

Die Versorgung von Krebspatientinnen mit Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs

Eine Informationsbroschüre für Ärztinnen und Ärzte sowie
informierte Laien und Patientenvertretende



UNIKLINIK
KÖLN



BRCA-Netzwerk e.V.
Hilfe bei familiären Krebskrankungen

dkfz. DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT
KREBSINFORMATIONSDIENST



Nationales Centrum
Familiäre
Tumorerkrankungen



Deutsches Konsortium
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs
Etabliert durch die Deutsche Krebshilfe

Die Versorgung von Krebspatientinnen mit Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs

Eine Informationsbroschüre für Ärztinnen und Ärzte sowie
informierte Laien und Patientenvertretende

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	1		
1. Familiäre und erbliche Krebserkrankungen	3		
2. Vernetzte Versorgung: Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	4		
3. Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	5		
› Was bedeutet eine familiäre Belastung für Brust- und Eierstockkrebs?	5		
› Was sind die Hinweiszeichen für familiären Brust- und Eierstockkrebs?	5		
› Sind die Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab abgebildet?	6		
› Pathogene Varianten und der polygene Risikoscore – Welche Rolle spielen Gene und Vererbung beim familiären Brust- und Eierstockkrebs?	6		
4. Angebot und Ablauf einer diagnostischen genetischen Untersuchung	7		
› Was ist der Unterschied zwischen diagnostischen und prädiktiven genetischen Untersuchungen?	8		
› Aufklärung und Beratung: Wer kann genetische Untersuchungen anordnen?	8		
› Was wird im Aufklärungsgespräch zur diagnostischen genetischen Untersuchung besprochen?	9		
› Was ist beim Abschluss von Versicherungen zu beachten?	9		
› Wie unterscheidet sich das Aufklärungsgespräch zur genetischen Untersuchung von der genetischen Beratung in einem Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs?	9		
› Warum sind nicht-direktive Beratung und Bedenkzeit so wichtig?	10		
› Wie geht es nach der Aufklärung zur diagnostisch genetischen Untersuchung weiter?	10		
5. Ablauf einer genetischen Untersuchung	11		
› Wie läuft eine genetische Untersuchung ab?	11		
› Wie lange dauert eine molekulargenetische Untersuchung?	11		
6. Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung: der Genbefund	12		
› Was wird im Beratungsgespräch zur Genbefundmitteilung besprochen?	12		
› Welche Ergebnisse sind bei der genetischen Untersuchung möglich und was bedeuten sie?	12		
› Der nicht-informative Genbefund	13		
› Der positive Genbefund – Nachweis einer pathogenen Variante in einem der Risikogene	13		
› Der Nachweis einer unklaren genetischen Variante (VUS, Klasse 3)	13		
› Der negative Genbefund	14		
7. Erkrankungsrisiken	15		
› Wie hoch sind die Erkrankungsrisiken meiner Patientin bzw. meines Patienten?	15		
› Was bedeutet eine pathogene genetische Veränderung für die Prognose und (Wieder-)Erkrankungsrisiken meiner Patientin?	15		
		› Welche nicht-genetisch bedingten Risikofaktoren können außerdem eine Rolle spielen?	17
		› Wie werden individuelle Erkrankungsrisiken bestimmt?	17
		› Wie sind Erkrankungsrisiken zu interpretieren?	17
		› Wie hoch sind die Risiken meiner Patientin für Zweit- oder Neuerkrankungen?	18
		› Welche Rolle spielen konkurrierende Risiken?	20
8. Nach der genetischen Untersuchung: Klinische Konsequenzen	21		
› Welche Therapieoptionen gibt es bei familiär bzw. erblich bedingtem Brust- bzw. Eierstockkrebs und gibt es Besonderheiten?	21		
› Welche Handlungsoptionen bestehen bei einem fortwährend erhöhten Risiko (erneut) an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken?	21		
› Gibt es bei familiär bedingtem Brustkrebs Besonderheiten bei der Nachsorge?	22		
› Welche Vorteile hat die Teilnahme am Programm der intensivierten Brustkrebsnachsorge?	24		
› Welche Nachteile hat die Teilnahme am Programm?	24		
› In welchen Fällen wird eine prophylaktische Entfernung des Brustgewebes diskutiert?	25		
› Welche Vorteile kann eine vorbeugende Operation der Brust haben?	25		
› Welche Nachteile kann eine vorbeugende Operation der Brust haben?	25		
› Welche Möglichkeiten gibt es, einem erhöhten Risiko für Eierstock- und Eileiterkrebs zu begegnen?	26		
› Wann wird die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter diskutiert?	26		
› Was spricht für eine Entfernung der Eierstöcke und Eileiter?	26		
› Was spricht gegen eine Entfernung der Eierstöcke und Eileiter?	26		
9. Psychosoziale Aspekte und Selbsthilfe	28		
› In welcher Belastungssituation kann sich die Patientin befinden?	28		
› Stellt die genetische Untersuchung eine psychische Belastung dar?	28		
› Vor welchen Herausforderungen stehen Betroffene bei der Entscheidungsfindung?	29		
› Wie kann ich als Ärztin oder Arzt unterstützen?	30		
› An wen können sich Patientinnen und ihre Angehörigen für zusätzliche Unterstützung wenden?	30		
10. Hilfreiche Links und weiterführende Informationen für Fachpersonal	32		
› Wo finde ich weiterführende Informationen?	32		
› Welche Informationsmaterialien kann ich meinen Patientinnen und Patienten empfehlen?	33		
› Informationsmaterialien des Krebsinformationsdienstes des Deutschen Krebsforschungszentrums	33		
› Entscheidungshilfen für Betroffene	33		
› Die blauen Ratgeber der Deutschen Krebshilfe	34		
› Selbsthilfeorganisationen	34		
Impressum	37		

Vorwort

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Versorgung von Krebspatientinnen und Krebspatienten mit einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs entwickelt sich besonders auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse im Bereich der genomischen Medizin in rasantem Tempo. Dies betrifft nicht nur die Einführung neuer genetischer Untersuchungsmethoden in die klinische Diagnostik, sondern in besonderem Maße auch das auf den molekulargenetischen Befunden beruhende Angebot klinischer Präventionsoptionen für Patientinnen mit Brust- bzw. Eierstockkrebs.

Hierbei ist zu beachten, dass mit der Kenntnis über ein erhöhtes Erkrankungsrisiko noch lange nicht geklärt ist, welche Präventions- bzw. Nachsorgemaßnahmen angemessen und effektiv sind. Vielmehr ist es eine Besonderheit der risiko-adaptierten Prävention und Nachsorge, dass der klinische Nutzen nachweis erst noch zu erbringen ist. Als Handlungsmaxime gilt hierbei das hippokratische Nichtschadensgebot „primum nil nocere“.

Aus diesem Grund wurden Versorgungskonzepte etabliert, die das Angebot einer solchen zielgerichteten Prävention und Nachsorge in ein Wissen generierendes System einbetten und eine Ergebnis-orientierte Evaluation zur steten Anpassung und Verbesserung dieser Versorgung ermöglichen. Dieser Aufgabe hat sich das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs gestellt, welches ein solches Konzept in 23 universitären Zentren in Kooperation mit zertifizierten Brust- und gynäkologischen Krebszentren umsetzt und damit neustes Wissen auf hohem Standard in die flächendeckende Versorgung bringt. Dies ist jedoch nur möglich, wenn ein steter Wissenstransfer garantiert ist, der es allen beteiligten Versorgerinnen und Versorgern ermöglicht, sich den sich ständig weiterentwickelnden Wissensstand anzueignen. Dabei reicht es nicht mehr aus, auf publiziertes Wissen und Leitlinienempfehlungen zurückzugreifen, da erstere in der Regel den klinischen Anwendungsbereich nicht ausreichend beachten und letztere sich primär auf evidenzbasiertes Wissen fokussieren. Daher haben die spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums ein Fortbildungskonzept für die vernetzte Wissen generierende Versorgung entwickelt, das eine Teilnahme an einer vernetzten Versorgung ermöglicht.

Mit dieser Broschüre möchten wir Ihnen wichtige Informationen zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf familiär bedingten Brust- und Eierstockkrebs an die Hand geben, die es Ihnen erlauben, Ihre Patientinnen und Patienten kompetent und nach aktuellem Wissensstand zu informieren. Dabei fokussieren wir auf das vernetzte Versorgungskonzept des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, DK-FBREK. Wir – das sind das Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln und der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (KID). Wir haben unsere Kompetenzen gebündelt, um den aktuellen Wissensstand aufzubereiten.

Wenn Sie weitere Fragen haben oder ergänzende Informationen möchten, besuchen Sie gerne die Homepage des Konsortiums (www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de). Hier erhalten Sie aktuelle Informationen rund um das Thema und finden einen Link zu unserem e-Learning Tool „Curriculum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“, das in Kooperation mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der Akademie der Ärztekammer Westfalen-Lippe aufgebaut wurde. Auch sind dort die spezialisierten Zentren und deren Kooperationspartner mit Rufnummern aufgeführt, sofern Sie konkrete Fragen zur Betreuung von Risikopersonen haben. Sie finden dort außerdem Kontaktoptionen zu Patientenorganisationen wie dem BRCA-Netzwerk.

Gerne können Sie sich auch an das Fachkreise-Portal des Krebsinformationsdienstes wenden. Mit dem Ziel, dass Patientinnen noch besser beraten werden können, unterstützt das Angebot krebsinformationsdienst.med alle, die an der Versorgung von Krebspatienten beteiligt sind. Der KID beantwortet Ihre Fragen zu Diagnostik und Behandlung und weist auf Versorgungsangebote für Ihre Patientinnen hin. Dabei ist der Service immer aktuell, evidenzbasiert und unabhängig.

» Hinweis

Im Rahmen der Wissen generierenden Versorgung entwickeln sich die wissenschaftlichen Erkenntnisse und Versorgungsabläufe schnell weiter. Wir haben uns bemüht, diesem Umstand Rechnung zu tragen, indem an einigen Stellen auf Detailinformationen verzichtet wurde. Die Broschüren werden außerdem regelmäßig überarbeitet. Trotzdem kann es sein, dass in der Zwischenzeit einzelne Inhalte der Broschüre ihre Aktualität verlieren. Wir empfehlen daher, insbesondere die Einschlusskriterien und Informationen zu Erkrankungsrisiken regelmäßig auf der Website des Konsortiums oder der Deutschen Krebsgesellschaft zu prüfen, und Ihrer Patientin im Zweifel weiterführende Beratungsangebote nahezulegen. Bei Fragen können Sie sich gerne an uns wenden.

» <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/index.php>

Bei individuellen, fallbezogenen Fragen erreichen Sie den KID telefonisch montags bis freitags von 08:00 bis 20:00 Uhr unter 0800 - 430 40 50 oder per E-Mail an kid.med@dkfz.de.

Unser Dank gilt dem Bundesgesundheitsministerium, das die Erstellung dieser Broschüre im Rahmen einer Förderung durch das Gesundheitsprogramm iPAAC der EU ermöglicht hat. Besonders wertvoll waren auch die veröffentlichten Entscheidungshilfen für BRCA-Mutationsträgerinnen, die von Dr. Sybille Kautz-Freimuth und Prof. Dr. Stephanie Stock am Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie sowie Prof. Dr. Kerstin Rhiem am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln entwickelt wurden.

Wir danken ferner dem BRCA-Netzwerk, sowie den engagierten Kolleginnen und Kollegen aus kooperierenden Brust- und gynäkologischen Krebszentren und dem niedergelassenen Bereich, die die Broschüre mit Verbesserungsvorschlägen weiter optimiert haben, um sie den Fragestellungen und Herausforderungen im klinischen Alltag bestmöglich anzupassen.

Herzliche Grüße,



R Schmutzler

Univ.-Prof. Dr. med. Rita Schmutzler
Direktorin des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln
Kordinatorin des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs



S Weg-Remers

Dr. med. Susanne Weg-Remers
Leiterin des Krebsinformationsdienstes am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ)

1. Familiäre und erbliche Krebserkrankungen

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Jedes Jahr erkranken in Deutschland etwa 70.000 Frauen und rund 700 Männer an Brustkrebs. Eierstockkrebs ist mit rund 7.000 Erstdiagnosen pro Jahr das dritthäufigste gynäkologische Malignom in Deutschland. Bei circa 30 Prozent der Betroffenen liegt eine familiäre Belastung vor. Das bedeutet, dass in diesen Familien bereits mehrere blutsverwandte Angehörige an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankt sind. In durchschnittlich einem Viertel dieser familiären Fälle liegt den Erkrankungen eine bekannte erbliche Ursache zugrunde.

Diese Broschüre soll Sie als Arzt oder Ärztin dabei unterstützen, Patientinnen und Patienten mit einer möglichen Belastung für familiär bedingten Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkennen. Die Betroffenen sollen dabei unterstützt werden, informierte Entscheidungen bezüglich der Inanspruchnahme der Gendiagnostik und möglicher Präventivmaßnahmen treffen zu können.

Patientinnen und Patienten aus belasteten Familien stellen sich häufig Fragen wie:

- › Was bedeutet eine familiäre Belastung für Brust- und Eierstockkrebs?
- › Ist meine Erkrankung möglicherweise auf eine familiäre Belastung zurückzuführen?
- › Liegt in meiner Familie ein Hinweis auf familiären Brust- und Eierstockkrebs vor?
- › Welche Rolle spielen Gene und Vererbung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs?
- › Ist eine genetische Untersuchung in meinem Fall sinnvoll?
- › Welches Risiko habe ich, aufgrund einer möglichen familiären Belastung erneut zu erkranken?
- › Wirkt sich eine familiäre Belastung auf meine Behandlung aus?
- › Was bedeutete eine familiäre Krebsbelastung für meine Angehörigen?
- › Wie läuft eine genetische Untersuchung ab und welche Ergebnisse sind möglich?
- › Gibt es auch nicht-genetische Risikofaktoren für Brust- und Eierstockkrebs?
- › Welche Präventions-, Früherkennungs- bzw. Nachsorgemaßnahmen gibt es bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs?
- › Welche Handlungsmöglichkeiten habe ich, wenn ein erhöhtes Wieder-Erkrankungsrisiko besteht und welche Vor- und Nachteile haben sie?
- › An wen kann ich mich für weitere Unterstützung wenden?

Diese Broschüre richtet sich an **Ärztinnen und Ärzte sowie medizinisches Personal, die an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankte Patientinnen und Patienten betreuen, sowie interessierte Laien** und stellt Antworten auf die genannten und weitere Fragen für die Beratung von Patientinnen bereit, bei denen der Verdacht auf eine erbliche Veranlagung besteht. Durch Ihre Unterstützung sollen Patientinnen und Patienten befähigt werden, eine fundierte Entscheidung bezüglich des Umgangs mit ihrem individuellen Risiko treffen zu können.

2. Vernetzte Versorgung: Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ist ein Zusammenschluss von 23 universitären Zentren in Deutschland (Stand 2023). Hier arbeiten Teams verschiedener Disziplinen eng zusammen und sind mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern vernetzt. Außerdem kooperieren deutschlandweit über 220 regionale Brust- und gynäkologische Krebszentren mit den Zentren des Konsortiums.

Die Ziele des Konsortiums sind:

- › die flächendeckende Beratung und Betreuung von Risikopersonen und ihren Familien,
- › die Identifizierung neuer Risikofaktoren und deren Interaktionen,
- › die Translation wissenschaftlicher Erkenntnisse in die klinische Routineversorgung, besonders im Hinblick auf eine personalisierte Risikoprädiktion und Krebsprävention,
- › das Schließen der Wissenslücke zwischen der Risikoerfassung und dem Angebot effektiver Präventionsmaßnahmen durch Dokumentation und Evaluation, mit dem Ziel der Validierung und Optimierung des klinischen Nutzens genetischer Untersuchungen hinsichtlich präventiver Maßnahmen.

Um diese Ziele zu erreichen, werden in den universitären Zentren des Konsortiums

- › aktuelle Entwicklungen und Forschungsergebnisse verfolgt und bewertet, um diese in die Klinik einzubringen,
- › regelmäßige Fortbildungen für Mitglieder des Deutschen Konsortiums und ihrer Kooperationspartner angeboten,
- › klinische Studien und Forschungsprojekte entwickelt und durchgeführt,
- › aktuelle, kliniknahe wissenschaftliche Fragestellungen zu genetischen Grundlagen und neuen therapeutischen Strategien für Brust- und Eierstockkrebs untersucht, neue Behandlungsmöglichkeiten erprobt und bereits etablierte Therapien optimiert,
- › Behandlungsangebote fortwährend evaluiert, um eine zeitnahe Adaption an neue Erkenntnisse und die Bedürfnisse der Betroffenen zu ermöglichen sowie eine standardisierte Behandlung nach aktuellem Stand der Wissenschaft in allen Zentren des Konsortiums zu gewährleisten,
- › die Ergebnisse der präventiven Maßnahmen dokumentiert, kontinuierlich ausgewertet, in das Präventionskonzept aufgenommen und in renommierten Fachblättern publiziert,
- › das Erfahrungswissen von Patientinnen und Patienten aktiv in Arbeitsgruppen und Forschungsprojekte eingebunden.

Zur Umsetzung wohnortnaher Versorgung wurde durch die universitären Zentren des Konsortiums ein Netzwerk in Kooperation mit zertifizierten Brustzentren und zertifizierten gynäkologischen Krebszentren aufgebaut. Dieses Netzwerk ermöglicht es, Betroffenen eine standardisierte Versorgung auf höchstem qualitativen Niveau und nach aktuellster Erkenntnislage anzubieten und zu evaluieren. Diese Broschüre konzentriert sich auf dieses Angebot.



3. Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Was bedeutet eine familiäre Belastung für Brust- und Eierstockkrebs?

Bei etwa 30 von 100 Fällen von Brust- und/oder Eierstockkrebs liegt eine familiäre Belastung für diese Erkrankungen vor. Typische Merkmale einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs sind:

- › gehäuftes Auftreten von Tumoren im Brustgewebe (Brustkrebs) und/oder den Eierstöcken, Eileitern (Eierstockkrebs) bzw. dem Bauchfell (Peritonealkarzinom)
- › gehäuftes Auftreten von Zweittumoren (z.B. in der gesunden Brust, wenn bereits Brustkrebs aufgetreten ist)
- › jüngeres Erkrankungsalter bei der Diagnose von Brust- und/oder Eierstockkrebs

Was sind die Hinweiszeichen für familiären Brust- und Eierstockkrebs?

Ist **eines der folgenden Kriterien** bei Ihrer Patientin oder Ihrem Patienten erfüllt, liegt ein Hinweis auf familiären Brust- und Eierstockkrebs vor. Dann kann eine diagnostische genetische Untersuchung sowie eine weiterführende Beratung in einem Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs sinnvoll sein.

In einer Familienlinie Ihrer Patientin oder Ihres Patienten gibt es – inklusive der Erkrankung Ihrer Patientin – mindestens

- › drei an Brustkrebs erkrankte Frauen, unabhängig vom Alter¹
- › zwei an Brustkrebs erkrankte Frauen, davon eine, die vor dem 51. Geburtstag erkrankt ist¹
- › eine an Brustkrebs erkrankte Frau und eine an Eierstockkrebs erkrankte Frau *oder* eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau¹
- › zwei an Eierstockkrebs erkrankte Frauen unabhängig vom Alter¹
- › eine vor dem 36. Geburtstag an Brustkrebs erkrankte Frau¹
- › eine an einem beidseitigen Brustkrebs erkrankte Frau, die erstmals an Brustkrebs vor dem 51. Geburtstag erkrankte¹
- › eine Frau mit triple-negativem Brustkrebs (TNBC) vor dem 60. Geburtstag²
- › eine Frau mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag²
- › einen an Brustkrebs erkrankten Mann unabhängig vom Alter²
- › eine Person mit einer bereits nachgewiesenen pathogenen Mutation in einem bekannten Risikogen

¹⁾ Bereits im Deutschen Konsortium validierte Kriterien.

²⁾ Diese Kriterien werden derzeit noch im Rahmen der spezialisierten Versorgung des Deutschen Konsortiums validiert. Die genetische Untersuchung basierend auf diesem Kriterium kann aber im Rahmen der Zusammenarbeit mit dem Konsortium bereits angeboten werden.

Zur vereinfachten Erfassung der Hinweiszeichen für Brust- und Eierstockkrebs wurde eine „Checkliste“ entwickelt. So kann auf einen Blick geprüft werden, ob eine genetische Untersuchung für Ihre Patientin bzw. Ihren Patienten sinnvoll ist. Das jeweils aktuelle Dokument kann auf der Website der Deutschen Krebsgesellschaft heruntergeladen werden.

Sind die Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab abgebildet?

Die bereits validierten Kriterien sind im **EBM** (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) der gesetzlichen Krankenversicherungen verankert und ermöglichen eine genetische Untersuchung im Rahmen der Regelversorgung. Sie wurden im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs entwickelt und validiert. Das Konsortium entwickelt und prüft diese und weitere Kriterien zur genetischen Beratung und Untersuchung durch regelmäßige Auswertungen.

So wurden jeweils das alleinige Auftreten eines triple-negativen Mammakarzinoms vor dem 60. Geburtstag, das Auftreten von Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag bei jeweils mindestens einer Frau in der Familie und das Mammakarzinom beim Mann als neue Kriterien definiert. Im Rahmen von Spezialverträgen der Krankenkassen (§140a SGB V) mit den Zentren des Deutschen Konsortiums ist eine genetische Untersuchung auf Basis dieser neuen Kriterien nun ebenfalls möglich.

›› Rationale für eine Wissen generierende Versorgung im Rahmen der Besonderen Versorgung (§140a SGB V)

Die Kenntnisse über den erblichen Brust- und Eierstockkrebs entwickeln sich stetig weiter. Neben pathogenen Veränderungen in den Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* gibt es eine Reihe weiterer Risikogene. Es wird vermutet, dass durch bekannte pathogene Varianten in den bisher identifizierten Risikogenen mittlerweile rund die Hälfte der erblichen Brust- und Eierstockkrebsfälle erklärt werden können. Für viele pathogene Varianten in Risikogenen ist lediglich die Risikoerhöhung bezogen auf die gesamte Lebenszeit bekannt. Belastbare Daten zu altersabhängigen Erkrankungsrisiken fehlen – außer bei den schon seit Mitte der 1990er Jahre bekannten Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* – noch weitestgehend. Ebenso fehlen zuverlässige Daten zum Langzeitverlauf der Erkrankungen und zur Effektivität der präventiven Maßnahmen und zielgerichteter Therapieverfahren.

Pathogene Varianten und der polygene Risikoscore – Welche Rolle spielen Gene und Vererbung bei Brust- und Eierstockkrebs?

Pathogene Varianten

Rund 25-30 Prozent der Fälle mit familiärer Belastung für Brust- und Eierstockkrebs können durch pathogene Varianten (Mutationen) in bereits bekannten Risikogenen erklärt werden. In der Mehrzahl dieser Fälle sind Mutationen in den Hochrisiko-Genen *BRCA1* und *BRCA2* für die Erkrankungen verantwortlich. Daneben sind bereits weitere sogenannte moderate Risikogene bekannt, deren pathogene Veränderungen das Erkrankungsrisiko moderat erhöhen und wesentlich seltener vorkommen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein selbst betroffenes Elternteil die erbliche Belastung an ein Kind (egal welchen Geschlechts) weitergibt, liegt zumeist bei 50 Prozent, da es sich um einen sogenannten autosomal-dominanten Erbgang handelt. Es besteht folglich auch eine ebenso hohe Wahrscheinlichkeit, dass das Kind die Mutation nicht erbt.

Der Polygene Risikoscore (PRS)

Neben pathogenen Varianten in den Risikogenen kann auch eine Kombination von Niedrigrisikovarianten das Risiko für die Entwicklung von Brust- und/oder Eierstockkrebs beeinflussen. Dabei handelt es sich um genetische Varianten, die über das gesamte Erbgut verstreut sind und unterschiedlich häufig in der Bevölkerung vorkommen. Eine einzelne Variante hat keinen relevanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Zusammengenommen können diese Varianten aber das Erkrankungsrisiko je nach Kombination sowohl erhöhen als auch senken.

» SNPs und der PRS - Was sind genetische Varianten?

Genetische Varianten sind **Veränderungen in oder zwischen den Genen**, sogenannte Einzelnukleotidveränderungen (**S**ingle **N**ucleotide **P**olymorphisms, kurz: SNPs). Die 313 bisher identifizierten SNPs, die mit Brustkrebs in Verbindung stehen, verändern einzeln das Erkrankungsrisiko jeweils nur geringfügig. Sie werden daher als Niedrigrisikovarianten bezeichnet.

Das Zusammenspiel der Niedrigrisikovarianten kann das individuelle Brustkrebsrisiko jedoch relevant erhöhen oder senken. Daher werden die SNPs zu einem sogenannten „**polygenen Risikoscore**“ (**P**olygenic **R**isk **S**core, kurz: PRS) zusammengefasst. Dieser kann im Rahmen der Risikoberechnung hinzugezogen werden, um das individuelle Erkrankungsrisiko einer Person zu bestimmen. Derzeit wird davon ausgegangen, dass etwa 20 Prozent des familiären Brustkrebsrisikos und ca. 6 Prozent des familiären Eierstockkrebsrisikos durch assoziierte SNPs erklärt werden können.

4. Angebot und Ablauf einer diagnostischen genetischen Untersuchung im Rahmen der vernetzten Versorgung

Ist eine Frau selbst an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt, und ist in der Familie eines der Kriterien für familiären Brust- und Eierstockkrebs erfüllt, kann dieser Person eine diagnostische genetische Untersuchung zur Klärung einer genetischen Ursache der Erkrankung angeboten werden. Das Ergebnis kann in einigen Fällen Auswirkungen auf die Therapie einer Krebserkrankung haben, beispielsweise bei der Entscheidung über die Indikation von sogenannten PARP-Inhibitoren. Hierbei sind auch die erweiterten Kriterien für eine genetische Untersuchung zum Zweck der Therapieindikation zu berücksichtigen. Die Untersuchung gibt aber auch Aufschluss über erhöhte Erkrankungsrisiken für mögliche zukünftige Erkrankungen, inklusive ipsi- und kontralaterale Brustkrebserkrankungen. Daher kann die genetische Untersuchung und eine Vorstellung in einem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs auch nach Abschluss der Krebstherapie sinnvoll sein. Dort kann auch besprochen werden, was das Ergebnis der eigenen genetischen Untersuchung für die Erkrankungsrisiken der Kinder, Geschwister und weiteren Angehörigen bedeutet.

» Der gesetzliche Rahmen – das Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Zur Regelung der Belange rund um das Thema „Untersuchung menschlicher genetischer Eigenschaften“ findet das Gendiagnostikgesetz (GenDG) Anwendung. Es regelt sämtliche Bereiche von der Indikationsstellung und Durchführung einer genetischen Untersuchung bis hin zu versicherungsrelevanten Aspekten. Zentrale Ziele des GenDG sind das Verhindern der Diskriminierung von Patientinnen und Patienten, die eine solche Untersuchung in Anspruch nehmen, sowie die Wahrung ihrer informationellen Selbstbestimmung.

Dazu gehört sowohl das Recht auf Wissen (die eigenen genetischen Befunde zu kennen) als auch das Recht auf Nichtwissen (keine genetische Beratung und Untersuchung durchführen zu lassen bzw. bereits durchgeführte eigene genetische Befunde nicht zur Kenntnis zu nehmen).

Was ist der Unterschied zwischen diagnostischen und prädiktiven genetischen Untersuchungen?

Die Aussagekraft der genetischen Untersuchung ist bei Personen, die bereits an Krebs erkrankt sind in der Regel höher als bei Personen ohne Krebserkrankung. Daher wird diese nach Möglichkeit zunächst bei einer erkrankten Personen durchgeführt, wenn die Einschlusskriterien für eine familiäre Veranlagung erfüllt sind. Diese Untersuchung nennt man **diagnostische genetische Untersuchung**. Hier werden im Rahmen einer Next-Generation Sequencing (NGS)-gestützten Panel-Untersuchung bekannte Risikogene für Brust- und Eierstockkrebs parallel auf pathogene Varianten untersucht.

Wird eine pathogene Variante in einem Risikogen für Brust- und/oder Eierstockkrebs identifiziert, handelt es sich dabei sehr wahrscheinlich um die Ursache für die Krebserkrankung der Patientin und ggf. weiteren Erkrankungen dieser Art in der Familie. Im Rahmen **prädiktiver genetischer Untersuchungen** können dann gezielt blutsverwandte Angehörige auf die Trägerschaft der pathogenen Variante untersucht werden. Der Nachweis der Trägerschaft, beispielsweise bei Kindern oder Geschwistern, geht mit erhöhten Erkrankungsrisiken der betroffenen Personen einher.

Das Gendiagnostikgesetz bestimmt, dass prädiktiven genetischen Untersuchungen an gesunden Angehörigen eine ausführliche genetische Beratung vorausgehen muss. Wird bei der prädiktiven genetischen Untersuchung die evtl. pathogene Variante ausgeschlossen, die für die Erkrankungen in der Familie verantwortlich ist, können die getesteten Angehörigen sowie deren Nachkommen hinsichtlich der erhöhten Erkrankungsrisiken für Brust- und/oder Eierstockkrebs in der Regel entlastet werden.

» Kurz zusammengefasst: Diagnostische vs. prädiktive genetische Untersuchung

Bei genetischen Untersuchungen wird zwischen diagnostischen und prädiktiven Untersuchungen unterschieden.

- ▶ **Diagnostische genetische Untersuchung:** Sie wird mit dem Ziel der Abklärung einer bestehenden Erkrankung sowie der Erfassung von Zweiterkrankungsrisiken durchgeführt. Das bedeutet, die Untersuchung erfolgt bei einer bereits an Krebs erkrankten Person.
- ▶ **Prädiktive genetische Untersuchung:** Hier erfolgt die genetische Untersuchung mit dem Ziel, eine in der Familie bereits bekannte pathogene Variante in einem Risikogen bei einer gesunden Person zu untersuchen.

Aufklärung und Beratung: Wer kann genetische Untersuchungen anordnen?

Grundsätzlich dürfen genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken nur von ärztlichem Personal durchgeführt werden.

Für eine diagnostische genetische Untersuchung ist ein Aufklärungsgespräch notwendig, das von approbierten Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden darf. Eine betroffene Person, die zur Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung eine genetische Untersuchung in Anspruch nehmen möchte, muss dabei über Wesen, Tragweite und Bedeutung der Untersuchung aufgeklärt werden und in die Untersuchung einwilligen. Nach Vorliegen des Genbefundes soll eine genetische Beratung in einem spezialisierten Zentrum des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs angeboten werden. Wird eine genetische Eigenschaft mit Bedeutung für die Erkrankung festgestellt, ist die Beratung anzubieten.

Anders geregelt sind genetische Untersuchungen bei nicht an Krebs erkrankten Personen: Bei prädiktiven genetischen Untersuchungen ist zusätzlich zum Aufklärungsgespräch ein genetisches Beratungsgespräch vor und nach der genetischen Untersuchung verpflichtend anzubieten. Diese darf nur von Fachärztinnen und Fachärzten durchgeführt werden, die sich für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben.

Was wird im Aufklärungsgespräch zur diagnostischen genetischen Untersuchung besprochen?

Im Gespräch, welches zu dokumentieren ist, wird unter anderem erörtert,

- › welche Risikogene für Brust- und Eierstockkrebs im Rahmen der genetischen Untersuchung untersucht werden,
- › welche Mutationshäufigkeiten in der Allgemeinbevölkerung sowie bei an Brust- oder Eierstockkrebs Erkrankten bestehen,
- › was der Unterschied zwischen somatischen Mutationen und Keimbahnmutationen ist,
- › welche Bedeutung autosomal-dominante Erbgänge und verminderte Penetranzen haben,
- › welche lebenslangen (Zweit-) Erkrankungsrisiken für Brust- und Eierstockkrebs insbesondere bei Veränderungen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* bestehen,
- › welche Therapieoptionen existieren, insbesondere der Einsatz von PARP-Inhibitoren (PARPi) und Platin-basierter Chemotherapie.
- › welche präventiven und sekundär-präventiven Maßnahmen bestehen und welche Vor- und Nachteile diese haben.

Was ist beim Abschluss von Versicherungen zu beachten?

Das GenDG legt fest, dass Versicherungen weder vor noch nach Abschluss eines Versicherungsvertrags die Mitteilung von Ergebnissen aus einer genetischen Untersuchung verlangen dürfen. Sie dürfen diese Ergebnisse oder Daten auch nicht entgegennehmen oder verwenden.

Erhält eine Versicherung Kenntnis vom Ergebnis einer genetischen Untersuchung, oder zieht, zum Beispiel durch die Information behandelnder Ärzte, Rückschlüsse auf eine familiäre Disposition, darf den Betroffenen auch hieraus kein Nachteil entstehen (Diskriminierungsschutz).

Eine **Ausnahme** zu dieser Regelung besteht beim Abschluss von Lebens-, Berufsunfähigkeits-, Erwerbsunfähigkeits- und Pflegeversicherungen, wenn eine Leistung von mehr als 300.000 Euro oder eine Jahresrente von mehr als 30.000 Euro vereinbart wird. In diesem Fall müssen bereits erfolgte genetische Untersuchungen und deren Befunde offengelegt werden. Dies dient dem Schutz vor Versicherungsmissbrauch.

Wie unterscheidet sich das Aufklärungsgespräch zur genetischen Untersuchung von der genetischen Beratung in einem Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs?

In einem ersten Aufklärungsgespräch wird zunächst geklärt, ob eine Beratung zu diesem Thema und ggf. eine genetische Untersuchung überhaupt infrage kommt. Dafür wird ein Stammbaum der Familie erstellt und die familiäre Krebsbelastung besprochen. Im Beratungsgespräch werden die Betroffenen dann im Detail über den Ablauf einer genetischen Untersuchung informiert. Außerdem werden die Optionen für primär- und sekundärpräventive Maßnahmen (z.B. prophylaktische Operationen, intensivierte Früherkennung) besprochen. Bei erkrankten Ratsuchenden wird ferner über zielgerichtete Therapien gesprochen, die möglich sind, wenn eine erbliche Belastung festgestellt wurde.

Folgende Themen werden im Beratungsgespräch außerdem besprochen:

- › die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation,
- › die Erkrankungswahrscheinlichkeiten bei einem positiven Befund,
- › Nutzen und Schaden der präventiven und therapeutischen Möglichkeiten einschließlich der Option des Nicht-Handelns
- › sowie die Bedeutung der genetischen Untersuchung für weitere Familienmitglieder.

Warum sind nicht-direktive Beratung und Bedenkzeit so wichtig?

Nicht-direktive Beratung

Das Beratungsgespräch soll Betroffenen die Informationen geben, die für eine eigenständige Entscheidung im Zusammenhang mit einer möglichen erblichen Veranlagung und der Inanspruchnahme präventiver oder therapeutischer Maßnahmen nötig sind. Dafür müssen Patientinnen und Patienten umfassende und verständliche Informationen erhalten. Wichtig ist dabei, die Präferenzen, Beweggründe und Werte der Ratsuchenden zu ermitteln und im Entscheidungsprozess zu berücksichtigen. Unterstützen können dabei das Gespräch mit ihrem Arzt oder ihrer Ärztin, geeignete Informationsmaterialien und Entscheidungshilfen sowie der Austausch mit anderen Betroffenen, z.B. in Patientenorganisationen und der Selbsthilfe.

Bedenkzeit

Die genetische Beratung soll eine eigenständige Entscheidungsfindung ermöglichen, die auch das Recht auf Nichtwissen berücksichtigt. Hierzu muss Ratsuchenden eine angemessene Bedenkzeit gegeben werden. Sollten Unterstützungsbedarfe notwendig sein, kann eine weitere genetische Beratung angeboten werden oder auch an weitere Beratungsstellen verwiesen werden. Mehr dazu erfahren Sie in Kapitel 9 und 10.

Wie geht es nach der Aufklärung zur diagnostisch genetischen Untersuchung weiter?

Liegt bei Ihrer Patientin oder Ihrem Patienten ein Hinweis auf familiäre Belastung für Brust- und Eierstockkrebs vor, kann eine diagnostische genetische Untersuchung angeboten werden. Erst nach der fachgerechten Aufklärung, ausreichender Bedenkzeit und mit der schriftlichen rechtswirksamen Einwilligung wird der Patientin bzw. dem Patienten Blut abgenommen und die genetische Untersuchung in einem spezialisierten Labor angefordert.

5. Ablauf einer genetischen Untersuchung

Wie läuft eine genetische Untersuchung ab?

Es wird eine geringe Menge venösen Blutes entnommen. Die Entnahme kann im Anschluss an ein Beratungsgespräch in einem spezialisierten Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, oder im Rahmen der Behandlung nach Aufklärung in einem kooperierenden Brust- oder Gynäkologischen Krebszentrum stattfinden. Die Isolation der DNA sowie die anschließende molekulargenetische Untersuchung und Befundung erfolgen in dem darauf spezialisierten Labor des Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs.

Die Untersuchung der Probe auf genetische Veränderungen erfolgt im Rahmen einer Genpanelanalyse. Das bedeutet, dass mittels der **Next-Generation Sequencing** (NGS)-Technologie parallel mehrere bekannte Risikogene und Risikovarianten sehr schnell und kosteneffizient untersucht werden können.

» Das TruRisk®-Genpanel

Mit dem **TruRisk®-Genpanel** arbeitet das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs auf dem neuesten Stand der Forschung. Es werden alle bekannten Risikogene und genetischen Varianten für den erblichen Brust-, Eierstock- und Gebärmutterkrebs berücksichtigt. Regelmäßig wird das TruRisk® Genpanel dem aktuellen Forschungsstand angepasst. Das Konsortium ist im Rahmen internationaler Verbundprojekte an der Aufdeckung neuer Risikogene sowie deren Validierung und Translation in die Klinik beteiligt. Ergeben sich aus der Forschung neue Erkenntnisse für die Versorgung, dann werden Betroffene hierüber auf Wunsch über ein Recall-System informiert. Bei der Etablierung der dafür notwendigen Strukturen wird das Konsortium seit vielen Jahren von der Deutschen Krebshilfe unterstützt.

Wie lange dauert eine molekulargenetische Untersuchung?

In der Regel dauert es **zwei bis vier Wochen, bis das Ergebnis einer molekulargenetischen Untersuchung vorliegt**. Stellt sich die Patientin oder der Patient für eine genetische Untersuchung direkt in einem spezialisierten Zentrum vor, so wird sie oder er über den Abschluss der Analyse informiert und zu einem ausführlichen Genbefundgespräch eingeladen. Findet die genetische Untersuchung im Rahmen der Behandlung in einem kooperierenden Krebszentrum statt, wird der Befund an den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin gesendet, der bzw. die die Untersuchung beauftragt hat.

6. Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung: der Genbefund

Was wird im Beratungsgespräch zur Genbefundmitteilung besprochen?

Nach Abschluss der Analysen bespricht der behandelnde Arzt bzw. die behandelnde Ärztin das Ergebnis der genetischen Untersuchung mit der Patientin bzw. dem Patienten. Abhängig vom Befund sind unterschiedliche Handlungsoptionen möglich, die auf Basis der neuen Erkenntnisse erörtert werden.

Besprochen werden unter anderem:

- › die konkurrierenden Risiken, die Behandelbarkeit und die Prognose der Erkrankung basierend auf dem Tumor-Subtyp
- › die möglichen Konsequenzen für die Therapie der bestehenden Krebserkrankung, insbesondere der mögliche Einsatz von PARP-Inhibitoren und Platin-basierter Chemotherapie
- › die Wahrscheinlichkeit, auf Basis des Befundes erneut an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken (kontralaterale, ipsilaterale Risiken und Rezidive)
- › die Wahrscheinlichkeiten, aufgrund einer Mutation in einem Risikogen an weiteren Tumorentitäten zu erkranken
- › der Nutzen präventiver Optionen (intensivierte Nachsorge, prophylaktische Operationen, medikamentöse Therapien) zur Verringerung der Morbidität und Mortalität sowie zur Verbesserung der Lebensqualität
- › die Risiken der besprochenen präventiven Optionen, einschließlich langfristiger Folgeerscheinungen
- › die Möglichkeit der Inanspruchnahme psychoonkologischer Beratung
- › die Relevanz des Untersuchungsergebnisses für blutsverwandte Angehörige

Welche Ergebnisse sind bei der genetischen Untersuchung möglich und was bedeuten sie?

Bei der molekulargenetischen Untersuchung sind unterschiedliche Ergebnisse möglich. Nicht jede Untersuchung liefert ein eindeutiges Ergebnis, aus dem sich klare klinische Empfehlungen und Handlungsoptionen für die Betroffenen ableiten lassen. Wird eine Variante eines Risikogens identifiziert, wird diese anhand bestimmter Kriterien in ein 5-Klassen-System eingeordnet, das international Anwendung findet.

Den Klassen 1 und 2 werden Normvarianten ohne klinische Bedeutung zugeordnet, per Definition sind diese Varianten benigne oder wahrscheinlich benigne. Varianten mit bisher unklarer klinischer Bedeutung werden als Varianten der Klasse 3 oder VUS (Variante unklarer Signifikanz) bezeichnet. In die Klassen 4 und 5 werden Varianten eingeordnet, die wahrscheinlich bzw. sicher pathogen sind, also zu einem Funktionsverlust des Gens führen, der als ursächlich für das Entstehen der Erkrankung betrachtet werden kann.

Hinsichtlich des Angebots klinischer Maßnahmen sind grundsätzlich nur Befunde über Varianten der Klassen 4 und 5 relevant.

Im Folgenden werden die möglichen Untersuchungsergebnisse erläutert.

Der nicht-informative Genbefund

» *Es konnte keine (wahrscheinlich) pathogene Variante in einem bisher bekannten Risikogen festgestellt werden.*

Dies ist das häufigste Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung. Bei einem sogenannten **nicht-informativen Genbefund konnte** im Rahmen einer diagnostischen molekulargenetischen Untersuchung bei einer erkrankten Person **keine Veränderung in den bisher bekannten Risikogenen** festgestellt werden, die zu einem Funktionsverlust führt, und entsprechend als krankheitsverursachend gewertet werden kann. Es ist möglich, dass mit fortschreitenden wissenschaftlichen Erkenntnissen weitere Gene entdeckt werden, deren Veränderungen für die Erkrankung der Patientin ursächlich sind. Die Zentren des Deutschen Konsortiums forschen in nationalen und internationalen Verbänden, um weitere Risikogene zu identifizieren.

Liegt ein nicht-informativer Genbefund vor, wird erkrankten Patientinnen unter 45 Jahren die Möglichkeit der intensivierten Nachsorge sowie der Früherkennung potentieller Zweiterkrankungen in den Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs angeboten. Bei Patientinnen ab 45 Jahren geht man bei einem nicht-informativem Genbefund nicht von einem erhöhten Zweiterkrankungsrisiko aus, daher sind zusätzlich zur allgemeinen Nachsorge keine speziellen Präventivmaßnahmen angezeigt.

Der positive Genbefund – Nachweis einer pathogenen Variante in einem der Risikogene

» *Es wurde eine (wahrscheinlich) pathogene Variante festgestellt, die zu einem Funktionsverlust in einem Risikogen führt.*

Den **eindeutigen Nachweis einer (wahrscheinlich) pathogenen Mutation** in einem der Risikogene (Varianten der Klassen 4 und 5) bezeichnet man als **positiven Genbefund**. Die identifizierte Variante kann als krankheitsverursachend gewertet werden. In diesem Fall hat Ihre Patientin häufig auch erhöhte (Wieder-)Erkrankungs- bzw. Zweiterkrankungsrisiken für Krebserkrankungen, die vom betroffenen Gen und dem Alter einer Person abhängig sind. Für die Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* gibt es bereits Erkenntnisse zur Altersabhängigkeit des Risikos, also dem Risiko, vom jetzigen Alter an in einem bestimmten Zeitraum, beispielsweise den nächsten fünf oder zehn Jahren, zu erkranken. Für die meisten anderen Gene liegen derzeit nur Lebenszeitrisiken vor, die das durchschnittliche lebenslange Erkrankungsrisiko beschreiben. Daher ist es wichtig, Personen mit pathogenen Varianten in weniger erforschten Genen im Rahmen von Registerstudien prospektiv zu begleiten, um diese für die Beratung wichtigen Daten erheben zu können.

Der Nachweis einer unklaren genetischen Variante (VUS, Klasse 3)

» *Es wurde eine Variante festgestellt, bei der noch unklar ist, ob sie krankheitsauslösend ist.*

Eine Variante unklarer Signifikanz (VUS) ist eine Veränderung in einem Gen, bei der unklar ist, ob diese krankheitsauslösend ist. Die Datenlage zu der Variante erlaubt also noch keine Schlussfolgerungen zur klinischen Relevanz. Diese Varianten werden der Klasse 3 zugeordnet. Generell gilt, je mehr Gene getestet werden, desto höher ist auch die Anzahl der identifizierten unklaren genetischen Varianten (VUS). Werden nur die Gene *BRCA1* und *BRCA2* untersucht, liegt die Rate der unklaren Varianten bei unter fünf Prozent. Werden im Rahmen der Panelanalyse weitere acht Risikogene hinzugenommen, erhöht sich die Rate der VUS auf etwa 25 Prozent, d.h. jede vierte untersuchte Person erhält dann bereits einen VUS-Befund.

In einigen Fällen können weiterführende molekulargenetische Untersuchungen (z.B. RNA-Analysen) zur Einordnung der Variante führen. Oft sind diese jedoch nicht möglich, oder es kann trotz weiterer Untersuchungen nicht geklärt werden, ob es sich bei der VUS um eine klinisch relevante Veränderung handelt oder nicht.

Betroffene erhalten in diesem Fall keine eindeutige Antwort auf die Frage nach der Ursache ihrer eigenen Erkrankung bzw. der Krebserkrankungen in der Familie. Um neue Erkenntnisse zeitnah in die Patientenversorgung zu bringen, hat das Deutsche Konsortium eine Expertengruppe gegründet, die unklare genetische Varianten regelmäßig hinsichtlich einer Neu-Klassifizierung überprüft und Neuerungen an die Zentren kommuniziert.

Hat eine Patientin bzw. ein Patient mit VUS-Befund im Rahmen der Einwilligung zur genetischen Untersuchung zugestimmt, wird er/sie bei einer Änderung der Klassifikation über ein Recall-System informiert, das Bestandteil des HerediVar-Projektes ist.

» HerediVar

Die Zentren des Deutschen Konsortiums haben eine Expertengruppe ins Leben gerufen, die sich mit der Einordnung von unklaren Varianten beschäftigt und ein bislang einzigartiges Recall-System zur Information der Patientinnen und Patienten über eventuelle Neubewertungen der VUS etabliert hat. Dieses wissenschaftliche Projekt mit dem Namen „HerediVar“ wird von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Prioritätenprogramms „Translationale Onkologie“ unterstützt.

Der negative Genbefund

» *Eine bereits bekannte (wahrscheinlich) pathogene Variante (Klasse 4 oder 5) in der Familie wurde nicht nachgewiesen.*

Man spricht von einem negativen Genbefund, wenn eine direkte genetische Untersuchung die familiäre (wahrscheinlich) pathogene Variante bei der Patientin oder dem Patienten trotz Erkrankung nicht bestätigen konnte. In diesem Fall handelt es sich bei der Erkrankung möglicherweise um eine sporadische Erkrankung.

Auch bei gesunden Personen bedeutet ein negativer Genbefund, dass sie die in der Familie bekannte pathogene Variante nicht tragen. Damit können sie – im Gegensatz zu ihren positiv-getesteten Angehörigen – von den erhöhten Erkrankungsrisiken in der Regel **entlastet** werden. Ihre Erkrankungsrisiken sind dann mit denen in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar.

7. Erkrankungsrisiken

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Personen mit (wahrscheinlich) pathogenen Veränderungen in Risikogenen eine höhere Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. Sie erkranken außerdem häufiger in einem jüngeren Alter an Krebs, als Frauen oder Männer ohne genetische Veränderungen.

Wie hoch sind die Erkrankungsrisiken meiner Patientin bzw. meines Patienten?

Wie hoch die Erkrankungsrisiken einer Person sind, hängt von mehreren Faktoren ab - man spricht von der multifaktoriellen Entstehung der Krebserkrankung. Generell haben Personen mit (wahrscheinlich) pathogenen Veränderungen in Risikogenen eine bedeutend höhere Wahrscheinlichkeit, im Laufe ihres Lebens (erneut) an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken, als die Allgemeinbevölkerung. Sie erkranken außerdem häufig in einem jüngeren Alter an Krebs als Frauen oder Männer ohne genetische Veränderungen. Neben genetischen Faktoren haben weitere, nicht-genetische Risikofaktoren einen Einfluss auf das individuelle Krebsrisiko. Daher kann eine individuelle Berechnung von Erkrankungswahrscheinlichkeiten sinnvoll sein.

Was bedeutet eine pathogene genetische Veränderung für die Prognose und (Wieder-)Erkrankungsrisiken meiner Patientin?

Im Allgemeinen gilt: Frauen mit einer pathogenen Veränderung in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* haben die höchsten Erkrankungsrisiken für Brust- und Eierstockkrebs, während pathogene Varianten in moderaten Risikogenen mit geringeren Erkrankungsrisiken einhergehen. Abhängig von dem betroffenen Risikogen bestehen ggf. zusätzlich erhöhte Risiken an einem Zweitkarzinom der Brust, an einem Eierstockkrebs oder an anderen Tumorentitäten zu erkranken. Die durchschnittlichen Erkrankungsrisiken für Mutationsträgerinnen bis zum 80. Lebensjahr finden Sie in der nachstehenden Tabelle 1.

Gen	Brustkrebs	Eierstockkrebs	Krebs des Endometriums	Weitere klinisch relevante assoziierte Tumorerkrankungen bzw. Syndrome
Weibliche Allgemeinbevölkerung in Deutschland	12%	1-2%	2%	
PTEN	85%	Nicht erhöht	30%	Cowden-Syndrom, PTEN-Hamartoma-Tumor-Syndrom
BRCA1	70%	45%	Nicht erhöht	Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom
BRCA2	70%	17%	Nicht erhöht	Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs bei Männern
TP53	55%	Nicht erhöht	Nicht erhöht	Hirntumore, Sarkome (Li-Fraumeni-Syndrom)
PALB2	50%	5%	Nicht erhöht	Brustkrebs bei Männern
CDH1	50%	Unklar	Nicht erhöht	Magenkrebs
ATM	20-30%	Erhöht, jedoch unter 5%	Nicht erhöht	-
BARD1	20-30%	Unklar	Nicht erhöht	Ewing-Sarkom, Osteosarkom, Neuroblastom
CHEK2	20-30%	Nicht erhöht	Nicht erhöht	Prostatakarzinom, Darmkrebs, Brustkrebs bei Männern
RAD51C	20-30%	10%	Nicht erhöht	-
RAD51D	20-30%	10%	Nicht erhöht	-
BRIP1	<20%	6%	Nicht erhöht	-
MLH1	<20%	11%	40%	Darmkrebs (Lynch-Syndrom)
MSH2	<20%	17%	50%	Darmkrebs (Lynch-Syndrom)
MSH6	20-30%	10%	40%	Darmkrebs (Lynch-Syndrom)
PMS2	30-40%	Erhöht, jedoch unter 5%	15%	Darmkrebs (Lynch-Syndrom)
SMARCA4	Nicht erhöht	Erhöht*		* Nur für kleinzellige Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ (SCCOHT)
STK11	20-55%	>10%	10-47%	Karzinome des Magen-/Darmtrakts, Pankreaskarzinom (Peutz-Jeghers-Syndrom)

Tabelle 1: Risiken für Krebserkrankungen der Brust, der Eierstöcke und des Endometriums bei Anlageträgerinnen von Risikogenen im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung (Stand: September 2023)

Welche nicht-genetisch bedingten Risikofaktoren können außerdem eine Rolle spielen?

Krebserkrankungsrisiken setzen sich neben den genetischen Faktoren auch aus nicht-genetischen Faktoren zusammen.

Zu diesen nicht-genetischen Risikofaktoren zählen unter anderem:

- › die Dichte des Brustdrüsengewebes,
- › verschiedene hormonelle Faktoren (z.B. Einnahme der Pille oder Hormonersatztherapie, Anzahl der Entbindungen),
- › das Körpergewicht
- › sowie Lebensstilfaktoren (z.B. Alkoholkonsum, körperliche Inaktivität).

Einzel betrachtet haben nicht-genetische Risikofaktoren nur einen geringen Einfluss auf die Erkrankungsrisiken einer Patientin. Im Zusammenspiel mit der Familienkonstellation und genetischen Faktoren können diese das Erkrankungsrisiko jedoch kumulativ beeinflussen – sowohl begünstigend als auch nachteilig.

Wie werden individuelle Erkrankungsrisiken bestimmt?

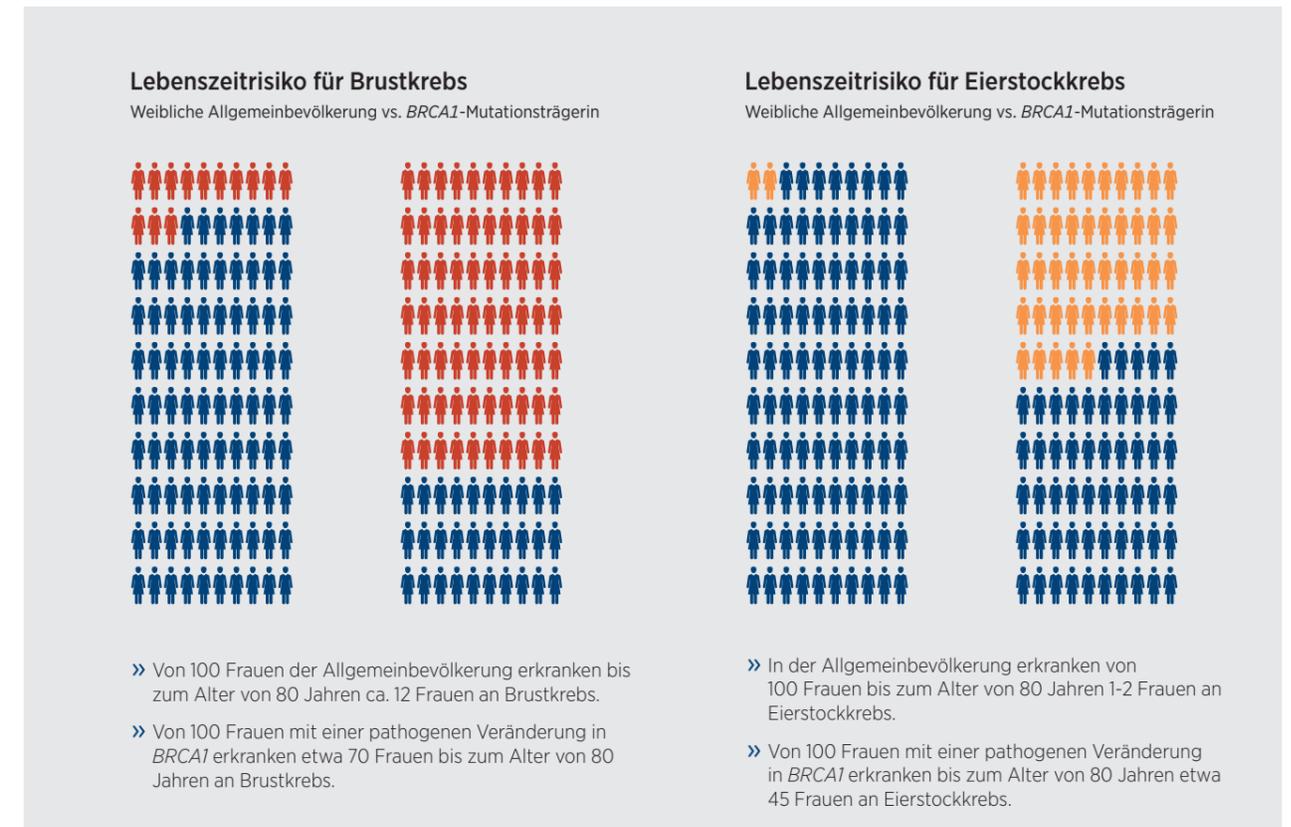
Das individuelle Risiko einer Patientin bzw. Ratsuchenden, an Brustkrebs oder Eierstockkrebs zu erkranken, kann mithilfe eines computerbasierten, CE-zertifizierten Berechnungsprogramms abgeschätzt werden. Für die Ratsuchende kann so ermittelt werden, wie wahrscheinlich es ist, dass sie in einem definierten Zeitraum (z.B. in den nächsten zehn Jahren) oder auf ihre Lebenszeit bezogen, (erneut) an Brust- oder Eierstockkrebs erkranken wird. Bei der Risikoberechnung werden dazu möglichst viele Faktoren berücksichtigt. Hierzu gehören:

- › die genetischen Risikofaktoren: Veränderungen in Risikogenen sowie genetische Varianten, die im PRS zusammengefasst sind,
- › Krebserkrankungen in der Familie (Häufigkeit, Art, Ersterkrankungsalter und Verwandtschaftsgrad),
- › im Falle einer Erkrankung der spezifische histologische Tumorsubtyp,
- › nicht-genetische Risikofaktoren (z.B. die mammografische Dichte des Brustdrüsengewebes, Körpergröße, Body-Mass-Index, Alter bei Menarche, Menopausalstatus, Alkoholkonsum)

Wie sind Erkrankungsrisiken zu interpretieren?

Ein grundlegendes Prinzip bei der Kommunikation von Wahrscheinlichkeiten ist die Darstellung absoluter Zahlen und ihr Vergleich mit einer geeigneten Referenzgruppe – meist mit der Allgemeinbevölkerung. Die zusätzliche grafische Darstellung wird verwendet, um die für viele Menschen schwer erfassbaren, abstrakten Zahlen verständlicher zu machen. Nachstehend ist ein Beispiel für die durchschnittlichen Erkrankungsrisiken für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen abgebildet. Die Grafik zeigt, dass Betroffene mit einer bestimmten, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhten Wahrscheinlichkeit erkranken werden. Es wird aber auch deutlich, dass sie mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit nicht erkranken werden.

Beispiel: Durchschnittliche Erkrankungsrisiken für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen



Wie hoch sind die Risiken meiner Patientin für Zweit- oder Neuerkrankungen?

Für Frauen, die bereits an Brustkrebs erkrankt sind, besteht bei einer familiären Belastung ein erhöhtes Risiko, im Verlauf ihres Lebens erneut (inkl. kontra- oder ipsilateral) an Brustkrebs zu erkranken. Außerdem kann ein erhöhtes Risiko für **Zweit- bzw. Neuerkrankungen** bestehen, z.B. für Eierstockkrebs oder Krebs der Gebärmutter schleimhaut.

Das Zweiterkrankungsrisiko ist abhängig davon, welches Gen bei der Patientin pathogen verändert ist, welche Familienanamnese vorliegt und wie viel Zeit seit der Erstdiagnose vergangen ist. So erkranken z.B. ungefähr 40 von 100 der Frauen mit pathogener *BRCA1*-Variante in den 20 Jahren nach der Erstdiagnose auch auf der Gegenseite. Von 100 Frauen mit pathogener *BRCA2*-Variante erkranken ca. 26 in dieser Zeitspanne auf der Gegenseite. Zum Vergleich: Bei Frauen mit unilateralem Brustkrebs ohne familiäre Belastung tritt in ca. 3 von 100 Fällen eine kontralaterale Brustkrebserkrankung auf. Pathogene Varianten in moderaten Risikogenen gehen in der Regel mit geringeren Zweiterkrankungsrisiken einher. Generell gilt: Je jünger eine Frau bei der Erstdiagnose war, desto höher ist ihr Risiko, im Laufe ihres Lebens erneut zu erkranken.

» Die Abgrenzung zum Lokalrezidiv

Zweiterkrankungen sind abzugrenzen vom lokoregionären Rezidiv, also der rezidivierenden Erkrankung in derselben Brust oder den abfließenden Lymphknoten nach einer Brustkrebstherapie. Das Risiko für ein Lokalrezidiv hängt von mehreren Faktoren ab, wie der Art, der Ausdehnung und dem Wachstumsverhalten des behandelten Tumors. Das Zweiterkrankungsrisiko betrifft typischerweise die kontralaterale Brust.

Wenn neben dem Erkrankungsrisiko auf der Gegenseite auch das Risiko eines Rückfalls in der bereits erkrankten Brust besteht, spricht man bzgl. der Erkrankungsrisiken von konkurrierenden Risiken.

Frauen mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation haben im Vergleich zu Frauen der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Eierstockkrebs zu erkranken. Dieses Risiko besteht unabhängig davon, ob die Frauen bereits an Brustkrebs erkrankten oder nicht. Ungefähr 45 von 100 Frauen mit *BRCA1*-Mutation und 17 von 100 Frauen mit *BRCA2*-Mutation erkranken im Laufe ihres Lebens an **Eierstockkrebs**, während in der weiblichen Allgemeinbevölkerung lediglich ca. 1 von 100 Frauen erkrankt.

Manchen Brust- und/oder Eierstockkrebs-assoziierten Genen wird auch eine Rolle bei der Entstehung eines Karzinoms der Gebärmutter Schleimhaut (**Endometriumkarzinom**) zugeschrieben. Das familiäre Endometriumkarzinom wird unter anderem durch pathogene Varianten in den Lynch-Syndrom-auslösenden Genen verursacht (siehe Tabelle 1). So erkranken bezogen auf die Lebenszeit beispielsweise 49 von 100 Frauen mit einer pathogenen Variante im *MSH2* Gen an einem Endometriumkarzinom. Auch das Cowden-Syndrom, das durch pathogene Varianten in *PTEN* verursacht wird, umfasst neben weiteren Tumorentitäten auch das Endometriumkarzinom, wovon bis zu 30 von 100 Frauen mit entsprechender Veränderung betroffen sind. Auch pathogene Veränderungen im Gen *STK11*, die mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom assoziiert sind, erhöhen das Risiko, an einem Endometrium zu erkranken (siehe Tabelle 1). Generell gilt, dass das Risiko einer Erkrankung mit dem Alter zunimmt, beginnend mit dem 40. Lebensjahr. Für weitere Gene wird vermutet, krankheitsassoziiert zu sein, jedoch ist die Datenlage diesbezüglich bisher unzureichend. Insgesamt ist das Vorkommen pathogener Varianten in den genannten Genen jedoch so gering, dass nur ein Teil der Endometriumkarzinome durch diese erklärt werden kann. Häufig wird das Endometriumkarzinom durch epigenetische Veränderungen ausgelöst.

» Aus der S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom

Das hereditäre Endometriumkarzinom tritt vor allem im Kontext eines Lynch- oder Cowden-Syndroms auf, bei etwa 30 Prozent der Fälle liegt eine entsprechende Familienanamnese jedoch nicht vor. Die Leitlinie empfiehlt die Untersuchung neu-diagnostizierter Endometriumkarzinome (EC) im Hinblick auf Mismatch-Repair (MMR)-Defekte. Diese soll alters- und subtyp-unabhängig erfolgen und dient insbesondere der Identifikation von Patientinnen, die genetisch beraten werden sollten. Die weitere molekularpathologische Untersuchung soll die Bestimmung der p53 Expression (bei allen primären EC) sowie eine Analyse des *POLE*-Gens (ab G3 bzw. intermediate EC) beinhalten.

Welche Rolle spielen konkurrierende Risiken?

Nach einer überstandenen Brustkrebserkrankung werden im Hinblick auf mögliche zukünftige Erkrankungen und damit verbundenen Maßnahmen die konkurrierenden Risiken betrachtet. Diese müssen bei der Entscheidungsfindung für oder gegen präventive Maßnahmen fortlaufend berücksichtigt werden. Unter konkurrierenden Risiken versteht man zum Beispiel das Restrisiko (Lokalrezidiv, Metastasierung), das von dem Erstumor ausgeht und mit dem Risiko einer möglichen Neuerkrankung konkurriert. So kann das Risiko eines Rezidivs in der erkrankten Brust in den Jahren nach der Behandlung höher sein als das Risiko einer Zweiterkrankung in der bisher gesunden Brust. Konkurrierende Risiken bestehen aber auch durch andere schwerwiegende Erkrankungen (z.B. Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems). Auch der natürliche Tod und der Tod aus anderen Gründen muss dabei als konkurrierendes Risiko berücksichtigt werden.

» Gibt es auch erhöhte Erkrankungsrisiken für Männer?

Die bekannten Risikogene für Brust- und Eierstockkrebs folgen einem autosomal-dominanten Erbgang. Dies bedeutet, dass die pathogenen Veränderungen und die damit verbundenen Erkrankungsrisiken mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent an die Nachkommen weitergegeben werden, und zwar unabhängig vom Geschlecht. Daher können auch Männer die Veränderungen tragen und sie an ihre Kinder vererben.

Abhängig vom jeweiligen veränderten Risikogen können auch Männer von erhöhten Erkrankungsrisiken betroffen sein.

Zum Beispiel haben Männer mit einer *BRCA2*-Mutation ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (etwa sechs von 100 Mutationsträgern erkranken; in der männlichen Allgemeinbevölkerung erkrankt etwa einer von 700). Nach derzeitigem Kenntnisstand reicht das Wissen um ein erhöhtes Risiko und folglich eine erhöhte Achtsamkeit bezüglich der Entstehung von Brustkrebs bei männlichen Mutationsträgern als Vorsorge aus. Daher gibt es derzeit keine spezifischen Angebote zur Brustkrebsfrüherkennung für männliche *BRCA1/2*-Mutationsträger.

Es gibt außerdem Hinweise, dass das Erkrankungsrisiko für Prostatakarzinome bei *BRCA*-Mutationsträgern erhöht ist. Das ist insbesondere bei *BRCA2*-Mutationsträgern der Fall: von 100 Männern erkranken im Laufe ihres Lebens 60 an Prostatakrebs. Hier kann es zu Erkrankungen in einem jüngeren Alter kommen.

Bei *BRCA1*-Mutationsträgern liegt das Erkrankungsrisiko ungefähr bei dem der männlichen Allgemeinbevölkerung (ca. zehn von 100). Die Früherkennungsangebote für das Prostatakarzinom werden im Rahmen der S3-Leitlinie Prostatakarzinom festgelegt.

Inwiefern pathogene Veränderungen in anderen Risikogenen die Krebsrisiken für Männer erhöhen, ist Gegenstand der Forschung.

8. Nach der genetischen Untersuchung: Klinische Konsequenzen

Nach der genetischen Untersuchung steht für erkrankte Frauen erst einmal die Therapie und Nachsorge im Vordergrund. Hierbei können sich Besonderheiten bei der Krebstherapie und bei der Prävention von Wiedererkrankungen ergeben.

Welche Therapieoptionen gibt es bei familiär bzw. erblich bedingtem Brust- bzw. Eierstockkrebs und gibt es Besonderheiten?

Grundsätzlich wird Brust- oder Eierstockkrebs bei erblich belasteten Frauen ganz ähnlich behandelt wie die jeweilige sporadische Erkrankung. Mithilfe der adjuvanten medikamentösen Therapie können möglicherweise noch vorhandene einzelne Tumorzellen eliminiert werden, um das Ziel einer Remission zu erreichen. Die S3-Richtlinien gelten dabei sowohl für die Behandlung von Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation als auch für Betroffene ohne diese Mutation. Als Therapieoptionen stehen die Antihormontherapie, die HER2-Antikörpertherapie, die Chemotherapie und die Kombination aus diesen zur Verfügung.

Ob die Therapie durch das Ergebnis der genetischen Untersuchung angepasst werden sollte, ist davon abhängig, welche Genmutation vorliegt. Es gibt Hinweise darauf, dass Patientinnen mit *BRCA*-Mutation auf bestimmte Formen der Krebstherapie besonders gut ansprechen. So bieten zum Beispiel PARP-Inhibitoren eine wirksame und zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit für Eierstockkrebs bei Frauen mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen. PARP-Inhibitoren eliminieren gezielt *BRCA*-mutierte Krebszellen, indem sie die Reparatur von Fehlern in der DNA blockieren, was schließlich zum programmierten Zelltod der Krebszelle führt.

Darüber hinaus gibt es erste Hinweise, dass *BRCA*-Mutationsträgerinnen besonders gut auf platinbasierte Chemotherapien ansprechen.

Bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen treten häufiger triple-negative Brustkrebserkrankungen auf (TNBC). Diese zeichnen sich dadurch aus, dass weder die Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron in den Krebszellen exprimiert werden, noch der Wachstumsfaktorrezeptor HER2. Brustkrebserkrankungen mit diesen Eigenschaften sprechen in der Regel besser auf Chemotherapien an. Bei pathogenen Veränderungen im *TP53*-Gen sollte aufgrund einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit auf eine geringe Strahlenbelastung und Zytotoxizität geachtet werden, um Zweiterkrankungen vorzubeugen. Dies kann bedeuten, dass obwohl eine brusterhaltende Operation onkologisch möglich wäre, zum Verzicht auf die Bestrahlung eine Mastektomie mit der Patientin in Abwägung von Risiken und Nutzen diskutiert werden sollte.

Welche Handlungsoptionen bestehen bei einem fortwährend erhöhten Risiko, (erneut) an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken?

Je nach Ergebnis der genetischen Untersuchung kommen nach überstandener Ersterkrankung mehrere Handlungsoptionen hinsichtlich der Prävention und Erkennung möglicher Zweit- bzw. Neuerkrankungen in Betracht. Dazu gehören die Teilnahme am Programm der intensivierten Nachsorge, sowie prophylaktische Operationen. Letztere umfassen die vorbeugende operative Entfernung des Brustdrüsengewebes (risikoreduzierende oder prophylaktische Mastektomie) bzw. die Entfernung der Ovarien und Eileiter (risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie).

Beide Operationen zielen auf die Verhinderung einer (erneuten) Krebserkrankung durch Entfernen des anfälligen Gewebes ab. Ob und wann diese Optionen sinnvoll sind, ist abhängig von der Risikosituation einer Person.

Dazu gehört nicht nur die Genmutation oder die Prognose der Erkrankung, sondern auch das Alter und die aktuelle Lebenslage der Patientin. Die Vor- und Nachteile dieser Eingriffe, sowie das Programm zur intensivierten Nachsorge sind Gegenstand der folgenden Abschnitte.

Welche Maßnahme für wen, wann und in welchen Abständen in Frage kommt, sollte in einem ausführlichen Arzt-Patientinnen-Gespräch erörtert werden. Dabei müssen neben dem Ergebnis der genetischen Untersuchung insbesondere die aktuelle Therapie und die Prognose der Erkrankung berücksichtigt werden. Beachtet werden sollten darüber hinaus das Alter, konkurrierende Risiken und die individuellen Wünsche der Patientin. Die Entscheidungsfindung sollte als gemeinsamer und nicht-direktiver Prozess, ggf. unter Einbezug einer Psychoonkologin/eines Psychoonkologen, erfolgen. Auch Nicht-Handeln bzw. Abwarten ist als Option zu besprechen.

Gibt es bei familiär bedingtem Brustkrebs Besonderheiten bei der Nachsorge?

Die allgemeine Nachsorge bei Patientinnen mit familiär bedingter Brustkrebserkrankungen erfolgt nach den S3-Leitlinien, unabhängig davon, ob die Erkrankung erblich bedingt ist oder nicht. Für Frauen mit erhöhtem Risiko, (wieder) an Brustkrebs zu erkranken, gibt es spezielle Früherkennungs- und Nachsorgeprogramme. Diese Programme haben zum Ziel, Brustkrebs in einem möglichst frühen und somit heilbaren Stadium zu diagnostizieren. Dabei geht es sowohl um die frühzeitige Entdeckung einer Erkrankung in der gesunden Brust als auch um die Nachuntersuchung der bereits erkrankten und behandelten Brust.

In den Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs wird Mutationsträgerinnen nach einseitiger Brustkrebserkrankung aufgrund ihres erhöhten Risikos für ein kontralaterales Mammakarzinom ein intensiviertes Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) bis zum 70. Lebensjahr angeboten. Die Untersuchungen finden halbjährlich statt. Das Programm kann nicht das Risiko einer erneuten Brustkrebserkrankung senken, das Ziel ist die frühestmögliche Erkennung im Falle einer neuen Tumorbildung. Ob die Teilnahme an dem Programm die Überlebenschancen erhöht, ist derzeit noch nicht belegt und Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen des Deutschen Konsortiums.

» Das Programm zur intensivierten Früherkennung und Nachsorge für Brustkrebs

Für Frauen mit familiär oder genetisch bedingt erhöhtem Brustkrebsrisiko wird ein spezielles Programm zur intensivierten Brustkrebsfrüherkennung bzw. -nachsorge angeboten. Ziel des Programmes ist es, neu entstehenden Brustkrebs bzw. Rezidive in einem möglichst frühen und somit heilbaren Stadium zu diagnostizieren. Auch sollen hier Nach- und Nebenwirkungen der Krebstherapie frühzeitig erkannt werden.

Das Angebot zur Teilnahme ist abhängig vom individuellen Erkrankungsrisiko und den individuellen Bedürfnissen der Patientin.

Neben Tastuntersuchungen der Brust werden drei bildgebende Diagnoseverfahren verwendet, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Stärken kombiniert werden:



Magnetresonanztomographie (MRT)	Erlaubt durch höchste Sensitivität die Detektion der meisten Tumore. Jährliche Untersuchung.
Ultraschalluntersuchung	Ermöglicht die Überwachung des Tumorwachstums. Bei <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen halbjährlich (in allen anderen Fällen: fakultativ jährlich), wird zwischen den MRT-Intervallen und bei bestehender Schwangerschaft durchgeführt.
Mammografie	Hilft insbesondere bei der Detektion von Krebsvorstufen und wird i.d.R. ab dem 40. Lebensjahr alle 2 Jahre ergänzend zum MRT bzw. im Rahmen der Nachsorge ab Erstdiagnose durchgeführt.

Welche Vorteile hat die Teilnahme am Programm der intensivierten Brustkrebsnachsorge?

» **Frühe Tumorerkennung** Untersuchungen des Deutschen Konsortiums ergaben, dass rund **85 Prozent der neu auftretenden Krebsfälle in einem frühen Stadium entdeckt werden.** Das kann die Prognose einer Brustkrebserkrankung verbessern. Dadurch ist es auch oft möglich, eine weniger intensive Therapie durchzuführen (z.B. kann gegebenenfalls auf eine Chemotherapie verzichtet werden).

Welche Nachteile hat die Teilnahme am Programm?

» **Falsch-positive Befunde** Ein falsch-positiver Befund ist ein auffälliger Befund, der sich im Nachhinein als harmlos herausstellt. Untersuchungen des Deutschen Konsortiums ergaben, dass bei nicht an Krebs erkrankten Frauen mit einer pathogenen Variante in den Genen *BRCA1/2* etwa 100 von 1000 MRT-Untersuchungen der Brust einen auffälligen Befund zeigen. Davon stellt sich bei 75 Fällen im Rahmen weiterer Untersuchungen (z.B. einer Stanzbiopsie) heraus, dass es sich nicht um Brustkrebs handelt. Die Ratsuchende kann zwar letztendlich entlastet werden, allerdings musste ihr hierfür Gewebe entnommen und pathologisch untersucht werden bzw. Zusatzinformationen erfolgen. Die Zeit zwischen dem ersten auffälligen Befund und der Entlastung durch weitere Untersuchungen kann psychisch belastend sein.

» **Überdiagnosen** Im Rahmen der intensivierten Früherkennung können Tumoren entdeckt werden, die ohne die intensivierte Früherkennung nie aufgefallen wären, z.B. kleine Tumoren, die sehr langsam wachsen und daher für das restliche Leben möglicherweise nicht relevant gewesen wären. Da Ärztinnen und Ärzte zunächst nicht sicher wissen können, ob der entdeckte Tumor schnell oder langsam wächst, wird in der Regel zu einer Therapie geraten. Im Falle eines langsam wachsenden Tumors wäre diese unter Umständen gar nicht nötig gewesen.

» **Unklare Datenlage zum Nutzen** Die bisher vorliegenden Daten sind noch nicht ausreichend, um mit Sicherheit sagen zu können, dass die intensivierte Brustkrebsfrüherkennung und -nachsorge tatsächlich die Sterblichkeitsrate bei einer Brusterkrankung verringert. Im Register HerediCaRe der Zentren des Deutschen Konsortiums werden diese Daten daher weiter prospektiv gesammelt und kontinuierlich hinsichtlich einer Überdiagnostik- und -therapie ausgewertet.

» **Falsch-negative Befunde** Ein falsch-negativer Befund ist ein unauffälliger Befund, bei dem es bis zur nächsten Untersuchung zu einem klinisch auffälligen Brustkrebs kommt, der folglich in der Untersuchung nicht erkannt wurde. Dies trifft auf vier Fälle der 900 unauffälligen Befunde zu.

» HerediCaRe

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs hat ein bundesweites, patientenorientiertes Register für Personen mit familiärer Krebsbelastung aufgebaut, das mit über 145.000 dokumentierten Risikopersonen das größte weltweit ist. Ziel des Registers ist es, die Wirksamkeit der risikoangepassten vorbeugenden Maßnahmen zu bewerten, sowie die Versorgungs- und Lebensqualität der Betroffenen zu erheben. Ferner sollen die Daten mit denen der klinischen Krebsregister verknüpft werden, um Langzeitdaten zu Morbidität und Mortalität zu erhalten.

In welchen Fällen wird eine risikoreduzierende Entfernung des Brustgewebes diskutiert?

Für Frauen mit einer nachgewiesenen pathogenen Mutation in einem Hochrisikogen bzw. einer Hochrisikosituation basierend auf der Summation mehrerer Risikofaktoren mit diagnostiziertem Mammakarzinom besteht die Möglichkeit der prophylaktischen Entfernung des Brustdrüsengewebes, der **risikoreduzierenden kontralateralen Mastektomie**. Sie ist derzeit die effektivste Maßnahme zur Reduktion des Erkrankungsrisikos für Brustkrebs.

Bei einer Eierstockkrebserkrankung kann, abhängig von der Prognose, die **risikoreduzierende bilaterale Mastektomie** in Betracht gezogen werden. Vor einer risikoreduzierenden Operation der Brust ist ein nicht-direktives, ausführliches Beratungsgespräch erforderlich. Es sollten dort die altersbezogenen Erkrankungsrisiken, Vor- und Nachteile sowie Risiken und Nutzen der Operation und mögliche Alternativen (z.B. intensiviert Früherkennung, Abwarten bzw. Nicht-Handeln) ausführlich besprochen werden.

Welche Vorteile kann eine risikoreduzierende Operation der Brust haben?

- » **Reduktion des Erkrankungsrisikos** Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, kann durch die Operation bis zu über 95 Prozent reduziert werden. Laut einer Studie mit fast 600 *BRCA*-Mutationsträgerinnen erkrankten zwei von 100 Frauen mit risikoreduzierender Mastektomie nach elf Jahren kontralateral an Brustkrebs. Bei Probandinnen ohne Operation lag das Erkrankungsrisiko nach elf Jahren bei 19 Prozent. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass der Eingriff auch die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht. Da die Entfernung der Brustwarze die Risikoreduktion nur marginal beeinflusst, können die Brustwarzen erhalten bleiben.
- » **Intensivierte Nachsorge nicht notwendig** Wegen der stark reduzierten Erkrankungsrisiken ist eine Teilnahme am Programm der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung und -nachsorge normalerweise nicht mehr notwendig. Wichtig ist hierbei die Bestimmung des Restdrüsengewebes, das frühestens sechs Monate nach der Operation durch eine MRT-Untersuchung bestimmt wird.

Welche Nachteile kann eine risikoreduzierende Operation der Brust haben?

- » **Körperbild** Die Entfernung des Brustdrüsengewebes ist ein Eingriff in das Körpererleben einer Frau, und oftmals verändert sich dadurch ihr Körperbild. Findet ein Wiederaufbau mit Prothese statt, fühlen sich die Brüste anders an und können von manchen Frauen als Fremdkörper empfunden werden. Zusätzlich können nach der Operation Narben verbleiben.
- » **Sensibilität** Es ist möglich, dass Sensibilität und erogene Empfindsamkeit der Brusthaut und der Brustwarze infolge der Operation abnehmen oder vollständig verloren gehen. Für Ihre Patientin kann sich dadurch ihr Sexualerleben verändern. Möglicherweise hat dies Auswirkungen auf ihre Partnerschaft.
- » **Komplikationen** In seltenen Fällen besteht die Möglichkeit, dass die Brustwarzen und/oder Teile der Brusthaut während der Operation bzw. infolge davon aufgrund einer Unterversorgung absterben. Dadurch kann es zu einer Formveränderung der Brust kommen. Die Komplikationsrate ist auch abhängig von der gewählten Methode zum Wiederaufbau (z.B. Implantate, Eigengewebe) sowie von der Anatomie der Patientin (z.B. dünner Hautmantel).

Vor der Entscheidung zu einer prophylaktischen Mastektomie sollten die Erwartungen der Patientin an die Operation, das Körperbild sowie das körperliche und sexuelle Empfinden ausführlich diskutiert werden. Mit der Patientin sollte besprochen werden, dass sich ihre Wahrnehmung der Brust durch die Operation stark verändern kann.

Welche Möglichkeiten gibt es, einem erhöhten Risiko für Eierstock- und Eileiterkrebs zu begegnen?

Für Eierstock- und Eileiterkrebs gibt es derzeit keine wirksame Früherkennungsuntersuchung. Das hat zur Folge, dass diese Erkrankung meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt wird und dann mit schlechten Heilungschancen einhergeht. Nach aktuellem Kenntnisstand ist die vorbeugende Entfernung der Eierstöcke und Eileiter, die sogenannte risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie, die einzige effektive Möglichkeit der Vorsorge, die zu einem Überlebensvorteil führt.

Wann wird die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter diskutiert?

Die risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie wird ausschließlich bei Patientinnen mit hohem Risiko für Eierstockkrebs und nach Ausschluss bzw. Abschluss der Familienplanung erwogen. In der Regel erfolgt die Operation ungefähr mit 40 Jahren, da erst ab diesem Alter das Erkrankungsrisiko für Eierstockkrebs deutlich ansteigt. Bei Vorliegen einer *BRCA1*-Mutation wird eine Entfernung ab dem 35. Lebensjahr diskutiert, da das Erkrankungsrisiko bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen bereits nach dem 30. Lebensjahr ansteigt. Bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen steigt das Risiko nach dem 50. Lebensjahr, hier wird die Operation mit ca. 40-45 Jahren empfohlen. Ist eine Verwandte der Patientin bereits in jungen Jahren erkrankt, empfiehlt sich bei dieser Patientin eine Operation fünf Jahre vor dem Erkrankungsalter der jung erkrankten Angehörigen, also gegebenenfalls auch vor dem 40. Lebensjahr.

Was spricht für eine Entfernung der Eierstöcke und Eileiter?

- » **Reduktion des Erkrankungsrisikos** Bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen senkt die Operation das Erkrankungsrisiko von 44 bzw. 17 Prozent auf ungefähr ein bis zwei Prozent für ein Bauchfellkarzinom, das durch verbleibende, vereinzelte Zellinseln aus Eierstockgewebe am Bauchfell ausgelöst werden kann. Das Risiko, trotz der Entfernung der Eierstöcke und Eileiter zu erkranken, liegt damit dennoch unterhalb dem der Allgemeinbevölkerung. Neben dem Erkrankungsrisiko senkt die Operation nachgewiesenermaßen auch das Risiko, an Eierstockkrebs zu versterben.

Was spricht gegen eine Entfernung der Eierstöcke und Eileiter?

- » **Familienplanung** Bei einer erblichen Belastung für Eierstockkrebs ist die vorsorgliche operative Entfernung von Eierstöcken und Eileitern die einzige Form der Prävention: bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen als Option ab dem 35. Lebensjahr, als Empfehlung ab dem 40. Lebensjahr; bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen als Option ab dem 40. Lebensjahr, empfohlen ab dem 45. Lebensjahr. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt, an dem eine Frau erfährt, dass sie eine pathogene Variante in einem der beiden Gene trägt, verbleibt wenig Zeit für die Familienplanung. Ärztinnen und Ärzte sollten daher mit Betroffenen frühzeitig das Thema Familienplanung besprechen. Auch deshalb, weil wissenschaftliche Daten darauf hinweisen, dass Trägerinnen von pathogenen Varianten im *BRCA1*-Gen möglicherweise eine eingeschränkte ovarielle Reserve im Vergleich zu Frauen ohne

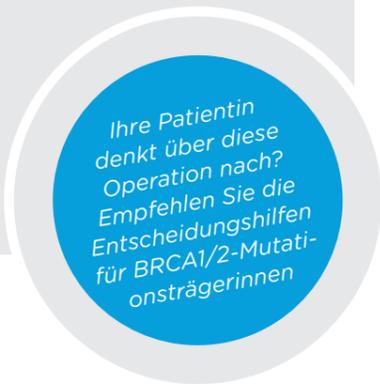
pathogene Variante aufweisen. Weiterhin haben die Trägerinnen pathogener Varianten in den *BRCA*-Genen ein deutlich verjüngtes Erkrankungsalter für Brustkrebs. Ein entsprechende Behandlung kann zusätzlich negative Auswirkungen auf Fruchtbarkeit und Familienplanung haben.

» **Operativer Eingriff** Die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter ist ein operativer Eingriff, der jedoch häufig minimal-invasiv vorgenommen werden kann (Schlüssellochchirurgie, Bauchspiegelung). Wie bei allen operativen Eingriffen ist es dennoch möglich, dass während oder nach der Operation Komplikationen auftreten.

» **Einsetzen der Menopause** Nach der Operation setzen bei den meisten Patientinnen abrupt die Wechseljahre mit möglichen Beschwerden wie beispielsweise Hitzewallungen und Schlafstörungen ein. Im Gegensatz zu Nicht-Erkrankten können Frauen, die bereits an Brustkrebs erkrankt sind oder waren, meist keine Hormonersatztherapie erhalten, da dadurch das Risiko eines Rezidivs ansteigt. Dies gilt vor allem bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs. Bei triple-negativem Brustkrebs kann im Einzelfall die Möglichkeit einer niedrig dosierten Hormonersatztherapie besprochen werden. Nicht-hormonelle Alternativmaßnahmen, wie z.B. regelmäßige körperliche Aktivität oder bestimmte Medikamente, können zur Linderung beitragen.

» Entscheidungshilfen und Onkologische Anschlussrehabilitation (AHB)

Vor der Entscheidung zur Operation ist zwingend ein ausführliches und nicht-direktives Arzt-Patientinnen-Gespräch erforderlich, in dem über die Vor- und Nachteile, Risiken und Nutzen der vorsorglichen Operation diskutiert werden sollte. Die individuelle Situation der Patientin muss dabei berücksichtigt werden. Um die Lebensqualität nach einer risikoreduzierenden Entfernung der Eierstöcke und Eileiter bzw. Mastektomie wiederherzustellen, haben Betroffene Anspruch auf eine AHB.



9. Psychosoziale Aspekte und Selbsthilfe

In welcher Belastungssituation kann sich die Patientin befinden?

Sich mit dem Thema der familiären Krebsbelastung auseinanderzusetzen, kann starke Emotionen hervorrufen. Die Patientinnen können durch die eigene Erkrankung und die Erkrankungen (oder den Tod) von Angehörigen emotional oftmals stark belastet sein. Eine mögliche erbliche Belastung und die Sorge, dass weitere Angehörige an Krebs erkranken könnten, kann zusätzlich belasten und zu Verunsicherung führen.

Psychosoziale Faktoren spielen im gesamten Prozess von der Entscheidung für ein Beratungsgespräch und eine genetische Untersuchung bis hin zu Überlegungen zu möglichen präventiven Maßnahmen eine große Rolle. Die Fragestellungen, Themenschwerpunkte und Entscheidungen sind dabei von Person zu Person unterschiedlich.

Stellt die genetische Untersuchung eine psychische Belastung dar?

Nicht jede Patientin mit Verdacht auf familiären Brust- und Eierstockkrebs entscheidet sich für eine genetische Untersuchung. Ob sie sich für oder gegen eine genetische Untersuchung entscheidet, hängt von der Persönlichkeit, den Erfahrungen und der emotionalen Belastungssituation ab. Letztere kann besonders in einer laufenden Therapie ausgeprägt sein. Außerdem können Patientinnen Druck empfinden, schnell in eine genetische Untersuchung einzuwilligen, da das Ergebnis den Therapieerfolg unter Umständen verbessern kann.

Den meisten Menschen mangelt es naturgemäß an einem umfänglichen Verständnis für Genetik. Dies führt häufig zu einem inadäquaten Risikoverständnis und Verunsicherung, die sich negativ auf die psychische Verfassung auswirken kann. Um dies zu vermeiden, ist es in Beratungs- und Aufklärungsgesprächen enorm wichtig, Informationen in klarer und einfacher Sprache zu übermitteln und Raum für Fragen zu schaffen.

Entscheidet sich Ihre Patientin für eine molekulargenetische Untersuchung, wird sie wenige Zeit später mit dem Ergebnis und den damit verbundenen Handlungsoptionen konfrontiert. Möglicherweise führen das Ergebnis und die Handlungsoptionen bei Ihrer Patientin zu Verunsicherung.

Konnte eine krankheitsassoziierte Mutation gefunden werden, sind Gefühle wie Angst, Überforderung oder Hilflosigkeit möglich. Ermutigend kann in der Situation sein, dass das Wissen um eine erbliche Genmutation unter Umständen zu neuen Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung führen kann, und es ggf. ermöglicht, weiteren Krebserkrankungen durch präventive Maßnahmen vorzubeugen. Für Patientinnen und ratsuchende Angehörige, bei denen die familiäre Mutation nicht nachgewiesen werden konnte, stellt dieser Befund in der Regel eine Entlastung dar.

Falls keine genetische Belastung identifiziert wurde, kann dies für Ihre Patientin und ggf. auch für Angehörige eine Entlastung sein. Aber auch nicht-informative Befunde oder Varianten unklarer Signifikanz (VUS) können emotional belasten. Einige Frauen sind beruhigt, dass in der Familie keine Mutation in einem Risikogen gefunden wurde – andere sind weiterhin verunsichert, weil die Frage nach der Ursache ihrer eigenen Krebserkrankung und der Krebserkrankungen in der Familie nicht geklärt werden konnte.

Vor welchen Herausforderungen stehen Betroffene bei der Entscheidungsfindung?

Patientinnen mit erhöhten Zweiterkrankungs- und/oder Rezidivrisiken (unabhängig von der Anlageträgerschaft) setzen sich nach ihrer Genbefundmitteilung damit auseinander, wie sie mit dieser neuen Information umgehen möchten. Abhängig von der individuellen Risikosituation der Patientin bestehen verschiedene Handlungsoptionen.

Dabei sind das „Nicht-Handeln“ oder das Vertagen der Entscheidung auf einen späteren Zeitpunkt legitime Entscheidungen, die für Ihre Patientin richtig sein können. Alternativ gibt es mit der Teilnahme am intensivierten Nachsorge- und Früherkennungsprogramm oder der Durchführung risikoreduzierender Operationen weitere Handlungsoptionen.

Insbesondere wenn risikoreduzierende Operationen als Option diskutiert werden, stellt sich die Frage, wie sich diese auf das Körpergefühl, die Wahrnehmung des eigenen Körpers und die sexuelle Empfindsamkeit der Betroffenen auswirken. Betroffene sollen dabei unterstützt werden, unabhängig von Meinungen aus dem sozialen Umfeld und betreuenden Ärzten eine eigenständige und informierte Entscheidung treffen zu können.

Steht die Entfernung der Eierstöcke und Eileiter im Raum, muss sich die Patientin mit ihrem Kinderwunsch auseinandersetzen. Frauen können dann eine Art „Zeitdruck“ empfinden, Kinder zu bekommen – eine belastende Situation mit starken Auswirkungen auf das Beziehungsleben und die Lebensentscheidungen einer Frau, der mit Empathie begegnet werden sollte. Zusätzlich spielt bei der Entscheidung für oder gegen eine solche Operation oft die Sorge vor den hormonellen Folgen eine Rolle. Hier sollten die medizinischen Fakten verständlich und nicht-direktiv sowie alle Vor- und Nachteile besprochen werden.

» Herausforderung Familie – der Umgang mit Familienmitgliedern

Liegt bei einer Person eine pathogene Variante in einem Risikogen vor, ist es möglich, dass auch blutsverwandte Familienangehörige diese Veränderung tragen - bei Kindern und Geschwistern liegt diese Wahrscheinlichkeit wegen des autosomal-dominanten Erbgangs bei 50 Prozent. Haben diese die Mutation geerbt, sind auch sie von entsprechenden Erkrankungsrisiken betroffen. Wurde die Mutation nicht geerbt, können sie bei den meisten genetischen Veränderungen für die erhöhten Erkrankungsrisiken entlastet werden.

Wurde eine Mutation in einem Risikogen nachgewiesen, steht Ihre Patientin vor der Herausforderung, ob, und wenn ja, wie sie ihren Familienmitgliedern diese Information vermitteln möchte.

Eine besondere Herausforderung ist häufig, dass die Angehörigen Ihrer Patientin – genauso wie Ihre Patientin selbst – das Recht auf Nichtwissen im Sinne des Gendiagnostikgesetzes haben.

Die Reaktionen der Familienmitglieder auf den Nachweis einer pathogenen Variante eines Risikogens können sehr unterschiedlich sein. Angehörige können überfordert, verärgert, desinteressiert, vorwurfsvoll oder unsicher reagieren, denn auch sie müssen sich nun damit auseinandersetzen, ob eine genetische Untersuchung für sie in Frage kommt. Ebenso kann Ablehnung eine Reaktion von Familienmitgliedern sein. Andererseits können Verwandte auch Druck ausüben auf Patientinnen und Patienten, eine genetische Untersuchung durchführen zu lassen.

Wie kann ich als Ärztin oder Arzt unterstützen?

Patientinnen und Patienten sollen ermutigt werden, sich umfassend und wissenschaftlich fundiert zum Thema zu informieren, die Informationen für sich einzuordnen und zu bewerten. Sie sollen dabei unterstützt werden, ihre eigenen Entscheidungen zu treffen. Aufgrund der umfangreichen und komplexen Informationen ist es daher wichtig, dass die Informationen im Patientengespräch in klarer und verständlicher Sprache und auf nicht-direktive Art und Weise erklärt werden.

Dem Informationsbedarf der Patientin und häufig emotionaler Belastung sollte mit Offenheit, klaren Informationen und Empathie begegnet werden. Betroffene befinden sich in einer außergewöhnlichen Situation, bei der die eigene Krebsdiagnose, Familie, Psyche und komplexe medizinische Informationen miteinander verwoben sind. Zusätzlich zu den Entscheidungen, die für das eigene Leben getroffen werden müssen, ist es für viele Betroffene eine Herausforderung, ihre Angehörigen über die familiäre Belastung und deren Konsequenzen zu informieren. Viele Patientinnen wünschen sich auch hier ärztlichen Rat und Unterstützung.

Zu Beginn der Therapie und bei Bedarf sollen die Patientinnen auf die Möglichkeit der psychoonkologischen Unterstützung hingewiesen werden.

An wen können sich Patientinnen und ihre Angehörigen für zusätzliche Unterstützung wenden?

Es gibt eine Vielzahl an Anlaufstellen, die Patientinnen und deren Angehörige zur Unterstützung aufsuchen können. Besonders ist hier das BRCA-Netzwerk e.V. zu nennen. Weitere Anlaufstellen für Ihre Patientin oder Ihren Patienten können der Krebsinformationsdienst, die onkologischen Sprechstunden niedergelassener Ärztinnen und Ärzte, das Brustzentrum vor Ort oder eines der 23 universitären Zentren Familiärer Brust- und Eierstockkrebs sein.

Der Kontakt zum BRCA-Netzwerk e.V. ist eine wichtige Ressource. BRCA steht hier synonym für **Betroffene Reden – Chancen Aktiv Nutzen**. Der Austausch mit erfahrenen Patientenvertreter:innen und anderen Betroffenen steht im Mittelpunkt. Gesprächskreise (auch online), Informationsmaterialien und vieles mehr stehen Betroffenen mit familiärer Krebsbelastung offen - für Frauen und Männer, unabhängig von einer nachgewiesenen Mutation und auch bei nicht informativem Testergebnis.



» BRCA-Netzwerk e.V. – Hilfe bei familiären Krebserkrankungen

Das BRCA-Netzwerk unterstützt als bundesweite Selbsthilfeorganisation sowohl nicht erkrankte als auch bereits erkrankte Menschen, und ist Ansprechpartner für Betroffene, Ratsuchende und Familien mit, aber auch ohne Mutationsnachweis. Durch das Wissen um eine erblich bedingt erhöhte Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken, entstehen bei den betroffenen Personen besondere Fragen, zum Beispiel:

- › Soll ich einem Gentest zustimmen?
- › Wie kann ich eine Krebserkrankung früher erkennen oder verhindern?
- › Wo kann ich Unterstützung erhalten?
- › Was sage ich meinen Angehörigen?
- › Welche rechtlichen Besonderheiten bestehen?

Um sich über diese und weitere Themen mit Gleichgesinnten austauschen zu können, hat das BRCA-Netzwerk lokale und damit wohnortnahe Gesprächskreise ins Leben gerufen. Außerdem wurde mit dem „Netzwerk im Netz“ ein ortsunabhängiges und flexibles Online-Angebot zu einem virtuellen Austausch im geschützten Rahmen geschaffen.

Das BRCA-Netzwerk möchte zudem:

- › Familien und Fachexpert:innen für die Besonderheiten des erblichen Krebses sensibilisieren
- › motivieren, das persönliche Krebsrisiko und ebenso das der Angehörigen zu klären, auch um Ängste zu mildern und
- › besonders auf die Chance der Entlastung hinweisen, wenn sich ein familiäres Krebsrisiko nicht bestätigt

Die regionalen Gesprächskreise, Ansprechpartner:innen direkt vor Ort, Termine für Online-Gesprächskreise sowie weitere Informationen finden Interessierte im Internet unter www.brca-netzwerk.de

10. Hilfreiche Links und weiterführende Informationen für Fachpersonal

Wo finde ich weiterführende Informationen?

» Online-Fortbildung

Das Curriculum zum Thema Familiärer Brust- und Eierstockkrebs wurde vom Deutschen Konsortium Familiärer Brustkrebs und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. entwickelt. In 15 fachübergreifenden Online-Vorträgen werden Grundlagen und Kompetenzen zu Genetik, den gesetzlichen Bestimmungen des GenDG sowie zu den besonderen Anforderungen an die Kommunikation mit Risikopersonen vermittelt.

Die Online-Fortbildung wird durch eine Wissensabfrage abgerundet. Die Fortbildung wird mit 14 CME-Punkten von der Ärztekammer Westfalen-Lippe anerkannt.

Sie können sich kostenlos anmelden unter:

www.akademie-wl.de

» Checkliste Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Die Checkliste zur Prüfung einer familiären Belastung finden Sie auf der Internetseite des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs sowie der Deutschen Krebsgesellschaft: www.krebsgesellschaft.de

» Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums

Die jeweils aktuelle Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs finden Sie auf der Seite des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs: www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de

» krebsinformationsdienst.med

Das Fachkreise-Portal des Krebsinformationsdienstes unterstützt alle, die an der Versorgung von Krebspatienten beteiligt sind. Sie können telefonisch montags bis freitags von 8:00 bis 20:00 Uhr unter 0800 - 430 40 50 Kontakt aufnehmen, oder eine E-Mail senden an kid.med@dkfz.de. Weitere Informationen zu Newslettern und Ressourcen finden Sie unter: www.krebsinformationsdienst.de

» Leitlinien

Die aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma (AGO Mamma) zu Brustkrebsrisiko und Prävention finden Sie unter: www.ago-online.de

Die aktuellen S3-Leitlinien für Brustkrebs, Eierstockkrebs sowie Pankreas- und Prostatakarzinom finden Sie auf der Internet-Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): www.awmf.org

Welche Informationsmaterialien kann ich meinen Patientinnen und Patienten empfehlen?

Viele Betroffene möchten sich über das Thema familiäre Krebserkrankungen ausführlich informieren. Es gibt daher mittlerweile eine Fülle an Informationsmaterialien und Entscheidungshilfen für Patientinnen und Patienten, unter anderem auch in Leichter Sprache.

Informationsmaterialien des Krebsinformationsdienstes des Deutschen Krebsforschungszentrums

Der Krebsinformationsdienst stellt Betroffenen und Interessierten aktuelles Wissen, Hilfe und individuelle Beratung zur Verfügung.

- » Ist mein Krebs erblich? Was tun bei einem Verdacht auf eine familiäre Belastung für Brust- und Eierstockkrebs
- » Erblicher Brust- und Eierstockkrebs: Bin ich betroffen? Eine Broschüre für Menschen mit dem Verdacht auf eine erbliche Belastung für Krebs in der Familie, die selbst noch nicht an Krebs erkrankt sind
- » Brustkrebs und Eierstockkrebs in der Familie: Was kann ich tun? Eine Broschüre in Leichter Sprache.

Die Broschüren können kostenlos auf der Website des Krebsinformationsdienstes als PDF heruntergeladen und bestellt werden:
www.krebsinformationsdienst.de

Auf der Internetseite finden Sie auch weitere Informationen zum Thema Risikofaktoren und Vererbung von Krebs.

Ratsuchende können sich auch per Telefon oder E-Mail an den Krebsinformationsdienst wenden:
 Telefon: 0800 420 30 40 (täglich 08:00 – 20:00)
 E-Mail: krebsinformationsdienst@dkfz.de

Entscheidungshilfen für Betroffene

Das Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie und das Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln haben Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen entwickelt. Sie fassen den aktuellen Wissensstand zu primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen zusammen und sollen Betroffene beim Prozess der Entscheidungsfindung unterstützen.

- » **Für an Brustkrebs erkrankte Patientinnen mit pathogener *BRCA1/2*-Variante**
 Brustkrebs – und ein positiver Genbefund. Was kann ich jetzt für mich tun? Eine Entscheidungshilfe für die persönliche Präventionsplanung für *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen, die an Brustkrebs erkrankt sind.
- » **Für gesunde Ratsuchende mit pathogener *BRCA1/2*-Variante**
 Wie geht es weiter nach dem Genbefund? Eine Entscheidungshilfe für Frauen mit einer Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2*, die nicht an Krebs erkrankt sind.

Die blauen Ratgeber der Deutschen Krebshilfe

- » Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
- » Ihr Krebsrisiko. Sind Sie gefährdet?
- » Brustkrebs
- » Eierstockkrebs
- » und viele mehr

Die Ratgeber sowie weitere Informationsmaterialien können kostenlos unter der Telefonnummer 0228 72990-0 bei der Deutschen Krebshilfe bestellt werden, oder auf der Webseite heruntergeladen werden. Ratsuchende können sich außerdem an das Infonetz Krebs wenden.
 Telefon: 0800 80 70 88 77 (kostenlos)

Selbsthilfeorganisationen

Vielen Menschen hilft der Erfahrungsaustausch mit anderen Betroffenen. Informieren Sie Ihre Patientinnen und Patienten daher über die Möglichkeit, mit Selbsthilfegruppen und Patientenorganisationen in Kontakt zu treten. Eine Auswahl finden Sie hier:

- » BRCA-Netzwerk e.V. – Hilfe bei Familiären Krebserkrankungen
www.brca-netzwerk.de
- » Semi-Colon – Ihr Ansprechpartner für erblichen Darmkrebs
www.semi-colon.de
- » Li-Fraumeni Syndrome Association Deutschland e.V. – LFSA
www.lfsa-deutschland.de
- » Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V.
www.brustkrebs-beim-mann.de
- » AMSOB - Ablatio mammae - Selbstbewusst ohne Brust e.V.
www.amsob.de
- » Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs
www.junge-erwachsene-mit-krebs.de

Impressum

© Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs,
Universitätsklinikum Köln und Krebsinformationsdienst,
Deutsches Krebsforschungszentrum; 2024.

Herausgeber

Universitätsklinikum Köln (AÖR)

Timo Mügge
Stabsabteilung Unternehmenskommunikation
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Krebsinformationsdienst (KID)

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg

Redaktion

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln (AÖR)

Anja Tüchler, M. Sc.,
Heidi May, M. Sc.,
Prof. Dr. Kerstin Rhiem,
Dr. Lydia Bartsch,
Prof. Dr. Rita Schmutzler

Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums

Dr. Kristin Leyerer,
Dr. Susanne Weg-Remers
Dr. Frauke Focke
Dr. Eva Krieghoff-Henning
Julia Geulen



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

BRCA-Netzwerk e.V. – Hilfe bei familiären Krebserkrankungen

Anne Müller
Rosemarie Hoffmann
Ursel Wirz
Andrea Hahne

Förderinstitution

iPAAC wurde aus dem 3. Gesundheitsprogramm der
Europäischen Union (2014–2020)
Förderkennzeichen: 801520 — iPAAC
und dem
Bundesministerium für Gesundheit (BMG) finanziert.
Förderkennzeichen: ZMVI1-2519FSB015

Verantwortlich

Univ.-Prof. Dr. med. Rita Schmutzler

Universitätsklinikum Köln (AÖR)
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Centrum für Integrierte Onkologie (CIO)
der Uniklinik Köln (AÖR)
Kerpener Str. 62, D-50937 Köln, Germany

Dr. med. Susanne Weg-Remers

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Krebsinformationsdienst (KID)
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg

Erscheinungsort

Köln, Deutschland.

Layout und Gestaltung

Uniklinik Köln
MedizinFotoKöln

Fotos/Illustrationen

Bildquelle Seite 2, links: Christian Wittke/MedizinFotoKöln
Bildquelle Seite 2, rechts: Carina C. Kircher

Druck

Druckerei der Uniklinik Köln

Ihre Meinung ist uns wichtig!

Sie haben Lob, Kritik, oder einen Wunsch?
Wir freuen uns über Ihre Rückmeldung zu dieser Informationsbroschüre.

Scannen Sie den QR-Code mit Ihrem Smartphone, um uns Ihr
Feedback in einer kurzen Umfrage zu geben:



Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit



iPAAC
INNOVATIVE PARTNERSHIP
FOR ACTION AGAINST CANCER