



ZENTRUM für
Familiären Brust-
und Eierstockkrebs

Eierstockkrebs und BRCA-Mutationen

INFORMATIONSBROSCHÜRE

LIEBE LESERIN,



Wenn Sie an Eierstockkrebs erkrankt sind, so fragen Sie sich wahrscheinlich, welche Behandlung in Ihrem Fall besonders wirksam ist, und wie Sie persönlich zu Ihrem Behandlungserfolg beitragen können. Sie möchten möglicherweise wissen, ob Ihre Krebserkrankung durch genetische Veränderungen bedingt ist und ob Ihre Kinder, Ihre Geschwister oder andere Familienmitglieder ebenfalls gefährdet sind. In dieser Broschüre finden Sie wichtige Informationen, die solche und weitere Fragen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs beantworten können. Wir informieren Sie über die Bedeutung einer genetischen Untersuchung, über die Behandlungsmöglichkeiten, bzw. bei Vorliegen einer BRCA-Genveränderung oder bei Vorliegen von Genveränderungen in Eierstockkrebs-Risikogenen über die Möglichkeiten, die Ihnen und Ihrer Familie durch diese Information eröffnet werden.

Diese Broschüre kann das Gespräch mit Ihrer Ärztin / Ihrem Arzt nicht ersetzen. Sie soll Sie aber dabei unterstützen, eine freie und informierte Entscheidung hinsichtlich Ihrer Krebserkrankung zu treffen.

Christian Singer

Univ.-Prof. Dr. Christian Singer, MPH
Leiter des Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

FÜR DEN INHALT VERANTWORTLICH:

ASSOC. PROF. PRIV.-DOZ. DR. CHRISTOPH GRIMM
MMAG. CHRISTINE RAPPAPORT-FÜRHAUSER
MAG. ROMANA RENZ
ASSOC. PROF. PRIV.-DOZ. DR. STEPHAN POLTERAUER
UNIV.-PROF. DR. CHRISTIAN SINGER, MPH

WIE ENTSTEHT EIERSTOCKKREBS

Mit etwas mehr als 700 Neuerkrankungen pro Jahr stellt der Eierstockkrebs in Österreich die zweithäufigste Krebserkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane dar. Etwa 1 von 100 Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens daran. Auch wenn zumeist Frauen über dem 50. Lebensjahr betroffen sind, so können auch junge Frauen an Eierstockkrebs erkranken. In den meisten Fällen bleibt die Ursache der Erkrankung unklar. Allerdings wissen wir inzwischen, dass Eierstockkrebs in manchen Familien häufiger vorkommt. In solchen Fällen kann es sein, dass eine Genveränderung in einem der beiden Brustkrebsgene BRCA1 oder BRCA2 und anderen Eierstockkrebs-Risikogenen an der Krankheitsentstehung ursächlich beteiligt ist. Aber auch bei Patientinnen, die keine Familiengeschichte von Brust- oder Eierstockkrebs aufweisen, kann eine BRCA-Genveränderung vorliegen.

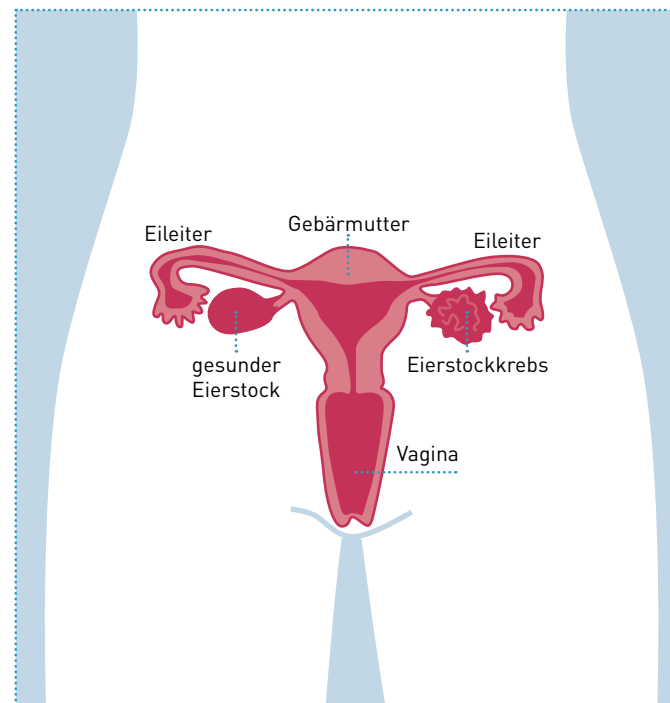


Fig. 1: Darstellung der inneren Geschlechtsorgane mit vom linken Eierstock ausgehendem Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom)

BRCA1, BRCA2 UND KREBSSENTSTEHUNG

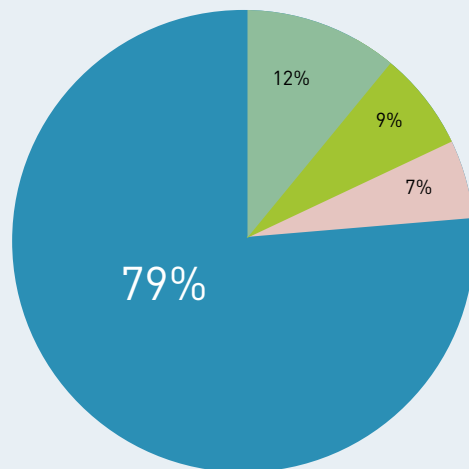


BRCA1 und 2 (Breast CAncer Gene 1 und 2, engl. für Brustkrebsgen 1 bzw. 2) sind Gene, die jede Frau und jeder Mann von Geburt an trägt. Man kann Gene mit Bauplänen vergleichen, in denen die Zusammensetzung von Eiweißmolekülen beschrieben ist. BRCA-Eiweißmoleküle, die nach Vorbild der Gene gebildet werden, besitzen eine wichtige Funktion bei der Reparatur von Zellschäden. Sie sind also daran beteiligt, die Entstehung von Krebs zu verhindern.

Eine krankheitsrelevante Genveränderung wird auch als „Mutation“ bezeichnet und kann im Falle von BRCA1 und BRCA2 die Reparaturfunktion der Eiweißmoleküle beeinträchtigen. Zellschäden, die im Laufe des Lebens auftreten, können somit nicht mehr repariert werden. Frauen, die eine Mutation in einem der beiden BRCA-Gene tragen, haben ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken. Nach heutigem Wissensstand liegt die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken in einem solchen Fall bei bis zu 85% und die Wahrscheinlichkeit an Eierstockkrebs zu erkranken bei mehr als 50%. Männer, die eine Veränderung im BRCA1- oder BRCA2-Gen tragen, haben ein erhöhtes Risiko im Laufe des Lebens an Brustkrebs und/oder Prostatakrebs zu erkranken. Eine Mutation in BRCA1 kommt in einer von 500 Personen vor und eine von 700 Personen trägt eine BRCA2-Genmutation.

Fig. 2: Genmutationen als Ursache von Eierstockkrebs

- BRCA1-Mutation
- BRCA2-Mutation
- Mutationen in anderen bekannten Risikogenen
- sonstige Ursachen



Etwa 20% aller Eierstockkrebsfälle sind auf eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation zurückzuführen.

BITTE BEACHTEN SIE:

- Auch Männer können angeborene Veränderungen in BRCA1 und BRCA2 tragen
- Jedes Kind einer Person mit einer Mutation in BRCA1 oder BRCA2 hat eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, das veränderte Gen zu erben bzw. geerbt zu haben.
- Wenn das veränderte BRCA-Gen nicht geerbt wurde, so kann es auch nicht an Kinder weitergegeben werden: Eine Genveränderung kann keine Generation „überspringen“. Allerdings muss nicht in jeder Generation eine Krebserkrankung auftreten.

Im Rahmen der durchgeführten Testung können neben BRCA-Genveränderungen auch andere Genveränderungen entdeckt werden. Die meisten dieser Genveränderungen kommen bei Frauen mit Eierstock- bzw. Brustkrebs oder einer familiären Belastung deutlich seltener als BRCA-Genveränderungen vor. Aber auch diese anderen Genveränderungen können das Risiko für gynäkologische oder nicht-gynäkologische Krebserkrankungen erhöhen und werden daher im Rahmen der neuen Testmethoden mitefassen. Das Vorhandensein einer anderen Genveränderung könnte eine interdisziplinäre Abklärung und Betreuung notwendig machen.

ANDERE GENVERÄNDERUNGEN UND KREBSSENTSTEHUNG

Die Behandlungsmöglichkeiten von Eierstockkrebs richten sich nach dem jeweiligen Krankheitsstadium, dem biologischen Verhalten des Tumors und natürlich auch nach dem allgemeinen Gesundheitszustand der erkrankten Frau. In den meisten Fällen wird eine Operation durchgeführt, um so viel Tumorgewebe wie möglich zu entfernen, und um abzuschätzen, wie weit sich die Krebserkrankung bereits ausgedehnt hat. Manchmal wird vor der Operation eine Chemotherapie verabreicht, um den Tumor zu verkleinern und damit die Erfolgsaussichten der Operation zu verbessern. Häufiger wird die Chemotherapiebehandlung allerdings im Anschluss an eine Operation durchgeführt, um zu verhindern, dass der Tumor wieder auftritt. In den letzten Jahren werden zunehmend zielgerichtete Behandlungsmethoden („targeted therapies“) eingesetzt. Sie sollen Tumorzellen zielsicher und wirksam bekämpfen, ohne dass gesunde Zellen beeinträchtigt werden.



WIE WIRD EIERSTOCKKREBS BEHANDELT?

WAS SIND PARP-INHIBITOREN?



PARP-Inhibitoren blockieren einen Reparaturmechanismus und führen so zum Tod von Tumorzellen

PARP-Inhibitoren zählen zur Gruppe der zielgerichteten Behandlungsmethoden. Der Name steht für eine Familie von Medikamenten, welche die Wirkung des Enzyms **P**oly-**A**DP **R**ibose **P**olymerase (**PARP**) hemmen. Sie wurden für eine Reihe von Erkrankungen entwickelt, aber das wichtigste Einsatzgebiet dieser Medikamente ist die Behandlung von bestimmten Krebserkrankungen. PARP-Inhibitoren blockieren einen normalerweise in menschlichen Zellen kaum bedeutsamen „alternativen Reparaturmechanismus“ von „Schreibfehlern“ in der genetischen Information.

Auch im Leben einer gesunden Zelle treten immer wieder Schreibfehler auf. Gesunde Zellen bedienen sich in diesem Fall eines sehr wirksamen und genauen Reparaturmechanismus, der „Homologe Rekombination“ genannt wird. Leider kann unter bestimmten Bedingungen – z.B. wenn ein BRCA-Gendefekt vorliegt – der Reparaturmechanismus der Homologen Rekombination (HR) ausfallen. Dieser „Nachteil“ wird in Krebszellen zum „Vorteil“ genutzt: PARP-Inhibitoren hemmen den verbleibenden „alternativen Reparaturmechanismus“ und die Krebszelle geht zugrunde. Dieses Wirkprinzip wird „synthetische Letalität“ genannt. PARP-Inhibitoren wirken daher besonders gut bei jenen Krebspatientinnen, bei denen eine BRCA-Mutation vorliegt.

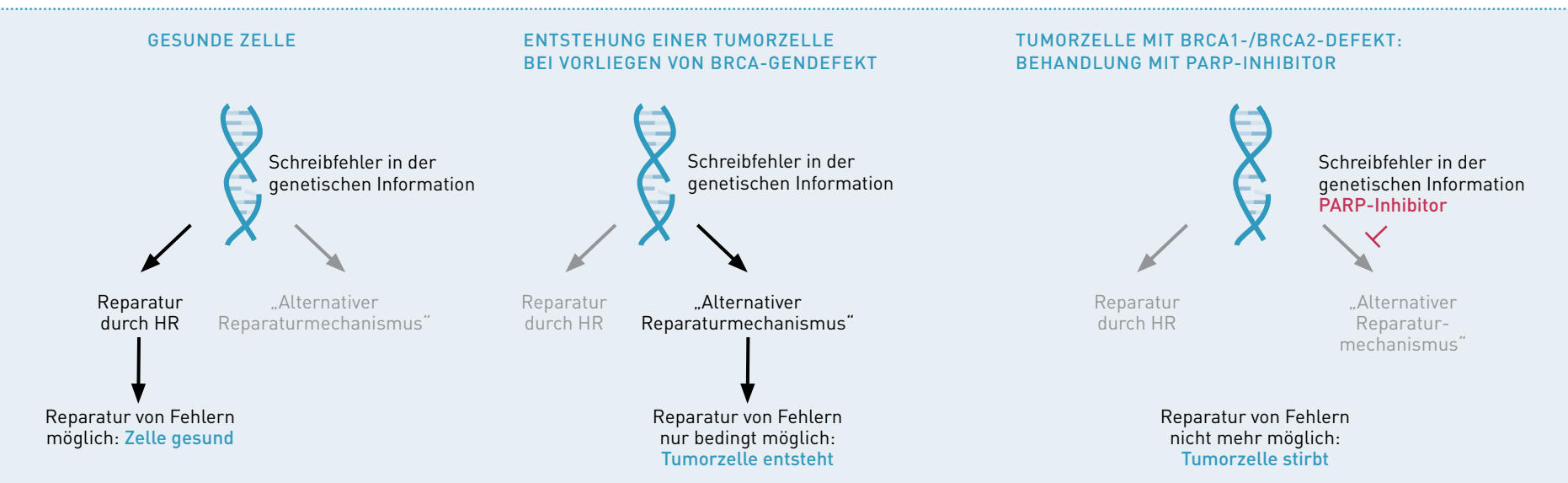
PARP-Inhibitoren greifen in einen Krankheitsmechanismus ein, der bei Eierstockkrebspatientinnen mit einer BRCA-Genveränderung eine Schlüsselrolle einnimmt. Daher wirken PARP-Inhibitoren in dieser Patientinnengruppe besonders gut. Es gibt jedoch zunehmend Studienergebnisse, die auch eine Wirkung der PARP-Inhibitoren bei Frauen mit Eierstockkrebs ohne BRCA-Mutation belegen. Daher werden PARP-Inhibitoren sowohl bei Frauen mit als auch ohne BRCA-Mutation als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine vorangegangene platinhaltige Kombinationschemotherapie eingesetzt.

WANN WERDEN PARP-INHIBITOREN EINGESETZT?

BITTE BEACHTEN SIE:

- PARP-Inhibitoren greifen in einen Krankheitsmechanismus ein, der bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation eine wichtige Rolle spielt
- BRCA-Mutationen können im Blut oder im Tumorgewebe nachgewiesen werden

Fig. 3: Wirkungsmechanismus von PARP-Inhibitoren



DIE GENETISCHE UNTERSUCHUNG

Durch eine genetische Untersuchung können Veränderungen in den BRCA1- und -2-Genen festgestellt werden. BRCA-Genveränderungen können in allen Körperzellen vorkommen („Keimbahnmutationen“) oder nur in Tumorzellen gefunden werden („somatische Mutationen“). Im Prinzip kann eine genetische Untersuchung daher im Blut oder im Tumorgewebe durchgeführt werden. Jede dieser Methoden hat ihre Vor- und Nachteile: Durch die Untersuchung von BRCA-Genveränderungen im Blut werden so genannte „Keimbahnmutationen“ entdeckt: dabei handelt es sich um Genveränderungen, die in allen Zellen des Körpers vorhanden sind, und die auch an die Nachkommen weitervererbt werden können. Diese Untersuchungsmethode ist einfacher durchzuführen und ermöglicht auch eine genauere Einschätzung des Brust- bzw. Eierstockkrebsrisikos anderer Familienmitglieder, sowie des Risikos der Patientin, an anderen Krebsarten, wie z.B. Brustkrebs, zu erkranken. Allerdings muss vor der Blutabnahme ein genetisches Beratungsgespräch durchgeführt werden.

Die Untersuchung von BRCA-Genveränderungen im Tumorgewebe ermöglicht zusätzlich auch die Entdeckung von BRCA-Genveränderungen, die im Tumor neu entstanden sind. Sie setzt jedoch voraus, dass ausreichend Tumorgewebe für eine Analyse zur Verfügung steht, und lässt keine genauere Einschätzung des Risikos

für andere Krebsarten oder des Brust- bzw. Eierstockkrebsrisikos anderer Familienmitglieder zu. Bei Untersuchungen im Tumorgewebe ist eine vorausgehende genetische Beratung zwar nicht verpflichtend, ein ausführliches Aufklärungsgespräch ist jedoch empfehlenswert. Wenn im Tumorgewebe dann eine BRCA-Mutation gefunden wird, so sollte der betroffenen Patientin üblicherweise auch eine Untersuchung aus einer Blutprobe angeboten werden, um zweifellos feststellen zu können, ob eine Keimbahnmutation vorliegt.

Analysen für BRCA1 und BRCA2 sowie für andere Brust- und Eierstockkrebs-Risikogene aus ganz Österreich werden an der Medizinischen Universität Wien unter strengen Qualitätskontrollen und mit modernsten Untersuchungsmethoden durchgeführt. Die dafür notwendige Blutabnahme bzw. Bereitstellung von Tumorgewebe findet durch die betreuende Fachärztin / den betreuenden Facharzt im Krankenhaus oder in einer der mehr als 90 Beratungsstellen flächendeckend in ganz Österreich statt. Eine aktuelle Liste der Beratungszentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs finden Sie unter www.brustgenberatung.at. Damit wird sichergestellt, dass alle Frauen, die in Österreich an einem Eierstockkrebs erkranken, unabhängig vom Wohnort, einen direkten und raschen Zugang zu einer BRCA-Genanalyse haben.

Fig. 4: Keimbahnmutation vs somatische Mutation

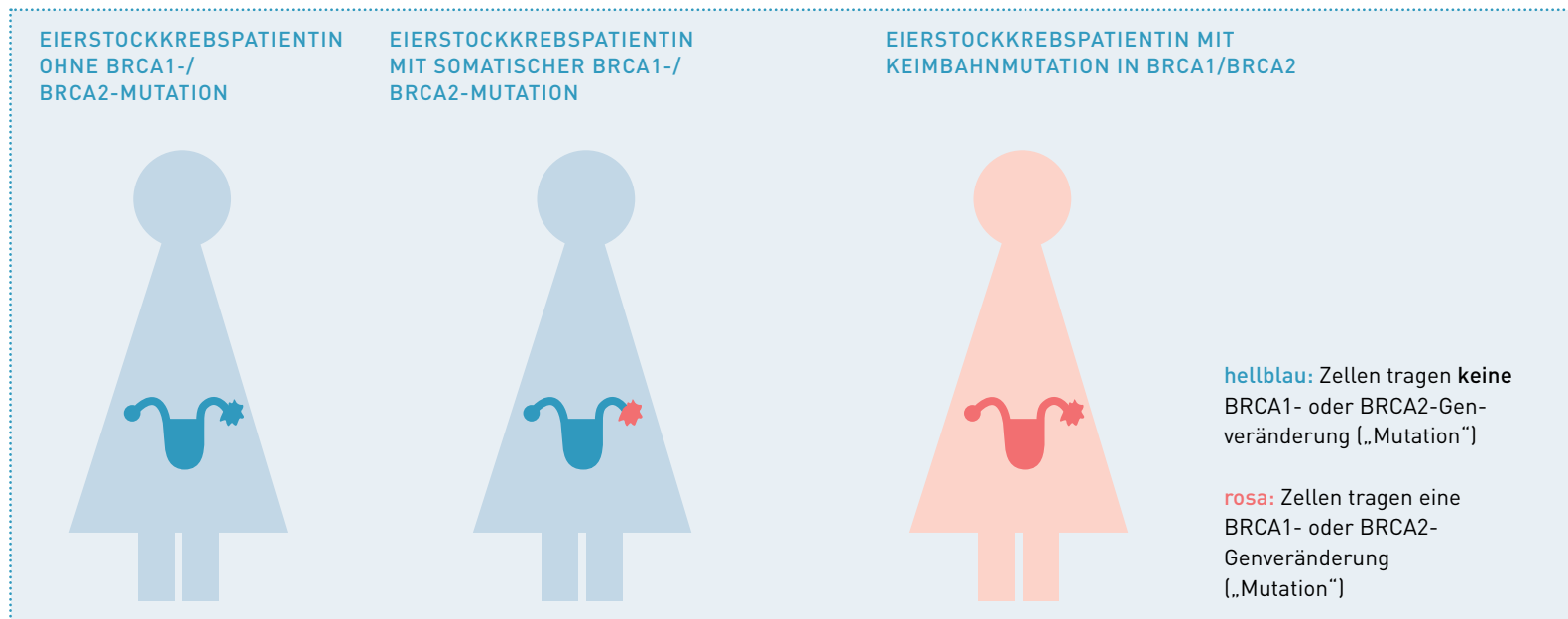


Tabelle 1: BRCA-Untersuchung im Blut und im Tumorgewebe

	Vorteile	Nachteile
BRCA-Untersuchung im Blut	<ul style="list-style-type: none"> ■ Einfacher durchzuführen ■ Information über Keimbahnveränderungen ■ Einschätzung des Risikos für andere Krebserkrankungen ■ Risikoabschätzung für Familienmitglieder 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Genetisches Beratungsgespräch verpflichtend ■ Neu im Tumor entstandene Genveränderungen sind nicht nachweisbar
BRCA-Untersuchung im Tumorgewebe	<ul style="list-style-type: none"> ■ Genetisches Beratungsgespräch nicht verpflichtend, aber empfohlen ■ Neu im Tumor entstandene Genveränderungen nachweisbar 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ausreichend Tumorgewebe muss vorhanden sein ■ Keine Information über Keimbahnveränderungen ■ Keine Einschätzung des Risikos für andere Krebserkrankungen ■ Keine Risikoabschätzung für Familienmitglieder

WAS TUN WENN EINE MUTATION IN BRCA ODER IN EINEM ANDEREN GENPANEL-GEN ENTDECKT WIRD?



Es gibt inzwischen zunehmend Studienergebnisse, die auch eine Wirkung der PARP-Inhibitoren bei Frauen mit Eierstockkrebs ohne BRCA-Mutation belegen. Daher werden PARP-Inhibitoren sowohl bei Frauen mit als auch ohne BRCA-Mutation als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine vorangegangene platinhaltige Kombinationschemotherapie eingesetzt. Daneben hat das Untersuchungsergebnis allerdings auch weitreichende Konsequenzen für Familienmitglieder: Geschwister und Kinder einer Frau mit einer BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnmutation bzw. mit Mutationen in einem anderen Brust- oder Eierstockkrebs-Risikogen haben nämlich ein 50%iges Risiko, die bei der erkrankten Frau gefundene Mutation ebenfalls zu tragen. Betroffene Schwestern und Töchter haben dann ein besonders hohes Risiko an Brustkrebs oder ebenfalls an Eierstockkrebs zu erkranken. Familienmitglieder, welche die Mutation nicht tragen, besitzen kein erhöhtes Krebsrisiko, und können die Genveränderung auch nicht an ihre Kinder weitervererben. Nähere Informationen zur Vererbung von BRCA-Mutationen finden Sie in einer eigenen, vom Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs herausgegebenen Informationsbrochure mit dem Titel „Erblicher Brust und Eierstockkrebs“.

Auch eine BRCA-Mutation im Tumorgewebe kann eine entscheidende Hilfe für die Planung der Krebsbehandlung liefern. Allerdings kann die Genveränderung auch im Tumor selbst entstanden sein und wird dann nicht an die Nachkommen vererbt. Ob eine im Tumor nachgewiesene BRCA-Mutation vererbbar ist oder nicht, kann nur durch eine Untersuchung im Blut zweifelsfrei nachgewiesen werden.

RISIKOGENE JENSEITS VON BRCA1 UND BRCA 2: GENPANELE

Eine Weiterentwicklung der reinen BRCA-Testung stellt die erweiterte Testung anhand eines Genpanels dar. Hier werden weitere Gene untersucht, die eventuell mit einem erhöhten Karzinomrisiko in Verbindung gebracht werden können. Im Rahmen der Testung mittels Genpanel kann auch eine andere relevante Genveränderung als in den BRCA-Genen entdeckt werden. Dies kann bedeuten, dass neben den gynäkologischen Krebserkrankungen auch nicht-gynäkologische Krebserkrankungen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auftreten könnten. Das könnte eine interdisziplinäre Abklärung und Betreuung notwendig machen.

Tabelle 2: Gene, die mit gynäkologischen Krebserkrankungen wie Brustkrebs, Eierstockkrebs und Gebärmutterkrebs im Zusammenhang stehen:

BRCA1	BRCA2	TP53	PTEN	CDH1
STK11	PALB2	ATM	CHEK2	NBN
BRIP1	RAD51C	RAD51D	MSH2	MLH1
MSH6	PMS2	EPCAM		

BERATUNGSSTELLEN FÜR FAMILIÄREN BRUST- UND EIERSTOCKKREBS

Sie finde eine Liste aller österreichweiten Beratungsstellen auf der Homepage: www.brustgenberatung.at
 Weitere Infos unter Tel.+43(1)40 400-78290
 E-Mail: info@brustgenberatung.at



In dieser Broschüre finden Sie wichtige Informationen, die Ihre Fragen zur Bedeutung von BRCA-Genveränderungen und anderen Risikogenen beim Eierstockkrebs beantworten können.

Allerdings kann diese Broschüre nicht das persönliche Gespräch mit dem Arzt/der Ärztin ersetzen.



KONTAKT

Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs
tel +43 (1) 40 400-78290
e-mail info@brustgenberatung.at
web www.brustgenberatung.at