



**Brustkrebs
Deutschland e.V.**
Prognose Leben

Erblicher Brustkrebs



Liebe PatientInnen, liebe Rat- suchende, liebe Mitglieder von Brustkrebs Deutschland e.V.,



ich freue mich, Ihnen mit dieser Broschüre einen Einblick zum aktuellen Stand von Forschung und Wissenschaft sowie aus dem klinischen Versorgungs-Bereich zur Erblichkeit von Brustkrebs geben zu können. Mein besonderer Dank gilt Frau Renate Haidinger und Brustkrebs Deutschland e.V., die diesen gemeinschaftlichen Wissenstransfer an Sie ermöglichen.

Es hat sich viel getan: Seit dem Wissen um die ersten Genveränderungen, die für eine Brustkrebs-Erkrankung verantwortlich gemacht werden konnten, wurde ein strukturiertes Früherkennungs-Programm für Hochrisikosituationen in Deutschland etabliert. Prophylaktische Maßnahmen können Erkrankungsrisiken minimieren. Für bereits Erkrankte werden neue Therapiemöglichkeiten entwickelt. Immer innovativere Untersuchungsmöglichkeiten im Bereich der Gendiagnostik bringen neue Genveränderungen ans Licht, die in wissenschaftlichen Studien untersucht und neue Erkenntnisse für Prävention und Behandlungswege aufzeigen werden.

Nach dem „Nicht-Schaden“-Prinzip ist es unsere Aufgabe als Ärzte, die notwendigen Untersuchungen und Therapien bei gesichertem Risiko einzuleiten, aber auch ohne Vorliegen eines besonderen Risikos vor Überdiagnostik und -therapien zu schützen. Damit stellt ein ärztliches, persönliches Gespräch die Grundlage für eine umfassende Versorgung dar, das ich Ihnen an spezialisierten Anlaufstellen empfehle.

Mit herzlichen Grüßen,

Ihre Nina Ditsch

„Durch meine langjährige Erfahrung in der Beratung erblich belasteter Familien mit Brustkrebs liegt mir die zukünftige optimierte Versorgung von Betroffenen und Ratsuchenden besonders am Herzen. Sie kann nur durch eine flächendeckende Integration präziser präventiver Maßnahmen, basierend auf dem Wissen hoch spezialisierter Experten und dem von Betroffenen und Ärzten gemeinsam entwickelten Aufbau von optimierten Versorgungsstrukturen gelingen.“

Prof. Dr. med. Nina Ditsch,

Brustzentrumsleitung und geschäftsführende Oberärztin der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Augsburg, 2. Vorsitzende brustkrebs-muenchen e.V. und Mitglied des wissenschaftlichen Beirates von Brustkrebs Deutschland e.V.

„Gene verschlüsseln keine Geheimnisse, sondern offenbaren sie.“

© Prof. Dr. Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger (*1939), deutscher Chemiker, Mitglied der Enquête-Kommission für Gentechnik des Deutschen Bundestages, wurde für sein Engagement mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet.



Definition

Brustkrebs zählt zu den häufigsten Krebsarten in Deutschland. Ungefähr 11 % aller Frauen in Deutschland erkranken bis zum 80. Lebensjahr daran (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html). Brustkrebs tritt in den meisten Fällen sporadisch auf, kann aber auch erblich bedingt sein – in bis zu 15 % handelt es sich um eine erblich familiäre Erkrankung im engeren Sinne. Viele an Brustkrebs erkrankte Frauen haben mindestens eine Angehörige mit Brustkrebs. Je höher die Anzahl der Verwandten mit Brust- und/oder Eierstockkrebs und je niedriger das Erkrankungsalter ist, desto wahrscheinlicher ist eine Genveränderung die Ursache. Auch Krebserkrankungen bei Männern in der Familie (z.B. Prostatakarzinom, Pankreaskarzinom) können Hinweise für erblich bedingte Brustkrebserkrankungen sein.

Aufgrund der Fortentwicklung in Gentechnologie und Wissenschaft ist es heute möglich, Veränderungen in verschiedenen Genen (Mutationen) mit höherer oder geringerer Durchsetzungskraft für die Entwicklung einer Brustkrebserkrankung nachzuweisen.

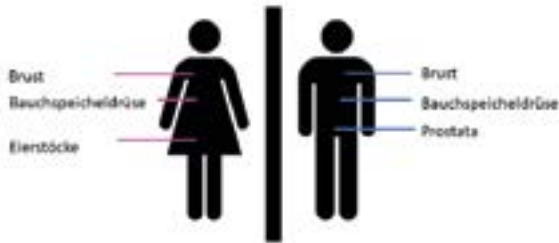
Die bekanntesten Gene sind BRCA1 und BRCA2 (BRCA für „breast cancer“), die als Tumorsuppressor(-unterdrücker)gene an der Reparatur der erblichen Substanz des Menschen (DNA) beteiligt sind. Sind diese pathogen (krankheitsverursachend) mutiert, findet kein Reparaturmechanismus mehr statt, der ein Tumorwachstum unterdrücken würde. Der Nachweis einer BRCA1-Mutation in einer Familie mit mehreren Erkrankungen an Brust- und/oder Eierstockkrebs geht mit einem



Lebenszeitrisiko von bis zu 65 % für einen Brustkrebs und einem Lebenszeitrisiko von bis zu 55 % für einen Eierstockkrebs einher. Für das BRCA2-Gen liegen die Zahlen etwas niedriger. BRCA1-Veränderungen treten häufig mit bestimmten Tumormerkmalen auf wie z.B. triple-negativer Typ (Hormonrezeptoren und Her-2 nicht vorhanden), schlechtem Differenzierungsgrad (d.h. das Ausmaß, in dem es von den normalen Geweben abweicht) und medullären (bestimmter pathologischer Typ) im Vergleich zu BRCA2 und nicht-erblichen Formen. Sowohl bei BRCA1 als auch BRCA2 kann es häufiger zu Krebserkrankungen der Brust-Gegenseite kommen.

Neben diesen beiden, seit 1994 und 1995 bekannten Genen, sind in jüngster Zeit einige weitere Genveränderungen in anderen Genen gefunden worden, welche das Risiko für eine Brustkrebserkrankung unterschiedlich beeinflussen, z.B. ATM, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53.

Erstmals konnte in einer aktuellen Studie für PALB2 ein annähernd gleiches Lebenszeitrisiko



Mögliche Tumorlokalisationen bei genetischer Veränderung in BRCA1 und BRCA2

BRCA1 Mutation 55 - 65 % BRCA2 Mutation 45 % Keine Mutation 12 %



Brustkrebsrisiko für Frauen mit und ohne genetischer Veränderung

für eine Brustkrebserkrankung wie bei Vorliegen einer BRCA2-Genveränderung gezeigt werden. Für ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C und RAD51 D gilt bisher ein moderates, also deutlich darunter liegendes Erkrankungsrisiko.

Zudem gibt es weitere Veränderungen, die als Niedrigrisikovarianten eingestuft werden, in Kombination mit Hochrisiko-Genveränderungen aber gesteigerte Effekte bewirken können. Dabei werden in der klinischen Versorgung insbesondere diejenigen Gene untersucht und deren Ergebnisse kommuniziert, für die eine sichere Aussagekraft hinsichtlich Risiko und ein klinischer Nutzen der daraus resultierenden Maßnahmen vorliegt.

In diesem Zusammenhang gelang inzwischen der Nachweis einer Senkung der Sterberate durch prophylaktische Operationen der Brust (beidseitige Brustdrüsenentfernung), allerdings bisher nur bei einer BRCA1-Mutation.

Bei besonders hohem Risiko für die Entwicklung eines Eierstockkrebses (mit meist spätem Erkennen der Erkrankung aufgrund schlechter Untersuchungsmöglichkeiten und damit häufig eingeschränkter Prognose) konnte im Fall einer pathogenen (krankheitsverursachenden) Mutation in BRCA1 und BRCA2 ein eindeutiger Nutzen prophylaktischer Maßnahmen hinsichtlich der Gesamtmortalität und Eierstockkrebsinzidenz/-mortalität nachgewiesen werden. Dies rechtfertigt die nationale und internationale Empfehlung für eine prophylaktische Eierstock-/Eileiterentfernung. Für krankheitsverursachende Veränderungen in anderen Genen konnten diese eindeutigen Zahlen größtenteils noch nicht belegt werden, so dass hier hinsichtlich einer konkreten Empfehlung (noch) Zurückhaltung geboten ist. Die Empfehlung zu den speziellen Früherkennungsmaßnahmen richtet sich nach der nachgewiesenen Genveränderung oder auch nach den aus den familiären Erkrankungen berechneten individuellen Risiken.

Wer kann sich genetisch/ klinisch beraten lassen?



Entsprechend der deutschen Leitlinien für Brustkrebs sollen Ratsuchende und Betroffene mit familiärer Hochrisiko- und Risikosituation und deren Verwandte an spezialisierten Zentren genetisch und klinisch beraten werden. Die Beratung und Betreuung basiert auf der Basis des klinisch-genetischen Beratungsgesprächs, der Durchführung des genetischen Tests, der Analyse der Testergebnisse und der klinischen Weiterbetreuung. Die Analyse der Testergebnisse kann zu Konsequenzen in der Früherkennung, der Therapie bzw. in der Prophylaxe führen.

Das klinisch-genetische Beratungsgespräch umfasst die Erhebung der persönlichen und familiären Risiken, Informationen über den Vererbungsmodus und die Wahrscheinlichkeit einer Genveränderung, sowie eine Aufklärung zu speziellen intensivierten Früherkennungsmaßnahmen und Präventionsmöglichkeiten.

Liegt eine der folgenden Konstellationen vor, die auf ein erhöhtes Risiko für einen Brust- bzw. Eierstockkrebs hinweisen, wird neben der Beratung die genetische Diagnostik angeboten:

Familien mit (je aus einer Familienseite) mindestens:

- drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabhängig vom Alter
- zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Geburtstag) erkrankt ist
- einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. Geburtstag
- einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Geburtstag
- einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mindestens einem / einer weiteren Erkrankten an Brust- oder Eierstockkrebs

Bei Frauen, die bereits an Brustkrebs erkrankt sind:

- eigene Erkrankung mit triple-negativen Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahre
- eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom
- bei therapeutischer Relevanz (z.B. PARPi)

Prävention

Die Kostenübernahme für einen genetischen Test ist bei Erfüllung dieser vorliegenden Kriterien in Abhängigkeit der jeweiligen Kostenträger gewährleistet.

Bei der Mitteilung des Testergebnisses werden die Konsequenzen (weitere diagnostische bzw. Therapiemaßnahmen) für die jeweilige Erkrankte oder auch nicht erkrankte Personen mit entsprechender Risikokonstellation (Früherkennung, prophylaktische Maßnahmen) festgelegt. Im Fall des eindeutigen Nachweises einer Genveränderung einer erkrankten Person kann für alle weiteren direkten Verwandten ein prädiktiver Test mit Untersuchung auf diese bereits bekannte Mutation angeboten werden. Wird hier eine in der Familie nachgewiesene Genveränderung bei einer verwandten Person nicht gefunden, besteht für diese Person lediglich das Risiko der Allgemeinbevölkerung, an Brust- bzw. Eierstockkrebs zu erkranken.

Im Fall eines nach Stammbaum ermittelten deutlich erhöhten Risikos bei gleichzeitig aber negativem Testergebnis (ohne Auffinden einer Genveränderung) wird das Blut für zukünftige Untersuchungen asserviert und alle weiteren Maßnahmen nach dem bisher bekannten Risikoprofil eingeleitet.



Die Prävention beinhaltet Maßnahmen zur Abwendung von unerwünschten Ereignissen oder Zuständen, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eintreffen könnten, falls keine Maßnahmen ergriffen werden. Für die vorwiegend in der Therapie des Mammakarzinoms bewährten (anti)-hormonellen Therapeutika, gibt es inzwischen zahlreiche Untersuchungen zum Einsatz bei der gesunden Frau mit familiärer Hochrisikosituation. Dabei zeigten sich sowohl bei Daten zu Tamoxifen als auch bei den Aromatasehemmern (bei der Behandlung von hormonempfindlichem Brustkrebs erfolgreich eingesetzt) gute Ergebnisse in der Prävention. Eine bevorzugte Risikoreduktion ergibt sich vor allem für Hormonrezeptor-positive Krebserkrankungen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils bestand aber eine eher schlechte Akzeptanz.

Wegen des sehr effektiven Einsatzes prophylaktischer Maßnahmen wird daher in Deutschland bisher eher zurückhaltend mit der Anwendung präventiv eingesetzter Medikamente umgegangen.

Therapeutische Konzepte

Erste Studien weisen darauf hin, dass ein gesundheitsfördernder Lebensstil mit einer fettreduzierten Ernährung in Kombination mit Ausdauersport und viel Bewegung auch einen Nutzen für Frauen mit familiärer Hochrisikosituation bringen kann.



Ist eine Brustkrebserkrankung bereits einseitig eingetreten, besteht aufgrund eines im Vergleich zu nicht erblicher Form kaum erhöhten Risikos für eine in dieser Brust wiederkehrende Erkrankung die Möglichkeit der Brusterhaltenden Operation. Bei klarer Mutation in BRCA1 und 2 sollte aber bei deutlich erhöhtem Brustkrebs-Risiko der Gegenseite die Besprechung der Risiken und des zu planenden operativen Vorgehens integriert sein.

Die Systemtherapie im Sinne einer Chemotherapie richtet sich prinzipiell nach den gleichen Kriterien wie bei nicht-erblichen, sporadisch auftretenden Formen. Bei triple-negativem Brustkrebs wird eine Platin-haltige Chemotherapie empfohlen.

Die wichtigste und bisher am besten untersuchte Strategie für die Therapie mutations-assoziiierter Karzinome ist der Einsatz von Poly-(ADP-ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren. Die Wirkungsweise von PARP-Inhibitoren besteht in der Blockierung der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen. Folgend kommt es



zu Doppelstrangbrüchen, welche nicht mehr repariert werden können.

Die wichtigsten Vertreter der PARP-Inhibitoren beim Mammakarzinom, für die in der Metastasierung bereits eine Wirksamkeit bestätigt wurde und für die eine Zulassung besteht, sind Talazoparib (EMBRACA-Studie), Veliparib (BROCADE3-Studie) und Olaparib. Ergebnisse für den Einsatz bei weiteren Genveränderungen, z.B. PALB2 zeigen gute Effektivität. Auch weitere PARP-Inhibitoren wie Velaparib zeigen gute Ansprechraten. Aufgrund der positiven Ergebnisse und des überwiegend günstigen Nebenwirkungsprofils stellen PARP-Inhibitoren eine der derzeit wirksamsten Therapieformen bei Brustkrebs und vorliegender bestimmter Mutation dar. Die Wirksamkeit wurde darüber hinaus auch bei Eierstockkrebs bestätigt.

Ganz aktuell wurde im Jahr 2021 die OlympiA-Studie in der frühen Erkrankungssituation veröffentlicht, die ebenfalls zu hervorragenden Ergebnissen kommt. Bei BRCA1/2 Mutation wurde nach neoadjuvanter Chemotherapie und Vorliegen eines Her-2/neu-negativen Tumors

mit verbliebenem Resttumor oder nach adjuvanter Chemotherapie bei Tumoren ab einer bestimmten Größe oder befallenen Lymphknoten in der Achselhöhle ein deutlicher Vorteil für das krankheitsfreie und Gesamt-Überleben für den PARP-Inhibitor im Vergleich zu einem Placebo gesehen. Studien zum Einsatz in der Neoadjuvanz sind derzeit offen zur Teilnahme.

Weitere therapeutische Ansätze z.B. mit Denosumab, einem Antikörper, der an den RANK Linganden (einem Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktoren mit Beteiligung am Knochenabbau) bindet, werden derzeit in internationalen Studien auf ihre Wirksamkeit untersucht.

Psychoonkologische Betreuung



große Bedeutung zu. Das BRCA-Netzwerk bietet neben Informationen und persönlichem Austausch auch die Möglichkeit der Unterstützung bei Krankenkassenfragen.

Eine familiäre Häufung von malignen Erkrankungen bedeutet immer eine starke psychische Belastung für alle Familienmitglieder.

Im Rahmen des interdisziplinären Beratungs- und Betreuungskonzeptes wird daher Betroffenen und Ratsuchenden aus Hochrisikofamilien gleichermaßen eine psychologische Betreuung durch Experten für familiäre Krebserkrankungen angeboten.

Ein psychodiagnostisches „Screening“ mittels eines standardisierten Fragebogens dient der Erkennung hoher „Belastungsscores“ bereits vor der Beratung und kann Hinweise auf den Bedarf einer psychologischen Unterstützung durch speziell geschulte Fachkräfte geben. In der Mehrzahl der Fälle ist eine Abnahme der Ängste nach einer genetischen Beratung zu beobachten.

Neben der Unterstützung der professionellen Psychologie kommt der Möglichkeit des persönlichen Austauschs mit Selbst-Betroffenen



Zusammenfassung

Für die Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs können genetische Ursachen in bis zu 15 % der Fälle verantwortlich gemacht werden. Die bekanntesten Gene sind die Hochrisikogene BRCA1 und BRCA2. Neben den bekannten und gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Risiken von bis zu 65 % für einen Brust- und bis zu 55 % für einen Eierstockkrebs im Fall von BRCA1-Veränderungen, bestehen für Mutationen in neuen Hoch- oder Risikogenen deutlich unterschiedliche Risiken oder Assoziationen mit anderen Karzinomerkrankungen. Um diese zu ermitteln, wird in regelmäßigen Abständen durch das Deutsche Konsortium für erblichen Brust- und Eierstockkrebs anhand der aktuellsten internationalen Literatur eine Bewertung und Empfehlung zu den klinischen Konsequenzen zu klaren Veränderungen in anderen Genen erarbeitet. Diese beinhalten Risiko-adaptierte präventive Maßnahmen und ermöglichen damit den Verzicht auf eine Überdiagnostik und -therapie. Um diesen Ansätzen gerecht zu werden, wurde von der Deutschen Krebsgesellschaft ein Zertifizierungsverfahren eingeführt für Zentren, die sich an der Versorgung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs beteiligen.

Falls Sie Interesse an einer persönlichen Beratung haben, stehen Ihnen Experten auf folgenden Foren zur Verfügung. Die Adressen und Literatur finden Sie u.a. über folgende Links:

- <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
- <https://www.brca-netzwerk.de/>
- <https://www.krebsgesellschaft.de/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs.html>
- <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>

Kostenlose Angebote von Brustkrebs Deutschland e.V.

Herzstücke:

- Beratungsmöglichkeiten und Austausch in Krankenhäusern an verschiedenen Standorten
- Flyer und Broschüren (Online-Bestellformular)
- Fortbildungsveranstaltungen
- Unterstützung unabhängiger Forschung
- Vorträge und Workshops
- Wohlfühlpäckchen



Wir im Web:

Neueste Informationen rund um das Thema Brustkrebs:

brustkrebsdeutschland.de

- Früherkennung & Prävention
- erblicher Brustkrebs
- früher Brustkrebs
- metastasierte Situation
- praktische Tipps



Info-TV:

Video-Interviews zu Brustkrebs- und Kongressneuigkeiten zu neuen Behandlungsmöglichkeiten etc. mit namhaften Spezialisten unseres ehrenamtlichen ärztlichen Beirats.

Gerne können Sie unseren YouTube-Kanal abonnieren:

 **YouTube** Brustkrebs Deutschland e.V.



Der direkte Draht:

Kostenloses Brustkrebstelefon:

0800 0 117 112

Zusätzlich bieten wir unter dieser Nummer immer montags von 17.30 bis 19.00 Uhr eine kostenlose ärztliche Telefonsprechstunde an.



Impressum:

Copyrights: Titelbild: BAIVECTOR/Shutterstock.com; S. 5: Roman Samborskyi/Shutterstock.com; S. 7: Photographee.eu/Shutterstock.com; S. 10: Monkey Business Images/Shutterstock.com; S. 13: goodluz/Shutterstock.com; S. 15: S_L/Shutterstock.com; S. 16: Rasi Bhadramani/istock.com; S. 18: wavebreakmedia/Shutterstock.com; S. 20: Dmytro Zinkevych/Shutterstock.com.

Alle Rechte an diesem Text liegen beim Verein Brustkrebs Deutschland e.V. Jede weitere Veröffentlichung und Vervielfältigung, ob in Printform oder online, muss mit dem Verein vorab abgesprochen werden. Stand: 08/2022

Kontakt

Brustkrebs Deutschland e.V.
Lise-Meitner-Str. 7
85662 Hohenbrunn (bei München)
Tel.: 089-41 61 98 00 | Fax: 089-41 61 98 01
E-Mail: online@brustkrebsdeutschland.de

brustkrebsdeutschland.de
YouTube: Brustkrebs Deutschland e.V.
Facebook: BrustkrebsD
Instagram: [prognoseleben](https://www.instagram.com/prognoseleben)
LinkedIn: Brustkrebs Deutschland e.V.

Jede Spende hilft!

Unser Spendenkonto:
Stadtsparkasse München
IBAN: DE61 7015 0000 1001 1958 23
BIC: SSKMDEMXXX

