

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

**Identifikation von Hochrisiko-Familien mit gynäkologischen
Krebserkrankungen und hereditärem Tumorsyndrom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Carina Hebel

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolas H. Stoecklein

Widmung

Für meine Tante Heidrun Nachtigall,
die uns auf Grund einer Erkrankung
an einem Ovarialkarzinom,
viel zu früh verlassen musste.

Zusammenfassung

Jede achte bis zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. In 20% der Fälle lässt sich eine familiäre Aggregation feststellen, hingegen nur bei knapp ein Drittel eine genetische Ursache in der Keimbahn finden. Vor dem Hintergrund dieser ungeklärten familiären Häufung untersuchte diese Arbeit das Risikoprofil gynäkologisch-onkologischer Patienten und Patientinnen mit multiplen Tumorerkrankungen als Anlageträger oder Anlageträgerinnen einer bekannten oder neuen Genmutation und die Zugehörigkeit zum familiären Brust- und Eierstockkrebs oder gar einem neuen Tumorprädispositionssyndrom. Aus 4.666 Familien, die die Einschlusskriterien des GC-HBOC erfüllen, wurden Hochrisiko-Familien anhand des Auswahlkriteriums „mindestens drei verschiedene Primärtumore in einem Familienmitglied“ identifiziert und die Sensitivität des Selektionskriteriums für ein „Cancer-Syndrom“ evaluiert.

Zum Beantworten der Forschungsfrage erfolgte ein Screening der FBREK-Familien des Düsseldorfer FBREK-Zentrums, dokumentiert in der zentralen Datenbank „BRCA2006“ des GC-HBOC, nach Indexpatienten/ -patientinnen mit mind. drei verschiedenen nach ICD-10 kodierten Primärtumoren. Diese wurden analysiert anhand des statistischen Mutationsrisikos für *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* und *CHEK2* mittels Familienanalyse, Stammbaumerstellung und dem Risikoberechnungsmodell BOADICEA IV. Es erfolgte die Formulierung von Kriterien zur Überprüfung einer Hochrisikobelastung. Zusätzlich wurde der Mutationsstatus mittels TruRisk®-Panelanalyse (Agilent v2.0.3) überprüft und erhoben.

Fünfundvierzig Indexpersonen konnten selektiert werden, die dem Auswahlkriterium entsprechen. Die Berechnung mittels BOADICEA IV ergab eine mittlere Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit von 25,3% über das gesamte Kollektiv (*BRCA1* 12%, *BRCA2* 9%, *PALB2* 1,7%, *ATM* 0,9%, *CHEK2* 1,5%). In der Überprüfung mittels Panelanalyse konnten 13 pathogene Mutationen klassifiziert werden. Die tatsächliche Mutationsfrequenz von 28,9% lag damit höher als die zuvor berechnete Wahrscheinlichkeit. Identifiziert wurden fünf *BRCA1*-Anlageträgerinnen, drei *CHEK2*-Anlageträgerinnen und je eine Anlageträgerin mit Genveränderungen in *RAD51C/D*, *BRCA2* und *PALB2*. Für diese Indexpersonen lag die berechnete mittlere MNW bei 40% und folglich 20 Prozentpunkte höher als die der Personen mit negativem Testergebnis. Entsprechend konnten durch die vom GC-HBOC aufgestellten Einschlussgrenzen für das intensivierete Früherkennungsprogramm für 54,4% der Familien der Anspruch auf intensivierete Vorsorge gezeigt werden.

Die Personen mit multiplen Tumorerkrankungen stellten innerhalb des FBREK-Kollektivs eine Risikogruppe dar. Bei 28,9% der untersuchten Indexpersonen konnte eine genetische Veränderung nachgewiesen werden. Trotz dieser hohen Mutationsnachweisrate verblieben weiterhin 70% der Familien ohne auffälligen genetischen Befund in der NGS-Panel-Analyse. Um dies zu klären, sollten weitere genetische Ursachen in Betracht gezogen und in größeren Populationsstudien evaluiert werden.

Summary

Throughout a female lifetime, one in eight to ten women will develop breast cancer which constitutes the most common tumor in women. In 20% of these cases there is a familial aggregation. However, a genetic cause in the germline can only be found in about a third of the cases. Since this clustering is yet unexplained, this study examines the risk profile of gynecological-oncological patients with at least three tumor diseases as carriers of a known or new predisposing gene mutation and the association with familial breast and ovarian cancer or even a new tumour predisposition syndrome. From 4,666 families fulfilling the inclusion criteria of the GC-HBOC, high-risk families were identified using the selection criterion "at least three different primary tumours in one family member" and the sensitivity of the selection criterion for a "cancer syndrome" was evaluated.

To answer this question, the present study has screened the FBREK-families of the FBREK-center Düsseldorf, documented in the central database of GC-HBOC at IMISE Leipzig (Germany) to detect patients with at least three different primary tumors coded according to ICD-10. The respective patients were then analyzed based on their statistically calculated mutation risk for *BRCA1*, *BRCA 2*, *PALB2*, *ATM* and *CHEK2* using anamnestic familial data, pedigree creation and the risk calculation algorithm BOADICEA IV. Further, criteria for the verification of a high-risk exposure are defined. In addition, the mutation status is checked and recorded using TruRisk[®]-panelanalysis (Agilent v2.0.3).

Subsequently, 45 patients who fulfilled the selection criteria were selected. The calculation using BOADICEA IV gives a mean-mutation-detection-probability (MNW) of 25.3% over the whole collective (*BRCA1* 12%, *BRCA2* 9%, *PALB2* 1.7%, *ATM* 0.9%, *CHEK2* 1.5%). In the TruRisk[®]-panel analysis, 13 pathogenic mutations could be classified. The actual mutation frequency of 28.9% is thus higher than the previously calculated probability. The analysis further identified five persons with mutations in *BRCA1*, three persons with mutations in *CHEK2* and one person each with gene mutations in *RAD51C/D*, *BRCA2* and *PALB2*. For those who tested positive, the calculated MNW is 40% and thus 20 percentage points higher than for those with negative test results. Accordingly, the inclusion limits set by the GC-HBOC for the intensified screening programme demonstrated eligibility for intensified screening for 54.4% of the highrisk-families.

The patients with multiple tumour diseases represent a risk group within FBREK families. A genetic mutation could be detected in 28.9% of the examined index persons. Despite this high mutation detection frequency, 70% of families still remain without genetic evidence in the NGS panel analysis. To clarify this, further genetic causes should be considered and evaluated in larger population studies.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	FANCO	<i>Fanconi Anämia complementation group O</i>
AD	autosomal-dominant	FANCS	<i>Fanconi Anämia complementation group S</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>	FBREK	familiärer Brust- und Eierstockkrebs
AR	autosomal-rezessiv	GC-HBOC	<i>german consortium for hereditary breast and ovarian cancer</i>
ATM	<i>Ataxia-Telangiectasia mutated gene</i>	GEKID	epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
BARD1	<i>BRCA1-associated ring domain 1</i>	ges.	gesamt
bds.	beidseits	ggü.	gegenüber
BLM	Bloom Syndrom	HER2neu	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
BOADICEA	<i>Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</i>	HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
BRCA1	<i>Breast cancer 1 gene</i>	HNPCC	<i>hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome</i>
BRCA2	<i>Breast cancer 2 gene</i>	HR	Hormonrezeptor
BRIP1	<i>BRCA1-interacting protein 1</i>	HT	Heterozygotenrisiko
bzgl.	bezüglich	ICD	<i>International Classification of Disease and Related Health Problems</i>
bzw.	beziehungsweise	iFNP	intensiviertes Früherkennungsprogramm
CBC	kontralateraler Brustkrebs	insb.	insbesondere
CDH1	<i>Cadherin 1</i>	IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
CDKN2A	<i>cyclin-dependend kinase inhibitor 2A</i>	Ki-67	Kiel-67
CHEK2	<i>Checkpoint kinase 2</i>	LOH	<i>Loss of Heterozygosity</i>
CNV	<i>copy number variation</i>	M.	Morbus
DCIS	<i>ductales Carcinoma in situ</i>	MAP2K4	Mitogen-Activated Protein Kinase 4
dest	destilliert	mind.	mindestens
DHPLC	<i>high performance liquid chromatograph</i>	MLPA	<i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
DPBS	Dulbecco's Phosphate Buffered Saline	MNW	Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit
DNA	Desoxyribonukleinsäure	MSH2	<i>muscle segment homebox 2</i>
dNTP	Desoxynukleosidtriphosphat	MSH6	<i>muscle segment homebox 6</i>
EDTA	Ethylendiamintetraacetat	MW	Mittelwert
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>		
ERBB2-neg.	HER2neu-Rezeptor-neg.		
ER-neg.	Estrogenrezeptor-negativ		
et al.	Et alii		
FA	Fanconi Anämie		
FANCD1	<i>Fanconi Anämia complementation group D1</i>		
FANCN	<i>Fanconi Anämia complementation group N</i>		

MYC	<i>Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog</i>	ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
NaOH	Natriumhydroxid		
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>		
NCI	<i>National cancer Institute</i>		
NF-1	Neurofibromatose Typ 1		
NGS	<i>next generation sequencing</i>		
NOS	<i>not otherwise specified</i>		
PALB2	<i>Partner and localizer of BRCA2</i>		
PAT	Patienten/ Patientinnen		
PMS2	<i>Postmeiotic Segregation Increased, S. Cerevisiae, 2</i>		
PR	Progesteronrezeptor		
PRS	<i>polygenic risk score</i>		
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>		
RAD51C	<i>RAD51 paralog C</i>		
RAD51D	<i>RAD51 paralog D</i>		
RAS	G-Protein Ras		
RB1	Retinoblastomgen 1		
RECQL2	<i>RECQ-Like Protein 2</i>		
RefSeq	Referenzsequenz		
RKI	Robert-Koch-Institut		
RNA	Ribonukleinsäure		
RT	Raumtemperatur		
s.	siehe		
SDW	Standardabweichung		
SNV	<i>single nucleotide polymorphism</i>		
sog.	so genannt		
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences		
STK11	<i>Serine/ Threonine Protein Kinase 11</i>		
TNBC	<i>triple negative breast-cancer</i>		
TP53	<i>Tumor protein p53</i>		
TPS	Tumorprädispositions-Syndrom		
TUM	Tumor		
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf		
VUS	<i>unclassified variant</i>		
z.B.	zum Beispiel		

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand	1
1.1.1	Erbliche Krebserkrankungen: Definition, Epidemiologie, Pathologie und Relevanz	1
1.1.2	Pathogenese hereditärer Tumore: Knudson-Zwei-Treffer-Hypothese	2
1.2	Vorgehen und Kriterien zur Klassifikation von erblichen Krebsprädispositionserkrankungen	3
1.3	Erblicher Brust- und Eierstockkrebs	4
1.3.1	Bekannte Tumorprädispositionssyndrome mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs, assoziierte Risikogene und deren molekulargenetische Testung	4
1.3.2	Relevanz, Epidemiologie und Bedeutung für Betroffene	7
1.3.3	<i>BRCAness</i> : Charakteristika der beiden Hochrisikogene <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i>	8
1.3.4	Risikoberatung für Betroffene mittels Risikoberechnung durch BOADICEA	10
1.3.5	Einschlusskriterien zur genetischen Testung	11
1.4	Forschungsfragen und Zielsetzung der Arbeit	12
2	Methodik und Material	14
2.1	Aktenzeichen des Ethikvotums	14
2.2	Aufbau, angewandte Methodik und Statistik	14
2.3	Kollektiverfassung mittels <i>Screenings</i> der Datenbank Leipzig	15
2.4	Stammbaumerstellung mit Hilfe von PLIGU und Risikokalkulation mittels BOADICEA	16
2.5	Feststellung der Risikoveranlagung durch Einschluss in die intensivierete Früherkennung	19
2.6	Strukturierte Analyse des Kollektivs zur Erhebung von Auffälligkeiten und zur Klassifikation von Tumorprädispositionssyndromen	20
2.6.1	Erhebung und Strategien zur Bewertung des Erkrankungsalters für die Tumorerkrankungen der Indexpersonen	20
2.6.2	Strukturiertes Vorgehen zum Erfassen der multiplen Tumorerkrankungen innerhalb einer Person	21
2.6.3	Multifokalität, Bilateralität, multizentrische und kontralaterale Tumore	23
2.6.4	Kategorisierung der Tumorentitäten hinsichtlich des Geschlechts der Indexpersonen	23
2.6.5	Histologische Merkmale der Mammakarzinome und Einordnung dessen als <i>BRCAness</i>	23
2.6.6	Analyse der Verwandtschaftsgrade und Tumorentitäten der Familien	24
2.7	Probenbestimmung, Durchführung der TruRisk®-Panelanalyse und Bewertung der Sequenzierungsergebnisse	25
3	Analyse und Ergebnisse	27
3.1	Identifikation von Familien mit multiplen Tumorerkrankungen	27
3.2	Analyseergebnisse der NGS-Panelanalyse	29

3.3	Analyse der Merkmale erblicher Krebserkrankungen	31
3.4	Charakteristika multipler Tumorerkrankungen im Kollektiv des FBREK	35
3.4.1	Analyse der <i>BRCAness</i> des Kollektivs	35
3.4.2	Berechnung der Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit mit BOADICEA	40
3.4.3	Analyse der Inanspruchnahme des intensivierten Früherkennungsprogramms des GC-HBOC sowie von präventiven Maßnahmen.....	43
3.5	Übereinstimmungen mit anderen Tumorprädispositionssyndromen	44
4	Diskussion, Schlussfolgerungen und Ausblick	47
4.1	Charakteristika des Kollektivs mit multiplen Tumorerkrankungen.....	47
4.2	Multiple Tumorerkrankungen als Indikator für eine genetische Prädisposition	50
4.3	Evaluation multipler Tumorerkrankungen als Hochrisikokollektiv im FBREK.....	51
4.4	Genetische Belastung und Erkrankungsrisiko.....	54
4.5	Indikation und Nutzen des intensivierten Früherkennungsprogramms des GC-HBOC für die <i>Triple</i> -Erkrankung	55
4.6	Methodenkritik und resultierendes Fazit zur Einordnung von multiplen Tumorerkrankungen	57
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	60
6	Anhang und Outputs	68
7	Danksagung	109

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Knudson Zwei-Treffer-Hypothese für Tumorsuppressorgene	3
Abb. 2	Komplettierung aller 34 Gene des aktuellen TruRisk®-Genpanels des GC-HBOC	6
Abb. 3	repräsentativer Screenshot der Datenbank Leipzig	16
Abb. 4	Repräsentativer Screenshot: Eingabeoptionen zur Person und Tumor in PLIGU	17
Abb. 5	repräsentativer Screenshot eines in PLIGU erstellten Stammbaums für den Export nach BOADICEA	18
Abb. 6	Repräsentativer Screenshot eines angelegten TUM-Bogens der Datenbank Leipzig	21
Abb. 7	Die zehn häufigsten Tumorerkrankungen des Studienkollektivs	29
Abb. 8	Prozentuale Verteilung der nachgewiesenen Mutationen im Studienkollektiv	30
Abb. 9	Boxplot der Struktur der Altersverteilung für Tumor 1, 2 und 3	32
Abb. 10	Vergleich der altersspezifischen Inzidenzen für Tumorerkrankungen zwischen dem Studienkollektiv und den für Deutschland spezifischen Fallzahlen	33
Abb. 11	Auswertung jeder Tumorentität der Indexpersonen bezogen auf das jeweilige Erkrankungsalter für Tumor 1, 2 und 3	34
Abb. 12	Bewertung der Tumore für ihr geschlechtsabhängiges Auftreten	34
Abb. 13	Altersspezifische Inzidenzen des Mammakarzinoms	36
Abb. 14	Verteilung des Gratings der Brusttumore	37
Abb. 15	Vergleich der MNW und den tatsächlich detektierten Genmutationen	41
Abb. 16	Gegenüberstellung der zehn häufigsten Tumorentitäten der Indexpatienten und deren Familien	44
Abb. 17	Tumorentitäten, die sowohl in den Indexpersonen als auch in deren Verwandten ersten Grades auftreten	45
Abb. 18	Mögliche Tumorprädispositionssyndrome anhand der Tumorentitäten der Verwandten ersten Grades	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Kriterien zur Identifikation von TPS und den Betroffenen	4
Tabelle 2 variable Expressivität bei BRCA-Mutationsanlageträgerschaft für die unterschiedlichen Tumorerkrankungen	5
Tabelle 3 exemplarische Übersicht einer Auswahl von core- und core-extended-genes des GC-HBOC	7
Tabelle 4 Eigenschaften von sporadischen vs. familiären Tumoren mit BRCA-Mutation	9
Tabelle 5 Befundbewertung in Anlehnung an die IARC-Klassifikation	10
Tabelle 6 Einschlusskriterien des Konsortiums mit den dazugehörigen MNW	11
Tabelle 7 neue Kriterien, die den Einschluss in die iFNP bei negativem Panelergebnis rechtfertigen	19
Tabelle 8 Kriterien zur Auswahl der Indexpersonen zur Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung mit BOADICEA	22
Tabelle 9 Verteilung der Altersspanne im Kollektiv zum Zeitpunkt der Abfrage im Vergleich zum Zeitpunkt der Beratung	27
Tabelle 10 Übersicht aller vertretenen Tumorentitäten	28
Tabelle 11 Charakteristika aller klinisch relevanten Genmutationen des Kollektivs	31
Tabelle 12 Verteilung des Hormonrezeptorstatus der Mammakarzinome	37
Tabelle 13 Charakteristik der an CBC erkrankten Indexpersonen des Kollektivs	39
Tabelle 14 Analyse der mittels BOADICEA berechneten MNW bei CBC	39
Tabelle 15 Kalkulation der Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit über das Kollektiv mittels BOADICEA IV	40
Tabelle 16 Vergleich der Mutationsnachweiswahrscheinlichkeiten zwischen dem Kollektiv und den gebildeten Gruppen mit berechneter Triple-Erkrankung	42

1 Einleitung und Zielsetzung

Jede achte bis zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom, welches den häufigsten Tumor der Frau darstellt [1-6]. Dabei lässt sich in 20% der Fälle eine familiäre Aggregation feststellen, hingegen findet man bei nur knapp ein Drittel eine genetische Ursache in der Keimbahn [7-9]. Vor dem Hintergrund dieses ungeklärten *Clusters* untersuchte diese Arbeit das Risikoprofil gynäkologisch-onkologischer Patienten und Patientinnen mit multiplen Tumorerkrankungen als Prädisposition für Anlageträger und Anlageträgerinnen einer bekannten oder neuen Keimbahnmutation und dessen Zugehörigkeit zum familiären Brust- und Eierstockkrebs oder gar einem neuen Tumorprädispositionssyndrom. Die Sensitivität des Selektionskriteriums „multiple Primärtumore innerhalb einer Person“ für ein „Cancer-Syndrom“ wurde evaluiert.

1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand

1.1.1 Erbliche Krebserkrankungen: Definition, Epidemiologie, Pathologie und Relevanz

Fünf Prozent aller Krebserkrankungen sind auf eine genetisch vererbare Ursache zurückzuführen [10, 11]. Genveränderungen können aus Umwelteinflüssen oder epigenetischen Faktoren resultieren und entsprechend die Tumorentstehung beeinflussen. Unumstritten ist bis heute die Tumorgenese durch Dysregulationen oder Alterationen im Genom und somit der Tumor als solches als eine genetische Erkrankung. Pathogenetisch sind hierbei Gene verändert, die essenziell für die Aufrechterhaltung einer gesunden Zellhomöostase sind. Prozesse, die zu einem Ungleichgewicht dieser führen sind u.a. eine gestörte bzw. geschädigte Kontrolle des Zellzyklus oder der Zelladhäsion, eine genomische Instabilität sowie eine gestörte Fähigkeit zur Apoptose.

Inzwischen sind etwa 300 Gene als Onkogene oder Tumorsuppressorgene in der Literatur beschrieben [12], die mit diversen Erkrankungen assoziiert werden. Diese sogenannten „Krebsgene“ machen mehr als ein Prozent des menschlichen Genoms aus. Relevante Genveränderungen in diesen Genen sind zu 90% auf somatische Mutationen und zu 20% auf Keimbahnmutationen zurückzuführen. Die sich überschneidenden 10% können sowohl als Keimbahn-, als auch als somatische Mutation vorliegen. Diese genomischen Veränderungen führen in den daraus kodierten Proteinen zu Fehlfunktionen und Inaktivierungen. Für die Tumorgenese von relevanter Bedeutung sind dabei vor allem Proteine, die für die Zellregulation, die Zelldifferenzierung und auch für den Zelltod zuständig sind [12].

Folglich können nicht alle genomischen Veränderungen vererbt werden. Beispielhaft zu nennen ist hier die Veränderungen im *Mitogen-Activated Protein Kinase 4* (MAP2K4) (17p11.2) Gen. Diese konnten ausschließlich im Tumorgewebe des Pankreas, der Brust und des Kolorektums und nicht als vererbare Keimbahnmutation nachgewiesen werden [12]. Bei hereditären Mutationen ist das Gen bereits auf einem Allel der Erbinformation in der Keimzelle der Mutter oder des Vaters pathogen verändert und wird dementsprechend zu 50% an deren biologische Nachkommen weitergegeben. Wenn vererbt, ist die Mutation in jeder Körperzelle des Kindes, in einer der beiden Kopien, enthalten.

Für etwaige Früherkennungsmaßnahmen und auch für die Familienplanung ist es wichtig, die Entstehung von familiärem Krebs zu verstehen und eine genetische Belastung zu identifizieren. Unterschieden wird zwischen den erblichen Krebsursachen, die ausgelöst werden durch einen vererbten Gendefekt, und den familiären Krebserkrankungen. Familiäre Krebserkrankungen äußern sich durch eine Häufung von Tumoren vor allem in der Verwandtschaft ersten Grades, ein zugrunde liegender monogener Gendefekt kann jedoch nicht festgestellt werden [13]. Neben den Keimbahnmutationen können u.a. das gemeinsame Umfeld, Strahlung, Drogen oder Infektionen die familiäre Aggregation von Tumoren bedingen [13].

Die Gründe, weshalb Individuen an multiplen Tumoren erkranken, kann einerseits durch die erbliche Pathogenese erklärt werden, andererseits durch die Krebserkrankung selbst. Das Zusammenspiel beider Mechanismen ist dabei nicht auszuschließen. Für die somatische Pathogenese spielt das Alter eine entscheidende Rolle. Je länger eine Person lebt, desto höher ist ihr Risiko, an Krebs zu erkranken. Das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs liegt beispielsweise bei etwa 12% in der Allgemeinbevölkerung [2, 3, 14]. Zudem gilt, je älter die Zellen, desto weniger widerstandsfähig sind diese gegenüber Umwelteinflüssen. Die Zahl an Hypermethylierungen, additiven DNA-Produkten, Punktmutationen etc. steigt bei verminderter Effektivität von DNA-Reparaturmechanismen. Es kommt zum Verlust der *self-replicative ability* und zu einer vermehrten Produktion von Wachstumsfaktoren (z.B. Heregulin). Begünstigt werden die Tumorentstehung und Metastasierung. Durch Produktionssteigerung von Metalloproteasen (proteolytische Enzyme) kommt es zum Verlust der Apoptosefähigkeit, aus deren Resultat immortalisierte Zellen entstehen. Letztlich nimmt auch die Effizienz des Immunsystems im Alter ab, was die Möglichkeit von Prädelektionsstellen für immunologische Tumore zur Folge hat. Im Ergebnis ist die Kanzerogenese zu meist multizentrisch [15, 16].

Einzig die Betrachtungsweise der somatischen Pathogenese ist nicht ausreichend, um die Entstehung von Krebs zu begründen. Familiäre Aggregation von Tumoren, das Auftreten bestimmter Tumorentitäten oder ein ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter sind hinweisend auf eine zugrunde liegende genetisch begründete Ursache [17].

1.1.2 Pathogenese hereditärer Tumore: Knudson-Zwei-Treffer-Hypothese

Mehrheitlich werden erblich bedingte Krebserkrankungen durch autosomal dominante Mutationen in Tumorsuppressorgenen, Protoonkogenen und DNA-Reparaturgenen der Keimbahnzellen verursacht [18]. Knudson beschreibt den Mechanismus der Tumorentstehung aus einer Keimbahnmutation in seiner Theorie der „Zwei-Treffer-Hypothese“ [19, 20]. Dabei kodieren Tumorsuppressorgene für sogenannte *gatekeeper*-Proteine im Zellzyklus. Diese regulieren und kontrollieren das Zellwachstum und die Apoptose. Ist durch die Keimbahnmutation lediglich eine Kopie des dafür kodierenden Gens beschädigt, so bleibt die Proteinfunktion unbeeinträchtigt. Kommt es zur Inaktivierung (*loss-of-function* (LOH)) der zweiten Kopie des Gens durch eine sporadische, somatische Mutation, so führt dies zu unkontrolliertem Zellwachstum und zur Entstehung von Tumoren [21]. So ist nach Knudson „der Erbgang für die Tumordisposition [...] autosomal-dominant, der Mechanismus der Tumorentstehung [hingegen] [...] auf zellulärer Ebene rezessiv“ [18]. DNA-Reparaturgene können durch den gleichen Mechanismus in ihrer Funktion gehindert werden, was im Umkehrschluss zu einer höheren Mutationsrate in den Zellen führt. Mutationen in Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen können somit nicht detektiert oder korrigiert werden von den DNA-Reparaturmechanismen der Zelle, sodass auch für DNA-Reparaturgendefekte eine

indirekte Tumörprädisposition entsteht. Vererbt wird folglich nur die Prädisposition für eine Krebserkrankung, nicht die Erkrankung als solche [18].

Die Hypothese von Knudson gilt jedoch nicht für Protoonkogene. Durch eine *gain-of-function* Mutation in dafür kodierenden Regionen wird aus einem Protoonkogen ein Onkogen. Letzteres greift wachstumsstimulierend in den Zellzyklus ein und somit in die Tumorentstehung.

Folglich kann eine einzelne Mutation die Tumorgenese induzieren und erklärt, warum Träger und Trägerinnen einer Keimbahnmutation ein höheres Risiko haben an mutationspezifischen Tumoren zu erkranken. Daraus ableitend ist das durchschnittliche Erkrankungsalter früher als das der nicht-Anlageträger oder -trägerinnen [18]. Resultierend ergibt sich so die Notwendigkeit einer langfristigen Betreuung in Früherkennungsprogrammen und die rechtzeitige Identifikation von Mutationsträgern und -trägerinnen im Sinne einer prädiktiven Testung.

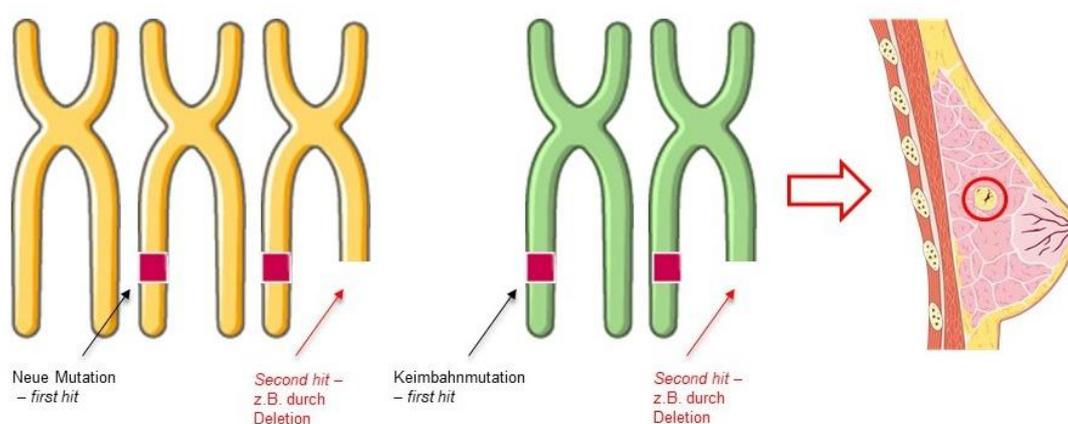


Abb. 1 **Knudson Zwei-Treffer-Hypothese für Tumorsuppressorgene**

Die gelben Chromosomen stellen Chromosomen der Zellen der gesunden Brust dar, grüne Chromosomen tragen bereits die Mutation (rotes Viereck) der Keimbahnzellen. Es wird deutlich, dass ein Schritt weniger erfolgen muss, damit durch eine Keimbahnmutation z.B. ein Tumor der Brust (rot umkreiste Struktur im Brustgewebe) entsteht [19, 22]. Abbildung erstellt mit SERVIER MEDICAL ART

Zur Klassifikation von Krebserkrankungen und zur klinischen Anwendung aktueller Forschungserkenntnisse, muss das Wissen der Tumorgenese transferiert werden. Essenziell im klinischen Setting sind dabei die Identifikation und die Erkenntnisse hinsichtlich Epidemiologie, Risikofaktoren, therapeutischen Konsequenzen und präventiven Strategien.

1.2 Vorgehen und Kriterien zur Klassifikation von erblichen Krebsprädispositionserkrankungen

Trotz der niedrigen Inzidenz der einzelnen Tumörprädispositionssyndrome (TPS) ist es essenziell, dass diese in der genetischen Epidemiologie genau beschrieben und so deren Ätiologie eruiert wird. Die Beschreibung besteht zum einen aus der Forschung bzgl. der Ätiologie der Erkrankung, der Untersuchung der Verwandten sowie der erkrankten Personengruppen, und zum anderen aus der Analyse der erblich bedingten Ursachen. Wesentliche Bestandteile stellen dabei die Ermittlung des relativen Erkrankungsrisikos und der Variabilität der Erbllichkeit (Penetranz) dar. Aber auch die Ermittlung der tatsächlich zugrunde liegenden Genveränderung durch Segregationsanalysen und Kopplungsanalysen ist essentiell (*Linkage-Analysen*) [23].

Aus den verschiedenen Herangehensweisen, basierend auf aktuellen Forschungsergebnissen und vervollständigendem Hintergrundwissen aus der Genetik, wurden durch Weber et al. [13] Kriterien aufgestellt, um neue Krebsdispositionserkrankungen zu erfassen und darüber hinaus Betroffene zu identifizieren. Zugrundeliegend ist die Annahme, dass diese durch eine hochpenetrante, verursachende Genmutation zu erklären sind [13, 24-26].

1. Kriterium im betroffenen Individuum selbst	2. Familienanamnese des betroffenen Individuums
1.1 Ein für den Tumor besonders frühes Erkrankungsalter	2.1 Mind. ein Verwandter ersten Grades, der an dem gleichen oder an einem verwandten Tumor erkrankt ist
1.2 Bilaterale, multifokale und multizentrische Tumore	2.2 Mind. zwei Verwandte ersten Grades, die einen Tumor an derselben Stelle aufweisen
1.3 Multiple Tumore in einer Person	2.3 Mind. zwei Verwandte ersten Grades mit Tumorarten, die zu einem bekannten familiären Krebsyndrom gehören
1.4 Auftreten von Tumoren untypisch für das Geschlecht	2.4 Mind. zwei Verwandte ersten Grades mit seltenen Tumoren
1.5 Tumore, die eine seltene Histologie aufweisen	2.5 Mind. zwei Verwandte in zwei Generationen mit Tumoren desselben Ortes oder ätiologisch verwandten Stellen
1.6 Kongenitale Defekte und Hautläsionen, die mit verschiedenen Tumorerkrankungen assoziiert sind und weitere vererbte Erkrankungen	
1.7 Vorläuferläsionen, die mit Tumoren assoziiert sind	
1.8 Andere seltene Erkrankungen	

Tabelle 1 Kriterien zur Identifikation von TPS und den Betroffenen
Erstellt nach [13, 24-26]

Diese *Guidelines* stellen nur eine mögliche Herangehensweise dar, die sich zwar bereits als hilfreich zur Identifikation erwiesen hat, jedoch stets modifiziert und angepasst werden kann [25]. Eine ähnliche Herangehensweise wurde von Jongmans et al. [27] 2016 veröffentlicht. Die Kriterien des entwickelten Fragebogens zur Identifikation von TPS bei Kindern ähneln den in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien von Weber et al. [13, 24-26] für Erwachsene. Auch in den Einschlusskriterien für familiären Brust- und Eierstockkrebs (s. Tabelle 6, Kapitel 1.3.5) lassen sich diese Kriterien klinisch angewandt wiederfinden.

1.3 Erblicher Brust- und Eierstockkrebs

1.3.1 Bekannte Tumorprädispositionssyndrome mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs, assoziierte Risikogene und deren molekulargenetische Testung

Durch die Entdeckung neuer Gene und die Erweiterung von Phänotypen bekannter Tumorprädispositionssyndrome (TPS) nimmt die Bandbreite der bekannten TPS rasch zu. Durch Verwendung großer Gensequenzierungspanels, genomweiter Chromosomen-Mikroarrays und der Sequenzierung ganzer Exome/Genome werden immer mehr TPS klassifiziert. Daraus ergibt sich sowohl die Möglichkeit, als auch der Druck stetig neue Krebsvorsorge- und Gentesttechnologien zu entwickeln [28].

TPS zeichnen sich nicht einzig durch die gesteigerte Inzidenz eines spezifischen Tumors innerhalb einer Familie aus, sondern auch alters-untypisch gesteigerte Prävalenzen, sowie verschiedene und multiple Tumorerkrankungen können durch eine pathogene vererbte Genmutation erklärt werden. Laut aktueller S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (Stand 2020: Version 4.3) [29] darf ein Gentest erst nach einem umfassenden Beratungsgespräch durchgeführt werden. Dabei wird der zu testenden Person Blut entnommen (Indexperson). Normale Genanalysen bedürfen meist mehrere Wochen bis zu ihrem Ergebnis. Für die Therapieentscheidung, wie zur Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie, kann in Ausnahmefällen eine *fast-track* Genanalyse, deren Ergebnis innerhalb einer Woche vorliegt, durchgeführt werden. Das positive Testergebnis beeinflusst nicht nur die Therapieentscheidung, sondern stellt unter anderem auch eine große psychische und soziale Belastung für die Anlageträger und Anlageträgerinnen dar und es bedarf noch weiterer Aufklärung der Bevölkerung.

Bei Nachweis einer Genmutation kann die Variabilität der Erkrankungsausprägung durch die unterschiedliche Penetranz der Gene erklärt werden. Für Anlageträger und Anlageträgerinnen einer *BRCA1* oder *2* Mutation kann sich dies durch unterschiedliche Tumorerkrankungen äußern, die wiederum mit unterschiedlichen Risiken behaftet sind (s. Tabelle 2).

Tumor	Risiko in der Allgemeinbevölkerung	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Mammakarzinom Frau	12%	50-80%	40-70%
Ovarialkarzinom	1-2%	35-40%	10-20%
Mammakarzinom Mann	0,1%	1-2%	5-10%
Prostatakarzinom	5%	10%	15-20%
Pankreaskarzinom	0,5%	1-3%	2-7%

Tabelle 2 variable Expressivität bei *BRCA*-Mutationsanlageträgerschaft für die unterschiedlichen Tumorerkrankungen

Modifiziert und erstellt anhand [25]

Auch für den familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) ist die beschriebene Zunahme an assoziierten Genen zu beobachten. Bei 25% der sequenzierten, potenziellen Anlageträger und Anlageträgerinnen werden Mutationen in den Hochrisikogenen *BRCA1/2* nachgewiesen und bei 5% Mutationen in weiteren überwiegend moderaten Risikogenen [30, 31]. Trotzdem verbleiben knapp zwei Drittel der Patienten und Patientinnen mit familiärer Aggregation ohne hereditären Nachweis [7]. Durch große Populations- und Segregationsstudien hoffte man „*BRCA3*“ zu entdecken. Ergebnisse deuten darauf hin, dass es sich bei einem großen Anteil familiärer Aggregation ohne Gennachweis nicht um ein einzelnes Gen handelt, sondern um ein polygenes Modell [32, 33]. Ein direkter Nachweis für die polygene Grundlage des verbleibenden familiären *Clusterings* wurde in jüngster Zeit durch die Identifikation weiterer *Loci* erbracht, die moderate Risiken mit sich bringen. Darunter sind Mutationen in *Check-point Kinase 2 (CHEK2)*, *Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)*, *partner and localizer of BRCA2 (PALB2)* und *BRCA1-interacting-protein1 (BRIP1)* [34-38]. Genannte Mutationen tragen jedoch nur einen kleinen Teil dazu bei, das familiäre *Cluster* zu erklären. Oft sind die Veränderungen als Prädisposition für die Mammakarzinomerkrankung diskutabel [30].

ATM	BARD1	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDH1	CHEK2	PALB2	RAD51C	TP53
EPCAM	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	PTEN	STK11			
APC	FAM175A	FANCC	FANCM	MEN1	MRE11A	MUTYH	NBN	NF1	POLD1
POLE	RAD50	RECQL	SMARCA4	XRCC2					

Abb. 2 Komplettierung aller 34 Gene des aktuellen TruRisk®-Genpanels des GC-HBOC
Abgebildet nach [39], Stand 2020. Die schwarz markierten Gene sind die so genannte „core genes“, in Grauen sind die Syndrom-assoziierten Gene („core-extended“) und schlussendlich mit weiß hinterlegt 16 weitere validierte Risikogene. Genauere Charakterisierung der Gene s. Anhang 17.

Seit 2015 wird das Multigenpanel zur Analyse eingesetzt. Die inzwischen, im Rahmen des GC-HBOC, durch TruRisk®-Genpanel mittels *next generation sequencing (NGS)* standardmäßig untersuchten Gene sind die sogenannten „core genes“. Zu diesen gehören *BRCA1/2*, *CHEK2*, *Rad51 Paralog C (RAD51C)*, *PALB2*, *ATM*, *RAD51D*, *Cadherin-Gen 1 (CDH1)*, Tumorsuppressor Gen p53 (*TP53*), *BRCA1-associated ring domain 1 (BARD1)* und *BRIP1*. Unter einem erweiterten Blickwinkel gibt es noch 23 weitere Gene (s. Abb. 2): sieben weitere Syndrom-assoziierte („core-extended“), sowie 16 Brustkrebs/Ovarialkrebs-gene, die ebenfalls unter bestimmten Voraussetzungen getestet werden können [39, 40]. Zwar ermöglicht das *NGS* das Testen einiger Gene in kurzer Zeit, doch sind altersabhängige Erkrankungsrisiken und Phänotypen oft weitestgehend unbekannt und bedürfen weitreichenden Forschungen [41]. Hinzukommend sind die getesteten Gene in ihren Phänotypen sehr variabel. In Tabelle 3 werden einige exemplifiziert und nachfolgend charakterisiert.

Gen	Phänotyp	Genloci, Vererbung	Funktion
BRCA1 (FANCS)	Fanconie Anämie (FA) FBREK	17q21 Autosomal-rezessiv (AR), biallelisch letal	DNA-Reparaturprotein, zuständig für die Aufrechterhaltung der genomischen Integrität und der transkriptionellen Regulation [21, 42, 43]
BRCA2 (FANCD1)	FA	13q12.3 AR	Sorgt für genomische Stabilität durch Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch homologe Rekombination [44]
PALB2 (FANCN)	FA	16p12.2 AR	Kooperiert mit <i>BRCA2</i> , indem es ebenfalls für die Reparatur von DNA-Brüchen zuständig ist und Kontrollfunktionen im Zellzyklus übernimmt [45]
CHEK2		22q12.1 Autosomal-dominant	Proteinkinase wird aktiviert bei DNA-Schäden und induziert u.a. den Zellzyklusarrest (G2-Arrest), dies passiert u.a. in Abhängigkeit von <i>ATM</i> [46]
RAD51C (FANCO) RAD51D	FA	17q22 AR	Hinweise auf moderat erhöhte Mammakarzinom-Risiken im familiären Kontext, Lebenszeit-Risiko Ovarialkarzinom 10% [47]
ATM	Ataxia telangiectasia	11q22.3 AR	fungiert als Proteinkinase, die an der Zellzykluskontrolle beteiligt ist [48] stabilisiert <i>p53</i> durch Phosphorylierung [49] und bildet u.a. mit <i>RAD50</i> einen Komplex zur Phosphorylierung von <i>BRCA1</i> [50] dient als Sensor für DNA-Doppelstrangbrüche und erfüllt im Komplex Funktionen der Kontrolle der Zellproliferation und Apoptoseregulation [51]

Gen	Mutationsfrequenz [30, 52]	Besonderheiten	Risiko für Krebserkrankungen in folgenden Organen
BRCA1 (FANCS)	25%	Lebenszeit-Risiko für Mammakarzinom: 43-70%; Lebenszeit-Risiko für Ovarialkarzinom: 17-45% [3, 14], erhöhtes Risiko auch für kontralaterales Mammakarzinom und Pankreaskarzinome	Brust, Eierstöcke, Darm, Pankreas, Prostata
BRCA2 (FANCD1)		Lebenszeit-Risiko Mammakarzinom: 50-70%; Lebenszeit-Risiken Ovarialkarzinom: 11-17% [3, 14], ebenfalls erhöhtes Risiko für Pankreas- und kontralaterale Mammakarzinom	Brust, Eierstöcke, Pankreas, Prostata, Haut
PALB2 (FANCN)	<1%	Lebenszeit-Risiko für Mammakarzinom 53%, Ovarialkarzinom 5%, Pankreaskarzinom 2-3% [53] Keine phänotypischen Auffälligkeiten	Brust, Ovar, Pankreas, evtl. Prostata
CHEK2	3%	Lebenszeit-Risiko Mammakarzinom > 25% in abhängig der Familienanamnese [54], erhöhtes Risiko für kontralaterales Mammakarzinom (mit c.100delC gleiches Risiko wie BRCA2-ATs [55], diese Variante erhöht auch deutlich das Mammakarzinom-Risiko für Männer CHEK2-Mutationen konnten auch bei Patienten/ Patientinnen Li-Fraumeni-Syndrom gefunden werden [56]	Brust, Eierstöcke, Darm, Prostata, Niere, Schilddrüse, Magen
RAD51C (FANCO) RAD51D	1,5% 1%	Hinweise auf moderat erhöhte Mammakarzinom-Risiken im familiären Kontext, Lebenszeitrisiko-Risiko Ovarialkarzinom 10% [47]	Eierstöcke, evtl. Brust
ATM	<1%	Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (2-3fach) [57, 58], Lebenszeit-Risiko > 25% Erhöhtes Risiko für Pankreastumore	Brust, evtl. Pankreas, Lymphom, Leukämie

Tabelle 3 exemplarische Übersicht einer Auswahl von „core“- und „core-extended-genes“ des GC-HBOC

1.3.2 Relevanz, Epidemiologie und Bedeutung für Betroffene

Im Jahr 2013 erzählte die US-amerikanische Schauspielerin Angelina Jolie erstmals der New York Times von ihrer präventiven Brustamputation, da sie eine *Breast-Cancer-gene 1 (BRCA1)* Mutation habe und erregte dadurch auch die Aufmerksamkeit der breiten Öffentlichkeit für erblich bedingte Krebserkrankungen [59].

In Deutschland erkranken jährlich bis zu 20.000 Frauen an familiärem Brustkrebs, was circa 20-30% der Gesamtinzidenz entspricht [1, 4, 8, 9]. Im Laufe des Lebens ist jede dreißigste von 100 Frauen von familiärem Brustkrebs betroffen. Hinzukommen 7000 Neuerkrankte an Ovarialkrebs [1, 4]. Auf Grund der hohen Prävalenz braucht es ein möglichst flächendeckendes Vorsorgeangebot, um all diesen Frauen eine Anlaufstelle zu bieten und eine optimale Versorgungsstruktur zu gewährleisten. Ziel ist die Identifikation von Familien mit familiären Krebserkrankungen zur Verbesserung des Screenings und der Therapie, um die Sterberate zu senken. Die Etablierung des deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs (*German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC)*) erfolgte nach der Entdeckung der beiden Hochrisiko-Genmutationen *Breast-cancer-gene 1* und *2 (BRCA1* und *2)* 1994 und 1995 durch Miki et al., Hall et al. [60, 61] und Wooster et al. [62]. Dabei handelt es sich um einen deutschlandweiten Verbund universitärer Zentren (Stand 2022: 23 Zentren) mit der nötigen Expertise zur Beratung bei familiärer Belastung und Genanlagetragerschaft. Inzwischen werden mehr als 40.000 betroffene Familien in den Zentren betreut [63]. Begleitende Projekte werden unter anderem

durch die Deutsche Krebshilfe gefördert. Dahinter steht ein Versorgungskonzept, nach Paragraph 140a Sozialgesetzbuch, welches die Aufklärung zur genetischen Beratung und dessen qualitätsgesicherte Durchführung wohnortnah regelt und dementsprechend auch vergütet. Aufgaben des Konsortiums sind neben Beratung, Risikokalkulation, TruRisk®-Genanalyse und Prävention auch die Wissenschaft mit der Evaluation der Wirksamkeit der Maßnahmen, der Messung der Versorgungs- und Lebensqualität, Ausbildung von Ärzten, sowie der Verbesserung der Gesundheitskompetenz insgesamt. Die Säulen der Curricula umfassen einen multidimensionalen Ansatz, ausgehend vom genetischen Befund auf familiärer, medizinischer und auch sozialrechtlicher Ebene. Ziel dieses translationalen Netzwerkes ist das gemeinsame Vorantreiben der Entdeckung neuer Risikogene, ihre Validierung durch spezialisierte Gruppen im Konsortium und die abschließende Translation in die Klinik, für die Gewährleistung der optimalen Patientenbetreuung [63, 64].

1.3.3 *BRCAness*: Charakteristika der beiden Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2*

Im Rahmen von vergleichenden genomischen Hybridisierungen konnten Genveränderungen in Brusttumoren durch den Zugewinn oder Verlust von chromosomalen Bestandteilen identifiziert werden und durch weitere *Loss of Heterozygosity (LOH)*-Analysen, Expressionsanalysen und Mutationsanalysen spezifiziert werden. Dabei wurden Veränderungen in Genregionen für etablierte Onkogene und für Tumorsuppressorgene gefunden. Zum Letzterem gehören auch die *BRCA*-Gene, die vor allem bei familiären Brusttumoren nachgewiesen werden konnten [11]. Deletionen und Insertionen konnten in beiden Genen festgestellt werden und bewirken durch Leserasterverschiebungen einen frühzeitigen Kettenabbruch und eine insuffiziente oder ausgefallene Proteinfunktion [65]. *BRCA1* und 2 sind bei 2% aller Brustkrebspatientinnen, die älter als 55 Jahre sind, sowie bei 15% aller Ovarialkrebskrankungen nachweisbar [32]. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit zwischen den Anlageträgern und Anlageträgerinnen einer *BRCA1/2* Mutation kann stark variieren (s. Tabelle 2). Deren klassischen Eigenschaften, die u.a. der Identifikation der betroffenen Familien dienen, werden als *BRCAness* bezeichnet und im Folgenden genauer erläutert.

BRCA1 liegt auf dem Genolocus 17q21 und agiert in vielerlei Prozessen. Das *BRCA1* Gen besteht aus 24 Exons woraus eine mRNA von 7,8 kb transkribiert wird, welche für ein Protein aus 1863 Aminosäuren kodiert. Es konnten Beteiligungen an der Aufrechterhaltung der genomischen Integrität, an DNA-Reparaturprozessen, an der transkriptionellen Regulation und am Chromatin-*Remodeling* gezeigt werden [21, 42, 43]. Das größte Exon stellt Exon 11 mit 4000 Basenpaaren dar. Weiter konnten Splicevarianten beschrieben werden, bei denen einige Exons eliminiert werden. Durch *two-hybrid-assay* und Koimmunopräzipitation konnte nachgewiesen werden, dass *BRCA1* mit einigen anderen DNA-Reparaturenzymen, darunter *RAD51*, *P53*, *MYC* und *BRCA2*, interagiert [66].

BRCA2 besteht aus 27 Exons, die für ein Protein aus 3418 Aminosäuren kodieren. Größere zusammenhängende kodierende Bereiche sind z.B. das Exon 10 und 11 [11]. Im Gegensatz zu *BRCA1* scheinen die Proteinfunktionen von *BRCA2* weitestgehend auf DNA-Rekombinations- und Reparaturprozesse beschränkt zu sein. Dies geschieht zumeist einhergehend mit der Regulation der *RAD51*-Aktivität [44].

In Abhängigkeit der Genloci in denen Deletionen oder Insertionen nachgewiesen wurden, werden Auswirkungen auf die Aggressivität der Tumore beschrieben. Mit einer erhöhten Aggressivität werden Mutationen in hochkonservierten Regionen im N-Terminus (z.B. *BARD1* Domäne) oder im C-Terminus (*BRCT* Domäne) des *BRCA1*-Gens beschrieben [67]. Aktuell gibt es aber noch keine ausreichende Validierung über Geno- und Phänotypen der verschiedenen Lokalisationen [11].

BRCA-Genmutationen konnten bislang nur selten in sporadischen Tumoren nachgewiesen werden [68]. Allerdings ist ihre Rolle noch nicht hinreichend geklärt, da es hier durch *LOH* ebenfalls zum Verlust der *BRCA1/2* Regionen kommen kann [69]. Die gemeinsame Ätiologie kann weiter unterstützt werden, indem sowohl sporadische als auch familiäre *BRCA1*-Tumore gehäuft den gleichen Basaltyp exprimieren [70]. Die *BRCA* typischen Charakteristika der sporadischen gegenüber den erblichen Tumoren werden in Tabelle 4 zusammengefasst. Da sich bei familiären *BRCA1* assoziierten Brusttumoren ein deutlich prognostischer Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zeigt, ist es für das Therapieansprechen essenziell die Unterschiede und Gemeinsamkeiten herauszuarbeiten. Sollten sporadische Tumore *BRCA1*-ähnliche Phänotypen aufweisen, sollte ebenfalls über eine adjuvante Chemotherapie entschieden werden [71].

Phänotyp	Familiärer Brustkrebs (BRCA1) %	Sporadischer Brustkrebs %	Familiärer Brustkrebs (BRCA2) %
High-grade	66	36	41
Östrogenrezeptor-negativ (ER-neg.)	90	35	34
ERBB2-neg.	97	85	97
c-MYC Amplifikation	53	23-31	62,5
Medulläres MC oder atypisch medullär	13	2	3
DCIS	41	56	52
Lymphzytäre Infiltrationen	13	3	4
TP53 Mutationen	67	35	63
basaler Phänotyp in ER-neg. Tumoren	88	45	ND
EGFR Expression	67,3	21,3	8,3

Tabelle 4 Eigenschaften von sporadischen vs. familiären Tumoren mit *BRCA*-Mutation entnommen Turner et al. [43], die Angaben sind in Prozent. ND steht für „nicht bestimmt“ (*not determined*)

Seit der Entdeckung der beiden hochpenetranten Risikogene konnten zwar immer wieder weitere Gene identifiziert werden, doch war ihr Beitrag zur Erklärung der Ätiologie des familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) deutlich geringer. Wie im Abschnitt 1.3.1 beschrieben, konnte die verbliebene familiäre Aggregation nicht durch die Annahme eines neuen „*BRCA3*“-Gens erklärt werden, sondern basiert eher auf einem polygenen Modell [32, 33]. Ungeklärt bleibt weiterhin die Frage, warum eine erhöhte Risikokonstellation für Brust- und Ovarialtumore durch die *BRCA*-Genmutationen entsteht, obwohl diese vor allem in Haut und Thymus exprimiert werden [61].

Für etwa 10% der nachgewiesenen Mutationen in den *BRCA*-Genen kann kein eindeutiger Krankheitswert zugeordnet werden [72]. Die gefundenen Variationen werden anhand der *IARC*-Klassifikation in unterschiedliche Pathogenitätsgrade unterteilt (Tabelle 5). Die Einteilung erfolgt anhand von verschiedenen Kriterien, die mithilfe mathematischer Kalkulationen das jeweilige Risiko der Ratsuchenden möglichst präzise ermitteln und bewerten. Im Rahmen des familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) ist die sogenannte *Task-Force* des GC-HBOC für die Bewertung solcher Varianten zuständig. Als pathogene Varianten

werden *IARC*-Klassen 4, 5 bezeichnet. Die Festlegung als *unclassified variant* (VUS) entspricht der *IARC class* 3 und ist entscheidend für die Aufnahme in die intensivierete Früherkennung der Patienten und Patientinnen. Nichtsdestotrotz ist ein solch unklarer Befund oft unbefriedigend für Ratsuchende.

Klasse	Beschreibung	Wahrscheinlichkeit für Pathogenität	Erwähnung im Befund als
5	pathogen	>0,99	Pathogen
4	Wahrscheinlich pathogen	0,95-0,99	Pathogen
3	Variante unklarer Signifikanz	0,05-0,949	VUS
2	Wahrscheinlich nicht pathogen	0,001-0,049	Keine Mitteilung
1	Nicht pathogen	< 0,001	Keine Mitteilung

Tabelle 5 Befundbewertung in Anlehnung an die *IARC*-Klassifikation
Entnommen aus [73]

Inzwischen konnten mehr als 800 verschiedene Sequenzvarianten von *BRCA1* und 2 beschrieben werden (s. Breast cancer information core [BIC] *database website*), wobei keine eindeutigen *Hot-spot*-Regionen identifiziert wurden. Als sogenannte *founder*-Mutationen werden Genveränderungen beschrieben, die innerhalb einer geografisch oder kulturell isolierten Population mit besonders großer Frequenz auftreten. Die Vererbung erfolgt durch einen oder mehrere Vorfahren als Anlageträger oder Anlageträgerinnen. Für *BRCA* (*BRCA1*-Mutationen 185delAG und 5382insC, sowie *BRCA2*-Mutation 6174de1T) konnte dieser Effekt in der Population der Ashkenazi gezeigt werden, in welcher Mutationsfrequenzen von 12% detektiert werden konnten [74, 75].

1.3.4 Risikoberatung für Betroffene mittels Risikoberechnung durch BOADICEA

Liegt ein negatives Testergebnis vor, so entscheidet die berechnete Erkrankungswahrscheinlichkeit über die Aufnahme in das intensivierete Früherkennungsprogramm (iFNP) (für die Einschlusskriterien s. Tabelle 6). Die Abkürzung BOADICEA steht für *Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm* und bezeichnet einen Risikoberechnungsalgorithmus zur Kalkulation einiger Suszeptibilitätsgene für den familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK). BOADICEA umfasst einen Algorithmus zur Analyse des altersspezifischen Auftretens von Brust- und Eierstockkrebs, sowie einen Algorithmus zur Schätzung von Mutationsnachweiswahrscheinlichkeiten (insgesamt und für einzelne Gene), verfügbar im Internet (verschiedenen Versionen abrufbar unter: <https://www.canrisk.org/>). Klinische Validierungen fanden bisher ausschließlich für die Version BOADICEA V3 statt (Stand: 2020) [76, 77]. Der Algorithmus basiert auf großen Segregationsanalysen durch bevölkerungsbezogene Studien, wie zum Beispiel die *Anglian Breast cancer Study* [78]. Die Berechnung der Erkrankungsrisiken basiert auf abgeleiteten kalender- und kohortenspezifischen Inzidenzen [79]. Erfasst werden Stammbaumdaten, die bis zu Verwandten dritten Grades reichen, Altersinformationen, Krebsdiagnosen (Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom und Prostatakarzinom [80]) und Informationen zum bereits bekannten Mutationsstatus und der Pathologie des Mammakarzinoms (Hormonrezeptorstatus) [81]. In der aktuellen Version V können zudem noch Angaben zur Größe, zum Gewicht, zur Einnahme von Hormonpräparaten, zum Dichtegrad des Brustdrüsenorgans in der Mammografie, zum Alkoholabusus und zur Anzahl der

Schwangerschaften, sowie zu bereits prophylaktischen Maßnahmen, wie Mast- oder Ovariectomien gemacht werden.

Bis 2019 wurden diese Berechnungen mittels dem Programm *Cyrillic* durchgeführt, das basierend auf Clustertabellen mit altersspezifischen Penetranzen das Heterozygotenrisiko für ein zugrunde liegendes, verursachendes Gen berechnet [82]. Die Risikoberechnung unterliegt einem Zwei-Gen-Modell und gilt inzwischen als überholt. Auf Grund der Validierung der Risikoberechnung in unterschiedlichsten Populationen ist BOADICEA auf dem wissenschaftlich aktuellsten Stand [83].

In den aktuellen Versionen BOADICEA IV/V können die Wahrscheinlichkeiten für eine Mutation in *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* modelliert werden. Dies geschieht unter der Annahme, dass das verbleibende familiäre *Clustering*, das durch diese Fünf nicht erklärt werden kann, durch eine polygene Komponente entsteht. Darunter versteht man eine große Anzahl von Genen mit geringer einzelner Wirkung und großer Gesamtwirkung [79, 84]. Die polygene Komponente ist dabei nicht abhängig vom Trägerstatus, sondern die Familienkonstellation ist entscheidend für die Erkrankungswahrscheinlichkeit.

1.3.5 Einschlusskriterien zur genetischen Testung

Soll eine molekulargenetische Testung erfolgen, so muss im Voraus ein Einschlusskriterium (s. Tabelle 6) des GC-HBOC erfüllt werden. Diese sind bei Erfüllen mit einer Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit (MNW) von mehr als 10% assoziiert [8]. Rund 30% der Brustkrebspatientinnen erfüllen die Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums [85]. Das Erfüllen als Voraussetzung für die Beratung und Testung indiziert die sorgfältige Wahl der Einschlusskriterien. So sollen diese rechtfertigen, dass eine genetische Paneluntersuchung analytisch und klinisch validiert ist, sich der Nutzen für die Probanden und Probandinnen klar ableiten lässt sowie die ethnische und soziale Vertretbarkeit gewährleistet ist (aufgestellt durch die *Centers for Disease Control and Prevention (ACCD)*) [41]. Dies ist wichtig, denn letztlich sind die Ergebnisse aus vielerlei Hinsicht mit Konsequenzen für Betroffene behaftet; sie beeinflussen das Leben der Ratsuchenden medizinisch, familiär, sozialrechtlich und psychisch [13, 41].

Einschlusskriterien	Behaftete MNW
Mind. drei Frauen mit Mammakarzinomerkrankung unabhängig vom Alter	2%
Mind. zwei Frauen mit Mammakarzinomerkrankung, davon eine vor dem 51. Geburtstag	9%
Mind. eine an Brustkrebs erkrankte Frau und mind. eine an Ovarialkrebs erkrankte Frau oder eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau	21%
Mind. 2 Frauen mit Ovarialkrebserkrankungen unabhängig vom Alter	21%
Mind. eine Frau mit Mammakarzinomerkrankung vor dem 36. Geburtstag	7%
Mindestens eine Frau mit bilateraler Mammakarzinomerkrankung, die erste vor dem 51. Lebensjahr	11%
Mind. ein Mann mit Mammakarzinom und eine Frau mit Mamma- oder Ovarialkrebserkrankung unabhängig vom Alter	18%
Mind. eine Frau mit <i>triple</i> -negativer Mammakarzinomerkrankung vor dem 50. Geburtstag	
Mind. eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung vor dem 80. Geburtstag	

Tabelle 6 Einschlusskriterien des Konsortiums mit den dazugehörigen MNW

Erstellt nach [9, 31, 86-88]

Trotz der sich immer weiterentwickelnden Gendiagnostik lassen sich aktuell bei zwei Drittel der Familien, die die Einschlusskriterien erfüllen, keine Mutationen in den bekannten Genen feststellen [7]. Folglich zeigt sich die Relevanz weiterer Forschungen in diesem Bereich.

1.4 Forschungsfragen und Zielsetzung der Arbeit

Die hohe Inzidenz von Mammakarzinomen und Ovarialkarzinomen sowie deren auffällige familiäre Aggregation stellen eine eindeutige Indikation für vertiefende Forschungen dar. Bei steigender Zahl an bekannten Genmutationen verbleiben zwei Drittel aller Betroffenen bis heute ohne hereditären Nachweis und auch die betreuenden Kliniker ohne eindeutige Leitlinien [89]. Es ist unanfechtbar, dass weitere Geno- und Phänotypen beschrieben und validiert werden müssen. Dies ist entscheidend, um zukünftig allen Betroffenen eine Therapie und präventive Maßnahmen nach den definierten Zielen des GC-HBOC und anderen Konsortien für Tumorprädispositionssyndrome (TPS) zukommen lassen zu können und so vor allem die Mortalität weiter zu senken [40]. Zum Schließen dieser Forschungslücke beschäftigte sich diese Arbeit mit dem Phänotyp „multiple Primärtumoren innerhalb einer Person“ bzgl. dessen Klassifikation als Hochrisikoveranlagung für eine zugrunde liegende Genveränderung. Die Sensitivität des Selektionskriteriums für ein „Cancer-Syndrom“ wurde evaluiert.

Die Familien des Düsseldorfer Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) wurden auf das obige Einschlusskriterium *gescreeent*. Nachfolgende, daraus abgeleitete Fragestellungen zielten auf die möglichst genaue Charakterisierung des Kollektivs ab, um als Basis für größere Forschungsprojekte zu dienen. Die Ergebnisse stellen einen Beitrag für eine in Aussicht stehende deutschlandweite Studie der Humangenetik, unterstützt durch die deutsche Forschungsgesellschaft, dar.

Inwiefern die *Triple*-Erkrankung indizierend für eine genetische Erkrankung ist und dieser Phänotyp ein Risikoprofil einer erblichen Erkrankung bedingt, wurde durch Merkmalsanalysen untersucht. Die Ableitung besondere Merkmale erfolgte anhand der Kriterien für genetisch bedingte Tumorerkrankungen (s. Tabelle 1, Kapitel 1.2). Dafür wurden alle Indexpersonen und deren Familien bezüglich aller aufgestellten Kriterien untersucht und abschließend bewertet.

Folgend stellte sich die Frage, inwiefern man die selektierten Familien, mit der großen Anzahl gynäkologischer Tumore, als Hochrisikokollektiv des FBREK charakterisieren kann. Dafür wurden die Indexpersonen der Familien auf alle aktuell-klinisch relevanten und bekannten Gene des GC-HBOC getestet. Des Weiteren wurden klassische Eigenschaften des FBREK herausgearbeitet (*BRCAness*) und mit dem gebildeten Kollektiv verglichen. Ziel war die Identifikation eines Phänotyps hinsichtlich der Subtypisierung zum FBREK oder eines anderen bereits bekannten Syndroms unter Berücksichtigung des Selektionsbias des gewählten Kollektivs. Des Weiteren sollte das Mutations- und Erkrankungsrisiko beurteilt werden, indem diese mit Hilfe von BOADCIEA berechnet wurden. Daraus abgeleitet wurde die Frage nach der Indikation größer angelegter Studienformate zur Verifikation möglicher Genotypen, beispielsweise einer neuen, noch nicht bekannten Genmutation, im Sinne einer *founder*-Mutation, polygenen Effekten oder *Modifiers* evaluiert. Die Erarbeitung erfolgte kriteriengeleitet, indem durch Stammbaumanalysen Zusammenhänge von Tumorerkrankungen und Aggregation demonstriert wurden.

Bei Untersuchung der Patienten und Patientinnen aus dem Kollektiv des FBREK, wurde evaluiert, wie groß der Bedarf der präventiven Versorgung durch das intensivierete Früherkennungsprogramm für die *Triple*-Erkrankung war und welche weiteren möglichen oder notwendigen Maßnahmen sich dadurch ergeben.

Zusammenfassend war das Ziel der Arbeit das Kollektiv „multiple Tumorerkrankungen innerhalb einer Person“ bzgl. der Identifikation als Hochrisiko-Familien genau zu charakterisieren, um daraus abschließend Rückschlüsse für die Optimierung der Identifikation und präventiven Versorgung solcher Familien abzuleiten.

2 Methodik und Material

2.1 Aktenzeichen des Ethikvotums

Die Arbeit erfolgte im Rahmen der unter dem Aktenzeichen 3260 durch die Ethikkommission Düsseldorf genehmigten Studie mit dem Titel „Versorgungsoptimierung bei erblicher Belastung für Brust- und Eierstockkrebs durch ergebnisorientierte Evaluation der Gendiagnostik, Risikokalkulation, Prävention und Therapie“. Dieses Ethikvotum wurde durch Herrn Dr. Niederacher (08.06.2006) beantragt und durch Frau Dr. Vesper (01.03.2016) verlängert. Alle Untersuchungen wurden durch die hiesige Ethikkommission bewilligt und die Zustimmung der Patienten und Patientinnen durch eine schriftliche Einwilligung bestätigt.

2.2 Aufbau, angewandte Methodik und Statistik

Es wurden empirische Untersuchungen in Form einer deskriptiven Studie durchgeführt. Die Probanden und Probandinnen wurden aus dem Patientenkollektiv des Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) Düsseldorf ausgewählt. Die schriftliche Zustimmung zur Verwendung der personenbezogenen Daten für Forschungszwecke gaben die Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der genetischen Beratung. Verglichen wurden die erhobenen Daten mit den veröffentlichten Daten des deutschen Krebsregisters (ZfKD) des Robert-Koch-Institutes [4] sowie Daten aus veröffentlichten Arbeiten nach Literaturrecherche. Als Studienformat wurde eine Querschnittsstudie gewählt.

Die personenbezogenen Daten des Düsseldorfer Zentrums für FBREK wurden durch eine ausführliche Anamnese von erfahrenen Gynäkologen und Humangenetikern im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde (TRS) erhoben. Ihre Dokumentation erfolgte pseudonymisiert in der Leipziger Datenbank („BRCA 2006“). Diese wurde durch das dortige Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) entwickelt und ist die zentrale Datenbank des Deutschen Konsortiums (GC-HBOC) im Rahmen der Studie „Versorgungsoptimierung bei erblicher Belastung für Brust- und Eierstockkrebs durch ergebnisorientierte Evaluation der Gendiagnostik, Risikokalkulation, Prävention und Therapie“ [90].

Die Aktualität der Daten entsprach dem Beratungszeitpunkt in der Tumorrisikosprechstunde (TRS). Eine kontinuierliche Dokumentation von Daten in der Datenbank erfolgte nur bei Familien, die sich in der Düsseldorfer Früherkennung befanden, oder weiterhin selbstständig Informationen an die TRS mitteilten. Ereignisse wie beispielsweise neue Tumorerkrankungen, die nach dem Vorstellungszeitpunkt in der humangenetischen Beratung auftraten, konnten nicht mehr, sofern nicht eigenständig mitgeteilt, erhoben oder dokumentiert werden und folglich auch nicht berücksichtigt werden in dieser Arbeit.

Das Kollektiv wurde retrospektiv, deskriptiv untersucht und evaluiert. Die Auseinandersetzung erfolgte in Ausnahmen auch explorativ durch induktive Statistik, in Form von Mittelwerts-Vergleichen (*Analysis of Variance* (ANOVA)-Analysen). Es wurde keine Randomisierung vorgenommen, da das Kollektiv selektiv ausgesucht wurde. Die durch das Zentrum vergebene Fall-/ Patientenummer wurde zensiert.

2.3 Kollektiverfassung mittels *Screenings* der Datenbank Leipzig

Das Selektionskriterium „Multiple Tumore innerhalb einer Person“ schloss Indexpersonen (Personen, die die Indikation zur Durchführung eines Gentests haben) ein, die an mind. drei Tumoren erkrankt sind. Als repräsentatives Kollektiv wurden Familien des Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) in Düsseldorf ausgewählt.

Wie die Patientenaufnahme zur humangenetischen und gynäkologischen Beratung und anschließenden Testung ablief, wurde bereits in der Einleitung ausführlich beschrieben (Kapitel 1.3.4, 1.3.5). In der Erstberatung wurde die Familienanamnese erfragt und mittels Stammbaumerstellung dokumentiert. Dabei war es wichtig, möglichst vollständige Informationen über mind. drei Familien-Generationen zu erhalten, um eine Aussage über die altersspezifischen Erkrankungs- und Lebenszeitriskien treffen zu können. Erfasst wurden Namen, Geburtsdaten, Sterbedaten/Alter zum Zeitpunkt des Todes, bei frühem Versterben die Todesursache und die Krebserkrankungen der einzelnen Familienmitglieder. Dabei wurde nicht nur die Tumorentität abgefragt, sondern auch das Diagnosealter war von Relevanz für das später kalkulierte Risiko. Wenn möglich, wurde versucht alle relevanten Dokumente (Arztbriefe, Pathologieberichte usw.) der ratsuchenden Person, sowie der erkrankten Familienmitglieder anzulegen. Da dies aus verschiedenen Gründen nicht immer möglich war, wurden auch fremdanamnestische Daten aufgenommen und dokumentiert. Eine anamnestische Unsicherheit der Daten lässt sich hier nicht sicher ausschließen [25]. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Daten der vorgestellten Familien in die Datenbank in Leipzig eingepflegt.

Die spezifische Abfrage der Datenbank nach dem Selektionskriterium erfolgte durch Dr. Christoph Engel (IMISE) am 04.09.2019, sowie am 07.01.2020. Einschlusskriterium für das Filtern der Datenbank waren Patienten/ Patientinnen, zugehörig dem Düsseldorfer Zentrum, mit mind. drei verschiedenen nach ICD-10 kodierten Primärtumoren: angelegt in der Datenbank in Form von Tumorbögen (TUM-Bogen) (s. Abb. 3). Die gewählte Beobachtungseinheit war der Patient/ die Patientin, sowie die Familie. Entscheidend für die Selektion war nicht der Mutationsstatus oder das Geschlecht, sondern einzig das erfüllte Selektionskriterium.

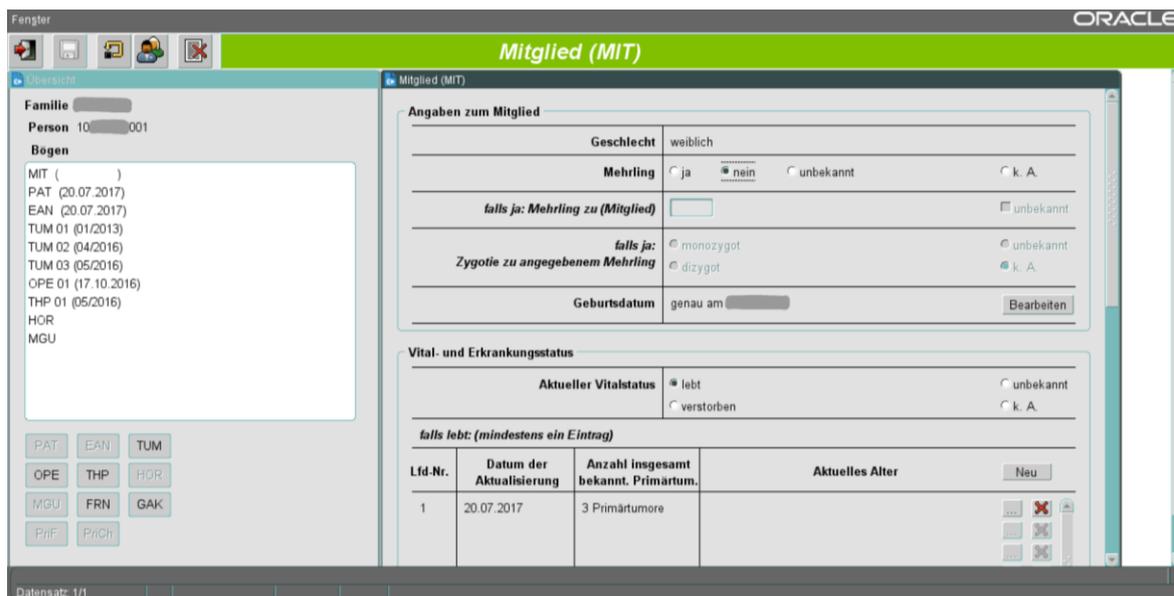


Abb. 3 repräsentativer Screenshot der Datenbank Leipzig

Startbildschirm nach Aufrufen eines Patienten oder einer Patientin im Startmenü. Linksbündig befindet sich das Navigationsmenü mit den verschiedenen angelegten Bögen—abgerufen am: 25.03.2020

Das Ergebnis der Abfrage wurde manuell kontrolliert. Dabei war die Art des Tumors in der Datenbank relevant. Tumore wurden als „Primärtumor“, „Metastase“, „Rezidiv“ oder unbekannt dokumentiert, sodass anhand der Tumorart die gefilterten Patienten und Patientinnen nochmals selektiert wurden. Nur Personen mit tatsächlich an drei voneinander unabhängigen Primärtumoren wurden als Indexperson in diese Arbeit aufgenommen. Weitere Informationen auf den TUM-Bögen waren, die ICD-Kodierung, die Tumorseite, das Erkrankungsalter/ das Diagnosedatum und die pathologischen Befunde der Mammakarzinome.

Erfasst wurde ebenfalls das aktuelle Alter der Indexpersonen (Zeitpunkt Frühjahr 2020), sowie das Alter zum Zeitpunkt der Beratung. Diese Informationen befanden sich auf den sogenannten PAT-Bögen. In dieser Arbeit wurde bei allen weiteren Berechnungen und Ergebnissen das Alter zum Beratungszeitpunkt verwendet. Im Rahmen der Querschnittsstudie lagen über diesen Zeitpunkt hinaus keine weiteren Informationen über den Verlauf vor, sodass auch keine Analysen über diesen Zeitpunkt hinaus möglich waren. In wenigen Fällen wurde kein Datum angegeben, sodass stattdessen auf das Datum und Alter auf dem in der Sprechstunde erstellten Stammbaum zurückgegriffen wurde.

2.4 Stammbaumerstellung mit Hilfe von PLIGU und Risikokalkulation mittels BOADICEA

Zur Identifikation einer genetisch bedingten Krebserkrankung sollten die Erkrankungskonstellationen innerhalb einer Familie möglichst übersichtlich dargestellt werden. Dies wurde in Form eines Stammbaums umgesetzt. Die Stammbaumerstellung erfolgte mit PLIGU-Stammbaum (Version 1.0.4), einem Programm zur Visualisierung von genetischen Stammbäumen, welches auch ohne Anbindung an eine Datenbank genutzt werden konnte und dessen Stammbäume als BOADICEA-Dateien exportiert werden konnten.

Die Stammbäume wurden aus den bereitgestellten Daten der Datenbank Leipzig erstellt. Ausgehend von der Indexperson wurde der Stammbaum schrittweise über die verschiedenen Generationen aufgebaut. Dabei wurde das Geschlecht, das Geburts- und Sterbedatum, sowie die Tumorerkrankung im Stammbaum erfasst. PLIGU bot außerdem die Möglichkeit die Brusttumore hinsichtlich ihrer Hormonrezeptoren genauer zu klassifizieren und auch die Möglichkeit anzugeben, ob es sich bei dem zweiten Mammakarzinom um einen kontralateralen Tumor handelte. Das Eingabefeld für die Tumorerkrankungen ist in Abb. 4 dargestellt.

Abb. 4 Repräsentativer Screenshot: Eingabeoptionen zur Person und Tumor in PLIGU

Die verschiedenen Kreissymbole sind die Personensymbole im Stammbaum und können individuell vergeben werden: In dieser Arbeit wird der Viertel-Kreis oben rechts für eine an Mammakarzinom erkrankte Person und unten rechts für eine an Ovarialkarzinom erkrankte Person verwendet., Der vollständig schwarz gefärbte Kreis für Personen mit Tumoren, die dem FBREK zugehörig sind (Prostata, Pankreas), sowie der Doppelkreis für alle anderen Tumore - *Screenshot* erstellt am 14.05.2020.

Um in einem weiteren Schritt eine möglichst genaue Risikoberechnung durchführen zu können, sollten möglichst drei Familien-Generationen vollständig im Stammbaum erfasst werden. Zusätzlich wurde bei der Erstellung der Stammbäume darauf geachtet, dass alle Personen mit dem Alter zum Beratungszeitpunkt erfasst wurden. Personen innerhalb der relevanten drei Generationen deren Alter nicht bekannt war, wurden näherungsweise angegeben. Fehlte beispielsweise das Geburtsdatum eines Elternteils, so wurde dies einheitlich 20 Jahre jünger gewählt als der Zeitpunkt des erstgeborenen Kindes. Personen ohne Altersangabe wurden nicht in die Kalkulation von BOADICEA aufgenommen und implizierten so weitere Verfälschungen des berechneten Risikos. Wenn nur das Geburtsjahr bekannt war, so wurde das Datum auf den ersten Januar des Jahres festgelegt. Bei nicht dokumentiertem Sterbealter/-datum, wurde dieses standardisiert mit 70 Jahren eingegeben. Ein nach diesen Vorgaben erfasster Stammbaum kann in Abb. 5 nachvollzogen werden.

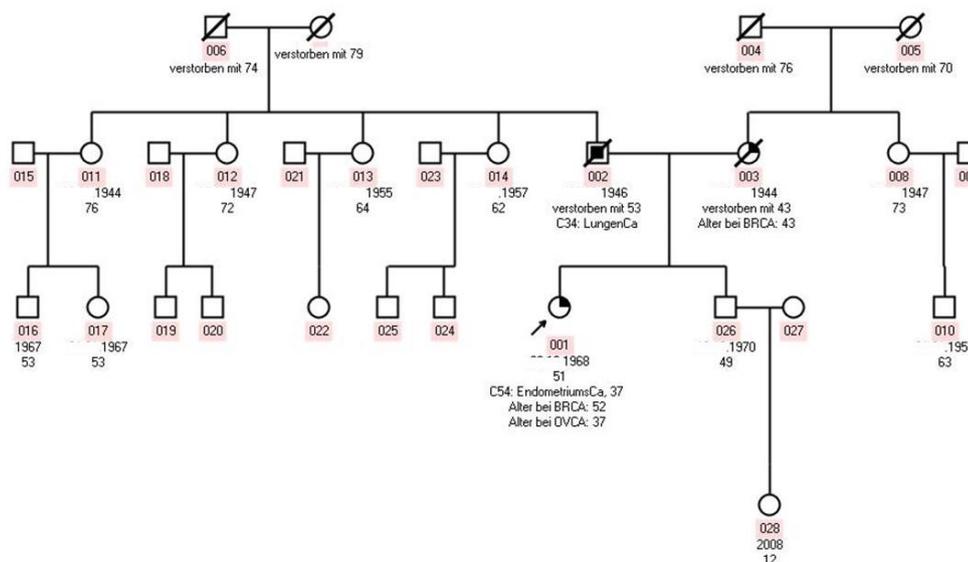


Abb. 5 repräsentativer Screenshot eines in PLIGU erstellten Stammbaums für den Export nach BOADICEA

Der Pfeil markiert die Indexperson. *BRCA* kennzeichnet hier ein Mammakarzinom, die Zahl dahinter gibt das jeweilige Diagnosealter an. *OVCA* steht für Ovarialkarzinom. Die rosa markierten Zahlen wurden stellvertretend für die Namen gewählt, um eine Anonymisierung der Familien zu wahren. Die Legende bzgl. der Symbole des Stammbaums kann in Abb. 4 nachvollzogen werden—Screenshot erstellt am 14.05.2020

Eine weitere Herausforderung stellte die Wertung der dukalen Carcinoma in Situ (DCIS) der Brust dar. Diese sind histologisch von Mammakarzinomen abzugrenzen und werden auch nicht als C50 im ICD-Code codiert. In dieser Arbeit wurden DCIS wie Mammakarzinome in PLIGU eingetragen und auch später als solche in BOADICEA berechnet. Für weitere Informationen zu der Diskussion der Klassifizierung von Brusttumoren und benignen Tumorerkrankungen s. Kapitel 2.6.2.

Über eine Funktion ließ sich der in PLIGU erstellte Stammbaum in die Webversion BOADICEA IV (abrufbar unter: <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd4/v4beta14/bd.cgi>, 20.10.2020) exportieren. Alle für BOADICEA relevanten Informationen konnten aus dieser Datei exportiert und direkt verwendet werden. Zur Berechnung der Erkrankungsrisiken und Mutationsnachweiswahrscheinlichkeiten (MNW) für einzelne Gene musste BOADICEA für das Land und die labortechnischen Gegebenheiten angepasst werden. Die hier durchgeführten Berechnungen wurden modelliert mit einer Mutationsdetektionsrate von 0.95 für alle fünf Gene. Diese unterscheidet sich in den molekulargenetischen Laboren und wurde durch den Laborleiter Herrn Dr. D. Niederacher für Düsseldorf entsprechend festgelegt. Die Mutationsfrequenzen wurden von BOADICEA für das Vereinigte Königreich (UK) wie folgt übernommen: *BRCA1*: $6.394d-4$; *BRCA2*: 0.00102; *PALB2*: 0,000575; *ATM*: 0.001921; *CHEK2*: 0.002614. Die Inzidenzen für die Berechnung von Erkrankungsrisiken wurden ebenfalls vom System für die UK übernommen. Die Ergebnisse wurden als sog. *Processingreports* gespeichert (beispielhaft Anhang 2).

2.5 Feststellung der Risikoveranlagung durch Einschluss in die intensivierete Früherkennung

Die Validierung des Selektionskriteriums erfolgte hinsichtlich des Einschlusses der Familien in das intensivierete Früherkennungsprogramm (iFNP) zur Ableitung des Nutzens und neuer Maßnahmen des Programms für die Indexpersonen.

Dafür war das berechnete altersspezifische Erkrankungsrisiko insofern für die Ratsuchenden von essenzieller Bedeutung, dass es in der Form eines 10-Jahres Risikos oder als Lebenszeitrisko über den Einschluss in die intensivierete Früherkennung entscheidet. Es konnte gezeigt werden, dass Hochrisikofamilien durch die standardisierte Früherkennungsversorgung (Mammografie ab dem 50. Lebensjahr alle 2 Jahre) nicht ausreichend gut detektiert werden [91]. Im Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs wurden deswegen neue Kriterien festgelegt, um Hochrisikofamilien ein iFNP anbieten zu können. Seit April 2019 wurde das Risikoberechnungssystem für die Früherkennung von familiären Risiken des Konsortiums von CYRILLIC auf BOADICEA umgestellt. Im Rahmen dessen wurden auch die Früherkennungsbestimmungen auf BOADICEA angepasst. Diese wurden durch Studien des Konsortiums festgelegt und definieren Risikofamilien mit und ohne Genmutation [83, 92]. Dabei wurden anhand der Leitlinien drei Gruppen mit Aufnahmekriterien erstellt, diese sind in Tabelle 7 aufgeführt [77].

	CYRILLIC	BOADICEA
Gruppe 1 (Gesunde Ratsuchende aus BRCA-negativer Familie)	Intensivierte Früherkennung bei CYRILLIC-Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder CYRILLIC- Lebenszeitrisko $\geq 30\%$	Intensivierte Früherkennung bei Lebensrisiko $\geq 22\%$ oder 10-Jahresrisiko $\geq 5\%$ [4], liegt über dem 2-fachen Risiko der Normalbevölkerung
Gruppe 2 (Erkrankte Ratsuchende aus BRCA negativer Familie)	Intensivierte Nachsorge/Früherkennung bei CYRILLIC-Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder CYRILLIC- Lebenszeitrisko $\geq 30\%$	Intensivierte Nachsorge für alle an Brustkrebs erkrankte Frauen < 45 Jahren [93]
Gruppe 3 (Gesunde Ratsuchende mit Frage nach BRCA-Testung)	Genetische Testung bei CYRILLIC-Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$	Mutationssuche bei empirischer Mutationswahrscheinlichkeit von $\geq 10\%$ [31]

Tabelle 7 neue Kriterien, die den Einschluss in die iFNP bei negativem Panelergebnis rechtfertigen

Durch den Wechsel von CYRILLIC zu BOADICEA im Jahr 2019 wurden neue Guidelines zur Aufnahme in iFNP geschaffen und hier dargestellt. Ratsuchende werden in drei Gruppen unterteilt [77]. „Liegt eine pathogene Mutation in bekannten Risikogenen (...) vor, wird allen Familienangehörigen, welche die Mutation tragen, die Teilnahme am iFNP angeboten“ [40]

Um den Anspruch auf Früherkennung im Kollektiv zu untersuchen, wurden für die Gruppe 1 erneut Exporte für BOADICEA IV aus den erstellten Stammbäumen (Kapitel 2.4) generiert. Diesmal für Angehörige von negativ getesteten Indexpersonen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (oder fünf Jahre vor der ersten Mammakarzinom-Erkrankung in der Familie). Für männliche Verwandte konnte BOADICEA keine altersspezifischen Erkrankungsrisiken berechnen. Da sich das Risiko für männliche Mammakarzinome mit 6% insgesamt niedrig darstellt, gibt es in den Leitlinien für das iFNP keine klare Empfehlung für männliche Patienten. Für männliche Anlageträger einer pathogenen Genmutation wird eher von einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, sowie Magenkrebs ausgegangen, die andere präventive Maßnahmen bedingen [94]. Für pathogene Mutationen in

den Genen *RAD51C/D*, *CHEK2* und *PALB2* wird derzeit empfohlen, die Früherkennung anhand des rechnerischen Risikos durchzuführen.

2.6 Strukturierte Analyse des Kollektivs zur Erhebung von Auffälligkeiten und zur Klassifikation von Tumorprädispositionssyndromen

2.6.1 Erhebung und Strategien zur Bewertung des Erkrankungsalters für die Tumorerkrankungen der Indexpersonen

Ein besonders frühes Erkrankungsalter kann hinweisend auf eine erbliche Ursache einer Krebserkrankung sein und somit typisch für ein Tumorprädispositionssyndrom (TPS), wie beispielsweise den familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) [13, 25, 95]. Folglich ist es von tragender Bedeutung die altersspezifischen Inzidenzen von Erkrankungen zu studieren, um Betroffenen zum richtigen Zeitpunkt eine optimale Betreuung bieten zu können. Dies kann z.B. im Rahmen der Früherkennung sein oder auch einer frühzeitigen Therapie, wie beispielsweise einer prophylaktischen Mastektomie [95].

Im Kollektiv wurde das Erstdiagnosealter jedes Tumors erfasst. Durch Vergleiche mit *BRCA1/2* Populationen, sowie anhand klassischer altersspezifischer Inzidenzen für die einzelnen Tumore könnten Rückschlüsse für eine Klassifikation der untersuchten Hochrisikofamilien gezogen werden. Die dazu benötigten Daten wurden der Datenbank Leipzig entnommen. Dabei wurde im MIT-Bogen das Geburtsdatum und auf den TUM-Bögen das jeweilige Diagnosedatum vermerkt.

Um beantworten zu können, wie die Altersverteilung im Selektionskollektiv war, wurden die erhobenen Alter mit den altersspezifischen Inzidenzzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [96] in Bezug gesetzt. Das ZfKD ist zugehörig dem Robert-Koch Institut, das alle Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister des Bundes erfasst und in Zusammenarbeit mit dem epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zusammenführt. Die Daten der 5-Jahres-Prävalenzschätzung wurden erhoben durch Berechnungen nach Pisani, Bray und Parkin aus den geschätzten Inzidenzen für Deutschland und den nach der Kaplan-Meier Methode errechneten absoluten Überlebensraten [97]. Die Zahl gibt die lebenden Personen, die an einer bestimmten Krebserkrankung erkrankt sind, zum angegebenen Stichpunkt an [98]. Die Tumore der Indexpersonen wurden dabei einzelnen betrachtet, das bedeutet differenziert zwischen dem Erstkarzinom, Zweit- und Drittkarzinom.

Zur Definition der *BRCAness* des untersuchten Kollektivs (s. Kapitel 2.6.5) wurden nicht nur die altersspezifischen Daten für „Krebserkrankungen insgesamt“, sondern auch die altersspezifischen Daten für Brustkrebs verglichen. Des Weiteren wurden diese mit den durch Kuchenbaecker et al. [95] berechneten *BRCA* spezifischen Inzidenzen verglichen.

Zur Übersicht und Katalogisierung des Kollektivs wurden aus den altersspezifischen Zahlen des ZfKDs Erkrankungsgipfel berechnet für die mit C-xx kodierte Tumore. Der Erkrankungsgipfel beschreibt den Zeitpunkt der höchsten Periodenprävalenz für den gewählten Tumor. Dabei ist zu beachten, dass die Daten in Altersgruppen skaliert wurden (0-10 Jahre, 11-20 Jahre ...). Es wurde der Mittelwert (MW) über die Altersklassen und die dazugehörige Standardabweichung (SDW) (68%) berechnet. Die berechneten Gipfel wurden anschließend mit den individuellen Tumorerkrankungen der Indexpersonen verglichen, um zu entscheiden, ob diese nun besonders früh erkrankt waren. Um dieses Kriterium positiv zu

erfüllen, musste die Indexperson unterhalb des jüngsten Alters innerhalb der SDW erkrankt sein. Für benigne Tumore (D-Klassifikation in ICD) und einzelne Cxx (beispielsweise C44 oder 48) standen keine Daten zur Verfügung, sodass nicht jeder Tumor bewertet werden konnte. Eine Ausnahme stellten hier erneut die DCIS der Brust dar, diese wurden wie eine Brustkrebsdiagnose (C50) behandelt.

2.6.2 Strukturiertes Vorgehen zum Erfassen der multiplen Tumorerkrankungen innerhalb einer Person

Das Kriterium „multiple Tumoren“ für erbliche Tumorerkrankungen glich insofern dem Selektionskriterium, dass durch die Datenbankanalyse nur Personen im Kollektiv aufgenommen wurden, die an mind. drei unterschiedlichen Primärtumoren erkrankten (s. Kapitel 2.3). Auf den TUM-Bögen der Leipziger Datenbank wurden nicht nur die ICD-Hauptgruppen Cxx erfasst, sondern auch die benignen Tumore mit der Kodierung Dxx. Beide Entitäten wurden unter diesem Kriterium erfasst, die Malignität des Tumors wurde nicht weiter differenziert und nicht unterschiedlich gewichtet. Die Unterscheidung zwischen einem malignen (ICD-Codierung Cxx) und einem benignen Tumor (ICD-Codierung Dxx) ist auch in der Literatur und im klinischen Setting diskutabel. Diskutiert wird die Frage, welche Faktoren dazu führen, dass ein Tumor als maligner Krebs definiert ist: vertretene Standpunkte sind das Patientenempfinden, das Überleben oder die mögliche Therapie [99]. Weitere Informationen zu den Tumoren wie die Art der Diagnosesicherung, das Datum, das Alter, die Seite des Tumors und, falls vorhanden, dessen Pathologie wurden dokumentiert (dies ist nur für Brust- und Ovarialtumore möglich, für andere Entitäten konntw keine Pathologie erfasst werden) und konnten ebenfalls den TUM-Bögen aus der Leipziger Datenbank entnommen werden (s. Abb. 6).

The screenshot displays the Oracle database interface for a Tumor (TUM) form. The form is titled "Abschnitt A" and contains "Allgemeine Angaben zum Tumor". The form fields include:

- Bogen-Nr.:** TUM
- Datum der Diagnose:** Datum: genau im Monat 01/2013
- Lokalisation (ICD-10):** C54.1 Endometriumkarzinom
- Grad der Diagnosesicherung:** Arztbrief
- Art des Tumors:** Primärtumor (auch Zweit- und Dritttumor)
- falls Rezidiv oder Metastase:** TUM-Bogen-Nummer für zugehörigen Primärtumor

The left sidebar shows a list of Bogen (TUM 01, TUM 02, TUM 03, OPE 01, THP 01, HOR, MGU) and buttons for PAT, EAN, TUM, OPE, THP, HDR, MGU, FRN, GAK, PrF, PrCh.

Abb. 6 Repräsentativer Screenshot eines angelegten TUM-Bogens der Datenbank Leipzig
Der Screenshot zeigt einen Ausschnitt der ersten Seite des TUM-Bogens: durch verschiedene Auswahlmöglichkeiten können hier Tumore möglichst standardisiert erfasst werden (Abfragezeitpunkt: April 2020)

Alle in Leipzig erfassten Tumore, sowohl die der Indexpersonen als auch die ihrer Familien, wurden in tabellarischer Form in Excel erfasst. Deskriptiv wurden Zusammenhänge, Auffälligkeiten und Unterschiede zwischen den Indexpersonen selbst und im Vergleich zu ihren Familien herausgearbeitet. Die Daten wurden ebenfalls mit Daten des RKIs aus dem Krebsregister Deutschland verglichen [4].

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Evaluierung der Verteilung der Tumore bzgl. der Zugehörigkeit zu bekannten familiären Tumorprädispositionssyndromen (TPS) gelegt. Tumore, die häufiger auftraten, wurden, nach ausführlicher Literaturrecherche bzgl. ihres Erkrankungsrisikos für Syndrome mit erhöhtem Risiko für eine Mammakarzinomerkrankung, deskriptiv untersucht, um Besonderheiten und/oder Auffälligkeiten zu erfassen. Die Auswahl der TPS und die dazugehörigen Tumorentitäten erfolgte anhand der von Lindor et al. kollektivierten Daten [24, 25].

Um zu zeigen, inwiefern sich die berechnete Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit (MNW) in BOADICEA veränderte, wenn eine Person an drei Primärtumoren erkrankte, wurden verschiedene Indexpersonen aus dem Kollektiv entsprechend verändert und die MNW berechnet. Da die verwendete Version BOADICEA IV nur Brusttumore, Ovarial-, Pankreas-, sowie Prostataumore in die Berechnung mit einbezog [38, 84] mussten die Tumore der Indexpersonen in den Stammbäumen des Kollektivs diesbezüglich verändert werden. Es wurden Indexpersonen ausgewählt, die bereits an zwei dieser vier Entitäten erkrankten, sodass drei verschiedene Gruppen von Tumorkombinationen entstanden (s. Tabelle 8). Die Tumorentität, die nicht in die Berechnung mit einfluss, wurde dann durch eine der vier oben genannten Entitäten ersetzt. Das Erkrankungsalter des veränderten Tumors wurde dabei stets beibehalten. Falls dieses nicht angegeben war, wurde das Alter standardisiert auf 50 Jahre festgelegt. Die Familienanamnese, sowie die restlichen Tumore der Person wurden nicht verändert. Die Stammbäume wurden entsprechend erneut in der Software PLIGU bearbeitet und in die Webversion BOADICEA IV exportiert, um dort die veränderte MNW zu berechnen (s. Kapitel 2.4). Um die Mittelwerte der einzelnen MNW auf einen statistisch signifikanten Unterschied zu testen, wurde eine ANOVA Analyse bzw. der *Brown-Forsythe*-Test computergestützt mit SPSS durchgeführt. Als abhängige Variable wurde dabei die MNW gewählt, die unabhängige Variable war dabei der veränderte bzw. der originale Stammbaum. Es wurde evaluiert, inwiefern BOADICEA auf die Änderung hin zu drei Tumorentitäten reagiert.

Die Auswahl der Indexpersonen und Gruppierung:

Gruppe 1: Patientinnen, die an Brust und Ovarialkarzinomen erkrankt sind: dritte Tumorentität wurde zu einem Pankreaskarzinom verändert

Gruppe 2: Patientinnen, die bereits an Brustkrebs und Ovarialkrebs oder Pankreaskrebs erkrankt sind: dritte Tumorentität wurde zu einem kontralateralen Brustkrebs verändert

Gruppe 3: Patientinnen, die bereits beidseits/ ipsilateral an Brustkrebs erkrankt sind: dritte Tumorentität wurde zu einem Pankreas- (Gruppe 3.1) oder Ovarialkarzinom (3.2) verändert

Tabelle 8 Kriterien zur Auswahl der Indexpersonen zur Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung mit BOADICEA

2.6.3 Multifokalität, Bilateralität, multizentrische und kontralaterale Tumore

Das Risiko an bilateralen, multifokalen oder multizentrischen Tumoren zu erkranken kann durch eine Keimbahnmutation erklärt werden, aber auch Umweltfaktoren oder intrinsische Faktoren können das Risiko für eine solche Erkrankung erhöhen. Bilaterale Tumore sind laut *National Cancer Institute* (NCI) definiert als Tumore, die in paarigen Organen in beiden Teilen, zum selben Zeitpunkt auftreten. Als paarige Organe werden beispielsweise Augen, Brüste, Nieren und Nebennieren definiert. Multifokale Tumore einer Brust gehen allesamt von einem Ursprungstumor aus und werden in der TNM-Klassifikation mit dem Suffix Mx gekennzeichnet. Multizentrische Tumore betreffen zwar eine Brust, haben aber keinen gemeinsamen Tumorursprung und kommen in unterschiedlichen Quadranten vor [100].

Im untersuchten Kollektiv wurde vor allem nach multiplen Tumoren der Brust geschaut (ICD-Codierung C50). Auch die Diagnose des DCIS (D05) wurde berücksichtigt. Die Annahme des DCIS als Mammakarzinom wurde auch in weiteren größeren, publizierten Studien verwendet [101]. Die Tumore wurden anschließend in der Datenbank bzgl. der Seite ihres Auftretens spezifiziert. Im Anschluss erfolgte eine Recherche der klinischen Akten bzgl. der Lokalisation der Tumore, der TNM-Klassifikation und des Diagnosezeitpunkts. Es wurden alle zur Verfügung stehenden Daten berücksichtigt, um eine Klassifizierung der Brusttumore in die folgenden Gruppen vorzunehmen: kontralateraler Brustkrebs (*contralateral breastcancer* (CBC)), multifokale und multizentrische Tumore. Verglichen wurde die Inzidenz mit *BRCA*-Kollektiven [95] und der Allgemeinbevölkerung [102] sowie die MNW in BOADICEA der CBC Erkrankten ggü. dem übrigen Kollektiv. In PLIGU-Stammbaum konnten die Brusttumore der beidseits-Erkrankten in einer gesonderten Spalte vermerkt werden (s. Abb. 4). Die Möglichkeit in PLIGU oder in BOADICEA multifokale, multifokale oder ipsilaterale BCs zu vermerken gab es nicht.

2.6.4 Kategorisierung der Tumorentitäten hinsichtlich des Geschlechts der Indexpersonen

Tumore können sich geschlechtsspezifisch manifestieren. Als Beispiel kann an dieser Stelle der Brustkrebs besonders hervorgehoben werden. Um eine Aussage über die Geschlechterspezifität der Tumore treffen zu können, wurde aus den altersspezifischen Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [96] das Verhältnis zwischen Männern und Frauen für alle dort gelisteten Tumore berechnet (s. Anhang 16). Anschließend wurden die einzelnen Tumore der Indexpersonen mit den geschlechterspezifischen Zahlen des ZfKD verglichen. Dabei wurde jede Tumorentität der Indexpersonen bewertet. Ein geschlechtsspezifischer Tumor wird ab einem Verhältnis $> 1,5:1 / 1:1,5$ angenommen und bei Zugehörigkeit der Minderheit als positives erfülltes Kriterium bewertet.

2.6.5 Histologische Merkmale der Mammakarzinome und Einordnung dessen als *BRCAness*

BRCAness (s. auch Kapitel 1.3.3) beschreibt die pathologisch und histologisch klassischen Entartungsmuster des Mammakarzinoms bei familiären *BRCA1* und *2* Mutationen. Diese sind bekanntlich mit einer hohen Aggressivität vergesellschaftet [8, 25, 30]. Untersucht wurde, inwiefern die Mammakarzinome des Kollektivs, derer ähnelten und zur Risikokonstellation beitrugen.

Anhand der Literaturrecherche wurden folgende Kriterien für die *BRCAness* von Mammakarzinomen im Kollektiv festgelegt: das *Grading* des Tumors (prognosebestimmend), der Tumortyp (nach WHO werden nicht invasive (Carcinoma in situ) und invasive unterschieden), der *Ki-67* Status, der Hormonrezeptorstatus und das Erkrankungsalter [8, 25, 103]. Damit ein Tumor einem *BRCA*-typischen Tumorprofil zugeordnet werden könnte, musste dieser mind. drei der fünf Analysepunkte erfüllen. Der häufigste Tumortyp des Mammakarzinoms ist das invasiv-duktales Karzinom, welches zumeist nicht weiter spezifiziert und deswegen auch als NOS (*not otherwise specified*) bezeichnet wird. Darüberhinausgehend können die Mammakarzinome noch über eine weitere intraduktales Komponente verfügen (Verhältnis mind. 4:1). Lobuläre, muzinöse und tubuläre Karzinome werden anhand der Drüsenmorphologie des Tumors weiter unterschieden [103]. Der Zytokeratinstatus wurde auf Grund unvollständiger Datenlage im untersuchten Kollektiv nicht mit in die Kriterien aufgenommen. Die Datenrecherche zu den Kriterien erfolgte anhand der klinischen Akten der Patienten und Patientinnen.

Klassischerweise stellen sich *BRCA1*-Tumore durch Hormonrezeptornegativität (*triple-negative breast cancer* (TNBC)) dar. Dies ist relevant für die gewählte Therapie und verschlechtert die Prognose wesentlich [103]. Betrachtet wurden der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, sowie das Vorhandensein des Transmembranmoleküls HER2Neu, fungierend als Wachstumsfaktor [11].

Mittels Recherche der klinischen Akten wurden die Histologien und Pathologien in tabellarischer Form in Excel erfasst. Diese beinhalten Daten aus Pathologiebefunden, Arztbriefen und aus anamnestischen Angaben. Alle zu eruiierenden Angaben, der oben aufgeführten Kategorien, wurden berücksichtigt. Auf Grund der Vielzahl an unterschiedlichen Quellen lagen nicht zu allen Mammakarzinomen Daten hinsichtlich aller aufgestellten Analysepunkte vor.

Das *Grading* der Mammakarzinome wurde den histopathologischen Berichten der Tumore entnommen. Erkrankte eine Person an mehreren Mammakarzinomen, so wurde das höchste *Grading* ausgewählt. *BRCA1* typische Tumore werden als *high-grade* Tumore beschrieben [30, 103]. Der *Ki-67* liegt typischerweise über 30%, die Hormonrezeptoren sind klassischerweise negativ (TNBC), bzw. der Östrogenrezeptor (ER) sollte negativ sein [103].

2.6.6 Analyse der Verwandtschaftsgrade und Tumorentitäten der Familien

Die Analyse des familiären *Clusterings* erfolgte anhand der Klassifikation von Verwandtschaftsgraden. Dabei unterscheidet sich die Klassifikation im Bundesgesetzbuch von der im Kirchengesetz und von der hier verwendeten internationalen, amerikanischen Definition. *First-degree relatives* sind demnach alle Familienmitglieder, die mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit dieselben Gene haben: biologische Eltern, Geschwister, Kinder [104]. Die Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme der in PLIGU erstellten Stammbäume. Diese erfolgte unter Verwendung der folgenden Kriterien, die wegweisend für hereditäre Tumorerkrankungen sind [13, 24-26]:

1. Mind. ein Verwandter ersten Grades mit demselben Tumor oder einem ätiologisch verwandten Tumor. Als ätiologisch verwandter Tumor zum Brustkrebs werden in dieser Arbeit die zum familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) zugehörigen Entitäten: Prostata-, Ovar- und Pankreaskarzinome gewertet.

2. Mind. zwei Verwandte ersten Grades, die einen Tumor an der gleichen Stelle haben. Dies müssen nicht zwangsläufig FBREK assoziierte Tumorentitäten sein, sondern gezählt werden alle Tumorentitäten gleicher ICD-Kodierung.
3. Mind. zwei Verwandte ersten Grades die einem bekannten Tumorprädispositionssyndrom (TPS) zugeordnet werden können. Dabei werden anhand der von Lindor et al. erstellten Übersicht [25] alle TPS betrachtet, die mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs einhergehen. Dazu zählen Ataxia-Teleangiectasia, Bloom-Syndrom, FBREK (*BRCA1* und *BRCA2*), Cowden-Syndrom, hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom (HNPCC), Li-Fraumeni-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1 (NF-1), Peutz-Jegher, Melanome, Nijmegen Syndrom, Polyposis (MHY), Retinoblastom, Werner-Syndrom und Xeroderma pigmentosa (Xp). Für die Kombination der Tumorentitäten der Verwandten wird geprüft, welche Syndrome zu diesen zugeordnet werden könnten. Dies ist nicht gleichzusetzen mit dem Erfüllen der jeweiligen Einschlusskriterien dieser TPS. Die Einschlusskriterien werden, insofern Informationen dies bzgl. zu erheben waren, überprüft. Dies erfolgt für HNPCC (Amsterdam-Kriterien), Li-Fraumeni (Chompret-Kriterien) und das Cowden-Syndrom.
4. Mind. zwei Verwandte in zwei verschiedenen Generationen mit Tumoren an denselben oder ätiologisch verwandten Stellen.

2.7 Probenbestimmung, Durchführung der TruRisk®-Panelanalyse und Bewertung der Sequenzierungsergebnisse

Nach Identifikation der Indexpatienten in der Tumorrisikosprechstunde (TRS) und deren Einwilligung zur genetischen Untersuchung wurde den Patienten Blut entnommen und ins molekulargenetische Labor zur Untersuchung eingeschickt. Die Durchführung der genetischen Analyse erfolgte im Rahmen der etablierten Routinediagnostik mittels *next generation sequencing* (NGS) eines Multi-Gen Panels. Hierbei wurden die *Targetregionen* des TruRisk®-Panel (Agilent v2.0.3) von mehreren Patientenproben gleichzeitig analysiert (*massively parallel sequencing*), was der spezifischen Markierung einer Patientenprobe mittels genetischer Barcodes beruht, die über eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in die DNA-Fragmentbibliothek einer Probe eingeführt wurden. Die Sequenzdaten der *Targetregionen* des TruRisk®-Panels (Agilent v2.0.3) wurden bioinformatisch im Vergleich zum Referenzgenom ausgewertet. Hierbei untersuchte Zielregionen sind in Abb. 2 in Kapitel 1.3.1 und im Anhang 17 dargestellt.

Die wesentlichen Schritte des NGS [105, 106] umfassen zunächst die Isolation der DNA aus den kernhaltigen Zellen der entnommenen Blutprobe. Nach enzymatischer Fragmentation der isolierten chromosomalen DNA wird die *NGS-Library* über molekularbiologische Modifikationen der durch ein als *hybrid-capture* bezeichnetes Verfahren erhaltenen DNA-Fragmente der ausgewählten Targetregionen hergestellt. Zur spezifischen Indexierung der Proben werden mittels PCR probenspezifische DNA-*Indicies* (*Barcodes*) in die DNA-Fragmente eingeführt. Die Qualitätskontrolle einer erstellten *DNA-Library* erfolgt mit Hilfe eines *Bioanalyzers* mittels *Smearanalyse* und anschließender Quantifizierung der jeweiligen Proben zum Erstellen einer äquimolaren *Sequenzierungslibrary* aller Proben eines *MiSeq*-Durchlaufs. Die Einführung spezifischer Adaptersequenzen an die DNA-Fragmente der *DNA-Library* ermöglicht die spezifische Bindung der DNA Fragmente auf einem mit

komplementären Oligonukleotiden bedeckten, Glasobjektträger, der *Flowcell* des *MiSeq* NGS-Systems (Illumina). In der *Flowcell* finden die Amplifikation und die Sequenzierung statt. Durch die sog. Brückenamplifikation werden die gebundenen DNA-Fragmente danach in kürzester Zeit durch mehrere PCR-Zyklen vervielfältigt. Die vervielfältigte DNA wird dann in einem weiteren Schritt sequenziert. Dafür wird im *MiSeq* von Illumina die sog. 4 Kanal-SBS (*Sequencing-by-Synthesis*) Technologie verwendet. Die Anzahl der spezifisch eingebauten Nukleotide entsprechend eines DNA-*Templates* entspricht dann der *Readlänge*, also der Sequenzierlänge. Anschließend an den Sequenzierungsprozess erfolgt dann die bioinformatische Auswertung der Sequenzdaten durch Vergleich mit dem Referenzgenom (Sequenzen der Zielgene in der *Ref-Seq*-Datenbank (hg19, NCBI)). Die Auswertung der Rohdaten, das heißt der durch das *MiSeq* System erstellen *fastq files* erfolgt über die *Sophia DDM* Plattform, als Ergebnis werden die Variantenlisten erstellt. Als Qualitätsmerkmal der Sequenzdaten wird die Abdeckung (*Coverage*) pro Probe überprüft, das heißt wie viele *Reads* pro Sequenzabschnitt generiert wurden. Der untere Grenzwert liegt bei mind. 20 *NGS-Reads* für jeden Abschnitt der zu analysierenden *Targetsequenz*. Die identifizierten Varianten einer Probe werden hinsichtlich der klinischen Einschätzung bezüglich ihrer jeweiligen Pathogenität beurteilt (s. Kapitel 1.3.2 und 1.3.3)

In dieser Arbeit wurden die Indexpersonen mit der Charakteristik „multiple Tumorerkrankungen innerhalb einer Person“ ausgewählt und zumeist bereits im Rahmen der Routinediagnostik nach dem oben beschriebenen Verfahren analysiert. Indexpersonen dieser Arbeit ohne Mutationsnachweis, welche mittels einem älteren Sequenzierungsverfahren analysiert wurden, erhielten nachträglich eine Untersuchung mittels *NGS* des *TruRisk*[®]-Panels.

3 Analyse und Ergebnisse

3.1 Identifikation von Familien mit multiplen Tumorerkrankungen

Fünfundvierzig Familien erfüllten das Selektionskriterium, indem diese eine Indexperson mit mind. drei unterschiedlichen Primärtumoren aufwiesen. Unter den 45 Indexpersonen waren drei Männer, sowie 42 Frauen vertreten. Die Altersspanne zum Zeitpunkt der Datenabfrage betrug 30-90 Jahre. Für die anschließenden Untersuchungen ist das Alter zum Beratungszeitpunkt relevant. Die Mittelwerte und der Median können aus Tabelle 9 für beide Zeitpunkte entnommen werden. Mittelwert und Median weichen jeweils nur unwesentlich voneinander ab, es zeigt sich ein älteres Studienkollektiv von mehrheitlich über 60 Jahren.

	Mittelwert	Median
Zeitpunkt Frühjahr 2020	69 Jahre	68 Jahre
Zum Beratungszeitpunkt	64 Jahre	62 Jahre

Tabelle 9 Verteilung der Altersspanne im Kollektiv zum Zeitpunkt der Abfrage im Vergleich zum Zeitpunkt der Beratung

Der Zeitpunkt der Beratung wurde auf dem Stammbaum oder alternativ auf den MIT-Bögen vermerkt und entspricht dem Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Tumorrisikosprechstunde. Das aktuelle Alter wurde im Frühjahr 2020, zum Zeitpunkt der Abfrage der Datenbank, ermittelt.

Die Abfrage der registrierten Familien des Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) in Düsseldorf, ergab zunächst 51 Patienten und Patientinnen von 4.666 registrierten Familien (Stand: 29.03.2020). Für diese Indexpersonen wurden mindestens drei TUM-Bögen angelegt, unabhängig des eingetragenen Mutationsstatus. Nachträglich wurden vier Familien ausgeschlossen, da nicht mindestens drei Tumore der Indexpersonen Primärtumoren entsprachen und somit das Einschlusskriterium nicht mehr erfüllt wurde (ausgeschlossene Indexpersonen aufgrund von Metastasen: 2, aufgrund von Rezidiven: 2). Zusätzlich wurden zwei weitere Familien ausgeschlossen, die das Programm nach der ersten Beratung ohne Einwilligung zur Genanalyse verlassen haben.

Unter den 45 verbliebenen Indexpersonen konnten 34 mit genau drei unabhängigen Primärtumoren identifiziert werden. Zehn weitere erkrankten an vier Tumoren, die in diesem Kollektiv maximale Anzahl von fünf Tumoren konnte nur bei einer Indexperson festgestellt werden. Von allen Indexpersonen konnten bei sechs Personen weitere kodierte Metastasen eruiert werden. Kodierte Rezidive konnten zusätzlich bei vier Personen identifiziert werden. Alle Rezidive waren Mammakarzinome.

Übersicht Tumorentitäten - gesamtes Kollektiv			
Anzahl der Tumore in	IP	Familien	Gesamt:
Tumore des weiblichen Genitals:			
Mamma C50, D05	52, 10	73, 0	125, 10
Ovar C56, D39	15, 1	12, 0	27, 1
Gebärmutter C54, C55, D06	7, 0, 2	2, 2, 0	9, 2, 2
Cervix uteri C53	3	2	5
bös NB weibliches Genital, nicht näher bezeichnet C57, D07	0, 1	6, 0	6, 1
Tumore endokriner Drüsen:			
Schilddrüse C73	5	2	7
Nebenniere C74	1	0	1
Hauttumore:			
Melanom C43, D03	3, 1	2, 0	5, 1
sonstige bösartige Neubildungen C44	6	6	12
an Thoraxhaut/ Mammahaut und bekannt D48(.6/.7)	1	2	3
Tumore des Knochens und Gelenkknorpels:			
Knochen C41, D16	1, 1	0, 1	1, 2
Tumore der Verdauungsorgane:			
Kolon C18, C19, C20, D12	5, 0, 2, 1	5, 0, 1, 0	10, 0, 3, 1
Leber und intrahep. Gallengänge C22	2	6	8
Gallenblase C23, C24	1, 0	0, 1	1, 1
Magen C16	0	8	8
bösartige Neubildung sonstiger nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane C26	1	11	12
Pankreas C25	0	8	8
Ösophagus C15	0	1	1
Dünndarm C17	0	1	1
Tumore des mesothelialen Gewebes, Weichteilgewebes:			
Bindegewebe C49, D19, D21	2, 1, 1	0, 0, 0	2, 1, 1
Tumore der Harnorgane:			
Harnblase C67, D30, D41	2, 1, 0	3, 0, 1	5, 1, 1
Niere C64	3	6	9
Tumore der Lippe, des Munds und des Pharynx:			
Mund C06, C09, C10, D00	0, 0, 1, 1	3, 1, 0, 0	3, 1, 1, 1
Tumore ohne eindeutigen Ursprungsort:			
Sek. bös. Neubildung C78, C80	0, 1	0, 1	1, 1
Tumore der Atmungsorgane:			
Bronchien und Lunge C34(.9)	1	11	12
Thymus C37	1	0	1
Larynx C32	0	1	1
Hämatologische Tumore:			
Plasmazytom C90	0	2	2
Leukämie C91, C92, C95	0, 0, 2	1, 1, 7	1, 1, 9
non-Hogkin Lymphom C83, C81	0, 1	1, 0	1, 1
Tumore des männlichen Genitals:			
Prostata C61	1	16	17
Tumore Auge, Gehirn und ZNS:			
Gehirn C71, D33, D43, D32	0, 1, 0, 1	1, 0, 4, 1	1, 1, 4, 1
Gutartige Neubildungen:			
nicht näher bezeichnet D36(.9)	2	1	3

Tabelle 10 Übersicht aller vertretenen Tumorentitäten

Alle Tumorerkrankungen (angegeben in ICD-Kodierung) wurden gezählt und tabellarisch erfasst. Hier nicht erfasst ist je ein Tumor der Entität D24 und C45 für je eine Indexperson

Die am häufigsten vorkommende Tumorentität, sowohl unter den Indexpersonen als auch in deren Familien, waren die Mammakarzinome (n=125). Mit deutlich geringer Inzidenz, aber ebenfalls oft identifiziert werden konnten Ovarialkarzinome (n=27), Prostatakarzinome (n=17), Bronchialkarzinome (n=12), sowie nicht weiter klassifizierte Darmtumore (n=12). Die Tumorentitäten und ihre Verteilung können der Tabelle 10 und der Abb. 7 entnommen werden.

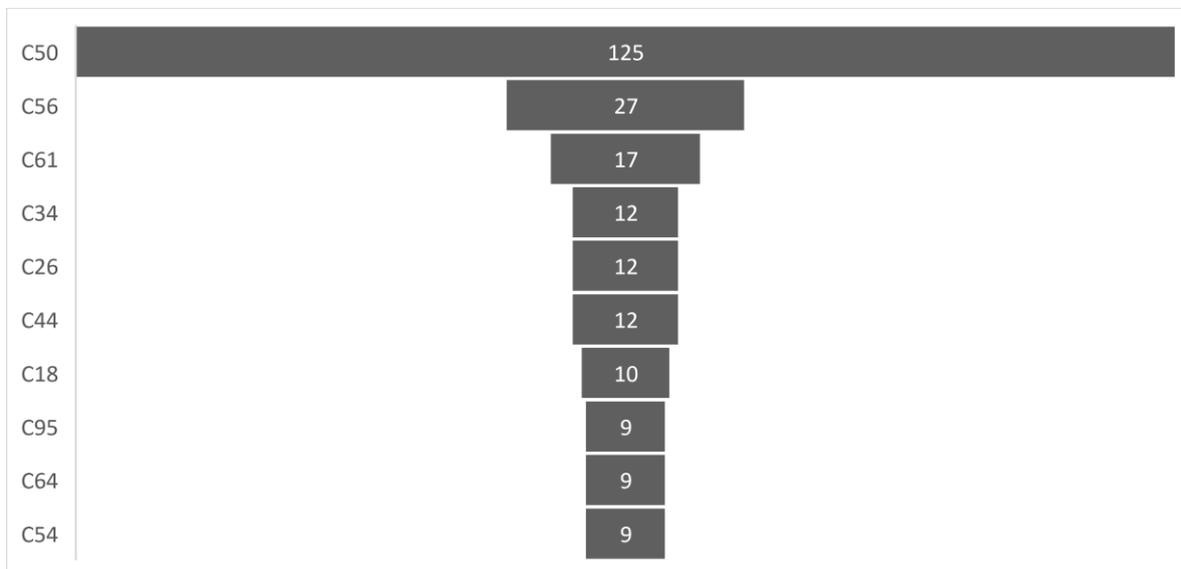


Abb. 7 Die zehn häufigsten Tumorerkrankungen des Studienkollektivs

Die Anzahl der Tumore umfasst die detektierten Tumore der Indexpersonen, sowie die der Familienmitglieder. Die Ordinate bildet die Tumorentitäten in ICD-10 Kodierung ab. ICD-Kodierung: C50= Mammakarzinome; C56= Ovarialkarzinome; C61= Prostatakarzinome; C34= Bronchialkarzinome; C26= gastrointestinale Tumore; C44= Hauttumore; C18= Kolonkarzinome; C95= Hämatologische Tumore; C64= Nierenzellkarzinome; C54= Uteruskarzinome.

3.2 Analyseergebnisse der NGS-Panelanalyse

Die ermittelte Mutationsfrequenz des Kollektivs durch *next generation sequencing* (NGS) liegt bei 28,9%. Dies entspricht 13 Anlagerträgerinnen einer Genmutation des aktuellen Genpanels des *German Consortium for hereditary Breast- and Ovarian- Cancer* (GC-HBOC). Im Rahmen der Untersuchungen ergaben sich im Kollektiv 15 Indexpersonen, deren asservierte Proben erneut gepanelt wurden. Diese wurden zum Beratungszeitpunkt noch durch andere Analysemethoden, wie *DHPLC/DNA*-Sequenzierung, *MLPA*-Analyse und *CNV*-Detektion untersucht, sodass sich die Indikation zur erneuten Verifikation ergab. Dadurch konnten zwei weitere Anlagerträgerinnen einer hereditären Genveränderung identifiziert werden (*ATM* und *CHEK2*). Insgesamt konnten durch die Panelanalyse mittels Agilent v2.0.3. sieben Mutationsträgerinnen identifiziert werden. Sechs weitere Anlagerträgerinnen einer Genmutation wurden in früheren Analysen durch die oben genannten anderen Analysemethoden identifiziert.

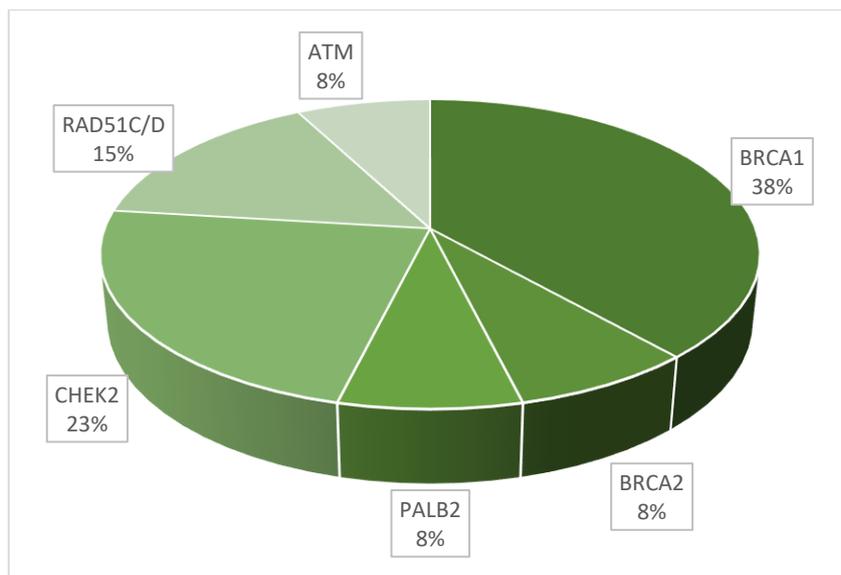


Abb. 8 Prozentuale Verteilung der nachgewiesenen Mutationen im Studienkollektiv

Unter den 45 Indexpersonen wurden die 13 pathogene Genmutationen verifiziert. Für *BRCA1* konnten fünf Mutationsträgerinnen identifiziert werden, Veränderungen in *BRCA2*, *PALB2* und *ATM* wurden bei jeweils einer Person nachgewiesen, pathogene Veränderungen in *RAD51C/D* bei zwei Personen. Auch drei Anlageträgerinnen einer *CHEK2* Mutation konnten identifiziert werden.

Anhand der prozentualen Anteile (Abb. 8) konnten die Mutationsfrequenzen im Kollektiv mit multiplen Tumorerkrankungen abgeleitet werden. Die höchste Mutationsfrequenz (11,1%) zeigte sich im *BRCA1*-Gen bei fünf Mutationsträgerinnen. Drei pathogene Veränderungen konnten im *CHEK2* Gen (6,7%) detektiert werden sowie jeweils eine pathogene Mutation in den Genen *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM* und *BRCA2*-Mutationen (jeweils 2,2%). Zusammenfassend zeigten sich insbesondere für das Niedrigrisikogen *CHEK2*, aber auch für *ATM*, *PALB2* und die *RAD51*-Gene höhere Frequenzen im hiesigen Kollektiv als für den familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) beschrieben. Für keinen der drei männlichen Patienten konnte eine Mutation in den „core- und core extended genes“ nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte sich eine um fünf Prozentpunkte höher Mutationsfrequenz im untersuchten Kollektiv ggü. der in Düsseldorf über den gesamten Zeitraum (23,7% (990 von 4.179; Stand: 08.2020)).

Die detektierten Veränderungen in den jeweiligen Genen sind in Tabelle 11 dargestellt. Für alle betroffenen Anlageträgerinnen konnte je nur eine pathogene Mutation nachgewiesen werden. Drei Indexpersonen präsentierten noch je eine *variant of unknown significance* (VUS) in noch einem weiteren Gen. Dies entspricht 13 pathogenen Veränderungen nach *IARC*-Klassifikation *class 4* oder *class 5* und sechs weiteren Varianten der *IARC class 3* (VUS). Drei davon wurden im *ATM*-Gen nachgewiesen, eine Veränderung im *NBN*-Gen sowie eine Anlageträgerin mit zwei verschiedenen VUS (in *BRCA2* und *CDH1*). Insgesamt zeigten sich nur distinkte Mutationen/ Varianten in den jeweiligen Genen, lediglich für *CHEK2* konnte die *founder*-Mutation (c.1100delC) in zwei von drei Fällen nachgewiesen werden.

Gen	Exon	c.DNA/ Protein	Konsequenz	Bewertung
BRCA1	24	c.5468-11_5520dup/ p.Ala1843Serfs*8	frameshift	pathogen
	11	c.676delT/ p.Cys226Valfs*8	frameshift	pathogen
	20	c.5266dupC/ p.Gln1756fs	frameshift	pathogen
	11	c.2923C>T/ p.Gln975X	nonsense	pathogen
	11	c.3108dupT/ p.Lys1037*	frameshift	pathogen
CHEK2	11	c.1100delC/ p.Thr366Metfs15Ter	frameshift	pathogen
	11	c.1100del/ p.Thr367Metfs15Ter	frameshift	pathogen
	3	c.422A>C/ p.Lys141Thr	frameshift	Pathogen
RAD51C/D	9-10	RAD51D:delEx9_10	nonsense	pathogen
	4	RAD51C: c.577C>T/ p.Arg193Ter	nonsense	pathogen
BRCA2	17	c.7913_7917delTTCCT/ p.Phe2638*	frameshift	pathogen
	19	c.8332-3C>G	intronic	VUS
PALB2	13	c.3549C>A/ p.Tyr1183Ter	nonsense	pathogen
ATM	10	c.1564_1565del/ p.Glu522Ilefs- Ter43	frameshift	Pathogen
	53	c.7919C>T/ p.Thr2640Ile	Unklar	VUS
	10	c.1216G>A; p.Ala406Ter c.1219c>G; p.Gln407Glu	Unklar	VUS
	43	c.6257A>T p.Tyr2086Phe	unklar	VUS
NBN	1	c.-10A>T p.(?)	5'UTR (nicht gelistet)	VUS

Tabelle 11 Charakteristika aller klinisch relevanten Genmutationen des Kollektivs

Auflistung der gefundenen Varianten der *IARC*-Klasse ≥ 3 im Kollektiv. Als pathogen bewertet werden Mutationen der *IARC*-Klassifikation 4 oder 5. Eine VUS entspricht der *IARC*-Klassifikation 3. Bei einer Anlageträgerin einer Veränderung im *CHEK2*-Gen wurde noch eine VUS im *CDH1* Gen klassifiziert (c.532-18C>T auf Exon 5), die Anlageträgerin der *Rad51D* Variante trägt zusätzlich noch eine unklare Genveränderung im *PALB2*-Gen (c.3307G>A/ p.Val1103Met auf Exon 12), die Anlageträgerin der *BRCA2*-VUS trägt ebenfalls eine VUS im *CDH1* Gen an Position c.2329G>C auf Exon 15 mit Konsequenz einer *missense*-Mutation in diesem Gen.

3.3 Analyse der Merkmale erblicher Krebserkrankungen

Tumore, die durch eine vererbte Mutation der Keimbahn entstehen, weisen zumeist abweichende Charakteristika zu sporadischen Tumorerkrankungen auf (s. Tabelle 1, Kapitel 1.2). Inwiefern der Phänotyp der untersuchten *Triple*-Erkrankung solche Auffälligkeiten zeigt, wurde hinsichtlich verschiedener Gesichtspunkte wie 1. Erkrankungsalter, 2. Geschlechtsmerkmale, 3. metachrone Tumore und Familienanamnese untersucht.

1. Erkrankungsalter

Es zeigte sich ein frühes Erkrankungsalter von durchschnittlich 46 Jahren für den ersten Tumor der Indexpersonen. Die früheste Tumorerkrankung wurde im Alter von 13 Jahren diagnostiziert. Es konnten nur vereinzelt Tumorerkrankungen im Alter von über 60 Jahren für die erste Tumorerkrankung detektiert werden (insgesamt sieben erstdiagnostizierte Tumore: drei Mammakarzinome, ein Ovarialkarzinom, ein Hauttumor, ein Tumor der Gebärmutter sowie ein Kolonkarzinom). Die Indexpatientin mit dem am spätesten erst-diagnostizierten Tumor war bei Diagnose 82 Jahre alt. Basierend auf den ermittelten Mittelwerten (MW) der Tumore (s. Abb. 9: Tumor 1: MW 46 Jahre, Tumor 2: 54 Jahre, Tumor 3: 60 Jahre) konnte auf ein jung-erkranktes Kollektiv geschlossen werden.

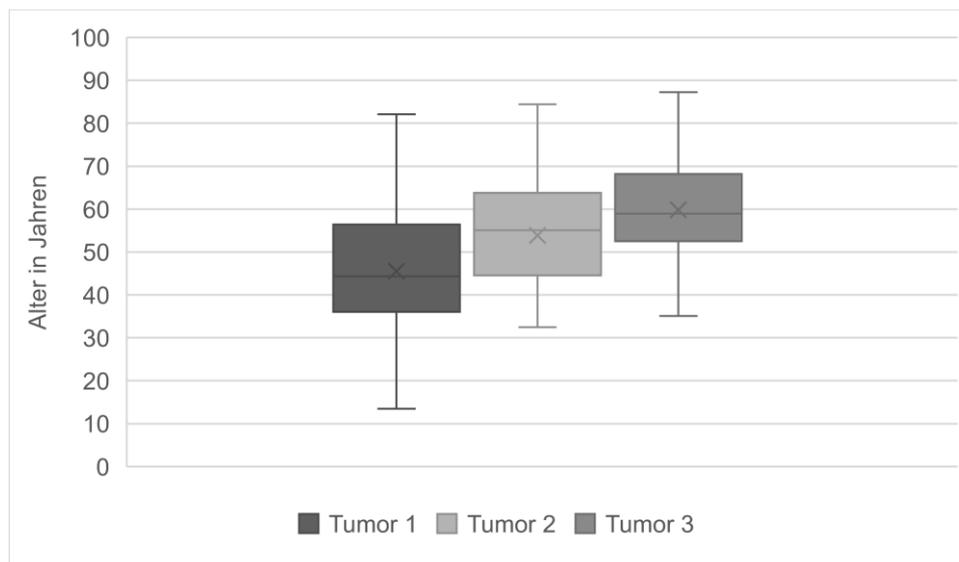


Abb. 9 Boxplot der Struktur der Altersverteilung für Tumor 1, 2 und 3

Die Erkrankungsalter in Jahren sind für das Erstkarzinom (Tumor 1), das Zweitkarzinom (Tumor 2) und das Drittkarzinom (Tumor 3) der Indexpersonen auf der y-Achse aufgetragen. Farbkennzeichnung der Tumore ist der in der Legende zu entnehmen. Die absoluten Werte können Anhang 6 und Anhang 7 entnommen werden. „X“ kennzeichnet den jeweiligen Mittelwert, die Linien den Median, die grauen Felder den Interquartilsabstand zwischen Q1 und Q3.

Insgesamt traten die zweite und dritte Tumorerkrankung in einem ähnlicheren Alter auf und zeigten eine homogenere Altersstruktur im Vergleich zur ersten Tumorerkrankung. So zeigte die Auswertung des Boxplots (Abb. 9) für die erste Tumorerkrankung ein deutlich früheres Auftreten (Median Tumor 1: 44,3 Jahre) ggü. einem annähernd ähnlichen Erkrankungsalter des zweiten und dritten Tumors (Median Tumor 2: 55,1 Jahre; Median Tumor 3: 60 Jahre). Des Weiteren war der Interquartilsabstand für die Erst-Tumore größer als für die Zweit- und Dritt-Tumore, was auf eine ungleichmäßigere Altersstruktur innerhalb des Kollektivs für die Ersterkrankung schließen lässt. Das mittlere Zeitintervall zwischen den Tumorerkrankungen lag bei circa zehn Jahren. Differenziert betrachtet war das Zeitintervall zwischen dem ersten und zweiten Tumor größer (MW 7,2 Jahre), als zwischen dem zweiten und dritten Tumor (MW 5,5 Jahre, Anhang 6).

Die Abb. 9 zeigt wie zu erwarten, dass das Alter von der ersten bis zur dritten/ letzten Tumorerkrankung ansteigend war, jedoch zeigt sich ein durchschnittlich jüngeres Erkrankungsalter für jeweils alle Tumore im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung (Vgl. Krebsbericht RKI [4]). Das durchschnittliche Erkrankungsalter eines Tumors liegt bei 68 Jahren in der Allgemeinbevölkerung, die Verteilung der Prävalenzen in den verschiedenen Altersklassen kann der Abb. 10 entnommen werden. Oberhalb des durchschnittlichen Erkrankungsalters von 68 Jahren in der Bevölkerung konnten im Kollektiv 21 Tumorerkrankungen im Alter von über 70 Jahren detektiert werden (von n ges.:147 Tumorerkrankungen der Indexpersonen). Allerdings lag das durchschnittliche Beratungsalter und somit auch das durchschnittliche Einschlussalter bei 64 Jahren, sodass folglich Tumore, die zu einem vermeintlich späteren Zeitpunkt aufgetreten wären, auf Grund des gewählten Studiendesigns nicht erfasst wurden. Eine detaillierte Auflistung der Erkrankungsalter der Indexpersonen befindet sich in Anhang 6 und 7.

Die spezifischen Inzidenzen der Tumorentitäten im Vergleich zu Deutschland lassen sich der Abb. 10 für jeweils 10-Jahresabschnitte entnehmen. Zu sehen ist, dass deutschlandweit die meisten Tumore in der Altersklasse über 70 Jahren zu verzeichnen sind. In dieser

Alterspanne sind deutlich weniger Tumore im Kollektiv repräsentiert, jedoch trivialerweise vom ersten bis zum dritten Tumor zunehmend mehr Tumore. In allen Kategorien waren Tumore vor dem 20. Lebensjahr selten. Im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung konnten im Kollektiv wesentlich mehr Tumore in der Altersspanne zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr detektiert werden.

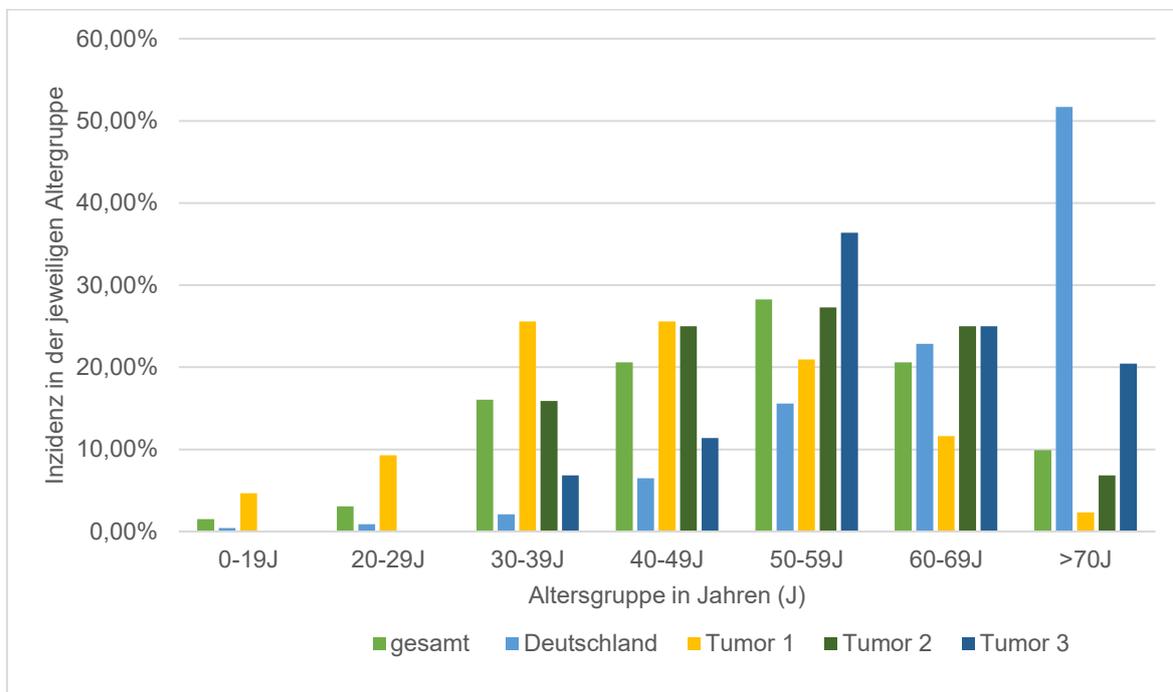


Abb. 10 Vergleich der altersspezifischen Inzidenzen für Tumorerkrankungen zwischen dem Studienkollektiv und den für Deutschland spezifischen Fallzahlen

Dargestellt ist das Alter in Jahren, skaliert für 10-Jahresintervalle. Die zu vergleichenden Gruppen können der Legende entnommen werden. Die Kategorie „gesamt“ beinhaltet dabei alle Tumore der Indexpersonen. Die zu Grunde liegenden absoluten Zahlen sind im Anhang 7 abgebildet.

Bei Betrachtung der Erkrankungsgipfel (Zeitpunkt des häufigsten Auftretens der jeweiligen Tumorentität, berechnet nach [96]) jeder einzelnen Tumorentität in allen drei Gruppen (Tumor 1, 2 und 3) konnten mehr als 50% der Tumore als außergewöhnlich früh erkrankt eingestuft werden (Abb. 11). Konsequenterweise wurden vor allem Tumore zugehörig der Kategorie „Tumor 1“ als besonders jung diagnostiziert eingestuft (34/37), ebenso verhielt sich die Anzahl der früh-diagnostizierten Tumore von „Tumor 1“ zu „Tumor 3“ regressiv. Wurde bei einer Person bereits der erste oder zweite Tumor in höherem Alter diagnostiziert, so traten auch die weiteren Entitäten zu einem späten oder gewöhnlichen Zeitpunkt auf (7/45). Bei genauso vielen Personen wurde ausschließlich die dritte Tumorerkrankung in einem hohen Alter diagnostiziert (7/45).

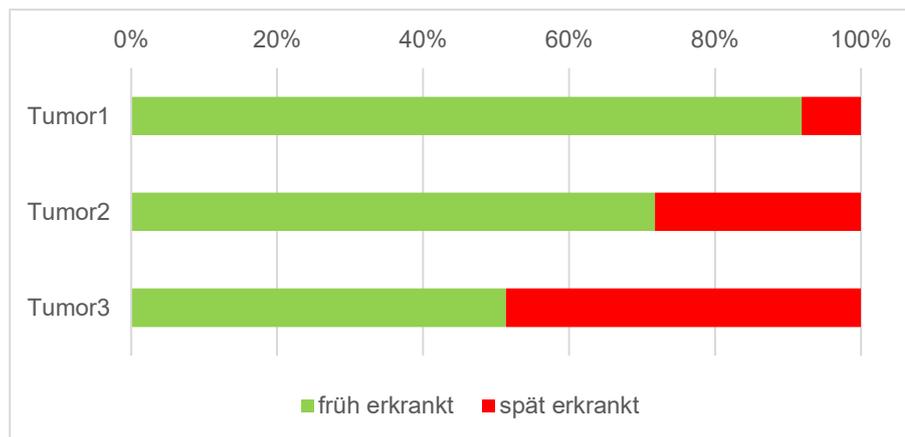


Abb. 11 Auswertung jeder Tumorentität der Indexpersonen bezogen auf das jeweilige Erkrankungsalter für Tumor 1, 2 und 3

Dargestellt sind die prozentualen Anteile der Tumore, welche vor (grün) bzw. nach (rot) dem jeweiligen Erkrankungsgipfel der jeweiligen Tumorentität im Normalkollektiv diagnostiziert wurden. Berechnung und Festlegung derer Bewertungsgrenzen s. Kapitel 2.6.1

Nur eine Person erkrankte an allen drei Tumorerkrankung vor deren definiertem Erkrankungsgipfel. Bzgl. der Altersstruktur der Tumorerkrankungen konnte bei 16 Personen nicht zu allen drei Tumorerkrankungen eine Aussage getroffen werden, da nicht für alle Tumorentitäten eine klare Grenze des Erkrankungsalters festgelegt werden konnte (unzureichende Datenlage zu z.B. C44, C49 oder auch zu den benignen Tumoren Dxx). Weitere zehn Personen präsentierten über die drei abgebildeten Tumore hinaus noch eine vierte Tumorerkrankung. Diese wurde mehrheitlich (54,4%) nach dem dafür definierten Erkrankungsgipfel diagnostiziert. Insgesamt stellt sich für das Studienkollektiv hinsichtlich allen hier aufgeführten Gesichtspunkten ein erhöhtes Risiko für eine junge Tumorerkrankung dar.

2. Geschlechterspezifische Verteilung der Tumorerkrankungen

Für 84,4% der Indexpersonen (n=38) konnten keine Abweichungen bzgl. der normalen Geschlechterverteilung der Tumorerkrankungen festgestellt werden (Abb. 12). Die Berechnung der Verteilung erfolgte anhand der Daten des ZfKDs [96] (Anhang 16). Bei sieben Personen wurden Tumorerkrankungen detektiert, die nicht typisch für ihr jeweiliges Geschlecht waren. Die große Zahl an Tumoren, die passend zum Geschlecht des/der Erkrankten waren, wurden auf den überwiegenden Anteil an Frauen des FBREK – Kollektivs und der hohen Prävalenz an Brusttumoren zurückgeführt. Allerdings konnte bei drei von drei Männern ein Mammakarzinom diagnostiziert und folglich als geschlechtsuntypisch klassifiziert werden. Neben den drei Männern erkrankten noch vier Frauen an geschlechtsuntypischen Tumoren. Zwei erkrankten an Harnblasentumoren, eine weitere Frau erkrankte an einem Oropharynxkarzinom und die vierte Frau

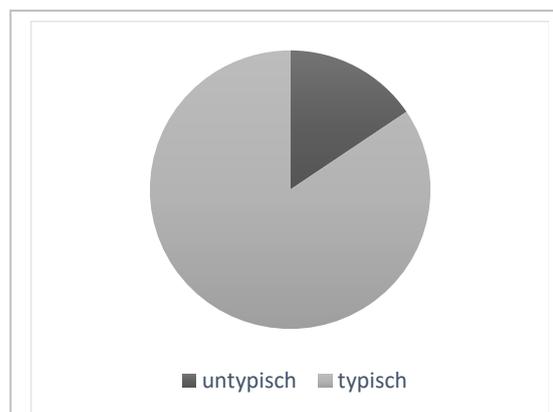


Abb. 12 Bewertung der Tumore für ihr geschlechtsabhängiges Auftreten

Die Tumore der Indexpersonen wurden bewertet bzgl. deren Prävalenz in typisch/ untypisch des Geschlechts. Als geschlechtsuntypisch wurden 7 Tumore (15,6%) und als typischer Tumor, abhängig des Geschlechts, 38 Tumore (84,4%) bewertet.

erkrankte an einem Gallengangs-/ Lebertumor, welche bei Frauen seltener sind als bei Männern. Für zwei dieser sieben als auffällig, hinsichtlich dieses Merkmals, klassifizierten Personen, konnte in der Sequenzierung eine Genveränderung nachgewiesen werden (28,6%).

3. Metachrones Auftreten von Tumoren und die tumorspezifische Familienanamnese
Weitere Auffälligkeiten, die im Kollektiv gefunden werden konnten, waren ein vermehrtes Auftreten von metachronen (beidseitigen) Tumoren im Sinne von kontralateralen Mammakarzinomen (n=13, s. Tabelle 18). So zeigte sich eine Prävalenz von 28,8% für die untersuchte Studiengruppe. Zusätzlich zur Prävalenz metachroner Tumore konnten auch vermehrt Familienmitglieder mit Tumorerkrankungen verzeichnet werden. Unter der Berücksichtigung der Kriterien von Weber et al. [13, 24-26] (s. Kapitel 1.2) hatten alle Indexpersonen eine positive Familienanamnese für eine erbliche Tumorerkrankung. Für 29 Indexpersonen konnten Angehörige mit denselben Tumorerkrankungen verifiziert werden, sowie drei Familien, in denen die Tumorerkrankung der Indexpersonen auch in mind. zwei Verwandten ersten Grades auftraten.

3.4 Charakteristika multipler Tumorerkrankungen im Kollektiv des FBREK

3.4.1 Analyse der *BRCAness* des Kollektivs

Entsprechend der Einschlusskriterien des familiären Brust- und Eierkrebs (FBREK), ist die am häufigsten vorkommende Tumorentität, sowohl unter den Indexpersonen als auch in deren Familien, das Mammakarzinom (n=125). Mit deutlich geringerer Inzidenz, aber ebenfalls oft identifiziert wurden Ovarialkarzinome (n=27) sowie Prostatakarzinome (n=17), die ebenfalls mit einem erhöhten Risiko beim FBREK beschrieben werden. Die Ovarialtumore konnten, wie die Mammakarzinome, sowohl in den Indexpersonen als auch in ihren Familien identifiziert werden. Prostatatumore konnten bei 16 Familienmitgliedern diagnostiziert werden ggü. nur einer Indexperson mit einem Prostatakarzinom. Dies ließ sich im Rahmen der kleinen Gruppe von nur drei männlichen Indexpersonen plausibel erklären. Nicht charakteristisch für den FBREK, aber mit höherer Prävalenz detektiert wurden Bronchialkarzinome (n=12), sowie nicht weiter klassifizierte Darmtumore (n=12). Die Tumorentitäten und ihre Verteilung nach Verwandtschaftsgraden sind in der Tabelle 10 in Kapitel 3.1 aufgelistet.

Unter den Indexpersonen konnten 52 Mammakarzinomerkrankungen verifiziert werden. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 53,9 Jahren. Zwischen den Anlageträgerinnen und denen ohne nachgewiesene Genmutation zeigte sich ein mittlerer Altersunterschied von 5 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Erkrankungsalter des Mammakarzinoms mit nachgewiesener Genmutation: 50,6 Jahre; ohne Genmutation: 55,5 Jahre). Verglich man die altersspezifischen Inzidenzen des Kollektivs mit den gesammelten Daten des RKI (s. Abb.13), so zeigten sich vor allem Differenzen im Alter von 20-49 Jahren. Dabei zeigten sich die größten Unterschiede der Inzidenzen in jüngeren Lebensjahren. Der relative Unterschied zwischen den Inzidenzen im untersuchten Kollektiv und der deutschlandweiten Inzidenz vom 20-29. bis zum 40.-49. Lebensjahr wurde folglich zunehmend größer (in Prozentpunkten). Zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr waren die altersspezifische Inzidenz in beiden Gruppen ähnlich. Bei über 70-Jährigen überstieg die Inzidenz in Deutschland die der Studiengruppe. Für die Mammakarzinomerkrankung zeigte sich nicht nur die höchste Prävalenz, sondern auch ein erhöhtes Risiko für eine besonders früh auftretende Karzinomerkrankung in dem untersuchten Studienkollektiv.

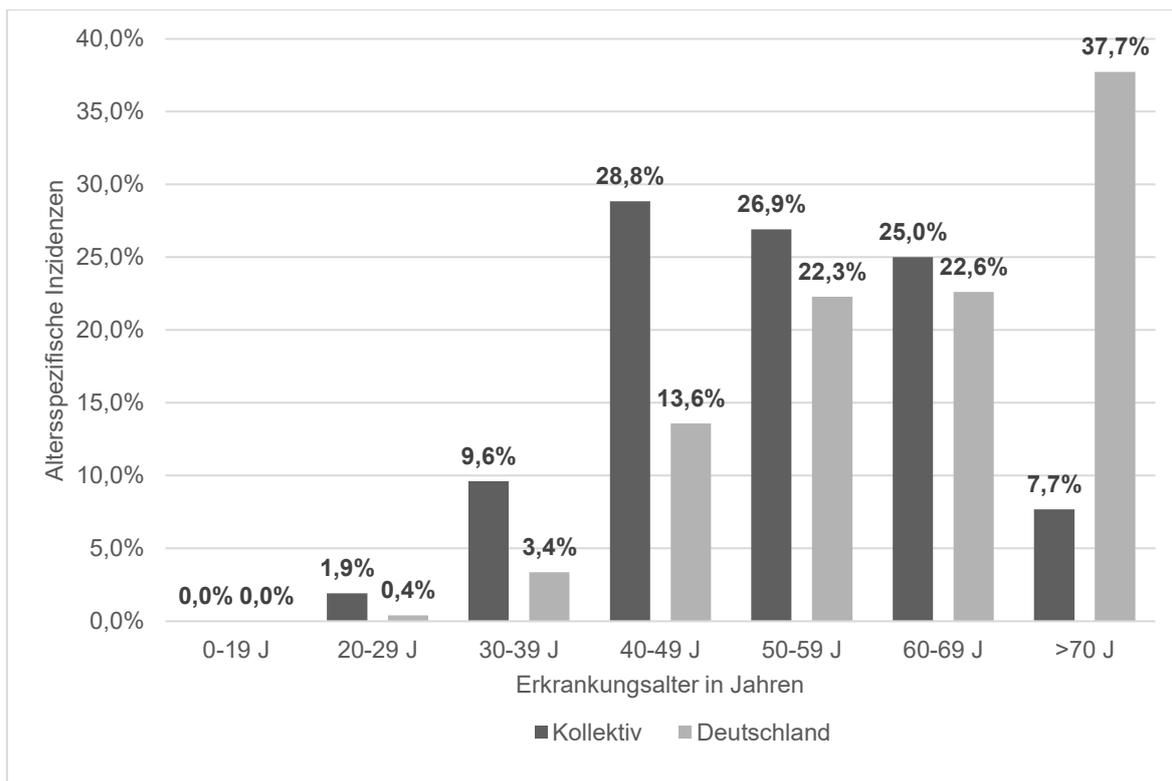


Abb. 13 Altersspezifische Inzidenzen des Mammakarzinoms

Verglichen werden die Inzidenzen des Mammakarzinoms zwischen dem Kollektiv und der Allgemeinbevölkerung in den, auf der Abszisse angegebenen, Altersklassen. Dunkelgraue Balken präsentieren die Inzidenzen des Studienkollektivs, hellgraue die Inzidenzen in Deutschland, welche aus [96] (Deutschland, 2014) entnommen wurden. Die absoluten Zahlen können dem Anhang 8 entnommen werden.

Ein frühes Erkrankungsrisiko für Mammakarzinome zeigte sich insbesondere bei den Anlageträgerinnen einer Genveränderung in den *BRCA*-Genen. Für die Indexpersonen mit einer *BRCA1*-Mutation ($n=5$) zeigte sich für die erste Mammakarzinomerkrankung ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 52,6 Jahren. Im Gegensatz dazu erkrankte die Indexperson mit nachgewiesener *BRCA2* Mutation im Alter von 40,3 Jahren. Insgesamt erkrankten alle sechs *BRCA*-Genmutationsträgerinnen im Durchschnitt früher als das gesamte Kollektiv (53,9 Jahre).

Eine nach *BRCAness*-Kriterien auffällige Histologie (s. Kapitel 2.5.5) wiesen im Kollektiv zehn Patientinnen auf. Die Betrachtung erfolgte unter den charakteristischen Gesichtspunkten eines *BRCA1*-assoziierten Brusttumors. So konnten elf Brusttumore mit einer G3 Differenzierung detektiert werden, was einem Viertel der klassifizierten Mammakarzinome entsprach (s. Abb. 14). Das *Grading* wird durch Pathologen in der TNM-Klassifikation festgelegt und gibt den Differenzierungsgrad der Tumorzellen an. *BRCA1* assoziierte Tumore sind zumeist schlecht differenziert [107]. Knapp die Hälfte der Mammakarzinome (43,2%, $n=19$) der Indexpersonen präsentierten ein mittleres *Grading* (G2), deutlich weniger wurden mit dem niedrigsten *Grading* (G1) bewertet (18,2%, $n= 6$).

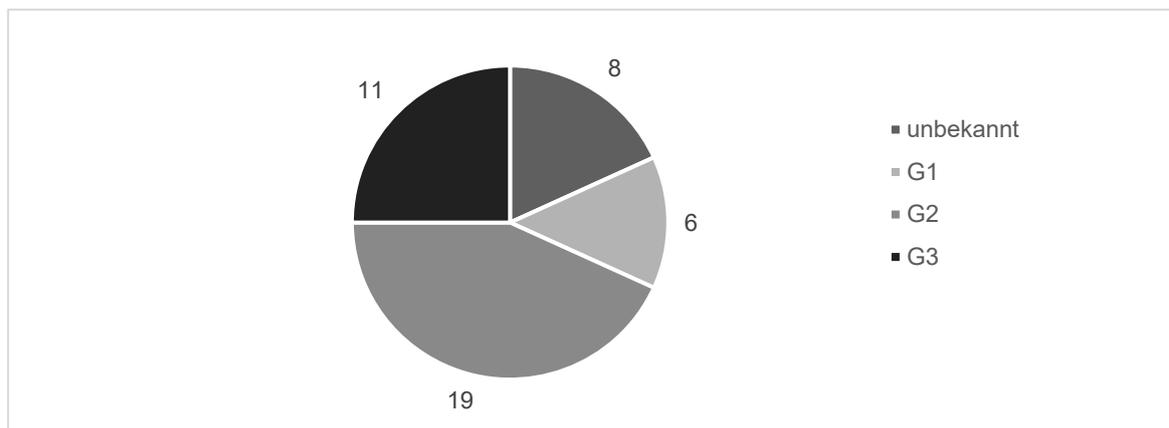


Abb. 14 Verteilung des Gradings der Brusttumore

Das *Grading* der Tumore wurde unterteilt in G1, G2, G3 sowie unbekannt. Die Daten wurden den klinischen Akten der Indexpersonen entnommen.

Den für *BRCA1* typischen histologischen Subtyp eines invasiv-duktales Mammakarzinoms zeigten 25 Brusttumore der Indexpersonen. Für *BRCA2* assoziierte Tumore ist der lobuläre Typ hinweisend, dieser konnte für zwei Mammatumore eruiert werden. Weitere histologische Eigenschaften von Brusttumoren können medulläre, mikropapilläre oder auch solide Zellorganisationen sein. Diesen Kategorien konnte jeweils ein Mammakarzinom zugeordnet werden. Hier auffällig war, dass alle Tumore, die als G3 klassifiziert wurden, auch den *BRCA1* typischen duktales Phänotyp zeigten. Dasselbe traf für die G1 Tumore zu.

Für den Proliferationsmarker *Ki-67* ergab sich ein Mittelwert von 30,2%. Ein *Ki-67* Wert konnte nur bei 23 Mammakarzinomen festgestellt werden. Für *BRCA1* ist ein *Ki-67* über >30% typisch [108]. Dies zeigten elf Mammatumore. Von diesen konnte schlussendlich nur bei einer Indexperson eine *BRCA1* Mutation nachgewiesen werden (*Ki-67* bei 50%).

Der Hormonrezeptorstatus (HR-Status) ist auch für die Therapie ein entscheidender Marker. Dieser konnte für 33 Mammakarzinome der Indexpersonen ermittelt werden. Relevant sind dabei der Östrogenrezeptor (ER), der Progesteronrezeptor (PR), sowie der Wachstumsfaktor-Rezeptor HER2neu. *BRCA* assoziierte Tumore entsprechen häufig dem „*basal-like*“ Subtyp bzw. dem *triple*-negativen Mammakarzinom (TNBC) [107].

Östrogenrezeptor	Progesteronrezeptor	HER2neu-Rezeptor	Anzahl der detektierten Mammakarzinome
+	+	+	5
+	+	-	14
+	-	+	3
-	-	-	11

Tabelle 12 Verteilung des Hormonrezeptorstatus der Mammakarzinome

Der Hormonrezeptor-Status der Brusttumore des Kollektivs wurde aus den klinischen Akten entnommen und nach Rezeptorstatus gruppiert. += positiver Rezeptornachweis; -= negativer Rezeptornachweis. Für elf Mammakarzinome ist der Hormonrezeptorstatus unvollständig und nicht in der Tabelle aufgeführt.

Zur Verifikation der *BRCAness* wurden die Mammakarzinome der Indexpersonen bzgl. deren Hormonrezeptorstaus überprüft. Knapp ein Viertel aller Mammakarzinome des Kollektivs waren *BRCA* typische TNBC oder ER+, PR+, HER2neu -. Für ein weiteres Viertel (11/45) der Mammakarzinome lagen keine oder nur unvollständige Angaben zum HR-Status vor, sodass zu diesen keine Auswertung vorgenommen werden konnte (Tabelle 12). Es konnten wenige ausschließlich Hormonrezeptor-positive Mammatumore diagnostiziert werden (n=5), noch weniger vertreten waren nur die ausschließlich HER2neu-negativen Mammakarzinome (n=3). Elf TNBC konnten im Kollektiv verifiziert werden, davon ergab sich bei sieben Indexpersonen eine Mutation in der TruRisk®-Panelanalyse. Wie erwartet konnten *BRCA1*-Mutationsträgerinnen unter den TNBC-Erkrankten hierdurch verifiziert werden (4/11), das entsprach 80% aller Brusttumore der *BRCA1*-Anlageträgerinnen. Für die verbleibende *BRCA1*-Anlageträgerin ohne TNBC konnte kein HR-Status eruiert werden. Dem hingegen waren unerwartet unter den Mutationsträgerinnen mit TNBC eine Mutation in *RAD51C*, eine *RAD51D*-Mutation und eine *ATM*-Mutation vertreten.

Um die histopathologischen Analysen abzuschließen, trafen alle fünf, für *BRCAness* aufgestellten Kriterien (s. Kapitel 2.6.5) nur für ein Mammakarzinom der Indexpersonen zu, für diese konnte auch eine *BRCA1*-Mutation mittels NGS bestätigt werden. Vier von fünf Kriterien wurden von zwei Indexpersonen positiv erfüllt, eine Person ist Anlageträgerin einer Mutation im *RAD51C*-Gen, die zweite ist die Indexperson mit Veränderung im *ATM*-Gen. Drei Kriterien wurden von weiteren sieben Indexpersonen erfüllt, dabei konnte bei wiederum zwei Personen eine Genmutation im *BRCA2*, sowie *RAD51D* nachgewiesen werden. Schlussfolgernd zeigten fünf Indexpersonen eine als *BRCA*-typische Histopathologie ohne bekannte Genmutation des FBREK ggü. acht Anlageträgerinnen einer Genmutation des Panels, die keine *BRCAness* typischen Brusttumore präsentierten.

Die Einschlusskriterien des FBREK bedingen eine Akkumulation von gynäkologischen Tumoren innerhalb der Familien, was sich auch im untersuchten Kollektiv zeigte. Neben den 29 Familien, für die dieselben Tumorerkrankungen verifiziert werden konnten, gibt es auch drei Familien mit Tumorerkrankung, in denen sowohl die Indexpersonen, sowie auch mind. zwei Verwandte ersten Grades an denselben Tumoren erkrankten. Dabei handelte es sich um drei Familien in denen sowohl Mutter als auch Schwester der Indexperson an einem Mammakarzinom/Ovarialkarzinom erkrankten. In einer weiteren Familie erkrankten beide Brüder an Darmkrebs, dieser konnte bei der Indexperson allerdings nicht festgestellt werden. Ergänzend ließ sich für vier weitere Familien ein erhöhtes Risiko feststellen, wenn es nicht derselbe Tumor, sondern ein Tumor des FBREK war, an dem Verwandte erkrankten. Nachweislich erhöht eine *BRCA1*-Mutation das Risiko für Prostata- und Pankreastumore und ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Mammatumore bei Männern assoziiert. Dabei handelte es sich um einen Vater mit Prostatakarzinom und einen mit Pankreaskarzinom, sowie einer an Pankreaskarzinom erkrankten Mutter. Eine Schwester war an einem Ovarial- und Pankreaskarzinom erkrankt. Somit konnten für insgesamt 30 Familien im Kollektiv Tumorerkrankungen bei Verwandten ersten Grades nachgewiesen werden, die den Entitäten Mamma-, Ovarial-, Pankreas- oder Prostatakarzinom entsprachen.

Belegt werden konnte die *BRCAness* durch die TruRisk®-Panelanalyse. So konnten 13 Indexpersonen mit Genvarianten in den beschriebenen Risikogenen des FBREK identifiziert werden. Davon waren 32% *BRCA1*-Mutationen und 8% *BRCA2*-Mutationen. Daraus ergab sich eine Mutationsfrequenz von 28,9% im Kollektiv, die damit höher war als die des

Gesamtkollektiv des FBREK-Zentrums Düsseldorf und auch insgesamt höher war als die des GC-HBOC.

Der Phänotyp des FBREK geht mit einem erhöhten Risiko für kontralateralen Brustkrebs (CBC) einher, sodass auch in diesem Kollektiv 13 Indexpersonen mit CBC identifiziert werden konnten (n ges.=45). Dies entsprach 28,8% der untersuchten Indexpersonen. Dabei lag das mediane Erkrankungsalter der ersten Mammakarzinomerkkrankung bei 44,6 Jahren (s. Tabelle 13).

Anzahl der Betroffenen:	13	Nachgewiesene Mutationen:	4
Medianes erstes Erkrankungsalter:	45 Jahre	Nachgewiesene <i>BRCA1</i> Mutationen:	1
Medianes Erkrankungsalter bei kontralateraler Diagnose:	59 Jahre	Nachgewiesene <i>RAD51C</i>-Mutationen:	1
Medianes Zeitintervall bis zum zweiten Brustkrebs:	11 Jahre	Nachgewiesene <i>PALB2</i> Mutationen:	1
Eingeschlossene Indexpersonen in das iFNP:	1	Nachgewiesene <i>ATM</i>-Mutationen:	1

Tabelle 13 Charakteristik der an CBC erkrankten Indexpersonen des Kollektivs

Weitere Angaben zur Charakterisierung können dem Anhang 13-15 entnommen werden.

Inwiefern die CBC-Erkrankung tatsächlich mit einem pathogenen Gennachweis aus dem FBREK zusammenhängt und mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für dieses Kollektiv einhergeht, wurde anhand von der TruRisk®-Panelanalyse und BOADICEA gezeigt. Unter den an CBC- erkrankten Personen konnten vier Patientinnen mit pathogenen Veränderungen in Risikogenen des FBREK identifiziert werden. Die vier Anlageträgerinnen trugen verschiedene Genmutationen (s. Tabelle 13), je eine Mutation in *BRCA1*, *ATM*, *PALB2* und *RAD51C*. Von den fünf *BRCA1*-Anlageträgerinnen im untersuchten Kollektiv erkrankte eine an CBC, was einem Risiko von 20% entspricht. Unter allen Anlageträgerinnen einer pathogenen Genmutation konnten bei 30,7% eine CBC-Erkrankung diagnostiziert werden, ein annähernd ähnlicher Anteil zeigte sich auch über das gesamte Kollektiv mit multiplen Tumorerkrankungen (28,8%). Die Nachweiswahrscheinlichkeit von Mutationen in den Genen des FBREK ist durch die CBC-Erkrankung erhöht, was rechnerisch gezeigt werden konnte. Die berechnete Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit (MNW) für die am CBC Erkrankten war höher als für das restliche Kollektiv. Mittels BOADICEA ergab sich eine MNW von 36,3% ggü. 23,6% der an ipsilateralem Brustkrebs erkrankten Patientinnen und im Vergleich zu 25,3% über das gesamte Kollektiv (s. Tabelle 14). Mittels einfaktorieller Varianzanalyse ergab sich ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen (CBC vs. nicht an CBC-Erkrankten) hinsichtlich ihrer gesamt-MNW (p: 0,043). Für den FBREK ist ein erhöhtes CBC-Erkrankungsrisiko vorbeschrieben mit bis 40% bei nachgewiesener *BRCA* Mutation. Ein erhöhtes Risiko ergab sich auch in diesem Kollektiv, u.a. auch im Vergleich zum Risiko der Allgemeinbevölkerung von 5-10% [109, 110].

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>ATM</i>	<i>CHEK2</i>	gesamt
CBC	19,7%	8,2%	3,0%	2,3%	3,1%	36,3%
Nicht Erkrankte	7,2%	11,4%	1,5%	1,4%	2,0%	23,6%
Gesamt	12,0%	9,3%	1,7%	0,9%	1,5%	25,3%

Tabelle 14 Analyse der mittels BOADICEA berechneten MNW bei CBC

Eine Übersicht der ermittelten MNW befindet sich im Anhang 13.

Zusammengefasst ließen sich in allen analysierten Punkten, wie dem Erkrankungsalter, den gefundenen Tumorentitäten, der MNW und den Ergebnissen der Panelanalyse, der Histologie, sowie den CBC-Erkrankungen, Indexpersonen oder deren Tumore identifizieren, die die typischen Charakteristika der *BRCAness* präsentieren.

3.4.2 Berechnung der Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit mit BOADICEA

Eine Möglichkeit das genetische Risiko bei familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) zu berechnen, stellt der Berechnungsalgorithmus BOADICEA dar. Neben dem Vorliegen der Einschlusskriterien (s. Kapitel 1.3.5) ist die berechnete Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit (MNW) und das berechnete Lebenszeitrisiko wichtig für die Entscheidung zur genetischen Testung und auch für den Einschluss in das intensivierete Früherkennungsprogramm (iFNP). BOADICEA berechnet dabei eine gesamt-MNW für die jeweilige Indexperson, sowie eine einzelne MNW für jedes der fünf Gene (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*).

Die im Kollektiv ermittelte MNW durch BOADICEA IV lag im Durchschnitt bei 25,3%. Die Ergebnisse der Berechnung sind in der Tabelle 15 dargestellt. Im Vergleich zu den Einschlusskriterien, die eine MNW von mind. 10% voraussetzen [31], zeigte sich für dieses Kollektiv ein höheres berechnetes Risiko. Auch am Median, welcher weniger anfällig für Störgrößen ist, zeigte sich ein Plus von sieben Prozentpunkten in der Studiengruppe ggü. den Mindestanforderungen der Einschlusskriterien. Alle berechneten MNW können dem Anhang 1 entnommen werden, ebenso wie exemplarisch ein *Processing Report* (Anhang 2) aus BOADICEA.

		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>ATM</i>	<i>CHEK2</i>	Gesamt
gesamt	Mittelwert	12,0%	9,3%	1,7%	0,9%	1,5%	25,3%
	Median	2,6%	4,0%	0,7%	1,0%	1,5%	17,2%
	Max	98,9%	43,9%	9,4%	5,0%	9,4%	99,9%
	Min	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	3,1%
negativ	Mittelwert	4,7%	8,8%	1,8%	1,5%	2,4%	19,3%
	Median	1,3%	2,4%	0,7%	1,1%	1,7%	11,8%
	Max	57,0%	43,9%	9,4%	5,0%	9,4%	61,4%
	Min	0,0%	0,2%	0,1%	0,3%	0,4%	3,1%
positiv	Mittelwert	23,4%	12,4%	1,3%	1,3%	1,6%	40,0%
	Median	14,5%	10,1%	0,6%	1,0%	1,0%	37,3%
	Max	98,9%	31,8%	7,2%	4,6%	7,7%	99,9%
	Min	0,1%	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	4,7%

Tabelle 15 Kalkulation der Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit über das Kollektiv mittels BOADICEA IV

Ermittelt wurden die MNW für jede Indexperson durch Export des erstellten Stammbaumes in PLIGU nach BOADICEA IV. Angegeben sind die Ergebnisse für die Gruppen gesamt (alle Indexpersonen), positiv (alle Indexpersonen mit nachgewiesener pathogener Genmutation) und negativ (übrigen Indexpersonen ohne pathogene Genmutation).

Die höchste MNW berechnete sich für *BRCA1* (12%), übereinstimmend mit den Ergebnissen der Mutationsanalyse (11,1%). Eine ähnlich hohe MNW konnte für *BRCA2* (9,3%) berechnet werden, sie war damit deutlich höher als die tatsächlich nachgewiesene *BRCA2*-Mutationsfrequenz (2,2%). Im Vergleich zeigt die Abb. 8 in Kapitel 3.2 die prozentuale Verteilung der detektierten Genveränderungen im Kollektiv. Die berechnete MNW für *PALB2* (1,7%) und *ATM* (0,9%) waren vergleichbar mit den tatsächlich gefundenen Mutationsfrequenzen, die MNW für *CHEK2* (1,5%) dagegen deutlich unter der nachgewiesenen Mutationsfrequenz (6,7%). In der TruRisk®-Panelanalyse konnte je eine Mutation in den Genen *RAD51C* und *D* detektiert werden, zu welchen aber keine MNW mit BOADICEA berechnet werden konnte. Zur Validierung BOADICEAs für das Kollektiv mit multiplen Tumorerkrankungen sieht man in Abb. 15, dass die Mehrheit der Personen mit einer pathogenen Genmutation auch eine durchschnittlich höhere MNW aufwies. Insgesamt war die berechnete MNW für die Anlageträger und Anlageträgerinnen einer Genvariante im Durchschnitt höher ist als die der ohne Nachweis einer genetischen Veränderung (s. Tabelle 15, Abb. 15). Deskriptiv fiel der größte Unterschied für die MNW und der tatsächlichen Mutationsfrequenz für *BRCA2* auf. Hingegen der Annahme der höchsten Mutationsfrequenz für *BRCA1*, abgeleitet anhand der Häufigkeit im FBREK, zeigten die Personen ohne pathogene Genmutation sogar rechnerisch eine höhere MNW für *BRCA2* als für *BRCA1*.

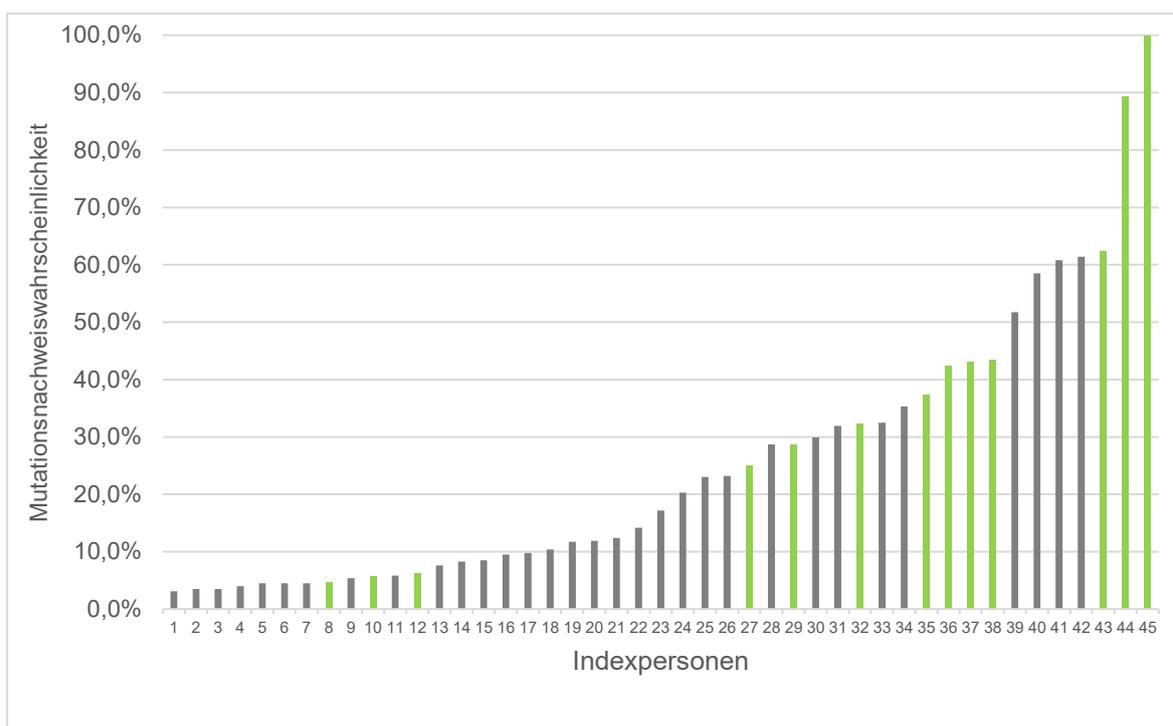


Abb. 15 Vergleich der MNW und den tatsächlich detektierten Genmutationen

Die MNW der einzelnen Indexpersonen (1-45) sind in aufsteigender Reihenfolge abgebildet. Grün markiert sind die Indexpersonen mit tatsächlichem Mutationsnachweis in der TruRisk®-Panel Analyse.

Wie obig aufgeführt lag die kumulierte MNW bei 25,3%, hingegen konnten bei 28,9% der Indexpersonen Genmutationen in Genen des TruRisk®-Panels nachgewiesen werden. So zeigt sich, dass das Risiko für die *Triple*-Erkrankung durch BOADICEA unterschätzt wird. Auch der Vergleich zwischen der berechneten MNW und den tatsächlich detektierten genetischen Veränderungen zeigte in einigen Fällen ein zu gering kalkuliertes Risiko durch BOADICEA. Zwar konnte für die Indexpersonen (Person 45, Abb. 15) mit der höchsten

berechneten Nachweiswahrscheinlichkeit von *BRCA1* (98,9%) (dieselbe Patientin trägt auch insgesamt die höchste MNW) tatsächlich eine *BRCA1*-Mutation nachgewiesen werden, jedoch war dies nicht auf die anderen Anlageträgerinnen zu übertragen. Diese hatten zwar ebenfalls hohe berechnete MNW, wiederum zeigten auch andere Indexpersonen ein hohes berechnetes Risiko ohne Mutationsnachweis. Einerseits zeigte sich, dass das individuelle Risiko nicht übertragbar auf das Kollektiv ist und nicht jede hohe MNW auch zu der entsprechenden pathogenen Genveränderung führt, andererseits zeigte sich jedoch, je höher die MNW desto mehr pathogene Varianten konnten detektiert werden (Abb. 15).

Um die MNW für die *Triple*-Erkrankung als solche besser einschätzen zu können, wurden Familienstammbäume verändert, indem Tumore ausgewählter Indexpersonen in den Stammbäumen so variiert wurden, dass BOADICEA drei Tumorentitäten berechnete anstelle von nur zwei Entitäten. Alle anderen Faktoren wie beispielsweise das Erkrankungsalter und der Familienstammbaum blieben gleich, damit eine dreifach-Erkrankung simuliert werden konnte. Um Veränderungen nicht nur für eine bestimmte Kombination zu testen, wurden vier verschiedene Gruppen aus Indexpersonen gebildet, um möglichst viele verschiedene Tumorkombinationen berechnen zu können. Es wurde getestet, inwiefern BOADICEA auf diese Veränderung reagiert. Wie erwartet zeigte sich eine höhere berechnete MNW für Erkrankte mit Mehrfacherkrankung (mind. drei Tumore) als für Erkrankte mit nur zwei Tumoren (s. Tabelle 16). Allerdings zeigte sich die individuelle MNW bei zwei Indexpersonen in verschiedenen Gruppen trotz Steigerung der Anzahl der berechneten Tumore gleichbleibend. Die bedeutende Zunahme der durch BOADICEA berechneten MNW konnte durch einfaktorische Varianzanalyse gezeigt werden. Es ergaben sich signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen der MNW mit dreifacher Tumorerkrankung ggü. der MNW der Indexpersonen mit nur zwei berechneten Tumoren ($p < 0,001$, SPSS-Output s. Anhang 9-12). Trotzdem ist die individuelle MNW der einzelnen Indexpersonen sehr variabel und Mittelwerte und Mediane liegen weit auseinander. Somit zeigte BOADICEA eine Veränderung des Risikos bei Dreifach-Erkrankung unter Zuhilfenahme der fiktiven Stammbäume, allerdings war dies nicht auf das Kollektiv übertragbar.

	Gesamt-MNW	
	Ohne Veränderungen der dritten Tumorerkrankung	Simulation mit Berechnung von drei Tumorentitäten
Gesamtes Kollektiv	25,3%	X
Alle veränderten Indexpersonen zusammen	25,0%	55,0%
Gruppe 1 (Mammakarzinom + Ovarialkarzinom + Pankreaskarzinom)	18,9%	24,1
Gruppe 2 (kontralateraler Brustkrebs + Ovar/Pankreas)	18,9%	34,8%
Gruppe 3.1 (= ipsilaterale Mammakarzinome + Pankreaskarzinom)	3,7%	41,3%
Gruppe 3.2 (ipsilaterale Mammakarzinome + Ovarialkarzinom)	3,7	11,3%

Tabelle 16 Vergleich der Mutationsnachweiswahrscheinlichkeiten zwischen dem Kollektiv und den gebildeten Gruppen mit berechneter *Triple*-Erkrankung

Die gesamt-MNW wurden mit BOADICEA IV berechnet. Siehe Anhang 9-12.

3.4.3 Analyse der Inanspruchnahme des intensivierten Früherkennungsprogramms des GC-HBOC sowie von präventiven Maßnahmen

Die Personen mit multiplen gynäkologischen Tumoren, als Subkollektiv des familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK), implizieren durch ihr hohes Risiko an Tumoren zu erkranken die Etablierung von präventiven Maßnahmen. Wie groß der Anspruch auf das intensivierte Früherkennungsprogramm (iFNP) des GC-HBOC im untersuchten Kollektiv ist wurde in dieser Arbeit gezeigt.

Im iFNP des GC-HBOC waren von den 13, positiv auf eine Genveränderung getesteten, Indexpersonen zwölf Personen bereits vor dieser Arbeit in der intensivierten Früherkennung integriert und betreut. Bei zwei Indexpersonen konnten erst durch die nachgestellten Analysen eine Mutation in den „*core-genes*“ nachgewiesen werden, sodass diese nach Befundmitteilung erneut bzgl. des Einschlusses in das iFNP evaluiert wurden. Die Familie, in der eine *ATM* Mutation nachgewiesen wurde, befand sich bereits durch das rechnerische Risiko in der Früherkennung. Für die Zweite konnte eine *CHEK2* Mutation nachgewiesen werden, doch entfällt der Anspruch auf das iFNP für diese Familie, da die Indexperson bereits über 70 Jahre alt war und ihre Tochter, trüge sie dieselbe Mutation, ebenfalls bereits über 50 Jahre alt gewesen wäre.

Liegt kein genetischer Nachweis vor, so werden Familien mit Risikoprofil des FBREK rechnerisch klassifiziert. Je nach Hochrisikoveranlagung kann ein Einschluss in die Früherkennung gerechtfertigt sein. Der Einschluss erfolgt bei validiertem erhöhtem Lebenszeitrisko für ein Mammakarzinom ($> 21\%$) oder einem erhöhten 10-Jahres Erkrankungsrisiko ($>5\%$) [77, 83, 92]. In der Gruppe „gesunde Ratsuchende aus *BRCA*-negativen Familien“ (Gruppe 1 des iFNP (s. Tabelle 7)) konnten unter denen ohne genetischen Nachweis in der Panelanalyse ($n=31$) neun Familien mit Anrecht auf das iFNP erfasst werden. Nicht alle Identifizierten nahmen das Anrecht auf Früherkennung auch in Anspruch, dies kann an mangelndem Kontakt und folglich mangelndem Wissen von der familiären Belastung liegen oder andere soziale, ethnische Gründe haben. Es konnten drei Familien mit Angehörigen identifiziert werden, die zum Beratungszeitpunkt 50 Jahre alt wurden und deren 10-Jahres Risiko rechnerisch über der 5% Grenze liegt, aber deren Anspruch auf das iFNP auf Grund des zu späten Vorstellens verfiel.

Die Gruppe 2 des iFNP stellt die intensivierte Nachsorge dar, für welche sieben weitere Indexpersonen detektiert werden konnten. Zum damaligen Beratungszeitpunkt hätten zu jetzigen Kriterien zwei Indexpersonen das iFNP angeboten werden können, denn der Beratungstermin lag vor dem Erreichen des 50. Lebensjahres. Folglich stellten sich die übrigen fünf detektierten Indexpersonen zu spät in der Beratung vor, um einen Einschluss zu rechtfertigen.

Vierundzwanzig Familien hatten demnach ein Anrecht auf das iFNP. In Düsseldorf sind 1.329 Patienten im iFNP integriert (18,3%, $n=7238$). Zusammenfassend hätten im untersuchten Studienkollektiv mehr als die Hälfte (54,4%) der Indexpersonen einen Anspruch auf Früherkennung eines Mammakarzinoms.

3.5 Übereinstimmungen mit anderen Tumorprädispositionssyndromen

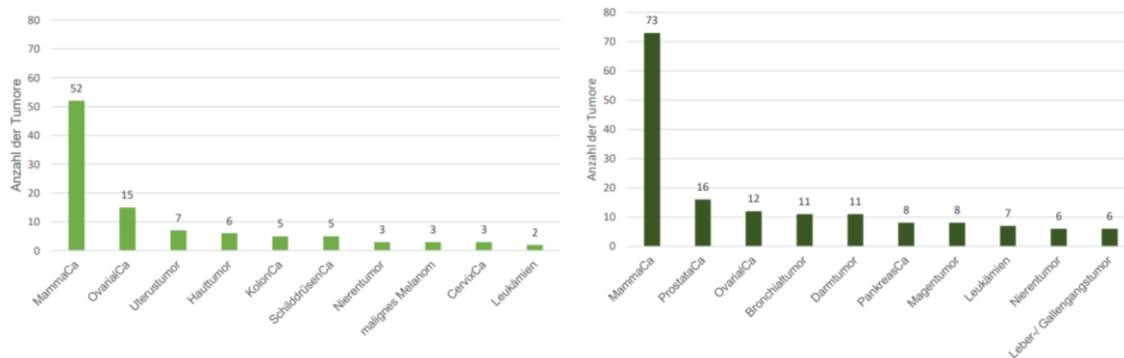


Abb. 16 Gegenüberstellung der zehn häufigsten Tumorentitäten der Indexpatienten und deren Familien

In hellgrün (links) sind die häufigsten Tumorentitäten der Indexpersonen abgebildet, in dunkelgrün (rechts) die zehn häufigsten Entitäten in den Familien. Die Abkürzung „Ca“ steht für Karzinom.

Auch wenn die am häufigsten diagnostizierten Tumore in der Studiengruppe Mamma- und Ovarialkarzinome darstellen, so gaben es doch einige Charakteristika, die auch mit anderen Tumorprädispositionssyndromen (TPS) vereinbar wären oder auf diese hinweisen. Während in der Gruppe der Indexpersonen vor allem gynäkologische Tumore (C50, C56 und C57) mit höchster Frequenz vertreten waren, so waren bei den Familien diese zwar ebenfalls vertreten, allerdings konnten auch noch weitere Entitäten häufiger diagnostiziert werden. In den Familien war beispielsweise eine größere Anzahl an hepatozellulären Tumoren vertreten, währenddessen diese Entität unter den Indexpersonen nicht häufig diagnostiziert wurde. Eine Gegenüberstellung der am häufigsten diagnostizierten Entitäten in den beiden Gruppen zeigt die Abb. 16.

Neben Brust- und Ovarialtumoren konnten Prostatumore für 16 Familienmitglieder diagnostiziert werden ggü. nur einer an Prostatakarzinom erkrankten Indexperson (s. Tabelle 10). Ebenfalls konnten vermehrt Bronchialtumore, welche nicht mit einem erhöhten Risiko für den FBREK einhergehen, in den Familien detektiert werden (Familien:11; Indexpersonen:1). Des Weiteren zeigte sich ein Cluster an Darmtumoren (C26) auf Seiten der Verwandten (Familie: 11; Indexperson:1). Eine größere Zahl definierter Darmtumore ließ sich innerhalb der Indexpersonen identifizieren (C18:2; C20:2). Alle Familien mit Darmtumoren zeigten auch Brustkrebserkrankungen. In drei Familien konnten zusätzlich Prostatumore, in zwei Familien weitere Ovarialtumore detektiert werden. Auch Magenkarzinome (zwei Familien), Leukämien (zwei Familien) und Hirntumore (zwei Familien) konnten in Kombination mit Darmtumoren festgestellt werden. Sechs Familien zeigten eine Aggregation von Darmtumoren, in den verbliebenen drei Familien war jeweils nur eine einzelne Person daran erkrankt. In zwei dieser Familien konnte eine *BRCA1* Mutation nachgewiesen werden. Unter den zehn häufigsten Tumoren in beiden Gruppen waren des Weiteren auch Nierentumore vertreten (Abb. 16). Auch für Magentumore konnte eine erhöhte Inzidenz für die erkrankten Familienmitglieder nachgewiesen werden, während diese unter den Indexpersonen kaum vertreten waren. Im Vergleich zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland [4] zeigten sich in beiden Kollektiven hingegen öfter Leukämien.

Auch tiefere Verwandtschaftsanalysen zeigten, dass bei insgesamt 42 von 44 Familien Verwandte ersten Grades identifiziert wurden, die ebenfalls an Tumorerkrankungen litten.

Zugleich konnten bei 64,4% die gleichen Tumorerkrankungen festgestellt werden (n=29). Sechs Tumorentitäten kamen wiederholt in den Indexpersonen und in den Familienmitgliedern vor (Abb. 17). Wie in Kapitel 3.4.1 beschrieben, waren die Mammatumore auch in dieser Kategorie führend (Familien n=22; einzelne Betroffene in den Familien n=25). Dabei erkrankten neun Mütter und sechzehn Schwestern der Indexpersonen an Brustkrebs. In drei Familien erkrankten sowohl die Mutter als auch die Schwester. Es zeigte sich allerdings, dass die Ovarialtumoren als zweithäufigster Tumor der Indexpersonen (n=15), nur bei zwei Familien in der Verwandtschaft ersten Grades auftraten. Es erkrankte eine Schwester und eine Mutter.

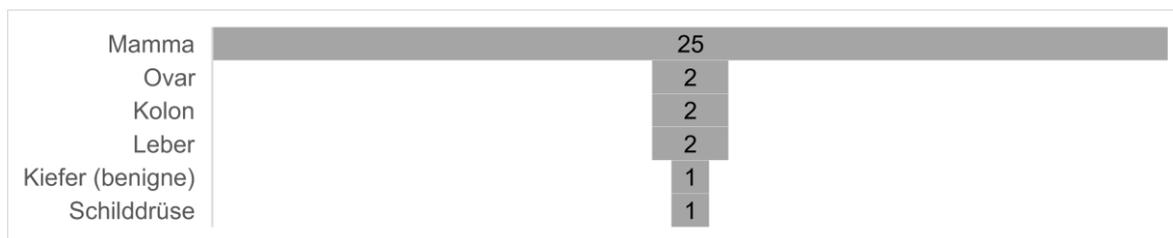


Abb. 17 Tumorentitäten, die sowohl in den Indexpersonen als auch in deren Verwandten ersten Grades auftreten

Die Zahl in den Balken gibt die gezählte Anzahl der Tumore an. Gezählt wurden alle Tumore, auch wenn diese beispielsweise in der Mutter und der Schwester innerhalb einer Familie auftraten.

Weitere sich wiederholende Tumorentitäten waren die Kolontumore (n=2), an denen in einer Familie die Mutter und in der anderen Familie der Vater erkrankte. Die gleiche Anzahl zeigte sich auch für das hepatozelluläre Karzinom. Dieses konnte bei zwei Vätern diagnostiziert werden. Beachtlich dabei war, dass auch nur zwei Indexpersonen an hepatozellulären Karzinomen erkrankten und sich diese beiden Tumore als geschlechtsuntypisch darstellen (s. Kapitel 3.3). Eines der hepatozellulären Karzinome trat früher als in der Allgemeinbevölkerung auf (Kapitel 3.3) und beide erkrankten Indexpersonen präsentierten diese Entität auch in der Verwandtschaft ersten Grades.

Fünfundzwanzig Familien hatten mind. zwei Verwandte ersten Grades mit weiteren Tumorerkrankungen, 24 dieser Familien konnten bekannten TPS zugeordnet werden, die mit einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko einhergehen. Für 83,3% der Familien konnten Tumorerkrankungen in den Verwandten ersten Grades detektiert werden, die assoziiert waren mit einem erhöhten Risiko für Li-Fraumeni (n=20). Dies stellte das am häufigsten möglich-assoziierte Syndrom dar (s. Abb. 18). Glich man diese Familien mit den tatsächlichen Einschlusskriterien nach Chompret für Li-Fraumeni ab, so erfüllten diese nur drei der 20 Familien. Laboranalytisch konnte aber für keine der Familien der Nachweis einer *TP53*-Genveränderung (Chromosom 17 Genlocus p13.1) erbracht werden. Für eine Familie, die die Chompret-Einschlusskriterien für Li-Fraumeni erfüllte, konnte eine *CHEK2* Mutation nachgewiesen werden. Unter allen Familien mit Tumoren der Verwandten ersten Grades, die mit einem erhöhten Risiko bei Li-Fraumeni beschrieben wurden, konnte bei vier Indexpersonen ein Mutationsnachweis in den Panelgenen gezeigt werden (zweimal *BRCA1*, jeweils einmal *ATM* und *CHEK2*). Passend zu der Tatsache, dass alle im Kollektiv eingeschlossenen Familien die Einschlusskriterien des GC-HBOC erfüllten, konnten an zweiter und dritter Stelle Tumorerkrankungen detektiert werden, welche einhergehend mit *BRCA1*- und 2-Mutationen beschrieben wurden. Dabei konnte für zwei Fälle die vorhergesagte Genmutation für *BRCA1* und in einem Fall für *BRCA2* bestätigt werden. Obwohl in zwölf Familien Tumore verifiziert wurden, die mit einem erhöhten Risiko einer Mutation im *PTEN*-Gen (Cowden-

Syndrom) assoziiert sind, kann für keine dieser Familien der entsprechende Nachweis erbracht werden. Die Einschlusskriterien des Syndroms wurden von fünf Familien erfüllt. Für die mit dem Bloom Syndrom assoziierten Tumore der Familien war das ursächliche *BLM*-Gen nicht in dem Panel enthalten und konnte folglich nicht verifiziert werden. Dasselbe galt für das *NBS1*-Gen des Nijmegen-Breakage-Syndroms, das Werner Syndrom (*RECQL2*) sowie für die familiäre Melanomerkrankung (*CDKN2A*). Für die Syndrome Peutz-Jegher (*STK11*), *MYH* und Retinoblastom (*RB1*) konnten keine Korrelate in der Panelanalyse aufgezeigt werden. Verwandte Tumore der Ataxia telangiectasia wurden in drei Familien identifiziert, eine Genveränderung hingegen nur in einer Familie, in der sich anamnestisch keine Hinweise dies bzgl. ergaben. Für eine, dem Syndrom, zugeordnete Familie ließ sich eine VUS in *ATM* zeigen, Für die drei Familien mit Verdacht auf Neurofibromatose Typ 1 (*NF-1*) zeigt sich ebenfalls kein genetisches Korrelat. Abschließend konnte für zwei Familien anhand der erkrankten Verwandten ersten Grades ein erhöhtes Risiko für HNPCC festgestellt werden, die Einschlusskriterien (Amsterdam-Kriterien) zur genetischen Testung erfüllten hingegen fünf Familien. Eine Genveränderung in den Genen *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* konnte nicht nachgewiesen werden.

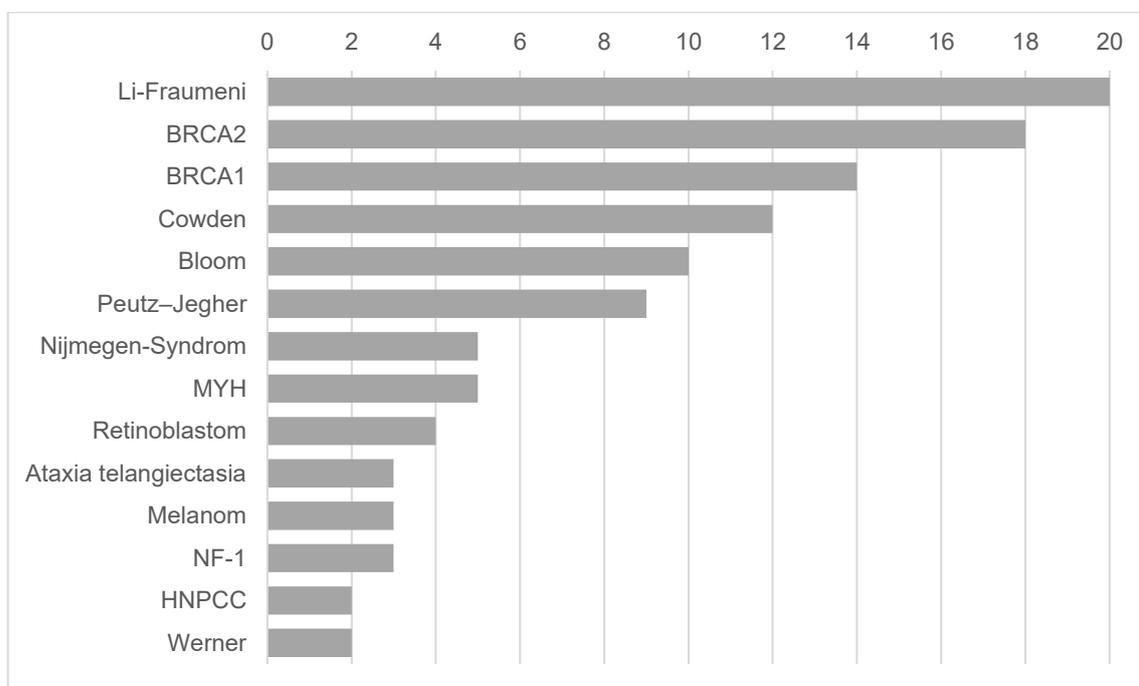


Abb. 18 Mögliche Tumorprädispositionssyndrome anhand der Tumorentitäten der Verwandten ersten Grades

Abgebildet sind mögliche TPS, die mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen. Zugeordnet sind die Anzahl der betroffenen Familien, in welchen Verwandten ersten Grades entsprechende Tumorentitäten aufweisen (Abszisse). Einer Familie sind zumeist mehrere Syndrome zugeordnet.

Ähnlich wie bereits in Kapitel 3.4.2 aufgefallen, wichen die Berechnungen BOADICEAs hinsichtlich der hier kalkulierten Syndrome ab. So ließ sich über das gesamte Kollektiv die höchste MNW für *BRCA1* zeigen (s. Kapitel 3.3), welches nach der Analyse der häufigsten Kombinationen an Tumoren der Verwandten ersten Grades nur an dritter Stelle vertreten wäre (Abb. 18). Die wahrscheinlichste Genmutation im *TP53*-Gen wurde allerdings durch BOADICEA nicht kalkuliert. Entgegen der Erwartung und der kalkulierten MNW zeigten mehr Familien passende Tumorcluster für *BRCA2* als für *BRCA1*.

Weiterreichende Verwandtschaftsanalysen ergaben 15 Familien mit gleichen Tumorerkrankungen, die in mind. zwei verschiedenen Generationen auftraten. Die dabei am häufigsten vertretene Tumorentität war erneut das Mammakarzinom (n=13). Weitere Entitäten kamen jeweils nur in einer Familie vermehrt vor. Dabei vertreten waren das Prostatakarzinom, das hepatozelluläre Karzinom, Bronchiakarzinome sowie Magentumore. Dabei war keine der Indexpersonen an einer dieser Tumorentitäten ebenfalls erkrankt, mit Ausnahme des Mammakarzinoms.

4 Diskussion, Schlussfolgerungen und Ausblick

4.1 Charakteristika des Kollektivs mit multiplen Tumorerkrankungen

Zur Charakterisierung des Kollektivs wurden Merkmale anhand der Kriterien erblicher Tumorerkrankungen von Weber et al. [13, 24-26] (s. Tabelle 1, Kapitel 1.2) abgeleitet und Besonderheiten hinsichtlich der Entitäten, Familienkonstellation und weiteren herausgearbeitet. Die Merkmale wurden verglichen mit der Allgemeinbevölkerung in Deutschland sowie mit anderen bekannten Tumorprädispositionssyndromen (TPS). Es wurde die Bedeutung des Merkmals der *Triple*-Erkrankung hinsichtlich multipler Tumorerkrankungen evaluiert.

Die häufigsten Entitäten im untersuchten Kollektiv waren Ovar-, Mamma-, Prostata- und Pankreaskarzinome, welche auch hinsichtlich des gewählten Kollektivs aus dem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) zu erwarten waren. Unter anderem konnten auch Bronchiakarzinome, Darm-, Magen- und Nierentumore häufiger diagnostiziert werden. Im Vergleich zwischen dem untersuchten Kollektiv mit multiplen Tumorerkrankungen und den Daten aus dem deutschen Krebsbericht des Robert-Koch-Instituts (RKI) [4] zeigten sich einzelne Unterschiede bzgl. der Inzidenzen der verschiedenen Tumorentitäten. Deutschlandweit ist die Mammakarzinomerkrankung die häufigste Krebserkrankung der Frau, wie auch im untersuchten Kollektiv. Am zweit häufigsten vertreten sind deutschlandweit Tumore des Darms, die auch im Studienkollektiv in erhöhter Frequenz vertreten waren (Tabelle 10). Allerdings zeigte sich im untersuchten Studienkollektiv die zweithöchste Inzidenz für das Ovariakarzinom (10,3%), wohingegen die Inzidenz in Deutschland mit 3,1% [4] geringer ist. Diese höhere Prävalenz ist durch die Kollektivwahl zu erklären. Die häufigste Tumorerkrankung des Mannes ist das Prostatakarzinom (Inzidenz Deutschland: 22,7% [4]). Trotz geringerer Inzidenz im Kollektiv ergibt sich hieraus keine Diskrepanz zur Allgemeinbevölkerung, denn unter den drei als Indexpersonen inkludierten Männern erkrankte einer an einem Prostatakarzinom und die Entität ist unter den Familienmitgliedern mit der zweithöchsten Prävalenz vertreten (Prostatatumore unter allen Tumoren in den Familien: 7,5%). Abgesehen der Tumorerkrankungen, die durch die Auswahl des Kollektivs aus dem Zentrum für FBREK zu erwarten waren (u.a. Mamma-, Ovar-, Prostatatumore), zeigt sich, sowohl im Kollektiv als auch in der Allgemeinbevölkerung, eine hohe Prävalenz für Darm- und Lungentumore. Darmkrebs ist sowohl der zweithäufigste Tumor der Frau, als auch des Mannes und nur zu 5-10% genetisch bedingt [111]. Tumorerkrankungen, die in ähnlicher Frequenz im Kollektiv wiederzufinden waren wie in der Allgemeinbevölkerung, könnten hinweisend sein für eine sporadische Kanzerogenese. Sowohl im Kollektiv, als auch in der Allgemeinbevölkerung zählen Magentumore zu den elf bzw. zehn häufigsten diagnostizierten Tumorerkrankungen [4]. Die Inzidenzen lagen im Studienkollektiv unter

den Indexpersonen bei 1,38% und in Deutschland unter den Frauen bei 2,6%; bzw. 3,1% unter den Männern [4]. Eine weitere häufiger diagnostizierte Entität sind Hauttumore, insb. das maligne Melanom. Hierfür wird die Inzidenz in Deutschland mit 4,8% beschrieben [4], die Inzidenz unter den Indexpersonen im Kollektiv lag für das maligne Melanom bei 2,07% sowie für weitere bzw. nicht klassifizierte Hauttumore bei 4,14%. Neben dem Vergleich der Inzidenzen der Tumore als Charakteristikum und Hinweis auf eine genetische Prädisposition wird für einige dieser Entitäten ein erhöhtes Risiko beschrieben an weiteren Tumoren zu erkranken. Dies gilt v.a. für Brust-, Lungen- und urogenitale Tumore [112], welche auch im Kollektiv mit multiplen Tumorerkrankung am häufigsten vorkamen. Das größte Risiko an multiplen Tumoren zu erkranken, unabhängig der Ätiologie, zeigt sich in der Gesamtbevölkerung für Brust- und Darmkrebs [113]. Als Begründung dafür wird eine multifaktorielle Tumorgenese angeführt. Für Bronchialkarzinome beispielsweise ist eine Veranlagung für Mehrfachtumore bekannt, die vor allem durch die sogenannte Feldkanzerogenese durch den Tabakkonsum erklärbar ist [114]. Solche Erklärungsansätze lassen sich auch auf das hiesige Kollektiv übertragen, beispielsweise zeigte sich eine deutliche Aggregation von Bronchialkarzinomen vermehrt für männliche Familienmitglieder, welche auch zum Großteil anamnestisch angaben zu rauchen.

Da eine genetische Tumorerkrankung eine familiäre Erkrankung ist [115], wurde die Häufung von Tumorentitäten innerhalb der Familien untersucht. So konnten in nahezu allen Familien neben der Indexperson noch weitere Angehörige mit Tumoren identifiziert werden, jedoch nur in 64,4% der Fälle wenigstens ein Familienmitglied mit gleicher Tumorentität. Auffällig in Bezug auf die Entitäten zeigte die Gruppe der Indexpersonen vor allem gynäkologische Tumore (C50, C56, C57 und C54) mit höchster Frequenz, diese waren in den Familien zwar ebenfalls vertreten, allerdings zeigten die Familienmitglieder eine höhere Varianz von verschiedenen Tumorentitäten.

Neben der Inzidenz fielen noch Tumorentitäten auf, welche von der normalen geschlechterspezifischen Verteilung abwichen. Dabei wurden drei Männer mit Mammakarzinomen und noch vier weitere Frauen mit Tumorentitäten detektiert, die untypisch für das jeweilige Geschlecht auftraten. Die Verteilung von Brustkrebs in Deutschland entspricht einem Verhältnis von einem Mann zu 99,7 Frauen [4]. Die Prävalenz des männlichen Mammakarzinoms in dem untersuchten Kollektiv lässt sich nicht mit der Prävalenz, der Allgemeinbevölkerung (0,1% [116]) oder der Prävalenz unter *BRCA1/2* Patienten (1,2-6,8%. [117]) vergleichen, denn der Einschluss in diese Studie als männlicher Index war vor allem mit einem Mammakarzinom möglich. Unter den oben benannten Frauen erkrankte eine an einem Harnblasentumor, welcher in einem berechneten Verhältnis von 3,1:1 Männer zu Frauen in Deutschland 2014 auftrat und auch in der Literatur ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko für Männer [118] beschrieben wird. Eine weitere Patientin erkrankte an einem Oropharynxkarzinom (Verhältnis Männer zu Frauen von 2,5:1), sowie zwei Patientinnen an einem Gallengangs-/ Lebertumor (Verhältnis von Männer zu Frauen von 2,4:1 und in der Literatur beschriebenen Prävalenzen vier bis zehnfach höher für Männer als für Frauen [119]). Als auffälliges Merkmal entsprechen auch diese Tumore einem der aufgestellten Kriterien erblicher Tumore von Weber et al. [13, 24-26]. Andere Einflussfaktoren sind nicht auszuschließen, so zeigen Studien ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome nach Harnblasentumoren durch multifaktorielle Kanzerogenese [120], eine Assoziation von Tumoren des Ösophagus, Pharynx und Harnblasentumoren mit dem Tabakkonsum [114] sowie einige weitere Ursachen für hepatische Tumore wie bspw. einer ethyltoxischen oder viralen Genese [119].

Zusammenfassend sind multiple gynäkologische Tumore das bedeutsamste wiederkehrende Muster, da diese sowohl innerhalb der Indexpersonen selbst sowie auch für die Familien detektiert werden konnten. Dieses Muster ist durch die Kollektivwahl trivial, da es sich aber um gynäkologische Tumore mit gemeinsamer Ätiologie (embryonale Abstammung, hormonelle Einflüsse etc.) handelt, wird dieses Cluster auch für andere Tumörprädispositionssyndrome replizierbar sein.

Inwiefern das Einschlusskriterium „multiple Tumorerkrankungen“ als *Triple*-Erkrankung ein Indikator für eine genetische Tumorerkrankung und als relevantes Kriterium für das Hochrisikokollektiv angenommen werden kann, wurde unter verschiedenen Gesichtspunkten evaluiert. Je später eine Person an einem Tumor erkrankt, desto eher ist dieser durch eine sporadische Tumorgenese bedingt, denn zusätzlich zur genetischen Disposition nimmt beispielsweise im Alter die Widerstandsfähigkeit der Zellen ggü. DNA-Schäden ab und das Risiko der Tumorentstehung steigt [15, 16]. Allgemein bekannt ist, dass je früher eine Person an einem Tumor erkrankt, desto höher ist das Risiko an weiteren Tumoren im Laufe des Lebens zu erkranken, unabhängig der Ätiologie [112, 120, 121]. Im Studienkollektiv trat auch der dritte Tumor, egal welcher Entität, in mehr als 50% der Fälle früher auf als für sporadische Tumore beschrieben, sodass dies als Indiz für eine genetische Prädisposition der *Triple*-Erkrankung angeführt werden kann (Abb. 11, Kapitel 3.3). Neben dem durchschnittlich frühen Erkrankungsalter zeigen einige Studien, dass es Tumorentitäten gibt, die ohne bewiesene erbliche Ätiologie mit einem erhöhten Risiko für Zweitmalignome einhergehen [121-125]. Hierzu passend konnten Delingdish et al. [126] zeigen, dass die Inzidenz für zwei voneinander unabhängige Tumorerkrankungen vor allem für gynäkologische Tumorerkrankungen erhöht ist. Dies wird durch die gemeinsame embryologische Abstammung der Organe und durch eine gemeinsame Epidemiologie erklärt. Auch weitere Studien, wie beispielsweise von Ng et al. [112] zeigen ein erhöhtes Zweitmalignom-Risiko für u.a. gynäkologische Tumore und erklären dies als therapie-assoziiert im Rahmen der Tumorthherapie oder verursacht durch gemeinsame ätiologische Risikofaktoren. Entitäten, für die dies bereits spezifisch gezeigt werden konnte, sind vor allem eine Zweittumorerkrankung nach Brust- [127-129], Hoden- [130], Prostata- [131] und Cervixtumoren [132]. Da sich diese Entitäten auch im Kollektiv mit vermeintlicher *Triple*-Erkrankung mit höchster Frequenz zeigten, erscheint nach Analyse der Studienlage die Inzidenz des Auftretens eines zweiten Tumors allein nicht ausreichend als Hinweis auf eine genetische Prädisposition. Jedoch ist das Auftreten eines dritten Tumors so selten [133-135], dass die obig erörterte Ätiologie nicht ausreichend zu sein scheint zur Herleitung des Erkrankungsbilds der *Triple*-Erkrankung. Wahrscheinlicher scheint eine multifaktorielle Genese auch im Sinne einer genetischen Prädisposition. Des Weiteren konnte durch die Berechnung von drei Tumorentitäten in BOADICEA (Simulation durch Berechnung der Stammbäume mit den in Boadicea gelisteten Tumorentitäten des FBREK) die Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit (MNW) nochmal gesteigert werden. Schlussfolgernd zeigte sich, je mehr gynäkologische Tumore in einer Person mit Hilfe von BOADICEA berechnet werden, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit einer Genmutation in einem der Kandidatengene des FBREK. Die Wahrscheinlichkeit eines genetischen Zusammenhangs scheint bei drei Tumorerkrankungen höher zu sein als bei zweien.

4.2 Multiple Tumorerkrankungen als Indikator für eine genetische Prädisposition

Die Inzidenz multipler Tumore innerhalb einer Person liegt im Düsseldorfer Kollektiv für familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) bei knapp 1% (45 Erkrankte unter 4666 registrierten Familien zum Abfragezeitpunkt). Entsprechend des gewählten Selektionskriteriums zeigten alle Indexpersonen mindestens drei voneinander unabhängige Primärtumore. Zehn Indexpersonen zeigten vier und eine weitere sogar fünf Primärtumore. An multiplen Tumoren zu erkranken ist selten und folglich hinweisend auf eine gemeinsame Ätiologie. Insgesamt zeigt sich heutzutage eine steigende Prävalenz für Zweitmalignome, wobei diese zwischen 6,6-10% variiert [120, 121, 136]. Nichtsdestotrotz beschreiben Travis et al. [133], sowie Demirci et al. [134] die Inzidenz des Vorliegens eines dritten Malignoms als äußerst selten mit einer Prävalenz von 0,5% und schlussfolgern, dass das Auftreten eines solchen allein ein Indiz für eine genetische Erkrankung ist.

Allerdings ist nicht nur die Anzahl der Tumore allein, sondern auch deren Entität relevant bzgl. deren Genese. Wie oben beschrieben, sind vor allem gynäkologische Tumore sowie vermehrt Bronchial-, Darm-, Prostata- und Nierentumore im untersuchten Kollektiv detektiert worden. Studien wie jene von Dong und Hemminki [122] und aktuellere [121, 123-125] zeigen, dass es spezifische Tumorentitäten gibt, die ohne genetische Prädisposition mit einem höheren Risiko für Zweitmalignome einhergehen. Dieses Risiko gilt demzufolge für an Brustkrebs erkrankte Frauen, Männer mit Prostatatumoren, sowie für beide Geschlechter mit Darmtumoren. Für die erhöhte Inzidenz von multiplen Tumoren wird in dieser Studie eine multifaktorielle Tumorgenese [122] und nicht ausschließlich eine vererbte Tumoprädisposition angenommen. Auch größer angelegte ätiologische Studien, wie jene von Travis et al. [137] vermuten eine multifaktorielle Genese für multiple Tumorerkrankungen. Als Beispiele dafür werden Spätfolgen einer Krebstherapie, gemeinsame ätiologische Faktoren mit der primären Krebserkrankung (wie Tabakkonsum, übermäßiger Alkoholkonsum und Adipositas), Umweltfaktoren, Wirtseffekte, aber auch eine genetische Prädisposition einschließlich der Wechselwirkungen zwischen Genen und Umwelt benannt. Additiv zu der Feldkanzerogenese, einer vermeintlichen genetischen Prädisposition und einer multifaktoriellen Tumorgenese, die für die Aggregation von Tumoren in einer Person verantwortlich sein könnten, zeigen Jiang et al. [138] anhand von aktuellen Analysen mittels GWAS (genomweite Assoziationsstudien), eine genetische Korrelation zwischen Brust- und Eierstockkrebs, Brust- und Lungenkrebs, sowie zwischen Brust- und Darmkrebs. Auch weitere wie Fehring et al. [139] und Kar et al. [140] fanden bestimmte Genloci, die mit mehr als einer Krebserkrankung in Verbindung gebracht werden konnten. Dabei handelt es sich vor allem um Brust-, Darm-, Lungen-, Prostata- und Eierstockkrebs. Weitere Erklärungsansätze könnten Analysen verschiedener gemeinsamer Einflüsse im Sinne von Phänotypen ergeben. Dabei imitieren äußere Einflüsse in der Embryonalentwicklung einen Gendefekt, sodass resultierend dasselbe Ergebnis (hier Tumor) vorliegt wie bei einer hereditären Genmutation [141].

Zusätzlich fielen weitere klassische Charakteristika hereditärer Tumorerkrankungen, wie ein besonders frühes Erkrankungsalter, das Auftreten metachroner Tumore sowie eine auffällige Familienanamnese in unserem Kollektiv auf (Kriterien s. Tabelle 1, Kapitel 1.2 [13, 24-26]). Das Erkrankungsalter für die an multiplen Tumoren erkrankten Indexpersonen lag im Durchschnitt unter dem der Allgemeinbevölkerung Deutschlands (s. Kapitel 3.3, Abb. 11). Vor dem 30. Lebensjahr konnten nur sechs Tumorerkrankungen identifiziert werden,

doch in Bezug auf die Erkrankungsgipfel der einzelnen Entitäten (s. Kapitel 2.5.1), konnten für alle drei Tumorerkrankungen die Mehrzahl der Tumore früher bei den Indexpersonen diagnostiziert werden als in der Allgemeinbevölkerung. Den Zusammenhang zwischen einer besonders frühen Tumorerkrankung und einer erblichen Krebsprädisposition beschreiben auch Marsh et al. [26] sowie Stratton et al. [142] unabhängig der Tumorentität vor dem 30. Lebensjahr. In Bezug auf die metachronen Tumoren konnten 13 Indexpersonen mit kontralateralem Brustkrebs (CBC) identifiziert werden. Die Erkrankungsprävalenz von 28,8% im untersuchten Kollektiv ist höher als in der gesamten deutschen Bevölkerung (5-10% [102]). Bekanntlich erhöht eine genetische Prädisposition das Risiko an metachronen Tumoren zu erkranken. So erhöht beispielsweise eine pathogene Mutation in *BRCA1*- oder *BRCA2* das Risiko an kontralateralen Brustkrebs zu erkranken auf 43% für *BRCA1* und auf 35% für *BRCA2* [143]. Eine Studie von Santos, Gardner und Feldman [144] ergab, dass 10% aller Patienten oder Patientinnen mit primären Tumoren im Laufe des Lebens einen metachronen Tumor entwickeln, unabhängig der Ätiologie. Doch war die Inzidenz metachroner Tumore im untersuchten Kollektiv deutlich höher, als die durch Santos, Gardner und Feldman [144] beschriebene Häufung für sporadische, metachrone Tumore, sodass auch dieses Kriterium Aufschluss gibt auf erbliche Ätiologie von multiplen Tumoren. Neben diesen drei Kriterien konnten in 95,5% der Familien Angehörige mit weiteren Tumorerkrankungen identifiziert werden. Genauer konnten für 28 Indexpersonen Familienangehörige mit gleicher Tumorentität verzeichnet werden. Es erkrankten zusätzlich drei weitere Familien an Tumoren, die dem FBREK als zugehörig klassifiziert werden konnten (s. Kapitel 2.6.6) sowie 24 Familien, die an Tumoren erkrankten, welche mit anderen bekannten TPS mit erhöhtem Brustkrebsrisiko assoziiert sind (s. Kapitel 3.5). Lediglich vier Familien entsprechen keinen dieser Kriterien. Je mehr Verwandte von Tumorerkrankungen betroffen sind, desto höher ist auch das Erkrankungsrisiko weiterer Familienmitglieder [11, 95]. So erhöht ein Verwandter oder eine Verwandte ersten Grades mit einem Mammakarzinom das Risiko um das 2,6-2,8fache, zwei Verwandte wiederum erhöhen das Risiko um das 4,2-6,8fache [11, 95].

In Zusammenschau aller hier aufgeführten Ergebnisse für die Inzidenz, das Erkrankungsalter, das Auftreten metachroner Tumore sowie der Familienanamnese ist das Selektionskriterium „multiple Tumorerkrankungen in einer Person“ ein Indikator für eine genetische Prädisposition einer Tumorerkrankung. In der TruRisk[®]-Panelanalyse konnte auch für 28,9% der Indexpatienten eine pathogene Mutation und somit eine erbliche Tumorätiologie nachgewiesen werden.

4.3 Evaluation multipler Tumorerkrankungen als Hochrisikokollektiv im FBREK

Im Vergleich zeigten die Personen mit multiplen Tumorerkrankungen einige Überschneidungen bzgl. des Risikoprofils mit der *BRCAness* und dem Syndrom familiärer Brust- und Eierstockkrebs (FBREK). Wie bereits diskutiert waren unter den zehn häufigsten Tumorentitäten des Kollektivs die vier klassischen Tumore des FBREK (Brust-, Ovar-, Prostata und Pankreastumor [25]) in höchster Inzidenz vertreten. In 25 Familien konnten multiple Mammakarzinome, in zwei Familien multiple Ovarialkarzinome und in drei weiteren Familien weitere Tumorerkrankungen aus dem FBREK-Risikoprofil identifiziert werden. Zusätzlich erfüllten alle Familien die Einschlusskriterien des FBREK. Sowohl unter den Familienangehörigen wie auch bei den multiplen Tumoren der Indexpersonen wurden vermehrt

Tumorentitäten wie Bronchial-, Magen-, Lebertumore und Leukämien detektiert, die nicht im Risikoprofil des FBREK beschrieben werden. Wie bereits im Zusammenhang mit der genetischen Prädisposition der multiplen Tumoren diskutiert, stellen diese aber nicht zwingend einen Widerspruch zum Risikoprofil des FBREK dar, denn Brust- und urogenitale Tumore gehen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Zweitmalignome einher [112] und eine multifaktorielle Genese für andere Tumore nach gynäkologischer Krebserkrankung kann nicht ausgeschlossen werden [113]. Wie beim FBREK zeigte sich auch im untersuchten Kollektiv eine erhöhte Inzidenz für männliche Mammakarzinome, denn alle drei männlichen Indexpersonen erkrankten an einem solchen. Jedoch konnte unter den Familienangehörigen kein Mann mit einem Mammakarzinom identifiziert werden, sodass die Inzidenz im Kollektiv trotzdem niedriger war als unter *BRCA1/2* Mutationsträgern [117].

Die Mammakarzinome im untersuchten Kollektiv zeigten auch ein ähnliches Erkrankungsalter im Vergleich zu den *BRCA*-typischen standardisierten Inzidenzen von Kuchenbaecker et al. [95] (Abb. 13, Kapitel 3.4.1). So nahm die Inzidenz der Mammakarzinome im untersuchten Kollektiv bis zum 40. Lebensjahr zu, während diese in *BRCA1/2*-Kollektiven bis zum 60. Lebensjahr steigend ist, der Erkrankungsgipfel liegt aber ebenfalls zwischen 41-50 Jahren [95]. Vergleichend dazu liegt das mittlere Erkrankungsalter für Brustkrebs deutschlandweit zwischen 50 und 60 Jahren mit einer Kumulation zwischen 45-64 Jahren und einem zweiten Gipfel jenseits von 65 Jahren [4, 11].

28,8% der Indexpersonen erkrankten an kontralateralem Brustkrebs (CBC), sodass das Kollektiv auch diesbzgl. ein vergleichbares Risikoprofil wie beim FBREK präsentierte. Bei nachgewiesener *BRCA*-Mutation wird das Erkrankungsrisiko für CBC bis 40% beschrieben [95]. Auch wenn die Inzidenz für das untersuchte Kollektiv deutlich geringer war als das beschriebene Erkrankungsrisiko bei *BRCA*-Mutationsträgerschaft, so ist dieses doch erhöht ggü. dem der Allgemeinbevölkerung (5-10% [145, 146]). Zusätzlich präsentierten die im Kollektiv an CBC erkrankten Patientinnen ein ähnliches Erkrankungsalter, wie in *BRCA*-Kollektiven beschrieben [146]. Wie beim FBREK [146] waren mehr Patientinnen des untersuchten Kollektivs an CBC erkrankt als an ipsilateralem Brustkrebs. Verschiedene Studien zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko für kontralateralen, aber auch für ipsilateralen Brustkrebs mit einer *BRCA*-Mutation, wobei das Risiko an einem CBC zu erkranken jedoch deutlich höher ist [95, 147-149]. Ein erhöhtes Risiko an CBC zu erkranken ist bereits bekannt bei Anlageträgerschaft einer pathogenen Variante in *BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2* und *TP53* [30, 150], doch konnten im untersuchten Kollektiv zusätzlich auch eine Anlageträgerin einer *ATM*-, sowie einer *RAD51C*-Mutation mit CBC detektiert werden (Kap. 3.4.1, Tabelle 13). Erste Studien des Konsortiums im Jahr 2020 zeigen eine Risikoerhöhung für CBC bei *CHEK2*-Anlageträgerschaft mit einem Risiko von 13% [151]. Ein erhöhtes Risiko für CBC bei pathogener *PALB2*-Mutation ist in der Literatur ebenfalls vorbeschrieben [152], jedoch fehlt derzeit eine ausreichende Datenmenge um eine Risikobewertung zu treffen und Handlungskonsequenzen für Patientinnen abzuleiten. Für *ATM*, sowie *RAD51C* sind bislang noch keine erhöhten Risiken beschrieben worden [153]. Passend dazu zeigen die Daten des GC-HBOC zu Patienten und Patientinnen mit CBC deutlich mehr Varianten und Mutationen, als bei Erkrankten mit unilateralem Brustkrebs [154].

Nur für wenige Mammakarzinome der Indexpersonen konnte eine für *BRCA1* oder *BRCA2* typische Histologie nachgewiesen werden. Allerdings konnte bei Personen mit Tumoren, die die meisten *BRCAness*-Eigenschaften (wie der Hormonrezeptorstatus, das Grading oder der Wachstumsfaktor Ki-67, s. Kapitel 2.6.5) aufwiesen, eher eine pathogene Mutation

der FBREK-Gene nachgewiesen werden. Ähnlichkeiten zum FBREK zeigten sich vorrangig in Bezug auf die große Anzahl Östrogenrezeptor (ER)-positiver Brusttumore, die vor allem bei Indexpersonen ohne pathogene Genvariante festgestellt wurden. Dem hingegen konnten unter den an *triple*-negativen Brusttumoren (TNBC) erkrankten Patientinnen auch häufiger eine FBREK-assoziierte Genmutationen nachgewiesen werden.

Insgesamt konnte bei 13 Indexpersonen eine Mutation in den „*core-genes*“ des FBREK nachgewiesen werden. Das Verhältnis der verifizierten Mutationen im Kollektiv ähnelt der durch das Konsortium beschriebenen Häufigkeitsverteilung, wobei prozentual *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C/D* und *PALB2* im Kollektiv häufiger diagnostiziert wurden. 13 Mutationen entsprechen 28,9% und folglich konnte für knapp einem Drittel aller untersuchten Personen eine mit dem FBREK assoziierte, Genveränderungen festgestellt werden. Damit liegt die Detektionsrate in diesem Kollektiv sogar knapp über der des gesamten Patientenkollektiv des GC-HBOC ([30, 31]). Auch die berechnete Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit (MNW) durch BOADICEA ist vergleichbar mit der Frequenz von detektierten pathogenen Mutationen durch die TruRisk[®]-Panelanalyse.

Durch die vielen aufgezeigten Gemeinsamkeiten und durch den Nachweis der Genmutationen in den „*core-genes*“ des TruRisk[®]-Panels, zeigt sich das Kollektiv multipler Tumorerkrankungen als Subtyp des FBREK ohne klare *BRCAness*. Eine Abgrenzung zu anderen Tumorprädispositionssyndromen (TPS) war nicht möglich, da die Replikation der Charakteristika in anderen Kollektiven noch nicht überprüft wurde und die Tumor- und Genspektren zum Teil überlappend bzw. genetische Prädispositionen nicht spezifisch für einen bestimmten Phänotyp sind. Die Varianz der Tumorentitäten in den Familien zeigte die meisten Übereinstimmungen anhand der Entitäten mit den assoziierten Erkrankungsrisiken, die für das Li-Fraumeni Syndrom beschrieben werden (Abb. 18, Kapitel 3.5). Anhand der kollektivierten Daten konnten allerdings davon nur drei Familien die offiziellen Einschlusskriterien dieses Syndroms [155], erfüllen. Obwohl auch Entitäten und Zusammenhänge mit anderen TPS gefunden werden konnten, wurden die Einschlusskriterien (wie bspw. die Chompret-Kriterien für *hereditary non-polyposis colorectal cancer* (HNPCC)) nicht erfüllt oder keine entsprechende Mutation gefunden (nur überprüft, wenn auch auf dem TruRisk[®]-Panel vorhanden). Alle Familien erfüllten die Einschlusskriterien des FBREK. Dabei war bemerkenswert, dass für die hier untersuchten Familien mehr *BRCA2* assoziierte Tumore/Tumorcluster detektiert werden konnten als für *BRCA1*. Obwohl mehr Mutationen in *BRCA1* nachgewiesen wurden, wurde der Phänotyp von *BRCA2*, einhergehend mit den obigen Ergebnissen auch in der Literatur als variabler, also mit einem Erkrankungsrisiko auch für Prostata-, Pankreas-, Gallenblasen-, Gallengangs- und Magenkarzinome, sowie mit einem erhöhten Risiko für das maligne Melanom, beschrieben [116, 156]. Auf Basis der zuvor beschriebenen Eigenschaften des Kollektivs lässt sich kein Genotyp ableiten, sodass eine Mutation in niedrig-penetranten Genen oder polygene Veränderungen wahrscheinlicher sind als eine monogene Prädisposition, d.h. ein Hinweis für einen monogenen Erbgang einer neuen Genmutation im Sinne von *BRCA3* zeigte sich nicht. Untersuchungen in anderen Brustkrebsrisikokollektiven, wie die von Ioannidis et al.[157] weisen eher auf Genveränderungen im Sinne *BRCA-Modifiers* hin, die die Penetranzen von *BRCA* beeinflussen könnten.

4.4 Genetische Belastung und Erkrankungsrisiko

Durch Analysen mittels des TruRisk[®]-Panels konnten bei 28,9% der Indexpatienten eine pathogene Mutation nachgewiesen werden. Dies entsprach 13 pathogenen Mutationen, sowie weiteren fünf Genvarianten mit unklarer Pathogenität. Die Mutationsfrequenzen ähneln den im Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) detektierten Frequenzen, wobei diese im Kollektiv vor allem für *CHEK2* höher waren als im gesamten FBREK Kollektiv. Dies lässt sich vergleichen mit den Ergebnissen von Hauke et al. [30], die zeigen, dass für nicht klassische *BRCA*-Familien vor allem *CHEK2* Mutationen, aber auch weitere Veränderungen in *ATM* und *PALB2* nachgewiesen werden können. Insgesamt konnten bei 28,9% aller untersuchten Personen mit dem FBREK assoziierte Genveränderungen festgestellt werden und die Detektionsrate ist somit sogar höher als die des gesamte Patientenkollektiv des GC-HBOC [30, 31]. Das Ergebnis der Panelanalyse zeigte, dass selbst bei begrenzter Anzahl an getesteten Genen („core“- und „core-extended genes“), eine eindeutig nachgewiesene genetische Prädisposition für knapp ein Drittel aller Indexpersonen besteht.

Für das gesamte Studienkollektiv ergab sich eine Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit (MNW) von 25,3% berechnet durch BOADICEA. Dies sind 15 Prozentpunkte mehr als die geforderte Mindest-MNW zum Einschluss von Familien zur genetischen Beratung des FBREK. Zur Rechtfertigung der genetischen Testung/ Beratung wird das Erfüllen eines Einschlusskriteriums gefordert, welches einhergeht mit einer MNW von etwas mehr als 10%. Diese Grenze ist sofern von tragender Bedeutung, da sie so gewählt wurde, dass der Nutzen für den Probanden und die Probandin den Konsequenzen (medizinisch, familiär, sozialrechtlich und psychisch), unter Gewährleistung der ethnischen und sozialen Vertretbarkeit, überwiegt [13, 41]. BOADICEA fungiert als Entscheidungshilfe für den Einschluss von Personen in das intensivierete Früherkennungsprogramm des FBREK und zeigt somit die klinische Bedeutsamkeit der errechneten MNW. Die Limitation BOADICEAs für dieses Kollektiv ergab sich vor allem durch eingeschränkte Kalkulationsmöglichkeit mit nur Mamma-, Ovarial-, Prostata- und Pankreastumoren. Somit wurden einige Tumore der multiplen Krebserkrankung nicht in der Berechnung erfasst. In einem Experiment wurden daraufhin die Tumore der Indexpersonen so verändert, dass drei statt zwei Tumorerkrankungen durch BOADICEA berechnet werden konnten (s. Kapitel 2.6.2). Daraus ergab sich dann eine Steigerung der MNW auf 55%. Dabei wurden verschiedene Gruppen mit unterschiedlichen Tumorkonstellationen gebildet (Kapitel 2.6.2, Tabelle 8), um auszuschließen, dass diese Risikosteigerung nur für ein bestimmtes Tumorcluster gilt. Insgesamt konnte für alle gebildeten Kombinationen der Tumorentitäten des FBREK eine statistisch höhere MNW gezeigt werden.

Auffallend ist, dass sich Unterschiede in der berechneten MNW und der tatsächlichen Frequenz der detektierten Genveränderungen zeigten. Abgesehen von *BRCA1* und *BRCA2* konnten durch TruRisk[®]-Panelanalysen am häufigsten *CHEK2* Mutationen nachgewiesen werden, während BOADICEA am ehesten eine Mutation im *PALB2* Gen für das Kollektiv vorhersagt. Die Differenz zwischen Panelergebnis und berechneter MNW könnte bedingt sein durch die nur möglichen vier Tumorentitäten in BOADICEA, sowie durch die Differenz von fünf kalkulierbaren zu 32 getesteten Genen des TruRisk[®]-Panels. Für die Anwendbarkeit BOADICEAs spricht allerdings die positive Korrelation zwischen den Indexpersonen mit nachgewiesener Genmutation und deren mit höherer MNW. Trotz der eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse zeigte sich die Steigerung der MNW durch Berechnung von

multiplen gynäkologischen Tumorerkrankungen in BOADICEA (25,3%). Dennoch scheint diese das tatsächliche Risiko einer zugrundeliegenden Genmutation zu unterschätzen, denn durch Analysen mittels des TruRisk[®]-Panels konnten sogar bei 28,9% der Indexpatienten eine pathogene Mutation nachgewiesen werden.

Die Schwierigkeit des Erfassens der Charakteristika des Kollektivs mit multiplen Tumorerkrankungen kann darin begründet sein, dass hereditäre Muster immer noch nicht vollständig geklärt sind. So konnten aktuell durch genomweite Assoziationsstudien zu *single-nucleotide polymorphisms* (SNP) zahlreiche genetische Loci identifiziert werden, die assoziiert sind mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko und eine Erblichkeit von bis zu 18 % erklären [158]. Die Studien zeigen, dass deutlich mehr Varianten in SNPs gefunden werden können, deren individuelle Auswirkungen zwar nicht krankheitsassoziiert sind, allerdings in Summe und Kombination zu einer Veränderung des Erkrankungsrisikos führen und auch mit multiplen Tumorerkrankungen assoziiert sein können [158]. Dies konnten Jiang et al. [138] für sechs spezifische Tumorerkrankungen, unter anderem auch für das Mammakarzinom zeigen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Brustkrebs eine komplexe, polygene Erkrankung ist und unterstützen folglich die Hypothese eines hierbei erhöhten Risikos für hereditäre multiple Tumorerkrankungen. Ein Algorithmus, der die Auswirkungen der bekannten SNPs mit einbezieht, ist der *Polygenic Risk score* (PRS) [159, 160]. Im Gegensatz zum monogenen Krebsrisiko repräsentiert der PRS ein beeinflussbares, mehrschichtiges Brustkrebsrisiko. Allein aufgrund des PRS kann sich das Brustkrebsrisiko einer Frau von den durchschnittlichen 10-12% in der Allgemeinbevölkerung auf mehr als 30% erhöhen. Um eine genetische Ätiologie besser einschätzen zu können, wurde der PRS in der aktuellsten Version BOADICEA V bereits integriert [161], die klinische Evaluation ist aber noch ausstehend und auch die Aussagekraft des PRS für beispielsweise das Vorsorgeprogramm der Patienten und Patientinnen ist noch nicht vollständig geklärt.

4.5 Indikation und Nutzen des intensivierten Früherkennungsprogramms des GC-HBOC für die *Triple*-Erkrankung

Die genetische Prädisposition an Tumoren zu erkranken konnte bei knapp ein Drittel der Indexpersonen durch Nachweis einer pathogenen Genmutation aus den „core“- und „core-extended genes“ des familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) nachgewiesen werden, was die Indikation für präventive Maßnahmen hervorhebt. Das intensivierte Früherkennungsprogramm (iFNP) des GC-HBOC bietet Familien mit einer solchen Mutation ein evidenzbasiertes Präventionsprogramm. Hierfür ergab sich neben den Indexpersonen mit nachgewiesener pathogener Mutation auch rechnerisch mittels BOADICEA für neun weitere Personen die Rechtfertigung zur Aufnahme ins iFNP. Zusätzlich erfüllten zwei Personen aus zwei weiteren Familien die Einschlusskriterien für das iFNP auf Grund einer besonders früh aufgetretenen Brustkrebserkrankung. Zusammenfassend ergäbe sich für 54,5% der Familien des Kollektivs für mind. eine Person der Anspruch auf das iFNP des GC-HBOC. Die tatsächliche Zahl regelmäßig untersuchter Personen ist, unter anderem auf Grund des zu späten Vorstellens in der Tumorrisikosprechstunde, jedoch geringer, sodass die Indexpersonen mit multiplen Tumorerkrankungen nicht mehr in das Programm aufgenommen wurden. Nichtsdestotrotz zeigte sich im untersuchten Kollektiv prozentual ein höherer Anspruch auf das iFNP als im gesamten Düsseldorfer Zentrum für FBREK und unterstreicht damit den Bedarf dieser Familien an präventiven Programmen.

Trotz des hohen Anspruchs auf Teilnahme am iFNP erscheint der Nutzen des speziellen Programms für den untersuchten Subtyp fraglich. Der am häufigsten vertretene Tumor im Kollektiv war das Mammakarzinom, nach welchem im iFNP des GC-HOCB *gescreent* wird. Der Phänotyp des *Triple*-negativen Brustkrebs (TNBC) wird vor allem bei *BRCA1* Mutation beschrieben und geht mit einer schlechteren Prognose einher [87]. Durch die frühe Detektion ergibt sich ein Überlebensvorteil für die Erkrankten, sodass sich dieser Vorteil des iFNP auch im untersuchten Kollektiv zeigte (es konnte bei knapp einem Viertel der Mammakarzinome der Indexpersonen ein solcher TNBC nachgewiesen werden). Zudem erkrankten, einhergehend mit den für den FBREK beschriebenen Erkrankungsrisiken, einige Probanden an kontralateralem Brustkrebs (CBC), sodass sich hier ebenfalls der Nutzen des iFNP zeigte. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass im Rahmen des iFNP prophylaktische Mastektomien und Ovariectomien, sowie die Einnahme von Tamoxifen das Risiko an CBC zu erkranken deutlich vermindern [90, 162-164]. Nicht beurteilbar war allerdings die Effektivität dieser Maßnahmen im Rahmen der *Triple*-Erkrankung, da kein *follow-up* möglich war und somit nur bereits stattgefundenere Ereignisse beurteilt werden konnten. Es bleibt zunächst offen, ob prophylaktische Mastektomien und Ovariectomien in diesem Kollektiv den erhofften Nutzen bringen, da das Risiko an CBC zu erkranken ebenso hoch zu sein scheint, wie auch an anderen Tumorentitäten, dessen Risiko durch die prophylaktischen Eingriffe nicht minimiert würden. Die Auswirkungen solcher Eingriffe müssen auch hinsichtlich psychischer und sozialer Belastungen ggü. dem Nutzen daraus abgewogen werden. Die Effektivität solcher prophylaktischen Operationen lässt sich zudem nur schwer überprüfen, denn ethisch ist eine prospektive randomisierte Studie nicht vertretbar [133, 137].

Zusammenfassend zeigt sich trotz der geringen Prävalenz von *Triple*-erkrankten Personen die Notwendigkeit einer präventiven Versorgung. Die evidenzbasierten Maßnahmen des iFNP scheinen auch für Mammakarzinome der *Triple*-Erkrankung hinreichend, jedoch sind die beschriebenen Charakteristika des Kollektivs zu variabel, besonders hinsichtlich der multiplen Tumorentitäten, als dass das spezifische Programm des GC-HBOC als ausreichende präventive Maßnahme evaluiert werden könnte. Folglich entspricht das untersuchte Kollektiv, als Subtyp des FBREK, dem bekannten Präventionsparadoxon nach Geoffrey Rose [165]. So profitiert der Großteil aller Patienten und Patientinnen des FBREK vom iFNP, aber einzelne spezielle Gruppen, wie die Erkrankten mit multiplen Tumorerkrankungen, haben nur einen geringen Vorteil durch das Programm. Auf Grund der Tatsache, dass bei den Indexpersonen der erste Tumor ein Mammakarzinom oder ein anderer gynäkologischer Tumor war und in mehrfacher Hinsicht die Zugehörigkeit zum FBREK gezeigt werden konnte, sollte über eine Erweiterung des Programms hin zu anderen Tumorentitäten diskutiert werden. Mögliche Ansätze für ein erweitertes Präventionsprogramm zur Verringerung der Auswirkung multipler, maligner Tumorerkrankungen sind eine erweiterte Patientenaufklärung und damit einhergehend die Stärkung des Risikobewusstseins der Patienten. Neben der Aufklärung vermeidbarer Risikofaktoren von Brustkrebs, sollte auch über unspezifische protektive Verhaltensweisen aufgeklärt werden, wie bspw. Nikotinentwöhnung, verbesserter Sonnenschutz und Inanspruchnahme von Präventionsangeboten für die Allgemeinbevölkerung. Die Erweiterung der Früherkennung hinsichtlich eines *Screenings* der häufigeren Tumorentitäten für solche Familien, wie die Koloskopie oder Routineuntersuchung der Haut sollten erwogen werden. Ähnliche Ansätze wurden auch für Präventionsprogramme für Zweitmalignome erarbeitet [112], wobei die Schwierigkeit in der Festlegung von Kriterien und sinnvollen Maßnahmen für Patienten und Patientinnen mit noch weitestgehend unbekanntem Phänotyp betont wird. So gibt es bis heute keine internationalen

Leitlinien für das klinische Management für Patienten und Patientinnen mit familialer Belastung und ohne Nachweis einer *BRCA*-Genmutation [30].

Die klinische Etablierung der Version V BOADICEAs, die den *polygenic risk score* (PRS) miteinbezieht, ermöglicht eine genauere Berechnung von Erkrankungsrisiken. Allerdings ist der Nutzen des PRS fraglich, wenn hieraus keine besonderen präventiven Strategien abgeleitet werden können. So zeigen Studien zwar, dass durch Einbezug des PRS das Brustkrebsrisikos von mäßig (17-29%) zu stark erhöht ($\geq 30\%$) gesteigert werden kann [166], jedoch bleiben die präventiven Maßnahmen dieselben. Am ehesten zeigt sich der Nutzen in der Gestaltung effizienter Studien zur Krankheitsätiologie, sowie zur Detektion früherer Biomarker, um den Ausbruch der Erkrankung zu diagnostizieren [159].

Unbeantwortet bleibt, wie sich der Anspruch und Nutzen des iFNP verhält, wenn man Personen mit multiplen Tumorerkrankungen in Kollektiven anderer Tumorprädispositionssyndrome untersucht. Die Notwendigkeit einer genaueren Erfassung des Geno- und Phänotyps auch bei geringer Prävalenz wird in dieser Arbeit deutlich. Wichtig bei präventiven Programmen ist auch stets die Abwägung zwischen dem Profit der Patienten und Patientinnen durch das engmaschige *Screening* und dem Risiko von Überdiagnostik und falsch-positiven Befunden [77, 133, 137]. Letztlich erscheint es sinnvoll die Forschung hinsichtlich der Detektion von Biomarkern zum Monitoring des Therapieansprechens oder auch der Verbesserung von diagnostischen Verfahren zur früheren Detektion von Tumoren zu verbessern [77, 133, 137].

4.6 Methodenkritik und resultierendes Fazit zur Einordnung von multiplen Tumorerkrankungen

Das Studienkollektiv zeigte in den Analysen starke Hinweise auf ein „*Cancer-Syndrom*“ und daraus resultierend die Rechtfertigung als Hochrisikokollektiv. Als Indikatoren hierfür genannt wurden beispielsweise die 13 Patienten und Patientinnen mit pathogener Genmutation, das unterdurchschnittliche Erkrankungsalter für alle drei Tumorerkrankungen, aber auch das Auftreten metachroner Tumore und die hohe berechnete Mutationsnachwahrscheinlichkeit (MNW). Eine Limitation in dieser Arbeit stellte das Studienformat als Querschnittsstudie da. So konnten Daten nur retrospektiv ausgewertet werden, mögliche fehlende Informationen nicht mehr nachträglich erfragt und spätere Auswirkungen, wie bspw. weitere Tumorerkrankungen nicht mehr erfasst werden. Des Weiteren wurden, um Vergleiche zu ziehen, Stichproben unterschiedlichster Größe miteinander verglichen, wie beispielsweise die Auswertung der Krebsregisterdaten des RKI ggü. dem Studienkollektiv. Zur Differenzierung der Erst-, Zweit- und Dritttumore gab es zudem keine Vergleichsdaten mit identischer Gruppierung. Bezogen auf die Analyse einer genetischen Prädisposition stellte dies allerdings keine Einschränkung dar, denn auch der dritte Tumor lag stets unter dem Erkrankungsgipfel der Allgemeinbevölkerung, auch ohne Kategorisierung. Zum Ausschluss einer multifaktoriellen Tumorgenese, sollten bekannte Risikofaktoren zum Beispiel im Sinne von Umweltfaktoren analysiert werden. Die zentrale Herausforderung stellte dabei die Datenerhebung dar, denn die bestehende Datengrundlage enthält Patientendaten aus der Beratung des FBREK und folglich auch nur dessen anamnestisch erfasstes Risikoprofil. Auch die Familienanamnese basierte wesentlich auf fremdanamnestisch erhobenen Daten und stellte in dieser Arbeit, wie auch in anderen deskriptiven Arbeiten [25] eine wesentliche Einschränkung dar. Es war nicht möglich alle anamnestisch erhobenen Daten in Arztbriefen oder ähnlichem nachzukontrollieren, sodass kein Anspruch auf Vollständigkeit der Angaben

sowie deren Korrektheit erhoben werden kann. Eine Forschungsstruktur unter Standardisierung zur genauen Erfassung anamnestischer Daten und der Bioproben erscheint unumgänglich. Trotz allem scheint eine genetische Prädisposition des beschriebenen Kollektivs wahrscheinlich, dessen Ätiologie am ehesten durch polygene Effekte oder *Modifiers* von *BRCA* oder anderen Genen erklärbar scheint. Allerdings erweist sich die Stichprobengröße als nicht ausreichend zur Identifikation eines spezifischen Kandidatengens für tiefergehende genetische Analysen. Die Evaluation für eine genauere Spezifizierung eines Gens oder genetischen Zusammenhängen sollten folglich in größeren Populationsstudien überprüft werden.

Zusätzlich zu der Annahme eines genetischen Zusammenhangs von multiplen gynäkologischen Tumoren, konnten einige Parallelen anhand der häufigsten Tumorerkrankungen des untersuchten Kollektivs, der detektierten Genveränderungen in den Kandidatengen und weiteren überlappenden Charakteristika zum familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) gezeigt werden. Des Weiteren konnte in der Risikoberechnung ein erhöhtes Risiko einer pathogenen Mutation in den bekannten Genen des FBREK gezeigt werden. Allerdings wurden nicht alle Tumorentitäten in der Berechnung durch BOADICEA erfasst, sodass die wahre Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit (MNW) nicht ausreichend evaluiert werden konnte. Allerdings scheint BOADICEA die MNW sogar zu unterschätzen, denn das Ergebnis der TruRisk[®]-Panel-Analysen zeigte eine höhere Mutationsfrequenz als durch BOADICEA vorhergesagt. Hinzukommend konnte durch Kalkulation von probehalber drei Tumorentitäten die MNW nochmals gesteigert werden. Zwar zeigten sich im Einzelfall nur einige Korrelationen zwischen den tatsächlich auf eine pathogene Mutation positiv getesteten Personen und derer berechneten MNW, allerdings zeigte sich im direkten Vergleich für Anlageträger und Anlageträgerinnen einer Genvariante eine höhere MNW als für solche ohne genetisches Korrelat in der Panelanalyse. Aktuell steht kein validiertes Berechnungsprogramm zur Verfügung, welches allein das genetische Risiko unabhängig der Zugehörigkeit zu einem Syndrom oder bekannten Genmutation berechnet. Um familiäre Risiken besser abschätzen zu können, wäre eine große internationale Datenbank von Nöten, auf deren Basis durch epidemiologische Studien, Algorithmen zur Risikoermittlung entwickelt werden könnten. Bei detaillierten Befunden der Familien wäre eine erneute Kalkulation mittels BOADICEA V sinnvoll, denn wie bereits in vorherigen Kapiteln diskutiert, wird hier der *polygenic risk score* (PRS) mit einbezogen, sodass eine konkretere Risikoabschätzung möglich wäre. Die explizite klinische Evaluation hierfür steht aber aktuell noch aus. In zukünftigen Forschungsarbeiten ist es essenziell zu klären, inwiefern die Ergebnisse auch in anderen Kollektiven reproduzierbar sind. Mögliche Kollektive hierfür wären Patienten und Patientinnen mit Li-Fraumeni oder HNPCC.

Die Annahme der genetischen Prädisposition der Tripleerkrankungen und die Gemeinsamkeiten mit dem FBREK stellen einen Indikator für eine präventive Versorgung dieser Patienten und Patientinnen dar. Die Arbeit zeigt ausreichend viele Hinweise für ein Hochrisikokollektiv und offenbart die Lücke an evidenzbasierten Leitlinien für solche Patienten und Patientinnen in der klinischen Praxis. Obwohl die multiplen Tumorerkrankungen in sehr geringer Inzidenz auftraten, sollte auch für diese Patienten und Patientinnen ein klares Betreuungskonzept festgelegt werden. Nichtsdestotrotz bedarf es größerer Populationsstudien, um bzgl. der Evaluation als Hochrisikopopulation signifikante Aussagen treffen zu können und konkrete Handlungskonsequenzen zu definieren. Insgesamt zeigte sich auf Grund der kleinen Stichprobe und der ausschließlichen Evaluation im Kollektiv des FBREK jedoch nicht die Möglichkeit der Ableitung von neuen Kriterien oder Maßnahmen. Erleichtert

werden sollte zukünftig die Identifikation von Risikofamilien, auch wenn diese noch keinem Geno- und Phänotyp konkret zugeordnet werden können. Die in der Arbeit zur Analyse gewählten Kriterien vererbbarer Tumorerkrankungen (s. Tabelle 1 in Kapitel 1.2) wurden in mehreren Studien festgelegt und modifiziert [13, 24-26], dennoch sind deren Umsetzbarkeit und Relevanz im klinischen Alltag noch nicht ausreichend untersucht [25]. Um die Inzidenz von malignen Tumoren und deren Mortalität weiterhin senken zu können, bedarf es Identifikationshilfen, welche auch für Betroffene leichter zugänglich sind. Für bereits bekannte Tumorprädispositionssyndrome (TPS) konnten Rhiem und Childers [85] zeigen, dass ein Großteil der Patienten und Patientinnen mit Anspruch auf genetische Beratung diese gar nicht wahrnehmen. Im hiesigen Kollektiv zeigte sich ebenfalls, dass die untersuchten Patienten und Patientinnen sich erst zum Zeitpunkt in der genetischen Beratung vorstellten, an dem diese bereits an drei oder mehr Tumoren erkrankt waren. Der Anspruch auf Beratung bestand jedoch zumeist schon deutlich früher. Eine Möglichkeit wäre die Erstellung einer Checkliste in Anlehnung an die obig erwähnten Kriterien. Eine ähnliche Form hat die aktuelle Checkliste des GC-HBOC spezifisch für familiären Brust- und Eierstockkrebs, anhand derer erscheint eine Erweiterung für die *Triple*-Erkrankung bei ausreichend Forschungsdaten möglich.

Es zeigte sich ein hoher Anspruch der an multiplen Tumoren erkrankten Personen für das iFNP und präventive Maßnahmen allgemein. Dies unterstreicht die Relevanz der Erarbeitung von *Screening*- und Vorbeugungsstrategien hinsichtlich prophylaktischer Operationen, Überlebensforschung und epidemiologischer Studien bzgl. Faktoren, die das multiple Krebsrisiko beeinflussen [112].

Zusammenfassend stellten die detektierten Personen mit multiplen Tumorerkrankungen innerhalb des FBREK eine Risikogruppe dar. Bei 28,9% der untersuchten Indexpersonen konnte eine genetische Veränderung nachgewiesen werden. Diese war knapp doppelt so hoch, wie die durch das GC-HBOC geforderte Mindest- MNW zum Einschluss der Familien zum FBREK. Trotz dieser hohen Mutationsnachweisfrequenz verblieben weiterhin 70% der Familien ohne genetischen Nachweis in der NGS-Panel-Analyse, anhand dessen die Notwendigkeit des Erfassens von seltenen Phänotypen und erblichen Ursachen deutlich wird. Um diesen Familien in Zukunft eine Sicherheit und Therapie anbieten zu können, zeigte sich die Notwendigkeit einer multizentrischen Forschungsinfrastruktur, die es ermöglicht, Konsortiums-übergreifend bzw. auch TPS übergreifend seltene, transdisziplinäre Phänotypen gesammelt zu erfassen, um auf Basis dessen, die Entwicklung von Algorithmen zur individuellen Risikoberechnung unabhängig des TPS zu ermöglichen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International journal of cancer, 2015. **136**(5): p. 359-386.
3. Feuer, E.J., et al., *The lifetime risk of developing breast cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 1993. **85**(11): p. 892-897.
4. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016, Robert Koch-Institut.
5. Fitzmaurice, C., et al., *Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study*. JAMA Oncol, 2019. **5**(12): p. 1749-1768.
6. Harris, J.R., et al., *Breast cancer (1)*. N Engl J Med, 1992. **327**(5): p. 319-28.
7. Meindl, A., *Das Brustkrebsmagazin - Welche Arten einer familiären Veranlagung gibt es?*, in *MammaMIA! Spezial*. 2019, GeKo Verlag p. 19-24.
8. Wallwiener, D., et al., *Gynäkologische Onkologie*. 8th ed. 2017, Stuttgart: Schattauer.
9. Meindl, A., et al., *Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts*. Deutsches Ärzteblatt, 2011. **108**(19): p. 323-30.
10. Rahner, N. and V. Steinke, *Erbliche Krebserkrankungen*. Deutsches Ärzteblatt, 2008. **105**(41): p. 706-714.
11. Hiddemann, W. and C.R. Bartram, *Die Onkologie* 2nd ed. 2010, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
12. Futreal, P.A., et al., *A census of human cancer genes*. Nature reviews cancer, 2004. **4**(3): p. 177-183.
13. Weber, W., J. Estoppey, and H. Stoll, *Familial Cancer Diagnosis*. Anticancer research : international journal of cancer research and treatment, 2001. **21**(8): p. 3631-3635.
14. Kiechle, M., N. Harbeck, and V. Heinemann, *Mammakarzinom*, in *Die Onkologie*, W. Hiddemann and C.R. Bartram, Editors. 2010, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 951-989.
15. Moertel, C.G., M.B. Dockerty, and A.H. Baggenstoss, *Multiple primary malignant neoplasms. II. Tumors of different tissues or organs*. Cancer, 1961. **14**(2): p. 231-237.
16. Luciani, A. and L. Balducci, *Multiple primary malignancies*. Seminars Oncology, 2004. **31**(2): p. 264-73.
17. Weber, W., *Cinical diagnosis of familial cancer*. Familial Cancer Management, ed. W. Weber, J.J. Mulvihill, and S.A. Narod. 1996: CRC.
18. Friedl, W. and P. Propping, *Disposition für erbliche Krebserkrankungen*, in *Die Onkologie*, W. Hiddemann and C. Bartram, Editors. 2010, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg.
19. Knudson, A.G., *Hereditary cancer: two hits revisited*. Journal of cancer research and clinical oncology, 1996. **122**(3): p. 135-140.
20. Knudson, A.G., Jr., *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. PNAS, 1971. **68**(4): p. 820-3.
21. Kinzler, K.W. and B. Vogelstein, *Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers*. Nature, 1997. **386**(6627): p. 761, 763.
22. Servier Medical Art. [aufgerufen am: 20.07.2020]; Available from: <https://smart.servier.com/>.
23. Chang-Claude, J., C. Fischer, and R. Schmutzler, *Genetische Epidemiologie am Beispiel Brustkrebs*. Der Onkologe, 2006. **12**(11): p. 1126-1135.

24. Lindor, N.M., M.H. Greene, and M.F.C. Program, *The concise handbook of family cancer syndromes*. Journal of the National Cancer Institute, 1998. **90**(14): p. 1039-1071.
25. Lindor, N.M., et al., *Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition*. Journal of the National Cancer Institute, 2008(38): p. 1-93.
26. Marsh, D. and R. Zori, *Genetic insights into familial cancers-- update and recent discoveries*. Cancer letters, 2002. **181**(2): p. 125-64.
27. Jongmans, M.C., et al., *Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: an easy-to-use selection tool*. European journal of medical genetics, 2016. **59**(3): p. 116-125.
28. Fecteau, H., et al., *The evolution of cancer risk assessment in the era of next generation sequencing*. Journal of genetic counseling, 2014. **23**(4): p. 633-639.
29. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, and AWMF. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2020* [cited am: 27.07.2020]; Version 4.3:[Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>].
30. Hauke, J., et al., *Gene panel testing of 5589 BRCA 1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer*. Cancer medicine, 2018. **7**(4): p. 1349-1358.
31. Kast, K., et al., *Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer*. Journal of Medical Genetics, 2016. **53**(7): p. 465-71.
32. Smith, P., et al., *A genome wide linkage search for breast cancer susceptibility genes*. Genes, Chromosomes and Cancer, 2006. **45**(7): p. 646-655.
33. Thompson, D., et al., *Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium*. PNAS, 2002. **99**(2): p. 827-831.
34. Cybulski, C., et al., *CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene*. The American Journal of Human Genetics, 2004. **75**(6): p. 1131-1135.
35. Ahmed, M. and N. Rahman, *ATM and breast cancer susceptibility*. Oncogene, 2006. **25**(43): p. 5906-5911.
36. Rahman, N., et al., *PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene*. nature genetics, 2007. **39**(2): p. 165-7.
37. Cantor, S.B., et al., *BACH1, a novel helicase-like protein, interacts directly with BRCA1 and contributes to its DNA repair function*. Cell, 2001. **105**(1): p. 149-160.
38. Antoniou, A.C., et al., *The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions*. British Journal of Cancer, 2008. **98**(8): p. 1457-66.
39. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e. V. *Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Brustkrebsrisiko und Prävention Guidelines Breast 2020* [cited: 27.07.2020]; Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
40. Schmutzler, R.K., *Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zum Umgang mit Ergebnissen der Multigenanalyse*. Geburtshilfe Frauenheilkunde, 2017. **77**(07): p. 733-739.
41. Easton, D.F., et al., *Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(23): p. 2243-2257.
42. Welch, P.L. and M.C. King, *BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(7): p. 705-13.
43. Turner, N., A. Tutt, and A. Ashworth, *Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers*. Nature reviews cancer, 2004. **4**(10): p. 814-819.
44. Tutt, A. and A. Ashworth, *The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition*. Trends in molecular medicine, 2002. **8**(12): p. 571-576.
45. Xia, B., et al., *Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2*. Molecular Cell, 2006. **22**(6): p. 719-29.

46. Matsuoka, S., M. Huang, and S.J. Elledge, *Linkage of ATM to cell cycle regulation by the Chk2 protein kinase*. Science, 1998. **282**(5395): p. 1893-7.
47. Song, H., et al., *Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(26): p. 2901.
48. Zhang, N., et al., *Isolation of full-length ATM cDNA and correction of the ataxia-telangiectasia cellular phenotype*. PNAS, 1997. **94**(15): p. 8021-6.
49. Banin, S., et al., *Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage*. Science, 1998. **281**(5383): p. 1674-7.
50. Cortez, D., et al., *Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks*. Science, 1999. **286**(5442): p. 1162-6.
51. Bartkova, J., et al., *Oncogene-induced senescence is part of the tumorigenesis barrier imposed by DNA damage checkpoints*. Nature, 2006. **444**(7119): p. 633-7.
52. Maxwell, K.N., et al., *Population Frequency of Germline BRCA1/2 Mutations*. J Clin Oncol, 2016. **34**(34): p. 4183-4185.
53. Yang, X., et al., *Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families*. Journal of Clinical Oncology, 2020.
54. Cybulski, C., et al., *Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(28): p. 3747-3752.
55. Akdeniz, D., et al., *Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis*. The Breast, 2019. **44**: p. 1-14.
56. Vahteristo, P., et al., *p53, CHK2, and CHK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition*. Cancer Research, 2001. **61**(15): p. 5718-22.
57. Chenevix-Trench, G., et al., *Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer*. Breast Cancer Research, 2011. **13**(R73).
58. Tavtigian, S.V., et al., *Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in ATM confer increased risk of breast cancer*. The American Journal of Human Genetics, 2009. **85**(4): p. 427-446.
59. Jolie, A., *My Medical Choice*. The New York Times, 2013. **Selection A**: p. 25.
60. Hall, J.M., et al., *Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21*. Science, 1990. **250**(4988): p. 1684-1689.
61. Miki, Y., et al., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1*. Science, 1994. **266**(5182): p. 66-71.
62. Wooster, R., et al., *Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13*. Science, 1994. **265**(5181): p. 2088-2090.
63. Universitätsklinikum Köln AöR. *Deutsches Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. 2020 [cited: 21.09.2020]; Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>.
64. Schmutzler, R. and K. Rhiem, *Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs - Ein starker Verbund zur Wissen generierenden Versorgung von Menschen mit erblich bedingten Krebsrisiken*, in *Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin Spezial*. 2019, GeKo Verlag p. 35-37.
65. Couch, F.J., et al., *BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer*. New England Journal of Medicine, 1997. **336**(20): p. 1409-1415.
66. Chen, J., et al., *Stable interaction between the products of the BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes in mitotic and meiotic cells*. Molecular cell, 1998. **2**(3): p. 317-328.
67. Sobol, R.W., et al., *Requirement of mammalian DNA polymerase-β in base-excision repair*. Nature, 1996. **379**(6561): p. 183-186.
68. Lee, E., et al., *Evaluation of unclassified variants in the breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2 using five methods: results from a population-based*

- study of young breast cancer patients*. Breast Cancer Research, 2008. **10**(1): p. R19.
69. Niederacher, D. and M. Beckmann, *Bedeutung der LOH Analyse für die Identifizierung von Tumorgenen*. Medizinische Genetik, 1998. **10**: p. 256-258.
 70. Sorlie, T., et al., *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003. **100**(14): p. 8418-8423.
 71. Robson, M.E., et al., *A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment*. Breast Cancer Research, 2003. **6**(1): p. R8.
 72. Chenevix-Trench, G., et al., *Genetic and histopathologic evaluation of BRCA1 and BRCA2 DNA sequence variants of unknown clinical significance*. Cancer research, 2006. **66**(4): p. 2019-2027.
 73. Plon, S.E., et al., *Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results*. Human Mutation, 2008. **29**(11): p. 1282-91.
 74. Roa, B.B., et al., *Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2*. Nature genetics, 1996. **14**(2): p. 185-187.
 75. Schubert, E.L., et al., *BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and ovarian cancer*. Genetic testing, 1997. **1**(1): p. 41-46.
 76. Maclnnis, R., et al., *Prospective validation of the breast cancer risk prediction model BOADICEA and a batch-mode version BOADICEACentre*. British journal of cancer, 2013. **109**(5): p. 1296-1301.
 77. Quante, A.S., et al., *Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierete Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs*. Der Gynäkologe, 2020: p. 1-6.
 78. Antoniou, A.C., et al., *Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study*. Genetic Epidemiology, 2001. **21**(1): p. 1-18.
 79. Cunningham, A.P., A.C. Antoniou, and D.F. Easton, *Clinical software development for the Web: lessons learned from the BOADICEA project*. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2012. **12**: p. 30.
 80. Antoniou, A.C., et al., *The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer*. British journal of cancer, 2004. **91**(8): p. 1580-1590.
 81. Mavaddat, N., et al., *Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms*. Breast Cancer Research, 2010. **12**(3): p. R28.
 82. Claus, E.B., N. Risch, and W.D. Thompson, *Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction*. Cancer, 1994. **73**(3): p. 643-51.
 83. Fischer, C., et al., *Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium*. Journal of medical genetics, 2013. **50**(6): p. 360-367.
 84. Lee, A.J., et al., *BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface*. British Journal of cancer, 2014. **110**(2): p. 535-45.
 85. Rhiem, K., et al., *Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort*. The Breast Journal, 2019. **25**(3): p. 455-460.
 86. Universitätsklinikum Köln AöR. *Gentest & Einschlusskriterien - Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. 04.12.2019]; Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/gentest-einschlusskriterien/>.

87. Engel, C., et al., *Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 265.
88. Harter, P., et al., *Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1)*. PLoS One, 2017. **12**(10): p. e0186043.
89. Domchek, S.M., et al., *Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality*. Jama, 2010. **304**(9): p. 967-75.
90. Rhiem, K. and R.K. Schmutzler. *Präventives Versorgungskonzept bei erblichem Brustkrebs*. 2008. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
91. Bick, U., *Intensified Surveillance for Early Detection of Breast Cancer in High-Risk Patients*. Breast Care, 2015. **10**(1): p. 13-20.
92. Bick, U., et al., *High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer*. Breast cancer research and treatment, 2019. **175**(1): p. 217-228.
93. Rhiem, K., et al., *Risk-reducing surgery in women at risk for familial breast or ovarian cancer*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2012. **72**(09): p. 833-839.
94. Senkus, E., et al., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology, 2015. **26**(suppl_5): p. v8-v30.
95. Kuchenbaecker, K.B., et al., *Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Jama, 2017. **317**(23): p. 2402-2416.
96. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., *Altersspezifische Angaben_2017*, Z.f. Krebsregisterdaten, Editor. 2017: https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/Altersspezifische%20Angaben_2017.xlsx.
97. Pisani, P., F. Bray, and D.M. Parkin, *Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population*. International Journal of Cancer, 2002. **97**(1): p. 72-81.
98. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Methoden*. 2019 [cited: 24.07.2020]; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/methoden_node.html;jsessionid=88A8FE838E40EABE3C2C289443A7FE44.1_cid372.
99. Esserman, L.J., I.M. Thompson, Jr., and B. Reid, *Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement*. Jama, 2013. **310**(8): p. 797-8.
100. National Cancer Institute. *Dictionary of Cancer Terms*. [cited: 22.10.2020]; Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bilateral-cancer>.
101. Engel, C., et al., *Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance*. Int J Cancer, 2020. **146**(4): p. 999-1009.
102. Soerjomataram, I. and J.W. Coebergh, *Epidemiology of multiple primary cancers*. Methods Mol Biol, 2009. **471**: p. 85-105.
103. Petrucelli, N., M.B. Daly, and T. Pal, *BRCA1-and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer*, in *GeneReviews®[Internet]*. 2016, University of Washington, Seattle.
104. Willard, H.F. and G.S. Ginsburg, *Genomic and Personalized Medicine: foundations and applications*. 2008. **154**(6): p. 277-287.
105. Behjati, S. and P.S. Tarpey, *What is next generation sequencing?* Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2013. **98**(6): p. 236-8.
106. Goodwin, S., J.D. McPherson, and W.R. McCombie, *Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies*. Nature Reviews Genetics, 2016. **17**(6): p. 333-351.
107. Mavaddat, N., et al., *Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers*

- of *BRCA1/2 (CIMBA)*. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2012. **21**(1): p. 134-147.
108. Barnard, N.J., et al., *Proliferative index in breast carcinoma determined in situ by Ki67 immunostaining and its relationship to clinical and pathological variables*. *J Pathol*, 1987. **152**(4): p. 287-95.
 109. Hemminki, K., J. Ji, and A. Försti, *Risks for Familial and Contralateral Breast Cancer Interact Multiplicatively and Cause a High Risk*. *Cancer Research*, 2007. **67**(3): p. 868-870.
 110. Hemminki K, et al., *The Nation-wide Swedish Family-Cancer Database&Updated Structure and Familial Rates*. *Acta Oncologica*, 2001. **40**(6): p. 772-777.
 111. Weitz, J., et al., *Kolon- und Rektumkarzinom*, in *Die Onkologie*, W. Hiddemann and C.R. Bartram, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 848-897.
 112. Ng, A.K. and L.B. Travis, *Subsequent malignant neoplasms in cancer survivors*. *Cancer J*, 2008. **14**(6): p. 429-34.
 113. Antal, A. and K. Vallent, *Cases of multiple tumors in our clinic*, in *Orvosi Hetilab*. 1997. p. 1507-1510.
 114. Thomas, M., et al., *Lungenkarzinom*, in *Die Onkologie*, W. Hiddemann and C.R. Bartram, Editors. 2010, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 1223-1249.
 115. Hemminki, K., et al., *Genetic epidemiology of cancer: from families to heritable genes*. *International Journal of Cancer*, 2004. **111**(6): p. 944-50.
 116. Thompson, D., D. Easton, and B.C.L. Consortium, *Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers*. *The American Journal of Human Genetics*, 2001. **68**(2): p. 410-419.
 117. Tai, Y.C., et al., *Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007. **99**(23): p. 1811-1814.
 118. Zöller, G., *Harnblasenkarzinome und andere Urothelkarzinome*, in *Die Onkologie*, W. Hiddemann and C.R. Bartram, Editors. 2010, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 1104-1128.
 119. Blum, H., *Hepatozelluläres Karzinom*, in *Die Onkologie*, W. Hiddemann and C.R. Bartram, Editors. 2010, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 907-917.
 120. Grundmann, R.T. and F. Meyer, *Das zweite Primärmalignom beim Krebspatienten - Epidemiologie, Prognose und klinische Relevanz [Second primary malignancy among cancer survivors - epidemiology, prognosis and clinical relevance]*. *Zentralbl Chir*, 2012. **137**(6): p. 565-74.
 121. AIRTUM Working Group, *Italian cancer figures, report 2013: Multiple tumours*. *Epidemiol Prev*, 2013. **37**(4-5 Suppl 1): p. 1-152.
 122. Dong, C. and K. Hemminki, *Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996*. *International journal of cancer*, 2001. **93**(2): p. 155-161.
 123. Thellenberg, C., et al., *Second primary cancers in men with prostate cancer: an increased risk of male breast cancer*. *J Urol*, 2003. **169**(4): p. 1345-8.
 124. Preyer, O., et al., *The relative risk of second primary cancers in Austria's western states: a retrospective cohort study*. *BMC Cancer*, 2017. **17**(1): p. 699.
 125. Molina-Montes, E., et al., *Risk of second cancers cancer after a first primary breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2015. **136**(1): p. 158-71.
 126. Deligdisch, L. and A.E. Szulman, *Multiple and multifocal carcinomas in female genital organs and breast*. *Gynecol Oncol*, 1975. **3**(3): p. 181-90.
 127. Kirova, Y.M., et al., *Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review*. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 2007. **68**(2): p. 359-63.
 128. Roychoudhuri, R., et al., *Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer*. *British Journal of Cancer*, 2004. **91**(5): p. 868-72.
 129. Brown, L.M., et al., *Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors*. *Breast Cancer Res Treat*, 2007. **106**(3): p. 439-51.

130. Travis, L.B., et al., *Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors*. Journal of National Cancer Institute, 2005. **97**(18): p. 1354-65.
131. Moon, K., et al., *Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer*. Cancer, 2006. **107**(5): p. 991-8.
132. Chaturvedi, A.K., et al., *Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk*. Journal of National Cancer Institute, 2007. **99**(21): p. 1634-43.
133. Travis, L.B., et al., *Cancer survivorship--genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations*. Journal of National Cancer Institute, 2006. **98**(1): p. 15-25.
134. Demirci, U., et al., *Four different malignancies in one patient: a case report*. Cases Journal, 2010. **3**(1): p. 53.
135. Németh, Z., et al., *Quadruple cancer, including triple cancers in the head and neck region*. Neoplasma, 2002. **49**(6): p. 412-4.
136. Hemminki, K. and P. Boffetta, *Multiple primary cancers as clues to environmental and heritable causes of cancer and mechanisms of carcinogenesis*. IARC Sci Publ, 2004(157): p. 289-97.
137. Travis, L.B., et al., *Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2013. **10**(5): p. 289-301.
138. Jiang, X., et al., *Shared heritability and functional enrichment across six solid cancers*. Nature Communications, 2019. **10**(1): p. 431.
139. Fehring, G., et al., *Cross-Cancer Genome-Wide Analysis of Lung, Ovary, Breast, Prostate, and Colorectal Cancer Reveals Novel Pleiotropic Associations*. Cancer Res, 2016. **76**(17): p. 5103-14.
140. Kar, S.P., et al., *Genome-Wide Meta-Analyses of Breast, Ovarian, and Prostate Cancer Association Studies Identify Multiple New Susceptibility Loci Shared by at Least Two Cancer Types*. Cancer Discov, 2016. **6**(9): p. 1052-67.
141. Goldschmidt, R., *b, Gen und Außeneigenschaft. II. Z. f. Vererbgs. 69, 70-131*. 1935.
142. Stratton, J.F., et al., *The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study*. The American Journal of Human Genetics, 1999. **65**(6): p. 1725-1732.
143. Metcalfe, K., et al., *Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(12): p. 2328-2335.
144. Santos, M.C., B. Gardner, and J. Feldman, *Analysis of multiple primary cancers in a single institution*. Journal of surgical oncology, 1994. **55**(2): p. 95-99.
145. Tilanus-Linthorst, M.M., et al., *Contralateral recurrence and prognostic factors in familial non-BRCA1/2-associated breast cancer*. BJS, 2006. **93**(8): p. 961-8.
146. Rhiem, K., et al., *The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study*. Breast Cancer Research, 2012. **14**(6): p. R156.
147. Ford, D., et al., *Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers*. The Lancet, 1994. **343**(8899): p. 692-695.
148. Pierce, L.J. and B.G. Haffty. *Radiotherapy in the treatment of hereditary breast cancer*. in *Seminars in radiation oncology*. 2011. Elsevier.
149. Pierce, L.J., et al., *Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(16): p. 2437-2443.
150. Couch, F.J., et al., *Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer*. JAMA oncology, 2017. **3**(9): p. 1190-1196.
151. Bosse, K., et al., *Klinisch-pathologische Charakterisierung von 1078 Ratsuchenden mit pathogener CHEK2 Mutation aus dem Deutschen Konsortium*

- Familiärer Brust-und Eierstockkrebs (DK-FBREK)*. Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie, 2020. **17**(02): p. 12.
152. Tischkowitz, M., et al., *Rare germline mutations in PALB2 and breast cancer risk: a population-based study*. Human mutation, 2012. **33**(4): p. 674-680.
 153. Concannon, P., et al., *Variants in the ATM gene associated with a reduced risk of contralateral breast cancer*. Cancer research, 2008. **68**(16): p. 6486-6491.
 154. Ligtenberg, M., et al., *Characteristics of small breast and/or ovarian cancer families with germline mutations in BRCA1 and BRCA2*. British journal of cancer, 1999. **79**(9): p. 1475-1478.
 155. Li, F.P., et al., *A cancer family syndrome in twenty-four kindreds*. Cancer Research, 1988. **48**(18): p. 5358-62.
 156. *Cancer risks in BRCA2 mutation carriers*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(15): p. 1310-6.
 157. Ioannidis, J.P., et al., *Replication validity of genetic association studies*. Nature genetics, 2001. **29**(3): p. 306-309.
 158. Homburger, J.R., et al., *Low coverage whole genome sequencing enables accurate assessment of common variants and calculation of genome-wide polygenic scores*. Genome Med, 2019. **11**(74).
 159. Khera, A.V., et al., *Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations*. Nature genetics, 2018. **50**(9): p. 1219-1224.
 160. Mavaddat, N., et al., *Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes*. AJHG, 2019. **104**(1): p. 21-34.
 161. Fischer, C. and T. Grimm, *Risikoberechnungen beim autosomal-dominanten Erbgang*. medizinische genetik, 2011. **23**(3): p. 359-363.
 162. Rebbeck, T.R., et al., *Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(6): p. 1055-1062.
 163. Kauff, N.D., et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(21): p. 1609-1615.
 164. Narod, S.A., et al., *Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study*. The Lancet, 2000. **356**(9245): p. 1876-1881.
 165. Rose, G.A., K.-T. Khaw, and M. Marmot, *Rose's strategy of preventive medicine: the complete original text*. 2008: Oxford University Press, USA.
 166. Lee, A., et al., *BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors*. Genetics in Medicine, 2019. **21**(8): p. 1708-1718.

6 Anhang und Outputs

Anhang 1 Übersicht der berechneten MNW für alle Indexpersonen des Kollektivs	69
Anhang 2 beispielhafter Processing Report aus BOADICEA IV als Ergebnisbericht.....	73
Anhang 3 Einschlusskriterien für das iFNP in der Gruppe 1	74
Anhang 4 Tumorentitäten und Alter bei Diagnosestellung für die Personen mit negativem Panelergebnis	75
Anhang 5 Tumorentitäten und Alter bei Diagnosestellung für die Personen mit positivem Panleergebnis	75
Anhang 6 Übersicht der Altersverteilung der Tumore über das gesamte Kollektiv	75
Anhang 7 Prozentuale Verteilung der Tumorprävalenzen in den verschiedenen Altersklassen.....	76
Anhang 8 Prozentuale Verteilung der Mammakarzinome über das Kollektiv in der jeweiligen Altersklasse	76
Anhang 9 Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung: Berechnete MNW der Gruppe 1	77
Anhang 10 Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung: Berechnete MNW der Gruppe 2	78
Anhang 11 Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung: Berechnete MNW der Gruppe 3	79
Anhang 12 Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung: SPSS Vergleich MNW über alle Gruppen und alle Gene	80
Anhang 13 Berechnete MNW der CBC-Erkrankten.....	81
Anhang 14 Charakteristik der Altersstruktur des CBC-Kollektivs	81
Anhang 15 SPSS-Output: Mittelwertsvergleich der gesamten MNW zwischen CBC und restlichem Kollektiv	82
Anhang 16 Verhältnisse der Geschlechterverteilung der Tumoren	83
Anhang 17 analysierte Gene des TruRisk®-Panels Version 2.0.3.....	84

Nummer IP	BRCA1	BRCA2	PALB2	ATM	CHEK2	Gesamt
1	98,9%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	99,9%
2	0,6%	10,8%	0,1%	0,4%	0,5%	12,4%
3	57,0%	1,4%	0,7%	0,7%	1,0%	60,8%
4	0,1%	0,7%	0,7%	1,2%	2,0%	4,7%
5	0,9%	18,4%	0,1%	0,4%	0,5%	20,3%
6	3,7%	5,5%	0,4%	0,9%	1,4%	11,9%
7	12,7%	43,9%	0,5%	0,6%	0,8%	58,5%
8	4,5%	13,8%	6,6%	2,1%	4,9%	31,9%
9	0,7%	18,9%	0,9%	1,0%	1,7%	23,2%
10	1,0%	1,3%	0,9%	1,5%	1,5%	6,2%
11	1,2%	20,2%	0,2%	0,6%	0,8%	23,0%
12	14,2%	1,4%	0,2%	0,7%	0,7%	17,2%
13	10,4%	11,9%	4,4%	2,3%	3,5%	32,5%
14	2,1%	2,0%	0,6%	1,1%	1,8%	7,6%
15	0,1%	2,5%	0,7%	3,0%	2,2%	8,5%
16	2,6%	18,4%	2,1%	2,5%	4,3%	29,9%
17	0,5%	4,0%	1,7%	2,0%	3,5%	11,7%
18	1,0%	0,5%	0,2%	0,7%	1,1%	3,5%
19	0,4%	0,9%	0,3%	0,9%	1,0%	3,5%
20	3,5%	0,2%	0,1%	0,3%	0,4%	4,5%
21	1,6%	1,3%	0,3%	0,7%	0,6%	4,5%
22	0,8%	31,2%	8,0%	4,1%	7,6%	51,7%
23	0,8%	36,8%	9,4%	5,0%	9,4%	61,4%
24	0,1%	0,5%	0,7%	1,2%	2,0%	4,5%
25	0,1%	0,7%	0,5%	1,1%	1,6%	4,0%
26	0,5%	2,2%	3,5%	2,9%	5,1%	14,2%
27	0,3%	1,2%	1,9%	1,8%	3,1%	8,3%
28	4,1%	10,7%	6,1%	2,7%	5,1%	28,7%
29	0,3%	2,3%	2,2%	1,9%	3,1%	9,8%
30	17,3%	11,4%	2,1%	2,4%	2,1%	35,3%
31	1,4%	5,4%	0,8%	1,0%	1,8%	10,4%
32	3,0%	0,3%	0,3%	0,7%	1,1%	5,4%
33	0,0%	0,2%	0,4%	1,0%	1,5%	3,1%
34	2,9%	2,3%	1,5%	1,5%	1,3%	9,5%
35	2,3%	1,2%	0,3%	0,8%	1,2%	5,8%
36	14,5%	15,6%	0,5%	0,7%	1,0%	32,3%
37	20,3%	1,4%	0,8%	1,0%	1,5%	25,0%
38	19,9%	21,0%	0,4%	0,8%	1,0%	43,1%
39	16,8%	22,2%	1,2%	1,3%	1,9%	43,4%
40	3,7%	19,1%	7,2%	4,6%	7,7%	42,3%
41	28,9%	31,8%	0,3%	0,5%	0,8%	62,3%
42	6,6%	29,1%	0,2%	0,6%	0,8%	37,3%
43	81,8%	6,8%	0,3%	0,3%	0,1%	89,3%
44	8,9%	10,1%	4,0%	3,5%	2,2%	28,7%
45	3%	0,7%	0,6%	1,0%	0,4%	5,7%

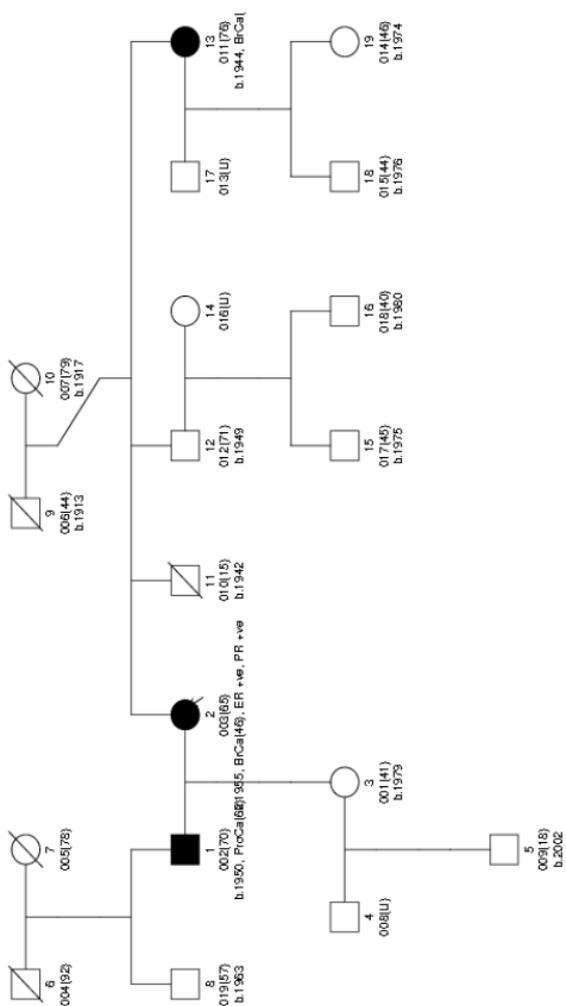
Anhang 1 Übersicht der berechneten MNW für alle Indexpersonen des Kollektivs

Mit Hilfe von BOADICEA IV wurden alle oben angegebenen MNWs berechnet. Hellgrün markiert sind alle Indexpersonen mit positivem Testergebnis. Das dunkelmarkierte Feld markiert die nachgewiesene Mutation. Indexperson 43 und 45 tragen Mutationen im *RAD51*-Gen, sodass diese hier nicht hervorgehoben werden konnten.

1.2 Pedigree drawing

We have attempted to draw your pedigree with the R/Kinship software package. If this process ran to completion, your pedigree drawing will appear below. If not, this page may appear blank, or it may show an error message.

In R/Kinship pedigree drawings, the index (subject of the risk calculation) is annotated with an arrow, and family members who have developed cancer will appear shaded. Each family member will be annotated with his/her unique ID, first name and age at last follow up (in parentheses), year of birth (if available), details of cancer diagnoses and genetic tests, and details of Ashkenazi origin



2.0 BOADICEA risk calculation results

Index or subject of the BOADICEA calculation

Firstname/identifier of index: 003

Unique identifier of index: 2

The BOADICEA model predicts the following BRCA1/BRCA2 mutation carrier probabilities and breast/ovarian cancer risks for this individual:

Genetic status	Mutation carrier probabilities (Percent)
BRCA1	0.1
BRCA2	0.7
No mutation	99.2

Model parameters	
Family member	003 (2)
Mutation frequencies	UK BRCA1: 6.394d-4 BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Custom BRCA1: 0.95 BRCA2: 0.95
Cancer incidence rates	UK

Age	Breast cancer risks (Percent)	Ovarian cancer risks (Percent)
66	0.7	0.1
67	1.3	0.1
68	1.9	0.2
69	2.5	0.2
70	3.1	0.3
75	5.4	0.6
80	7.2	0.9

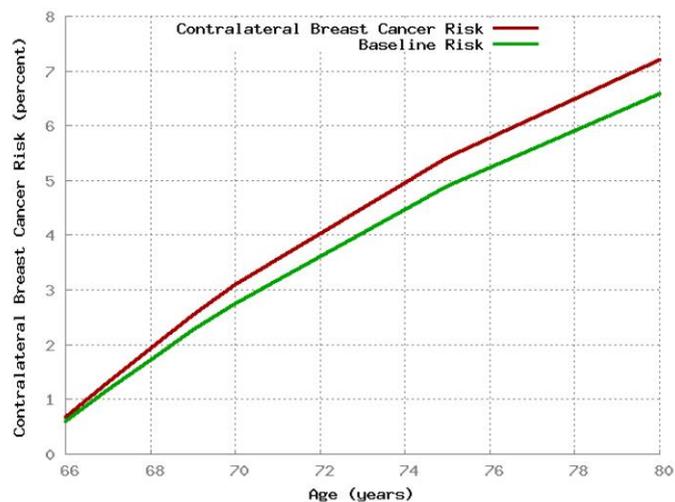
2.0 BOADICEA risk calculation results

Index or subject of the BOADICEA calculation

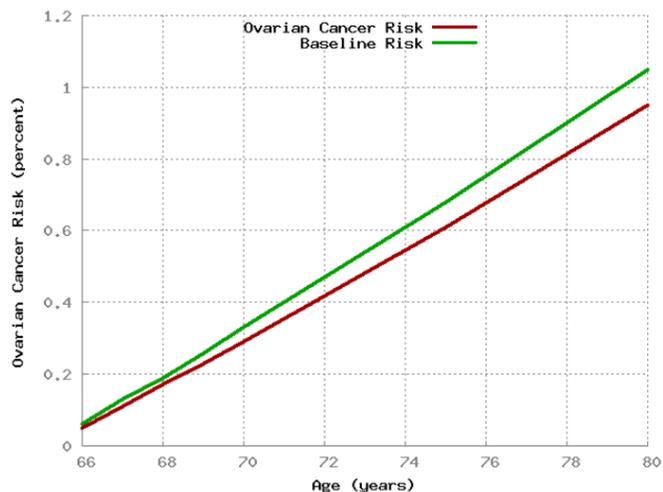
Firstname/identifier of index: 003

Unique identifier of index: 2

Breast cancer risks



Ovarian cancer risks



Anhang 2 beispielhafter Processing Report aus BOADICEA IV als Ergebnisbericht

Die Berichte werden durch BOADICEA abschließend der Berechnungen für jede eingegebene Familie erstellt.

Familie	berechnete Angehörige	BOADICEA							CYRILLIC			
		BRCA1	BRCA2	PALB2	ATM	CHEK2	gesamt	LZ-Risiko	10-Jahres Risiko	HT	LZ-Risiko	
1 Tochter		0,2	0,7	0,1	0,3	0,4	1,7	21,8		1,5	40,7	39,8
2 Tochter		0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,9	19,8		0,5	23,9	27,7
	Tochter	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,9	19,8		0,6	23,9	27,6
	Tochter	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,9	19,9		0,5 x	x	
3 Tochter		0,2	0,2	0	0,2	0,2	0,8	11,2		3,6 x	x	
4 Sohn		0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,8 x	x		x	x	
5 Neffe		0,4	0,5	0,2	0,5	0,8	2,4 x	x			5,9 x	
	Enkelin der Schwester	0,3	0,3	0,2	0,5	0,7	2	13,1		0,1 x	x	
6 Sohn		0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,8 x	x		x	x	
7 Tochter		0	1,3	0,4	0,4	0,6	2,7	17,8		6,6	37,9	22,1
	Tochter	0,3	11,5	2,9	1,5	2,7	18,9	28,2		4,3	43,1	36,9
8 Tochter		0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,8	18,5		2,2	35,9	34,6
	Tochter	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,8	18,7		1,5	35,9	34,6
9 Tochter		0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,7	15		4,4 x	x	
10 Tochter		0	0,2	0,2	0,4	0,6	1,4	22,1		8,6	37,6	22
	Tochter	0	0,2	0,2	0,4	0,6	1,4	23,9		8,3	37,7	24
11 Nichte		0,1	0,2	0,3	0,5	0,7	1,8	21		0,7 x	x	
	Nichte	0,1	0,2	0,3	0,5	0,7	1,8	21		0,6 x	x	
12 Cousine		0,3	0,4	0,4	0,6	0,8	2,5	14,8		4,1 x	x	
13 Nichte		0,1	0,2	0,3	0,4	0,6	1,6	16,1		1,9	22,5	25
14 Tochter		0,6	0,5	0,1	0,3	0,3	1,8	20,9		4,8 x	x	
15 Schwester		0,2	0,4	0,1	0,3	0,4	1,4	15,4		1,8	21,2	23,4
16 Tochter		0,1	0,1	0	0,2	0,3	0,7	14		4,9	19,1	15,5
	Tochter	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,8	15,9		3,2 x	x	
17 Tochter		0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,7	15,2		3,5 x	x	
18 Sohn		0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,9 x	x		x	x	
	Nichte	0,1	0,2	0,1	0,4	0,5	1,3	16,7		0,6 x	x	
19 Sohn		0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,8 x	x		x	x	
20 Bruder		0,1	0,4	0	0,2	0,2	0,9 x	x		x	x	
21 Bruder		3,6	0,3	0,2	0,3	0,5	4,9 x	x		x	x	
22 Nichte		0,5	1	0,2	0,5	0,6	2,8	18,4		6,8 x	x	
	Nichte	0,1	0,3	0,1	0,3	0,4	1,2	14,2		2,6 x	x	
	Sohn	0,1	0,7	0,1	0,2	0,3	1,4 x	x		x	x	
23 Sohn		0,2	0,3	0,1	0,2	0,3	1,1 x	x		x	x	
24 Tochter		0,4	1,4	0	0	0	1,8	18		2,7	44,4	37,8
	Cousine	4,4	14,5	0,3	0,4	0,6	20,2	31,4		1,8 x	x	
25 Tochter		0,2	0,6	0,3	0,3	0,4	1,8	21,1		0,8	35,2	36,1
	Cousine	3,3	3,8	2,8	1,6	2,5	14	29,2		9,5 x	x	
26 Tochter		0,1	0,7	0,1	0,2	0,3	1,4	18,3		0,6 x	x	
27 Enkelin		0,1	0,4	0,1	0,3	0,4	1,3	15,7		0,4	13,3	19,7
28 Tochter		0,4	0,1	0	0,2	0,3	1	13,4		3,7	1,9	10
29 Enkelin		0,7	0,7	0,4	0,5	0,7	3	6		23	27,3	23,2
30 Tochter		0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,9	17,7		0,8	8,2 x	
	Schwester	0,2	0,2	0,1	0,2	0,3	1	14,7		5,2 x	x	
	Nichte	0,2	0,2	0,1	0,3	0,4	1,2	14,2		0,2 x	x	
31 Tochter		0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,7	16,5		0,9 x	x	

Anhang 3 Einschlusskriterien für das iFNP in der Gruppe 1

Anhand der Stammbäume wurde entschieden für welche Angehörige eine Berechnung für Einschluss in das iFNP sinngemäß wäre (Vorgehen s. Kapitel 2.5). Diese wurde mittels BOADICEA IV erneut berechnet und die Ergebnisse in tabellarischer Form hier erfasst. Falls bei Beratung die Risikokalkulation mittels Cyrillic erfolgte, wurden die Werte hier ebenfalls übernommen. Alle Angaben sind in Prozent. HT steht für Heterozygotenrisiko.

	0-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	>70Jahre	Gesamt
Brust (C50)	0 (0;0)	1 (0;0)	0 (0;1)	4 (4;2)	3 (3;4;1)	1 (6;2)	1 (0;1;1)	35
CiS der Brust (D05.1)	0 (0;0)	0 (0;0)	2 (0;0)	1 (0;1)	0 (1;2)	0 (1;1)	0 (0;0)	9
Ovar (C56)	0 (0;0)	0 (0;0)	1 (0;0)	1 (0;0)	1 (0;1)	0 (0;0)	0 (1;2;2)	9
Hauttumor (C44)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (1;0)	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (1;0;1)	4
Endometrium (C54)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (1;0)	1 (0;0)	0 (0;1)	1 (0;0)	0 (0;2)	6
Schilddrüse (C73)	1 (0;0)	0 (0;0)	2 (0;0)	1 (0;0)	0 (1;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	5
Kolon (C18-C21)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;3)	1 (0;0)	0 (0;2)	6
Melanom (C43)	0 (0;0)	0 (0;0)	1 (0;0)	0 (2;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	3
Gebärmutterhals (C53)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (2;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	2
Bindegewebe (C49)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (1;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	1
Niere (C64)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (1;0)	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	2
andere	1 (0;0)	3 (0;0)	2 (0;0)	0 (1;0)	1 (4;2)	0 (1;3;1)	0 (0;1;2;1)	23
Gesamt:	2 (0;0)	4 (0;0)	8 (5;1)	8 (8;4)	5 (9;14;1)	3 (8;6;1)	1 (2;8;6;1)	105

Anhang 4 Tumorentitäten und Alter bei Diagnosestellung für die Personen mit negativem Panelergebnis

Angegeben sind die jeweilig Erkrankten pro Altersgruppe. Die Zahlen stehen für Tumor1 (Tumor2; Tumor3; ...). Die Kategorie „andere“ beinhaltet alle Tumorentitäten, die im Kollektiv nur einmal vertreten sind.

	0-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	>70Jahre	Gesamt
Brust (C50)	0 (0;0)	0 (0;0)	2 (1;1)	2 (3;0)	2 (0;1)	1 (0;2;1)	0 (0;1)	17
CiS der Brust (D05.1)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (1;0)	0 (0;0)	1
Ovar (C56)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	2 (1;1)	1 (1;0)	0 (0;0;0)	6
Hauttumor (C44)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0;0)	2
Endometrium (C54)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (1;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	1
Schilddrüse (C73)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0
Kolon (C18-C21)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (1;0)	1
Melanom (C43)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0
Gebärmutterhals (C53)	0 (0;0)	0 (0;0)	1 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	1
Bindegewebe (C49)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;1)	0 (0;0)	1
Niere (C64)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;1)	0 (0;0)	1
andere	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (1;1)	1 (0;1)	0 (2;0;2)	0 (1;1)	0 (0;0;0)	11
Gesamt:	0 (0;0)	0 (0;0)	3 (2;2)	3 (3;1)	4 (4;2;2)	2 (3;5;1)	0 (1;1)	42

Anhang 5 Tumorentitäten und Alter bei Diagnosestellung für die Personen mit positivem Panelergebnis

Angegeben sind die jeweilig Erkrankten pro Altersgruppe. Die Zahlen stehen für Tumor1 (Tumor2; Tumor3; ...). Die Kategorie „andere“ beinhaltet alle Tumorentitäten, die im Kollektiv nur einmal vertreten sind. Die Gesamtzahl von 42 ergibt sich durch das Fehlen der Altersangaben von drei Tumorerkrankungen (2x dritter Tumor als Hautkrebs, 1x CiS des Cervix als erste Tumorerkrankung ohne Altersangabe).

	Tumor 1	Tumor 2	Tumor 3
Minimum	13,5	32,5	35,1
Q1	36,0	44,6	52,5
Median	44,3	55,1	58,9
Q3	56,4	63,8	68,2
Maximum	82,1	84,5	87,3
Mittelwert	45,5	53,8	59,8
Range	68,6	52,0	52,2

Anhang 6 Übersicht der Altersverteilung der Tumore über das gesamte Kollektiv

Die Angaben sind in Jahren.

	Deutschland	alle Tumore	Tumor 1	Tumor 2	Tumor 3
0-19 Jahre	0,4%	1,5%	4,7%	0,0%	0,0%
20-29 Jahre	0,9%	3,1%	9,3%	0,0%	0,0%
30-39 Jahre	2,1%	16,0%	25,6%	15,9%	6,8%
40-49 Jahre	6,5%	20,6%	25,6%	25,0%	11,4%
50-59 Jahre	15,6%	28,2%	20,9%	27,3%	36,4%
60-69 Jahre	22,8%	20,6%	11,6%	25,0%	25,0%
>70 Jahre	51,7%	9,9%	2,3%	6,8%	20,5%

Anhang 7 Prozentuale Verteilung der Tumorprävalenzen in den verschiedenen Altersklassen
 Aufgelistet wurde die Inzidenz aller Tumore insgesamt, des ersten, zweiten und dritten Tumors der Indexpersonen in der jeweiligen Altersklasse im Vergleich zu der deutschen Allgemeinbevölkerung (Daten GEKID aus dem Jahr 2014 [96])

GESAMT			OHNE MUTATION			MIT MUTATION		
Alter	n Betroffene	%	Alter	n Betroffene	%	Alter	n Betroffene	%
0-19	0	0,0%	0-19	0	0%	0-19	0	0%
20-29	1	1,9%	20-29	1	3%	20-29	0	0%
30-39	5	9,6%	30-39	1	3%	30-39	4	24%
40-49	15	28,8%	40-49	10	29%	40-49	5	29%
50-59	14	26,9%	50-59	11	31%	50-59	3	18%
60-69	13	25,0%	60-69	9	26%	60-69	4	24%
>70	4	7,7%	>70	3	9%	>70	1	6%
Σ	52	100,0%	Σ	35	100%	Σ	17	100%

Anhang 8 Prozentuale Verteilung der Mammakarzinome über das Kollektiv in der jeweiligen Altersklasse

	BRCA1	BRCA2	PALB2	ATM	CHEK2	Gesamt
Korrigiert	3,1%	2,9%	0,2%	0,7%	0,7%	7,6%
Original	1,0%	0,5%	0,2%	0,7%	1,1%	3,5%
Korrigiert	78,4%	3,4%	0,3%	0,3%	0,4%	82,8%
Original	57,0%	1,4%	0,7%	0,7%	1,0%	60,8%
Korrigiert	1,5%	55,3%	0,1%	0,2%	0,3%	57,4%
Original	0,9%	18,4%	0,1%	0,4%	0,5%	20,3%
Korrigiert	8,6%	23,1%	0,3%	0,7%	1,0%	33,7%
Original	3,7%	5,5%	0,4%	0,9%	1,4%	11,9%
Korrigiert	12,1%	74,7%	0,1%	0,2%	0,3%	87,4%
Original	12,7%	43,9%	0,5%	0,6%	0,8%	58,5%
Korrigiert	32,6%	5,6%	0,2%	0,5%	0,5%	39,4%
Original	14,2%	1,4%	0,2%	0,7%	0,7%	17,2%
Korrigiert	4,5%	0,5%	0,3%	0,7%	1,1%	7,1%
Original	3,0%	0,3%	0,3%	0,7%	1,1%	5,4%
Korrigiert	83,9%	12,4%	0,1%	0,1%	0,0%	96,5%
Original	81,8%	6,8%	0,3%	0,3%	0,1%	89,3%
Korrigiert	0,0%	0,2%	0,4%	1,0%	1,5%	3,1%
Original	0,0%	0,2%	0,4%	1,0%	1,5%	3,1%
Korrigiert	22,3%	43,1%	0,2%	0,3%	0,5%	66,4%
Original	14,5%	15,6%	0,5%	0,7%	1,0%	32,3%
Korrigiert	28,1%	2,0%	0,7%	0,9%	1,3%	33,0%
Original	20,3%	1,4%	0,8%	1,0%	1,5%	25,0%
Korrigiert	24,8%	27,4%	0,3%	0,7%	0,8%	54,0%
Original	19,9%	21,0%	0,4%	0,8%	1,0%	43,1%
Korrigiert	8,3%	65,8%	0,1%	0,2%	0,3%	74,7%
Original	6,6%	29,1%	0,2%	0,6%	0,8%	37,3%
Korrigiert	29,4%	57,9%	0,1%	0,2%	0,2%	87,8%
Original	28,9%	31,8%	0,3%	0,5%	0,8%	62,3%

Anhang 9 Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung: Berechnete MNW der Gruppe 1

In Gruppe 2 wurden alle an Mamma- und Ovarialkarzinome erkrankten Indexpersonen aufgelistet (Original) und derer dritter Tumor zu einem CBC zensiert. Das Ergebnis der Berechnung lässt sich der Kategorie "korrigiert" entnehmen. Hellgrün markiert sind die tatsächlich nachgewiesenen Mutationen der jeweiligen Indexpersonen

	BRCA1	BRCA2	PALB2	ATM	CHEK2	Gesamt
Korrigiert	6,8%	4,5%	0,9%	1,7%	2,7%	16,6%
Original	1,0%	0,5%	0,2%	0,7%	1,1%	3,5%
Korrigiert	91,8%	1,6%	0,6%	0,3%	0,4%	94,7%
Original	57,0%	1,4%	0,7%	0,7%	1,0%	60,8%
Korrigiert	0,9%	18,4%	0,1%	0,4%	0,5%	20,3%
Original	0,9%	18,4%	0,1%	0,4%	0,5%	20,3%
Korrigiert	16,2%	22,8%	1,0%	1,4%	2,4%	43,8%
Original	3,7%	5,5%	0,4%	0,9%	1,4%	11,9%
Korrigiert	20,2%	68,2%	0,5%	0,4%	0,6%	89,9%
Original	12,7%	43,9%	0,5%	0,6%	0,8%	58,5%
Korrigiert	55,3%	4,7%	0,5%	0,9%	0,8%	62,2%
Original	14,2%	1,4%	0,2%	0,7%	0,7%	17,2%
Korrigiert	4,5%	0,5%	0,3%	0,7%	1,1%	7,1%
Original	3,0%	0,3%	0,3%	0,7%	1,1%	5,4%
Korrigiert	83,9%	12,4%	0,1%	0,1%	0,0%	96,5%
Original	81,8%	6,8%	0,3%	0,3%	0,1%	89,3%
Korrigiert	0,2%	2,5%	1,4%	2,4%	4,0%	10,5%
Original	0,0%	0,2%	0,4%	1,0%	1,5%	3,1%
Korrigiert	46,7%	30,7%	0,8%	0,6%	0,9%	79,7%
Original	14,5%	15,6%	0,5%	0,7%	1,0%	32,3%
Korrigiert	70,3%	5,0%	1,5%	0,9%	1,5%	79,2%
Original	20,3%	1,4%	0,8%	1,0%	1,5%	25,0%
Korrigiert	26,7%	58,2%	0,4%	0,5%	0,7%	86,5%
Original	19,9%	21,0%	0,4%	0,8%	1,0%	43,1%
Korrigiert	18,3%	61,4%	0,3%	0,5%	0,7%	81,2%
Original	6,6%	29,1%	0,2%	0,6%	0,8%	37,3%
Korrigiert	44,8%	44,4%	0,3%	0,3%	0,5%	90,3%
Original	28,9%	31,8%	0,3%	0,5%	0,8%	62,3%

Anhang 10 Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung: Berechnete MNW der Gruppe 2

In Gruppe 2 wurden alle an Mamma- und Ovarialkarzinome erkrankten Indexpersonen aufgelistet (Original) und derer dritter Tumor zu einem CBC zensiert. Das Ergebnis der Berechnung lässt sich der Kategorie "korrigiert" entnehmen. Hellgrün markiert sind die tatsächlich nachgewiesenen Mutationen der jeweiligen Indexpersonen.

	BRCA1	BRCA2	PALB2	ATM	CHEK2	Gesamt
Korrigiert-Ov	28,4%	53,4%	0,5%	0,6%	1,0%	83,9%
Korrigiert-Pa	4,3%	54,2%	1,1%	1,3%	2,3%	63,2%
Original	2,6%	18,4%	2,1%	2,5%	4,3%	29,9%
Korrigiert-Ov	76,9%	9,2%	0,8%	0,4%	0,6%	87,9%
Korrigiert-Pa	22,9%	15,8%	1,8%	2,1%	1,8%	44,4%
Original	10,4%	11,9%	4,4%	2,3%	3,5%	32,5%
Korrigiert-Ov	82,5%	7,1%	0,3%	0,4%	0,3%	90,6%
Korrigiert-Pa	22,9%	15,8%	1,8%	2,1%	1,8%	44,4%
Original	17,3%	11,4%	2,1%	2,4%	2,1%	35,3%
Korrigiert-Ov	4,5%	0,5%	0,3%	0,7%	1,1%	7,1%
Korrigiert-Pa	4,5%	0,5%	0,3%	0,7%	1,1%	7,1%
Original	3,0%	0,3%	0,3%	0,7%	1,1%	5,4%
Korrigiert-Ov	35,6%	48,8%	1,5%	1,0%	1,6%	88,5%
Korrigiert-Pa	5,9%	54,6%	3,7%	2,4%	4,0%	70,6%
Original	3,7%	19,1%	7,2%	4,6%	7,7%	42,3%
Korrigiert-Ov	58,5%	5,8%	1,2%	1,3%	1,4%	68,2%
Korrigiert-Pa	6,6%	10,5%	2,7%	3,1%	3,2%	26,1%
Original	1,0%	1,3%	0,9%	1,5%	1,5%	6,2%
Korrigiert-Ov	6,8%	4,5%	0,9%	1,7%	2,7%	16,6%
Korrigiert-Pa	3,1%	2,9%	0,2%	0,7%	1,1%	8,0%
Original	1,0%	0,5%	0,2%	0,7%	1,1%	3,5%
Korrigiert-Ov	69,1%	20,5%	0,2%	0,2%	0,1%	90,1%
Korrigiert-Pa	26,9%	20,1%	1,0%	1,0%	0,7%	49,7%
Original	1,6%	1,3%	0,3%	0,7%	0,6%	4,5%
Korrigiert-Ov	10,0%	32,4%	1,5%	1,7%	2,8%	48,4%
Korrigiert-Pa	1,1%	10,9%	2,2%	2,4%	4,1%	20,7%
Original	0,1%	0,5%	0,7%	1,2%	2,0%	4,5%
Korrigiert-Ov	20,8%	18,0%	2,3%	1,9%	3,4%	46,4%
Korrigiert-Pa	1,4%	11,0%	3,2%	2,6%	4,7%	22,9%
Original	0,5%	2,2%	3,5%	2,9%	5,1%	14,2%
Korrigiert-Ov	19,1%	54,3%	2,0%	1,2%	2,0%	78,6%
Korrigiert-Pa	2,2%	46,1%	3,7%	2,2%	3,7%	57,9%
Original	0,3%	2,3%	2,2%	1,9%	3,1%	9,8%
Korrigiert-Ov	83,9%	8,5%	0,7%	0,3%	0,2%	93,6%
Korrigiert-Pa	34,2%	22,4%	3,8%	1,7%	1,0%	63,1%
Original	2,9%	2,3%	1,5%	1,5%	1,3%	9,5%

Anhang 11 Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung: Berechnete MNW der Gruppe 3

In Gruppe 3 wurden alle an CBC erkrankten Indexpersonen aufgelistet (Original) und derer dritter Tumor zu einem Ovarialkarzinom (korrigiert-Ov) oder zu einem Pankreaskarzinom (korrigiert-Pa) zensiert. Das Ergebnis der Berechnung lässt sich der Kategorie "korrigiert" entnehmen. Hellgrün markiert sind die tatsächlich nachgewiesenen Mutationen der jeweiligen Indexpersonen.

ONEWAY deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
korrigiert	260	,11013	,201523	,012498	,08552	,13474	,000	,918
original	260	,05198	,109061	,006764	,03867	,06530	,000	,818
Gesamt	520	,08106	,164466	,007212	,06689	,09522	,000	,918

Test der Homogenität der Varianzen

		Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
errechnete MNW BRCA1	Basiert auf dem Mittelwert	57,826	1	518	,000
	Basiert auf dem Median	17,638	1	518	,000
	Basierend auf dem Median und mit angepaßten df	17,638	1	397,644	,000
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	41,587	1	518	,000

Einfaktorielle ANOVA

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadratrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	,439	1	,439	16,740	,000
Innerhalb der Gruppen	13,599	518	,026		
Gesamt	14,038	519			

Robuste Testverfahren zur Prüfung auf Gleichheit der Mittelwerte

	Statistik ^a	df1	df2	Sig.
Brown-Forsythe	16,740	1	398,726	,000

a. Asymptotisch F-verteilt

Anhang 12 Simulation einer dreifachen Tumorerkrankung: SPSS Vergleich MNW über alle Gruppen und alle Gene

Mit Hilfe von SPSS wurde durch multifaktorielle Varianzanalyse der Mittelwertsunterschied der MNW aller Gene gemeinsam zwischen den originalen und korrigierten Familien (Dreifache Tumorerkrankung) berechnet. Die abhängige Variable ist die berechnete MNW, der Faktor die Gruppenverteilung in original und korrigiert.

BRCA1	BRCA2	PALB2	ATM	CHEK2	Gesamt
98,9%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	99,9%
4,5%	7,0%	2,9%	3,3%	3,4%	21,1%
10,4%	11,9%	4,4%	2,3%	3,5%	32,5%
2,6%	18,4%	2,1%	2,5%	4,3%	29,9%
13,2%	5,5%	1,5%	1,5%	1,1%	22,8%
0,4%	2,2%	2,4%	2,6%	4,5%	12,1%
0,5%	2,2%	3,5%	2,9%	5,1%	14,2%
1,1%	13,5%	6,1%	3,6%	6,1%	30,4%
17,3%	11,4%	2,1%	2,4%	2,1%	35,3%
3,0%	0,3%	0,3%	0,7%	1,1%	5,4%
18,8%	6,9%	6,4%	2,9%	1,6%	36,6%
3,7%	19,1%	7,2%	4,6%	7,7%	42,3%
81,8%	6,8%	0,3%	0,3%	0,1%	89,3%

Anhang 13 Berechnete MNW der CBC-Erkrankten

Zusammengestellt wurden die mittels BOADICEA berechneten MNW der an CBC erkrankten Indexpersonen. Hellgrün markiert sind die nachgewiesenen Mutationen der Indexpersonen in den jeweiligen Genen.

	Brustkrebs 1	Brustkrebs 2	Zeitspanne dazwischen
Mittelwert	45,7	57,7	12,0
Median	44,6	58,9	11,4
Min	29,4	35,1	0,0
Max	67,2	80,1	37,0

Anhang 14 Charakteristik der Altersstruktur des CBC-Kollektivs

Alle Angaben sind in Jahren.

ONEWAY deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
nicht Betroffen	32	,23575	,195075	,034485	,16542	,30608	,031	,623
kontralateraler Brustkrebs	13	,36292	,280229	,077722	,19358	,53226	,054	,999
Gesamt	45	,27249	,227213	,033871	,20423	,34075	,031	,999

Test der Homogenität der Varianzen

		Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
durch Boadicea berechnete MNW	Basiert auf dem Mittelwert	,366	1	43	,549
	Basiert auf dem Median	,129	1	43	,721
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	,129	1	30,552	,722
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	,242	1	43	,625

Einfaktorielle ANOVA

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadratrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	,150	1	,150	3,030	,089
Innerhalb der Gruppen	2,122	43	,049		
Gesamt	2,272	44			

Anhang 15 SPSS-Output: Mittelwertsvergleich der gesamten MNW zwischen CBC und restlichem Kollektiv

Auf Mittelwertsunterschiede überprüft wurden die gesamt-MNW mittels einfaktorieller Varianzanalyse der an CBC-Erkrankten ggü. dem restlichen Indexpersonen des Kollektivs. Dabei ist die abhängige Variable die durch BOADIEA kalkulierte MNW, der Faktor die Gruppierung in CBC und restliches Kollektiv.

CD	Verteilung in D (M:W)	berechnetes Verhältnis
C00-C14: Mund und Rachen	9.479 : 3761	2,5 : 1
C16: Magen	9.489 : 6.264	1,5 : 1
C18-C21: Darm	33.415 : 27.336	1,22 : 1
C22: Leber	6.522 : 2.759	2,4 : 1
C23-C24: Gallenblase und Gallenwege	2.266 : 2.844	01:01,3
C25: Pankreas	8.649 : 8.327	01:01
C32: Kehlkopf	3.015 : 448	6,7 : 1
C33-C34: Lunge	33.356 : 17.215	1,9 : 1
C43: malignes Melanom	10.505 : 9.443	1,1 : 1
C44: Sonstige Haut	73.163 : 64.357	1,1 : 1
C45: Mesotheliom	1.340 : 259	5,1 : 1
C50: Brust	676 : 67.420	99,7 : 1
C64: Niere	9.746 : 5.724	1,7 : 1
C67, D09.0, D41 Harnblase	22.065 : 6.965	3,1 : 1
C73: Schilddrüse	1.795 : 4.149	01:02,3
C81: Hodgkin-Lymphom	1.232 : 956	1,2 : 1
C82-85, C96 Non-Hodgkin-Lymphome	8.505 : 7.166	1,1 : 1
C88-C90: Proliferative und plasmazelluläre Erkrankungen	4.065 : 3.255	1,25 : 1
C91-C95: Leukämien	7.489 : 5.550	1,35 : 1

Anhang 16 Verhältnisse der Geschlechterverteilung der Tumoren

Das Verhältnis wird immer männlich: weiblich angegeben. D = Deutschland. Die Zahlen für die berechneten Verhältnisse aus Deutschland sind aus dem Jahr 2014 des GEKID [96].

Genname gemäß HGNC	Nummer des Eintrags in der OMIM-Datenbank	RefSeq-ID
<i>ATM</i>	607585	NM_000051.3
<i>BRCA1</i>	113705	NM_007294.3
<i>BRCA2</i>	600185	NM_000059.3
<i>BRIP1</i>	605882	NM_032043.2
<i>CDH1</i>	192090	NM_004360.3
<i>CHEK2</i>	604373	NM_007194.3
<i>MLH1</i>	120436	NM_000249.3
<i>MSH2</i>	609309	NM_000251.2
<i>MSH6</i>	600678	NM_000179.2
<i>NBN</i>	602667	NM_002485.4
<i>PALB2</i>	610335	NM_024675.3
<i>PMS2</i>	600259	NM_000535.5
<i>PTEN</i>	601728	NM_000314.6
<i>RAD51C</i>	602774	NM_058216.2
<i>RAD51D</i>	602954	NM_002878.3
<i>STK11</i>	602216	NM_000455.4
<i>TP53</i>	191170	NM_000546.5

Anhang 17 analysierte Gene des TruRisk®-Panels Version 2.0.3
Entnommen der SOP des Molekulargenetischen Labors Düsseldorf

7 Danksagung

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. D. Niederacher, der mit wertvollen Ratschlägen, viel Geduld und Diskussionsbereitschaft wesentlich bei der Erstellung dieser Arbeit mitgewirkt hat.

Ich bedanke mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. T. N. Fehm für die Betreuung meiner Arbeit und das Vertrauen. Herrn Univ.-Prof. Dr. med. N. H. Stoecklein möchte ich zudem für die Übernahme des Koreferats herzlich danken.

Von Herzen möchte ich auch Dorothee Ruhl danken, für die wertvollen Tipps, die Anleitung zum Umgang mit der Leipziger Datenbank BRCA2006 und später Pligu, die allzeitig herzliche Unterstützung und für die schöne Zeit im Labor.

Frau Nora Hinssen und Frau Dagmar Hohmann danke ich für die Präsentation und Einarbeitung der Arbeit im molekulargenetischen Labor der Frauenklinik der Universitätsklinik Düsseldorf, um dort wissenschaftlich arbeiten zu dürfen und für die Erklärung und Bereitstellung der Analyseergebnisse ihrer Arbeit. Für das freundliche Arbeitsklima, die Unterstützung jedes einzelnen und die freundliche Atmosphäre im MolGenLab bedanke ich mich bei allen Angehörigen der Arbeitsgruppe.

Auch gilt mein Dank dem gesamten Team der Tumorrisikosprechstunde, insbesondere Frau Dr. med. A.-S. Vesper, Frau Dr. med. B. Cierna und Ilona Otten für die außergewöhnlich herzliche Unterstützung, die Geduld und die kompetente und wertvolle Hilfe im Umgang mit klinischen Daten, der Software Pligu und BOADICEA.

Bei Herr Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Engel vom Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) der Universität Leipzig bedanke ich mich für die spezifische Abfrage der Datenbank nach dem Selektionskriterium für diese Arbeit.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich in jeder Hinsicht unterstützt und motiviert haben und wesentlich zu dieser Arbeit dadurch beigetragen haben. Ich danke auch meinen Freunden für die Geduld und Unterstützung während der letzten Jahre. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

