



## Information für Ratsuchende und Angehörige

### über genetische Untersuchungen gemäß Gendiagnostikgesetz im Hinblick auf eine erbliche Veranlagung für Brust-/Eierstockkrebs sowie in die Aufbewahrung und Verwendung von Daten, Bio- und Bildmaterial zu Forschungszwecken

Im Rahmen des  
Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

#### **1. Molekulargenetische Analyse der Brust- und Eierstockkrebsgene**

Es sind bereits verschiedene Gene (Erbanlagen) bekannt, in denen Mutationen (Veränderungen) auftreten können, die für die Entstehung von Brust- und/oder Eierstockkrebs verantwortlich sind. Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* sind die häufigste Ursache des erblichen Brust-/Eierstockkrebses. Seltener sind Gene wie *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *CDH1*, *NBN*, *PALB2*, *ATM*, *PTEN*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* und *PSM2* betroffen. In Familien mit der familiären Form des Brust- und/ oder Eierstockkrebses können solche Gen-Mutationen von einer Generation an die nächste vererbt werden. Da die Betroffenen neben der veränderten Erbanlage auch eine normale Erbanlage vom anderen Elternteil tragen, geben sie nach dem Zufallsprinzip entweder die veränderte oder die normale Erbanlage an ihre Kinder weiter. Somit hat jedes Kind unabhängig vom Geschlecht ein Risiko von 50%, die veränderte Anlage zu erben.

#### **2. Klinische Empfehlungen bei krankheitsverursachenden Genveränderungen**

Sollte bei Ihnen eine **Veränderung in einem der Brustkrebsgene *BRCA1* / *BRCA2*** vorliegen, so besteht in Abhängigkeit vom betroffenen Gen und Ihrem derzeitigen Lebensalter ein deutlich erhöhtes Risiko an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. In diesem Fall würden wir Ihnen Risikoadaptierte Präventionsmaßnahmen, (z.B. intensivierete Brustkrebs- Früherkennungsuntersuchungen und/oder prophylaktische Operationen) anbieten. Nach einer einseitigen Brustkrebserkrankung ist das Risiko für eine Erkrankung der gesunden anderen Seite in Abhängigkeit vom Alter bei der ersten Erkrankung und vom betroffenen Gen erhöht. Deshalb können auch Frauen, die bereits einseitig an Brustkrebs erkrankt sind an einem intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) teilnehmen. Es können auch andere Tumoren (assoziierte Tumoren) wie Prostata-, Bauchspeicheldrüsen- und Darmkrebs etwas gehäuft auftreten. Diskutiert werden für Veränderungen in *BRCA1* außerdem leichte Risikoerhöhungen für Gebärmutterkrebs und bei *BRCA2* Haut-, Gallenblasen- und Magenkrebs. Diese rechtfertigen derzeit keine spezifischen Maßnahmen. Wir empfehlen, an den allgemeinen Früherkennungsmaßnahmen für Darm- und Hautkrebs teilzunehmen.

Die Kenntnis einer zugrunde liegenden Genveränderung kann aber auch die medikamentöse Behandlung von Brust- und Eierstockkrebs beeinflussen. Sogenannte PARP-Inhibitoren sind neue Medikamente, die bei Vorliegen einer krankheitsverursachenden Veränderung in den Genen

---

„Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Direktorin: Prof. Dr. med. P. Wimberger

Institut für Klinische Genetik - Direktorin: Prof. Dr. med. E. Schröck

Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik – Direktor: Prof. Dr. med. M. Laniado

Psychoonkologischer Dienst am UniversitätsKrebsCentrum Dresden

*BRCA1* oder *BRCA2* unter bestimmten Voraussetzungen zur Therapie der Krebserkrankungen verwendet werden. Darüber hinaus wird der besondere Stellenwert bestimmter Zytostatika derzeit in Studien untersucht.

Eine krankheitsverursachende Genveränderung kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an Ihre Kinder (unabhängig vom Geschlecht) vererben. Töchter, welche die veränderte Erbanlage geerbt haben, hätten die gleichen Erkrankungsrisiken. Für Söhne steht das erhöhte Risiko für Prostatakrebs im Vordergrund. Kinder, welche die veränderte Erbanlage nicht geerbt haben, haben die Krebserkrankungsrisiken der Allgemeinbevölkerung und kein erhöhtes Risiko.

Die molekulargenetische Analyse der Brust- und Eierstockkrebsgene erfolgt inzwischen auch im Rahmen einer Paneldiagnostik, welche neben *BRCA1* und *BRCA2* folgende Gene umfasst: *CHEK2, RAD51C, RAD51D, TP53, CDH1, NBN, PALB2, ATM, PTEN, MSH2, MSH6, MLH1 und PSM2*. Bei Nachweis einer krankheitsverursachenden Veränderung in diesen Genen wird in Abhängigkeit vom betroffenen Gen z.T. von einer moderat erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs und/oder Eierstockkrebs ausgegangen. Diese Gene erhöhen zum Teil auch die Risiken für Krebserkrankungen in anderen Organsystemen, so dass Ihnen bei Mutationsnachweis entsprechende Vorsorgemaßnahmen angeboten werden. Aufgrund der Seltenheit dieser Gene (als Beispiel: *BRCA1* oder *BRCA2* sind in ca. 25% der betroffenen Familien verändert, *RAD51C* nur in ca. 1% der betroffenen Familien) sind Strategien zur Vermeidung oder Früherkennung der Erkrankungen noch nicht abschließend auf ihre Wirksamkeit überprüft. Wird eine krankheitsverursachende Veränderung in den Genen *BRCA2, RAD51C, NBN* und *ATM* festgestellt, so kann bei bestehendem Kinderwunsch die genetische Analyse Ihres Partners angeboten werden. Tragen beide Partner eine Veränderung in diesen Genen, können gemeinsame Kinder die Syndrome Fanconi Anämie (*BRCA2* und *RAD51C*), Nijmegen Breakage Syndrom (*NBN*) und Ataxia teleangiectasia (*ATM*) entwickeln. Es handelt sich dabei um autosomal rezessiv vererbte Tumordispositionssyndrome. Die Wahrscheinlichkeit ist mit 1-2/100.000 Personen der Allgemeinbevölkerung jedoch sehr gering.

Neben einer Untersuchung des Blutes auf eine vererbte Mutation in den Brustkrebsgenen kann auch im Tumormaterial selbst nach einer solchen Mutation gefahndet werden, da sich die vererbten Informationen in allen Körperzellen befinden. Dabei kann neben einer vererbten Mutation aber auch eine sog. **somatische Mutation** nachgewiesen werden. Dies ist eine Mutation, die im Laufe der Tumorentstehung entstanden und folglich nur im Tumorgewebe nachweisbar und nicht vererbbar ist. Sollte bei der Untersuchung im Tumorgewebe eine Mutation nachweisbar sein, kann durch die zusätzliche Blutuntersuchung geklärt werden, ob es sich um eine somatische oder ererbte Mutation handelt.

### **3. Vorgehen bei unauffälligem Befund oder nicht eindeutigen Ergebnis der Genanalyse**

Wenn in Ihrer Familie keine Veränderung in einem dieser Gene gefunden wird, könnte auch eine Mutation in einer anderen, bisher nicht bekannten oder nicht mit erblichem Brustkrebs in Zusammenhang gebrachten Erbanlage für die Entstehung des Brust- bzw. Eierstockkrebses verantwortlich sein. Im Moment können noch keine sicheren Schlussfolgerungen aus einem solchen Ergebnis gezogen werden. Nach heutigem Wissensstand sind nach Ausschluss einer pathogenen Mutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* etwa 25% der für erblichen Brust- und Eierstockkrebs verantwortlichen Genveränderungen ausgeschlossen. Mit den hier genannten zusätzlichen Risikogenen werden weitere 10% der Erblichkeit von Brustkrebs geklärt. Liegt in allen untersuchten Genen keine Veränderung mit gesicherter klinischer Bedeutung vor, würden wir Ihnen individuelle Früherkennungsmaßnahmen empfehlen, die Ihrem persönlichen Risiko angemessen sind.

---

„Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Direktorin: Prof. Dr. med. P. Wimberger

Institut für Klinische Genetik - Direktorin: Prof. Dr. med. E. Schröck

Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik – Direktor: Prof. Dr. med. M. Laniado

Psychoonkologischer Dienst am UniversitätsKrebsCentrum Dresden

Wenn bei Ihnen **eine in Ihrer Familie bereits bekannte Veränderung** in einem der Gene **nicht nachgewiesen** wird, kann man für die Gene *BRCA1* und *BRCA2* davon ausgehen, dass für Sie gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt **kein** erhöhtes Risiko für eine Brust- und Eierstockkrebskrankung besteht. Sie brauchen dann keine über das übliche Maß hinausgehenden Früherkennungsmaßnahmen durchführen zu lassen. Für alle anderen Gene ist zu dieser Fragestellung eine individuelle Beratung erforderlich.

Es kommt auch vor, dass eine **Veränderung** in einem Brust- oder Eierstockkrebsgen nachgewiesen wird, von der man zum jetzigen Zeitpunkt nicht sagen kann, ob sie mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht oder nicht, sog. unklassifizierbare Varianten. Grundsätzlich muss nicht jede Genveränderung mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Es gibt auch Varianten, sog. Polymorphismen, die keine oder kaum eine klinische Bedeutung haben.

#### **4. Allgemeine Informationen zu Ihrem Recht auf Aufklärung und einer genetischen Beratung**

Jeder molekulargenetischen Analyse geht eine Aufklärung über den Grund und die daraus ableitbaren klinischen Konsequenzen für Sie selbst und Ihre Familienangehörigen voraus. Nähere Einzelheiten dazu können Sie dieser Informationsschrift entnehmen, bei dem Arzt erfragen, der die Blutprobe veranlasst oder im Rahmen einer genetischen Beratung erfahren. Diese genetische Beratung wird von einem Facharzt für Humangenetik oder einem speziell dafür qualifizierten Arzt durchgeführt.

Sofern Sie sich nicht bereits in unserem Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs vorgestellt haben, bieten wir Ihnen deshalb an, sich dazu gesondert beraten zu lassen. Dies ist insbesondere dann angezeigt, wenn Sie selbst über das Ergebnis der Genanalyse informiert werden möchten. Wenn es sich bei der genetischen Analyse um eine prädiktive Diagnostik handelt, d.h. eine in der Familie bekannte Genveränderung bei Ihnen als gesundem Angehörigen untersucht werden soll, dann ist gemäß Gendiagnostikgesetz die genetische Beratung sogar eine Voraussetzung zur Blutabnahme bei Ihnen.

Einen Termin am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Dresden können Sie gerne unter der Tel.-Nummer 0351/458-2864 vereinbaren.

#### **5. Gewinnung von Forschungsdaten im Deutschen Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs**

Da es noch viele offene Fragen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs gibt, hat sich das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs formiert, mit dem Ziel, die Erforschung auf diesem Gebiet voranzutreiben. Die molekulargenetische Analyse der Brust- und Eierstockkrebsgene geht einher mit dem Angebot einer umfassenden interdisziplinären Beratung und Betreuung. Die dabei erhobenen Daten dienen der Erforschung der individuellen Erkrankungsrisiken, sowie geeigneter Maßnahmen zur Risikominderung, wie z.B. der Durchführung prophylaktischer Operationen oder der Teilnahme an einem intensivierten Früherkennungsprogramm. Dieses Versorgungsforschungskonzept wurde mit Hilfe der Deutschen Krebshilfe etabliert. Es wird zudem seit vielen Jahren nicht nur von der Deutschen Krebshilfe,

---

„Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Direktorin: Prof. Dr. med. P. Wimberger

Institut für Klinische Genetik - Direktorin: Prof. Dr. med. E. Schröck

Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik – Direktor: Prof. Dr. med. M. Laniado

Psychoonkologischer Dienst am UniversitätsKrebsCentrum Dresden

sondern auch von den meisten Krankenkassen unterstützt. Neben der Speicherung von Daten in einer zentralen Datenbank des Konsortiums kommt der gemeinsamen Sammlung von Blut- und Gewebeproben für die Erforschung neuer krankheitsverursachender Gene eine entscheidende Rolle zu. Ein Ziel ist dabei die Erforschung der Entstehung bösartiger Tumore im Hinblick auf eine zukünftige Therapie mit gezielten Medikamenten zur Behandlung von Krebserkrankungen, die auf der Basis bestimmter Genveränderungen entstanden sind. Eine zentrale Bilddatenbank dient der früheren Erkennung von abklärungsbedürftigen Befunden der Brust, der Evaluation der Früherkennungs- und Nachsorgemaßnahmen, sowie der Erfassung von Hinweisen auf ein individuell erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Im Rahmen einer Nachbeobachtungsstudie werden außerdem die Krebserkrankungsrisiken in Abhängigkeit von einer Vielzahl einflussnehmender Faktoren untersucht. Anlässlich Ihrer Vorstellung zur molekulargenetischen Analyse der Brustkrebsgene an unserem Zentrum „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ und im weiteren Verlauf werden Sie mehrmals gebeten Fragebögen auszufüllen. Ihre Angaben zu beeinflussenden Faktoren für eine Brustkrebskrankung (Schwangerschaften, Hormone, körperliche Aktivität, Strahlenbelastung, prophylaktische Operationen) sind vor allem aber dann von hohem wissenschaftlichem Interesse, wenn sie nach einiger Zeit aktualisiert werden.

Um das Ausmaß des Einflusses verschiedener Risikofaktoren untersuchen zu können, werden nicht nur Angaben von Trägerinnen einer Genveränderung, sondern auch Angaben von Frauen aus Familien mit erblicher Belastung ohne Nachweis einer Genveränderung benötigt. Darüber hinaus stellen auch Familienangehörige, welche die in der Familie vorliegende Genmutation nicht tragen, eine wichtige Vergleichsgruppe dar. Wir bitten Sie also unabhängig vom Nachweis einer Genmutation bei Ihnen, diesen Fragebogen auszufüllen.

Langfristiges Ziel ist die Zuordnung bestimmter Risikofaktoren zu kleinsten Veränderungen der Erbanlagen das Ziel, welche heute als Normvarianten (Polymorphismen) eingestuft werden. Die Beratung bei erblichem Brustkrebs könnte nachfolgend dahingehend verbessert werden, dass eine Einschätzung möglich wäre, ob z.B. eine Schwangerschaft eher einen schützenden oder zusätzlich belastenden Effekt auf das Brustkrebsrisiko hätte und ob Rauchen oder der Genuss von Alkohol bei einer individuellen Konstellation der Erbanlagen sich besonders negativ auswirkt.

Die in den Fragebögen erfassten Lebensgewohnheiten haben im Durchschnitt einen sehr geringen Einfluss auf die Entstehung von Brust- oder Eierstockkrebs. Um einen Unterschied erfassen zu können, ist deshalb die Mitarbeit eines jeden Einzelnen besonders wertvoll. Das Deutsche Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ wird diese Untersuchungen gemeinsam mit anderen internationalen Arbeitsgruppen aus England, den Niederlanden, USA, Polen, Frankreich, Australien etc. in den nächsten Jahren durchführen.

Prophylaktische Operationen der Eierstöcke und / oder der Brustdrüsen sind eine wirkungsvolle Maßnahme, das Erkrankungsrisiko bei erblicher Belastung erheblich oder sogar fast vollständig zu reduzieren. Um die in dieser Erhebung gewonnenen Daten ausgewogen beurteilen zu können, benötigen wir auch Angaben von Risikopatientinnen, die sich bereits einer prophylaktischen Operation unterzogen haben. Zukünftig ist die Erweiterung der Fragebögen zur Erfassung von Lebensqualität in Abhängigkeit von der Entscheidung zu präventiven Maßnahmen und den Operationsmethoden geplant.

---

**„Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“**

**Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Direktorin: Prof. Dr. med. P. Wimberger**

**Institut für Klinische Genetik - Direktorin: Prof. Dr. med. E. Schröck**

**Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik – Direktor: Prof. Dr. med. M. Laniado**

**Psychoonkologischer Dienst am UniversitätsKrebsCentrum Dresden**

Alternativ zur Durchführung einer prophylaktischen Entfernung der Brustdrüse können Trägerinnen einer krankheitsverursachenden Genveränderung in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* ab dem 25. Lebensjahr an unserem Zentrum an einem intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) mit halbjährlicher Brustultraschalluntersuchung, jährlicher Mammographie und MRT (Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie) der Brust teilnehmen. Patientinnen ohne Nachweis einer krankheitsverursachenden Genveränderung oder bei Nachweis eines nur mittelgradig erhöhten Brustkrebsrisikos nehmen in der Regel ab dem 30. Lebensjahr am IFNP teil. Die strukturierte Erfassung der durchgeführten Untersuchungen und durch Anlage einer Bilddatenbank mit Zweitbefundung durch eine Referenzradiologie sind u.a. Voraussetzungen für die zukünftige Anpassung des Programmes an Ihr individuelles Erkrankungsrisiko.

Mit Ihrer Einwilligung werden wir Sie voraussichtlich in 2-3 Jahren erneut kontaktieren und Ihnen einen Nachbeobachtungs-Fragebogen zukommen lassen. Sofern Sie uns Ihre e-mail Adresse zur Verfügung stellen, wird dies per e-mail erfolgen. Das Ausfüllen der Fragebögen erfolgt dann webbasiert.

Wir empfehlen Ihnen, jeweils eine Kopie oder einen Ausdruck der von Ihnen ausgefüllten Fragebögen anzufertigen, um bei wiederholter Zusendung von Fragen auf Ihre früheren Antworten zurückgreifen zu können. In der Anlage finden Sie ein Schreiben für Ihre/n Frauenärztin /Frauenarzt, das Sie insbesondere bei der Nennung von Verhütungsmethoden und verschiedenen Hormoneinnahmen unterstützen kann.

Ihr Name und Ihre Kontaktdaten verbleiben in dem Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, in dem Sie beraten wurden. Ihre Angaben werden pseudonymisiert in der zentralen Datenbank des Deutschen Konsortiums am Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie an der Universität Leipzig zusammengeführt. Ihr Einverständnis vorausgesetzt erfolgt bei Bedarf und ebenfalls pseudonymisiert der Abgleich mit den bundesweiten epidemiologischen und klinischen Krebsregistern.

## **6. Bedenkzeit und Recht auf Widerruf**

Der Gesetzgeber empfiehlt, zwischen dieser Aufklärung und der Blutentnahme eine **Bedenkzeit** einzuhalten, deren Ausmaß Sie selbst bestimmen dürfen. Das Testergebnis wird vertraulich behandelt. Alle an der Beratung und Untersuchung beteiligten Personen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sobald das Ergebnis vorliegt, werden Sie schriftlich informiert und können einen Termin zu einem Beratungsgespräch mit uns vereinbaren, bei dem Ihnen das Untersuchungsergebnis mitgeteilt und seine Bedeutung erklärt wird.

**Selbstverständlich können Sie zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung bestimmen, dass Sie das Ergebnis doch nicht wissen möchten und von Ihrem Recht auf Nicht-Wissen Gebrauch machen. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Begründung widerrufen und die Vernichtung aller bis dahin gewonnenen Ergebnisse sowie des Untersuchungsmaterials verlangen. Bitte wenden Sie sich in diesem Fall an den Arzt, der sie über die Untersuchung aufgeklärt (s.u.) bzw. Sie genetisch beraten hat (siehe Beratungsbriefe).**

---

„Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Direktorin: Prof. Dr. med. P. Wimberger

Institut für Klinische Genetik - Direktorin: Prof. Dr. med. E. Schröck

Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik – Direktor: Prof. Dr. med. M. Laniado

Psychoonkologischer Dienst am UniversitätsKrebsCentrum Dresden

