileiterkrebsrisiko empfohlen.

### Einfluss einer hormonalen Empfängnisverhütung auf das Wiedererkrankungsrisiko nach behandeltem Brustkrebs

Es gibt nur wenige Daten zum Einfluss einer hormonalen Empfängnisverhütung auf Risiko für ein Wiederauftreten einer Brustkrebserkrankung bei Frauen in der Allgemeinbevölkerung. Insgesamt kann ein erhöhtes Risiko hierfür nicht ausgeschlossen werden. Somit wird nach einer Brustkrebsbehandlung von hormonellen Verhütungsmethoden abgeraten (S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung).

### Hormontherapie nach Risiko-reduzierender Entfernung der Eierstöcke und Eileiter

In Deutschland liegt das durchschnittliche natürliche Menopausealter bei etwa 50 Jahren. Ver-

lieren die Eierstöcke einer Frau vor dem 40. Lebensjahr ihre Funktion, spricht man von einer vorzeitigen Menopause. Hierzu kann es durch einen natürlichen Prozess des Körpers oder aber im Rahmen einer medizinischen Behandlung oder Operation kommen.

Studien haben gezeigt, dass eine vorzeitige Menopause das Risiko der betroffenen Frauen für Herzkrankheiten, Diabetes und Schlaganfälle erhöht und sie sogar früher sterben können. Der frühe Östrogenmangel steigert aber auch das Risiko Knochenschwund (Osteoporose), was zu Knochenbrüchen führen kann. Außerdem kann die Lebensqualität durch menopausale Beschwerden wie Hitzewallungen oder sexuelle Einschränkungen reduziert sein.

Sofern aus medizinischer Sicht keine Einwände bestehen, wird Frauen der Allgemeinbevölkerung daher im Fall einer vorzeitigen Menopause bis zum Erreichen des durchschnittlichen Menopausealters eine Anwendung von Östrogenen empfohlen. Frauen mit einer Gebärmutter sollten diese mit Gelbkörperhormonen (auch „Gestagene“ genannt) kombinieren.

BRCA1/2-Anlageträgerinnen wird eine risiko-reduzierende Entfernung der Eierstöcke und Eileiter im Alter von 35 beziehungsweise 40 Jahren empfohlen. Da dies einen vorzeitigen Eintritt der Menopause bedeutet, birgt der Eingriff vergleichbare Risiken für das Herz-Kreislaufsystem und die Knochenstabilität wie bei Frauen der Allgemeinbevölkerung. Es gibt keine Studien, die das Brustkrebsrisiko durch eine Anwendung von Hormonen bei Frauen der Allgemeinbevölkerung mit vorzeitiger Menopause untersucht haben. Nur wenige Untersuchungen haben sich mit dem Einfluss einer Anwendung von Östrogenen und Gelbkörper-

hormonen auf das Risiko für Brustkrebs von nicht-erkrankten BRCA1/2-Anlageträgerinnen beschäftigt, wobei sich größtenteils kein nachteiliger Effekt zeigte.

Somit ist festzuhalten, dass eine Anwendung von Östrogenen und Gelbkörperhormonen nach einer Risiko-reduzierenden Entfernung von Eierstöcken und Eileitern bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen bis zum Eintritt des natürlichen Menopausealters möglich ist, um negativen Folgen des Östrogenmangels wie Osteoporose, Schädigung des Herz-Kreislauf-Systems und Symptomen in den Wechseljahren vorzubeugen.

## **Hormontherapie bei Frauen ohne Risiko-reduzierende Entfernung der Eierstöcke und Eileiter bei Symptomen in den Wechseljahren**

### **Einfluss einer Hormontherapie auf das Brust- und Eierstockkrebsrisiko**

Studien, die den Einfluss einer Hormontherapie mit Östrogenen und Gestagenen bei Frauen der Allgemeinbevölkerung untersucht haben, zeigen, dass diese das Risiko für eine Brustkrebs-erkrankung leicht oder nicht erhöhen (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen). Der Einfluss auf das Brustkrebsrisiko ist abhängig von der Zusammensetzung der Hormontherapie und der Dauer der Anwendung. Wird die Therapie beendet, reduziert sich das Risiko für Brustkrebs wieder. Es gibt nur wenige Daten zum Einfluss einer Hormontherapie auf das Brustkrebsrisiko bei nicht-erkrankten BRCA1/2-Anlageträgerinnen. Eine Arbeit hat diesen Zusammenhang bei BRCA1-Anlageträgerinnen untersucht und kein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt. BRCA2-Anla-

geträgerinnen wurden in dieser Arbeit nicht eingeschlossen.

Für Frauen in der Allgemeinbevölkerung liefern Studien Hinweise, dass das Eierstockkrebsrisiko durch eine Hormontherapie erhöht werden kann. Das ist bereits nach einer vergleichsweise kurzen Anwendungsdauer von weniger als fünf Jahren der Fall, reduziert sich aber wieder, wenn die Behandlung beendet wird. Mit dem Einfluss einer Hormontherapie bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen auf das Eierstockkrebsrisiko haben sich nur wenige Arbeiten beschäftigt, die unterschiedliche Resultate ergaben. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Effekte einer Hormontherapie auf das Eierstockkrebsrisiko bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen ähnlich sind wie bei Frauen der Allgemeinbevölkerung.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Hormonbehandlungen in den Wechseljahren bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen mit ausgeprägten menopausalen Beschwerden durchgeführt werden können. Aufgrund der beschriebenen eingeschränkten Datenlage kann eine Risikoerhöhung nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

### Hormontherapie in den Wechseljahren nach behandeltem Brust- oder Eierstockkrebs

Die aktuell verfügbaren Daten sprechen dafür, dass eine Hormontherapie nach einer Brustkrebserkrankung das Risiko für ein Wiederauftreten oder die Entstehung von Fernmetastasen erhöhen kann. Studien, die diese Effekte bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen untersucht haben, gibt es nicht. Es ist allerdings davon auszugehen, dass der Einfluss ähnlich ist wie bei Frauen in der

Allgemeinbevölkerung. Daher wird nach einer Brustkrebserkrankung von einer Hormontherapie in den Wechseljahren abgeraten.

Die Datenlage zum Einfluss einer Hormontherapie nach einer Eierstockkrebserkrankung auf das Rückfallrisiko in der Allgemeinbevölkerung ist begrenzt, sodass zur Sicherheit keine zuverlässige Aussage gemacht werden kann (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen). Entsprechend der aktuell gültigen S3-Leitlinien „Peri- und Postmenopause“ und „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ kann bei Frauen nach behandeltem Eierstockkrebs eine Hormontherapie durchgeführt werden, sofern sie über die Risiken und die Datenlage informiert wurde (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren). Auch diese Fragestellung wurde für BRCA1/2-Anlageträgerinnen nicht untersucht. Wahrscheinlich sind die Effekte einer Hormontherapie nach einer Eierstockkrebserkrankung auf das Rückfallrisiko vergleichbar mit denen von Frauen in der Allgemeinbevölkerung.

Somit kann eine Hormontherapie bei erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität in den Wechseljahren bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen nach behandeltem Eierstockkrebs durchgeführt werden. Anhand der Datenlage lässt sich eine Risikoerhöhung für ein Wiederauftreten der Erkrankung nicht gänzlich ausschließen, und auch das individuelle Risiko für Brustkrebs muss berücksichtigt werden. Allerdings müssen gerade bei jungen Frauen, die vor dem Eintritt der Menopause an Eierstockkrebs erkrankt sind, die nachteiligen Auswirkungen des Östrogenmangels auf die Knochengesundheit und das Herz-Kreislauf-System in die Entscheidung mit einbezogen werden.

## **Einfluss einer Hormonbehandlung auf das Risiko für Gebärmuttereschleimhautkrebs**

Verschiedene Studien bei Frauen in der Allgemeinbevölkerung konnten zeigen, dass das Risiko für Gebärmuttereschleimhautkrebs steigt, wenn Frauen mit einer Gebärmutter im Rahmen einer Hormonersatztherapie lediglich Östrogene erhalten und keine Anwendung von Gelbkörperhormonen erfolgt (S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen). Bei einer kombinierten Anwendung von Östrogenen und Gelbkörperhormonen wurde kein erhöhtes Risiko für Gebärmuttereschleimhautkrebs beobachtet. Allerdings sollte die Einnahme des Gelbkörperhormons für mindestens zehn, beziehungsweise besser 14 Tage pro Monat erfolgen, damit eine ausreichende Sicherheit gewährleistet ist. Für BRCA1/2-Anlageträgerinnen wurde der Einfluss einer Hormontherapie auf das Risiko für Gebärmuttereschleimhautkrebs in einer Studie untersucht, die keinen Zusammenhang zeigen konnte. Der Einfluss von Östrogenen und Gelbkörperhormonen auf das Entartungsrisiko der Gebärmuttereschleimhaut ist bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen daher wahrscheinlich vergleichbar mit dem von Frauen in der Allgemeinbevölkerung. Entsprechend gelten die für Frauen der Allgemeinbevölkerung festgelegten Empfehlungen zur Art der Anwendung von Hormontherapien auch für BRCA1/2-Anlageträgerinnen. •

### **Autorinnen und Autor**

**Prof. Dr. Olaf Ortmann,**

**Prof. Dr. Susanne Schüler-Toprak**

Klinik und Lehrstuhl für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe der Universität Regensburg  
am Caritas-Krankenhaus St. Josef  
Landshuter Straße 65, 93053 Regensburg

#### **E-Mail:**

Olaf.Ortmann@klinik.uni-regensburg.de  
susanne.schueler@klinik.uni-regensburg.de

### **PD Dr. Karin Kast**

Zentrum Familiärer Brust- und  
Eierstockkrebs

Universitätsklinikum Köln

Kerpener Straße 62, 50937 Köln

**E-Mail:** karin.kast@uk-koeln.de







## Wie spreche ich mit wem darüber?

**Selbst etwas tun zu können:** Das ist für viele Krebspatienten ein wichtiger Gedanke. Im Fall einer familiären Krebsbelastung hilft das Wissen um diese, aktiv zu werden. Gleichzeitig kann es aber auch mit einer psychischen Belastung verbunden sein. Prof. Dr. Tanja Zimmermann erklärt, wie sich mit dem Wissen umgehen lässt.



Prof. Dr. Tanja  
Zimmermann

**Mamma Mia!:** Das Wissen um eine erbliche Vorbelastung für eine Krebserkrankung kann gleichzeitig be- und entlastend sein. Warum?

**Prof. Dr. Tanja Zimmermann:** Eine häufig genannte Entlastung hinsichtlich einer erblichen Vorbelastung für eine Krebserkrankung ist das Wissen etwas tun zu können, wie zum Beispiel prophylaktische Maßnahmen durchführen zu lassen oder bestimmte angepasste Vorsorgebeziehungsweise Früherkennungsuntersuchungen in Anspruch nehmen zu können. Dies erhöht das Gefühl der Selbstwirksamkeit („Ich kann etwas tun.“). Insbesondere, wenn in der Familie bereits Krebserkrankungen aufgetreten sind und Betroffene sich möglicherweise schon mit der Frage befasst haben, ob eine erbliche Vorbelastung vorliegen könnte, kann das Wissen oder auch die Gewissheit entlastend sein. Gewissheit kann ein Gefühl der Kontrolle mit sich bringen. Darüber hinaus eröffnet dieses Wissen auch die Möglichkeit, sich mit Themen zu befassen, die vielleicht zu diesem Zeitpunkt (noch) nicht „dran“ gewesen wären, wie zum Beispiel mit der Frage nach dem Kinderwunsch. Auch hier bie-



tet das Wissen um die erbliche Vorbelastung die Chance, sich mit verschiedenen Möglichkeiten des Fertilitätserhalts und Kinderwunsches befassen zu können und sich entsprechend zu informieren.

Allerdings kann das Wissen um eine erbliche Vorbelastung auch mit einer psychischen Belastung einhergehen, da schwierige Entscheidungen in Bezug auf prophylaktische Operationen, familiäre Kommunikation, Kindererziehung und Versicherung zu treffen sind und Betroffene oft in ihrer Familie schon Verluste durch Krebs erlebt haben. Eine Vielzahl an Emotionen wie Angst, Traurigkeit, Hilflosigkeit, Niedergeschlagenheit, Ohnmacht, aber auch Wut oder Kontrollverlust treten auf. Studien zeigen, dass Mutationsträgerinnen und -träger ein erhöhtes Risiko für Depression- oder Angstsymptome haben (Kastner et al., 2023). Betroffene berichten oft von einer Unkontrollierbarkeit ihres weiteren Lebens. Sie fühlen sich in ihren Entscheidungen weniger frei und haben das Gefühl, dass das Damoklesschwert „Krebs“ immer über ihnen schwebt und ihr Leben beeinträchtigt. Die Mutationsträgerinnen und -träger haben oft in der Familie Krebserkrankungen bei Angehörigen erlebt oder auch Angehörige durch Krebs verloren. Sie müssen in jungen Jahren Entscheidungen treffen, die weitreichende Folgen in Bezug auf das Kinderkriegen, prophylaktische Operationen und die Kommunikation in der Familie haben. Darüber hinaus können Faktoren wie die Ungewissheit über die Kostenübernahme von Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit

durch die Krankenkassen sowie mögliche finanzielle Folgen und Auswirkungen auf die Lebens- und Berufsunfähigkeitsversicherung belasten. Insbesondere bei Frauen mit Kinderwunsch kann das Wissen um die autosomal dominante Vererbung und Fruchtbarkeitseinschränkende Maßnahmen (wie Chemotherapie und prophylaktische Operationen) zu einer Belastung führen (Kastner et al., 2022).

In Familien, in denen bereits ein oder mehrere Familienmitglieder an Krebs erkrankt sind, kann die Erfahrung einer Krebserkrankung aus der Angehörigenperspektive eine psychische Herausforderung bis hin zu einer Belastung darstellen. Angehörige erleben oft ein vergleichbares Ausmaß an psychischer Belastung wie die Erkrankten (Zimmermann, 2022). Sorgen, selber zu erkranken, mischen sich mit Sorgen um die erkrankten Angehörigen. Auch traumatisierende Erfahrungen, wie zum Beispiel Angehörige leiden zu sehen oder der Verlust von Angehörigen sind möglich und können die eigene Lebensqualität beeinträchtigen. Oft kommt es in diesem Zusammenhang auch zu Übertragungen der erlebten Erfahrungen auf eine potenziell in der Zukunft liegende eigene Erkrankung („Ich werde genauso leiden wie meine Mutter.“). Dies kann Ängste und Niedergeschlagenheit begünstigen. Allerdings sind auch positive Auswirkungen denkbar („Ich werde – falls ich erkrankte – das genauso gut hinkriegen wie meine Schwester.“).

Die Art und Weise, wie eine Person mit dem Wissen um eine vorliegende Genmutation umgeht

und ob und wie stark psychische Belastungen auftreten, ist individuell sehr unterschiedlich. Hilfreich für einen günstigen Umgang mit dem Wissen sind sogenannte Bewältigungsstrategien und Ressourcen – sowohl individuelle, als auch dyadische und soziale. Unterstützung aus der Familie, Partnerschaft oder von Freunden zu erhalten und auch annehmen zu können, kann im Umgang mit Belastungen sehr wichtig sein. Auch der Austausch mit anderen Betroffenen hilft ebenso wie Informationen zu haben. All dies stärkt die Selbstwirksamkeit und reduziert das Gefühl der Unkontrollierbarkeit sowie Belastung.

### **Mamma Mia!: Sollten Angehörige über eine vorliegende Genmutation Bescheid wissen? Wann ist ein guter Zeitpunkt, mit ihnen darüber zu sprechen?**

**Prof. Dr. Tanja Zimmermann:** Grundsätzlich ist eine offene Kommunikation in der Familie hilfreich und ermöglicht eine gegenseitige Unterstützung in schwierigen Situationen. Insbesondere für Angehörige von Mutationsträgerinnen und -trägern ist es auch für die eigene Zukunftsplanung bedeutsam, über die vorliegende Genmutation Bescheid zu wissen. Nur so ist es möglich, eigene Entscheidungen zu treffen und mögliche Maßnahmen durchzuführen. Wenn Mutationsträgerinnen und -träger ihren Angehörigen von der Genmutation nicht erzählen, haben die Angehörigen keine Möglichkeit, sich damit auseinanderzusetzen und Entscheidungen für den eigenen Umgang zu treffen.

Dennoch ist ein Gespräch mit Angehörigen über eine vorliegende Genmutation auch eine große Herausforderung, die viele Betroffene scheuen und mit Gefühlen wie Angst, Scham oder auch Schuld verknüpft ist. Erschwerend ist es, wenn die Kommunikation in der Familie sowieso schon nicht gut ist. Auch Angehörige stehen

einem solchen Gespräch möglicherweise ablehnend gegenüber, indem sie die Informationen ablehnen oder keine eigene Testung vornehmen lassen wollen. Letztendlich liegt die Entscheidung bei jedem Einzelnen selbst und sollte nicht mit einer Aufforderung oder Verpflichtung einhergehen. Wenn also Mutationsträgerinnen und -träger ihre Angehörigen über die vorliegende Genmutation informieren, diese aber keine eigenen Maßnahmen daraus ableiten wollen, sollte das auch akzeptiert werden. Einen „richtigen“ oder „guten“ Zeitpunkt für ein solches Gespräch gibt es nicht, aber es gibt einige Aspekte, die man im Vorfeld vorbereiten kann, um so ein schwieriges Gespräch zu führen.

### **Mamma Mia!: Haben Sie Tipps, wie solch ein schwieriges Gespräch gelingen kann?**

**Prof. Dr. Tanja Zimmermann:** Bei schwierigen Gesprächen ist es hilfreich, einen geeigneten Rahmen zu schaffen. Dazu gehört ein ungestörter Gesprächsrahmen mit etwas Zeit. Schwierige Gespräche sollten nicht zwischen „Tür und Angel“ erfolgen. Auch ist ein persönliches Treffen gegenüber digitalen oder telefonischen Gesprächen vorzuziehen. Mutationsträgerinnen und -träger sollten ihre Angehörigen im Vorfeld informieren, dass sie etwas Wichtiges besprechen möchten, sodass sich die Angehörigen innerlich vorbereiten können. Hilfreich kann es auch sein, eine weitere nahestehende Person als Unterstützung zum Gespräch hinzubitten. Grundsätzlich können solche Gespräche sehr emotional sein. Dies ist absolut verständlich und ganz normal. Gefühle von Traurigkeit und Angst können ebenso auftreten wie Ärger, Wut und Unverständnis. Insbesondere die Mutationsträgerinnen und -träger sollten sich bewusst machen, dass ihre Angehörigen möglicherweise auch mit Wut, Ärger oder Vorwürfen reagieren. Auch das ist normal, wenn man eine schlechte

Nachricht mitgeteilt bekommt. Mutationsträgerinnen und -träger sollten versuchen, dies nicht persönlich zu nehmen oder selber ärgerlich zu reagieren. Manchmal hilft es, sich noch mal zu vergegenwärtigen, wie die eigenen Gefühle bei der Mitteilung des Befundes waren. Vielleicht kamen ähnliche Gefühle auf wie jetzt auch bei den Angehörigen. Das kann helfen, für die Reaktionen der Angehörigen mehr Verständnis zu zeugen.

Grundsätzlich hat sich bei schwierigen Gesprächen die Beachtung von Kommunikationsregeln als hilfreich erwiesen. Dabei unterscheidet man die Person, die spricht – Sprecher – und die Person, die zuhört – Zuhörer. Für beide Rollen gibt es drei Gesprächsregeln, die hilfreich sind (Zimmermann & Ernst, 2021).

Sprecher: 1) Ich-Gebrauch statt „Du“ oder „man“, da dies häufig vorwurfsvoll ist („Du hast... oder Du bist... oder man macht...“). Besser ist es, Ich-Sätze zu formulieren. 2) Gefühle benennen. Gefühle sind sehr individuell und wir können sie benennen, ohne dass uns diese jemand abspricht („Ich bin traurig, dass ich Dir das sagen muss.“). 3) Im „Hier und Jetzt“ bleiben und sich auf eine konkrete Situation oder konkretes Verhalten konzentrieren (zum Beispiel: „Ich kann verstehen, dass Dich diese Nachricht auch wütend macht.“ statt „Ist ja klar, dass Du wieder so reagierst. Typisch!“).

Zuhörer: 1) Aufnehmend zuhören. Dazu gehört Blickkontakt, aber auch sogenannte Quittungszeichen wie Nicken oder Zustimmung „hmmh“, „aha“ etc. 2) Nachfragen. Bei Unklarheiten sollten Fragen gestellt werden, am besten als offene Fragen, sogenannte W-Fragen (Wie, Was, Warum, Wieso...). 3) Zusammenfassen. Hierbei gibt die zuhörende Person mit eigenen Worten wieder,

was die andere Person gesagt hat. Dies hilft Missverständnissen vorzubeugen, aus denen häufig Konflikte entstehen. Diese Regel kommt den meisten Menschen am künstlichsten vor, da wir normalerweise das Gesagte nicht wiederholen. Sie ist aber sehr effektiv, wenn man verhindern möchte, dass ein Streit entsteht, weil eine Person „etwas in den falschen Hals“ bekommen hat.

Die Berücksichtigung dieser Regeln kann also dabei helfen, auch schwierige Gespräche zu gestalten. •



### Autorin

**Prof. Dr. Tanja Zimmermann**

Medizinische Hochschule Hannover  
Professur für Psychosomatik und Psychotherapie mit Schwerpunkt Transplantationsmedizin und Onkologie  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

### E-Mail:

Zimmermann.Tanja@mh-hannover.de

# Psychosoziale Aspekte: Wo erhalte ich Hilfe und Unterstützung?

**Familien, in denen der Verdacht besteht oder vielleicht auch schon bestätigt wurde, dass das Risiko, erblich bedingt an Krebs zu erkranken, erhöht ist, stehen vor großen Herausforderungen. Nicht nur medizinische Fragen werden aufgeworfen, auch die psychosoziale Dynamik kann stark beeinflusst sein.**



**Claudia  
Koch**

Generell spielen psychosoziale Aspekte eine große Rolle. Oft erfolgt die Konfrontation mit dem Thema „aus heiterem Himmel“. Bilder von an Krebs erkrankten Menschen beispielsweise aus dem Freundeskreis, aus der Presse oder aus Erzählungen Anderer sowie eigene Erfahrungen aus der Familie können verunsichern.



**Traudl  
Baumgartner**

## Entscheidungsfindung

Mit der Mitteilung einer genetischen, möglicherweise krebsauslösenden Veränderung gerät man in eine Situation, in der man sehr viel entscheiden und sich mit bisher fremden medizinischen Sachverhalten auseinandersetzen muss, die möglicherweise die Zukunft stark beeinflussen können.



**Rosemarie  
Hoffmann**

## Hilfe suchen und annehmen

Es hilft, in dieser Zeit die eigenen Belastungen zu erkennen und anzusprechen. Wichtig ist, sich Gesprächspartnerinnen und -partner zu suchen, die um die Angst vor (Wieder-)Erkrankung, vor Ausgrenzung, Stigmatisierung etc. wissen.

In Selbsthilfegruppen und bei therapeutisch geschulten Beraterinnen und Beratern können all diese Themen offen und in geschütztem Rahmen besprochen werden.

### Den eigenen Weg finden

Jeder betroffene Mensch geht einen eigenen, individuellen Weg, es gibt kein Patentrezept im Umgang mit dieser Belastung. Eine große Rolle spielt, wie bisher im Leben mit besonders belastenden Situationen umgegangen wurde. Man kann durchaus Fähigkeiten zur eigenen Krisenbewältigung (Resilienz) entwickeln.

### Wichtige Adressen:

#### Spezialisierte Zentren:

**Das deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs** und deren Kooperationspartner → [www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de](http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de)



Gesprächskreise: **BRCA-Netzwerk**, vor Ort (→ [www.t1p.de/av9d9](http://www.t1p.de/av9d9)) und Online (→ [www.t1p.de/d18f3](http://www.t1p.de/d18f3))



#### Andere Informations- und Kontaktmöglichkeiten:

In den Brustzentren und Kliniken gibt es oftmals Psychoonkologinnen und Psychoonkologen, die

erste Ansprechpartner sein können, während des Klinikaufenthalts und der Nachbehandlung.

Niedergelassene Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten (nicht unbedingt Psychoonkologen) → [www.t1p.de/ctfo2](http://www.t1p.de/ctfo2)

**Infonetx Krebs** Persönliche Krebsberatung der Stiftung Deutsche Krebshilfe

#### Krebsinformationsdienst Heidelberg (KID)

Der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums bietet Patienten und ihren Angehörigen umfassende Informationen über Entstehung, Diagnose und Behandlung der verschiedenen Tumorerkrankungen.

#### Selbsthilfe:

Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen: Nakos → [www.nakos.de/informationen/basiswissen/kontaktstellen](http://www.nakos.de/informationen/basiswissen/kontaktstellen)

AOK Selbsthilfe und Kontaktstellen, sowie bei (fast) allen gesetzlichen Krankenversicherungen → [www.aok.de/pp/hintergrund/selbsthilfe-foerderung/kontaktstellen](http://www.aok.de/pp/hintergrund/selbsthilfe-foerderung/kontaktstellen)

#### Autorinnen

**Claudia Koch**, Ansprechpartnerin für Psychosoziale Fragen

**Traudl Baumgartner**, Vorstandsvorsitzende  
**Rosemarie Hoffmann**, Öffentlichkeitsarbeit  
BRCA-Netzwerk e. V.

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

**E-Mail:** [info@brca-netzwerk.de](mailto:info@brca-netzwerk.de)

## Ausgewählte weitere Tumorsyndrome

Bei der Entstehung von Krebs sind grundsätzlich vielfältige Faktoren beteiligt (zum Beispiel Tabakkonsum, übermäßige Sonnenexposition, virale Infektionen). Bei den meisten Krebserkrankungen sind auch genetische Veränderungen zu finden. Diese können auf den Tumor beschränkt oder auch in allen Körperzellen vorliegen.



Dr. Kristin  
Bosse



Dr. Christopher  
Schroeder

Aus der Perspektive der Erbllichkeit unterscheidet man zwei unterschiedliche Gruppen von Zellen im Körper. Zum einen sogenannte Keimzellen, die Zellen des reproduktiven Systems, welche die Spermien beim Mann und die Eizellen bei der Frau umfassen, und die somatischen Zellen (aus dem Griechischen, soma = Körper), welche alle anderen Körperzellen beinhalten. Individuen, die eine ursächliche Variante in einem Krebsrisikogen erben, tragen dieses in jeder Körperzelle sowohl in den Keimzellen als auch in den somatischen Zellen. Als Anlageträger haben sie spezifische erhöhte Krebsrisiken und können dieses Risiko an Ihre Kinder weitergeben. Man geht davon aus, dass circa fünf bis zehn Prozent der Krebserkrankungen beim Menschen auf Keimbahnveränderungen zurückzuführen sind. Hingegen werden tumordisponierende genetische Veränderungen, die ausschließlich in den somatischen Zellen vorliegen, nicht an die nächste Generation weitergegeben. Bei dem Großteil der häufigen Tumorerkrankungen wie Brust-, Lungen- und Prostatakrebs sind spontan entstandene somatische Verände-

rungen im jeweiligen Tumor für die Tumorentstehung verantwortlich und liegen nicht in den Keimzellen vor.

### Vererbungsmodus, Tumorspektrum, assoziierte Begleitsymptome und Penetranz

Die den erblichen Tumorsyndromen zu Grunde liegenden Gene sind ganz überwiegend sogenannte Tumorsuppressorgene. Ursächliche Varianten in diesen Genen werden in der Regel autosomal-dominant vererbt, das heißt, Nachkommen erben unabhängig vom Geschlecht die Variante mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent. Diese liegt dann in allen Körperzellen vor. Es existiert jedoch noch eine zweite ererbte intakte Kopie vom nicht-betroffenen Elternteil. Zur tatsächlichen Tumorentstehung kommt es erst über mehrere Schritte, bei denen die zweite intakte Kopie des Gens auf zellulärer Ebene (zum Beispiel im Brustdrüsengewebe) ebenfalls ausfällt. Dabei ist nicht vorhersehbar, ob und wann diese Ereignisse eintreten. Aus diesem Grund erkranken manche Anlageträger bereits um das 30. Lebensjahr, andere erst mit 60 Jahren oder auch gar nicht. Diese Eigenschaft von Tumorsuppressorgenen, dass nicht alle Anlageträger erkranken, bezeichnet man als verminderte Penetranz. Bei den erblichen Tumorsyndromen kann ein und dieselbe Veränderung ganz unterschiedliche Tumormanifestationen hervorrufen. Diese Eigenschaft wird als sogenannte Pleiotropie bezeichnet. So entwickeln zum Beispiel

Anlageträger einer pathogenen Veränderung im *CDH1*-Gen, welches für das E-Cadherin Protein kodiert, mit einer Wahrscheinlichkeit von circa 42 Prozent ein lobuläres Mammakarzinom und mit einer Wahrscheinlichkeit von circa 56 Prozent ein diffuses Magenkarzinom im Laufe des Lebens. Als Struktureiweiß, welches die Interaktion zwischen Zellen vermittelt, wird das Protein darüber hinaus insbesondere auch in der frühen embryonalen Entwicklung des Gaumens benötigt. Kommt es zu einem frühen kompletten Ausfall des *CDH1*-Gens (beide Kopien sind nicht funktionstüchtig) in der embryonalen Entwicklungswoche vier bis sechs hat dies zur Folge, dass bei Kindern eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG) auftreten kann. Die Wahrscheinlichkeit für eine LKG-Spalte ist mit circa 2,7 Prozent bei *CDH1*-Anlageträgern daher gegenüber der Allgemeinbevölkerung als leicht erhöht einzustufen. Zusammenfassend kann am Beispiel von *CDH1* aufgezeigt werden, dass in Abhängigkeit der Funktion des betroffenen Gens im Körper neben verschiedenen Tumorerkrankungen auch nicht tumorassoziierte Symptome auftreten können.

### Gebärmutterkrebs

Mit circa 10.600 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland (2021) ist der Gebärmutterkrebs (Endometriumkarzinom, zu unterscheiden von Gebärmutterhalskrebs) die häufigste bösartige Tumorerkrankung des weiblichen Genitaltraktes. Circa jede 50. Frau entwickelt im Laufe ihres Lebens Gebärmutterkrebs, wobei die Neuer-

krankungsrate leicht rückläufig ist. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 67 Jahre. Histologisch sind die Krebserkrankungen des Gebärmutterkörpers meist sogenannte endometrioiden Adenokarzinome, die von der Schleimhaut der Gebärmutter ausgehen und überwiegend hormonabhängig wachsen (> 80 Prozent Hormonrezeptor-positiv). Insofern stellt eine langfristige Östrogenexposition einen Risikofaktor dar (frühe erste Regelblutung, späte Wechseljahre, Kinderlosigkeit etc.). Darüber hinaus begünstigen bei hormonabhängigen Tumoren auch Übergewicht, Bewegungsmangel und Diabetes mellitus Typ 2 deren Entstehung.

Circa fünf Prozent aller Endometriumkarzinome haben eine genetische/erbliche Ursache. Hier sind in erster Linie Genveränderungen, die mit erblichem Darmkrebs, dem nicht-polypösen kolorektalen Karzinom HNPCC/Lynch-Syndrom, in Verbindung stehen, zu nennen. Genetische Veränderungen in den sogenannten DNA-Reparaturgenen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*, welche für das HNPCC/Lynch-Syndrom verantwortlich sind, erhöhen das Lebenszeitrisiko für Gebärmutterkrebs auf 15 bis 70 Prozent; somit ist das Endometriumkarzinom nach dem Dickdarmkrebs der zweithäufigste HNPCC/Lynch-Syndrom assoziierte Tumor. Dabei vari-

iert das Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit des betroffenen Gens (siehe Tabelle 1.). Anders als bei der genetischen Abklärung „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ wird bei Verdacht auf HNPCC/Lynch-Syndrom der DNA-Analyse aus einer Blutprobe Untersuchungen an Tumorgewebe vorangestellt. Dieses beinhaltet eine immunhistochemische Färbung der Proteinprodukte (sogenannte Immunhistochemie) der oben genannten Gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* am entnommenen Tumorgewebe, eine Testung auf eine sogenannte Mikrosatelliten-Instabilität als Ausdruck einer eingeschränkten Funktion der DNA-Reparatur. Weitere Untersuchungen am Tumorgewebe können die Wahrscheinlichkeit einer erblichen Veranlagung zusätzlich präzisieren. Entsprechend der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (Version 3.0 – Juni 2024 AWMF-Registernummer: 032-034OL) sollte bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom vor dem 60. Lebensjahr beziehungsweise bei auffälliger Familienanamnese hinsichtlich HNPCC/Lynch-Syndrom auch altersunabhängig eine Analyse auf einen solchen Defekt der DNA-Reparatur am Tumormaterial durchgeführt werden. Dies dient somit auch der Identifikation von Patientinnen, denen eine humangenetische Beratung angeboten werden sollte.

**Tabelle 1:** Endometriumkarzinomrisiko bis zum Lebensalter von 75 Jahren (sogenannte kumulative Inzidenz) in Abhängigkeit des betroffenen Gens (PMID: 28754778)

Betroffenes Gen	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
Endometriumkarzinomrisiko	42.7 Prozent	56.7 Prozent	46.2 Prozent	26.4 Prozent



Weitere autosomal dominant erbliche Tumorsyndrome, denen ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko zugeschrieben wird, sind das PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom und das Peutz-Jeghers-Syndrom. Für das PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom wird eine Häufigkeit von 1:200.000 angenommen, wobei aufgrund von milden Ausprägungsformen das Syndrom unter Umständen häufiger ist. Für dieses Syndrom sind gutartige Hautauffälligkeiten wie zum Beispiel Papeln der Haut und Schleimhaut sowie erhöhte Tumorrisiken für verschiedene Organe (Brust, Schilddrüse, Gebärmutter, Niere und Dickdarm) charakteristisch. Das Lebenszeitrisiko für ein Endometriumkarzinom beträgt laut Literatur bis zu 30 Prozent und steigt mit dem 40. Lebensjahr an.

Die Bedeutung des Endometriumkarzinom-Screenings – mittels transvaginale Ultraschall und ergänzender Endometriumbiopsien mittels Pipelle – ist in den genannten Risikogruppen mangels umfassender prospektiver Studien weiterhin ungeklärt. Grund dafür ist, dass eine verbesserte Überlebensrate unter regelmäßiger Überwachung bislang nicht nachgewiesen wurde.

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom sollte Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen eine Beratung über die Vor- und Nachteile einer prophylaktischen totalen Hysterektomie nach Abschluss der Familienplanung angeboten werden. Bei Lynch-Syndrom-Patientinnen besteht darüber hinaus ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom (bei MSH2-Anlageträgerinnen bis zu knapp 20 Prozent), sodass die ergänzende prophylaktische Entfernung der Eierstöcke und Eileiter diskutiert werden sollte.

**„Man geht davon aus, dass fünf bis zehn Prozent der Krebserkrankungen auf Keimbahnveränderungen zurückzuführen sind.“**

### Darmkrebs

Der Begriff „Familiärer Darmkrebs“ umfasst eine Gruppe von verschiedenen, erblichen Tumorrisikosyndromen wie zum Beispiel das bereits unter dem Kapitel Endometriumkarzinom erwähnte HNPCC/Lynch-Syndrom (HNPCC = hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom) oder FAP (familiäre adenomatöse Polyposis). Grundsätzlich unterscheidet man Tumorsyndrome, die mit einer erhöhten Polypenzahl im Magen-Darm-Trakt assoziiert sind, von jenen ohne erhöhte Polypenzahl. Für weitere Informationen zum HNPCC/Lynch-Syndrom verweisen wir auf das nächste Kapitel.

Veränderungen im APC-Gen verursachen die sogenannte familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die in der klassischen Form mit hundert bis tausenden Adenomen im Dickdarm um das 15. bis 25. Lebensjahr assoziiert ist. Einzelne Adenome können entarten, und in der Regel tritt eine Darmkrebserkrankung ohne Früherkennungs- beziehungsweise Vorsorgemaßnahmen vor dem 40. Lebensjahr auf. Es besteht darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für weitere bösartige Tumorerkrankungen (zum Beispiel Dünndarmkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Hepatoblastom) und auch gutartige Tumoren (zum Beispiel Zahnanomalien, Desmoid-Tumoren, Osteome, Epidermoidzysten, seltener auch Auffälligkeiten des Pigmentepithels der Netzhaut). Eine Veranlagung für eine FAP wird autosomal-dominant vererbt, das heißt, Nachkommen von Anlageträgern sind mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit ebenfalls Anlageträger. Allen Anlageträgern werden erweiterte Früherkennungs- und Vorsorgemaßnahmen empfohlen. Da jeder Anlageträger an Darmkrebs erkrankt, wird eine Entfernung des Dickdarms abhängig vom klinischen Befund in der Koloskopie empfohlen.

Es gibt noch eine Vielzahl weiterer erblicher Formen von Darmkrebs, insbesondere weitere Krankheitsbilder mit Polypenbildung mit spezifischen histologischen Subtypen oder Lokalisationen im Magen-Darm-Trakt, die in Zusammenschau mit der Familienanamnese richtungsweisend für ein übergeordnetes Tumorsyndrom sein können.

## Prostatakrebs

Etwa jeder siebte Mann entwickelt zeitlebens ein Prostatakarzinom, sodass es die häufigste Tumorart im männlichen Geschlecht darstellt. Das Risiko steigt mit dem Alter, selten tritt das Prostatakarzinom vor dem 45. Lebensjahr auf. Ist der Bruder oder Vater an einem Prostatakarzinom erkrankt, so verdoppelt sich das Lebenszeitrisiko für ein Prostatakarzinom bei dem erstgradig männlichen Verwandten. Multi-Gen-Panels Untersuchungen konnten zeigen, dass circa acht bis 17 Prozent aller Prostatakarzinome auf ein autosomal-dominant erbliches Risikogen zurückzuführen sind. Hierbei sind insbesondere DNA-Reparaturgene involviert wie BRCA2, ATM und BRCA1. Die Diagnose wird bei BRCA2-Mutationsträgern in einem relevanten Anteil bereits vor dem 50. Lebensjahr gestellt, sodass für Männer mit entsprechendem Risikoprofil regelmäßige PSA-Tests als Teil intensiver Früherkennungsmaßnahmen sinnvoll sein können. •

### Autorin und Autor

**Dr. Kristin Bosse**

**Dr. Christopher Schroeder**

Institut für Medizinische Genetik  
und angewandte Genomik,  
Universitätsklinikum Tübingen  
Postfach 2669, 72016 Tübingen

### E-Mail:

Kristin.Bosse@med.uni-tuebingen.de

Christopher.Schroeder@med.uni-tuebingen.de



# Darmkrebs

**Darmkrebs ist weltweit die dritthäufigste Krebsart und für etwa zehn Prozent der krebisbedingten Todesfälle verantwortlich. Die meisten Darmkrebserkrankungen haben keine erblichen Ursachen und werden als sporadisch auf-tretend bezeichnet. Kommt es in einer Familie über mehrere Generationen und insbesondere bei Verwandten ersten Grades zu einem gehäuferten Auftreten dieser Krebsart, liegt ein erhöhtes familiäres Risiko vor.**



**Dr. Robert  
Hüneburg**



**Katrin  
van Beekum**

Wenn ein blutsverwandtes Familienmitglied an Darmkrebs erkrankt war/ist, kann dies das Risiko, selbst an Darmkrebs zu erkranken, um das zwei- bis neunfache erhöhen. Ausschlaggebend dafür sind der Verwandtschaftsgrad (erst- oder zweitgradig) und die Anzahl der erkrankten Personen in der Familie. Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten empfiehlt in dieser Situation eine Darmspiegelung ab dem 40. Lebensjahr beziehungsweise zehn Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie.

Das familiäre Darmkrebsrisiko sollte nicht mit dem erblichen Darmkrebs verwechselt werden, da nur in der Hälfte der Fälle von erblichem Darmkrebs auch eine auffällige Familienanamnese vorliegt. Bei auffälliger Familienanamnese, mehr als zehn Polypen im Darm (Polyposis), Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr oder bei auffälliger Tumordiagnostik ist eine Untersuchung auf erblichen Darmkrebs sinnvoll.

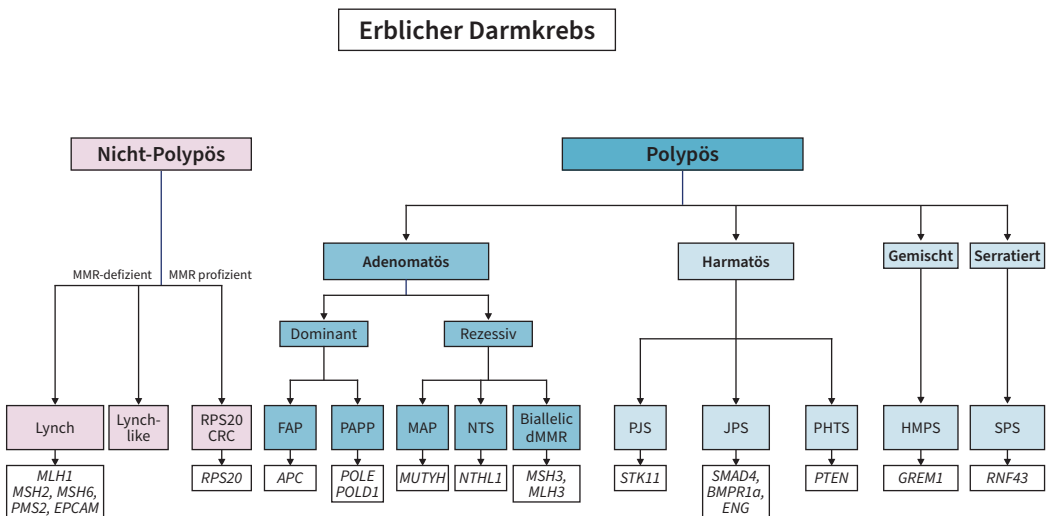
Bei der Tumordiagnostik erfolgt eine immun-histochemische Färbung auf das Vorhanden-

sein von DNA-Reparaturgenen im Tumor oder eine molekularpathologische Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität. Dies erfolgt bei allen Darmkrebsfällen gemäß der in Kürze erscheinenden Leitlinie für kolorektale Karzinome. Bei 15 Prozent der Darmkrebsfälle treten Auffälligkeiten auf, meist durch nicht erbliche (somatische) Veränderungen. Der Nachweis einer *BRAF*-Mutation oder *MLH1*-Promotermethylierung deutet auf eine solche Ursache hin.

Nach Ausschluss einer somatischen Ursache sollte eine Keimbahndiagnostik erfolgen, die über Speichel- oder Blutproben vom Arzt eingeleitet werden kann. Dabei wird gezielt nach genetischen Veränderungen gesucht. Erblicher

Darmkrebs wird erst diagnostiziert, wenn eine krankheitsverursachende Genvariante nachgewiesen wird.

Erblicher Darmkrebs tritt bei einer Reihe von genetisch bedingten Tumorsyndromen auf (Abbildung 1). Diese lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen. Die eine Gruppe umfasst den erblichen Darmkrebs mit vielen Polypen (Schleimhautwucherungen) im Magen-Darm-Trakt, wie zum Beispiel die „Familiäre adenomatöse Polyposis“ (Variante im *APC*-Gen), die andere Gruppe umfasst die nicht-polypösen Syndrome. Auch hier können Polypen auftreten, ihre Anzahl ist jedoch in der Regel deutlich geringer.



**Abbildung 1:** Schaubild erbliche Darmkrebs-Syndrome

# Lynch-Syndrom

Das häufigste genetische Darmkrebssyndrom aus der Gruppe der nicht-polypösen Syndrome ist das Lynch-Syndrom. Hier liegt eine pathogene Variante der Mismatch-Reparatur-Gene (dMMR) vor. Diese werden *MLH1*, *MSH2* (*EPCAM*), *MSH6* oder *PMS2* genannt. Kommt es in diesen Genen zu einem Funktionsverlust, können DNA-Schäden

nicht mehr repariert werden und es kann Krebs entstehen. Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant und ist geschlechtsunabhängig. Allerdings erkranken nicht alle Anlageträger im Laufe ihres Lebens. Bei der pathogenen Variante wird nicht die Krebserkrankung, sondern nur eine erhöhte Anfälligkeit (Prädisposition) vererbt.

**Tabelle 1:** Varianten und geschlechtsabhängige kumulative Risiken für Krebserkrankungen mit 65 Jahren beim Lynch-Syndrom in Prozent (modifiziert nach Dominguez-Valentin et al., 2023)

	<i>MLH1</i>		<i>MSH2</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kolon	48,4	36,3	41,5	29,8	12,7	10,1	9,5	2,8
Rektum	6	4,6	12,5	7,6	5,1	3,9	0	2,2
Endometrium	-	31,7	-	37,6	-	32,1	-	12,7
Ovarien	-	8	-	10,6	-	2,9	-	2,5
Magen	2,8	2	4,3	2,6	0,7	0,7	2,7	0
Dünndarm	4,4	2,5	4,5	3,2	0,7	0,6	3,3	0
Gallengänge	2,9	1,5	1,0	0,8	0	0	0	0
Pankreas	1,1	1,9	1,4	1,2	0	0,7	0	0
Harnleiter/ Nieren	2,5	1,7	11,5	9,7	1,4	3,2	0	0
Harnblase	3,3	1,3	5,9	4,7	3	1,8	0	0
Prostata	5,3	-	10,6	-	3	-	3,3	-
Hirn	0	0,9	3,3	1,4	0,8	1,2	0	7,3

Das Lynch-Syndrom ist häufig, bei einem von 300 Menschen liegt eine pathogene Variante der Mismatch-Reparatur-Gene vor. Das bedeutet, dass es in Deutschland circa 300.000 Anlageträger gibt.

Aus diesem Grund wird neuerdings bei allen Patienten mit Darmkrebs das Tumorgewebe auf einen Defekt der Reparaturgene untersucht. Bei besonders jungen Patienten ( $\leq 50$  Jahre) wird zusätzlich ein Keimbahntest aus dem Blut angeboten.

Patienten mit einer nachgewiesenen Lynch-Syndrom-Variante haben auch ein erhöhtes Risiko für andere Krebsarten, zum Beispiel Endometrium-, Eierstock-, Magen-, Dünndarm-, Gallengangs- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Das Risiko für Harnwegs- und Nierenkrebs ist ebenfalls erhöht (Tabelle 1).

Die endoskopische Überwachung erfolgt Gen-spezifisch, das heißt, bei Vorliegen einer *MLH1*- oder *MSH2*-Variante wird aufgrund des erhöhten Darmkrebsrisikos eine Koloskopie ab dem 20. bis 25. Lebensjahr empfohlen, bei *MSH6/PMS2* ab dem 30. bis 35. Das normale Untersuchungsintervall beträgt zwei Jahre, kann aber bei Vorliegen von Risikofaktoren auf eine jährliche Untersuchung verkürzt werden.

Ziel der endoskopischen Vorsorge ist neben der Früherkennung einer möglichen Krebserkrankung vor allem die Prävention. Das bedeutet, dass die Entdeckung von kleinen Polypen (Vorstufen von Darmkrebs) entscheidend ist, da diese dann im Rahmen der Endoskopie direkt entfernt werden können. Damit wird die Entwicklung von Polypen zu Darmkrebs wirksam verhindert.

**„Neuerdings wird bei allen Patienten mit Darmkrebs das Tumorgewebe auf einen Defekt der Reparaturgene untersucht.“**

Entscheidend für die Effektivität der Früherkennung ist neben der Erfahrung des Untersuchers und der technischen Ausstattung eine ausreichende Sauberkeit des Darms. Dazu müssen die Betroffenen vor der Untersuchung Abführmittel einnehmen.

Eine vorsorgliche Entfernung des Darms oder von Darmabschnitten wird beim Lynch-Syndrom nicht empfohlen. Eine medikamentöse Prophylaxe zur Senkung des Darmkrebsrisikos kann mit Aspirin erfolgen. Der Stellenwert von Assistenzsystemen mit künstlicher Intelligenz während der endoskopischen Untersuchung wird in aktuellen Studien untersucht.

Da die Risiken von Alter, Geschlecht, Genvarianten und Familienanamnese abhängen, ist eine Anbindung an ein Expertenzentrum ratsam, um Vorsorgeuntersuchungen zu koordinieren. Wegen des erhöhten Risikos für Magen- und Dünndarmkrebs wird insbesondere für Träger von *MLH1*-, *MSH2*-, (*EPCAM*)- oder *MSH6*-Varianten eine regelmäßige Magenspiegelung ab dem 30. Lebensjahr empfohlen. Diese erfolgt alle ein bis vier Jahre unter Sedierung.

Auch für gynäkologische Tumoren (Gebärmutter-schleimhautkrebs und Eierstockkrebs) und Bauchspeicheldrüsenkrebs besteht ein erhöhtes Risiko. Variantenträger mit familiärer Vorbelastung sollten ab 40 Jahren, oder zehn Jahre vor dem frühesten Bauchspeicheldrüsenkrebs-Fall in der Familie, eine intensivere Früherkennung mit MRT/MRCP und Endosonographie (Ultraschall im Rahmen einer Magenspiegelung) durchführen. Danach wechseln die Untersuchungen jährlich.

Zu beachten ist auch (insbesondere bei *MSH2*) das erhöhte Risiko für Krebserkrankungen der

ableitenden Harnwege und bei Männern das erhöhte Risiko für Prostatakrebs. Für diese Krebserkrankungen gibt es derzeit jedoch keine ausreichend evaluierten Früherkennungsprogramme.

## Polyposis-Erkrankungen

Bei Patienten mit mehr als zehn gleichzeitigen oder 20 aufeinanderfolgenden Darmpolyphen sollte eine genetische Abklärung erfolgen. Die Polyposis-Syndrome werden durch Anzahl, Verteilung und Polypentyp (Adenome, juvenile, hyperplastische Polypen, Peutz-Jeghers-Polypen) unterschieden. Sie werden meist autosomal-dominant vererbt, einige seltene Formen jedoch autosomal-rezessiv. Beispiele sind die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und das serratierte Polyposissyndrom (SPS).

Die FAP ist gekennzeichnet durch zahlreiche Polypen (Adenome) im Dickdarm und eine frühe Manifestation bereits im jugendlichen/frühen Erwachsenenalter. Unbehandelt besteht ein Risiko von 100 Prozent für Dickdarmkrebs. Die Mutation liegt auf dem APC-Gen und wird autosomal-dominant vererbt. Polypen im Zwölffingerdarm treten bei über 90 Prozent der Patienten auf, das Lebenszeitrisiko für ein Duodenalkarzinom beträgt bis zu 12 Prozent. Typische extraintestinale Manifestationen sind Desmoide, Osteome und Epidermoidzysten, selten Hepatoblastome, Medulloblastome oder Schilddrüsenkarzinome. Die Früherkennung ist komplex und sollte in einem Zentrum durchgeführt werden.

Mit der Darmkrebsvorsorge sollte im Alter von 12 bis 14 Jahren begonnen werden. Bei einer endoskopisch nicht mehr beherrschbaren Polyposis (hier ist vor allem die Größe der Polypen ent-



scheidend) muss häufig eine prophylaktische Dickdarmentfernung durchgeführt werden. Dabei sollte geprüft werden, ob ein Erhalt des Rektums möglich ist.

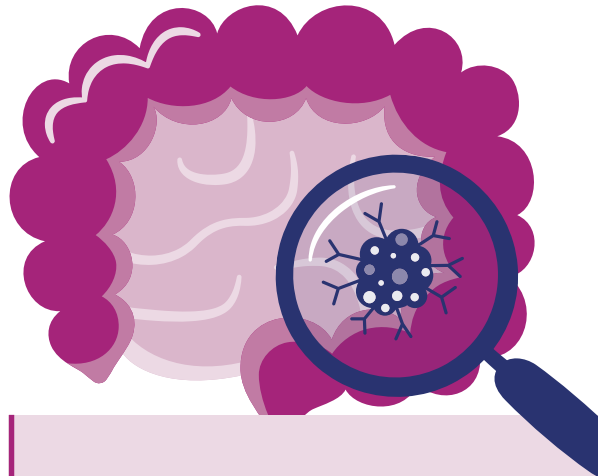
Das Serratierte Polyposissyndrom ist heute das häufigste Polyposissyndrom. Die genetischen Ursachen der SPS sind noch weitgehend unbekannt. Bei einigen Patienten wurden Keimbahnvarianten im *RNF43*-Gen nachgewiesen. Vermutlich handelt es sich um eine phänotypisch und genetisch sehr heterogene Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen. Die Diagnose wird klinisch anhand der 2019 überarbeiteten WHO-Kriterien gestellt, die die Anzahl, Größe und Lokalisation (rechts- oder linksseitiger Dickdarm) der Polypen berücksichtigen. Eines dieser Kriterien muss erfüllt sein:

- mindestens fünf serratierte Polypen proximal des Rektums, davon alle größer fünf Millimeter und mindestens zwei davon größer zehn Millimeter im Durchmesser
- mindestens 20 serratierte Polypen (beliebiger Größe), davon mindestens fünf Polypen proximal des Rektums.

Primäres Therapieziel ist die endoskopische Abtragung aller Polypen mit einer Größe von mehr als fünf Millimetern. Danach kann das Koloskopieintervall auf jährlich, später auf alle zwei Jahre festgelegt werden, solange in den entnommenen serratierten Läsionen keine Dysplasie nachgewiesen wird. Weitere spezifische Früherkennungsuntersuchungen hinsichtlich anderer Organsysteme erscheinen beim SPS nicht notwendig, da bisher kein signifikant erhöhtes extrakolonisches Malignomrisiko bekannt ist.

Zusammenfassend wird für die erblichen Darmkrebsformen eine Vorstellung und langfris-

tige Anbindung an Zentren empfohlen. Entsprechende Zentren sind im Deutschen Konsortium Familiärer Darmkrebs organisiert (→ [www.hnpcc.de](http://www.hnpcc.de)). •



### Autorin und Autor

**Dr. Robert Hüneburg**

**Katrin van Beekum**

Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen  
des Magen-Darm-Traktes  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Bonn  
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn

**E-Mail:** Robert.Hueneburg@ukbonn.de  
Katrin.vanBeekum@ukbonn.de

# Gebärmutterschleimhautkrebs: Welche Faktoren können die Entstehung begünstigen?

**Gebärmutterschleimhautkrebs (medizinisch: Endometriumkarzinom) ist die häufigste Form von Genitalkrebs bei Frauen in Deutschland. Jedes Jahr erkranken fast 11.000 Frauen neu daran (1). Das Risiko einer Frau im Laufe ihres Lebens an einem Gebärmutterschleimhautkrebs zu erkranken, liegt bei ungefähr zwei Prozent. Das bedeutet: Etwa zwei von 100 Frauen entwickeln im Laufe ihres Lebens diese Krebsart.**

**Dr. Nadine  
Kütting**



**Prof. Dr.  
Kerstin Rhiem**

Die Wahrscheinlichkeit steigt mit dem Alter kontinuierlich bis über das 70. Lebensjahr hinaus an. Bei jüngeren Frauen ist Gebärmutterschleimhautkrebs seltener. Ein junges Ersterkrankungsalter kann auf eine erbliche Form der Erkrankung hinweisen.

## Das wichtigste Warnsymptom: Vaginale Blutung

Das Hauptsymptom bei Vorliegen eines Endometriumkarzinoms ist eine vaginale Blutung. Besonders wichtig: Jede Blutung nach den Wechseljahren sollte ärztlich abgeklärt werden, auch wenn sie schwach ist oder nur einmal auftritt. Bei jüngeren Frauen können die Symptome unspezifischer sein – hier sind ungewöhnliche Blutungen zwischen den Regelblutungen oder besonders starke Blutungen Warnsignale.

### Verschiedene Risikofaktoren spielen eine Rolle

Die Ursachen für die Entstehung von Gebärmutterschleimhautkrebs sind vielfältig. Zu den bekannten Risikofaktoren gehören zum Beispiel

- Hormonbehandlung nur mit Östrogenen (ohne Gestagen)
- Diabetes
- Übergewicht
- Bewegungsmangel

### Erbliche Veranlagung – seltener, aber wichtig

Die meisten Erkrankungen entstehen durch die genannten Risikofaktoren. Jedoch haben etwa fünf von 100 Frauen mit Gebärmutterschleimhautkrebs eine erbliche Veranlagung, auf deren Basis die Erkrankung maßgeblich entstanden ist. Diese zu erkennen ist wichtig, denn sie beeinflusst:

- **Die Behandlung:** Durch die Identifikation einer erblichen Veranlagung können bestimmte Medikamente eingesetzt werden, die besonders gut ansprechen. Damit hat das Untersuchungsergebnis eine sogenannte prädiiktive Wertigkeit.
- **Die Heilungschancen:** Die erblich bedingten Krebserkrankungen zeigen im Vergleich zu anderen Karzinomen häufig eine bessere Prognose.
- **Die Vorbeugung weiterer Krebserkrankungen:** Durch die Identifikation einer erbli-

chen Ursache können möglicherweise auch Risiken für andere Krebserkrankungen festgestellt und präventive Maßnahmen angeboten werden.

### Was bedeutet es, wenn eine erbliche Veranlagung für Gebärmutterschleimhautkrebs vorliegt?

Manche Menschen erben von ihrem Vater oder ihrer Mutter eine Genveränderung, die ein bestimmtes Krebsrisiko erhöhen kann. Eine solche Genveränderung nennen Ärzte „pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante“. Sie können zu sogenannten erblichen Tumorsyndromen führen.

Die zwei wichtigsten Syndrome beim Gebärmutterschleimhautkrebs sind das Lynch-Syndrom (am häufigsten) und das Cowden-Syndrom. Wichtig zu wissen: Trägt jemand eine solche Genveränderung, können auch die Risiken für andere Krebsarten erhöht sein, zum Beispiel für Darmkrebs oder Schilddrüsenkrebs.

Manchmal deutet auch eine familiäre Häufung von Gebärmutterschleimhautkrebs oder ein junges Ersterkrankungsalter auf ein erbliches Risiko hin, ohne dass eines der bekannten Syndrome vorliegt.

**„Manchmal deutet auch eine familiäre Häufung oder ein junges Ersterkrankungsalter auf ein erbliches Risiko hin, ohne dass ein Syndrom vorliegt.“**

### **An wen kann ich mich wenden?**

Diese Organisationen bieten umfassende Beratung und Unterstützung für Betroffene und ihre Familien:

- Zertifizierte gynäkologische Krebszentren
- Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
- BRCA Netzwerk
- Das Deutsche Konsortium für Familiären Darmkrebs
- Deutsche Krebshilfe
- Netzwerk SemiColon für Familien mit Lynch-Syndrom

### **Was ist das Lynch-Syndrom und wie wird es festgestellt?**

Das Lynch-Syndrom ist die häufigste erbliche Ursache von Gebärmutter Schleimhautkrebs. Etwa drei von 100 Frauen mit dieser Krebsart tragen eine entsprechende Genveränderung (3). Es wird durch wahrscheinlich pathogene beziehungsweise pathogene Varianten in bestimmten Genen verursacht, die normalerweise DNA-Schäden reparieren (sogenannte MMR-Gene, MMR= mismatch repair). Diese Gene heißen: *MLH1*, *MSH2/EPCAM*, *MSH6* oder *PMS2*.

### **Untersuchungen, um eine erbliche Form des Endometriumkarzinoms zu identifizieren**

Die erste Untersuchung erfolgt am Tumorgewebe, das zum Zweck der Krebsdiagnose meist in Form einer sogenannten Ausschabung (Abasio) gewonnen wird: Das entfernte Krebsgewebe wird mit speziellen Verfahren untersucht. Dabei liefert die Immunhistochemie den Nachweis über bestimmte Eiweiße. Alternativ können mit einer Mikrosatelliten-Instabilitäts-Analyse DNA-Veränderungen festgestellt werden. Zeigt die Gewebeuntersuchung Hinweise auf das Lynch-Syndrom, folgt eine Blutuntersuchung. Mit ihr wird geprüft, ob die gefundene Veränderung lediglich in den Zellen des Tumors entstanden ist, oder ob die pathogene Variante in einem der Lynch-Gene geerbt wurde und in jeder Körperzelle vorliegt. Letztlich war sie dann wesentlicher Ausgangspunkt für die Entwicklung des Endometriumkarzinoms. Außerdem kann sie mit einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen, unabhängig vom Geschlecht, weitergegeben werden.

### Welche Rolle spielt die Familiengeschichte?

Früher schauten Ärzte hauptsächlich auf die Familiengeschichte, um festzustellen, ob eine erbliche Form einer Krebserkrankung vorliegen könnte: Wer in der Familie hatte Krebs? In welchem Alter ist die Person erkrankt? Welche Form von Krebserkrankung liegt vor? Diese Informationen sind weiterhin wichtig, aber sie reichen allein nicht aus. Bei etwa einem Drittel der Frauen mit erblichem Gebärmutter Schleimhautkrebs gab es im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen keine auffälligen Krebsfälle in der Familie (4). Deshalb untersuchen Ärzte heute routinemäßig zunächst das Tumorgewebe – so können mehr Betroffene erkannt werden.

Die Familiengeschichte sollte trotzdem erhoben werden, denn

- manchmal kann direkt eine genetische Untersuchung erfolgen, ohne vorherige Gewebeanalyse,
- Familienmitglieder können identifiziert werden, denen eine Untersuchung angeboten werden sollte,
- Angehörige können erfahren, ob sie die Genveränderung geerbt haben.

### Wie hoch sind die Erkrankungsrisiken beim Lynch-Syndrom?

Die Risiken hängen davon ab, welches der sogenannten Lynch-Gene verändert ist. Frauen mit Lynch-Syndrom haben vor allem ein erhöhtes Risiko für Krebs

- der Gebärmutter Schleimhaut
- der Eierstöcke
- des Darms

Ein Beispiel zur Veranschaulichung: Eine 30-jährige gesunde Frau mit einer pathogenen Variante im MSH6-Gen hat ein Risiko von etwa zwei Prozent, in den nächsten zehn Jahren (bis zum 40. Lebensjahr) an Gebärmutter Schleimhautkrebs zu erkranken. Das bedeutet: zwei von 100 Frauen mit dieser Genveränderung erkranken in diesem Zeitraum.

### Was diese Zahlen bedeuten:

- Das Risiko ist in jungen Jahren noch relativ niedrig.
- Vorsorgemaßnahmen sind in diesem Alter noch nicht dringlich.
- Das Gesamtrisiko ist jedoch höher als in der Allgemeinbevölkerung.
- Frauen mit Lynch-Syndrom erkranken tendenziell früher.

Allerdings hat diese gesunde Frau in den Jahren zwischen 30 bis 40 ein Risiko, das eine Frau ohne eine pathogene Variante in ihrem ganzen Leben und dies meist im höheren Lebensalter hat. Das lebenslange Risiko der Trägerin einer pathogenen Variante im MSH6-Gen für ein Endometriumkarzinom hingegen beträgt etwa 50 Prozent. Die genauen Risikozahlen für jedes Gen und jede Altersgruppe besprechen Ärzte individuell mit den betroffenen Frauen.

## Nach der Diagnose eines Lynch-Syndroms: Welche Möglichkeiten gibt es?

Die Feststellung einer Genveränderung ist sowohl für die Patientin als auch für ihre Familie sehr wertvoll. Patientinnen profitieren von speziellen, oft wirksameren Behandlungsformen und haben meist bessere Heilungschancen als bei nicht-erblichem Gebärmutter-schleimhautkrebs. Zudem können sie sowohl eine maßgeschneiderte Nachsorge als auch präventive Angebote aufgrund weiterer erhöhter Krebsrisiken wahrnehmen. Da auch das Darmkrebsrisiko erhöht ist, werden zum Beispiel regelmäßige Darmspiegelungen zur Früherkennung empfohlen.

Wird bei gesunden Familienmitgliedern dieselbe Genveränderung nachgewiesen, erhalten sie das Angebot einer genetischen Beratung und Untersuchung. Rund die Hälfte aller Angehörigen, die sich genetisch untersuchen lassen, erfahren, dass sie die pathogene Variante im Risikogen nicht geerbt haben. Sie tragen im Wesentlichen die „normalen“ Krebsrisiken. Die Angehörigen, bei denen die pathogene Variante nachgewiesen werden konnte, können von Vorsorgemaßnahmen profitieren.

## Früherkennung von Gebärmutter-schleimhautkrebs – eine Herausforderung

Während die Vorsorge bei Darmkrebs gut funktioniert, gibt es für Gebärmutter-schleimhautkrebs bisher keine bewährten Früherkennungsuntersuchungen. Weder Ultraschall noch Gewebentnahmen haben nachweislich die Überlebenschancen verbessert. Umso wichtiger ist deshalb die wirksame Vorbeugung. Für manche Frauen mit hohem Risiko für Gebärmutter-schleimhaut- und/oder Eierstockkrebs kann die vorsorgliche Entfernung der Gebärmutter und der Eierstöcke und Eileiter eine Option sein. Diese wichtige Entscheidung sollte ausführlich mit spezialisierten Ärzten besprochen werden, unter Abwägung aller Vor- und Nachteile. •

Agenturfoto. Mit Model gestellt.

### Autorinnen

**Prof. Dr. Kerstin Rhiem**

**Dr. Nadine Kütting**

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

**E-Mail:** [kerstin.rhiem@uk-koeln.de](mailto:kerstin.rhiem@uk-koeln.de)  
[nadine.kuetting@uk-koeln.de](mailto:nadine.kuetting@uk-koeln.de)





# Prostatakrebs

**Das Verständnis über erbliche Tumorerkrankungen, einschließlich des Prostatakarzinoms, hat in den letzten Jahren zugenommen. In Europa ist das Prostatakarzinom die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung sowie die dritthäufigste krebssbedingte Todesursache des Mannes. In Deutschland erkranken etwa 60.000 Männer pro Jahr an einem Prostatakarzinom. Zu den bekannten Risikofaktoren zählen neben Alter, Umweltfaktoren und Fettleibigkeit auch genetische Faktoren.**



**Dr. Mykyta  
Kachanov**

Allgemeine Hinweise auf eine erbliche Tumorneigung (ein Tumorrisikosyndrom) sind mehrere Krebserkrankte in einer Familie, ein für die jeweilige Krebsart besonders frühes Erkrankungsalter, das Auftreten von verschiedenen Tumoren aus einem spezifischen Spektrum (zum Beispiel Brust- und Eierstockkrebs) bei einer einzelnen Person oder bei mehreren Familienmitgliedern. Im Falle des Prostatakarzinoms ist auch das Vorliegen eines bereits bei Diagnose fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Karzinoms ein Hinweis auf eine erblichen Tumorerkrankung. Bei etwa 20 Prozent der Prostatakarzinomerkrankten besteht eine familiäre Häufung. Darüber hinaus ist bekannt, dass Verwandte ersten Grades (Vater, Bruder, Sohn) eines Erkrankten ein zweifach erhöhtes Erkrankungsrisiko haben.



**Dr. Bernd  
Auber**



**PD Dr.  
Alexander Volk**

## Früherkennung

Früherkennungsmaßnahmen für Prostatakrebs werden kontrovers diskutiert. Dies liegt daran, dass bisherige Populationsstudien unterschiedliche Ergebnisse lieferten und nur einen begrenzten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens



bei Patienten, welche Früherkennungsnahmen wahrgenommen haben, zeigten. Daher empfehlen sowohl nationale als auch internationale Leitlinien, Männer vor der Durchführung von Prostatakarzinom-Früherkennungsmaßnahmen ausführlich über die Vor- und Nachteile sowie die Limitationen der Früherkennung von Prostatakarzinomen zu informieren.

Nach aktueller nationaler medizinischer Leitlinie (S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 8) wird die Tastuntersuchung der Prostata (digital-rectale Untersuchung) zur Früherkennung nicht mehr empfohlen. Stattdessen sollen Männer ab 45 Jahren mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren in einem ärztlichen Gespräch umfassend und ergebnisoffen über mögliche Vorteile und Risiken der Prostatakrebsfrüherkennung informiert werden. Dazu gehört unter anderem, dass ein erhöhter PSA-Wert nicht immer auf Krebs hinweist und zu weiteren Untersuchungen – etwa einer Gewebeentnahme (Biopsie) – führen kann. Wenn ein Mann sich nach dieser Beratung für eine Früherkennungsuntersuchung entscheidet, wird ihm eine PSA-Wertbestimmung angeboten. Abhängig vom gemessenen PSA-Wert erfolgt eine individuelle Einschätzung des persönlichen Risikos. Diese Risikoeinstufung dient als Grundlage für weitere Empfehlungen – zum Beispiel, ob und wann eine erneute Kontrolle oder eine genauere Diagnostik sinnvoll ist.

### Besonderheiten bei familiärer Vorbelastung oder dem Nachweis von Genveränderungen

Männer mit einer familiären Häufung von Prostatakrebs – insbesondere, wenn nahe männliche Verwandte in jungen Jahren betroffen waren

– oder mit einer krankheitsverursachenden Veränderung zum Beispiel im BRCA2-Gen haben ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs. In solchen Fällen wird eine frühere und engmaschigere PSA-basierte Früherkennung empfohlen, oft bereits ab dem Alter von 40 Jahren. Bei Vorliegen einer pathogenen Variante in den Genen BRCA2, MSH2 oder MSH6 sollte neben der PSA-Bestimmung auch eine MRT der Prostata erfolgen.

### Genetische Risikofaktoren und Erkrankungsrisiken

Ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko kann durch pathogene Varianten in verschiedenen Genen hervorgerufen werden. In diesem Zusammenhang wurden unter anderem die Gene BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53, ATM, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 und HOXB13 genannt. Es ist jedoch noch nicht für alle diese Gene hinreichend geklärt, ob wirklich ein Zusammenhang mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko besteht. Das Lebenszeitrisko für ein Prostatakarzinom variiert in Abhängigkeit von genetischen Veränderungen. Es beträgt zum Beispiel bis zu 29 Prozent bei Vorliegen einer pathogenen Variante im BRCA1-Gen oder bis zu 60 Prozent bei Vorliegen einer pathogenen Variante im BRCA2-Gen. Zum Vergleich liegt das Risiko für Männer in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 12,9 Prozent. Die berichteten Lebenszeitriskiken für ein Prostatakarzinom variieren heutzutage je Studie allerdings noch erheblich.

Bei Vorliegen einer krankheitsauslösenden Variante besteht in der Regel nicht nur ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom, sondern auch für andere Tumorerkrankungen (Tumorspektrum eines jeweiligen Tumorrisikosyndroms). So besteht bei Trägern einer krankheitsursächli-

chen *MLH1*-Variante zum Beispiel ein erhöhtes Darmkrebsrisiko oder bei Trägern einer krankheitsursächlichen *BRCA2*-Variante ein erhöhtes Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs. Aktuelle internationale Leitlinien, wie zum Beispiel die der European Association of Urology (EAU; aktuelle Version 2025) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN; aktuelle Version 3.2025), empfehlen daher eine humangenetische Beratung und Testung nicht nur bei einem fortgeschrittenen, sondern auch bei einem lokalisierten Prostatakarzinom, falls eine familiäre Tumorfäufung vorliegt. Auch wenn der Verdacht auf einen erblichen Prostatakrebs besteht und die Kriterien für eine Testung entsprechend den Leitlinien erfüllt sind, wird heute nicht bei allen Personen eine krankheitsursächliche genetische Veränderung nachgewiesen. Bei Vorliegen eines metastasierten Prostatakarzinoms beträgt die Detektionsrate konstitutioneller (Keimbahn-) Varianten in ausgewählten DNA-Reparaturgenen etwa zehn Prozent. Durch das Vorliegen einer pathogenen Genveränderung besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Tumorerkrankung. Jedoch erkranken nicht alle Personen mit einer pathogenen Genvariante an einem Tumor. Aufgrund des erhöhten Erkrankungsrisikos können jedoch den Trägern einer krankheitsrelevanten Genvariante spezielle Früherkennungsmaßnahmen angeboten werden.

Zu den ersten wenigen prospektiven randomisierten Studien zu einer PSA-gesteuerten Früherkennung bei Männern mit einer pathogenen Variante in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* sowie in den Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* zählt die IMPACT-Studie. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass regelmäßige PSA-Wertbestimmungen (gefolgt von MRT-Untersuchungen oder Biopsien bei erhöhten PSA-Werten) bei Trägern

von pathogenen Varianten in *BRCA2*-, *MSH2*- und *MSH6*-Genen zu einer erhöhten Detektion von klinisch relevanten Prostatakarzinomen führt. Die Daten zu pathogenen Varianten in weiteren Genen sind derzeit noch ausstehend und werden fortlaufend ausgewertet.

## Genetische Risikofaktoren und deren klinische Relevanz

Eine individuelle klinische Prognose alleine basierend auf den genetischen Befunden zu stellen, ist nicht möglich. Allerdings spielt das Vorliegen einer pathogenen Variante in den Genen *ATM*, *BRCA1* oder *BRCA2* zum Beispiel eine entscheidende Rolle für Patienten, die sich bei einem Niedrigrisikoprostatakarzinom für eine aktive Überwachung entscheiden. Pathogene Veränderungen in diesen Genen wurden mit einem beschleunigten Tumorprogress beschrieben. Das Vorliegen von einer pathogenen Variante in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* ist auch mit einer schlechteren Prognose verbunden und ist mit ungünstigeren chirurgischen sowie strahlentherapeutischen Ergebnissen bei lokalen oder lokal-fortgeschrittenen Prostatakarzinomen assoziiert. Auch bei einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom kann das Ansprechen auf eine hormonelle Therapie bei Vorliegen einer pathogenen Variante in den Genen *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2* und *PALB2* verkürzt sein.

Darüber hinaus erlaubt der Nachweis von genetischen Veränderungen in bestimmten Konstellationen den Einsatz von gezielten Medikamenten. So können zum Beispiel bei der Therapie von metastasierten, Hormontherapie-resistenten Prostatakarzinomen bei Vorliegen einer pathogenen Variante in einem Gen, das in die DNA-Reparatur involviert ist (zum Beispiel

BRCA1 und BRCA2), sogenannte Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren (PARPi) eingesetzt werden.

Neben der Untersuchung einzelner Gene im Hinblick auf Varianten, die für sich alleine bereits ein hohes Erkrankungsrisiko vermitteln (monogene Risikofaktoren) spielt auch das gemeinsame Vorliegen einzelner Varianten, die alleine jeweils nur ein geringes Erkrankungsrisiko vermitteln, bei vielen Erkrankungen eine Rolle (polygene Vererbung). Durch Kombination von einzelnen Risikovarianten werden sogenannte polygene Risikoscores bestimmt. Zukünftig werden polygene Risikoscores wahrscheinlich eine große Bedeutung bei der Präzisierung individueller Risiken einnehmen. Aktuell ist die Anwendung und Bestimmung polygener Risikoscores für individualisierte Vorsorgeprotokolle noch eher begrenzt und nicht flächendeckend etabliert. Zukünftige prospektive Studien oder Versorgungskonzepte im Sinne einer Wissen generierenden klinischen Versorgung sind für eine weitere Individualisierung von Vorsorgeprotokollen und Therapien erforderlich.

### Fazit

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung bei Männern. Ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom kann durch pathogene Varianten in verschiedenen Genen hervorgerufen werden. Allen Männern ab dem Alter von 45 Jahren kann eine Früherkennung für Prostatakrebs angeboten werden. Neueste Studien weisen zudem darauf hin, dass Träger einer pathogenen Genveränderung, die mit einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs einhergeht, von einer intensivierten Früherkennung auf Prostatakrebs profitieren können. Zudem sollten genetische Risikofaktoren

sowohl im Rahmen einer aktiven Überwachung als auch bei der Therapie eines lokalen oder fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zur Abschätzung des klinischen Verlaufs berücksichtigt werden.

Trotz bedeutender Fortschritte im Verständnis der genetischen Prostatakarzinomrisiken in den letzten Jahrzehnten ist die Rolle einzelner monogener und polygener Risikofaktoren noch nicht vollständig geklärt. Durch die Untersuchung größerer Patientenkollektive in nationalen oder internationalen Studien und Versorgungsnetzwerken werden sich zukünftig neue Erkenntnisse zu genetischen Risikofaktoren sowie risikoadaptierte Ansätze in der Früherkennung und Therapie gewinnen lassen. •

### Autoren

**Dr. Mykyta Kachanov**

**PD Dr. Alexander Volk**

Institut für Humangenetik

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

**Dr. Bernd Auber**

Institut für Humangenetik

Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

**E-Mail:** m.kachanov@uke.de, a.volk@uke.de,  
Auber.Bernd@mh-hannover.de

## Autorenverzeichnis

### Prof. Dr. Bahriye Aktas

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
Universitätsklinikum Leipzig  
Liebigstraße 20a, Haus 6, 04103 Leipzig

### Dr. Niklas Amann

Frauenklinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Friedrich-Alexander-Universität  
Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen

### Dr. Bernd Auber, MBA

Institut für Humangenetik  
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

### Dr. rer. nat. Lydia Bartsch

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

### Traudl Baumgartner

BRCA-Netzwerk e. V.  
Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

### Katrin van Beekum

Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen  
des Magen-Darm-Traktes  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Bonn  
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn

### **Prof. Dr. Ulrich Bick**

Klinik für Radiologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

### **Dr. Kristin Bosse**

Institut für Medizinische Genetik  
und angewandte Genomik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Postfach 2669, 72016 Tübingen

### **Dr. Gesine Faigle-Krehl**

Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Freiburg  
Breisacher Str. 33, 79106 Freiburg

### **Prof. Dr. Tanja Fehm**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

### **Dr. Angelina Fink**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Ulm  
Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

### **Prof. Dr. Dr. Judith Fischer**

Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Freiburg  
Breisacher Str. 33, 79106 Freiburg im Breisgau



### **Prof. Dr. Monika Golas**

Humangenetik, Medizinische Fakultät  
Universitätsklinikum Augsburg  
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

### **PD Dr. rer. nat. Eric Hahnen**

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Straße 62, 50931 Köln

### **Prof. Dr. Nadia Harbeck**

Zentrum für familiären Brust-  
und Eierstockkrebs  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe, LMU Klinikum  
Marchioninistraße 15, 81377 München

### **Gerd Hauptmanns**

Kanzlei Hauptmanns, Ratingen  
Berater des „Deutsche Huntington Hilfe e.V.“

### **PD Dr. Anna Hester**

Zentrum für familiären Brust-  
und Eierstockkrebs  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe, LMU Klinikum  
Marchioninistraße 15, 81377 München

### **Rosemarie Hoffmann**

BRCA-Netzwerk e. V.  
Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

### **Dr. Robert Hüneburg**

Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Bonn  
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn

### **Prof. Dr. Wolfgang Janni**

Universitätsfrauenklinik Ulm  
Universitätsklinikum Ulm, 89070 Ulm

### **Dr. Bernadette Jäger**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

### **Dr. Mykyta Kachanov**

Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

### **PD Dr. Karin Kast**

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

### **Prof. Dr. Marion Kiechle**

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
Universitätsklinikum Rechts der Isar  
Technische Universität München (TUM)  
Ismaningerstrasse 22, 81675 München

### **Claudia Koch**

BRCA-Netzwerk e. V.  
Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

### **Dr. Julia Koenigsdorf**

Institut für klinische und Interventionelle Radiologie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

### **PD Dr. Natalia Krawczyk**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

### **Dr. Annika Krüchel**

Frauenklinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Friedrich-Alexander-Universität  
Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen

### **Dr. Nadine Kütting**

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

### **Dr. Elena Leinert**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Ulm  
Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

**Prof. Dr. Joachim Lotz**

Institut für klinische und interventionelle Radiologie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August-Universität  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

**Dr. Stefan Lukac**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Ulm  
Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

**Dr. Kristina Mohr**

Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LMU Klinikum  
Marchioninistrasse 15, 81377 München

**Anne Müller**

BRCA-Netzwerk e. V.  
Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

**Dr. Alma-Verena Müller-Rausch**

Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

**Prof. Dr. Olaf Ortmann**

Klinik und Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef  
Landshuter Straße 65, 93053 Regensburg

**Dr. Katharina Pfeifer**

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
Universitätsklinikum Rechts der Isar  
Technische Universität München (TUM)  
Ismaningerstrasse 22, 81675 München

**Dr. Kerstin Pfister**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Ulm  
Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

**Prof. Dr. Kerstin Rhiem**

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

**Dr. Henning Schäffler**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Ulm  
Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

**PD Dr. Tanja Schlaiß**

Frauenklinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

**Prof. Dr. Marcus Schmidt**

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit  
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

### **Prof. Dr. Rita Schmutzler**

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

### **Dr. Mirjam Schönfeld**

Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LMU Klinikum  
Marchioninistraße 15, 81377 München

### **Dr. Christopher Schroeder**

Institut für Medizinische Genetik und angewandte Genomik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Postfach 2669, 72016 Tübingen

### **Prof. Dr. Susanne Schüler-Toprak**

Klinik und Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef  
Landshuter Straße 65, 93053 Regensburg

### **Prof. Dr. Susann Schweiger**

Institut für Humangenetik  
Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

### **Prof. Dr. Christine Solbach**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsmedizin Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt





**Prof. Dr. Dorothee Speiser**

Zentrum Familiärer Brust- und  
Eierstockkrebs  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

**Dr. Kathrin Stewen**

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe  
und Frauengesundheit  
Universitätsmedizin der Johannes  
Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

**Dr. Susanne Theis**

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe  
und Frauengesundheit  
Universitätsmedizin der Johannes-  
Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

**Dr. Joke Tio**

Brustzentrum  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster

**Anja Tüchler**

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

**Dr. Kristina Veselinovic**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Ulm  
Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm

**PD Dr. Alexander Volk**

Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

**Prof. Dr. Pauline Wimberger**

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
an der Technischen Universität Dresden  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

**Prof. Dr. Tanja Zimmermann**

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe  
und Frauengesundheit  
Universitätsmedizin der Johannes-  
Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz



## Referenzen

### Brust- und Eierstockkrebs: Fokus Genetik, Seite 20

1. Cancer Genome Atlas N: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012, 490(7418):61-70.
2. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S, Zachariae S, Hauke J, Wappenschmidt B, Waha A et al: Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC cancer* 2018, 18(1):265.
3. Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S, Allen J, Gonzalez-Neira A, Lucciricini C, Wahlstrom C, Pooley KA, Parsons MT, Fortuno C et al: Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *The New England journal of medicine* 2021, 384(5):428-439.
4. Hauke J, Horvath J, Groß E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, Schmidt G, Arnold N, Faust U, Sutter C et al: Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer medicine* 2018, 7(4):1349-1358.
5. Lilyquist J, LaDucircaH, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Dolinsky JS, Couch FJ, Goldgar DE: Frequency of mutations in a large series of clinicirca-ly ascertained ovarian cancer circaes tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecologic oncology* 2017, 147(2):375-380.
6. Breast Cancer Association C, Mavaddat N, Dorling L, Carvalho S, Allen J, Gonzalez-Neira A, Keeman R, Bolla MK, Dennis J, Wang Q et al: Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes. *JAMA Oncol* 2022.
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N et al: Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama* 2017, 317(23):2402-2416.
8. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, Dunning AM, Redman J, Scirca J, Plaskocinska I et al: Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *Journal of clinicirca oncology : official journal of the Americirca Society of Clinicirca Oncology* 2020, 38(7):674-685.
9. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Dunning AM, Shah M et al: Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *Journal of the National Cancer Institute* 2015, 107(5).
10. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, Lee A, Soucy P, Dennis J, Domchek SM, Robson M, Spurdle AB, Ramus SJ et al: Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 2017, 109(7).
11. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, Lush M, Fachal L, Lee A, Tyrer JP, Chen TH, Wang Q, Bolla MK et al: Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet* 2019, 104(1):21-34.
12. Dareng EO, Tyrer JP, Jones MR, Yang X, Aben KKH, Adank MA, Agata S, Andrulis IL, Anton-Culver H et al: Polygenic risk modeling for prediction of epithelial ovarian cancer risk. *European journal of human genetics : EJHG* 2022.

13. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ: Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk—Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2018, 27(4):380-394.
14. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, Lemaçon A, Soucy P, Glubb D, Rostami-anfar A et al: Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017, 551:92.
15. Borde J, Ernst C, Wappenschmidt B, Niederacher D, Weber-Lassalle K, Schmidt G, Hauke J, Quante AS, Weber-Lassalle N, Horváth J et al: Performance of Breast Cancer Polygenic Risk Scores in 760 Female CHEK2 Germline Mutation Carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 2021, 113(7):893-899.
16. Gallagher S, Hughes E, Wagner S, Tshiaba P, Rosenthal E, Roa BB, Kurian AW, Domchek SM, Garber J, Lanciater J et al: Association of a Polygenic Risk Score With Breast Cancer Among Women Carriers of High- and Moderate-Risk Breast Cancer Genes. *JAMA Netw Open* 2020, 3(7):e208501.
17. Lee A, Yang X, Tyrer J, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Mavaddat N, Cunningham AP, Carver T, Archer S, Leslie G et al: Comprehensive epithelial tubo-ovarian cancer risk prediction model incorporating genetic and epidemiologic risk factors. *Journal of medical genetics* 2021.
18. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, Babb de Villiers C, Izquierdo A, Simard J, Schmidt MK et al: BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2019, 21(8):1708-1718.
19. Lakeman IMM, van den Broek AJ, Vos JAM, Barnes DR, Adlard J, Andrulis IL, Arason A, Arnold N, Arun BK, Balmaña J et al: The predictive ability of the 313 variant-based polygenic risk score for contralateral breast cancer risk prediction in women of European ancestry with a heterozygous BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2021, 23(9):1726-1737.
20. Engel C, Fischer C, Zachariae S, Bucksch K, Rhiem K, Giesecke J, Herold N, Wappenschmidt B, Hübner V, Maringa M et al: Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. *International journal of cancer* 2020, 146(4):999-1009.
21. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, Devilee P, Meindl A, Couch FJ, Southey M et al: Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med* 2015.
22. Weber-Lassalle N, Borde J, Weber-Lassalle K, Horváth J, Niederacher D, Arnold N, Kaulfuß S, Ernst C, Paul VG, Honisch E et al: Germline loss-of-function variants in the BARD1 gene are associated with early-onset familial breast cancer but not ovarian cancer. *Breast cancer research : BCR* 2019, 21(1):55.
23. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Southey MC et al: The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *British journal of cancer* 2008, 98(8):1457-1466.
24. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, Fraser L, Gentry-Maharaj A, Hayward J, Philpott S et al: Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2015, 107(11).
25. Weber-Lassalle N HJ, Ramser J, Richters L, Groß E, Blümcke B, Gehrig A, Kahlert AK, Müller CR, Hackmann K, Honisch E, Weber-Lassalle K, Niederacher D, Borde J, Thiele H, Ernst C, Altmüller J, Neidhardt G, Nürnberg P, Klaschik K, Schroeder C, Platzer K, Volk EA, Wang-Gohrke S, Just W, Auber B, Kubisch C, Schmidt G, Horvath J, Wappenschmidt B, Engel C, Arnold N, Dworniczak B, Rhiem K, Meindl A, Schmutzler RK, Hahnen E: BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Research* 2018, in press.
26. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA, Meijers H, Waisfisz Q, Hollestelle A, Schutte M et al: Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2\*1100delC Carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016, 34(23):2750-2760.
27. Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, Schackert HK, Goergens H, von Knebel Doeberitz M, Goecke TO et al: Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012, 30(35):4409-4415.

28. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, Horváth J, Kast K, Niederacher D, Turnbull C et al: Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. Journal of the National Cancer Institute 2020.
29. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H et al: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. Nature genetics 2010, 42(5):410-414.

#### **Gesunde Ratsuchende: Wie hoch ist das individuelle Krebsrisiko? Seite 50**

1. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Lucciraini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 2021;384(5):428-39.
2. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. Genet Med. 2019;21(8):1708-18.
3. Mavaddat N, Ficoresella L, Carver T, Lee A, Cunningham AP, Lush M, et al. Incorporating Alternative Polygenic Risk Scores into the BOADICEA Breast Cancer Risk Prediction Model. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2023;32(3):422-7.
4. Kiechle M, Engel C, Berling A, Hebestreit K, Bischoff S, Dukatz R, et al. Lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers: study protocol for a prospective, randomized, controlled clinical feasibility trial (LIBRE-1 study). Pilot Feasibility Stud. 2016;2:74.
5. Ronckers C, Spix C, Trübenbach C, Katalinic A, Christ M, Cicero A, et al. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
6. Rolfes M, Borde J, Möllenhoff K, Kayali M, Ernst C, Gehrig A, et al. Prevalence of Cancer Predisposition Germline Variants in Male Breast Cancer Patients: Results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2022;14(13).
7. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. J Clin Oncol. 2022;40(14):1529-41.

#### **Vorsorgliche Operation der Brust, Seite 76**

1. Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast Cancer Association Consortium: Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 2021;384(5):428-439.
2. Engel C, Fischer C, Zachariae S et al. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. Int J Cancer. 2020;146(4):999-1009.
3. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. 2019;177(3):723-733.
4. [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2024/Einzeldateien/AGO\\_2024D\\_02\\_Genetik.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_02_Genetik.pdf)
5. <https://www.cancrisk.org/de/> – The CanRisk tool is supported by grant PPRPGM-Nov20\100002 from Cancer Research UK
6. Gallagher S, Hughes E, Wagner S et al. Association of a Polygenic Risk Score With Breast Cancer Among Women Carriers of High- and Moderate-Risk Breast Cancer Genes. JAMA Netw Open. 2020;3(7):e208501.

#### **Vorsorgliche Operation der Eierstöcke, Seite 80**

1. Kuchenbaecker, K.B., et al., Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. Jama, 2017. 317(23): p. 2402-2416.
2. Kuchenbaecker, K.B., et al., Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. Jama, 2017. 317(23): p. 2402-2416.
3. Loveday, C., et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. Nature genetics, 2012, 44. Jg., Nr. 5, S. 475-476.

4. Song, H., et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33. Jg., Nr. 26, S. 2901.
5. Yang, X., et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2020, 112. Jg., Nr. 12, S. 1242-1250.
6. Loveday, C., et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature genetics*, 2011, 43. Jg., Nr. 9, S. 879-882.
7. Song, H., et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33. Jg., Nr. 26, S. 2901.
8. Yang, X., et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2020, 112. Jg., Nr. 12, S. 1242-1250.
9. Ramus, S.J., et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107. Jg., Nr. 11, S. djv214.
10. Yang, X., et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *Journal of clinical oncology*, 2020, 38. Jg., Nr. 7, S. 674.
11. Yang, X., et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2020, 112. Jg., Nr. 12, S. 1242-1250.
12. Yang, X., et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *Journal of clinical oncology*, 2020, 38. Jg., Nr. 7, S. 674.
13. Menon, U., et al., Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*, 2009. 10(4): p. 327-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>
14. Kobayashi, H., et al., A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. 18(3): p. 414-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645503>
15. Buys, S.S., et al., Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2011. 305(22): p. 2295-303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642681>
16. Fung, M.F., et al., Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*, 2004. 26(8): p. 717-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307976>
17. van Nagell, J.R., Jr., et al., Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstet Gynecol*, 2011. 118(6): p. 1212-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105249>
18. Timmerman, D., et al., Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 31(6): p. 681-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504770>
19. Timmerman, D., et al., Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. 16(5): p. 500-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169340>
20. Jacobs, I.J., et al., Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387(10022): p. 945-956. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707054>
21. Rebbeck, T.R., et al., Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*, 2002. 346(21): p. 1616-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023993>
22. Kauff, N.D., et al., Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*, 2002. 346(21): p. 1609-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023992>
23. Haber, D., Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med*, 2002. 346(21): p. 1660-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12024000>
24. Finch, A., et al., Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*, 2006. 296(2): p. 185-92.

25. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, abgerufen am 03.04.2024
26. Rhiem, Kerstin, et al. Consensus recommendations of the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast cancer*, 2022, 17. Jg., Nr. 2, S. 199-207.
27. Rhiem, K. et al. Prophylaktische Operationen. *Gynäkologe* 47, 741–745 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00129-014-3347-7>
28. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, abgerufen am 03.04.2024
29. Schönfeld, M., et al. Hereditary breast and ovarian cancer. What to think about and what to do?. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2021, 163. Jg., Nr. 11, S. 36-40.
30. Kuchenbaecker, K.B., et al., Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*, 2017. 317(23): p. 2402-2416.
31. Kotsopoulos, J., et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecologic oncology*, 2018, 150. Jg., Nr. 1, S. 85-91.
32. Kuchenbaecker, K.B., et al., Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*, 2017. 317(23): p. 2402-2416.
33. Kotsopoulos, J., et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecologic oncology*, 2018, 150. Jg., Nr. 1, S. 85-91.
34. Schönfeld, M., et al. Hereditary breast and ovarian cancer. What to think about and what to do?. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2021, 163. Jg., Nr. 11, S. 36-40.
35. Finch, APM, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32. Jg., Nr. 15, S. 1547.
36. Kotsopoulos, J., et al. Bilateral Oophorectomy and All-Cause Mortality in Women With BRCA1 and BRCA2 Sequence Variations. *JAMA oncology*, 2024.
37. Eisen, A., et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international cancer-control study. *Journal of clinical oncology*, 2005, 23. Jg., Nr. 30, S. 7491-7496.
38. Rhiem, Kerstin, et al. Consensus recommendations of the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast cancer*, 2022, 17. Jg., Nr. 2, S. 199-207.
39. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, abgerufen am 03.04.2024
40. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, abgerufen am 03.04.2024
41. Laokulrath, N., et al. Sectioning and extensively examining the fimbriated end (SEE-FIM) of the fallopian tube in routine practices, is it worth the effort?. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2019, 45. Jg., Nr. 3, S. 665-670.
42. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, abgerufen am 03.04.2024
43. Sherman, M.E., et al., Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol*, 2014. 32(29): p. 327583. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199754>

44. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, abgerufen am 03.04.2024
45. Hall, E., et al. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecologic oncology*, 2019, 152. Jg., Nr. 1, S. 145-150.
46. Faubion, SS., et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*, 2015, 18. Jg., Nr. 4, S. 483-491.
47. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 21.03.2024)
48. Hall, E., et al. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecologic oncology*, 2019, 152. Jg., Nr. 1, S. 145-150.
49. Faubion, SS., et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*, 2015, 18. Jg., Nr. 4, S. 483-491.
50. Shuster, LT., et al. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause international*, 2008, 14. Jg., Nr. 3, S. 111-116.
51. Roccirca Walter A., et al. Accelerated accumulation of multimorbidity after bilateral oophorectomy: a population-based cohort study. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2016. S. 1577-1589.
52. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 21.03.2024)
53. Lederman S, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1091-1102. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5. Epub 2023 Mar 13.

### **Die gesunde Brust bei einseitiger Brustkrebserkrankung: Erkrankungsrisiko und prophylaktische Operation, Seite 92**

1. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(3):668-77.
2. Li X, You R, Wang X, Liu C et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971-81.
3. Engel C, Fischer C, Zachariae S et al. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. *Int J Cancer*. 2020;146(4):999-1009.
4. <https://www.circarisk.org/de/> The CanRisk tool is supported by grant PPRPGM-Nov20\100002 from Cancer Research UK

### **Therapieoptionen bei familiärem Brustkrebs, Seite 96**

1. Tutt ANJ, Kaufman B, Gelber RD, Fadden EM, Goessl CD, Viale G, et al. OlympiA: A randomized phase III trial of olaparib as adjuvant therapy in patients with high-risk HER2-negative breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). 2015;33(15\_suppl):TPS1109-TPS.
2. Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medicirca Oncology*. 2022;33(12):1250-68.

3. AGO Kommission Mamma. Aktuelle Empfehlungen 2023, Version 2023.1D, abgerufen 17.12.2023. <http://www.ago-onlinede.de/infotek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>.
4. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(6):523-33.
5. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(8):753-63.
6. Patricia A Ganz HB, Tanja Spanic, Sue Friedman, Volkmar Müller, Sherko Kümmel, Suzette Delaloge, Etienne Brain, Masakazu Toi, Hideko Yamauchi, Eduardo-Martínez de Dueñas, Anne Armstrong, Seock-Ah Im, Chuangui Song, Hong Zheng, Tomasz Sarosiek, Priyanka Sharma, Giovanna Rossi, Priya Rastogi, Anitra Fielding, Richard D Gelber, Christine Campbell, Judy E Garber, Charles E Geyer, Jr, Andrew NJ Tutt, On behalf of the OlympiA Trial Steering Committee and Investigators. GS4-09. Quality of life results from OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)-adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER-2 negative early breast cancer. *SABCS 2021*. 2021.
7. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(36):4274-82.
8. Nadine M. Tung et al. TBCRC 048 (olaparib expanded) expansion cohorts: Phase 2 study of olaparib monotherapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with germline (g) mutations in PALB2 or somatic (s) mutations in BRCA1 or BRCA2. *JCO* 42, 1021-1021(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.1021

### **Therapieoptionen für erkrankte Betroffene, Seite 100**

1. Krebsregister Stand 07.12.2023
2. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>
3. Pamela J. Goodwin et al. Breast Cancer Prognosis in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Prospective Breast Cancer Family Registry Population-Based Cohort Study. *JCO* 30, 19-26(2012). DOI:10.1200/JCO.2010.33.0068
4. Davey MG et al. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers - A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021;56:26-34. doi:10.1016/j.breast.2021.02.001
5. Wan, Qiting, et al. Comparison of survival after breast-conserving therapy vs mastectomy among patients with or without the BRCA1/2 variant in a large series of unselected Chinese patients with breast cancer. *JAMA Network Open* 4.4 (2021): e216259-e216259.
6. McCabe, N. et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 66, 8109-8115 (2006).
7. Geyer Jr, C. E., et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of oncology* 33.12 (2022): 1250-1268.
8. Litton, J. K., et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of Oncology* 31.11 (2020): 1526-1535.
9. Robson, M. E., et al. "OlympiA final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer." *Annals of Oncology* 30.4 (2019): 558-566.
10. Kim, G. et al. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy in Patients with Deleterious Germline BRCA-Mutated Advanced Ovarian Cancer Treated with Three or More Lines of Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 21, 4257-4261 (2015).
11. Kaufman, B. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 33, 244-250 (2015).



12. Moore, K. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 379, 2495–2505 (2018).
13. González-Martín, A. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 381, 2391–2402 (2019).
14. Saux, O. Le et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in combination with anti-angiogenic agents for the treatment of advanced ovarian cancer. *Future Oncol* 17, 2291–2304 (2021).
15. Mirza, M. R. et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375, 2154–2164 (2016).
16. Poveda, A. et al. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline BRCA1/BRCA2 mutation: OPINION primary analysis. *Gynecol Oncol* 164, 498–504 (2022).
17. Coleman, R. L. et al. Rucircaarib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 390, 1949–1961 (2017).
18. Arend, R. C. et al. Utilization of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer: A Retrospective Cohort Study of US Healthcare Claims Data. *Adv Ther* 39, 328 (2022).

## Was die Diagnose bedeutet, Seite 104

1. Ledermann J, Harter P, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib Maintenance Therapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Surv* 2014; 69: 594–596
2. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation . *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533
3. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im Y-H, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation . *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763
4. Robson ME, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Tung N, Armstrong A, Dymond M, Fielding A, Allen A, Conte P. OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2023; 184: 39–47 Im Internet: <https://doi.org/10.1016/j.ejcirca2023.01.031>
5. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 558–566
6. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, Shah PD, Ballinger TJ, Yang ES, Vinayak S, Melisko M, Brufsky A, DeMeo M, Jenkins C, Domchek S, D'Andrea A, Lin NU, Hughes ME, Carey LA, Wagle N, Wulf GM, Krop IE, Wolff AC, Winer EP, Garber JE. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol* 2020; 38: 4274–4282
7. Gruber JJ, Afghahi A, Timms K, DeWees A, Gross W, Aushev VN, Wu HT, Balcioglu M, Sethi H, Scott D, Foran J, McMillan A, Ford JM, Telli ML. A phase II study of talazoparib monotherapy in patients with wild-type BRCA1 and BRCA2 with a mutation in other homologous recombination genes. *Nat Cancer* 2022; 3: 1181–1191

### Therapieoptionen bei einer Genmutation, Seite 110

- Ashworth A (2008) A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of circacers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 26:3785–3790. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0812>
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhat-tacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso M-J, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim S-B, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llor-circaF, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast circacer (ABC 5). *Ann Oncol* 31:1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hi-ckson I, Knights C, Martin NMB, Jackson SP, Smith GCM, Ashworth A (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434:917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03445>
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncricaves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roche H, Im Y-H, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL (2018) Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>
- Lux MP, Decker T, Runkel ED, Niyazov A, Quek RGW, Marschner N, Harbeck N (2022) Awareness and Availability of Routine Germline BRCA1/2 Mutation Testing in Patients with Advanced Breast Cancer in Germany. *Breast Care (Basel)* 17:40–46. <https://doi.org/10.1159/000513596>
- Mahtani R, Niyazov A, Lewis K, Rider A, Massey L, Arondekar B, Lux MP (2023) Real-World Study of Regional Differences in Patient Demographics, Clinicirca Characteristics, and BRCA1/2 Mutation Tes-ting in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer in the United States, Europe, and Israel. *Adv Ther* 40:331–348. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02302-2>
- Malone KE, Daling JR, Doody DR, Hsu L, Bernstein L, Coates RJ, Marchbanks PA, Simon MS, McDona-ld JA, Norman SA, Strom BL, Burkman RT, Ursin G, Deapen D, Weiss LK, Folger S, Madeoy JJ, Friedrichsen DM, Suter NM, Humphrey MC, Spirtas R, Ostrander EA (2006) Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast circacer in white and black Americircra women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 66:8297–8308. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0503>
- Park-Simon T-W, Müller V, Jackisch C, Albert U-S, Banys-Paluchowski K, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Ditsch N, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Hartkopf AD, Heil J, Huober J, Kolberg-Liedtke C, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schnee-weiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer E-F, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Witzel I, Wöckel A, Wuerstlein R, Janni W, Thill M (2023) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2023. *Breast Care (Basel)* 18:288–304. <https://doi.org/10.1159/000531578>
- Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 377:523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
- Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM (2019) OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast circacer. *Ann Oncol* 30:558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>
- Taylor AM, Chan DLH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, Khasraw M (2021) PARP (Poly ADP-Ri-bose Polymerase) inhibitors for locircally advanced or metastatic breast circacer. *Cochrane Data-base Syst Rev* 4:CD011395. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011395.pub2>

- Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Ditsch N, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Hartkopf AD, Heil J, Huober J, Jackisch C, Kreipe H-H, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn H-P, Solbach C, Solomayer E-F, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Witzel I, Wöckel A, Müller V, Würlstlein R, Janni W, Park-Simon T-W (2023) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. *Breast Care (Basel)* 18:306–315. <https://doi.org/10.1159/000531579>
- Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, Shah PD, Ballinger TJ, Yang ES, Vinayak S, Melisko M, Brufsky A, DeMeo M, Jenkins C, Domchek S, D'Andrea A, Lin NU, Hughes ME, Carey LA, Wagle N, Wulf GM, Krop IE, Wolff AC, Winer EP, Garber JE (2020) TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol* 38:4274–4282. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02151>

### **Prophylaktische Operation der Brust?, Seite 126**

- Hartmann LC et al., The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016 Feb 4;374(5):454–468. PubMed PMID: 26840135.
- Kotsopoulos J, Rosen B, Fan I, et al. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol.* 2016 Jan;140(1):42–47. PubMed PMID: 26556769
- Krebs in Deutschland 2019/2020. Robert-Koch-Institut, Berlin 2023. Zentrum für Krebsregisterdaten.
- King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302:643-646.
- Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997;336:1401-1408.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25:1329-1333.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62:676-689.
- Ponder BA, Day NE, Easton DF, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer.* 2000;83:1301-1308.
- Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, et al. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res.* 2002;8:3776-3781.
- Vencken PMLH, Kriege M, Hoening M, et al. The Risk of Primary And Contralateral Breast Cancer After Ovarian Cancer in BRCA 1 / BRCA 2 Mutation Carriers. *Cancers.* 2013;119:955-962
- Domcheck SM, Jhaveri K, Patil S, et al. Risk of metachronous Breast Cancer After BRCA-Associated Ovarian Cancer. *Cancers.* 2013;119:1344-8

### **BRCA-Mutation und Risiken für eine Erkrankung, Seite 130**

1. Kaatsch, P.D., et al., *Krebs in Deutschland für 2015/2016.* 12. Ausgabe Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019, R.K. Institut, Editor. 2019, Robert Koch-Institut Nordufer 20 13353 Berlin.
2. Kuchenbaecker, K.B., et al., Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama.* 2017. 317(23): p. 2402-2416.
3. Mamma, A.K., *Brustkrebsrisiko und Prävention* 2024.
4. Huber, D., et al., Hormone replacement therapy in BRCA-Mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2021. 147(7): p. 2035-2045.
5. Domchek, S.M., et al., Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1 (B1)-and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(15\_suppl): p. 1501-1501.

6. Marchetti, C., et al., Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2018. 132: p. 111-115.
7. Rebbeck, T.R., et al., Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of clinical oncology*, 2005. 23(31): p. 7804-7810.
8. Phillips, K.-A., et al., Anti-Müllerian hormone serum concentrations of women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations. *Human Reproduction*, 2016. 31(5): p. 1126-1132.
9. Lin, W., et al., Ovarian aging in women with BRCA germline mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017. 102(10): p. 3839-3847.
10. Gunnala, V., et al., BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *Fertility and sterility*, 2019. 111(2): p. 363-371.
11. van Tilborg, T.C., et al., Serum AMH levels in healthy women from BRCA1/2 mutated families: are they reduced? *Human Reproduction*, 2016. 31(11): p. 2651-2659.
12. Titus, S., et al., Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Science translational medicine*, 2013. 5(172): p. 172ra21-172ra21.
13. Giordano, S., et al., Association of BRCA1 Mutations with Impaired Ovarian Reserve: Connection Between Infertility and Breast/Ovarian Cancer Risk. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2016. 5(4): p. 337-343.
14. Bundesausschuss; G. Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie 16. Juli 2020, Inkrafttreten 20. Februar 2021. ; <https://www.gba.de/beschluesse/4393/>.
15. Kotsopoulos, J., et al., Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast cancer research and treatment*, 2016. 155: p. 365-373.
16. Liu, X., et al., Association between fertility treatments and breast cancer risk in women with a family history or BRCA mutations: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 2022. 13: p. 986477.
17. Gronwald, J., et al., Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril*, 2016. 105(3): p. 781-785.
18. Rizzuto, I., R. Behrens, and L. Smith, Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019. 6.
19. Spaan, M., et al., Long-Term Risk of Ovarian Cancer and Borderline Tumors After Assisted Reproductive Technology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2020. 113(6): p. 699-709.
20. Lambertini, M., et al., Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *JAMA*, 2024. 331(1): p. 49-59.
21. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The lancet*, 2002. 360(9328): p. 187-195.
22. Antoniou, A.C., et al., Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*, 2006. 8(6): p. R72.

### **Hormonelle Behandlung: Welche Risiken bestehen? Seite 136**

- S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung. AWMF-Registernummer 015/015, Stand September 2020, Version 1.2. Online verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-015L\\_S3\\_Hormonelle\\_Empfaengnisverhuetung\\_2020-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-015L_S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetung_2020-09.pdf), zuletzt geprüft am 03.05.2024.
- S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S-3 Level, AWMF Registry No. 015-062); October 2018. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-062.html>, zuletzt geprüft am 27.11.2021.

- S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, AWMF-Registernummer: 032/035OL. Online verfügbar unter [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Ovarialkarzinom\\_Langversion\\_5.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf), zuletzt geprüft am 26.03.2024.

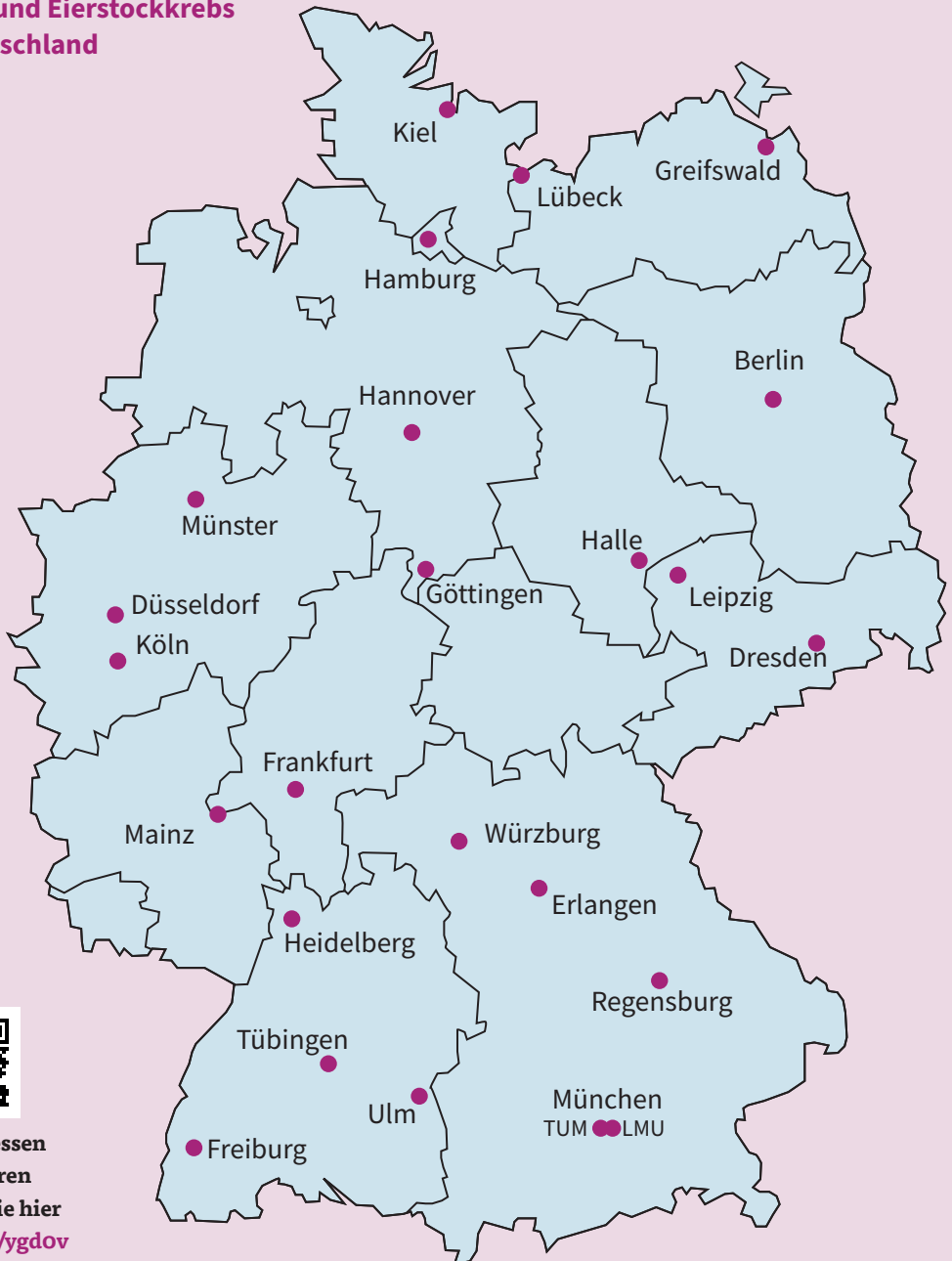
### **Wie spreche ich mit wem darüber? Seite 144**

- Kastner, A. M., Fischer-Jacobs, J., Brederecke, J., Hahne, A., & Zimmermann, T. (2023). Distress, anxiety, and depression in persons with hereditary cancer syndromes: Results from a nationwide cross-sectional study in Germany. *Cancer Medicine*, 12(12), 13701-13711. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cam4.5999>
- Kastner, A. M., Kocak, H. K., Fischer-Jacobs, J., Hahne, A., & Zimmermann, T. (2022). Desire for Children and Distress in Women with Hereditary Cancer Syndromes. *Int J Environ Res Public Health*, 19(21). <https://doi.org/10.3390/ijerph192114517>
- Zimmermann, T. (2022). Partnerschaftliche und familiäre Aspekte bei Krebserkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 65(4), 446-452. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03495-1>
- Zimmermann, T., & Ernst, J. (2021). Meine Frau hat Krebs. Wie gehen wir als Paar mit der Erkrankung um? Springer. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-662-63504-9>

### **Gebärmutter Schleimhautkrebs: Welche Faktoren können die Entstehung begünstigen? Seite 162**

- Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2023
- Rhiem K, du Bois A, Emons G, Schmutzler RK, Dtsch Arztebl 2021; 118(11): [32]; doi: 10.3238/Per-sOnko.2021.03.19.08
- Buchanan DD et al., 2014 *J Clin Oncol* 32:90-100.
- Pauly N, Baert T, Schmutzler R, du Bois A, Schneider S, Rhiem K, Schömig-Markiefka B, Siemanowski J, Heikaus S, Traut A, Heitz F, Prader S, Ehmann S, Harter P, Ataseven B. Modern day screening for Lynch syndrome in endometrial cancer: the KEM experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Oct;304(4):975-984.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) (2022) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (Langversion 2)
- Dominguez-Valentin M et al (2020) Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the prospective Lynch syndrome database. *Genet Med* 22:15–25
- Rhiem, K. et al. Prävention des Endometriumkarzinoms bei Lynch-Syndrom. *Gynäkologie* 56, 851–861 (2023)
- Schmeler KM et al (2006) Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 354:261–269

**Zentren Familiärer  
Brust- und Eierstockkrebs  
in Deutschland**



Die Adressen  
der Zentren  
finden Sie hier  
→ [t1p.de/ygdov](https://t1p.de/ygdov)

Handwriting practice lines consisting of 25 horizontal dotted lines.

Meine Notizen

[illegible]





## Bestellformular

Füllen Sie das Formular aus und  
senden Sie es per Post oder Fax an:

**Mamma Mia!, Leserservice**  
**Postfach 1331, 53335 Meckenheim**  
**Fax: +49 (0)22 25-7085-399**  
Oder schicken Sie uns eine E-Mail an  
**aboservice@mammamia-online.de**

Sie können uns aber auch anrufen:  
Abo-Hotline: **+49 (0)22 25-7085-325**  
oder die Magazine und Ratgeber auf  
**www.mammamia-online.de** bestellen.

### Hiermit bestelle ich

- ☐ ein 12-monatiges Abo von Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin zum Preis von € 20,- zzgl. € 6,80 Versandkosten / Ausland € 20,- zzgl. € 14,40 - Versandkosten. Das Abo verlängert sich automatisch um weitere vier Ausgaben, wenn ich nicht spätestens 14 Tage vor dessen Ablauf schriftlich künde.
- ☐ ein 12-monatiges Abo von Mamma Mia! Das Eierstockkrebsmagazin zum Preis von € 18,- zzgl. € 6,80 Versandkosten / Ausland € 18,- zzgl. € 14,40 - Versandkosten. Das Abo verlängert sich automatisch um weitere vier Ausgaben, wenn ich nicht spätestens 14 Tage vor dessen Ablauf schriftlich künde.
- ☐ den Ratgeber „Brustrekonstruktion – Verschiedene Möglichkeiten im Überblick“ zum Preis von € 9,90 zzgl. Versandkosten.

### Hiermit bestelle ich den kostenlosen Ratgeber zzgl. Versandkosten\*

- ☐ „Metastasierter Brustkrebs – Wissenswertes zu Behandlung und Umgang“.
- ☐ „Eierstockkrebs – Therapieoptionen im Überblick“.
- ☐ „Brustkrebs – Mythen und Fakten“. Der Autor, Prof. Dr. I. J. Diel, macht sich Gedanken über verschiedene Aspekte der Brustkrebserkrankung.
- ☐ „Tumor ist nicht gleich Tumor“. Der Ratgeber bietet eine Orientierungshilfe zur individuellen Brustkrebstherapie.
- ☐ „Präzisionsonkologie – Der Weg zu personalisierten Behandlungsstrategien“.

\* Versandkosten werden im Zahlungsprozess, je nach Adresse angepasst

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.

## Impressum

### HERAUSGEBER:

atp Verlag GmbH  
Verlagsleitung: Emanuel Rosenauer  
Maria-Hilf-Straße 15  
50677 Köln

### REDAKTION:

**Mamma Mia!**  
Maria-Hilf-Straße 15, 50677 Köln  
Chefredaktion: Eva Schumacher-Wulf (v.i.S.d.P.)  
**E-Mail:** eva.schumacher@mammamia-online.de  
Christiane Dettmer  
**E-Mail:** redaktion@mammamia-online.de  
**Tel.:** +49 (0)221 669 631-48  
**Fax:** +49 (0)221 669 631-65  
www.mammamia-online.de  
facebook.de/brustkrebsmagazin.mammamia  
instagram.com/mamma\_mia\_brustkrebsmagazin  
twitter.com/MammaMiaMagazin

### LESERSERVICE MAMMA MIA!

Postfach 1331, 53335 Meckenheim  
**Tel.:** +49 (0)22 25-7085-325  
**Fax:** +49 (0)22 25-7085-399  
**E-Mail:** aboservice@mammamia-online.de

### GEWERBLICHE ANZEIGEN UND KOOPERATIONEN

Marina Itter  
**Tel.:** +49 (0)221 669 631-43  
**Fax:** +49 (0)221 669 631-65  
anzeigen@mammamia-online.de

### BILDNACHWEIS

#### BILDNACHWEIS

**iStock.com:** Titel: Aleksei Naumov, S.95 Yuliya Baranych | **gettyimages.**  
**de:** S.5 Foto Rita Schmutzler: Michael Wodak, MedizinFotoKöln, S.11/  
S.176/5.177 Mary Long, S.15 lioputra, S.17 andreswd, S.31 Rudzhan Nagiev,  
S.43 SurfUpVector, S.44 Foto Monika Golas: Jesper Rais, S.47 sanjeri, S.51  
simplehappyart, S.52-53 adl21, S.63 JackF, S.67 nadia\_bormotova, S.75  
KatarzynaBialasiewicz, S.79 ljubaphoto, S.89 NoSystem images, S.91 Tarik-  
Vision, S.95 Yuliya Baranych, S.99 FilippoBacci, S.107 SeventyFour, S.113  
+ S.117 KatarzynaBialasiewicz, S.121 Seahorse Vector, S.129 supersizer,  
S.133 Ziga Plahutar, S.143 midrag ignjatovic, S.147 miakiev, S.155 Evge-  
niiShkolenko, S.161 Elena Pimukova / grafikapazurem, S.167 AzmanJaka,  
S.173 Svetlana Larshina, S.193 Irina\_Strelnikova  
Foto Eva Schumacher-Wulf, S.3: Jonas Ratermann

### LAYOUT

benningdesign  
84558 Kirchweidach, www.benningdesign.de  
art tempi communications gmbh  
Maria-Hilf-Straße 15, 50677 Köln, www.art-tempi.de

### DRUCK

F&W Druck- und Mediacenter GmbH  
Holzhauser Feld 2, 83361 Kienberg  
www.fw-medien.de

### BANKVERBINDUNG

Kreissparkasse Köln  
IBAN DE6437050299000649937  
BIC: COKSDE33XXX

Der Ratgeber und alle in ihm 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 Zusendung, übernehmen für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bilder aber keine Haftung. Bei allen veröffentlichten Texten behalten wir uns das Recht auf Kürzen und Redigieren vor.

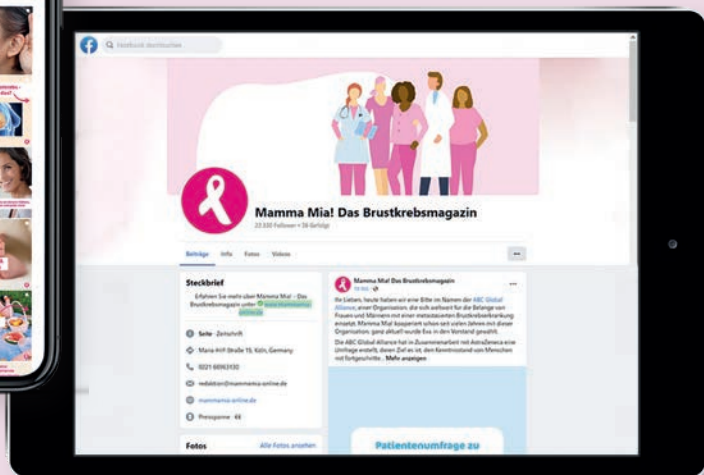
Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Etwaige Angaben müssen vom Anwender überprüft werden.

# Mamma Mia! – auch digital für Sie da

Mamma Mia! gibt es auch im Web → [www.mammamia-online.de](http://www.mammamia-online.de).  
Hier finden Sie ausgewählte Beiträge aus den Magazinen,  
neueste Erkenntnisse von den wichtigsten Kongressen sowie viele  
weitere Informationen rund um das Leben mit Brustkrebs.

Und natürlich können Sie uns auch auf Facebook, Instagram  
und Twitter folgen – und sehen, was die Community bewegt.

-  [facebook.de/eierstockkrebsmagazin.mammamia](https://facebook.de/eierstockkrebsmagazin.mammamia)
-  [instagram.com/mamma\\_mia\\_brustkrebsmagazin](https://instagram.com/mamma_mia_brustkrebsmagazin)
-  [twitter.com/mammamiamagazin](https://twitter.com/mammamiamagazin)



# Mamma Mia!

Für alle, die bei Krebs  
mitreden wollen



**Spätfolgen  
im Blick:**

**Langzeitneben-  
wirkungen  
der Brustkrebs-  
therapie**

**Jetzt  
abonnieren**

## Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin

- Neueste Erkenntnisse aus Wissenschaft und Medizin
- Praktische Hilfen für den Umgang mit Krebs
- Persönliche Erfahrungen rund um die Erkrankung

Ob als klassisches Print-Magazin oder  
digitales E-Paper: Sichern Sie sich jetzt Ihr Abo!

Hotline: +49 (0) 2225-7085-325 oder unter

→ [www.mammamia-online.de](http://www.mammamia-online.de)