

Aus der Klinik für Gynäkologie, Charité Campus Mitte,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Tumorgenetische Spezialsprechstunde im Zentrum
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité –
Charakteristika der Ratsuchenden in den Jahren 2016 und
2017

Genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer at
Charité – Characteristics of the people seeking advice in the
years 2016 and 2017

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Malina Helms

aus Bielefeld

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Gender Erklärung	8
Abstrakt: Deutsch	9
Abstract: English	11
1. Einleitung	13
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Mamma- und Ovarialkarzinoms	13
1.2 Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	13
1.3 Die zehn Kerngene	14
1.4 Erkrankungsrisiken für Mutationsträgerinnen der zehn Kerngene	17
1.5 Einschlusskriterien des GC-HBOC für eine genetische Untersuchung	21
1.6 Beratungskonzept der Tumorrisikosprechstunde im FBREK-Zentrum der Charité	23
1.7 Genetische Untersuchung	25
1.7.1 Index-Untersuchung und prädiktive Untersuchung	25
1.7.2 Methoden der genetischen Untersuchung.....	26
1.7.3 Ergebnisse der genetischen Untersuchung.....	27
1.8 Klassifikation und Therapie des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms ...	28
1.8.1 Klassifikation des hereditären Mammakarzinoms	29
1.8.2 Therapie des hereditären Mammakarzinoms	30
1.8.3 Klassifikation des hereditären Ovarialkarzinoms.....	32
1.8.4 Therapie des hereditären Ovarialkarzinoms.....	32
1.9 Intensivierte Früherkennung und prophylaktische Operationen	33
1.9.1 Intensivierte Früherkennung des Mammakarzinoms.....	33
1.9.2 Prophylaktische Operation zur Senkung des Mammakarzinom-Risikos: Mastektomie.....	36
1.9.3 Fehlende Früherkennungsmöglichkeit des Ovarialkarzinoms	37
1.9.4 Prophylaktische Operation zur Senkung des Ovarialkarzinom-Risikos: Salpingoovarektomie	38
1.10 Der Angelina-Jolie-Effekt	39

Abkürzungsverzeichnis

1.11	Zielsetzung und Fragestellung	40
2.	Material und Methodik	42
2.1	Kollektiv der Ratsuchenden	42
2.2	Datenquellen	42
2.3	Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit	43
2.4	Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit	43
2.5	Genetische Untersuchung	43
2.6	Statistische Datenauswertung mit SPSS	44
3.	Ergebnisse	45
3.1	Die Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité	45
3.1.1	Soziodemographische Daten	45
3.1.2	Status bei Vorstellung als Ratsuchende oder als Familienangehörige	46
3.1.3	Erfüllung der Einschlusskriterien	46
3.1.4	Erkrankungsstatus der Ratsuchenden	48
3.1.5	Alter bei Erstdiagnose	48
3.2	Die Ratsuchenden und ihre Familienangehörigen	49
3.2.1	Karzinomerkrankungen in der Familie.....	49
3.2.2	Die jüngste erkrankte Person in der Familie.....	50
3.2.3	Die erste genetisch untersuchte Person in der Familie	52
3.3	Genetische Untersuchung der Ratsuchenden	54
3.3.1	Ergebnisse der Index-Untersuchungen	56
3.3.2	Ergebnisse der prädiktiven Untersuchungen.....	59
3.3.3	Gründe für Nicht-Untersuchung der Ratsuchenden	60
3.4	Mutationsfinderaten der Ratsuchenden in Bezug auf separate Subgruppen	61
3.4.1	Mutationsfinderate in Bezug auf die Karzinomerkrankungen in der Familie	61
3.4.2	Mutationsfinderate in Bezug auf den Erkrankungsstatus	62
3.4.3	Mutationsfinderate in Bezug auf die Mammakarzinom-Subgruppe	64
3.4.4	Mutationsfinderate bei triple-negativem Mammakarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose.....	65
3.4.5	Mutationsfinderate bei Ovarialkarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose	67
4.	Diskussion	68
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	68
4.2	Diskussion der Methodik	68

Abkürzungsverzeichnis

4.2.1	Datenerfassung	69
4.2.2	Kollektiv der Ratsuchenden	70
4.2.3	Beratungskonzept.....	71
4.3	Diskussion der Ergebnisse	72
4.3.1	Soziodemographische Daten	72
4.3.2	Genetische Untersuchung der Ratsuchenden.....	73
4.3.3	Mutationsfinderaten in Bezug auf separate Subgruppen	74
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	81
5.	Literaturverzeichnis.....	83
Anhang.....	95
Eidesstattliche Versicherung.....	100
Tabellarischer Lebenslauf.....	101
Danksagung	101
Bescheinigung Statistik	104

Abkürzungsverzeichnis

ASCO:	American Society of Clinical Oncology
BC:	Breast cancer (Mammakarzinom)
BET:	Brusterhaltende Therapie
<i>BRCA1/2</i> :	Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene 1/2
CAP:	College of American Pathologists
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
EK:	Einschlusskriterien
ER:	Östrogenrezeptor
FA:	Familienangehörige
FBREK:	Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
FIGO:	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G:	Grading
GC-HBOC:	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
GenDG:	Gendiagnostikgesetz
HER2:	Human epidermal growth factor receptor 2
IFNP:	Intensiviertes Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm
KI:	Konfidenzintervall
male BC:	male breast cancer (männliches Mammakarzinom)
MLPA:	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MRT:	Magnetresonanztomographie
NGS:	Next Generation Sequencing
NST:	Invasive carcinoma of no special type
OC:	Ovarian cancer (Ovariakarzinom)
PARP:	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PgR:	Progesteronrezeptor
RS:	Ratsuchende
UICC:	Union Internationale contre le cancer
VUS:	Variante unklarer Signifikanz
WHO:	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beratungsalgorithmus der Tumorrisikosprechstunde in den Jahren 2016 und 2017	24
Abbildung 2: Jüngste erkrankte Person in der Familie	51
Abbildung 3: Erste genetisch untersuchte Person in der Familie	53
Abbildung 4: Flussdiagramm der Ergebnisse der genetischen Untersuchungen	55
Abbildung 5: Verteilung der 286 pathogenen Mutationen der Index-Untersuchung	57
Abbildung 6: Verteilung der 237 VUS der Index-Untersuchungen.....	58
Abbildung 7: Verteilung der 271 pathogenen Mutationen der prädiktiven Untersuchungen.....	60
Abbildung 8: Stammbaum einer Ratsuchenden	95
Abbildung 9: Berechnung des Erkrankungs- und Heterozygotenrisikos mit Cyrillic 3.0 anhand des Stammbaums einer Ratsuchenden.....	96
Abbildung 10: Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Mamma- und/oder Ovarialkarzinom.....	97
Abbildung 11: Anamnesebogen für die Tumorrisikosprechstunde im FBREK-Zentrum der Charité (Version vom Januar 2017).....	98
Abbildung 12: Markierungssystem von Studienpatient*innen im SAP.....	99

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorgeschlagene Klassifizierung für DNA-Sequenzvarianten nach Plon et al. (36).....	28
Tabelle 2: Charakteristika der Ratsuchenden.....	47
Tabelle 3: Erkrankungsstatus und Alter bei Erstdiagnose der Ratsuchenden.....	49
Tabelle 4: Bekanntes familiäres Mammakarzinom und/oder Ovarialkarzinom.....	50
Tabelle 5: Häufigkeit der 286 pathogenen Mutationen der Index-Untersuchung in den zehn Kerngenen.....	56
Tabelle 6: Häufigkeit der 237 VUS der Index-Untersuchungen in den zehn Kerngenen	58
Tabelle 7: Häufigkeit der 271 pathogenen Mutationen der prädiktiven Untersuchungen in den zehn Kerngenen.....	59
Tabelle 8: Mutationsfinderate der Ratsuchenden in Bezug auf die Karzinomerkrankungen in der Familie	62
Tabelle 9: Mutationsfinderate der Ratsuchenden mit Index-Untersuchung bezogen auf den Erkrankungsstatus	63
Tabelle 10: Mutationsfinderate der Ratsuchenden in Bezug auf die Mammakarzinom-Subgruppe	65
Tabelle 11: Mutationsfinderate der Ratsuchenden mit triple-negativem Mammakarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose	66
Tabelle 12: Mutationsfinderate der Ratsuchenden mit Ovarialkarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose.....	67
Tabelle 13: Vergleich der Mutationsfinderate in der vorliegenden Arbeit mit der Mutationsfinderate in der Studie von Kast et al. (30).....	76

Gender Erklärung

Die in dieser Arbeit aus Gründen der besseren Lesbarkeit an einigen Stellen gewählte weibliche Form bezieht sich immer zugleich auf weibliche und männliche Personen, soweit nicht anders erwähnt.

Abstrakt: Deutsch

Einleitung

Seit der Entdeckung der Gene *BRCA1* und *BRCA2* hat sich das Wissen um familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom vervielfacht. Etwa 5-10% aller Mamma- und 15-35% aller Ovarialkarzinome sind auf pathogene Mutationen in verschiedenen Risikogenen zurückzuführen.

Als eines von 22 Zentren in Deutschland bietet das Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité (FBREK-Zentrum der Charité) eine Tumorgenetische Spezialsprechstunde an.

Die umfangreichen Daten des äußerst heterogenen Kollektivs der Ratsuchenden wurden nun erstmals separat ausgewertet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch die Darstellung des Kollektivs erstens den beratenden Ärzt*innen die Vorbereitung auf die Sprechstunde zu erleichtern und zweitens eine noch individualisiertere und personalisiertere Beratung der Ratsuchenden zu ermöglichen.

Methodik

Die Daten von 2531 Ratsuchenden, die sich 2016 und 2017 im FBREK-Zentrum der Charité vorstellten, wurden retrospektiv ausgewertet. Besonderen Wert wurde auf die soziodemographischen Daten und die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen gelegt. Zum Schluss wurden die Mutationsfinderaten verschiedener Subgruppen analysiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS 25.

Ergebnisse

Die 2531 Ratsuchenden und Patientinnen waren fast ausschließlich weiblich (n=2493; 98,5%), im Durchschnitt 42,9 Jahre alt, berufstätig (n=1830; 72,3%) und stellten sich zum ersten Mal im Zentrum vor (n=2198; 86,8%).

2287 (90,4%) der Ratsuchenden erfüllten die Einschlusskriterien. Davon waren 863 (37,7%) selbst an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt. 1367 (59,8%) Ratsuchende wurden genetisch untersucht. Insgesamt wurde bei 545 der 1367 (39,9%) Ratsuchenden eine pathogene Mutation nachgewiesen. Der Großteil der pathogenen

Mutationen befand sich in absteigender Häufigkeit in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* und *ATM*.

Die höchste Mutationsfinderate in Bezug auf die bekannten familiären Karzinomerkrankungen war bei den Ratsuchenden zu verzeichnen, in deren Familie sowohl Mamma- als auch Ovarialkarzinome bekannt war. In Bezug auf die Mammakarzinom-Subgruppe war die höchste Mutationsfinderate bei den Ratsuchenden mit triple-negativem Mammakarzinom zu finden. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mutationsfinderate bei triple-negativem Mammakarzinom und dem Alter bei Erstdiagnose gefunden.

Schlussfolgerung

Zusammengefasst wurde das Kollektiv der Ratsuchenden des FBREK-Zentrums der Charité mit der vorliegenden Arbeit erstmals separat beschrieben. Die Ergebnisse bieten einen umfangreichen Überblick über die Versorgungsstrukturen, wodurch eine noch fokussiertere Vorbereitung individualisiertere Beratung ermöglicht wird.

Die Erkenntnisse liefern einen Beitrag, die hohe Qualität der Beratung im FBREK-Zentrum der Charité beizubehalten.

Abstract: English

Objective

Since the discovery of the Genes *BRCA1* and *BRCA2*, the knowledge about breast and ovarian cancer has multiplied. About 5-10% of all breast cancers and 15-35% of all ovarian cancers are due to pathogenic mutations in different risk genes.

As one of 22 centers in Germany, the Center of Familial Breast and Ovarian Cancer at the Charité (FBREK-Centre at the Charité) offers genetic counseling.

The extensive data of the heterogeneous collective of the people seeking advice were now evaluated for the first time.

The aim of this study was, firstly, to ease the preparation for the counseling for the consulting doctors and secondly to enable a still individualized and personalized counseling for the people seeking advice.

Patients and Methods

The data from 2531 people seeking advice at the FBREK-Centre at the Charité in 2016 and 2017 were retrospectively evaluated. Special emphasis was placed on the sociodemographic data and the results of genetic testing. Finally, the mutation frequencies were analyzed in different subgroups.

IBM SPSS 25 was used for the statistical evaluation.

Results

The 2531 people seeking advice were almost exclusively female (n = 2493; 98.5%), 42.9 years old on average, employed (n=1830; 72.3%), and came to the Center for the first time (n = 2198; 86.8%).

2287 (90.4%) of the people seeking advice met the inclusion criteria. Of these, 863 (37.7%) were themselves diagnosed with breast or ovarian cancer. 1367 (59.8%) people seeking advice were genetically tested. Overall, a pathogenic mutation was detected in 545 of the 1367 (39.9%) people seeking advice. Most of the pathogenic mutations were in decreasing prevalence in the genes *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *ATM*.

The highest mutation frequency regarding the known familial malignant tumors was found among the people seeking advice in whose family both breast and ovarian carcinoma were known. For the breast cancer subgroup, the highest mutation frequency was found

in the people seeking advice with triple-negative breast cancer. A significant correlation was found between the mutation frequency in triple-negative breast cancer and age at first diagnosis.

Conclusions

In summary, the collective of people seeking advice was described separately for the first time with this study. The results provide a comprehensive overview of the care structure, enabling by that an even more focused preparation and more individualized counseling. The findings contribute to maintaining the high quality of the genetic counseling at the FBREK-Centre at the Charité.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Mamma- und Ovarialkarzinoms

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste maligne Erkrankung der Frau mit über 1,6 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr (1). In Deutschland erkranken jährlich etwa 69.000 Frauen neu an einem Mammakarzinom, durchschnittlich mit 64 Jahren. Das Lebenszeiterkrankungsrisiko beträgt 12%, statistisch gesehen erkrankt also etwa jede achte Frau in Deutschland in ihrem Leben an einem Mammakarzinom (2).

Fast 240.000 Frauen erkranken weltweit jährlich an einem Ovarialkarzinom, davon 7.250 Frauen in Deutschland (1, 3). Dies entspricht einem Lebenszeitrisko von 1-2%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren (3).

Die meisten Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen treten sporadisch auf. Jedoch sind etwa 5-10% der Mamma- und 15-35% der Ovarialkarzinome auf pathogene Mutationen in verschiedenen Genen zurückzuführen (4-6).

In diesen Fällen handelt es sich um hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen. Diese sind zu unterscheiden von familiären Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen, bei denen lediglich eine familiäre Häufung, jedoch keine genetische Veränderung nachgewiesen werden kann.

1.2 Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Nach der Entdeckung der Gene *BRCA1* und *BRCA2* wurde 1996 das „Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ (GC-HBOC) gegründet. Das Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité in Berlin (FBREK-Zentrum der Charité) ist eines der drei Gründerzentren dieses Konsortiums. Aktuell besteht das GC-HBOC aus 22 universitären Zentren in Deutschland (7).

Hauptaufgabe dieser Zentren ist die standardisierte und spezialisierte Beratung und Betreuung von Ratsuchenden mit einer familiären Belastung für Mamma- und Ovarialkarzinom, die die Einschlusskriterien des GC-HBOC erfüllen (siehe Kapitel 1.5, Seite 21).

Weitere Aufgabenfelder sind Risikoanalysen, genetische Untersuchungen sowie intensivierete Früherkennungs- und Nachsorgeprogramme und prophylaktische Operationen (8).

1.3 Die zehn Kerngene

Seit Mitte der 90er Jahre sind die Tumorsuppressorgene *BRCA1* und *BRCA2* (BReast CAncer) bekannt (9, 10). Nach wie vor werden beim hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom die meisten pathogenen genetischen Veränderungen in diesen beiden Hochrisikogenen gefunden (5).

Im Folgenden wird die Funktion der Tumorsuppressorgene genauer erläutert und ihre Vererbung dargestellt.

Das *BRCA1*-Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 17 lokalisiert und besteht aus insgesamt 24 Exonen mit 5600 Basenpaaren. Das *BRCA2*-Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 13 lokalisiert und besteht aus 27 Exonen mit 10300 Basenpaaren. (9, 10).

Als Tumorsuppressorgene haben sie die Aufgabe, den Zellzyklus zu kontrollieren und die unkontrollierte Zellteilung zu unterdrücken, also die Entstehung eines Tumors zu verhindern. Dazu gehört die Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA, der sogenannten homologen Rekombination. Bei der homologen Rekombination wird der Doppelstrangbruch durch den Austausch von homologen Abschnitten zwischen zwei DNA-Molekülen (sogenannte Schwesterchromatiden) repariert. Da während der S-Phase, bzw. G2-Phase des Zellzyklus die DNA verdoppelt ist, liegen Schwesterchromatide vor. Der Defekt kann dadurch anhand des komplementären Strangs im Schwesterchromatid behoben werden (11).

Durch eine pathogene Mutation in einem Tumorsuppressorgen ist dieser Mechanismus gestört und erhöht somit das Risiko der Tumorentstehung (11).

Bei den pathogenen Mutationen handelt es sich um autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutationen. Man unterscheidet vererbbare Keimbahnmutationen von erworbenen somatischen Mutationen.

Keimbahnmutationen sind Mutationen, die in allen Körperzellen vorkommen und durch die Keimzellen (Eizellen, Spermien) vererbt werden können. Die Vererbung erfolgt über Autosomen (Nicht-Geschlechtschromosomen). Autosomale Gene besitzen in der Regel

Einleitung

zwei Allele. Als Allele bezeichnet man die verschiedenen Ausprägungsformen eines Gens an einem Genlocus.

Da jedes Elternteil jeweils nur eines seiner zwei Allele an das Kind vererbt, beträgt die Wahrscheinlichkeit 50%, dass das mutierte Allel an das Kind vererbt wird.

Bei Mutationsträgern ist eines dieser beiden Allele mutiert. Das gesunde Allel des Tumorsuppressorgens reicht normalerweise aus, die homologe Rekombination aufrecht zu erhalten und somit die Tumorentstehung zu unterdrücken.

Erst wenn das zweite, bisher intakte Allel zusätzlich mutiert ist, ist die Tumorsuppressor-Funktion ausgeschaltet (Loss of Heterozygosity, LOH). Dieser „second hit“ tritt durch beeinflussbare Risikofaktoren im Laufe des Lebens auf und ist eine Erklärung dafür, warum nicht alle Mutationsträger erkranken (12).

Bei diesem „second hit“ handelt es sich um eine somatische Mutation, die im Gegensatz zu Keimbahnmutationen im Laufe des Lebens erworben wird. Die Mutation ist daher nur in einzelnen Zellen vorhanden. Da Nicht-Mutationsträger zwei intakte Allele tragen, müssen beide Allele im Laufe des Lebens mutieren.

Das Entstehungsrisiko einer somatischen Mutation wird durch Umwelteinflüsse, Lebensstil, Alter und andere Faktoren beeinflusst. Somatische Mutationen können nicht vererbt werden.

Neben *BRCA1* und *BRCA2* gibt es jedoch noch weitere bekannte Risikogene für hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinome, die auf pathogene Mutationen untersucht werden können. Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC; siehe Kapitel 1.2, Seite 13) hat ein Genpanel, das TruRisk®-Panel, etabliert, das alle für hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinome ursächlichen bekannten Risikogene beinhaltet. Das TruRisk®-Genpanel wird laufend überarbeitet und dem aktuellen Kenntnisstand angepasst (13).

In den Jahren 2016 und 2017, auf die sich die vorliegende Arbeit bezieht, zählten zu dem TruRisk®-Genpanel die sogenannten „zehn Kerngene“ *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *NBN* und *TP53*, sowie noch weitere Gene für Forschungszwecke. Insgesamt sind im Panel 24 Gene enthalten (13).

Pathogene Mutationen in diesen Genen führen ebenfalls zu einer Störung der homologen Rekombination. Dies wird teilweise als „*BRCAness*“ bezeichnet, eine Mutation in einigen

Einleitung

dieser Gene kann phänotypisch eine *BRCA*-Mutation imitieren. *BRCA*ness kann demnach als Defekt bei der Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch homologe Rekombination definiert werden, bei der keine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation vorliegt (14).

In einer Studie mit über 35.000 Mammakarzinom-Patientinnen wurde bei 9,3% eine pathogene Mutation gefunden. In fast der Hälfte der Fälle war die pathogene Mutation in den Genen *BRCA1* (24,0%) oder *BRCA2* (24,4%) zu finden. Die andere Hälfte war in den Genen *CHEK2* (11,7%), *ATM* (9,7%), *PALB2* (9,3%), *TP53* (1,8%), *NBN* (1,7%), *RAD51C* (1,6%), *CDH1* (0,7%), *RAD51D* (0,6%) sowie noch weiteren Genen zu finden (15).

In einer Studie mit Ovarialkarzinom-Patientinnen wurde bei 22,6% eine pathogene Keimbahnmutation festgestellt. Drei Viertel waren in den Genen *BRCA1* (54%) sowie *BRCA2* (21%). Die anderen pathogenen Mutationen waren in den Genen *RAD51D* (5%), *RAD51C* (3%), *CHEK2* (4%), *PALB2* (2%), *NBN* (1%) sowie noch weiteren Genen zu finden (16).

Die zehn Kerngene sind jedoch nur für etwa die Hälfte der hereditären Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen verantwortlich. Es ist davon auszugehen, dass es noch weitere Risikogene gibt, die bisher noch nicht bekannt sind und daher auch nicht genetisch untersucht werden können (17). Ein Grund dafür ist unter anderem, dass bei der Durchführung der genetischen Untersuchung Mutationen in nicht-kodierenden Bereichen der DNA momentan nicht erfasst werden (18).

Wird bei einer familiär belasteten Patientin keine pathogene Mutation nachgewiesen, ist keine prädiktive Untersuchung der Familienangehörigen möglich. In diesem Fall handelt es sich um eine nicht-informative genetische Untersuchung. Das statistische Heterozygotie- und Erkrankungsrisiko der Familienangehörigen kann in diesen Fällen mithilfe eines Stammbaumanalyseprogramms berechnet werden (siehe Kapitel 1.7.1, Seite 25) (19).

In den Jahren 2016 und 2017, auf die sich die vorliegende Arbeit konzentriert, wurde dafür noch das Programm Cyrillic verwendet. Da dieses jedoch mittlerweile technisch als auch inhaltlich veraltet ist, wird seit dem 01. April 2019 das Programm BOADICEA verwendet. BOADICEA wurde in verschiedenen Populationen validiert, ist

wissenschaftlich auf dem neusten Stand und ermöglicht eine genauere Risikoberechnung (20, 21).

1.4 Erkrankungsrisiken für Mutationsträgerinnen der zehn Kerngene

Die Erkrankungsrisiken können in drei Gruppen eingeteilt werden: das Risiko in der allgemeinen Bevölkerung, moderates Risiko und hohes Risiko.

Das Lebenszeitrisko einer Frau in der allgemeinen Bevölkerung, an einem Mammakarzinom zu erkranken, beträgt, wie in Kapitel 1.1 erwähnt, etwa 12% (2). Als ein moderates Risiko wird ein Lebenszeitrisko von 17-30% definiert. Bei Frauen mit einem hohen Risiko beträgt das Lebenszeitrisko 30% oder höher (22, 23).

Demnach können pathogene Mutationen in den zehn Kerngenen zu moderaten und hohen Erkrankungsrisiken führen (22).

Zu den Hochrisikogenen zählen die Gene *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* und *PALB2* (22, 23).

Im Folgenden werden die Lebenszeitriskiken für die Erkrankung an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom für Mutationsträgerinnen hinsichtlich der einzelnen Gene detailliert dargestellt. Falls vorhanden, werden assoziierte Tumore und Syndrome erwähnt.

BRCA1

BRCA1 gehört zu den Hochrisikogenen. Bei Mutationsträgerinnen beträgt das Lebenszeitrisko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, 43-70%. Zudem erkranken *BRCA1*-Mutationsträgerinnen meist etwa 20 Jahre früher als die Allgemeinbevölkerung an einem Mammakarzinom. Bis zu einem Alter von 30 bis 40 Jahren steigt die Inzidenz rasch an und bleibt dann relativ konstant. Die höchste Mammakarzinom-Inzidenz ist in der Altersgruppe der 41- bis 50-Jährigen zu finden (24).

Das Risiko, innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose ebenfalls an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, wird mit etwa 24% angegeben (23, 24).

Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms steigt bis zu einem Alter von 70 Jahren stetig an, das Lebenszeitrisko beträgt 17-45% (23, 24).

Des Weiteren ist das Risiko für ein Pankreaskarzinom, ein Kolonkarzinom, ein Magenkarzinom und ein Prostatakarzinom erhöht. Eine *BRCA1*-Mutation kann mit einer Fanconi-Anämie assoziiert sein (23).

Einleitung

Eine *BRCA1*-Mutation bei Männern führt ebenfalls zu einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko. Das Lebenszeitrisiko, ein Mammakarzinom zu erleiden, beträgt bei männlichen Mutationsträgern 1-2% im Vergleich zu 0,1% in der Allgemeinbevölkerung (2, 23).

BRCA2

BRCA2 gehört ebenfalls zu den Hochrisikogenen. Das Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom beträgt 50-70%. Bis zu einem Alter von 40 bis 50 Jahren steigt die Inzidenz rasch an und erreicht dann ein Plateau. Die höchste Inzidenz liegt bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen im Alter von 51 bis 60 Jahren, also etwas später als bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen (24). Das Risiko, innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose ebenfalls an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, wird mit 6,6% - 13,2% angegeben (23, 24).

Wie auch bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen steigt die Inzidenz des Ovarialkarzinoms bis zu einem Alter von 70 Jahren an, das Lebenszeitrisiko beträgt 11-17% (23, 24).

Das Risiko für ein Pankreaskarzinom, ein Kolonkarzinom, ein Magenkarzinom und ein Prostatakarzinom ist erhöht und es besteht ebenfalls eine Assoziation zur Fanconi-Anämie (23).

Bei Männern mit einer *BRCA2*-Mutation ist das Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom mit ca. 8% deutlich erhöht (23).

CHEK2

Das Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom bei *CHEK2*-Mutationsträgerinnen beträgt etwa 20% (25). Bei einer Mutation im *CHEK2*-Gen ist das Lebenszeitrisiko jedoch abhängig von der familiären Mammakarzinombelastung. *CHEK2*-Mutationsträgerinnen mit einer familiären Mammakarzinombelastung haben demnach ein höheres Risiko, selbst an einem Mammakarzinom zu erkranken (Odds Ratio 5,0-7,3) als Mutationsträgerinnen ohne familiäre Belastung (Odds Ratio 3,3) (13).

Das Risiko für Ovarialkarzinome scheint nicht signifikant erhöht zu sein. Bei Männern führt eine *CHEK2*-Mutation ebenfalls zu keiner signifikanten Risikoerhöhung für ein Mammakarzinom (23).

Mutationen im *CHEK2*-Gen können jedoch mit einer Reihe weiterer Tumore in Verbindung gebracht werden: Dazu zählen das Prostatakarzinom, das

Einleitung

Pankreaskarzinom, das Magenkarzinom, das Kolorektale Karzinom, das Nierenkarzinom, das papilläre Schilddrüsenkarzinom sowie das Sarkom (13, 23).

ATM

ATM gehört zu der Gruppe mit einem moderaten Risiko für Mammakarzinome. Das Lebenszeitrisko für ein Mammakarzinom beträgt 25-35%. Das altersabhängige Erkrankungsrisiko beträgt bei Mutationsträgerinnen unter 50 Jahren jedoch nur ca. 5-8%. Ob das Lebenszeitrisko für ein Ovarialkarzinom ebenfalls erhöht ist, ist bisher nicht bekannt (23).

Die Datenlage zu einer eventuellen Assoziation zu Pankreas- oder Prostatakarzinomen ist noch unzureichend (13, 23).

Sind beide Allele des *ATM*-Gens mutiert, führt dies zum Louis-Bar-Syndrom (Ataxia teleangiectasia). Der Erbgang erfolgt autosomal-rezessiv (23).

PALB2

PALB2-Mutationsträgerinnen haben ein Lebenszeitrisko von ca. 55%, an einem Mammakarzinom zu erkranken, das Risiko nimmt jedoch mit dem Alter ab (23). Bemerkenswert bei *PALB2*-Mutationsträgerinnen ist der Geburtenkohorteneffekt: Von Generation zu Generation verjüngt sich das Erkrankungsalter für ein Mammakarzinom (13, 26).

Das Lebenszeitrisko für ein Ovarialkarzinom ist mit ca. 5% moderat. Bei männlichen *PALB2*-Mutationsträgern beträgt das Lebenszeitrisko für ein Mammakarzinom 1% (23). Des Weiteren ist das Lebenszeitrisko für ein Pankreaskarzinom mit 1-5% erhöht. Eine Risikoerhöhung für Prostatakarzinome, Kolorektale oder andere Karzinome konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (23).

Sind beide Allele des *PALB2*-Gens mutiert, führt dies wie auch bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen zur Fanconi-Anämie (13, 23).

TP53

Eine Mutation im *TP53*-Gen ist zwar sehr selten, sie geht jedoch mit einem hohen Risiko für zahlreiche Tumorerkrankungen einher. Dazu zählen neben dem Mammakarzinom Sarkome, Hirntumore, Leukämien, Lymphome und Nebennierenrindenkarzinome (13, 23). Liegt eine Mutation vor, entsteht ein Li-Fraumeni-Syndrom.

Einleitung

Beim Li-Fraumeni-Syndrom handelt es sich um eine autosomal-dominante vererbte Mutation im *TP53*-Gen. Das Li-Fraumeni-Syndrom ist mit zahlreichen Tumoren assoziiert, die häufig schon im Kindesalter auftreten. Bis zum 1. Lebensjahr wird bei 4% der Mutationsträgerinnen eine Tumordiagnose gestellt, bis zum 5. Lebensjahr bei 22% und bis zum 18. Lebensjahr bei 41% (23). Bis zum 70. Lebensjahr wird bei >80% der *TP53*- Mutationsträgerinnen eine Tumordiagnose gestellt (23)

Bezüglich des Mammakarzinoms haben *TP53*-Mutationsträgerinnen ein Risiko von 55%. Das Risiko für Ovarialkarzinome ist signifikant erhöht (23).

CDH1

Eine Mutation im *CDH1*-Gen geht mit einem moderaten bis hohen Risiko für Mammakarzinome einher, vor allem besteht ein höheres Risiko für den lobulären Subtyp (13, 23). Bei *CDH1*-Mutationsträgerinnen erkranken etwa 10% bis zum Alter von 50 an Mammakarzinom, bis zu einem Alter von 80 Jahren in etwa 40-50% (13).

Eine *CDH1*-Mutation ist außerdem assoziiert mit dem hereditären diffusen Magenkarzinom: Mutationsträger haben ein Lebenszeitrisiko von 70%, Mutationsträgerinnen von 56% an einem Magenkarzinom zu erkranken (13). Daher wird eine prophylaktische Gastrektomie im Alter von 18 bis 40 empfohlen (13, 23).

Eine Risikoerhöhung für das Ovarialkarzinom ist bisher nicht bekannt (23).

RAD51C

Bei *RAD51C*-Mutationsträgerinnen beträgt das Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom ca. 20%. Das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom beträgt ca. 10 % (23, 27, 28).

Biallelische Mutationen im *RAD51C*-Gen führen ebenso wie *BRCA1*, *BRCA2* und *PALB2* zur Fanconi-Anämie (13, 23).

RAD51D

Genau wie beim *RAD51C*-Gen beträgt das Mammakarzinom-Risiko bei *RAD51D*-Mutationsträgerinnen ca. 20%. Das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom beträgt gleichfalls ca. 10 % (23, 28).

Beim *RAD51D*-Gen ist bislang kein assoziiertes Syndrom bekannt (23).

NBN

In den Jahren 2016 und 2017 gehörte das *NBN*-Gen noch zu den zehn Kerngenen des TruRisk®-Panels. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass *NBN*-Mutationsträgerinnen nur ein sehr leicht erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom haben. Daher gehört das *NBN*-Gen aktuell nicht mehr zu den mit moderat und hohen Krebserkrankungsrisiken assoziierten Kerngenen des TruRisk®-Panels (13, 29).

Zusammenfassend geht eine pathogene Mutation in einem der zehn Kerngene mit einem erhöhten Risiko insbesondere für Mamma- und/oder Ovarialkarzinome einher.

Daher sollte bei einer familiären Belastung mit Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen zur Abklärung des individuellen Erkrankungsrisikos eine genetische Untersuchung angeboten werden.

Bei bereits erkrankten Ratsuchenden ist der Nachweis einer Mutation in bestimmten Fällen entscheidend für die Therapieplanung.

Ob eine familiäre Belastung vorliegt und eine genetische Untersuchung indiziert ist, wird im Beratungsgespräch der Tumorrisikosprechstunde ermittelt. Das Beratungskonzept des FBREK-Zentrums der Charité sowie die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung werden im Folgenden ausführlich dargestellt.

1.5 Einschlusskriterien des GC-HBOC für eine genetische Untersuchung

Treten mehrere Fälle von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen in einer Familie auf, vor allem bei jüngeren Personen, so steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankungen auf eine genetische Mutation zurückzuführen sind (30).

Um einschätzen zu können, wie wahrscheinlich eine Mutation ursächlich für die familiär gehäuften Fälle von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen ist, hat das GC-HBOC Einschlusskriterien definiert. Diese Einschlusskriterien basieren auf der Annahme eines empirischen Heterozygotenrisikos von $\geq 10\%$. Um die Einschlusskriterien einer Ratsuchenden zu überprüfen, wird eine Stammbaumanalyse über mindestens drei Generationen durchgeführt.

Ist mindestens ein Einschlusskriterium erfüllt, liegt das Heterozygotenrisiko bei über 10%. Die Indikation zur genetischen Untersuchung ist damit gegeben (31).

Einleitung

Die Einschlusskriterien werden regelmäßig dem aktuellen Forschungsstand angepasst und lauteten in den Jahren 2016 und 2017, auf die sich die vorliegende Arbeit bezieht, wie folgt (31):

- „mindestens drei an Brustkrebs erkrankte Frauen aus der gleichen Linie einer Familie, unabhängig vom Alter der Erstdiagnose
- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankte Frauen aus der gleichen Linie einer Familie, davon eine mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankte Frauen aus der gleichen Linie einer Familie
- mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau und mindestens eine an Eierstockkrebs erkrankte Frau oder eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
- mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 36. Lebensjahr
- mindestens eine an beidseitigem Brustkrebs erkrankte Frau, deren Ersterkrankung vor dem 51. Lebensjahr diagnostiziert wurde
- mindestens ein an Brustkrebs erkrankter Mann und zusätzlich eine an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankte Frau
- mindestens eine an einem triple-neg. Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 50. Lebensjahr*
- mindestens eine an Eierstockkrebs erkrankte Frau vor dem 80. Lebensjahr*

*diese Einschlusskriterien wurden im Konsortium evaluiert. Eine genetische Untersuchung ist bei diesen Einschlusskriterien im Rahmen von Spezialverträgen mit den Konsortialzentren möglich.“

(Quelle: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/gentest-einschlusskriterien/>)

Des Weiteren hat die Deutsche Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Senologie und das GC-HBOC eine Checkliste zur Risikoerfassung erstellt. In dieser Checkliste sind die oben genannten Einschlusskriterien enthalten. Ab einem Punktwert von drei Punkten sollte eine Risikoberatung in einem der FBREK-Zentren erfolgen (32). Eine Abbildung der Checkliste ist im Anhang unter Abbildung 10 (Seite 97) zu finden.

1.6 Beratungskonzept der Tumorrisikosprechstunde im FBREK-Zentrum der Charité

Als eines von 22 Zentren in Deutschland bietet das FBREK-Zentrum der Charité eine Tumorrisikosprechstunde an.

Abbildung 1 (Seite 24) veranschaulicht den in diesem Kapitel beschriebenen Beratungsalgorithmus aus den Jahren 2016 und 2017.

Initiale Anlaufstelle für die Ratsuchenden ist zunächst die Telefonhotline des Zentrums. In diesem Telefonat wird eine Checkliste zu familiärer Häufung von Krebserkrankungen abgefragt, die einen Rückschluss auf die Erfüllung der Einschlusskriterien des GC-HBOC zulassen. Erfragt wird unter anderem, welche Verwandten an welcher bösartigen Tumorerkrankung erkrankt sind/waren, in welchem Alter sie die Erstdiagnose erhielten und ob eventuell schon eine genetische Untersuchung durchgeführt wurde. Anhand dieser Informationen erfolgt eine erste Beurteilung, ob die Ratsuchende die Einschlusskriterien erfüllt. Anschließend wird der Ratsuchenden ein Termin für ein Beratungsgespräch in der Tumorrisikosprechstunde angeboten.

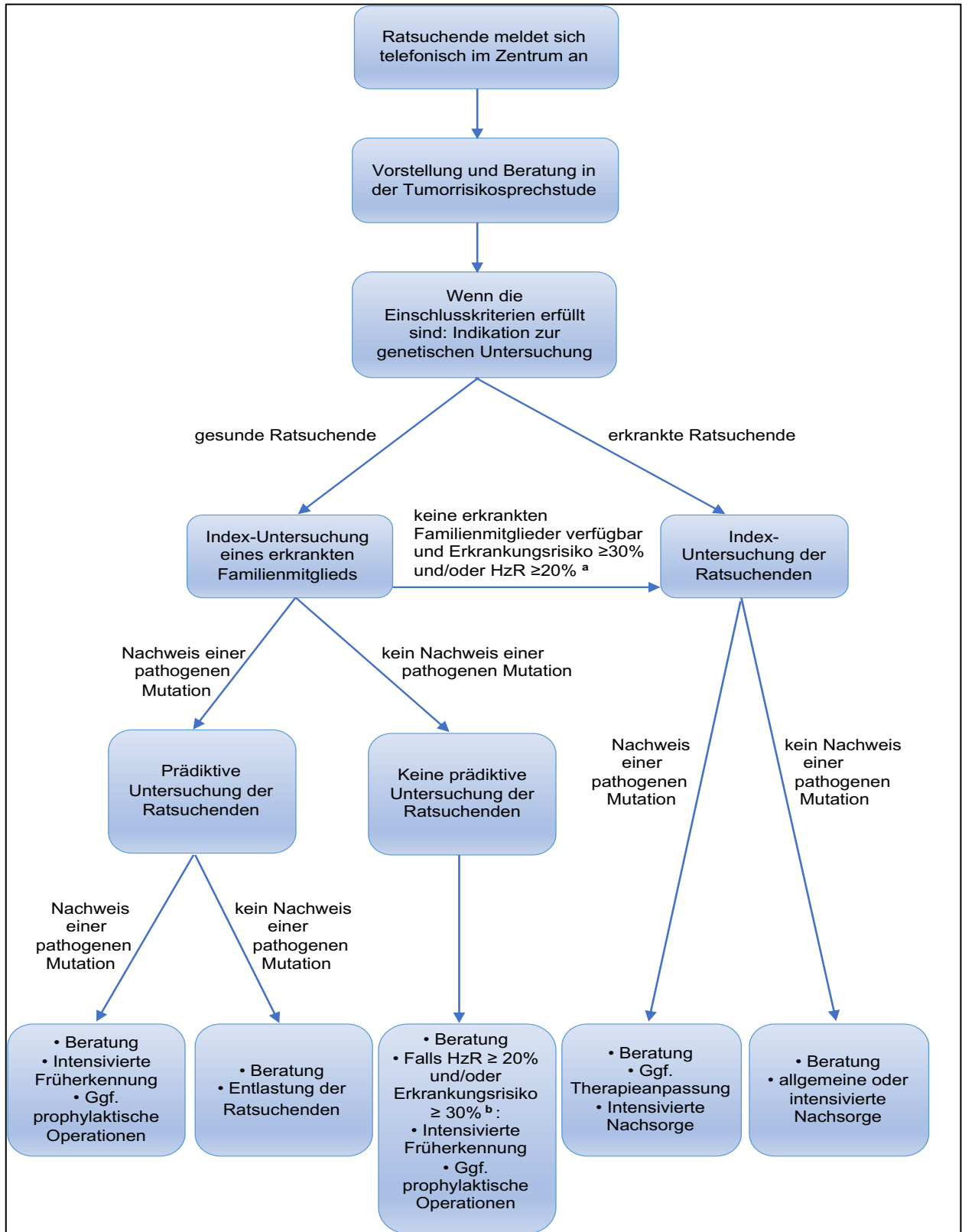
Im ersten interdisziplinären Beratungsgespräch wird ein Stammbaum über drei Generationen erstellt und die Einschlusskriterien werden erneut überprüft.

Mithilfe eines Stammbaumanalyseprogramms wird das persönliche Risiko der Ratsuchenden, an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom zu erkranken, errechnet. Des Weiteren wird das Heterozygotenrisiko berechnet, also die Wahrscheinlichkeit, mit der die Ratsuchende Mutationsträgerin ist.

In den Jahren 2016 und 2017, auf die sich die vorliegende Arbeit bezieht, wurde dafür das Stammbaumanalyseprogramms Cyrillic genutzt. Seit dem 01. April 2019 wird zur Risikoberechnung BOADICEA statt Cyrillic verwendet. Die Gründe dafür sind, dass Cyrillic sowohl technisch als auch inhaltlich veraltet ist, wohingegen BOADICEA wissenschaftlich auf dem aktuellsten Stand ist, eine genauere Risikoberechnung ermöglicht sowie in verschiedenen Populationen validiert wurde (20, 21).

Weiterhin werden der Ratsuchenden die wichtigsten Aspekte in Bezug auf die zehn Kerngene und deren Vererbung, die Möglichkeit einer genetischen Untersuchung, Erkrankungsrisiken sowie mögliche Früherkennungs- und Prophylaxemaßnahmen erklärt (4, 17).

Einleitung



a laut Cyrillic. Bedingung seit Umstellung auf BOADICEA: Heterozygotenrisiko der Ratsuchenden $\geq 10\%$

b laut Cyrillic. Seit Umstellung auf BOADICEA: intensivierte Früherkennung vom 30. bis zum 50. Lebensjahr, wenn Lebenszeitrisko $\geq 22\%$ oder 10-Jahresrisiko $\geq 5\%$

Abbildung 1: Beratungsalgorithmus der Tumorrisikosprechstunde in den Jahren 2016 und 2017

1.7 Genetische Untersuchung

1.7.1 Index-Untersuchung und prädiktive Untersuchung

Die folgenden Erläuterungen sind in Abbildung 1 (Seite 24) veranschaulicht.

Die erste genetische Untersuchung sollte bei dem jüngsten, am schwerwiegendsten erkrankten Familienmitglied erfolgen, der sogenannten Indexperson. Ist die Ratsuchende selbst an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt, so kann die erste genetische Untersuchung auch bei ihr durchgeführt werden.

Wird bei der Indexperson eine pathogene Mutation gefunden, können sich die Ratsuchende und weitere verwandte Familienmitglieder prädiktiv auf die nachgewiesene Mutation genetisch untersuchen lassen (Klassifikation der Ergebnisse der genetischen Untersuchung siehe nachfolgendes Kapitel 1.7.3, Seite 27).

Hat die Ratsuchende die Mutation nicht geerbt, entspricht ihr Erkrankungsrisiko dem der Allgemeinbevölkerung.

Wird die Mutation jedoch auch bei der Ratsuchenden nachgewiesen, wird sie in das intensivierete Früherkennungsprogramm aufgenommen und je nach Mutation über mögliche prophylaktische Operationen zur Risikoreduktion aufgeklärt.

Wird bei der Indexperson keine Mutation gefunden, spricht man von einer nicht-informativen genetischen Untersuchung, da möglicherweise eine Mutation in einem anderen, noch nicht bekannten Gen liegen könnte. Eine prädiktive Untersuchung von Ratsuchenden wird in diesen Fällen nicht empfohlen (19).

In diesen Fällen wurde das individuelle Risiko der Ratsuchenden anhand der Familienanamnese mithilfe des Stammbaumanalyseprogramms Cyrillic berechnet. Bei einem Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$ und/oder einem Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ für eine noch unbekannte Mutation wurde die Ratsuchende ebenfalls in das intensivierete Früherkennungsprogramm aufgenommen (19, 33).

Seit der Umstellung auf BOADICEA wird in diesen Fällen der Ratsuchenden eine intensivierete Früherkennung vom 30. bis zum 50. Lebensjahr angeboten, wenn ihr Lebenszeitrisiko $\geq 22\%$ oder ihr 10-Jahresrisiko $\geq 5\%$ beträgt (20, 21).

Einleitung

Falls bereits alle erkrankten Familienmitglieder verstorben sind, kein Kontakt besteht oder die Indexperson keine genetische Untersuchung wünscht, kann auch bei einer gesunden Ratsuchenden eine genetische Untersuchung durchgeführt werden. Die Bedingung dafür war, dass laut Cyrillic ihr Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$ und/oder das Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ war.

Seit der Umstellung der Risikoberechnung auf BOADICEA wird in diesen Fällen eine genetische Untersuchung durchgeführt, wenn das Heterozygotenrisiko der Ratsuchenden bei $\geq 10\%$ liegt (21).

1.7.2 Methoden der genetischen Untersuchung

Die genetische Untersuchung auf Veränderungen im TruRisk®-Panel erfolgt nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung zur genetischen Untersuchung gemäß des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) (34).

Für die genetische Untersuchung wird eine Blutprobe (10ml EDTA-Blut) benötigt, aus der die DNA isoliert wird. Anschließend wird die DNA in der Regel mittels Next Generation Sequencing (NGS) auf Mutationen in den Genen des TruRisk®-Genpanels untersucht (13).

Die Sensitivität des NGS beträgt selbst für kleinste Veränderungen (Leserasterverschiebung-, Nonsense-, Spleiß- und Missense-Alterationen) bei Genen des TruRisk®-Genpanels $>99\%$.

Mutationen in nicht-kodierende Bereichen der DNA (z.B. Introns, Promoter) und größere strukturelle Anomalien der DNA (z.B. Kopienzahlvarianten bzw. copy number variations) können durch NGS jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Daher wird zusätzlich eine Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) durchgeführt. Dadurch können Kopienzahlvarianten (Deletionen/Duplikationen) detektiert werden (35).

Die Kombination von NGS und MLPA ermöglicht so eine beinahe vollständige genetische Untersuchung.

1.7.3 Ergebnisse der genetischen Untersuchung

Es gibt drei mögliche Ergebnisse der genetischen Untersuchung einer Indexpatientin: Erstens, es wird eine pathogene Mutation nachgewiesen.

Zweitens, es wird *keine* pathogene Mutation nachgewiesen. In diesem Fall handelt es sich um eine nicht-informative genetischen Untersuchung, da eine Mutation in einem anderen, noch nicht bekannten Gen, nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird die Ratsuchende gemäß ihres individuellen Erkrankungsrisikos beraten und betreut.

Drittens, es wird eine genetische Veränderung nachgewiesen, die erst selten beschrieben wurde und deren klinische Relevanz daher nicht sicher einzuordnen ist. Diese DNA-Sequenzvarianten werden mit Datenbanken abgeglichen und nach der IARC-Klassifikation klassifiziert. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die vorgeschlagene Klassifizierung dieser Varianten nach Plon et al (36). Demnach lassen sie sich in fünf Klassen unterteilen, wobei Klasse I „nicht pathogen“, Klasse II „wahrscheinlich nicht pathogen“, Klasse IV „wahrscheinlich pathogen“ und Klasse V „sicher pathogen“ entspricht. Die klinische Relevanz der Klasse III ist nach wie vor nicht geklärt, daher spricht man in diesem Fall von einer „Variante unklarer Signifikanz“ (VUS) (36, 37). Eine VUS wird bei etwa 15% der Index-Untersuchungen gefunden (38).

Aufgrund ihrer Pathogenitäts-Wahrscheinlichkeit sind nur die Klassen IV und V klinisch relevant. Nur bei diesen beiden Klassen wird eine prädiktive Untersuchung von Familienangehörigen empfohlen (36, 37).

2008 etablierte das GC-HBOC ein Expertenteam (VUS Task Force), das die Klassifikation der Sequenzvarianten fortlaufend überprüft und gegebenenfalls neu einstuft. Die Bewertung und Klassifikation der Sequenzvarianten werden in einer zentralen Datenbank gespeichert und stellen so eine einheitliche Bewertung sicher (39). Sobald sich die Einschätzung der Pathogenitäts-Wahrscheinlichkeit ändert, wird die Trägerin umgehend mithilfe des Task Force Recall-Systems vom GC-HBOC darüber informiert (13, 39).

Tabelle 1: Vorgeschlagene Klassifizierung für DNA-Sequenzvarianten nach Plon et al. (36)

IARC-Klasse	Pathogenitäts-Wahrscheinlichkeit	Beschreibung	Prädiktive Untersuchung von Familienangehörigen	Empfehlung für Früherkennung/Prävention
V	>0,99	sicher pathogen	empfohlen	entsprechend pathogener Mutation
IV	0,95-0,99	wahrscheinlich pathogen	empfohlen	entsprechend pathogener Mutation
III	0,05-0,949	ungewiss	nicht empfohlen	Familienanamnese und andere Risikofaktoren mit einbeziehen
II	0,001-0,049	wahrscheinlich nicht pathogen	nicht empfohlen	keine weiteren Maßnahmen
I	<0,001	nicht pathogen	nicht empfohlen	keine weiteren Maßnahmen

1.8 Klassifikation und Therapie des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms

Im Folgenden wird auf die histopathologischen und therapeutischen Besonderheiten des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom im Gegensatz zum sporadischen Mamma- und Ovarialkarzinom eingegangen.

Da die vollständige Erläuterung der Klassifikation und Therapie des Mamma- und Ovarialkarzinoms den Rahmen der vorliegenden Arbeit übersteigen würde, werden lediglich die Besonderheiten fokussiert dargestellt.

1.8.1 Klassifikation des hereditären Mammakarzinoms

Die Klassifikation des Mammakarzinoms dient zur Einteilung, auf deren Grundlage Therapieentscheidungen getroffen und Prognosefaktoren ausgesprochen werden.

In 90-95% der Fälle handelt es sich um ein sporadisches Mammakarzinom, in 5-10% ist das Mammakarzinom auf pathogene Mutationen zurückzuführen (4, 5).

BRCA1-assoziierte Mammakarzinome haben im Gegensatz zum sporadischen Mammakarzinom häufig bestimmte histopathologische und immunhistochemische Eigenschaften (40).

Das *BRCA2*-assoziierte Mammakarzinom weist hingegen ähnliche Eigenschaften wie das sporadische Mammakarzinom auf (40, 41).

Im Folgenden Abschnitt werden lediglich die Besonderheiten des hereditären im Gegensatz zum sporadischen Mammakarzinom fokussiert dargestellt.

Histologie: Die Klassifikation der Tumore der Mamma erfolgt anhand der WHO-Klassifikation (40).

In den meisten Fällen handelt es sich beim sporadischen Mammakarzinom um ein invasives Karzinom ohne speziellen Typ (Invasive carcinoma of no special type, NST). Karzinome mit medullären Eigenschaften treten hingegen häufiger bei *BRCA1*-assoziierten Mammakarzinomen als bei sporadischen Mammakarzinomen auf (40, 42).

Grading: Das *BRCA1*-assoziierte Mammakarzinom weist häufig eine G3-Morphologie auf (40). Dies entspricht einem Tumor mit sehr großen, pleomorphen Zellkernen, einer geringen Tubulusausbildung und einer hohen Anzahl an Mitosen (43).

Hormonrezeptor- und HER2-Status: Das Mammakarzinom wird über die Immunhistochemie auf den Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus getestet. Die Einteilung erfolgt anhand der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College of American Pathologists (CAP) (44).

Des Weiteren wird auf den HER2-Status getestet. HER2 (human epidermal growth receptor 2) ist als Tyrosinkinase-Rezeptor am Zellwachstum und an der Zellteilung beteiligt.

Mammakarzinome, die Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-negativ sind, werden als triple-negative Mammakarzinome (TNBC) bezeichnet. Dies trifft auf etwa 12-24% aller Mammakarzinome zu (45).

Im starken Gegensatz dazu sind ungefähr 70% aller *BRCA1*-assoziierten Mammakarzinome triple-negativ (40, 45, 46).

Das *BRCA2*-assoziierte Mammakarzinom ist ähnlich häufig wie das sporadische Mammakarzinom triple-negativ (16-23%), jedoch ist es häufiger Östrogen- und Progesteronrezeptor-positiv sowie HER2-negativ (45, 46).

Ki-67-Proliferationsindex: Ki-67 ist ein Protein, das im Zellkern sich teilender Zellen exprimiert wird. Ein hoher Proliferationsindex ist mit einem schnellen Tumorwachstum und einer ungünstigen Prognose assoziiert (47).

Das *BRCA1*-assoziierte Mammakarzinom weist häufig einen Ki-67-Proliferationsindex über 30% und damit eine ungünstige Prognose auf (40, 47).

Zusammengefasst weist das *BRCA1*-assoziierte Mammakarzinom im Vergleich zum sporadischen Mammakarzinom häufiger medulläre Eigenschaften auf, entspricht häufiger einem G3-Grading und ist häufiger triple-negativ (40, 42, 43, 47).

Daher sollte der Pathologe beim Feststellen dieser drei Eigenschaften auf die mögliche genetische Disposition hinweisen (40).

1.8.2 Therapie des hereditären Mammakarzinoms

Die Therapie des Mammakarzinoms richtet sich nach der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Zur Option stehen die chirurgische Operation, die medikamentöse Therapie und die Bestrahlung. Seit April 2019 steht außerdem der PARP-Inhibitor Olaparib zur Verfügung (48).

Die Therapie des hereditären Mammakarzinoms richtet sich nach der Leitlinie für die Therapie des sporadischen Mammakarzinoms (40). Es gibt jedoch vereinzelte therapeutische Besonderheiten, die im nachfolgenden Abschnitt fokussiert erläutert werden.

Operative Therapie: Bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms stehen die Brusterhaltende Therapie (BET) und Mastektomie (Entfernung des kompletten

Brustdrüsengewebes) zur Wahl. Bei der Therapie des Mammakarzinoms in Stadium 1 und 2 sind die Mastektomie und die BET mit anschließender Radiotherapie prognostisch in Bezug auf das Überleben gleichwertig (49-51).

Für das *BRCA1/2*-assoziierte Mammakarzinom gilt die gleiche operative Leitlinie wie bei dem sporadischen Mammakarzinom (40).

Der Nutzen der prophylaktischen Entfernung der kontralateralen Mamma ist derzeit nur für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen belegt (52).

Chemotherapie: Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind HER2-positive oder triple-negative Mammakarzinome, sowie Mammakarzinome mit einem hohen Rezidivrisiko. Es stehen verschiedene Chemotherapie-Schemata zur Verfügung. Die Chemotherapie sollte jedoch immer, solange keine Kontraindikation besteht, ein Anhrazyklin und ein Taxan enthalten (40).

In einigen Studien gibt es Hinweise darauf, dass Tumore mit einer *BRCA1/2*-Mutation vermindert auf eine Chemotherapie mit Taxanen und erhöht auf eine Chemotherapie mit Platinderivaten ansprechen (19, 40, 53).

Strahlentherapie: Eine Strahlentherapie wird nach jeder BET durchgeführt und ist die effektivste Methode, um das Risiko eines Lokalrezidivs zu senken (50).

Nach einer Mastektomie wird erst ab dem Stadium T4, bzw. T3 bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren, bei allen Resektionen mit Residualtumor ohne Möglichkeit der Nachresektion, sowie bei Vorliegen von regionärer Lymphknotenmetastasen zu einer Bestrahlung geraten (40, 54).

Besondere Aufmerksamkeit ist geboten bei Patientinnen mit einer *ATM*- oder *TP53*-Mutation, da diese Patientinnen eine erhöhte Radiosensitivität gegenüber ionisierender Strahlung haben. Dadurch wird das Risiko für ein Zweitkarzinom erhöht. Die Indikation zur Strahlentherapie sollte daher in Hinblick auf Nutzen und Risiko gut abgewogen werden (13).

Therapie mit PARP-Inhibitoren: PARP-Inhibitoren blockieren die Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARP), die für die Reparatur der DNA zuständig sind. In der EU sind die drei PARP-Inhibitoren Olaparib, Niraparib und Rucaparib zugelassen (6, 55).

Bis vor kurzem galt die Zulassung der PARP-Inhibitoren nur für die Therapie des Ovarialkarzinoms. Seit April 2019 ist der PARP-Inhibitor Olaparib jedoch auch für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HER2-negativen Mammakarzinoms zugelassen. Voraussetzung dafür ist der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation (48).

Grundlage dieser Änderung ist die OlympiAD-Studie. Beim Vergleich einer Monotherapie mit entweder einer Chemotherapie oder mit Olaparib wurde zwar kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt, jedoch beim progressionsfreien Überleben (56).

1.8.3 Klassifikation des hereditären Ovarialkarzinoms

Etwa 15-35% der Ovarialkarzinome sind auf pathogene Mutationen zurückzuführen, meist in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* (6). Daher sollten laut der aktuellen S3-Leitlinie alle Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom über die Möglichkeit einer genetischen Disposition aufgeklärt werden (6).

Anhand der WHO-Klassifikation werden die Ovarialkarzinome in verschiedene histologische Typen unterteilt. Das hereditäre Ovarialkarzinom unterscheidet sich nicht wesentlich vom sporadischen Ovarialkarzinom (6).

1.8.4 Therapie des hereditären Ovarialkarzinoms

Die Therapie des Ovarialkarzinoms richtet sich nach der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Sie besteht in der Regel aus einer Operation mit anschließender Chemotherapie. Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die Therapie mit PARP-Inhibitoren dar (6).

Therapie mit PARP-Inhibitoren: PARP-Inhibitoren sind indiziert zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie.

Dafür zugelassen sind Olaparib, Niraparib und seit März 2019 Rucaparib (6, 55).

Eine Bedingung für eine Behandlung mit PARP-Inhibitoren war bisher der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation. In einer Studie zum PARP-Inhibitor Niraparib wurde jedoch auch bei Nicht-*BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ein signifikant längeres progressionsfreies

Überleben nachgewiesen, sodass Niraparib auch bei Nicht-*BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen eingesetzt werden kann (6, 57) .

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen durch eine Therapie mit Olaparib nach Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel ein 70% geringeres Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod aufwiesen als Patientinnen in der Placebo-Gruppe (6).

Eine Erhaltungstherapie mit Olaparib sollte daher allen *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen angeboten werden (6).

Eine weitere Indikation für PARP-Inhibitoren sind Patientinnen mit einem platin-sensitiven Rezidiv eines *BRCA1/2*-positiven, high-grade Ovarialkarzinoms mit mindestens zwei platinhaltigen Vortherapien, die nicht für eine weitere platinhaltige Rezidivtherapie in Frage kommen (6). Aktuell ist nur Rucaparib dafür zugelassen (55).

1.9 Intensivierte Früherkennung und prophylaktische Operationen

Der Nachweis einer pathogenen Mutation in einem Gen des TruRisk®-Panels hat aufgrund des stark erhöhten Lebenszeitrisikos, an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu erkranken und des durchschnittlich jüngeren Erkrankungsalters weitreichende Konsequenzen: Mutationsträgerinnen wird empfohlen, an einem im Konsortium entwickelten und evaluierten intensivierten Früherkennungsprogramm teilzunehmen. Da aber auch bestmögliche Screeninguntersuchungen eine Erkrankung nicht verhindern können, muss in bestimmten Fällen die Möglichkeit von prophylaktischen Operationen ausführlich mit den Ratsuchenden diskutiert werden.

Doch auch Ratsuchende ohne Mutationsnachweis, aber mit einem sich aus der eigenen oder der Familienanamnese ergebenden erhöhten Erkrankungsrisiko werden in das intensivierte Früherkennungsprogramm aufgenommen (40).

In Abhängigkeit vom individuellen Erkrankungsrisiko, dem betroffenen Gen und dem Alter wird die Ratsuchende individuell beraten und betreut.

1.9.1 Intensivierte Früherkennung des Mammakarzinoms

Seit 2005 bietet das GC-HBOC ein strukturiertes und intensiviertes Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) an. Das Programm umfasst die klinische Untersuchung, die Mamma-Sonografie, das Mamma-MRT und die Mammographie.

Einleitung

Bick et al. werteten nach 10 Jahren Laufzeit die Daten des IFNPs des GC-HBOC aus (33). Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Ergebnisse dieser Studie.

Im Folgenden wird zunächst das IFNP, das unter anderem in den Jahren 2016 und 2017 zur Anwendung kam, dargestellt. Im Anschluss wird auf die aktuellen Teilnahmebedingungen am Programm eingegangen.

Das IFNP wurde weiblichen *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen angeboten sowie Nicht-*BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit einem Heterozygotenrisiko über 20% und/oder einem Erkrankungsrisiko über 30 % berechnet nach Cyrillic (33).

Zu Beginn wurde allen Frauen im Alter von 25-55 Jahre das gleiche IFNP angeboten. Das Programm beinhaltete die halbjährliche klinische Untersuchung und Mamma-Sonographie sowie eine jährliches Mamma-MRT (33).

Ob eine Mammographie ebenfalls durchgeführt werden sollte, wurde individuell unter Berücksichtigung des Alters, Risikoprofils sowie des Befundes des Mamma-MRTs entschieden. Anfangs wurde bei fast allen Frauen ab 30 Jahren jährlich eine Mammographie durchgeführt. Es zeigte sich jedoch, dass die Mammographie nur einen kleinen Beitrag zur Früherkennung des Mammakarzinoms beiträgt, wenn ebenfalls eine Mamma-MRT durchgeführt werden kann. Daher wird die Mammographie nur alle ein bis zwei Jahre Frauen ab 40 angeboten, falls dies für die komplette Erfassung des Drüsengewebes sinnvoll erscheint ist und keine Kontraindikation besteht (33, 58).

Bei der Durchführung der Mamma-MRT ist darauf zu achten, dass diese bei prämenopausalen Frauen zwischen dem 7. und 14. Zyklustag durchgeführt wird, da hormonell bedingt in der zweiten Zyklusphase die Kontrastmittelaufnahme stärker und die Beurteilung des Drüsengewebes dadurch eingeschränkt ist (59).

Ab 2013 wurde das IFNP Nicht-*BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen im Alter von 30-50 Jahre, statt wie zuvor 25-55 Jahre angeboten. Bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen verlängerte sich das Einschlussalter von 25-55 auf 25-70 Jahre (33).

Ziel des IFNPs ist es, ein Mammakarzinom in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken. Durch das IFNP konnten 84,5% aller Mammakarzinome im UICC Stadium 0 (Carcinoma in situ) oder I entdeckt werden (33).

Bei erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen wurde das Mammakarzinom etwas häufiger in einem späteren Stadium entdeckt (Stadium IIA oder höher, *BRCA1*: 16,9%,

Einleitung

BRCA2: 12,5%) als bei Nicht-*BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (4,8% Stadium IIA oder höher). Dies ist jedoch damit zu erklären ist, dass *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen häufiger an einem schnell wachsenden und aggressiven Mammakarzinom erkranken als Nicht-Mutationsträgerinnen. Daher könnte vor allem bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen prophylaktische Operationen eine größere Rolle spielen (33).

In der Studie von Bick et al. zeigte sich, dass 89,6% der Mammakarzinome in der jährlichen Untersuchung inklusive Mamma-MRT entdeckt wurden (38,5% bei der ersten Früherkennungsuntersuchung, 51,1% bei späteren Früherkennungsuntersuchungen). Nur 10,4% der Mammakarzinome wurden in dem dazwischenliegenden 12-monatigen Intervall nach einer negativen Mamma-MRT diagnostiziert (33).

30,8% der Mammakarzinome konnten allein durch die Mamma-MRT diagnostiziert werden und konnten nicht in der Mamma-Sonographie oder Mammographie entdeckt werden (33).

82,8% der diagnostizierten Mammakarzinome waren positiv im Mamma-MRT, wohingegen nur 53,3% in der Mammographie, respektive 50,9% in der Mamma-Sonographie positiv waren (33).

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Mamma-MRT maßgeblich zur Früherkennung des Mammakarzinoms beiträgt.

Die Sensitivität des IFNPs, also wie viele der Erkrankten durch die Früherkennung tatsächlich als krank erkannt werden, wird mit knapp 89,6% angegeben.

Die Spezifität, also wie viele der Gesunden als tatsächlich gesund erkannt werden, beträgt 89,1% (33).

Zusammenfassend konnten Bick et al. mit ihrer Studie die Bedeutung der Mamma-MRT in der Früherkennung des Mammakarzinoms darstellen. Der zusätzliche Beitrag der Mamma-Sonographie sowie der Mammographie ist nur gering (33).

Die aktuellen Teilnahmevoraussetzungen für das IFNP lauten wie folgt:

Ratsuchende mit einer Mutation in einem Hochrisikogen wird das IFNP halbjährlich im Alter von 25-70 Jahren angeboten.

Ratsuchenden mit einer Mutation in einem moderaten Risikogen wird es jährlich im Alter von 30-70 Jahren angeboten.

Ratsuchende ohne Nachweis einer pathogenen Mutation, aber mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms vor dem 45. Lebensjahr oder einem 10-Jahresrisiko $\geq 5\%$ (nach BOADICEA v5) wird eine jährliche Untersuchung im Alter von 30-50 Jahren empfohlen.

Zu unterstreichen ist, dass das IFNP zwar eine frühe Entdeckung eines Mammakarzinoms ermöglicht, es jedoch nicht die Erkrankung verhindert. Die prophylaktische Mastektomie ist nach wie vor die effektivste Methode zur Reduktion des Erkrankungsrisikos (60, 61).

1.9.2 Prophylaktische Operation zur Senkung des Mammakarzinom-Risikos: Mastektomie

Die prophylaktische beidseitige subkutane Mastektomie senkt das Lebenszeiterkrankungsrisiko für Mammakarzinome um 90-95% (40, 60, 61).

Der Nutzen der prophylaktischen beidseitigen subkutanen Mastektomie ist aktuell jedoch nur für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen belegt. Die Operations-Indikation bei Frauen ohne Mutationsnachweis oder einer Mutation in einem anderen der zehn Kerngene sollte daher sehr zurückhaltend gestellt werden (40, 52).

Obwohl durch die prophylaktische beidseitige subkutane Mastektomie das Lebenszeiterkrankungsrisiko stark reduziert wird, konnte lange Zeit noch kein eindeutiger Überlebensvorteil gegenüber der intensivierten Früherkennung festgestellt werden. Daher untersuchten Heemskerk-Gerritsen et al. den Zusammenhang zwischen der prophylaktischen beidseitigen subkutanen Mastektomie und der Mammakarzinom-spezifischen Mortalität für *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen (62).

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen die prophylaktische beidseitige subkutane Mastektomie mit einer niedrigeren Mammakarzinom-spezifischen Mortalität verbunden ist als bei der intensivierten Früherkennung: Das Mammakarzinom-spezifische Überleben im Alter von 65 Jahren betrug 99,7% bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen mit prophylaktischer beidseitiger subkutaner Mastektomie im Gegensatz zu 93% bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen mit intensivierter Früherkennung (62).

Bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen ist die prophylaktische beidseitige subkutane Mastektomie nicht signifikant mit einer geringen Mortalität verbunden. Dies ist vermutlich auf die günstigeren Eigenschaften *BRCA2*-assoziiierter Mammakarzinome zurück zu führen (62). Die Ergebnisse legen nahe, dass die intensiviertere Früherkennung in Bezug auf die Mortalität bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen eine Alternative zur prophylaktischen beidseitigen subkutanen Mastektomie darstellt (62). Zu unterstreichen ist dabei der Bezug auf die Mortalität, auf das Erkrankungsrisiko hat die intensiviertere Früherkennung keinen Einfluss. Dies kann nur durch die prophylaktische beidseitige subkutane Mastektomie verringert werden (40, 60, 61).

Zusammenfassend kamen Heemskerk-Gerritsen et al. zu der Schlussfolgerung, dass zur Entscheidung zwischen intensivierter Früherkennung und prophylaktischer beidseitiger subkutanen Mastektomie eine individuelle Beratung auf der Grundlage des *BRCA*-Mutationstyps erfolgen sollte (62).

1.9.3 Fehlende Früherkennungsmöglichkeit des Ovarialkarzinoms

Für das Ovarialkarzinom gibt es nach wie vor keine ideale Früherkennungsmöglichkeit. Studien haben gezeigt, dass auch die regelmäßige transvaginale Sonographie und die Bestimmung des Tumormarkers CA 125 keinen entscheidenden Beitrag zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms leisten können (63-65).

Human Epididymis Protein 4 (HE4) stellt einen neuen Tumormarker zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms dar. HE4 ist ein Glykoprotein und wird von epithelialen Ovarialkarzinomen überexprimiert (66).

Durch die gemeinsame Bestimmung der Tumormarker HE4 und CA125 in Kombination mit dem Menopausen Status kann der ROMA-Score (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) berechnet werden (67).

Mit einer Sensitivität von 88,7% und eine Spezifität von 74,7% gibt der ROMA-Score an, ob eine Patientin mit einer bereits bestehenden Raumforderung des Ovars ein hohes oder niedriges Risiko für das Vorliegen eines epithelialen Ovarialkarzinom hat (67).

Ein ROMA-Score $>7,4\%$ bei prämenopausalen Patientinnen, respektive $>25,3\%$ bei postmenopausalen Patientinnen spricht für ein hohes Risiko (66).

Der negative prädiktive Wert des ROMA-Scores ist mit 93,9% sehr gut. Das bedeutet, dass bei Patientinnen mit niedrigem ROMA-Score ein epitheliales Ovarialkarzinom nahezu ausgeschlossen werden kann. Der positive prädiktive Wert, also die

Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin mit hohem ROMA-Score tatsächlich an epitheliales Ovarialkarzinom erkrankt ist, beträgt hingegen nur 60,1% (67).

Zu beachten ist, dass HE4 auch bei anderen Karzinomen (Pankreas, Lunge, Endometrium) sowie bei Niereninsuffizienz erhöht sein kann (68).

Chudecka-Glaz et al. untersuchten in ihrer Studie unter anderem die Anwendbarkeit des ROMA-Scores bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass HE4 und damit auch der ROMA-Score in der Gruppe der prämenopausalen *BRCA1*-Mutationsträgerinnen signifikant niedriger ist und daher selbst eine geringfügige Erhöhung des ROMA-Scores ernst genommen werden sollte (68, 69).

Zu betonen ist, dass der ROMA-Score nur Anwendung bei Patientinnen mit einer bereits bestehenden Raumforderung des Ovars in der präoperativen Abklärung für das Risiko für ein epitheliales Ovarialkarzinom findet. Er stellt somit keine Früherkennungsmaßnahme bei asymptomatischen Frauen dar (67).

Es gibt nach wie vor keine valide Früherkennungsmaßnahme, um die Diagnose eines Ovarialkarzinoms in einem früheren Stadium zu stellen oder die Mortalität zu senken (68, 70).

Aufgrund der fehlenden Früherkennungsmöglichkeiten sollten Mutationsträgerinnen umfassend über die Möglichkeit der prophylaktischen Salpingoovarektomie aufgeklärt werden (6).

1.9.4 Prophylaktische Operation zur Senkung des Ovarialkarzinom-Risikos:

Salpingoovarektomie

Die prophylaktische beidseitige Salpingoovarektomie ist die effektivste Methode um das Erkrankungsrisiko und die Mortalität eines hereditären Ovarialkarzinoms zu senken (6). Sie umfasst die operative Entfernung der Ovarien und Tubae uterinae. Durch die prophylaktische Operation ist es möglich, das Lebenszeiterkrankungsrisiko um bis zu 97% zu senken (19, 40). Damit liegt das Erkrankungsrisiko für Ovarialkarzinome nach einer prophylaktischen Operation ungefähr im Bereich des Risikos der Allgemeinbevölkerung.

Mehrere Studien haben untersucht, ob die prophylaktische beidseitige Salpingoovarektomie auch zu einer Risikoreduktion der Mammakarzinom-Erkrankungen führt. Diese Frage konnte bisher jedoch nicht abschließend geklärt werden (40). Jedoch konnte festgestellt werden, dass die prophylaktische beidseitige Salpingoovarektomie bei

BRCA1/2-Mutationsträgerinnen mit einem unilateralen Mammakarzinom die Mammakarzinom-spezifische Mortalität reduziert (40).

Ein Nachteil ist, dass es durch die Entfernung der Ovarien häufig zu einem frühzeitigen Einsetzen klimakterischer Beschwerden kommt. Auch können Risiken für Osteoporose und/oder kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen durch die vorzeitige Ovarialinsuffizienz erhöht werden (6). Daher wird bei bislang nicht an einem Mammakarzinom erkrankten Mutationsträgerinnen zu einer Hormonersatztherapie bis zum natürlichen Menopausenalter geraten (19, 40). Schwieriger ist die Situation für bereits an einem Mammakarzinom erkrankte Mutationsträgerinnen nach prophylaktischer Salpingoovarektomie vor der Menopause. Hier muss in den meisten Fällen aufgrund des Rezidivrisikos auf eine Hormonersatztherapie verzichtet werden (40).

1.10 Der Angelina-Jolie-Effekt

Im Mai 2013 gab die Schauspielerin Angelina Jolie öffentlich bekannt, *BRCA1*-Mutationsträgerin zu sein. Sie entschied sich 2013 für die prophylaktische Mastektomie, 2015 folgte die prophylaktische beidseitige Salpingoovarektomie (71).

Durch die Medien wurde das Thema Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom so einer breiten Öffentlichkeit bekannt.

Dieser „Angelina-Jolie-Effekt“ hat dazu geführt, dass die Zahl der Ratsuchenden, die eine genetische Beratung zu familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom in Anspruch nehmen, seit den letzten Jahren weiter gestiegen ist (72, 73). Auch das FBREK-Zentrum der Charité hat im Zuge der Veröffentlichung von Frau Jolie einen Zuwachs an Vorstellungen erfahren. Bemerkenswert war in diesem Kontext, dass bis zu 95% der sich zusätzlich vorstellenden Ratsuchenden eine deutliche familiäre Belastung aufwiesen (persönliche Kommunikation).

1.11 Zielsetzung und Fragestellung

Das Wissen um die Bedeutung der Gene bei Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen hat durch den rasanten Fortschritt in der Forschung in den letzten Jahren stark zugenommen. Neben Wissenschaftler*innen und Ärzt*innen interessiert sich, unter anderem durch die Veröffentlichung von Angelina Jolie, auch immer mehr die breite Öffentlichkeit für dieses Thema.

Auf der einen Seite sind die steigende Aufmerksamkeit und Sensibilisierung sehr zu befürworten, um familiär belastete Personen möglichst vor dem Auftreten einer Erkrankung für dieses Thema zu sensibilisieren. Durch genetische Untersuchungen, intensivierete Früherkennung und prophylaktische Operationen können Erkrankungen so verhindert, respektive in einem frühen Stadium detektiert werden.

Auf der anderen Seite ist Vorsicht geboten vor Falschinformationen und Halbwissen, sowohl bei den Ratsuchenden als auch bei den beratenden Ärzt*innen.

Angst und Verunsicherung können dazu führen, dass das eigene Erkrankungsrisiko überschätzt wird und Betroffene sich daher voreilig und nicht ausreichend informiert zu unnötigen prophylaktischen Operationen entschließen (74).

Um dies zu vermeiden kommt einer individuellen, informierten und evidenzbasierten Beratung gerade bei familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom eine besonders hohe Bedeutung zu. Viele Ratsuchende können trotz Beratung ihr Risiko nicht richtig einschätzen (74). Somit sind langfristige Betreuungsansätze und Schulungen von Ärzt*innen erforderlich, um ein adäquates Risikoverständnis unter den Ratsuchenden zu gewährleisten und Überprävention zu verhindern.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Verbesserung der Qualität der Sprechstunde leisten indem die Ergebnisse dazu beitragen, die Triagierung der Ratsuchenden zu vereinfachen und somit eine noch individualisiertere Beratung und Aufklärung der Ratsuchenden ermöglichen. Dadurch soll den Ärzt*innen des Zentrums eine noch fokussiertere Vorbereitung auf die Sprechstunde gelingen.

Das Kollektiv der Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité ist sehr heterogen. Mit der vorliegenden Arbeit wurde das Kollektiv erstmals separat beschrieben und analysiert.

Einleitung

Die Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit ist:

- Wie viele der sich vorstellenden Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité hatten eine pathogene Mutation?

Um diese Hauptfragestellung beantworten zu können, wurde zunächst untersucht:

- Wie viele der sich vorstellenden Ratsuchenden erfüllten die Einschlusskriterien?
- Wie viele der Ratsuchenden, die die Einschlusskriterien erfüllten, ließen eine genetische Untersuchung durchführen?

Im Anschluss wurde untersucht, in welchen Genen pathogene Mutationen nachgewiesen werden konnten. Des Weiteren wurde das Kollektiv der Ratsuchenden bezüglich soziodemographischer Daten und bereits diagnostizierter Karzinomerkrankungen untersucht.

Zusätzlich wurden die für die vorliegende Arbeit relevanten Daten der jüngsten erkrankten und ersten genetisch untersuchten Familienangehörigen ausgewertet.

Anschließend wurden die Mutationsfinderaten der Ratsuchenden in Bezug auf fünf verschiedenen Subgruppen separat analysiert.

Für die Beantwortung dieser Fragen wurden die klinischen Routinedaten von 2531 Ratsuchenden, die sich in den Jahren 2016 und 2017 im FBREK-Zentrum der Charité vorstellten, retrospektiv ausgewertet.

2. Material und Methodik

Vor Beginn der vorliegenden Arbeit wurde ein Ethikantrag (Antragsnummer: EA2/144/18) gestellt, der von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin positiv beschieden wurde.

2.1 Kollektiv der Ratsuchenden

Es wurden die Daten der Ratsuchenden der Jahre 2016 und 2017 retrospektiv ausgewertet. In diesem Zeitraum haben insgesamt 2531 Ratsuchende, darunter 2493 Frauen und 38 Männer, eine Beratung im FBREK-Zentrum der Charité in Anspruch genommen. Dabei handelte es sich sowohl um selbst an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankte Ratsuchende als auch um gesunde Ratsuchende mit einer familiären Belastung hinsichtlich Mamma- und Ovarialkarzinomen.

2.2 Datenquellen

Die Dokumentation der Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité erfolgt zunächst in einer Excel-Tabelle, um alle Ratsuchenden zeitnah zu erfassen. Hier werden Kriterien wie Erkrankungsstatus, Erst- oder Zweitvorstellung, Zugehörigkeit zu bekannten Familien und sozialmedizinische Daten dokumentiert.

Die elektronisch erfassten Daten befinden sich auf einem zugriffgesicherten Server der Charité, für den im Vorhinein ein persönlicher Zugangsantrag gestellt wurde.

Die gesammelten Daten in der Excel-Tabelle geben zwar einen ersten Überblick über die Ratsuchenden, waren für die Beantwortung der Hauptfrage die vorliegende Arbeit jedoch nicht ausreichend.

Der Großteil der notwendigen Daten befindet sich in den für jede Ratsuchende separat angelegten Papierakten. Die Papierakten enthalten den Anamnesebogen, den Stammbaum, den Arztbrief bezüglich der gynäkologisch-genetischen Beratung sowie das Ergebnis einer eventuellen genetischen Untersuchung. Falls vorhanden sind ebenfalls Arztbriefe und Befunde von Familienangehörigen oder der Ratsuchenden beigelegt.

Für diese Arbeit wurde jede Papierakte jeder Ratsuchenden gelesen, mit den vorhandenen Daten aus der Excel-Tabelle abgeglichen und auf Richtigkeit überprüft.

Zusätzliche Informationen wurden in den elektronischen Akten im Patientenmanagementprogramm SAP nachgelesen.

Die gesammelten Daten aus der Excel-Tabelle, aus den Papierakten und aus SAP wurden in einer speziell für die vorliegende Arbeit neu angelegten SPSS-Tabelle zusammengefasst dokumentiert.

Die erhobenen Daten der Ratsuchenden wurden retrospektiv ausgewertet. Alle Ratsuchenden stimmen mit der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Besonderen Versorgung und zur genetischen Untersuchung einer anonymisierten Verarbeitung und Auswertung ihrer Daten zu.

2.3 Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit

Alle sich vorstellenden Ratsuchenden aus den Jahren 2016 und 2017 sind bei den soziodemographischen Daten miteingeschlossen.

Die Ergebnisse ab Kapitel 3.1.4 (ab Seite 48) beziehen sich nur auf die Ratsuchenden, die mindestens eines der Einschlusskriterien des GC-HBOC erfüllen. Ratsuchende, die zwar nicht die Einschlusskriterien des GC-HBOC erfüllen, bei denen jedoch ein familiäres Tumorsyndrom oder eine bekannte pathogene Mutation in der Familie vorliegt, werden ebenfalls miteingeschlossen.

2.4 Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit

Von der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen werden alle Ratsuchenden, die nicht in den von den Ärzt*innen selbst erstellten Excel-Tabelle erfasst werden oder der anonymisierten Auswertung der erhobenen Daten nicht zustimmen.

2.5 Genetische Untersuchung

Nach der Aufklärung und schriftlichen Einwilligung der Ratsuchenden laut Gendiagnostikgesetz erfolgt die genetische Untersuchung (34). Mittels Next Generation Sequencing (NGS) werden die Gene des TruRisk®-Genpanels untersucht, das 2016 und 2017 die zehn Kerngene *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *NBN* und *TP53* sowie weitere Gene für Forschungszwecke umfasste (13).

Für die Übersichtlichkeit werden die DNA-Sequenzvarianten nach der „vorgeschlagenen Klassifizierung für DNA-Sequenzvarianten“ nach Plon et. al. zusammengefasst (36):

Aufgrund ihrer geringen Pathogenitäts-Wahrscheinlichkeit werden Klasse I und Klasse II zu „keine Mutation“ gezählt, Klasse III (VUS) wird beibehalten und Klasse IV und Klasse V werden aufgrund ihrer hohen Pathogenitäts-Wahrscheinlichkeit zu „pathogene Mutation“ gezählt (Tabelle 1, Seite 28) (36).

2.6 Statistische Datenauswertung mit SPSS

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS 25 genutzt.

Für die deskriptive Analyse der kategorialen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten und Tabellen verwendet. Für die metrische Variable Alter wurden der Mittelwert, die Standardabweichung sowie die Spannweite berechnet. Zum Vergleich der Mutationsfinderaten zwischen verschiedenen Subgruppen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

Für die Darstellung der Mutationsfinderaten in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose wurde der lineare Trend Test verwendet. Dieser testet, ob bei einer ordinalen Variable (hier Alter) die Mutationsfinderate linear ansteigt oder abfällt. Als statistisch signifikant wurden P-Werte $<0,05$ gewertet.

3. Ergebnisse

Die nachfolgenden Ergebnisse gliedern sich wie folgt: Zunächst werden in Kapitel 3.1 (ab Seite 45) die Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité ausführlich dargestellt. In Kapitel 3.2 (ab Seite 49) werden zusätzlich die Daten jüngsten erkrankten und der ersten genetisch untersuchten Person in der Familie der Ratsuchenden analysiert.

Im Anschluss folgen die detaillierten Ergebnisse der genetischen Untersuchung der Ratsuchenden (Kapitel 3.3, ab Seite 54).

In Kapitel 3.4 (ab Seite 61) werden die Mutationsfinderaten der Ratsuchenden in Bezug auf verschiedene Subgruppen analysiert.

3.1 Die Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité

In diesem Kapitel werden die soziodemographischen Daten, der Erkrankungsstatus sowie das Alter bei Erstdiagnose der Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité in den Jahren 2016 und 2017 dargestellt.

3.1.1 Soziodemographische Daten

3.1.1.1 Geschlechterverteilung

Von den 2531 Ratsuchenden, die sich in den Jahren 2016 und 2017 im FBREK-Zentrum der Charité vorstellten, waren insgesamt 2493 (98,5%) weiblich und 38 (1,5%) männlich (Tabelle 2).

Betrachtet man nur die Ratsuchenden, die die Einschlusskriterien erfüllten, ergab sich eine Verteilung von 2249 (98,3%) weiblichen und 38 (1,7%) männlichen Ratsuchenden (nicht in Tabelle dargestellt). Das heißt, alle sich vorstellenden Männer hatten die Einschlusskriterien erfüllt.

3.1.1.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter aller Ratsuchenden lag bei 42,9 Jahren (Mittelwert; 17 – 83 Jahre, Std.-Abw.= 12,2) (Tabelle 2).

3.1.1.3 Beruf

Der Großteil aller Ratsuchenden (n=1830; 72,3%) war zum Zeitpunkt der Vorstellung berufstätig, 11,3% (n=287) im Bereich Gesundheit und Pflege.

Ergebnisse

Nur 3,2% (n=80) waren zum Zeitpunkt der Vorstellung nicht berufstätig (Tabelle 2).

3.1.2 Status bei Vorstellung als Ratsuchende oder als Familienangehörige

Der überwiegende Teil aller Ratsuchenden (n=2198; 86,8%) stellte sich zum ersten Mal in der Tumorrisikosprechstunde vor, die meisten als erste Ratsuchende einer Familie (n=1874; 74,0%) und nur 12,8% (n=324) als Angehörige einer im Zentrum bereits bekannten Familie.

Die übrigen 13,2% (n=333) der Ratsuchenden waren im Zentrum bereits bekannt und kamen mehrmals zur Beratung (Tabelle 2).

3.1.3 Erfüllung der Einschlusskriterien

Von den insgesamt 2531 Ratsuchenden erfüllten 2287 (90,4%) die Einschlusskriterien (Tabelle 2).

Ergebnisse

Tabelle 2: Charakteristika der Ratsuchenden

	Kollektiv der Ratsuchenden	
	N=2531	(100%)
Geschlecht		
weiblich	2493	(98,5%)
männlich	38	(1,5%)
Alter, Mittelwert in Jahren	42,9	SD ±12,2 (17-83 Jahre)
Berufsstatus		
berufstätig	1830	(72,3%)
nicht weiter klassifiziert	1543	(61,0%)
Gesundheits- und Pflegeberufe	287	(11,3%)
in Rente	153	(6,0%)
in Ausbildung/Studium	143	(5,6%)
aktuell nicht berufstätig	80	(3,2%)
unbekannt	325	(12,8%)
Status bei Vorstellung		
Erstvorstellung	2198	(86,8%)
als Ratsuchende	1874	(74%)
als Familienangehörige	324	(12,8%)
Mehrfachvorstellung	333	(13,2%)
als Ratsuchende	286	(11,3%)
als Familienangehörige	47	(1,9%)
Einschlusskriterien (EK)		
erfüllt: EK+	2287	(90,4%)
nicht erfüllt: EK-	244	(9,6%)

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Ratsuchenden, die die Einschlusskriterien erfüllten (EK+).

3.1.4 Erkrankungsstatus der Ratsuchenden

Die Mehrheit aller Ratsuchenden (n=1387; 60,6%), die die Einschlusskriterien erfüllten, war zum Zeitpunkt der Vorstellung oder davor nicht an einem Karzinom oder anderen bösartigen Tumor erkrankt. Zu „nicht erkrankt“ wurden drei Ratsuchende mit Borderline-Tumor gezählt (Tabelle 3).

Etwa jede dritte Ratsuchende war selbst von einer Mammakarzinom-Erkrankung betroffen (n=787; 34,4%). 3,3% (n=76) der Ratsuchenden waren Ovarialkarzinompatientinnen und 1,6% (n=37) waren an einem anderen bösartigen Tumor erkrankt (Tabelle 3).

Die 787 (34,4%) Ratsuchenden mit einem Mammakarzinom wurden in vier Subgruppen unterteilt:

(1) Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor- und/oder HER2-positives Mammakarzinom (ER/PgR/HER2-positiv), (2) triple-negatives Mammakarzinom, (3) Duktales Carcinoma in situ (DCIS) und (4) männliches Mammakarzinom.

Bei dem Großteil der Mammakarzinome (n=562; 24,6% von n=787; 34,4%) handelte es sich um ein Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor- und/oder HER2-positives Mammakarzinom.

180 (7,9%) Ratsuchende waren an einem triple-negativem Mammakarzinom und 41 (1,8%) an einem Duktalem Carcinoma in situ erkrankt. Zusätzlich waren vier Männer mit einer Mammakarzinom-Erkrankung (0,2%) in der Tumorrisikosprechstunde (Tabelle 3).

3.1.5 Alter bei Erstdiagnose

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Ratsuchenden mit einem Mammakarzinom lag bei 44,4 Jahren (Mittelwert, 24 – 83 Jahre).

Bei den Ratsuchenden mit Ovarialkarzinom lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 50,8 (Mittelwert, 17 – 75 Jahre) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Erkrankungsstatus und Alter bei Erstdiagnose der Ratsuchenden

	Kollektiv der Ratsuchenden, nur EK+	
	n=2287	(100%)
Erkrankungsstatus		
nicht erkrankt	1387	(60,6%)
Mammakarzinom	787	(34,4%)
ER/PgR/HER2-positiv	562	(24,6%)
triple-negativ	180	(7,9%)
DCIS	41	(1,8%)
männliches Mammakarzinom	4	(0,2%)
Ovarialkarzinom	76	(3,3%)
anderer bösartiger Tumor	37	(1,6%)
Alter bei Erstdiagnose, Mittelwert in Jahren		
Mammakarzinom	44,4	(24-83 Jahre)
Ovarialkarzinom	50,8	(17-75 Jahre)

ER/PgR/HER2-positiv: Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor- und/oder HER2-positiv
DCIS: Duktales Carcinoma in situ

3.2 Die Ratsuchenden und ihre Familienangehörigen

Im Folgenden wird die Familie der Ratsuchenden dargestellt. Zunächst wird auf die bekannten Fälle von Mamma- und Ovarialkarzinomen in der Familie eingegangen (Kapitel 3.2.1). Anschließend werden erstens die Daten der jüngsten erkrankten Person in der Familie (Kapitel 3.2.2, Seite 50) und zweitens der ersten genetisch untersuchten Person in der Familie dargelegt (Kapitel 3.2.3, Seite 52).

3.2.1 Karzinomerkrankungen in der Familie

Die folgenden Ergebnisse stellen dar, in wie vielen Familien entweder ein Mammakarzinom *oder* ein Ovarialkarzinom bekannt war und in wie vielen Familien sowohl ein Mamma- als auch ein Ovarialkarzinom bekannt war.

Bei dem Begriff Familie wird *auch die Ratsuchende* selbst miteingeschlossen.

Ergebnisse

Bei 70,2% (n=1605) der Familien waren nur Fälle von Mammakarzinomen bekannt und bei 2,9% (n=66) nur Fälle von Ovarialkarzinomen. Bei etwa einem Viertel (n=613; 26,8%) der Familien waren sowohl Mamma- als auch Ovarialkarzinome bekannt (Tabelle 4).

Durch die Zusammenfassung dieser Fälle ergibt sich, dass es in fast jeder (n=2218; 97,0%) Familie Fälle von Mammakarzinomen gab und bei knapp einem Drittel (n=679; 29,7%) der Familien Ovarialkarzinome bekannt war (Tabelle 4).

Bei weiteren 168 (7,3%) Ratsuchenden waren fragliche Fälle von Ovarialkarzinome in der Familie bekannt (nicht in Tabelle dargestellt).

In den Familien mit einem bekannten Mammakarzinom waren in 300 (13,5%) Familien triple-negative Mammakarzinome und in 54 (2,4%) Familien männliche Mammakarzinome bekannt.

Tabelle 4: Bekanntes familiäres Mammakarzinom und/oder Ovarialkarzinom

		Bekanntes familiäres Ovarialkarzinom		Gesamt	
		nein	ja		
Bekanntes familiäres Mammakarzinom	nein	n	3	66	69
		% der Gesamtzahl	0,1%	2,9%	3,0%
	ja	n	1605	613	2218
		% der Gesamtzahl	70,2%	26,8%	97,0%
Gesamt		n	1608	679	2287
		% der Gesamtzahl	70,3%	29,7%	100,0%

3.2.2 Die jüngste erkrankte Person in der Familie

Im Folgenden wird dargestellt, wer die jüngste erkrankte Person in der Familie war, an welchem Karzinom sie erkrankte und in welchem Alter.

In 554 Fällen (24,2%) war die Ratsuchende selbst die jüngste erkrankte Person in der Familie.

Ergebnisse

In den meisten (n=1733; 75,8%) Fällen war jedoch eine andere Person als die Ratsuchende die jüngste erkrankte Person in der Familie. Dies war meist die Mutter (n=519; 22,7%) oder die Tante (n=302; 13,2%).

Bei nur 13 (0,6%) Ratsuchenden war die jüngste erkrankte Person in der Familie männlich (Abbildung 2).

Die jüngste erkrankte Person in der Familie wird als Indexperson bezeichnet.

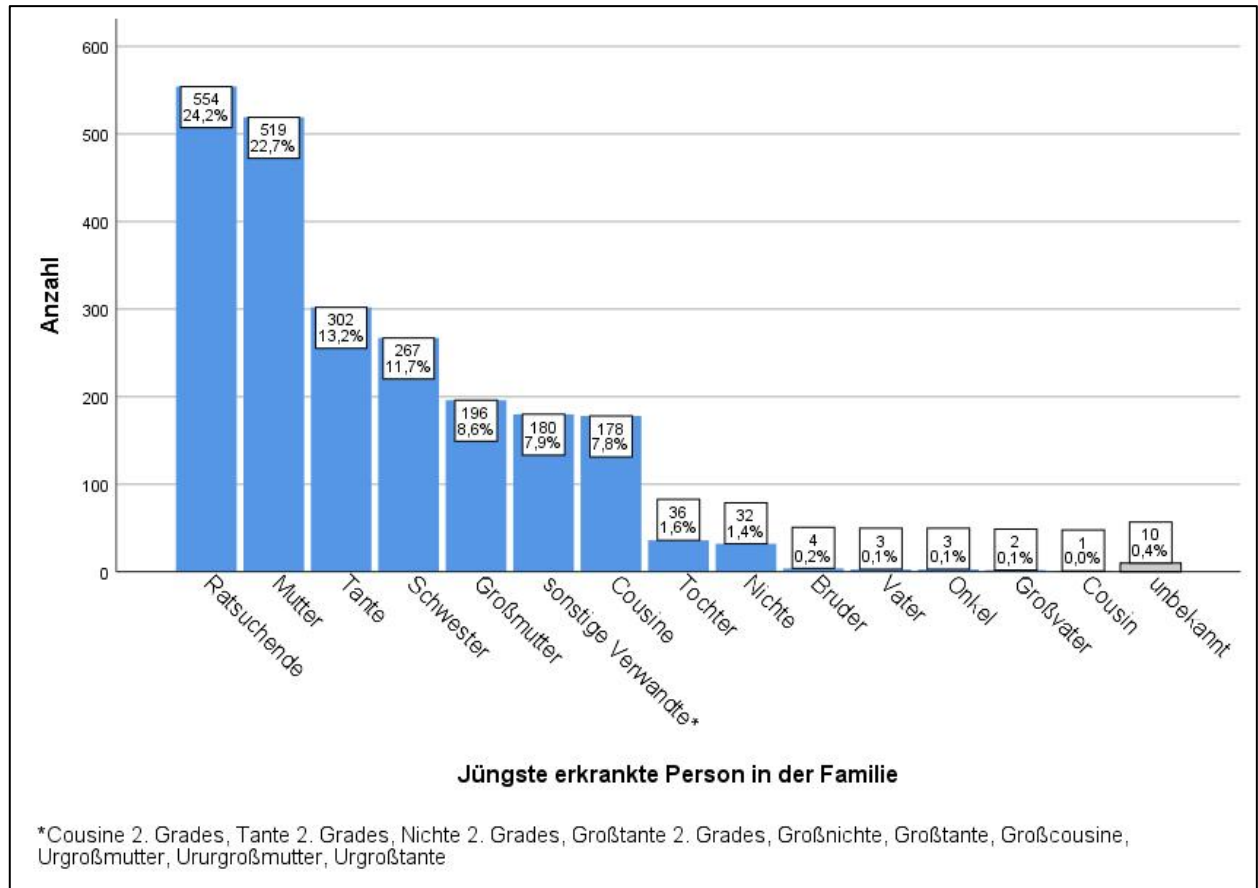


Abbildung 2: Jüngste erkrankte Person in der Familie

3.2.2.1 Karzinomerkrankungen

Am häufigsten (n=1528; 88,2%) war die jüngste erkrankte Familienangehörige von einem Mammakarzinom betroffen.

In 188 (10,8%) Fällen war die jüngste erkrankte Familienangehörige an einem Ovarialkarzinom erkrankt.

In sieben Fällen (0,4%) war die jüngste erkrankte Familienangehörige bei der Erstdiagnose sowohl an einem Mammakarzinom als auch an einem Ovarialkarzinom erkrankt.

3.2.2.2 Alter bei Erstdiagnose

Betrachtet man nur die Familienangehörigen, die an einem Mammakarzinom erkrankt waren, lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 40,8 (Mittelwert, 17-82 Jahre). Bezogen auf die Familienangehörigen mit einem Ovarialkarzinom lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 44,9 (Mittelwert, 18-82 Jahre).

Zusammengefasst lag das durchschnittliche Alter der jüngsten erkrankten Familienangehörigen bei Erstdiagnose bei 41,3 Jahren (Mittelwert; 17-84 Jahre).

3.2.3 Die erste genetisch untersuchte Person in der Familie

Im Folgenden wird dargestellt, welche Person als erste in der Familie genetisch untersucht wurde, an welchem Karzinom die Person erkrankt war und in welchem Alter sie die Erstdiagnose erhielt.

Nicht immer war die erste genetisch untersuchte Person in der Familie tatsächlich die sogenannte Indexperson (jüngste erkrankte Person in der Familie). Warum in einigen Fällen eine andere Person als die jüngste erkrankte Person genetisch untersucht wurde, wird in der Einleitung in Kapitel 1.7.1. (Seite 25) erläutert und in der Diskussion in Kapitel 3.4.2 (Seite 62) diskutiert.

Die erste genetische Untersuchung wurde in über der Hälfte der Fälle (n=918; 50,1%) bei der Ratsuchenden selbst durchgeführt (Ergebnisse der genetischen Untersuchung siehe Kapitel 3.3.1, Seite 56).

In der anderen Hälfte der Fälle (n=914; 49,9%) wurde eine andere Person aus der Familie zuerst genetisch untersucht, dies war meist die Mutter (n=409; 22,3%) oder die Schwester (n=193, 10,0%) der Ratsuchenden (Abbildung 3).

Zusammengefasst wurde bei 80,1% (n=1832) der Ratsuchenden in der Familie eine genetische Untersuchung durchgeführt.

Die Gründe, warum bei einigen der Ratsuchenden keine genetische Untersuchung durchgeführt wurde, sind Kapitel 3.3.3 (Seite 60) zu entnehmen.

Ergebnisse

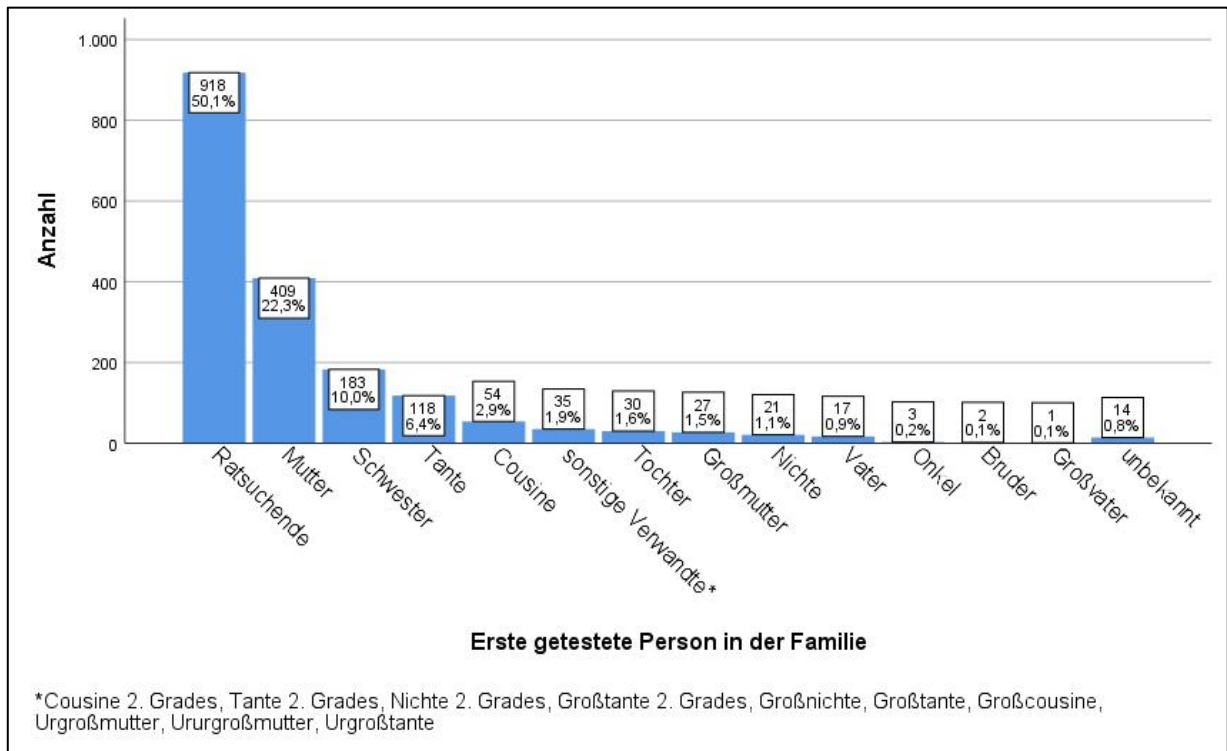


Abbildung 3: Erste genetisch untersuchte Person in der Familie

3.2.3.1 Karzinomerkrankungen

Am häufigsten (n=746; 81,6%) war die erste genetisch untersuchte Familienangehörige von einem Mammakarzinom betroffen. An einem Ovarialkarzinom waren 97 (10,6%) der ersten genetisch untersuchten Familienangehörigen erkrankt. 26 (2,8%) waren an einem anderen bösartigen Tumor (z.B. Pankreaskarzinom) erkrankt.

45 (4,9%) wurden zwar als erstes in der Familie genetisch untersucht, waren aber zum Zeitpunkt der genetischen Untersuchung oder davor nicht an einem Karzinom oder anderen bösartigen Tumor erkrankt.

Warum in einigen Fällen nicht die Indexperson als erstes genetisch untersucht wird, sondern auch eine gesunde Person genetisch untersucht werden kann, wird in Kapitel 1.7.1 (Seite 25) erläutert und in Kapitel 4.3.3.3 (Seite 80) diskutiert.

3.2.3.2 Alter bei Erstdiagnose

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der ersten genetisch untersuchten Familienangehörigen lag bei 47,0 Jahren (Mittelwert; 21-86 Jahre). Die ersten genetisch untersuchten Familienangehörigen mit einem Mammakarzinom waren durchschnittlich

Ergebnisse

46,0 Jahre alt (Mittelwert; 21-86 Jahre), die mit einem Ovarialkarzinom durchschnittlich 54,7 Jahre alt (Mittelwert; 19-80 Jahre).

3.3 Genetische Untersuchung der Ratsuchenden

Im Folgenden werden die Ergebnisse der genetischen Untersuchung der Ratsuchenden detailliert dargestellt, Zunächst werden erstens die Ergebnisse der Index-Untersuchungen und zweitens der prädiktiven Untersuchungen dargelegt. Anschließend folgt die Erläuterung der Gründe, warum einige Ratsuchende nicht genetisch untersucht wurden.

Abbildung 4 fasst die nun folgenden Ergebnisse vereinfacht zusammen.

Von den 2287 Ratsuchenden, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 1367 (59,8%) genetisch untersucht. Von diesen 1367 Ratsuchenden haben sich 197 (14,4%) bereits vor dem Beratungsgespräch extern genetisch untersuchen lassen.

Es gab insgesamt 918 (67,2%) Index-Untersuchungen und 449 (32,8%) prädiktive Untersuchungen.

Bei 30,3% (n=278) der Index-Untersuchungen und bei 59,5% (n=267) der prädiktiven Untersuchungen wurde eine pathogene Mutation gefunden.

Zusammengefasst wurden bei 545 (39,9%) der 1367 genetisch untersuchten Ratsuchenden eine pathogene Mutation nachgewiesen.

Ergebnisse

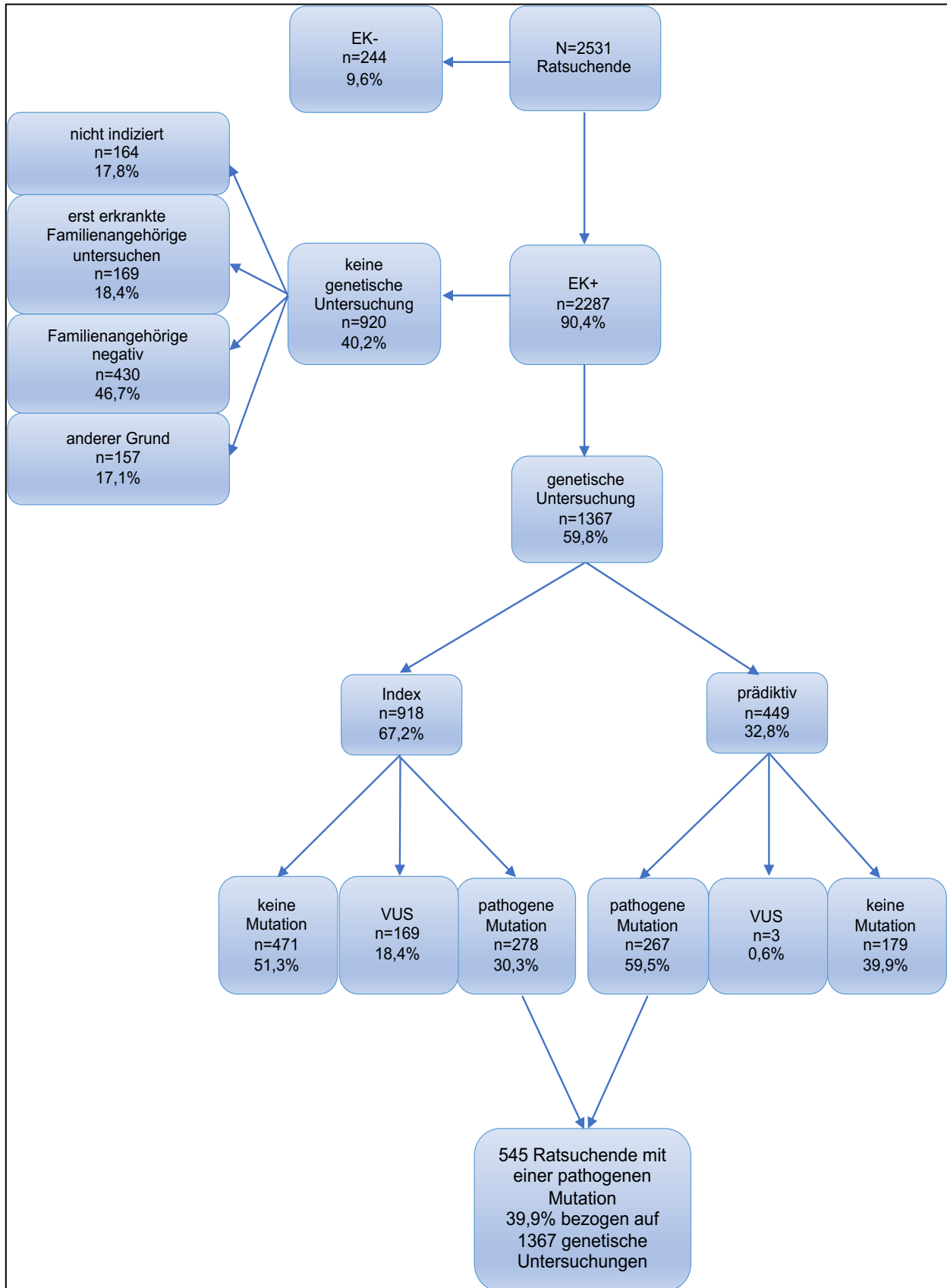


Abbildung 4: Flussdiagramm der Ergebnisse der genetischen Untersuchungen

3.3.1 Ergebnisse der Index-Untersuchungen

Von den 1367 genetisch untersuchten Ratsuchenden wurden 918 (67,2%) als Index untersucht. Von diesen waren 125 (13,6%) nicht an einem Karzinom oder anderen bösartigen Tumor erkrankt. Warum diese Ratsuchenden trotzdem als Index getestet wurden, wird in Kapitel 1.7.1 (Seite 25) erläutert.

Von den 918 Ratsuchenden mit Index-Untersuchung wurde bei 278 (30,3%) mindestens eine pathogene Mutation nachgewiesen. Bei 471 (51,3%) wurde keine pathogene Mutation und bei 169 (18,4%) mindestens eine VUS nachgewiesen (Abbildung 4, Seite 55). Im Folgenden wird nun die Häufigkeit und Verteilung der pathogenen Mutationen sowie der VUS in den zehn Kerngenen dargestellt.

3.3.1.1 Pathogenen Mutationen

Von den 278 Ratsuchenden mit einer pathogenen Mutation hatten acht Ratsuchende zwei pathogene Mutationen, wodurch sich die Gesamtzahl von 286 pathogenen Mutationen ergab. Tabelle 5 stellt die Häufigkeit der pathogenen Mutationen in den zehn Kerngenen dar. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Mutationen.

Tabelle 5: Häufigkeit der 286 pathogenen Mutationen der Index-Untersuchungen in den zehn Kerngenen

zehn Kerngene	Häufigkeit der Mutationen in den zehn Kerngenen	
	n=286/918	%
<i>BRCA1</i>	128/918	13,9%
<i>BRCA2</i>	81/918	8,8%
<i>CHEK2</i>	35/918	3,8%
<i>ATM</i>	16/918	1,7%
<i>PALB2</i>	10/918	1,1%
<i>NBN</i>	5/918	0,5%
<i>andere Gene</i>	5/918	0,5%
<i>TP53</i>	3/918	0,3%
<i>RAD51D</i>	2/918	0,2%
<i>RAD51C</i>	1/918	0,1%
<i>CDH1</i>	0/918	0%

Ergebnisse

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der pathogenen Mutationen an und stellt dar, dass der Großteil der 286 pathogenen Mutationen im *BRCA1*-Gen (n=128; 44,8%) und *BRCA2*-Gen (n=81; 28,3%) zu finden war.

Betrachtet man nur die Gene *BRCA1* und *BRCA2*, ergibt sich eine Häufigkeit der pathogenen Mutationen von 22,7% (Tabelle 5).

Es wurde keine pathogene Mutation im *CDH1*-Gen gefunden.

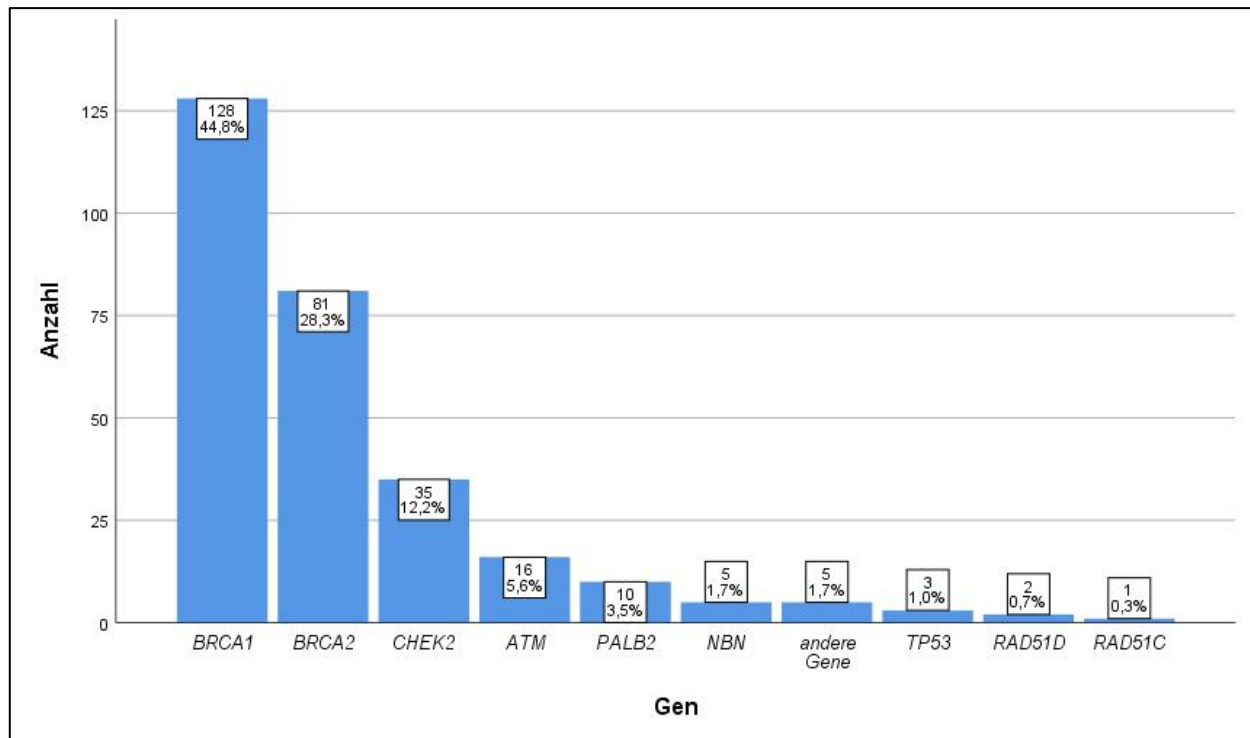


Abbildung 5: Verteilung der 286 pathogenen Mutationen der Index-Untersuchungen

3.3.1.2 VUS

Bei 18,4% (n=169) der 918 Ratsuchenden mit Index-Untersuchung wurde mindestens eine VUS gefunden (Abbildung 4, Seite 55). Dadurch, dass bei der Index-Untersuchung alle zehn Kerngene untersucht wurden, wurde bei manchen Ratsuchenden in mehreren Genen VUS gefunden. Aus diesem Grund ergab sich die Gesamtzahl von insgesamt 237 VUS.

Tabelle 6 zeigt die Häufigkeit der VUS in den zehn Kerngenen an. Abbildung 6 stellt die Verteilung der VUS dar.

Ergebnisse

Tabelle 6: Häufigkeit der 237 VUS der Index-Untersuchungen in den zehn Kerngenen

zehn Kerngene	Häufigkeit der VUS in den zehn Kerngenen	
	n=237/918	%
<i>ATM</i>	50/918	5,4%
<i>CHEK2</i>	42/918	4,6%
<i>BRCA2</i>	34/918	3,7%
<i>PALB2</i>	21/918	2,3%
<i>BRCA1</i>	20/918	2,2%
<i>CDH1</i>	18/918	2,0%
<i>NBN</i>	14/918	1,5%
<i>RAD51D</i>	14/918	1,5%
<i>RAD51C</i>	12/918	1,3%
<i>andere Gene</i>	8/918	0,9%
<i>TP53</i>	4/918	0,4%

Durch Abbildung 6 wird ersichtlich, dass die meisten VUS im *ATM*-Gen (n=50; 21,1%) oder im *CHEK2*-Gen (n=42; 17,7%) zu finden waren. Seltener waren die VUS im *BRCA1*-Gen (n=20; 8,4%) oder *BRCA2*-Gen (n=34; 14,4%) zu finden.

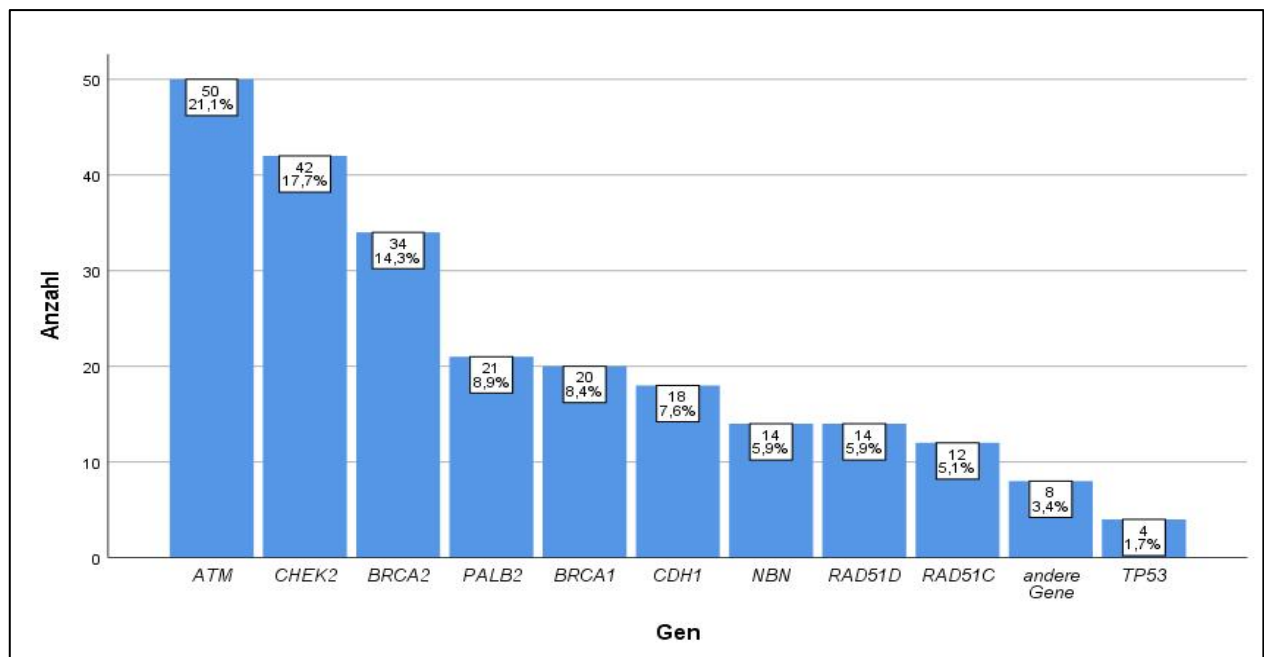


Abbildung 6: Verteilung der 237 VUS der Index-Untersuchungen

3.3.2 Ergebnisse der prädiktiven Untersuchungen

39,9% (n=179) der 449 prädiktiven Untersuchungen fielen negativ aus. Bei 60,1% (n=270) wurde die familiär bekannte Mutation nachgewiesen, davon waren 267 pathogene Mutationen und drei VUS (Abbildung 4, Seite 55).

Von diesen 267 Ratsuchenden mit nachgewiesener pathogener Mutation hatten vier Ratsuchende sogar zwei familiär bekannte pathogene Mutationen geerbt, drei mit *BRCA1* und *CHEK2* und eine mit *BRCA2* und *CHEK2*. Dadurch ergibt sich eine Gesamtzahl von 271 pathogene Mutationen.

Tabelle 7 stellt die Häufigkeit der pathogenen Mutationen der prädiktiven Untersuchungen dar. Abbildung 7 verdeutlicht die Verteilung der pathogenen Mutationen.

Tabelle 7: Häufigkeit der 271 pathogenen Mutationen der prädiktiven Untersuchungen in den zehn Kerngenen

zehn Kerngene	Häufigkeit der Mutationen in den zehn Kerngenen	
	n=271/918	%
<i>BRCA1</i>	136/918	14,8%
<i>BRCA2</i>	95/918	10,3%
<i>CHEK2</i>	15/918	1,6%
<i>ATM</i>	9/918	1,0%
<i>PALB2</i>	8/918	0,9%
<i>NBN</i>	3/918	0,3%
<i>RAD51D</i>	3/918	0,3%
<i>RAD51C</i>	1/918	0,1%
<i>andere Gene</i>	1/918	0,1%
<i>CDH1</i>	0/918	0%
<i>TP53</i>	0/918	0%

In über der Hälfte der Fälle (n=136; 50,2%) war die pathogene Mutation im *BRCA1*-Gen, am zweithäufigsten (n=95; 35,1%) im *BRCA2*-Gen (Abbildung 7).

Es wurde keine pathogene Mutation im *CDH1*- oder *TP53*-Gen gefunden.

Ergebnisse

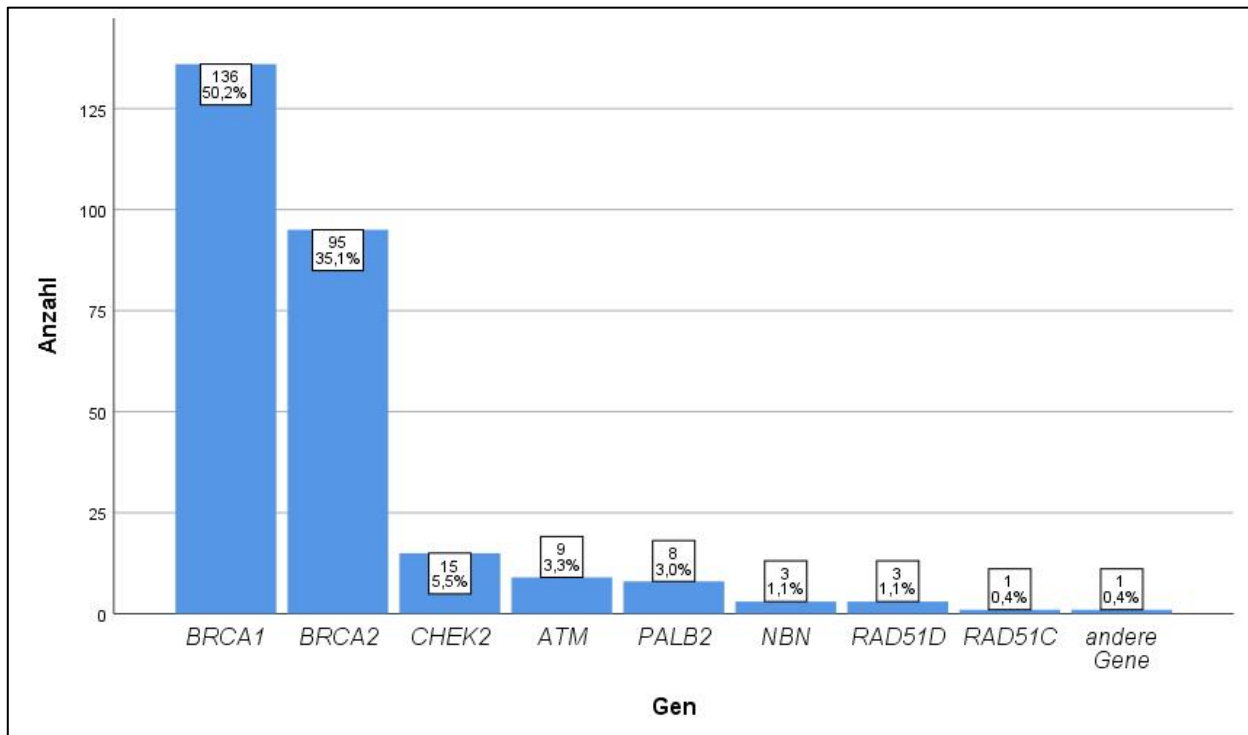


Abbildung 7: Verteilung der 271 pathogenen Mutationen der prädiktiven Untersuchungen

3.3.3 Gründe für Nicht-Untersuchung der Ratsuchenden

Von den 2287 Ratsuchenden, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 920 (40,2%) nicht genetisch untersucht (Abbildung 4, Seite 55).

Der Hauptgrund (n=430; 46,7%) dafür war, dass zunächst eine andere Person aus der Familie genetisch untersucht wurde und bei dieser Person keine pathogene Mutation gefunden wurde (nicht-informative genetische Untersuchung). Eine weitere genetische Untersuchung gesunder Familienmitglieder war daher nicht indiziert.

Weiteren 18,4% (n=169) der Ratsuchenden wurde mitgeteilt, dass eine molekulargenetische Untersuchung zunächst bei einer betroffenen Person aus der Familie beginnen sollte. Dieses Angebot wurde jedoch nicht in Anspruch genommen.

In 17,8% (n=164) der Fälle war nach interdisziplinärer gynäkologisch-genetischer Beratung eine genetische Untersuchung nicht indiziert, da die betroffenen Familienangehörigen in der Familie der Ratsuchenden bereits verstorben waren. Eine genetische Untersuchung der gesunden Ratsuchenden hätte zum Zeitpunkt der Untersuchung nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit gehabt und war aufgrund des damals errechneten Erkrankungs- und Heterozygotenrisikos nicht indiziert.

Die restlichen 157 (17,1%) wurden aus anderen Gründen nicht genetisch untersucht, zum Beispiel, weil die Ratsuchende sich nach der Bedenkzeit gegen eine genetische Untersuchung entschied (Abbildung 4, Seite 55).

3.4 Mutationsfinderaten der Ratsuchenden in Bezug auf separate Subgruppen

Die Analyse der Mutationsfinderate bei verschiedenen Subgruppen dient dazu, zu ermitteln, bei welchen Subgruppen die Mutationsfinderate $\geq 10\%$ beträgt und somit eine Indikation zur genetischen Untersuchung gegeben ist.

In Kapitel 3.3 wird bereits dargestellt, dass die Mutationsfinderate der 1367 genetisch untersuchten Ratsuchenden 39,9% betrug.

Im Folgenden werden die Mutationsfinderaten der Ratsuchenden separat in Bezug auf die bekannten Karzinomkrankungen in der Familie (Kapitel 3.4.1), in Bezug auf den Erkrankungsstatus (Kapitel 3.4.2, Seite 61) sowie in Bezug auf die Mammakarzinom-Subgruppen dargestellt (Kapitel 3.4.3, Seite 64).

Anschließend folgt die Analyse der Mutationsfinderate bei den Ratsuchenden mit einem triple-negativem Mammakarzinom (Kapitel 3.4.4, Seite 65), respektive einem mit Ovarialkarzinom (Kapitel 3.4.5, Seite 67), in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose.

3.4.1 Mutationsfinderate in Bezug auf die Karzinomkrankungen in der Familie

Im vorangegangenen Kapitel 3.2.1 (Seite 49) werden bereits die bekannten Karzinomkrankungen in der Familie dargestellt, sprich in wie vielen Familien Mammakarzinom *oder* Ovarialkarzinom bekannt war und in wie vielen Familien sowohl Mamma- als auch Ovarialkarzinom bekannt war.

Es folgt nun die Analyse, wie hoch die Mutationsfinderate der Ratsuchenden in Bezug auf die bekannten Fälle von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen in der Familie war. Bei dem Begriff Familie wird *auch die Ratsuchende* selbst miteingeschlossen.

Wie durch Tabelle 8 ersichtlich wird, war die höchste Mutationsfinderate ($n=187$; 50,5%) bei den Ratsuchenden, in deren Familie sowohl Mamma- als auch Ovarialkarzinom, aber kein männliches Mammakarzinom (BC+OC, kein male BC) bekannt war.

Ergebnisse

Bei den Ratsuchenden, in deren Familie nur Mammakarzinom (BC) bekannt war, lag die Mutationsfinderate bei 35,6% (n=327).

Der Chi-Quadrat Test zeigte, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind ($p < 0,001$).

Tabelle 8: Mutationsfinderate der Ratsuchenden in Bezug auf die Karzinomerkrankungen in der Familie

		Karzinomerkrankungen in der Familie ^b					Gesamt
		nur BC (kein OC, kein male BC)	nur OC (kein BC, kein male BC)	nur BC + OC (kein male BC)	male BC + BC/OC		
Ergebnis der genetischen Untersuchung der Ratsuchenden ^a	keine	n	462	23	147	18	650
	pathogene Mutation	% der Karzinom- erkrankungen	50,3%	52,3%	39,7%	58,1%	47,7%
	pathogene Mutation	n	327	19	187	9	542
		% der Karzinom- erkrankungen	35,6%	43,2%	50,5%	29,0%	39,7%
	VUS	n	130	2	36	4	172
		% der Karzinom- erkrankungen	14,1%	4,5%	9,7%	12,9%	12,6%
Gesamt		n	919	44	370	31	1364
		% der Karzinom- erkrankungen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

^a sowohl Index-Untersuchung als auch prädiktive Untersuchung

^b inkludiert die Ratsuchende

BC: Mammakarzinom

OC: Ovarialkarzinom

male BC: männliches Mammakarzinom

3.4.2 Mutationsfinderate in Bezug auf den Erkrankungsstatus

In Kapitel 3.3.1 (Seite 56) wird bereits dargelegt, dass die Mutationsfinderate bei den 918 Ratsuchenden, die als Index genetisch untersucht wurden, 30,3% (n=278) betrug. Im Folgenden wird diese Mutationsfinderate separat in Bezug auf den Erkrankungsstatus analysiert, sprich wie hoch die Mutationsfinderate bei den erkrankten und *nicht* erkrankten Ratsuchenden mit Index-Untersuchung war.

Ergebnisse

Diese Analyse soll die Fragestellung beantworten, ob es sinnvoll ist, auch nicht erkrankte Ratsuchenden genetisch zu testen, wenn bereits alle erkrankten Familienangehörigen verstorben sind (siehe Diskussion, Kapitel 4.3.3.3, Seite 80).

Es waren 125 (13,6%) Ratsuchende, die als Index genetisch untersucht wurden, nicht an einem Karzinom oder anderen bösartigen Tumor erkrankt.

Die Mutationsfinderate war mit 24,8% (n=31) bei den nicht erkrankten Ratsuchenden geringer als bei den erkrankten Ratsuchenden mit 31,1% (n=247) (Tabelle 9). Dass dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant war, zeigte sich im Chi-Quadrat-Test (p=0,356).

Tabelle 9: Mutationsfinderate der Ratsuchenden mit Index-Untersuchung bezogen auf den Erkrankungsstatus

		Erkrankungsstatus der Ratsuchenden		Gesamt
		nicht erkrankt ^a	erkrankt ^b	
Ergebnis der Index-Untersuchung der Ratsuchenden	keine pathogene Mutation	n	69	402
		% des Erkrankungsstatus	55,2%	50,7%
	pathogene Mutation	n	31	247
		% des Erkrankungsstatus	24,8%	31,1%
	VUS	n	25	144
		% des Erkrankungsstatus	20,0%	18,2%
Gesamt	n	125	793	918
	% des Erkrankungsstatus	100,0%	100,0%	100,0%

^a inkludiert zwei Ratsuchende mit Borderline-Tumor

^b inkludiert sieben Ratsuchende mit einer anderen bösartigen Tumorerkrankung als Mammakarzinom/Ovarialkarzinom

3.4.3 Mutationsfinderate in Bezug auf die Mammakarzinom-Subgruppe

In Kapitel 3.3 (Seite 54) wird bereits dargestellt, dass die Mutationsfinderate bei den 1367 genetisch untersuchten Ratsuchenden (Index-Untersuchung und prädiktive Untersuchung zusammen) 39,9% (n=545) betrug.

Von diesen Ratsuchenden waren 753 (55,1%) bereits selbst an einem Mammakarzinom erkrankt.

Im Folgenden wird nun dargestellt, wie hoch die Mutationsfinderate ausschließlich bei den an einem Mammakarzinom erkrankten Ratsuchenden war und wie hoch die Mutationsfinderate in den einzelnen Mammakarzinom-Subgruppen war.

Tabelle 10 stellt die Mutationsfinderate in Bezug auf die Mammakarzinom-Subgruppen, wie in Kapitel 3.1.4 (Seite 48) beschrieben, dar. Die Mutationsfinderate bei den an einem Mammakarzinom erkrankten Ratsuchenden lag zusammengefasst bei 31,9% (n=240). Am höchsten (n=72; 40,7%) war die Mutationsfinderate bei den Ratsuchenden mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC). Bei nur fünf (12,8%) der 39 Ratsuchenden mit einem Duktalen Carcinoma in situ (DCIS) wurde eine pathogene Mutation gefunden. Dass diese Ergebnisse statistisch signifikant waren, zeigte sich im Chi-Quadrat-Test ($p=0,003$).

Ergebnisse

Tabelle 10: Mutationsfinderate der Ratsuchenden in Bezug auf die Mammakarzinom-Subgruppe

		Mammakarzinom-Subgruppe ^b					Gesamt
		ER/PgR/HER2+		male	DCIS		
		BC	TNBC				
Ergebnis der genetischen Untersuchung der Ratsuchenden^a	keine pathogene Mutation	n	260	85	3	27	375
		% der Mammakarzinom-Subgruppe	48,8%	48,0%	75,0%	69,2%	49,8%
	pathogene Mutation	n	162	72	1	5	240
		% der Mammakarzinom-Subgruppe	30,4%	40,7%	25,0%	12,8%	31,9%
	VUS	n	111	20	0	7	138
		% der Mammakarzinom-Subgruppe	20,8%	11,3%	0,0%	17,9%	18,3%
Gesamt		n	533	177	4	39	753
		% der Mammakarzinom-Subgruppe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

^a sowohl Index-Untersuchung als auch prädiktive Untersuchung

^b ER/PgR/HER2+ BC: Östrogen- und/oder Progesteron- und/oder HER2-Rezeptor positives Mammakarzinom
 TNBC: triple-negatives Mammakarzinom
 male BC: männliches Mammakarzinom
 DCIS: Duktales Carinoma in situ

3.4.4 Mutationsfinderate bei triple-negativem Mammakarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose

Wie die Ergebnisse des vorangegangenen Kapitels zeigen, betrug die Mutationsfinderate bei den Ratsuchenden mit einem triple-negativem Mammakarzinom 40,7% (n=72). Es folgt nun die Darstellung, wie hoch diese Mutationsfinderate in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose war.

Dies soll die Fragestellung klären, ob es einen Zusammenhang zwischen der Mutationsfinderate bei triple-negativem Mammakarzinomen und dem Alter bei Erstdiagnose gibt.

Ergebnisse

Tabelle 11 stellt die Mutationsfinderate der 177 Ratsuchenden mit einem triple-negativem Mammakarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose dar.

Wie zu sehen ist, sinkt die Mutationsfinderate bei steigendem Alter.

Dass dieser Zusammenhang statistisch signifikant ist, zeigte sich im linearen Trend Test ($p=0,001$).

Tabelle 11: Mutationsfinderate der Ratsuchenden mit triple-negativem Mammakarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose

		Mutationsfinderate			
		keine pathogene Mutation	pathogene Mutation	Gesamt	
Alter bei Erstdiagnose triple-negatives Mammakarzinom	20-29	n	6	7	13
		% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	46,2%	53,8%	100,0%
	30-39	n	28	32	60
		% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	46,7%	53,3%	100,0%
	40-49	n	34	21	55
		% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	61,8%	38,2%	100,0%
	50-59	n	28	10	38
		% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	73,7%	26,3%	100,0%
	60-69	n	7	2	9
		% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	77,8%	22,2%	100,0%
	70-79	n	2	0	2
		% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	100,0%	0,0%	100,0%
	Gesamt	n	105	72	177
		% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	59,3%	40,7%	100,0%

Ergebnisse

3.4.5 Mutationsfinderate bei Ovarialkarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose

Tabelle 12 veranschaulicht die Mutationsfinderate der 72 Ratsuchenden mit einem Ovarialkarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose. Die höchste Mutationsfinderate ist mit 75,0% (n=15) bei den 40-49-Jährigen zu finden.

Im linearen Trend Test konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mutationsfinderate und dem Alter bei Erstdiagnose festgestellt werden (p=0,514).

Tabelle 12: Mutationsfinderate der Ratsuchenden mit Ovarialkarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose

		Mutationsfinderate		Gesamt	
		keine pathogene Mutation	pathogene Mutation		
Alter bei Erstdiagnose: 17-19 Ovarialkarzinom	n	1	0	1	
	% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	100,0%	0,0%	100,0%	
	20-29	n	3	0	3
	% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	100,0%	0,0%	100,0%	
	30-39	n	5	1	6
	% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	83,3%	16,7%	100,0%	
	40-49	n	5	15	20
	% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	25,0%	75,0%	100,0%	
	50-59	n	12	15	27
% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	44,4%	55,6%	100,0%		
60-69	n	6	5	11	
% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	54,5%	45,5%	100,0%		
70-79	n	3	1	4	
% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	75,0%	25,0%	100,0%		
Gesamt	n	35	37	72	
% in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose	48,6%	51,4%	100,0%		

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Mit der vorliegenden Arbeit wurde das Kollektiv der Ratsuchenden am FBREK-Zentrum Charité erstmals separat analysiert.

Zu den drei in der Einleitung genannten Hauptfragestellungen, (1) wie viele Ratsuchende die Einschlusskriterien erfüllten, (2) wie viele genetisch untersucht wurden und (3) bei wie vielen eine pathogene Mutation nachgewiesen wurde, lässt sich folgende Aussage treffen:

In den Jahren 2016 und 2017 stellten sich 2531 Ratsuchende im FBREK-Zentrum der Charité vor. Davon erfüllten 2287 (90,4%) die Einschlusskriterien. Von diesen wurden 1367 (59,8%) Ratsuchende genetisch untersucht. Davon waren 918 (67,2%) Index-Untersuchungen und 449 (32,8%) prädiktive Untersuchungen. Bei 30,3% (n=278) der Index-Untersuchungen und bei 59,5% (n=267) der prädiktiven Untersuchungen wurde eine pathogene Mutation nachgewiesen.

Insgesamt wurde bei 545 (39,9%) der 1367 genetisch untersuchten Ratsuchenden eine pathogene Mutation gefunden.

Damit konnten alle drei in der Einleitung genannten Hauptfragestellungen beantwortet werden.

4.2 Diskussion der Methodik

Zunächst wird die Datenerfassung im FBREK-Zentrum der Charité diskutiert. Es folgt ein Ausblick auf die zukünftige zentrumsinterne Datenerfassung sowie auf die gemeinsame nationale Datenbank des GC-HBOC (HereditCaRe).

Es folgen die Stärken und Limitationen bezüglich des Kollektivs der Ratsuchenden.

Im Anschluss wird das Beratungskonzept im FBREK-Zentrum der Charité diskutiert und eine Möglichkeit aufgezeigt, dem steigenden Bedarf an Beratung in Zukunft begegnen zu können.

4.2.1 Datenerfassung

Für die Erstellung der vorliegenden Arbeit wurden die Daten aus bestehenden Excel-Tabellen, Papierakten und elektronischen Akten in SAP in einer neu erstellten SPSS-Tabelle zusammengefasst.

Die Grundlage bildeten dabei die von den Ärzt*innen des Zentrums selbst erstellten Excel-Tabellen. Der Großteil der für die vorliegende Arbeit relevanten Daten befindet sich in den Papierakten. Dadurch gestaltete sich das Zusammentragen der Daten äußerst zeitaufwendig.

Nachdem die Daten der Ratsuchenden separat für das FBREK-Zentrum dokumentiert werden, werden die Daten anschließend in der gemeinsamen Datenbank aller 22 Zentren des GC-HBOC (BRCA2006) erfasst.

Daher ist ein Teil der Daten in der vorliegenden Arbeit bereits in Gesamtanalysen des GC-HBOC eingeflossen (30, 75).

Eine Auswertung über die Datenbank des GC-HBOC war jedoch nicht möglich, da die personelle Ausstattung zur zeitgerechten Dokumentation in den Jahren 2016 und 2017 nicht gegeben war. Daher war die Doppeldokumentation zum zentrumsinternen Benchmarking nötig geworden. Langfristig soll dies über die zu installierende Datenbank HerediCaRe (Hereditary Cancer Registry) des GC-HBOC erfolgen.

Ziel von HerediCaRe ist es durch eine strukturierte nationale Datenerfassung sowie Datenanalyse die Versorgung und Betreuung von Ratsuchenden und Patientinnen mit einer genetischen Belastung von Mamma- und Ovarialkarzinom durch neue Erkenntnisse zu verbessern (76).

Ausblick: Für zukünftige Studien separat für das FBREK-Zentrum der Charité würde die übersichtliche und zusammengefasste Darstellung aller relevanten Daten der Ratsuchenden in einer einzigen elektronischen Datei die statistische Auswertung erheblich vereinfachen.

Darüber hinaus könnte die Zusammenfassung der Daten nicht nur bei statistischen Auswertungen, sondern auch im klinischen Alltag wesentlich Zeit einsparen. Diese Zeit könnte weiteren Ratsuchenden zugutekommen.

Ein erster Schritt in diese Richtung ist das Markierungssystem für Studienpatient*innen im Patientenmanagementprogramm SAP der Charité. Damit kann auf den ersten Blick

erkannt werden, welche Patient*innen an Studien teilnehmen. Eine Abbildung des Markierungssystems ist im Anhang unter Abbildung 12 (Seite 99) zu finden.

4.2.2 Kollektiv der Ratsuchenden

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die bemerkenswert hohe Fallzahl der Ratsuchenden mit 2493 Frauen und 38 Männern (N=2531). In anderen monozentrischen Studien zum Thema Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom fielen die Fallzahlen deutlich geringer aus (73, 77).

Aufgrund der in der vorliegenden Arbeit dennoch geringen Anzahl an Männern konnten, wie auch bei den beiden zuvor erwähnten Studien, bei der Auswertung der Daten keine spezifischen Ergebnisse für Männer dargestellt werden. Männliche *BRCA1/2*-Mutationsträger haben im Vergleich zu weiblichen *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ein deutlich geringeres Mammakarzinom-Risiko, bei *BRCA2*-Mutationsträgern beträgt es ca. 6%, es ist damit aber dennoch deutlich gesteigert im Vergleich zu einem männlichen Nicht-Mutationsträger (77). Sie vererben die Mutation jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Kinder weiter (autosomal-dominanter Erbgang) (78).

Ausblick: Um aussagekräftige und signifikante Ergebnisse für Männer mit einer familiären Mamma- und Ovarialkarzinombelastung zu erhalten sind größere und Zentrums-übergreifende Studien nötig.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass es sich um eine monozentrische Arbeit handelt. Allerdings ist das Einzugsgebiet des FBREK-Zentrums der Charité im Vergleich zu anderen Zentren des GC-HBOC relativ groß und dehnt sich auf Berlin, Brandenburg sowie Teile von Mecklenburg-Vorpommern aus. Die Ergebnisse können daher für die Ratsuchenden aus dem nordöstlichen Teil Deutschlands als repräsentativ angesehen werden.

Fazit: Aufgrund der großen Fallzahl und den umfassenden, differenzierten Daten konnten die Charakteristika der Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité detailliert dargestellt werden.

4.2.3 Beratungskonzept

Interessanterweise erfüllten nicht alle (n=244; 9,6%) sich vorstellenden Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité die Einschlusskriterien. Es stellt sich also die Frage, warum trotz vorheriger telefonischer Anamnese und Überprüfung der Einschlusskriterien diese Ratsuchenden einen Termin in der Tumorrisikosprechstunde angeboten bekommen haben.

Dafür muss man sich in die Lage einer Ratsuchenden versetzen, die sich telefonisch im Zentrum meldet. Dies geschieht meist auf Anraten der Gynäkologin/des Gynäkologen oder aus eigenem Entschluss. Aufgrund von gehäuften Fällen von Mamma- und Ovarialkarzinomen in der Familie oder aufgrund von einer eigenen Tumorerkrankung sind die Ratsuchenden verständlicherweise besorgt und voller Fragen zum Thema Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom. Um die Ratsuchenden ausreichend zu informieren und ihre Ängste und Befürchtungen zu relativieren, wird auch den Ratsuchenden, die die konsentierten Einschlusskriterien nicht erfüllen, ein Termin mit sekundärer Priorität in der Tumorrisikosprechstunde angeboten. Dies ist eine Besonderheit des FBREK-Zentrums der Charité im Gegensatz zu den anderen Zentren in Deutschland, die diesen Ratsuchenden keine persönliche Beratung anbieten (73). Aufgrund der niedrigen Anzahl von Ratsuchenden dieser Gruppe konnte das in den Jahren 2016/2017 am Zentrum geleistet werden.

Die Zahl der Ratsuchenden, die eine genetische Beratung zu familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom in Anspruch nehmen, steigt kontinuierlich an (79). Durch den „Angelina-Jolie-Effekt“ ist der Beratungsbedarf vor allem bei den Ratsuchenden gestiegen, die nicht die Einschlusskriterien erfüllen (72).

Ausblick: Eine Möglichkeit, den steigenden Beratungsbedarf in Zukunft zu bewältigen, ist die Beratung per Videotelefonie.

Die digitale Beratung kann den Zugang und die Effizienz der Beratung verbessern und dabei helfen, die Kosten zu senken. Vor allem den Ratsuchenden, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen, könnte eine Beratung über das Telefon angeboten werden. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Telefonberatung einer persönlichen Beratung nicht unterlegen ist (80, 81).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert sowie in Bezug zu den Ergebnissen früherer Studien gesetzt.

Die Gliederung orientiert sich an der Gliederung der Ergebnisse: Zunächst werden die soziodemographischen Daten der Ratsuchenden sowie die Ergebnisse der genetischen Untersuchung diskutiert. Schließlich folgt die Diskussion der Mutationsfinderaten und deren Bedeutung für die Einschlusskriterien des GC-HBOC.

4.3.1 Soziodemographische Daten

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Charakteristika der Ratsuchenden, die sich im FBREK-Zentrum der Charité vorstellten, darzustellen. Durch die Analyse der soziodemographischen Daten wurde das heterogene Kollektiv der Ratsuchenden der Charité erstmals separat beschrieben.

Dadurch lassen sich folgende Aussagen treffen:

Fast alle Ratsuchenden waren weiblich (n=2493; 98,5%), durchschnittlich 42,9 (\pm 12,2) Jahre alt und berufstätig (n=1830; 72,3%). Sie stellten sich zum ersten Mal in der Tumorrisikosprechstunde vor (n=2198; 86,8%) und erfüllten die Einschlusskriterien (n=2287; 90,4%). Von den Ratsuchenden, die die Einschlusskriterien erfüllten, war der Großteil nicht an einer Karzinomerkrankung oder einem anderen bösartigen Tumor erkrankt (n=1387; 60,6%).

Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf Geschlecht, Alter und Berufsstatus zeigten sich in zwei weiteren, gleichfalls monozentrischen Studien (73, 77): Im FBREK-Zentrum in Heidelberg war der Großteil der Ratsuchenden ebenfalls weiblich (n=894; 97,5%), durchschnittlich 44,2 (\pm 12,4) Jahre alt und berufstätig (73).

Die soziodemographischen Charakteristika der Ratsuchenden im Nordosten (Berlin) und Südwesten (Heidelberg) Deutschlands unterscheiden sich demnach nur unwesentlich.

In der Studie von Evers et al. wurden, im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, keine Ergebnisse zu pathogenen Mutationen der Ratsuchenden dargestellt (73). Daher ist ein Vergleich der Mutationsprävalenz im Nordosten und Südwesten Deutschlands nicht möglich.

Ausblick: Wie das kürzlich publizierte systematische Review von Armstrong et al. gezeigt hat, unterscheidet sich die Mutationsprävalenz der *BRCA1*- und *BRCA2*-Gene international teils erheblich (82).

Interessant für zukünftige Studien wäre die Untersuchung, ob sich die Prävalenz von pathogenen Mutationen auch innerhalb Deutschlands unterscheidet.

4.3.2 Genetische Untersuchung der Ratsuchenden

4.3.2.1 Pathogene Mutationen

Wie auch schon in anderen Studien gezeigt wurde, fanden sich die meisten pathogenen Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* (5, 6, 83).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 22,7% (n=209) der 918 Ratsuchenden, die als Indexpatientinnen genetisch untersucht wurden, eine pathogene Mutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* gefunden (Tabelle 5, Seite 56). Die Ergebnisse decken sich mit zwei weiteren Studien zu familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom aus Deutschland, die eine Häufigkeit der pathogenen Mutationen im *BRCA1*- und *BRCA2*-Gen von 23,1% (n=121) (84), respektive 24,0% (n=5136) (30) angaben.

In der vorliegenden Arbeit waren bei den Index-Untersuchungen 73,1% (n=209) aller pathogenen Mutationen in den Genen *BRCA1* (n=128; 44,8%) und *BRCA2* (n=81; 28,3%) zu finden. Am dritthäufigsten befanden sich die pathogenen Mutationen im *CHEK2*-Gen (n=35; 12,2%) und am vierthäufigsten im *ATM*-Gen (n=16; 5,6%) (Abbildung 5, Seite 57). Diese Prozentzahlen sind fast identisch mit den Ergebnissen der Studie von Schroeder et al. (83). In dieser Studie wurden die Ergebnisse zweier FBREK-Zentren in Deutschland dargestellt. Insgesamt wurden 620 Ratsuchende bezüglich der zehn Kerngene genetisch untersucht. In der gleichen absteigenden Häufigkeit wie in der vorliegenden Arbeit wurden 40% (n=30) der pathogenen Mutationen im *BRCA1*-Gen, 36% (n=27) im *BRCA2*-Gen, 8% (n=6) im *CHEK2*-Gen und 5% (n=4) im *ATM*-Gen gefunden (83).

Fazit: Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die Ergebnisse früherer Studien, dass sich die meisten pathogene Mutationen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* und *ATM* befinden.

4.3.2.2 VUS

Bei den Index-Untersuchungen waren 5,9% (n=54) der VUS im *BRCA1*- und *BRCA2*-Gen zu finden. Es wurden mehr VUS im *BRCA2*-Gen (n=34; 3,7%) als im *BRCA1*-Gen (n=20; 2,2%) gefunden (Tabelle 6, Seite 58).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Meisel et al. in deren monozentrischen Studie aus dem FBREK-Zentrum in Dresden, die sich auf die Jahre 2000 bis 2013 bezog. Dort waren ebenfalls mehr VUS im *BRCA2*- als im *BRCA1*-Gen zu finden. Insgesamt wurden dagegen bei 13,9% (n=73) der Index-Untersuchungen eine VUS gefunden (84).

Die Klassifizierung der genetischen Varianten ist jedoch ein fortlaufender Prozess und wird stets dem aktuellen Forschungsstand angepasst (13).

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit drei Ratsuchende prädiktiv auf eine familiär bekannte VUS genetisch untersucht. Die genetische Untersuchung wird als Segregationsanalyse durchgeführt und dient dazu, weitere Informationen über eine mögliche Pathogenität der VUS zu bekommen. In den meisten Fällen ist ein Downstaging der VUS zu Klasse II (wahrscheinlich nicht pathogen) oder Klasse I (nicht pathogen) möglich (85).

Kast et al. überprüften daher die Klassifizierung der VUS, um eine Aktualisierung ihrer früheren veröffentlichten Studie aus dem Zentrum in Dresden von Meisel et al. zu erhalten (85).

Da bei allen Aktualisierungen der Klassifizierung ein Downstaging stattfand, konnte anstelle der ursprünglich publizierten 13,9% die Prozentzahl der VUS auf 6% gesenkt werden (85).

Fazit: Diese 6% decken sich mit den in der vorliegenden Arbeit gefundenen 5,9% VUS in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*.

4.3.3 Mutationsfinderaten in Bezug auf separate Subgruppen

Die Einschlusskriterien des GC-HBOC für eine genetische Untersuchung basieren auf der Annahme eines empirischen Heterozygotenrisikos von $\geq 10\%$. (siehe Einleitung Kapitel 1.5, Seite 21). Dieses Heterozygotenrisiko wird auch international als Indikation zur genetischen Untersuchung angesehen (31, 86).

Die Analyse der Mutationsfinderaten bei verschiedenen Subgruppen (siehe Ergebnisse Kapitel 3.4, ab Seite 61) dient zur Feststellung, bei welchen Subgruppen die Mutationsfinderate $\geq 10\%$ betrug und somit bei Ratsuchenden dieser Subgruppe auch zukünftig die Indikation zur genetischen Untersuchung gegeben ist.

In der folgenden Diskussion werden die Mutationsfinderaten in der vorliegenden Arbeit mit früheren Studien verglichen. Daraus schlussfolgernd wird die Gültigkeit der Einschlusskriterien diskutiert.

4.3.3.1 Mutationsfinderaten in Bezug auf die Karzinomerkrankungen in der Familie

Kast et al. haben in ihrer Studie mit 21.401 Ratsuchenden und Patientinnen die verschiedenen Mutationsfinderaten in Bezug auf die Karzinomerkrankungen in der Familie ermittelt, auf denen die aktuellen Einschlusskriterien des GC-HBOC basieren.

Im Folgenden werden die Mutationsfinderaten in Bezug auf die Karzinomerkrankungen in der Familie in der vorliegenden Arbeit (Tabelle 8, Seite 62) mit den Ergebnissen aus der Studie von Kast et al. verglichen (Tabelle 13). Daraus schlussfolgernd werden die Einschlusskriterien des GC-HBOC diskutiert.

Dabei ist zu erwähnen, dass Kast et al. sich nur auf pathogene Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* konzentrierten, die vorliegende Arbeit jedoch Mutationen in allen zehn Kerngenen miteinschloss. Dies ist eine Erklärung dafür, dass in der vorliegenden Arbeit die Mutationsfinderate bei 39,7% (n=542) lag im Gegensatz zur Studie von Kast et al., wo sie bei 24,0% (n=5136) lag.

Außerdem bezog sich Mutationsfinderate in der Studie von Kast et al. auf alle Familienmitglieder einer Familie (30). In der vorliegenden Arbeit bezieht sich die Mutationsfinderate nur auf die Ratsuchende selbst (Tabelle 8, Seite 62). Da jedoch in die Analyse der Mutationsfinderate nicht nur Index-Untersuchungen, sondern auch prädiktive Untersuchungen der Ratsuchenden mit einfließen, wird auch die Mutationsfinderate in der Familie teilweise mitberücksichtigt.

Tabelle 13: Vergleich der Mutationsfinderrate in der vorliegenden Arbeit mit der Mutationsfinderrate in der Studie von Kast et al. (30)

Karzinomerkrankungen in der Familie ^a							
			nur BC (kein OC, kein male BC)	nur OC (kein BC, kein male BC)	nur BC + OC (kein male BC)	male BC + BC/OC	Gesamt
Mutationsfinderrate	in der	n	327	19	187	9	542
	vorliegenden	%	35,6%	43,2%	50,5%	29,0%	39,7%
	Arbeit						
	in der Studie	n	25 - 2379 ^b	109 ^b	2111	230	5136
von Kast et al.	%	3,7%, - 22,7% ^b	41,9% ^b	41,6%	35,8%	24,0%	

^a BC: Mammakarzinom

OC: Ovarialkarzinom

male BC: männliches Mammakarzinom

^b eingeschränkt vergleichbar

Nur BC + OC (kein male BC): Die höchste Mutationsfinderrate lag mit 50,5% (n=187) in der vorliegenden Arbeit bei den Ratsuchenden, in deren Familie nur Mamma- und Ovarialkarzinom, aber kein männliches Mammakarzinom (nur BC + OC (kein male BC)) bekannt war. Bei Kast et al. lag die Rate etwas niedriger bei 41,6% (n=2111).

In Übereinstimmung mit anderen Studien wurde die höchste Mutationsfinderrate ebenfalls bei Familien mit Mamma- und Ovarialkarzinom beobachtet (87-89).

Dem ist anzumerken, dass sich die Ergebnisse dieser Studien, so wie die Studie von Kast et al., nur auf Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* bezogen (30).

Die Mutationsfinderrate in der vorliegenden Arbeit bezieht sich auf Mutationen in allen zehn Kerngenen und fällt daher prozentual höher aus.

Male BC + BC/OC: Bei den Ratsuchenden, in deren Familie sowohl Mamma- und Ovarialkarzinom sowie männliches Mammakarzinom bekannt war (male BC + BC/OC), lag die Mutationsfinderrate in der vorliegenden Arbeit bei 29,0% (n=9). Im Vergleich dazu lag die Mutationsfinderrate bei Kast et al. bei 35,8% (n=230) (30).

Nur BC (kein OC, kein male BC): Die Mutationsfinderate bei den Ratsuchenden, in deren Familie nur Mammakarzinom, aber kein Ovarialkarzinom und kein männliches Mammakarzinom (nur BC (kein OC, kein male BC)) bekannt war, lassen sich nur eingeschränkt mit den Ergebnissen von Kast et al. vergleichen. Bei Kast et al. wurde „nur Mammakarzinom bekannt“ nochmals weiter in Bezug auf Erkrankungsalter, Anzahl der erkrankten Familienangehörigen und einseitiges oder beidseitiges Mammakarzinom in vier Subgruppen differenziert. Die Mutationsfinderate lag bei diesen Subgruppen zwischen 3,7% - 22,7% (n=25-2379) (30).

Nichtsdestotrotz liegen diese Mutationsfinderten eindeutig unter der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Mutationsfinderate von 35,6% (n=327).

Eine mögliche Erklärung für diesen großen Unterschied ist die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit 168 (7,3%) der 2287 Ratsuchenden, die die Einschlusskriterien erfüllten, fragliche Fälle von Ovarialkarzinom in der Familie angaben. Diese fraglichen Fälle von Ovarialkarzinom wurden zu „kein Ovarialkarzinom“ gezählt.

Da es sich in einigen Fällen vermutlich tatsächlich um Ovarialkarzinom gehandelt hat, hätten diese Ratsuchenden zu der Gruppe „nur BC+OC (kein male BC)“ gezählt werden müssen. Aufgrund dieser unsicheren Angaben zur Familienanamnese war eine genauere Einteilung jedoch nicht möglich. In der Studie von Kast et al. wird nicht erwähnt, zu welcher Gruppe die fraglichen Fälle von Ovarialkarzinom gezählt wurden (30).

Des Weiteren zeigt die Studie von Kast et al., dass bei dem Kriterium „mindestens drei an Mammakarzinom erkrankte Frauen, mit Erkrankungsalter über dem 51. Lebensjahr“ die Prävalenz einer pathogenen Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen bei nur 3,7% (95% KI: 2,5-5,3%) lag (30).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studie von Frank et al.: Hier lag die Prävalenz bei 3,9% (88).

Das Heterozygotenrisiko liegt demnach unter 10%, wonach laut des GC-HBOC eigentlich keine Indikation zur genetischen Untersuchung gegeben ist (31). Bei dem Einschlusskriterium „mindestens drei an Brustkrebs erkrankte Frauen aus der gleichen Linie einer Familie, unabhängig vom Alter der Erstdiagnose“ des GC-HBOC wird jedoch nicht beim Alter der Erstdiagnose unterschieden.

Ratsuchenden, in deren Familie alle an Mammakarzinom erkrankten Frauen nach dem 51. Lebensjahr erkrankten, wird damit ein viel höheres Heterozygotenrisiko als nur 3,7%

Diskussion

suggeriert. Dies kann zur psychischen Belastung, einer Überschätzung des persönlichen Risikos und gegebenenfalls überflüssigen genetischen Untersuchungen führen. Die entstehenden Kosten würden so zu einer finanziellen Belastung des Gesundheitssystems führen.

Aktuell werden die Einschlusskriterien zur genetischen Untersuchung für diese Gruppe in der SOP des GC-HBOC dahingehend präzisiert (7).

Die Prävalenz einer pathogenen Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen ist jedoch um einiges höher, sobald von mindestens zwei an Mammakarzinom erkrankten Frauen eine vor dem 51. Lebensjahr erkrankt ist. Die Prävalenz liegt bei dem Einschlusskriterium „mindestens zwei an Brustkrebs erkrankte Frauen aus der gleichen Linie einer Familie, davon eine mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. Lebensjahr“ laut Kast et al. dann bei 18,3% (95% KI: 17,7-19,0%) (30).

Fazit: Das Alter bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms spielt bei der Prävalenz von pathogenen Mutationen eine entscheidende Rolle.

Nur OC (kein BC, kein male BC): Bei den Ratsuchenden mit einem familiär bekannten Ovarialkarzinom, aber keinem Mammakarzinom (nur OC (kein BC, kein male BC)), lag die Mutationsfinderate in der vorliegenden Arbeit bei 43,2% (n=19).

Im Gegensatz zu „nur OC“ lautete bei Kast et al. das vergleichbare Einschlusskriterium, dass mindestens zwei Frauen in der Familie an einem Ovarialkarzinom erkrankt sein mussten. Die Ergebnisse sind daher nur eingeschränkt vergleichbar.

Die Mutationsfinderate war mit 41,9% (n=109) bei Kast et al. ähnlich hoch wie in der vorliegenden Arbeit (30).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Mutationsfinderten, bis auf die Ratsuchenden aus der Gruppe „nur BC (kein OC, kein male BC)“, aus der vorliegenden Arbeit ähnlich hoch sind wie die Mutationsfinderten aus der Studie von Kast et al (30).

Fazit: Die Mutationsfinderten in Bezug auf die Karzinomerkrankungen in der Familie in der vorliegenden Arbeit liegen in allen Gruppen bei weit über 10%. Die Indikation zur genetischen Untersuchung ist damit gegeben und bestätigen damit die Einschlusskriterien des GC-HBOC.

4.3.3.2 Mutationsfinderaten bei triple-negativem Mammakarzinom in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose

Im Folgenden wird das Einschlusskriterium „mindestens eine an einem triple-neg. Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 50. Lebensjahr“ diskutiert.

Dieses Einschlusskriterium basiert auf der Erkenntnis, dass mit steigendem Alter die Mutationsfinderate sinkt (90-92). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten dies ebenfalls bestätigen (siehe Ergebnisse, Kapitel 3.4.4, Tabelle 11, Seite 65).

Mehrere Studien haben bereits untersucht, bis zu welchem Alter Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom genetisch untersucht werden sollten und ob eine genetische Untersuchung auch noch nach dem 50. Lebensjahr sinnvoll ist, wenn als Kriterium ein Heterozygotenrisiko von mindestens 10% verwendet wird.

In der vorliegenden Arbeit lag die Mutationsfinderate bei den 50-59-Jährigen bei 26,3% (Tabelle 11, Seite 65) also weit über den geforderten 10%, was für eine genetische Untersuchung auch noch nach dem 50. Lebensjahr spricht. Die Untersuchung wurde jedoch unabhängig vom familiären Hintergrund durchgeführt. Es wurden auch Patientinnen *mit* familiärem Hintergrund von Mamma- oder Ovarialkarzinom inkludiert, da nur sechs der 177 Patientinnen mit einem triple-negativem Mammakarzinom keinen familiären Hintergrund von Mamma- oder Ovarialkarzinom aufwiesen.

In der Studie von Couch et al. wurde ebenfalls wie in der vorliegenden Arbeit die Mutationsfinderate bei den 50-59-Jährigen mit einem triple-negativem Mammakarzinom unabhängig vom familiären Hintergrund untersucht und lag bei 13,4%, also ebenfalls über 10%. Couch. et al. untersuchten dies nochmals separat nur für die Patientinnen *ohne* familiären Hintergrund von Mamma- oder Ovarialkarzinom, dort wurde bei 10,4% eine pathogene Mutation gefunden. Daher sprachen sich Couch et al. dafür aus, dass eine genetische Untersuchung bis zu einem Alter von 60 Jahren in Betracht gezogen werden sollte (90).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Rhiem et al.: In der Gruppe der 50-59-Jährigen mit einem triple-negativem Mammakarzinom ohne familiären Hintergrund von Mamma- oder Ovarialkarzinom wurde bei 10,8% eine pathogene Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* gefunden (91).

In einer 2018 erschienenen Studie von Engel et al. lag die Mutationsfinderate bei den 50-59-Jährigen mit einem triple-negativem Mammakarzinom ohne familiären Hintergrund von Mamma- oder Ovarialkarzinom jedoch nur bei 5,7% (92). Da laut des GC-HBOC und

auch internationalen Kriterien für eine genetische Untersuchung das Heterozygotenrisiko über 10% liegen sollte, sprachen sich Engel et al. für die Beibehaltung der Altersgrenze von 50 Jahren aus (92).

Dem ist jedoch anzumerken, dass in der Studie von Engel et al. nur die Gene *BRCA1* und *BRCA2* genetisch untersucht wurden (92). Die Mutationsfinderate wäre vermutlich höher ausgefallen, wenn wie in der vorliegenden Arbeit und bei Couch et al. noch weitere für familiäres Mamma- und Ovariakarzinom ursächliche Gene miteingeschlossen worden wären.

Fazit: Das Einschlusskriterium „mindestens eine an einem triple-neg. Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 50. Lebensjahr“ des GC-HBOC sollte daher durch weitere Studien überprüft werden und gegebenenfalls auf das 60. Lebensjahr erweitert werden. Zurzeit wird eine genetische Untersuchung bis einschließlich 60 Jahre nur dann durchgeführt, wenn die Ratsuchende selbst an einem triple-negativem Mammakarzinom erkrankt ist (93).

4.3.3.3 Mutationsfinderate in Bezug auf den Erkrankungsstatus

Die Standard Operating Procedures (SOP) des GC-HBOC haben sich im Mai 2019 geändert (aktueller Stand 28.05.2019) (7). Bisher konnte bei einer gesunden Ratsuchenden, in deren Familie alle erkrankten Familienangehörigen bereits verstorben waren, eine genetische Untersuchung durchgeführt werden, wenn ihr mit Cyrillic errechnetes Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$ und/oder das Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ war (94). Seit der Umstellung auf BOADICEA wird eine genetische Untersuchung durchgeführt, wenn das Heterozygotenrisiko $\geq 10\%$ beträgt (20, 94).

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gezeigt haben, gab es keinen signifikanten Unterschied von Mutationsfinderaten bei selbst erkrankten Ratsuchenden im Vergleich zu gesunden Ratsuchenden, in deren Familie alle erkrankten Familienangehörigen bereits verstorben waren, aber deren Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$, bzw. ein Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ war (Tabelle 9, Seite 63).

Fazit: Dies ist ein deutliches Indiz dafür, dass auch in Zukunft gesunde Ratsuchende, in deren Familie bereits alle erkrankten Familienangehörigen verstorben sind, unter bestimmten Voraussetzungen als Index genetisch untersucht werden sollten. Die Leitlinien des GC-HBOC wurden bereits dahingehend geändert.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 164 Ratsuchenden keine genetische Untersuchung durchgeführt, da sie die geforderten Prozentzahlen nicht erfüllten (Abbildung 4, Seite 55). Dieses Vorgehen hat sich durch die Aktualisierung der Standard Operating Procedures (SOP) des GC-HBOC (aktueller Stand 28.05.2019) jedoch geändert (7).

Laut der neuen SOP kann bei einer gesunden Ratsuchenden, in deren Familie alle erkrankten Familienangehörigen verstorben sind, eine genetische Untersuchung durchgeführt werden, wenn ihr mit BOADICEA errechnetes Heterozygotenrisiko $\geq 10\%$ ist (7, 20, 94). Die Risikoberechnung mit BOADICEA basiert auf den Ergebnissen von Familienstudien und Segregationsanalysen. Des Weiteren kann die Tumorpathologie mit berücksichtigt werden (94).

Ausblick: Die Einschlusskriterien des GC-HBOC werden regelmäßig überarbeitet und dem aktuellen Forschungsstand angepasst.

Weitere Studien in Bezug auf das Heterozygotenrisiko zu den verschiedenen Einschlusskriterien des GC-HBOC können dabei helfen, das Heterozygotenrisiko für die Ratsuchende besser einschätzen zu können. Dadurch ist eine noch individuellere Beratung möglich. Darüber hinaus können überflüssige genetische Untersuchungen vermieden werden und so die Kosten für das Gesundheitssystem gesenkt werden.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, die Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité umfassend darzustellen. Die zuvor genannten Studien konzentrierten sich *entweder* hauptsächlich auf die soziodemographischen Variablen (73, 77) *oder* auf die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen (30, 83, 84).

Die vorliegende Arbeit hat diese beiden bedeutsamen Komponenten erstmals miteinander verknüpft. Dadurch konnte ein umfassendes und vielfältiges Bild der Ratsuchenden des FBREK-Zentrums der Charité gezeichnet werden.

Der Bedarf an genetischer Beratung und an genetischen Untersuchungen hat in den letzten Jahren stark zugenommen und wird in Zukunft aller Voraussicht nach weiter steigen (72, 79, 95). Der bereits bestehende Mangel an Ärzt*innen, die zur individualisierten und spezialisierten Beratung und genetischen Untersuchung befähigt

Diskussion

sind, wird sich dadurch noch verstärken. Dadurch ist die Qualität der Beratung und Versorgung gefährdet.

Aus diesen Gründen ist eine effiziente Vorbereitung auf die Sprechstunde essenziell.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde das Kollektiv der Ratsuchenden im FBREK-Zentrum der Charité zum ersten Mal separat beschrieben. Die Ergebnisse bieten den beratenden Ärzt*innen des Zentrums einen differenzierten Überblick über die Versorgungssituation im Zentrum. Dieser umfangreiche und detaillierte Überblick ermöglicht eine genauere Vorbereitung und dadurch effizienteres Arbeiten.

Für die Zukunft sind weitere, in gleichem Maße umfangreiche Studien aus den anderen Zentren des GC-HBOC wünschenswert, um einen detaillierten und vergleichbaren Überblick über die Mutationsprävalenz und die Charakteristika der Ratsuchenden in den verschiedenen Teilen Deutschlands zu erhalten.

Nach wie vor sind nur etwa 50% der für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom verantwortlichen Risikogene bekannt, die anderen Gene sind noch unentdeckt (17, 18). Es bleibt Gegenstand der zukünftigen Forschung, diese Wissenslücke eines Tages zu schließen.

Weitere Studien zu Mutationen in den weniger häufig vorkommenden Risikogenen *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D* und *TP53* können dabei helfen, das Erkrankungsrisiko, sowie Nutzen von prophylaktischen Maßnahmen und Früherkennungsprogrammen für Mutationsträgerinnen dieser Gene besser einschätzen zu können.

Mit der steigenden Zahl der genetischen Untersuchungen wird es in Zukunft möglich sein, die bisher beschriebenen Varianten unklarer Signifikanz (VUS, Klasse III) besser zu klassifizieren und als pathogen (Klasse IV, Klasse V) oder nicht pathogen (Klasse I, Klasse II) einzustufen. Die Prävalenz der ungewissen VUS kann so voraussichtlich gesenkt werden.

Die Zahl der publizierten Studien zu familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom steigt in den letzten Jahren stetig an. Es bleibt spannend, welche Erkenntnisse die zukünftige Forschung bringen wird.

5. Literaturverzeichnis

1. WHO. World Cancer Report 2014. 2014.
2. Robert-Koch-Institut, Krebsregisterdaten Zfr. Brustkrebs (Mammakarzinom)
Stand: 06.12.2017, aufgerufen am 03.04.2019 [Available from:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html].
3. Robert-Koch-Institut, Krebsregisterdaten Zfr. Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom)
Stand 06.12.2017, aufgerufen am 03.04.2019 [Available from:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs_node.html].
4. Speiser D. Beratung von Ratsuchenden mit familiärer Brust- oder Eierstockkrebsbelastung. Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol. 2017;13(2):170-86.
5. Goldberg JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. Expert Rev Anticancer Ther. 2006;6(8):1205-14.
6. DKG DK, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. 2020.
7. GC-HBOC. Standard Operating Procedures (SOP) im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Stand: 28.05.2019.
8. GC-HBOC. Aufgaben und Leistungen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs aufgerufen am 29.05.2019 [Available from:
<https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/das-konsortium/aufgaben-leistungen/>].
9. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 1995;378(6559):789-92.
10. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994;266(5182):66-71.
11. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer. 2011;12(1):68-78.
12. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971;68(4):820-3.
13. Waha A., Versmold B., Kast K., Kiechle M., Ditsch N., Meindl A., Niederacher D., Hahnen E., Arnold N., Mundhenke C., Horvath J., Auber B., Dikow N., Hauke J.,

Literaturverzeichnis

- Wappenschmidt B., Riess O., Schott S., Speiser D., Faust U., Sutter C., Rhiem K., K. SR. Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zum Umgang mit Ergebnissen der Multigenanalyse. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77. 2018;39:187-93.
14. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(2):110-20.
15. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, Sharma L, Saam J, Lancaster J, Daly MB. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017;123(10):1721-30.
16. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, Thornton A, Norquist BM, Casadei S, Nord AS, Agnew KJ, Pritchard CC, Scroggins S, Garcia RL, King MC, Swisher EM. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(3):764-75.
17. Deutsche Krebshilfe D. Der blaue Ratgeber: Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2018, aufgerufen am 13.04.2019 [Available from: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Familiaerer-Brust-und-Eierstockkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf].
18. Zeneca A. Infobroschüre: BRCA-Diagnostik: Indikationsstellung und Vorgehensweisen der BRCA-Genanalyse bei Patientinnen mit Ovarial- und Mammakarzinom. 2019.
19. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom: Neue Gene, neue Therapien, neue Konzepte. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(19):323-30.
20. Fischer C, Kuchenbacker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A, Rahner N, Dikow N, Plendl H, Debatin I, Grimm T, Gadzicki D, Flottmann R, Horvath J, Schrock E, Stock F, Schafer D, Schwaab I, Kartsonaki C, Mavaddat N, Schlegelberger B, Antoniou AC, Schmutzler R, German Consortium for Hereditary B, Ovarian C. 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. *J Med Genet*. 2013;50(6):360-7.
21. GC-HBOC. Umstrukturierung der Risikoberechnung im GC-HBOC: Umstellung von Cyrillic auf BOADICEA. 2019.

22. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London 2019.
23. GC-HBOC. Konsensus 2020 Version 2020.1.
24. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC, Brca, Consortium BC, McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hooning MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
25. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, Cornelissen S, Broeks A, Adank MA, Meijers H, Waisfisz Q, Hollestelle A, Schutte M, van den Ouweland A, Hooning M, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Antoniou AC, Arndt V, Bermisheva M, Bogdanova NV, Bolla MK, Brauch H, Brenner H, Bruning T, Burwinkel B, Chang-Claude J, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Dunning AM, Fasching PA, Figueroa J, Fletcher O, Flyger H, Galle E, Garcia-Closas M, Giles GG, Haeberle L, Hall P, Hillemanns P, Hopper JL, Jakubowska A, John EM, Jones M, Khusnutdinova E, Knight JA, Kosma VM, Kristensen V, Lee A, Lindblom A, Lubinski J, Mannermaa A, Margolin S, Meindl A, Milne RL, Muranen TA, Newcomb PA, Offit K, Park-Simon TW, Peto J, Pharoah PD, Robson M, Rudolph A, Sawyer EJ, Schmutzler RK, Seynaeve C, Soens J, Southey MC, Spurdle AB, Surowy H, Swerdlow A, Tollenaar RA, Tomlinson I, Trentham-Dietz A, Vachon C, Wang Q, Whittemore AS, Ziogas A, van der Kolk L, Nevanlinna H, Dork T, Bojesen S, Easton DF. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2750-60.
26. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkas K, Roberts J, Lee A, Subramanian D, De Leeneer K, Fostira F, Tomiak E, Neuhausen SL, Teo ZL, Khan S, Aittomaki K, Moilanen JS, Turnbull C, Seal S, Mannermaa A, Kallioniemi A, Lindeman GJ, Buys SS, Andrulis IL, Radice P, Tondini C, Manoukian S, Toland AE, Miron P, Weitzel JN, Domchek SM, Poppe B, Claes KB, Yannoukakos D, Concannon P, Bernstein JL,

Literaturverzeichnis

James PA, Easton DF, Goldgar DE, Hopper JL, Rahman N, Peterlongo P, Nevanlinna H, King MC, Couch FJ, Southey MC, Winqvist R, Foulkes WD, Tischkowitz M. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497-506.

27. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann HE, Kast K, Deissler H, Engel C, Muller-Myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew CG, Schindler D, Schmutzler RK, Hanenberg H. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 2010;42(5):410-4.

28. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, Horvath J, Kast K, Niederacher D, Turnbull C, Houlston R, Hanson H, Loveday C, Dolinsky JS, LaDuca H, Ramus SJ, Menon U, Rosenthal AN, Jacobs I, Gayther SA, Dicks E, Nevanlinna H, Aittomaki K, Pelttari LM, Ehrencrona H, Borg A, Kvist A, Rivera B, Hansen TVO, Djursby M, Lee A, Dennis J, Bowtell DD, Traficante N, Diez O, Balmana J, Gruber SB, Chenevix-Trench G, kConFab I, Jensen A, Kjaer SK, Hogdall E, Castera L, Garber J, Janavicius R, Osorio A, Golmard L, Vega A, Couch FJ, Robson M, Gronwald J, Domchek SM, Culver JO, de la Hoya M, Easton DF, Foulkes WD, Tischkowitz M, Meindl A, Schmutzler RK, Pharoah PDP, Antoniou AC. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst.* 2020.

29. Thompson ER, Rowley SM, Li N, McInerny S, Devereux L, Wong-Brown MW, Trainer AH, Mitchell G, Scott RJ, James PA, Campbell IG. Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1455-9.

30. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, Zarghooni V, Herold N, Ditsch N, Kiechle M, Braun M, Fischer C, Dikow N, Schott S, Rahner N, Niederacher D, Fehm T, Gehrig A, Mueller-Reible C, Arnold N, Maass N, Borck G, de Gregorio N, Scholz C, Auber B, Varon-Manteeva R, Speiser D, Horvath J, Lichey N, Wimberger P, Stark S, Faust U, Weber BH, Emons G, Zachariae S, Meindl A, Schmutzler RK, Engel C, German Consortium for Hereditary B, Ovarian C. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet.* 2016;53(7):465-71.

31. GC-HBOC. Erkennung von Genveränderungen durch einen Gentest

Literaturverzeichnis

aufgerufen am 09.05.2019 [Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/gentest-einschlusskriterien/>].

32. GC-HBOC. Checkliste zur Risikoerfassung aufgerufen am 01.08.2019 [Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/checkliste-zur-risikoerfassung/>].

33. Bick U, Engel C, Krug B, Heindel W, Fallenberg EM, Rhiem K, Maintz D, Golatta M, Speiser D, Rjosk-Dendorfer D, Lammer-Skarke I, Dietzel F, Schafer KWF, Leinert E, Weigel S, Sauer S, Pertschy S, Hofmockel T, Hagert-Winkler A, Kast K, Quante A, Meindl A, Kiechle M, Loeffler M, Schmutzler RK, German Consortium for Hereditary B, Ovarian C. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(1):217-28.

34. GenDG G. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen aufgerufen am 01.08.2019 [Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>].

35. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwiijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(12):e57.

36. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, Hogervorst FB, Hoogerbrugge N, Spurdle AB, Tavtigian SV, Group IUGVW. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* 2008;29(11):1282-91.

37. Lindor NM, Guidugli L, Wang X, Vallee MP, Monteiro AN, Tavtigian S, Goldgar DE, Couch FJ. A review of a multifactorial probability-based model for classification of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance (VUS). *Hum Mutat.* 2012;33(1):8-21.

38. Wappenschmidt B, Arnold, N. Unklare Sequenzvarianten (UCV) in den Genen BRCA1 und BRCA2 aufgerufen am 14.05.2020 [Available from: <https://mammamia-online.de/wp-content/uploads/2019/02/MM-Spezial-FamBKEK-Screen-2019.pdf>].

39. Wappenschmidt B, Hauke J, Faust U, Niederacher D, Wiesmuller L, Schmidt G, Gross E, Gehrig A, Sutter C, Ramser J, Rump A, Arnold N, Meindl A. Criteria of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer for the Classification of Germline Sequence Variants in Risk Genes for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(4):410-29.

40. DKG DK, AWMF. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2020.
41. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Arun BK. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(26):4282-8.
42. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):149-54.
43. Christgen M, Langer F, Kreipe H. [Histological grading of breast cancer]. *Pathologe.* 2016;37(4):328-36.
44. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
45. Stevens KN, Vachon CM, Couch FJ. Genetic susceptibility to triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* 2013;73(7):2025-30.
46. Schlehe B, Schmutzler R. [Hereditary breast cancer]. *Chirurg.* 2008;79(11):1047-54.
47. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, Obermann E, Ohlschlegel C, Padberg B, Rakozy C, Sancho Oliver S, Schobinger-Clement S, Schreiber-Facklam H, Singer G, Tapia C, Wagner U, Mastropasqua MG, Viale G, Lehr HA. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PLoS One.* 2012;7(5):e37379.
48. Krebsinformationsdienst. Olaparib bei BRCA-abhängigem Brustkrebs: EU-Zulassung des PARP-Hemmers erweitert aufgerufen am 31.07.2019 [Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2019/fk10-zulassung-olaparib-lynparza-brustkrebs-brca.php>].

49. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
50. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
51. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(3):553-64.
52. Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M, Ditsch N, Janni W, Mundhenke C, Golatta M, Varga D, Preisler-Adams S, Heinrich T, Bick U, Gadzicki D, Briest S, Meindl A, Schmutzler RK. 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 Res.* 2012;14(6):R156.
53. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, Mierzwa T, Szwiec M, Wisniowski R, Siolek M, Dent R, Lubinski J, Narod S. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):375-9.
54. Goerke S, Valet, Dormann, Goerke, Kay, Steller, Joachim, Valet, Axel, and Dormann, Arno. . *Klinikleitfaden Gynäkologie, Geburtshilfe / Herausgeber: Dr. med. Kay Goerke (Rheine), Dr. med. Joachim Steller, MBA (Titisee-Neustadt), Dr. med. Axel Valet (Herborn/Dillenburg) ; weitere Autoren: Prof. Dr. med. Arno J. Dormann, Köln [und acht andere]. 9. Auflage ed. München: München : Elsevier Urban & Fischer; 2016. 723 p.*
55. Klingler M. Neueinführung Rubraca (Rucaparib) bei Eierstockkrebs aufgerufen am 31.07.2019 [Available from: <https://www.gelbe-liste.de/neue-medikamente/rubraca-eierstockkrebs>].
56. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall

survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558-66.

57. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, Ben-Baruch NE, Marth C, Madry R, Christensen RD, Berek JS, Dorum A, Tinker AV, du Bois A, Gonzalez-Martin A, Follana P, Benigno B, Rosenberg P, Gilbert L, Rimel BJ, Buscema J, Balsler JP, Agarwal S, Matulonis UA, Investigators E-ON. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-64.

58. Bick U. Intensified surveillance for early detection of breast cancer in high-risk patients. *Breast Care (Basel).* 2015;10(1):13-20.

59. Fallenberg EM, Bick U. Radiologische Besonderheiten familiärer Tumoren: Das radiologische Früherkennungskonzept aufgerufen am 27.04.2020 [Available from: https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/medien/Downloads/radiologische_besonderheiten.pdf].

60. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, Frost MH, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, McDonnell SK, Vockley CW, Deffenbaugh A, Couch FJ, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1633-7.

61. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1055-62.

62. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collee M, Meijers-Heijboer HEJ, Jenner DJ, Oldenburg HSA, van Engelen K, de Vries J, van Asperen CJ, Devilee P, Blok MJ, Kets CM, Ausems M, Seynaeve C, Rookus MA, Hooning MJ. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(3):723-33.

63. Kast K. DW, Schmutzler R. Aktuelle Empfehlung zur Prävention und Therapie des familiären Mammakarzinoms. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2010.

64. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--current status, future directions. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):490-5.

65. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, Oosterwijk JC, de Bock GH. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer*. 2009;124(4):919-23.
66. Karlsen MA, Sandhu N, Hogdall C, Christensen IJ, Nedergaard L, Lundvall L, Engelholm SA, Pedersen AT, Hartwell D, Lydolph M, Laursen IA, Hogdall EV. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):379-83.
67. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC, Jr., Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):40-6.
68. Chudecka-Glaz A, Cymbaluk-Ploska A, Strojna A, Menkiszak J. HE4 Serum Levels in Patients with BRCA1 Gene Mutation Undergoing Prophylactic Surgery as well as in Other Benign and Malignant Gynecological Diseases. *Dis Markers*. 2017;2017:9792756.
69. Chudecka-Glaz A, Cymbaluk-Ploska A, Luterek-Puszynska K, Menkiszak J. Diagnostic usefulness of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm using the electrochemiluminescence immunoassay for HE4 and the chemiluminescence microparticle immunoassay for CA125. *Oncol Lett*. 2016;12(5):3101-14.
70. Reade CJ, Riva JJ, Busse JW, Goldsmith CH, Elit L. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):674-81.
71. Pitt AJ. Angelina Jolie Pitt: Diary of a Surgery 2015, aufgerufen am 15.05.2019 [Available from: https://www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html?hp&action=click&pgtype=Homepage&module=c-column-top-span-region®ion=c-column-top-span-region&WT.nav=c-column-top-span-region&_r=0].
72. Borzekowski DL, Guan Y, Smith KC, Erby LH, Roter DL. The Angelina effect: immediate reach, grasp, and impact of going public. *Genet Med*. 2014;16(7):516-21.
73. Evers C, Fischer C, Dikow N, Schott S. Familial breast cancer: Genetic counseling over time, including patients expectations and initiators considering the Angelina Jolie effect. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177893.

74. Speiser D, Rebitschek FG, Feufel MA, Brand H, Besch L, Kendel F. Accuracy in risk understanding among BRCA1/2-mutation carriers. *Patient Educ Couns*. 2019.
75. Engel C, Fischer C, Zachariae S, Bucksch K, Rhiem K, Giesecke J, Herold N, Wappenschmidt B, Hubbel V, Maringa M, Reichstein-Gnielinski S, Hahnen E, Bartram CR, Dikow N, Schott S, Speiser D, Horn D, Fallenberg EM, Kiechle M, Quante AS, Vesper AS, Fehm T, Mundhenke C, Arnold N, Leinert E, Just W, Siebers-Renelt U, Weigel S, Gehrig A, Wockel A, Schlegelberger B, Pertschy S, Kast K, Wimberger P, Briest S, Loeffler M, Bick U, Schmutzler RK, German Consortium for Hereditary B, Ovarian C. Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. *Int J Cancer*. 2019.
76. HerediCaRe - Aufbau eines nationalen Registers zur Evaluierung und Verbesserung risiko-adaptierter Prävention für erblichen Brust- und Eierstockkrebs: Bundesministerium für Bildung und Forschung; aufgerufen am 24.05.2020 [Available from: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/heredicare-aufbau-eines-nationalen-registers-zur-evaluierung-und-verbesserung-risiko-9012.php>].
77. Staudigl C, Pfeiler G, Hrauda K, Renz R, Berger A, Lichtenschopf R, Singer CF, Tea MK. Changes of Socio-demographic data of clients seeking genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer due to the "Angelina Jolie Effect". *BMC Cancer*. 2016;16:436.
78. GC-HBOC. Konsensusempfehlung zum Umgang mit Ergebnissen der Multigenanalyse aufgerufen am 05.05.2019 [Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>].
79. Singer CF, Balmana J, Burki N, Delalogue S, Filieri ME, Gerdes AM, Grindedal EM, Han S, Johansson O, Kaufman B, Krajc M, Loman N, Olah E, Paluch-Shimon S, Plavetic ND, Pohlodek K, Rhiem K, Teixeira M, Evans DG. Genetic counselling and testing of susceptibility genes for therapeutic decision-making in breast cancer-an European consensus statement and expert recommendations. *Eur J Cancer*. 2019;106:54-60.
80. Jacobs AS, Schwartz MD, Valdimarsdottir H, Nusbaum RH, Hooker GW, DeMarco TA, Heinzmann JE, McKinnon W, McCormick SR, Davis C, Forman AD, Lebensohn AP, Dalton E, Tully DM, Graves KD, Similuk M, Kelly S, Peshkin BN. Patient and genetic counselor perceptions of in-person versus telephone genetic counseling for hereditary breast/ovarian cancer. *Fam Cancer*. 2016;15(4):529-39.

81. Schwartz MD, Valdimarsdottir HB, Peshkin BN, Mandelblatt J, Nusbaum R, Huang AT, Chang Y, Graves K, Isaacs C, Wood M, McKinnon W, Garber J, McCormick S, Kinney AY, Luta G, Kelleher S, Leventhal KG, Vegella P, Tong A, King L. Randomized noninferiority trial of telephone versus in-person genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):618-26.
82. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543-61.
83. Schroeder C, Faust U, Sturm M, Hackmann K, Grundmann K, Harmuth F, Bosse K, Kehrer M, Benkert T, Klink B, Mackenroth L, Betscheva-Krajcir E, Wimberger P, Kast K, Heilig M, Nguyen HP, Riess O, Schrock E, Bauer P, Rump A. HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(1):129-36.
84. Meisel C, Sadowski CE, Kohlstedt D, Keller K, Staritz F, Grubling N, Becker K, Mackenroth L, Rump A, Schrock E, Arnold N, Wimberger P, Kast K. Spectrum of genetic variants of BRCA1 and BRCA2 in a German single center study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1227-38.
85. Kast K, Wimberger P, Arnold N. Changes in classification of genetic variants in BRCA1 and BRCA2. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(2):279-80.
86. Evans DG, Graham J, O'Connell S, Arnold S, Fitzsimmons D. Familial breast cancer: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2013;346:f3829.
87. Capalbo C, Ricevuto E, Vestri A, Ristori E, Sidoni T, Buffone O, Adamo B, Cortesi E, Marchetti P, Scambia G, Tomao S, Rinaldi C, Zani M, Ferraro S, Frati L, Screpanti I, Gulino A, Giannini G. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 7:vii34-40.
88. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, Gumpfer KL, Scholl T, Tavtigian SV, Pruss DR, Critchfield GC. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1480-90.
89. Machackova E, Foretova L, Lukesova M, Vasickova P, Navratilova M, Coene I, Pavlu H, Kosinova V, Kuklova J, Claes K. Spectrum and characterisation of BRCA1 and

BRCA2 deleterious mutations in high-risk Czech patients with breast and/or ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:140.

90. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, Olson JE, Godwin AK, Pankratz VS, Olswold C, Slettedahl S, Hallberg E, Guidugli L, Davila JI, Beckmann MW, Janni W, Rack B, Ekici AB, Slamon DJ, Konstantopoulou I, Fostira F, Vratimos A, Fountzilas G, Pelttari LM, Tapper WJ, Durcan L, Cross SS, Pilarski R, Shapiro CL, Klemp J, Yao S, Garber J, Cox A, Brauch H, Ambrosone C, Nevanlinna H, Yannoukakos D, Slager SL, Vachon CM, Eccles DM, Fasching PA. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11.

91. Rhiem K., Engel C., Engel J., Niederacher D, Sutter C., Varon-Mateeva R., Steinemann D., Arnold N., Dworniczak B., Wang-Gohrke S., Gehrig A., Wappenschmidt B., Meindl A., R. S. BRCA1/2 mutation prevalence in triple-negative breast cancer patients without family history of breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1090.


92. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S, Zachariae S, Hauke J, Wappenschmidt B, Waha A, Blumcke B, Kiechle M, Meindl A, Niederacher D, Bartram CR, Speiser D, Schlegelberger B, Arnold N, Wieacker P, Leinert E, Gehrig A, Briest S, Kast K, Riess O, Emons G, Weber BHF, Engel J, Schmutzler RK, German Consortium for Hereditary B, Ovarian C. 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):265.

93. Leitlinien der AGO Mamma: Brustkrebsrisiko und Prävention, Version 2019 [Internet]. aufgerufen am 24.05.2020. Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.

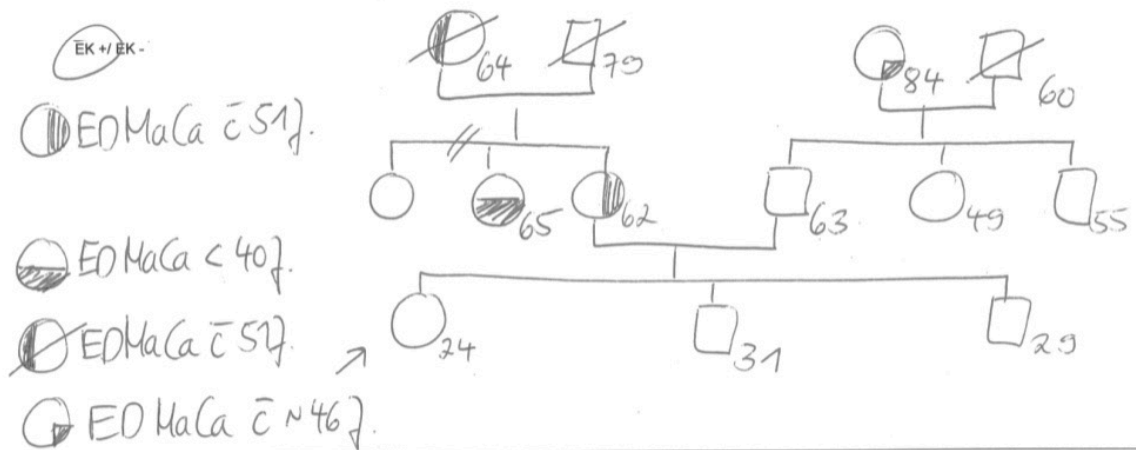
94. Quante AS, Engel C, Kiechle M, Schmutzler R, Fischer C. Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierete Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs. *Der Gynäkologe*. 2020;53:259-64.

95. Evans DG, Barwell J, Eccles DM, Collins A, Izatt L, Jacobs C, Donaldson A, Brady AF, Cuthbert A, Harrison R, Thomas S, Howell A, Group FHS, teams RGC, Miedzybrodzka Z, Murray A. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):442.

Anhang

Thema: Stammbaum	Campus: CCM Geltungsbereich: Brustzentrum	 CHARITÉ <small>UNIVERSITÄT SANKT PETERSBURG</small>
---------------------	---	--

STAMMBAUM



Seite 1 von 1	Revision 0	
---------------	------------	--

- EK+: Einschlusskriterien erfüllt
- ED: Erstdiagnose
- MaCa: Mammakarzinom
- Pfeil: markiert die Ratsuchende
- Quadrat: Mann
- Kreis: Frau
- Symbol durchgestrichen: verstorben
- Symbol teilweise ausgefüllt: an einem bösartigen Tumor erkrankt

Abbildung 8: Stammbaum einer Ratsuchenden

Anhang

----- MENDEL OUTPUT FOR BREAST CANCER -----

Abnormal gene frequency
0,00300000002607703

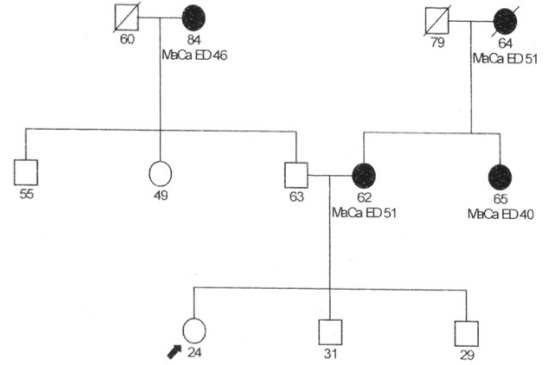
Manifestations
1: Breast Cancer
2: Bilateral Breast Cancer
3: Ovarian Cancer

Figures in brackets indicate population risk

Probability of developing manifestations by age indicated

AGE	1 [1]	2 [2]	3 [3]
29	0,00656 [0,00029]	0,00656 [0,00029]	0,00231 [0,00005]
34	0,02674 [0,00170]	0,02674 [0,00170]	0,00722 [0,00024]
39	0,06100 [0,00467]	0,06100 [0,00467]	0,01551 [0,00064]
44	0,10557 [0,00947]	0,10557 [0,00947]	0,02724 [0,00133]
49	0,15402 [0,01617]	0,15402 [0,01617]	0,04125 [0,00239]
54	0,20055 [0,02453]	0,20055 [0,02453]	0,05548 [0,00387]
59	0,24194 [0,03410]	0,24194 [0,03410]	0,06810 [0,00570]
Life	0,39933 [0,10518]	0,39933 [0,10518]	0,10055 [0,01346]

Wildtype risk: 0,611085
Heterozygote risk: 0,379657
Homozygote risk: 0,009258



- ED*: Erstdiagnose
- MaCa*: Mammakarzinom
- Pfeil*: markiert die Ratsuchende
- Quadrat*: Mann
- Kreis*: Frau
- Symbol durchgestrichen*: verstorben
- Symbol ausgefüllt*: an einem bösartigen Tumor erkrankt

Abbildung 9: Berechnung des Erkrankungs- und Heterozygotenrisikos mit Cyrillic 3.0 anhand des Stammbaums einer Ratsuchenden

Anhang

8350379533

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust-und/oder Eierstockkrebs (Mamma-Ca incl. DCIS)



Name der Patientin

Geburtsdatum

A. Patientin oder Patient und deren Geschwister/Kinder	ggf. Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewichtung	Ergebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1	1	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einem Patienten (mnl.)	<input type="checkbox"/> 1	2	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni-oder bilat. Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms/primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Nichten	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Patientin oder Patient und deren Geschwister/Kinder			A <input type="text"/>
B. Mutter und weitere mütterliche Linie	Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewichtung	Ergebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Mutter und weitere mütterliche Linie			B <input type="text"/>
C. Vater und weitere väterliche Linie	Anzahl (bitte ankreuzen)	Gewichtung	Ergebnis
Auftreten			
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	3	<input type="checkbox"/>
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	1	<input type="checkbox"/>
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	2	<input type="checkbox"/>
Summe Vater und weitere väterliche Linie			C <input type="text"/>
D. Der höhere Wert aus B und C			D <input type="text"/>
E. Summe aus A und D = Risiko-Score			<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> >7 A+D <input type="text"/>

Version: 17. Juli 2018 (C) Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Formulardesign ÄKWL, Hübers, Version 2.4

Abbildung 10: Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Mamma- und/oder Ovarialkarzinom

Anhang

Angaben zur Anamnese für die Sprechstunde für Familiären Brust- und Eierstockkrebs



Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

Datum:

Um Sie in der Sprechstunde für Familiären Brust- und Eierstockkrebs umfassend beraten zu können, bitten wir Sie, dieses Formular ausgefüllt zum Sprechstundentermin mitzubringen oder im Vorfeld zu schicken. Vielen Dank!

Name:

Größe: Gewicht:

Alter bei der ersten Periode:

Datum der letzten Periode:

Wechseljahre? Seit wann?

Anzahl der Schwangerschaften:

Alter bei der ersten Geburt:

Anzahl der Lebendgeburten:

Dauer der Stillzeit (insgesamt für alle Kinder): _____ Monate

Pilleneinnahme (Dauer bitte in Monaten angeben):

Präparat: Dauer: Zeitpunkt:

Präparat: Dauer: Zeitpunkt:

Präparat: Dauer: Zeitpunkt:

Einnahme Hormonersatztherapie (Dauer bitte in Monaten angeben):

Präparat: Dauer: Zeitpunkt:

Präparat: Dauer: Zeitpunkt:

Präparat: Dauer: Zeitpunkt:

Operationen (falls OP stattgefunden, bitte OP-Bericht und Histologie in Kopie anfügen):

Untersuchen Sie die Brust bereits selbst? Wie oft?

Name des Frauenarztes:

Letzte Vorstellung dort: Was wurde gemacht?

Eigene Erkrankungen:

Beruf:

Familienstand:

Version 2 (Januar 2017) ZFBEC

Abbildung 11: Anamnesebogen für die Tumorrisikosprechstunde im FBREK-Zentrum der Charité (Version vom Januar 2017)

Anhang

Ambulanz (Pflege), (Autom. Aktualisierung alle 600 Sek.)

Ambulanz (Pflege), (Autom. Aktualisierung alle 600 Sek.)

Formulare Grundeinstellung Selektion ändern Markierung halten (Ein/Aus)

Arbeitsumfeld

- Ambulanz Pflege
 - Patienten heute
 - Entl. Patienten
 - Ambulantes Operieren
 - Konsile
 - Dokumente/Patient
 - HMVO Übersicht (Heilmit
 - Befundkorb amb.
 - Anforderungen/Patient
 - Fahrauftrag
 - Leistungsübersicht
 - Nachbearbeitung amb. F
 - Abgänge nachstationär S
 - MGYN-OP Pflege Ambulanz
 - MO-GYN OP-Programm

Funktionen

- Plantafel
- Fallübersicht
- Besuch anlegen Registerkart
- Schein
- Aufnahme Registerkarten
- Begleitperson
- Aufnahmen / Besuch W V an
- Med. Anforderungen
- Klin. Dokumentation
- DRG-Daten anzeigen
- G-AEP-Bögen
- Büro
- PICS-Patientenaufklärungsbc
- Hygienehandbuch
- QM-Handbuch Charité
- Intranet Charité
- Auskunftssystem Charité
- GB-Finzen Amb. Abrechr
- Anford. Bettenaufb. Fälle nict
- ABDAMED-Medikamente au

Patienten heute MI 17.07.19 00:00 - 23:59 (16 Patienten)

EL	L	Akt.	Stat	Patientenname	Geburtsdatum	G	Alt	Zeit (T)	BesStat	Txt	PTS	B	RaumKB	Beh.	OE	BA	PP	S...	R	A	D	B	AB	AiD	LabD
								11:10	Termin																
								08:13	Wartend																
								12:40	Termin																
								10:00	Wartend																
								08:40	Wartend																
								09:00	Wartend																
								10:20	Wartend																
								11:00	Wartend																
								08:20	Wartend																
								09:20	Wartend																
								13:30	Termin																
								08:30	Wartend																
								10:40	Wartend																
								12:30	Termin																
								09:40	Wartend																
								12:50	Termin																

S: StudienpatientIn; grünes Kästchen: aktive Studienteilnahme

Abbildung 12: Markierungssystem von Studienpatient*innen im SAP

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Malina Helms, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Die Tumorgenetische Spezialsprechstunde im Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité - Charakteristika der Ratsuchenden in den Jahren 2016 und 2017" (Genetic Counseling for hereditary breast and ovarian cancer at Charité – Characteristics of the people seeking advice in the years 2016 and 2017) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen nachstehenden Personen bedanken, durch die mir die Erstellung der vorliegenden Arbeit erst ermöglicht wurde.

Mein Dank gilt zunächst meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Dorothee Speiser, für die Überlassung des Themas. Ich bedanke mich für die ausgezeichnete Betreuung, konstruktive Kritik und motivierende Unterstützung. Die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher als auch persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe für mich und haben mich positiv beeinflusst und ermutigt. Ihr Engagement, Ihre Begeisterung und Ihre Empathie als Sprecherin des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité sind außergewöhnlich und machen Sie zu einer großartigen Ärztin und Doktormutter.

Frau Dr. Maria Karsten danke ich für Ihre wissenschaftliche Betreuung, Ihre Hilfsbereitschaft und Ihr Zweitgutachten. Sowohl Frau Dr. Karsten als auch Frau PD Dr. Speiser möchte ich für Ihr großartiges Engagement für die AG Karsten-Speiser danken.

Bei Frau Dr. Ulrike Grittner möchte ich mich für Ihre umfangreiche und geduldige statistische Beratung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Nanette Kalmbach, die mir mit Ihrem umfangreichen Wissen zu sämtlichen Ratsuchenden stets helfend zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich Stephanie Stegen danken, die mir als Vorstand des *BRCA*-Netzwerks einen persönlichen Kontakt zu den Betroffenen ermöglichte.

Privat möchte ich mich bei meinem Stiefvater Thomas Gebauer, meinen Freunden und meinem Freund für ihr offenes Ohr und die motivierenden Worte bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt schließlich meiner Mutter Claudia Helms-Gebauer, die mich nicht nur während der Erstellung dieser Arbeit, sondern auch in allen anderen Lebenslagen unterstützt. Ihre uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung begleitet mich weit über das Studium hinaus.

Ihr ist diese Arbeit gewidmet.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Name, Vorname: Helms, Malina
Emailadresse: malina.helms@charite.de
Matrikelnummer: 220173
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Dorothee Speiser
Promotionsinstitution/Klinik:
Gynäkologie/Brustzentrum CCM

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Malina Helms* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 22.01.2019, Termin 2: 04.03.2019, Termin 3: 15.04.2019, Termin 4: 21.05.2019

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Datenmanagement
- Deskriptive Statistik und Grafiken
- Chi-Quadrat Test

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 21.05.2019

Name des Beraters/ der Beraterin: Ulrike Grittner

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel