

Aus dem Zentrum Familiärem Brust- und Eierstockkrebs (FBREK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Assoziierte Tumore bei Familien mit *BRCA1/BRCA2*-Mutation
im FBREK-Zentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin

Associated tumors in families with *BRCA1/BRCA2*-mutations in
the FBREK center at the Charité hospital Berlin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ramona Peters

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort:

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden als Posterpublikation beim 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. DGGG 2020 / Oktober 2020 veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	11
Abstrakt Deutsch	12
Abstract English.....	14
1. Einleitung und Fragestellung	16
1.1 Krebserkrankungen.....	16
1.2 Breast Cancer Genes 1 und 2 (<i>BRCA1/2</i>)	17
1.2.1 Familiäres Mammakarzinom	17
1.2.2 Genetische Analyse.....	18
1.2.3 Vererbung.....	22
1.2.3 Physiologische Rolle von <i>BRCA1/2</i> -Genen.....	23
1.2.4 Therapiemöglichkeiten bei pathogenen <i>BRCA</i> -Varianten	24
1.3 Aktuelle Studien zu assoziierten Karzinomen	25
1.4 Inzidenzen, Grundlagen und Screening ausgewählter Karzinome.....	26
1.4.1 Pankreaskarzinom.....	28
1.4.2 Prostatakarzinom.....	29
1.4.3 Kolorektale Karzinome	30
1.4.4 Hautkrebs	31
1.4.5 Uteruskarzinom	32
1.4.6 Zervixkarzinom	32
1.4.7 Magenkarzinom	33
1.5 Zielsetzung und Fragestellung	34
2. Material und Methodik	35
2.1 Gesamtkollektiv.....	35
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	35

2.3 Erhebung Fallzahlen und Karzinominzidenzen im Kollektiv	37
2.4 Vergleichsdaten des RKIs und Berechnung der Inzidenzraten	40
2.5 Statistische Datenauswertung.....	43
3. Ergebnisse.....	44
3.1 Kollektivbeschreibung	44
3.2 Inzidenzen in der Studienkohorte.....	49
3.3 Relatives Risiko in Familien mit pathogener Keimbahnvariante.....	55
3.3.1 Relatives Risiko in Familien mit pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten.....	55
3.3.2 Relatives Risiko in Familien mit pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten.....	58
3.4 Vergleich der Inzidenzen im Studienkollektiv mit der Allgemeinbevölkerung.....	61
3.4.1 Vergleich von Familien mit pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung.....	61
3.4.1.1 Pankreaskarzinome	63
3.4.1.2 Prostatakarzinome	64
3.4.1.3 Kolorektale Karzinome	66
3.4.1.4 Uteruskarzinome.....	67
3.4.1.5 Zervixkarzinome.....	68
3.4.1.6 Magenkarzinome	69
3.4.1.7 Maligne Melanome.....	70
3.4.2 Vergleich von Familien mit pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung.....	71
3.4.2.1 Pankreaskarzinome	73
3.4.2.2 Prostatakarzinome	75
3.4.2.3 Kolorektale Karzinome	76
3.4.2.4 Uteruskarzinome.....	77
3.4.2.5 Zervixkarzinome.....	79
3.4.2.6 Magenkarzinome	80
3.4.2.7 Maligne Melanome.....	81

3.5 Inzidenzraten der Karzinome aufgeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht	83
3.5.1 Pankreaskarzinome	83
3.5.2 Prostatakarzinome	84
3.5.3 Kolorektales Karzinom	85
3.5.4 Uteruskarzinome	87
3.5.5 Zervixkarzinome	88
3.5.6 Magenkarzinome	89
3.5.7 Maligne Melanome	90
4. Diskussion	92
4.1 Zusammenfassung der assoziierten Karzinome in der Studienkohorte	92
4.2 Methodenkritik	93
4.3 Limitationen der Studie	94
4.4 Vergleich zu Vorgängerstudien	95
4.4.1 Pankreaskarzinom	95
4.4.2 Prostatakarzinom	97
4.4.3 Kolorektale Karzinome	99
4.4.4. Hautkrebs	100
4.4.5 Uteruskarzinom	101
4.4.6 Zervixkarzinom	102
4.4.7 Magenkarzinom	103
4.5 Zusammenfassung	104
5. Literaturverzeichnis	107
Eidesstattliche Versicherung	121
Publikationen	123
Lebenslauf	125
Danksagung	127
Bescheinigung Statistik	128

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der second hit theory nach Knudson (37).....	23
Abbildung 2: Prozentualer Anteil an Krebserkrankungen in Deutschland bei Frauen im Jahr 2016, Graphik erstellt mit Daten des RKIs (65)	27
Abbildung 3: Prozentualer Anteil an Krebserkrankungen in Deutschland bei Männern im Jahr 2016, Graphik erstellt mit Daten des RKIs (65).....	28
Abbildung 4: Dargestellt ist ein beispielhafter Familienstammbaum mit den Verwandtschaftsgraden ausgehend von der Indexperson, welche mit einem blauen Pfeil markiert ist. Alle verwendeten Geschlechter der Geschwister, Tanten, Onkel, Kinder, Enkelkinder, Cousins, Cousinen, Neffen und der Indexperson sind zur einfacheren Veranschaulichung beispielhaft ausgewählt.	36
Abbildung 5: Beispielhafte Symbole bei der Stammbaumanalyse.....	38
Abbildung 6: Beispiel für einen Familienstammbaum mit autosomal-dominanter Vererbung einer pathogenen BRCA-Variante, bei dem eine genetische Linie häufiger an Mamma- und Ovarialkarzinomen erkrankte.....	38
Abbildung 7: Beispielhafte schematische Darstellung der Inzidenzberechnung für die drei Altersgruppen von 18-39, 40-64 und über 65 Jahre	41
Abbildung 8: Schematische Berechnung für die zu erwartenden Fälle mit Hilfe der Inzidenzraten des RKIs	42
Abbildung 9: Flowchart zur Datenerhebung und den ausgeschlossenen Verwandten	45
Abbildung 10: Häufigkeit der Karzinome in der Gruppe der analysierten und den ausgeschlossenen Personen in Prozent	46
Abbildung 11: Familienstammbaum mit der Anzahl aller analysierten Studienteilnehmer*innen aufgeteilt auf die unterschiedlichen Verwandtschaftsgrade. Mit den blauen Pfeilen sind die Indexpersonen markiert, von denen die Verwandtschaftsgrade ausgehen.	48
Abbildung 12: Flowchart zur genetischen Analyse der Studienteilnehmer*innen	49
Abbildung 13: Aufgetretene Karzinome in der gesamten weiblichen Studienpopulation (n=2.375) und ein Vergleich in welcher Gruppe innerhalb der weiblichen Studienkohorte die Karzinome auftraten	53
Abbildung 14: Aufgetretene Karzinome in der gesamten männlichen Studienpopulation (n=1.762) und ein Vergleich in welcher Gruppe innerhalb der männlichen Studienkohorte die Karzinome auftraten	54

Abbildung 15: Vergleich des relativen Risikos an den untersuchten Karzinomen zu erkranken bei unterschiedlichem Vererbungsstatus für Frauen aus Familien mit pathogenen BRCA1 -Varianten.....	56
Abbildung 16: Vergleich des relativen Risikos an den untersuchten Karzinomen zu erkranken bei unterschiedlichem Vererbungsstatus für Männer aus Familien mit pathogenen BRCA1 -Varianten.....	58
Abbildung 17: Vergleich des relativen Risikos an den untersuchten Karzinomen zu erkranken bei unterschiedlichem Vererbungsstatus für Frauen aus Familien mit pathogenen BRCA2 -Varianten.....	59
Abbildung 18: Vergleich des relativen Risikos an den untersuchten Karzinomen zu erkranken bei unterschiedlichem Vererbungsstatus für Männer aus Familien mit pathogenen BRCA2 -Varianten.....	60
Abbildung 19: Vergleich der aufgetretenen Karzinome mit den berechneten zu erwartenden Karzinomen bei allen Angehörigen von Indexpersonen mit pathogenen BRCA1 -Varianten (n=2.583)	62
Abbildung 20: Vergleich der aufgetretenen Karzinome mit den berechneten zu erwartenden Karzinomen in den genetischen Linien, von wo die pathogenen BRCA1 -Keimbahnvarianten vererbt wurden (n=1.204)	63
Abbildung 21: Vergleich der aufgetretenen Karzinome mit den berechneten zu erwartenden Karzinomen in allen Familien von BRCA2 -Indexpersonen (n=1.555)	72
Abbildung 22: Vergleich der aufgetretenen Karzinome mit den berechneten zu erwartenden Karzinomen in den genetischen Linien, von wo die pathogenen BRCA2 -Varianten vererbt wurden (n=648)	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klasseneinteilung genetischer Varianten nach Plon et al. (19)	18
Tabelle 2: Einschlusskriterien für die genetische Analyse bei Verdacht auf eine pathogene Keimbahnvariante nach der Checkliste zur Erfassung einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs (24)	19
Tabelle 3: Prävalenz von pathogenen BRCA-Varianten bei unterschiedlichem familiärem Vorkommen von Mamma- und Ovarialkarzinomen (26)	20
Tabelle 4: Aufgetretene Anzahl an Karzinomen in den Gruppen der analysierten und ausgeschlossenen Studienteilnehmer*innen	46
Tabelle 5: Weibliche Studienteilnehmerinnen mit den Verwandtschaftsgraden ausgehend von den Indexpersonen und die aufgetretenen Karzinome	50
Tabelle 6: Männliche Studienteilnehmer mit den Verwandtschaftsgraden ausgehend von den Indexpersonen und die aufgetretenen Karzinome	51
Tabelle 7: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Pankreaskarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA1 -Varianten	64
Tabelle 8: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Prostatakarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA1 -Varianten	65
Tabelle 9: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden kolorektalen Karzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA1 -Varianten	66
Tabelle 10: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Uteruskarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA1 -Varianten	67
Tabelle 11: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Zervixkarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA1 -Varianten	69
Tabelle 12: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Magenkarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA1 -Varianten	70
Tabelle 13: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden malignen Melanome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA1 -Varianten	71
Tabelle 14: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Pankreaskarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA2 -Varianten	74

Tabelle 15: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Prostatakarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA2 -Varianten	76
Tabelle 16: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden kolorektalen Karzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA2 -Varianten	77
Tabelle 17: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Uteruskarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA2 -Varianten	78
Tabelle 18: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Zervixkarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA2 -Varianten	.80
Tabelle 19: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Magenkarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA2 -Varianten	81
Tabelle 20: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden malignen Melanome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen BRCA2 -Varianten	82
Tabelle 21: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Pankreaskarzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an Pankreaskarzinomen zu erkranken	84
Tabelle 22: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Prostatakarzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an Prostatakarzinomen zu erkranken.....	85
Tabelle 23: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten kolorektalen Karzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an kolorektalen Karzinomen zu erkranken	86
Tabelle 24: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Uteruskarzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an Uteruskarzinomen zu erkranken	88
Tabelle 25: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Zervixkarzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an Zervixkarzinomen zu erkranken.....	89
Tabelle 26: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Magenkarzinomen und das Risiko, verglichen mit den	

Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an **Magenkarzinomen** zu erkranken.....90

Tabelle 27: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten malignen Melanome und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an **malignen Melanomen** zu erkranken91

Abkürzungsverzeichnis

AG – Arbeitsgruppe

BARD1 – *BRCA1*-associated RING domain protein 1

BRCA1 – Breast Cancer Gene 1

BRCA2 – Breast Cancer Gene 2

BOADICEA - Breast and Ovarial Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm)

Bzw. – beziehungsweise

Ca. – circa

DNA – Desoxyribonukleinsäure

DK-FBREK – Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Et al. – et alli bzw. et aliae

FBREK – Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

FOBT – fäkaler okkultur Bluttest

G2 Phase – Gap 2 Phase

Ggf. – gegebenenfalls

HPV – Humane Papillomaviren

95%-KI – 95%-Konfidenzintervall

MaCa – Mammakarzinom

Mio. – Millionen

N – Anzahl

NGS – Next Generation Sequencing

OvCa – Ovarialkarzinom

OR – Odds Ratio

PARP – Poly-ADP-Ribose Polymerase

PSA – Prostata-spezifisches Antigen

RKI – Robert Koch Institut

RR – relative Risiko

SIR – standardisierte Inzidenzverhältnis

Vs. – versus

z.B. – zum Beispiel

Abstrakt Deutsch

Einleitung: Frauen, bei denen pathogene *BRCA1/2*-Keimbahnvarianten nachgewiesen wurden, haben ein stark erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen zu erkranken. Ziel dieser Studie war, die Häufigkeit möglicherweise assoziierter Karzinome in Familien mit bekannten pathogenen *BRCA1/2*-Varianten im Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) der Charité - Universitätsmedizin Berlin darzustellen, um die Ratsuchenden entsprechend beraten zu können.

Methodik: Basierend auf Familienstammbäumen, inklusive der ersten, zweiten und dritten Generation von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA1/2*-Varianten, wurden die aufgetretenen Karzinome ausgewertet. Als Vergleichsgruppe zu den in der Studienkohorte aufgetretenen Karzinomen dienten die Krebsinzidenzdaten des Robert Koch Instituts (RKI) in der gesamten deutschen Bevölkerung. Anhand der Daten des RKIs wurden die Anzahl der zu erwartenden Karzinome in der Studienpopulation, das relative Risiko (RR) zu erkranken und das 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet.

Ergebnisse: Aus 286 Familien wurden insgesamt 4.138 Personen in die Studie eingeschlossen, wovon 329 pathogene *BRCA1*-Varianten, 219 pathogene *BRCA2*-Varianten und 152 keine pathogenen *BRCA*-Varianten aufwiesen. 3.438 Familienangehörige waren nicht genetisch analysiert worden.

In Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA1*-Varianten war das Risiko für Prostatakarzinome (RR 0,48; 95%-KI 0,6-1,7) und kolorektale Karzinome (RR 0,87; 95%-KI 0,7-1,3) im Vergleich zu den Tumorinzidenzen des RKIs der deutschen Bevölkerung geringer. Das Risiko für Zervix- (RR 1,66; 95%-KI 0,8-2,9) und Magenkarzinome (RR 1,45; 95%-KI 0,94-2,14) war verglichen mit den RKI-Daten erhöht. Für Pankreas- (RR 1,09; 95%-KI 0,6-1,8) und Uteruskarzinome (RR 0,93; 95%-KI 0,5-1,7) entsprach das Risiko ungefähr dem der deutschen Gesamtbevölkerung.

Familienmitglieder von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA2*-Varianten hatten ein im Vergleich zu den Krebsentitäten des RKIs in der deutschen Gesamtbevölkerung, erhöhtes Risiko für Pankreas- (RR 1,87; 95%-KI 1,1-3,0), Zervix- (RR 2,21; 95%-KI 1,1-4,1) und Magenkarzinome (RR 1,24; 95%-KI 0,68-2,07). Niedriger war das relative

Risiko in *BRCA2* Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten für Prostata- (RR 0,60; 95%-KI 0,4-0,9), Uteruskarzinome (RR 0,78; 95%-KI 0,3-1,7) und kolorektale Karzinome (RR 0,85; 95%-KI 0,6-1,2).

Schlussfolgerung: Im Kontrast zu bereits veröffentlichten Studien ergab sich kein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome. Die Studie unterstreicht die auch in anderen Studien gefundenen Assoziationen von pathogenen *BRCA1*-Varianten mit einem erhöhten Risiko für Zervix- und Magenkarzinome und von pathogenen *BRCA2*-Varianten mit erhöhtem Pankreas-, Zervix- und Magenkarzinomrisiko. Aufgrund des erhöhten Risikos sollte man Ratsuchende hinsichtlich assoziierter Tumorerkrankungen beraten und bei starker familiärer Häufung entsprechende Früherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen diskutieren.

Abstract English

Introduction: Women with pathogenic *BRCA1/2* variants have a higher lifetime risk for breast, ovarian and several other cancers compared to the general population. The purpose of this study was to evaluate the risk of cancer in families with pathogenic *BRCA1/2* variants at the FBREK center of the Charité university hospital. In consequence we hope for a more accurate advice for carriers of pathogenic BRCA variants at the Charité university hospital regarding associated carcinomas.

Materials and methods: We analyzed all occurred carcinomas in first-, second- and third-degree relatives of index patients with pathogenic BRCA variants. As our comparison group we used the cancer incidence rates in the German general population from the Robert Koch Institut (RKI). With the incidence rates we calculated the expected number of cancer cases in the study population, the relative risk for cancer and the 95% confidence interval.

Results: From 286 families a total of 4138 people were included in the study. 329 had pathogenic *BRCA1* variants, 219 pathogenic *BRCA2* variants, 152 did not have pathogenic variants and 3438 family members were not genetically tested.

In families from patients with pathogenic *BRCA1* variants the risks for prostate (RR 0.48; 95%-CI 0.6-1.7) and colorectal carcinoma (RR 0.87; 95%-CI 0.7-1.3) compared with the incidence rates in the German general population were decreased. The risks to develop cervical (RR 1.66; 95%-CI 0.8-2.9) and gastric carcinoma (RR 1.45; 95%-CI 0.94-2.14) were increased. The risks for pancreatic (RR 1.09; 95%-CI 0.6-1.8) and uterus carcinoma (RR 0.93; 95%-CI 0.5-1.7) equals approximately the risks in the German general population.

In *BRCA2* families the risks to develop pancreatic (RR 1.87; 95%-CI 1.1-3.0), cervical (RR 2.21; 95%-CI 1.1-4.1) and gastric carcinoma (RR 1.24; 95%-CI 0.68-2.07) were compared with the incidence rates from RKI increased. Compared with the German general population the relative risks in *BRCA2* families for prostate (RR 0.60; 95%-CI 0.4-0.9), uterus (RR 0.78; 95%-CI 0.3-1.7) and colorectal carcinomas (RR 0.85; 95%-CI 0.6-1.2) were decreased.

Conclusion: In contrast to already published papers this study did not show an increased risk for prostate cancer in families with pathogenic BRCA variants. We have confirmed previous studies of associations between pathogenic *BRCA1* variants with an increased risk of cervical and gastric carcinoma and between pathogenic *BRCA2* variants with pancreatic, cervical and gastric carcinoma. Due to the increased risk, it might be required to advice patients with pathogenic BRCA variants regarding associated carcinomas. Moreover, it should be discussed if in case of familiar increased cancer rates a screening examination might be useful.

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Krebserkrankungen

Krebserkrankungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und aktuell erkrankt in den Industriestaaten etwa jeder zweite Mensch an einer Krebserkrankung (1). Allein in Deutschland verstarben 2019 231.000 Menschen an Krebserkrankungen, was die zweithäufigste Todesursache deutschlandweit war. Weltweit sind maligne Neoplasien sogar die häufigste Todesursache mit fast 10 Millionen registrierten Todesfällen in 2020 (2).

Da Krebserkrankungen einen Großteil der Menschen betreffen, ist es relevant Ursachen und Eigenschaften von malignen Tumoren zu betrachten. Laut einer von Hanahan und Weinberg veröffentlichten Publikation zu „Hallmarks of Cancer“ gibt es zellphysiologische Eigenschaften, die maligne Neoplasien ausmachen. Physiologisch müssen Zellen durch Signale zur Replikation angeregt werden. Dahingegen zeigen maligne Zellen ein uneingeschränktes replikatives Wachstumspotential. Zeitgleich sind Zellen in malignen Tumoren häufig resistent gegenüber Wachstumssuppressoren und können Wachstumssignale aufrechterhalten. Um Wachstum zu ermöglichen, induzieren maligne Tumore Angiogenese. Neben einem uneingeschränkten Wachstum sind maligne Zellen oft auch resistent gegenüber Apoptose. Sie neigen zudem zur Gewebeinvasion und Metastasierung. Diesen veränderten Eigenschaften von malignen Tumoren liegen meistens somatische Mutationen zugrunde (3). Somatische Mutationen entstehen spontan in einzelnen Zellen durch Fehler bei der DNA-Replikation. Im Gegensatz zu Keimbahnmutationen werden somatische Mutationen nicht weitervererbt (4). Die Mutator-Phänotyp-Hypothese geht davon aus, dass maligne Erkrankungen auf einer erhöhten Rate an Mutationen innerhalb eines Tumors basieren. Dabei kommen einige der Mutationen in allen Tumorzellen vor, andere jedoch auch nur in einer einzigen untersuchten Zelle (5). Der hohen Anzahl an Mutationen steht die physiologischerweise fast fehlerfreie DNA-Replikation gegenüber. Dieser Zwiespalt legt nahe, dass bei malignen Tumoren die DNA-Replikation beeinträchtigt ist und somit vermehrt Mutationen entstehen können (6).

Die in dieser Studie untersuchten pathogenen Varianten der *Breast Cancer Genes 1* und 2 (*BRCA1/2*) sind Keimbahnmutationen, die in allen Körperzellen vorkommen und über Generationen vererbt werden (7). Physiologisch kodieren *BRCA*-Gene unter anderem für entscheidende Proteine bei der DNA-Replikation (8). Falls es neben der

bereits bestehenden Keimbahnmutation in einem *BRCA*-Gen zu einer zweiten somatischen Mutation kommt, kann es zu Beeinträchtigungen bei der DNA-Replikation kommen (9).

1.2 Breast Cancer Genes 1 und 2 (*BRCA1/2*)

1.2.1 Familiäres Mammakarzinom

Weltweit erkrankten 2018 über zwei Millionen Frauen an Mammakarzinomen. Somit ist dies die häufigste maligne Erkrankung bei Frauen (10). Allein in Deutschland erkrankten 2016 ca. 69.000 Frauen an Mammakarzinomen. Im Laufe ihres Lebens erkrankt etwa jede achte Frau an Brustkrebs (11).

Die Ätiologie von Mammakarzinomen ist multifaktoriell. Bekannte Risikofaktoren sind unter anderem eine frühe Menarche, späte Menopause und eine familiäre Belastung (11, 12). Eine sogenannte familiäre Belastung liegt vor, wenn über Generationen hinweg Familienmitglieder einer genetischen Linie an Mammakarzinomen erkranken. In Deutschland weisen rund 30 Prozent der Frauen mit Mammakarzinomen eine familiäre Vorbelastung auf (13). Grund für vermehrt auftretenden familiären Brustkrebs sind oft pathogene genetische Keimbahnvarianten. Eine bereits mit Mammakarzinomen assoziierte Variante lässt sich jedoch nur bei weniger als 30 Prozent der Mammakarzinome mit familiärer Häufung finden (14).

Die häufigsten verursachenden pathogenen Varianten befinden sich in den *Breast Cancer Gene 1 (BRCA1)* und *Breast Cancer Gene 2 (BRCA2)* (13). Das *BRCA1*-Gen auf Chromosom 17 kodiert für ein großes Protein mit 1.863 Aminosäuren (15). *BRCA2*, lokalisiert auf Chromosom 13, kodiert durch 27 Exons für ein Protein mit 3.418 Aminosäuren (16, 17).

Im menschlichen Genom gibt es für beide *BRCA*-Gene über 20.000 leicht unterschiedlich kodierte Genvarianten (18). Diese werden nach ihrem karzinogenen Potential in die fünf Gruppen nicht pathogen, wahrscheinlich nicht pathogen, unsicher, wahrscheinlich pathogen und pathogen eingestuft. Nicht pathogene und wahrscheinlich nicht pathogene Varianten sind klinisch nicht relevant (19). Aktuell sind 81,6 Prozent der Genvarianten noch nicht klassifiziert (18). Viele dieser noch nicht klassifizierten Genvarianten kommen nur in einzelnen Familien vor, so dass die Einschätzung der klinischen Relevanz eine Herausforderung bildet (20). Insgesamt beträgt das Risiko bis zum 80. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken, wenn man Trägerin einer

pathogen eingestuften BRCA-Veränderung ist, für *BRCA1*-Anlageträgerinnen 72 Prozent und für *BRCA2*-Anlageträgerinnen 69 Prozent (21).

Neben einem erhöhten Brustkrebsrisiko haben Frauen mit pathogenen BRCA-Varianten auch ein signifikant erhöhtes Risiko an Ovarialkarzinomen zu erkranken. Das Risiko bis zum 69. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom zu erkranken beträgt für Frauen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten 39 Prozent und für Frauen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten 11 bis 22 Prozent (22).

Tabelle 1: Klasseneinteilung genetischer Varianten nach Plon et al. (19)

Klasse	Beschreibung	Pathogenwahrscheinlichkeit
5	Pathogen	>0,99
4	Wahrscheinlich pathogen	0,95-0,99
3	Unsicher	0,05-0,949
2	Wahrscheinlich nicht pathogen oder geringe klinische Bedeutung	0,001-0,049
1	Nicht pathogen oder klinisch irrelevant	<0,001

1.2.2 Genetische Analyse

Zu einer spezialisierten genetischen Beratung z.B. in einem Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) kommen sowohl an Mamma- oder Ovarialkarzinomen erkrankte Patient*innen oder Ratsuchende mit einem erhöhten familiären Vorkommen dieser Karzinome. Bereits vor dem Beratungsgespräch werden die Ratsuchenden gebeten eine Tabelle zu erstellen, in der die Geburtsjahre, Sterbejahre, ob und wann Familienmitglieder an Karzinomen erkrankten, vermerkt sind. Im Beratungsgespräch wird daraufhin ein Familienstammbaum mit allen aufgetretenen Karzinomen, dem Erkrankungsalter, dem aktuellen Alter bzw. dem Alter, in dem die Person verstarb, erstellt. Alle Familienangehörigen ersten bis dritten Grades werden im Familienstammbaum eingetragen. So können die, in Tabelle zwei dargestellten, Einschlusskriterien für die genetische Analyse überprüft werden (23). Die Gewichtung der einzelnen Einschlusskriterien erfolgt abhängig von der Anzahl der erkrankten Familienmitglieder. Erkrankten beispielsweise drei Frauen in einer genetischen Linie nach dem 51. Geburtstag an einem uni- oder bilateralen Mammakarzinom, ergeben sich bei einer Gewichtung von je einem Punkt insgesamt drei Punkte. Die einzelnen

aufgetretenen Erkrankungen der Patientin und die in einer genetischen Linie aufgetretenen Erkrankungen werden addiert. Bei einem Wert über drei kann eine mögliche erbliche Belastung vorliegen, was den Einschlusskriterien zur genetischen Analyse entspricht (24). Wenn die Einschlusskriterien erfüllt werden, liegt die Wahrscheinlichkeit für eine pathogene Genveränderung bei über zehn Prozent (25).

Tabelle 2: Einschlusskriterien für die genetische Analyse bei Verdacht auf eine pathogene Keimbahnvariante nach der Checkliste zur Erfassung einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs (24)

Einschlusskriterien	
Auftreten bei der Patientin/ dem Patienten	Gewichtung
Eines Mammakarzinoms vor dem 36. Geburtstag	3
Eines triple-negativen Mammakarzinoms vor dem 50. Geburtstag*	3
Eines unilateralen Mammakarzinoms vor dem 51. Geburtstag	2
Eines bilateralen Mammakarzinoms, das erste vor dem 51. Geburtstag	3
Eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms nach dem 51. Geburtstag	1
Eines Mammakarzinoms bei einem männlichen Patienten	2
Eines Ovarialkarzinoms vor dem 80. Geburtstag*	3
Eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder eines primären Peritonalkarzinoms	2
Auftreten bei Angehörigen einer familiären Linie	Gewichtung
Eines Mammakarzinoms vor dem 36. Geburtstag	3
Eines unilateralen Mammakarzinoms vor dem 51. Geburtstag	2
Eines bilateralen Mammakarzinoms, das erste vor dem 51. Geburtstag	3
Eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms nach dem 51. Geburtstag	1
Eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann	2
Eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder eines primären Peritonalkarzinoms	2

* nur in DK-FBREK Zentren

In einer Studie von 2016 wurde die Prävalenz von pathogenen BRCA-Varianten in 21.401 Familien mit Brust- oder Ovarialkarzinomen berechnet. Für die damals geltenden Einschlusskriterien berechneten die Autoren die Prävalenzen für pathogene BRCA-Varianten, welche in Tabelle drei dargestellt sind. Die aufgetretenen Karzinome

müssen in derselben genetischen Linie auftreten. Beispielsweise beträgt die Prävalenz für eine pathogene Genvariante bei mehr als drei aufgetretenen Mammakarzinomen bei über 51-jährigen Frauen in einer Familie 3,7 Prozent. Falls mindestens eine Frau an einem Mammakarzinom und eine weitere Frau aus derselben genetischen Linie an einem Ovarialkarzinom erkrankten, steigt die Wahrscheinlichkeit einer pathogenen Variante auf 41,6 Prozent (26).

Tabelle 3: Prävalenz von pathogenen BRCA-Varianten bei unterschiedlichem familiärem Vorkommen von Mamma- und Ovarialkarzinomen (26)

Familiär aufgetretene Mamma- und Ovarialkarzinome	Prävalenz in %
≥3 Frauen mit MaCa über 51 Jahre (⊘ OvCa, ⊘ mMaCa)	3,7
≥ 2 Frauen mit MaCa, mind. eine unter 50 (⊘ OvCa, ⊘ mMaCa)	18,3
Eine Frau mit unilateralem MaCa unter 35	13,7
Eine Frau mit bilateralem MaCa unter 50	22,7
≥1 Frauen mit MaCa und ≥1 Frauen mit OvCa	41,6
≥2 Frauen mit OvCa	41,9
≥1 Mann mit mMaCa und ≥1 Frauen mit MaCa oder OvCa	35,8

MaCa: Mammakarzinom, OvCa: Ovarialkarzinom, mMaCa: männliche Mammakarzinome, ⊘: keine

Falls möglich wird die Genanalyse bei Erfüllen der oben dargestellten Einschlusskriterien beim sogenannten Indexpatient*in der Familie durchgeführt. Dies ist eine an Mamma- und/oder Ovarialkarzinom erkrankte noch lebende Person mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine genetische Alteration (23). Bei Erreichen der Einschlusskriterien, bei denen je eine empirische Mutationsprävalenz von mindestens 10 Prozent vorliegt, kann in Ausnahmefällen (z.B. verstorbene Indexpatientin) eine genetische Analyse auch bei gesunden Ratsuchenden stattfinden.

In Familien, in denen vermehrt Mamma- und Ovarialkarzinome auftreten, kommen, neben Veränderungen in den beiden Hochrisikogenen *BRCA1/2*, Veränderungen in verschiedenen anderen Genen vor. Weitere Hochrisikogene sind z.B. *PALB2* und *TP53*.

Als Hochrisikogene gelten Sequenzvarianten mit einer oder mehreren odds ratios (OR) von mehr als fünf für Mamma- und/oder Ovarialkarzinome (27).

Die 2018 veröffentlichten Ergebnisse des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBREK) zeigen erhöhte odds ratios einiger moderater Risikogene für Brustkrebs bei pathogenen Sequenzveränderungen in den Genen *ATM* (OR: 3.63, 95%CI: 2.67-4.94), *CDH1* (OR: 17.04, 95%CI: 3.54-82), *CHEK2* (OR: 2.93, 95%CI: 2.29-3.75), *PALB2* (OR: 9.53, 95%CI: 6.25-14.51) und *TP53* (OR: 7.30, 95%CI: 1.22-43.68) (28).

Damit alle mit Mamma- und Ovarialkarzinomen assoziierten pathogenen Genveränderungen detektiert werden können, kann man bei Ratsuchenden, welche die Einschlusskriterien erfüllen, eine genetische Analyse durchführen. Dabei werden mit Hilfe der TruRisk® Genpanel-Analyse nach den Richtlinien des DK-FBREK die bekannten Risikogene für Brust-, Eierstock- und Gebärmutterkrebs (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*) genetisch analysiert. Zusätzlich können weitere noch zu erforschende Gene (z.B. *BARD1*, *NBN*, *FANCM*, *XRCC2*, *RECQL*) analysiert werden (29).

Die Next Generation Sequencing (NGS) Technologie ermöglicht es das gesamte menschliche Genom zu sequenzieren. Dabei kann man alle DNA Insertionen, Deletionen, Inversionen und Translokationen detektieren (30). Bei einer NGS-Untersuchung des TruRisk® Panels werden alle Exons der Risikogene und die angrenzenden Intronbereiche genetisch analysiert (23). Größere genomische Kopienzahlvariationsanalysen (Copy Number Variations, CNVs) können mit Hilfe der NGS Sequenzierung detektiert werden (31, 32). Damit bei der genetischen Analyse Verwechslungen ausgeschlossen werden können, wird als Qualitätsstandard in Berlin eine zweite Probe untersucht. Allen Ratsuchenden werden die Ergebnisse mit einer ausführlichen Beratung, bezogen auf die individuelle Situation, mitgeteilt. Dabei kann für gesunde Ratsuchende mit Hilfe des BOADICEA (Breast and Ovarial Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) Programms das Lebenszeitrisiko an Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen zu erkranken berechnet werden. Mit den Anlageträger*innen pathogener *BRCA*-Varianten können daraufhin weitere Früherkennungs- und Risikomanagementstrategien besprochen werden (23).

1.2.3 Vererbung

Charakteristisch für pathogene BRCA-Keimbahnveränderungen sind ein frühes Erkrankungsalter und bilateral auftretende Mammakarzinome sowie über Generationen hinweg in einer genetischen Linie auftretende Mamma- und Ovarialkarzinome (33). Pathogene Varianten in den *BRCA1/2*-Genen werden autosomal-dominant vererbt. Eine Keimbahnmutation wird von einem Elternteil vererbt und kommt in allen Körperzellen vor (34). Wenn ein Elternteil Anlageträger*in einer pathogenen BRCA-Variante ist, beträgt die Wahrscheinlichkeit das Gen zu erben für die Kinder 50 Prozent (35).

Eine pathogene BRCA-Variante führt zu einer erhöhten Krebsdisposition für Mamma- und Ovarialkarzinome, löst zunächst aber keine Krebserkrankung aus (16). Bei Anlageträger*innen pathogener BRCA-Varianten liegt auf einem Chromosom eine als pathogen eingestufte Genvariante vor. Da im menschlichen Genom jedes Chromosom zweifach vorhanden ist, befindet sich auf dem zweiten, vom anderen Elternteil vererbten Chromosom, eine klinisch nicht relevante Genvariante. Größtenteils sind Chromosomen homolog, unterscheiden sich jedoch in ca. 0,6 Prozent (36). Wenn ein Allel zwei unterschiedliche DNA-Kopien aufweist, bezeichnet man dies als heterozygot (36). Das neben der pathogenen *BRCA1/2*-Variante vorliegende nicht pathologische Allel auf dem anderen Chromosom bezeichnet man als Wildtyp (36). Voraussetzung für die Tumorentstehung bei BRCA-Anlageträger*innen ist nach der Theorie von Knudson ein Funktionsverlust des zweiten Allels (37). Durch Translokationen, Inversionen oder den Verlust von DNA kann das BRCA-Wildtyp Allel beschädigt werden (36, 38). Der Verlust des zweiten Allels wird als „loss of heterozygosity“ oder „second hit“ bezeichnet. Auf Grund des „second hits“ kommt es zur vollständigen Geninaktivierung und in der Folge ggf. zur Tumorentstehung (39).

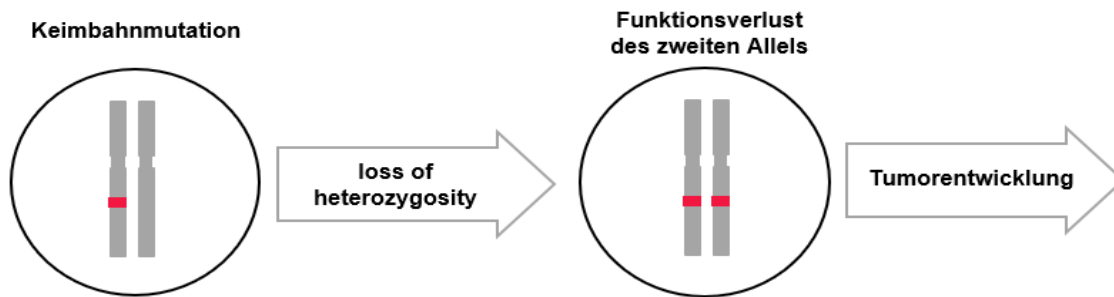


Abbildung 1: Schematische Darstellung der second hit theory nach Knudson (37)

1.2.3 Physiologische Rolle von *BRCA1/2*-Genen

Für die Relevanz von *BRCA1/2* Genveränderungen bei der Entstehung von Tumoren ist deren physiologische Rolle von Bedeutung. Ein Großteil der pathogenen *BRCA*-Genveränderungen sind kleine Deletionen, Insertionen oder Nonsense-Mutationen, die zu einem nicht funktionalem *BRCA1/2*-Protein führen können (20).

Beide *BRCA*-Gene sind Tumorsuppressorgene (40). Tumorsuppressoren verhindern eine ungehemmte Zellproliferation, zum Beispiel durch Kontrollfunktionen bei der Zellteilung oder Apoptose. Sie kodieren für Proteine, die hauptsächlich im Zellkern wirken (41, 42). Die *BRCA*-Proteine sind in allen Zellen ein Teil der DNA-Reparatur, dem Zellzyklus und der DNA-Transkription (8).

Während der homologen Rekombination bildet das *BRCA1*-Protein mit weiteren Proteinen Komplexe, die entweder DNA-Schäden signalisieren oder für die Reparatur der DNA-Doppelstrangbrüche zuständig sind. Das *BRCA2*-Protein kontrolliert das Enzym RAD51, welches DNA-Doppelstrangbrüche mittels homologer Rekombination repariert (43). Bei einem Funktionsausfall von einem der *BRCA*-Gene ist die homologe Rekombination nicht mehr möglich. Somit müssen andere Doppelstrang-DNA-Reparationsmechanismen, welche fehleranfälliger sind, eingesetzt werden (44). Dadurch können weitere Genmutationen durch Deletionen oder Translokationen entstehen (45).

In der Transkription spielen die *BRCA*-Proteine eine Rolle bei dem RNA-DNA Hybrid (R-loop) (46). Die Ring-Domäne des *BRCA1*-Proteins bindet an das BARD1-Protein. Zusammen bilden *BRCA1*-BARD1 ein stabiles Heterodimer, welches im Zellzyklus durch die Aktivierung der Ubiquitin-E3-Ligase eine große Rolle spielt (41). Die Ubiquitin-E3-Ligase markiert Proteine zum Abbau im Proteasom (43). Außerdem haben die

BRCA1-*BARD1*-Proteine eine zentrale Funktion bei der Kontrolle der Zellzykluscheckpoints G1/S, S-Phase und G2/M (40). Pathogene Veränderungen im *BRCA1*-Gen können zu fehlenden Kontrollmechanismen an den Checkpoints und somit zu einer beschleunigten Zelltranskription führen (41).

Eine Hypothese, warum pathogene *BRCA*-Varianten insbesondere einen großen Einfluss auf Zellen der Mamma und Ovarien haben, könnte mit den hormonell bedingten Veränderungen beider Organe zu tun haben. Während der Wachstumsphase in jedem Menstruationszyklus werden freie Sauerstoffradikale freigesetzt. Diese können zu DNA-Schäden führen, so dass die Zellen vermehrter homologer Rekombination, unter anderem mit Hilfe der *BRCA*-Proteine, ausgesetzt wären (45).

1.2.4 Therapiemöglichkeiten bei pathogenen *BRCA*-Varianten

Eine vorliegende pathogene *BRCA*-Variante beeinflusst möglicherweise die Therapieentscheidung bei Karzinomen. Durch homologe Rekombination werden DNA-Schäden, die z.B. durch Platin-haltige Chemotherapeutika oder Poly-ADP-Ribose Polymerase (PARP) Inhibitoren ausgelöst werden können, repariert. Bei der homologen Rekombination spielen die *BRCA*-Gene eine entscheidende Rolle. Eine australische Studie untersuchte Patientinnen mit Ovarialkarzinomen unter anderem auf das Ansprechen auf Platin-haltige Chemotherapeutika. Die Ansprechrate bei Frauen mit pathogenen *BRCA*-Varianten auf Platin-haltige Chemotherapeutika war höher als bei Patientinnen ohne Veränderungen in den *BRCA*-Genen (47). Auch eine Studie über das Ansprechen bei Mammakarzinomen auf Doxetaxel vs. Carboplatin fand bei Frauen mit pathogenen *BRCA*-Varianten eine deutliche gesteigerte Ansprechrate auf Carboplatin (48).

PARP ist ein Enzym, das bei der Reparatur von DNA-Einzelsträngen beteiligt ist. Falls durch eine Mutation in einem *BRCA*-Gen ebenfalls die DNA-Doppelstrang Reparatur beeinflusst ist, kommt es bei Tumoren durch die Gabe von PARP-Inhibitoren vermehrt zu Apoptose (49). Mit Hilfe von PARP-Inhibitoren könnte es möglich werden speziell Karzinome mit pathogenen Veränderungen im *BRCA*-Gen anzugreifen, da die gesunden Zellen weiterhin eine homologe Rekombination mit Hilfe der *BRCA*-Proteine durchführen könnten (50). Gegenüber der Standardtherapie bei Mammakarzinomen konnten Robson et al. einen signifikanten Vorteil, mit einem längeren progressionsfreien Überleben und einer geringeren Mortalität, bei einer Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib nachweisen (51). Auch in einer prospektiv durchgeführten Studie mit 1.836

Patientinnen mit pathogenen BRCA-Varianten und HER2-negativem Mammakarzinom, in welcher die Hälfte Olaparib und die andere ein Placebo erhielt, war die krankheitsfreie Überlebenszeit signifikant länger in der Gruppe mit Olaparib. Auch die Gesamtüberlebenszeit war in der Gruppe mit Olaparib höher, jedoch im Vergleich mit der Placebogruppe nicht signifikant unterschiedlich (52). In einer Studie mit 154 Anlageträger*innen pathogener BRCA-Varianten und metastasierten Pankreaskarzinomen konnte ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben nach Olaparib gegenüber einer Placebo-Gabe festgestellt werden (53). Ebenso konnte in der Therapie von kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinomen bei Männern mit pathogenen BRCA-Varianten gegenüber der Standardtherapie ein Überlebensvorteil mit Olaparib gezeigt werden (54).

Vor dem Hintergrund, dass Ratsuchende mit pathogenen BRCA-Varianten ggf. besser auf andere Therapiemöglichkeiten ansprechen, ist es zunehmend von Relevanz herauszufinden, welche Karzinome mit pathogenen BRCA-Varianten assoziiert sind.

1.3 Aktuelle Studien zu assoziierten Karzinomen

Neben Mamma- und Ovarialkarzinomen haben zahlreiche Studien weitere mögliche assoziierte Tumore mit pathogenen *BRCA1/2*-Varianten gefunden. Bereits Ende der 1990er Jahre wurden zwei große Studien zu weiteren assoziierten Karzinomen veröffentlicht (55, 56). Das Krebsrisiko für Anlageträger*innen pathogener *BRCA2*-Varianten war für Prostata- (RR 4,65), Pankreas- (RR 3,51), Gallenblasen- (RR 4,97), Magenkarzinome (RR 2,59) und maligne Melanome (RR 2,58) signifikant erhöht. Eingeschlossen in die Studie wurden 3.728 Personen, welche entweder an Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen erkrankt, bekannte Anlageträger*innen pathogener *BRCA2*-Varianten oder deren Angehörige ersten Grades waren (56). Eine weitere 1999 veröffentlichte Studie mit 728 Familienangehörigen aus 20 Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten fand bei Personen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten ein erhöhtes Risiko für Zervix- und Prostatakarzinome. In der gleichen Studie waren 29 Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten (1.145 Familienangehörige) eingeschlossen. Frauen hatten in der Studie ein erhöhtes Risiko für Magenkarzinome und Männer für Plattenepithelkarzinome der Haut (55). Weitere Studien untersuchten in den Familien von Personen mit pathogenen BRCA-Varianten das Risiko für Tumorerkrankungen (57-61). Thomson et al. fanden in 699 Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten ein

erhöhtes Risiko für Pankreas-, Uterus-, Zervix- und Prostatakarzinome. Eingeschlossen in die Studie wurden alle erstgradigen Verwandten von Anlageträger*innen pathogener BRCA-Varianten, Patientinnen mit Ovarialkarzinomen, Männern mit Brustkrebs und Frauen mit Brustkrebs unter 60 Jahre (59). Moran et al. untersuchten 1.815 Personen aus 268 Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten. Für die eingeschlossenen *BRCA1*-Anlageträger*innen und deren erstgradigen Verwandten stellten Moran et al. ein erhöhtes Magen- und Ösophaguskarzinomrisiko fest. Für *BRCA2*-Anlageträger*innen und deren erstgradigen Verwandte (1.526 Personen aus 222 Familien) war das Risiko für Pankreas und Prostatakarzinome erhöht (61). In einer in den Niederlanden durchgeführten Studie mit 1.811 Personen wurde ein erhöhtes Risiko für Pankreas- und Prostatakarzinome in Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten gefunden (58). Streff et al. beobachteten in Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome. In Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten fanden Streff et al. kein erhöhtes Risiko (57).

Andere Studien evaluierten das Risiko nur bei Personen mit pathogenen BRCA-Varianten (62-64). Mersch et al. untersuchten 1.072 BRCA-Anlageträger*innen und fanden keine mit pathogenen *BRCA1*-Varianten assoziierten Karzinome. *BRCA2*-Anlageträger*innen erkrankten signifikant häufiger an Pankreas- und Prostatakarzinomen (62). Innerhalb einer Gruppe von 483 Personen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten stellten Brose et al. ein erhöhtes Karzinomrisiko für Kolon-, Pankreas- und Magenkarzinome fest (63). Hakyong et al. verglichen eine Gruppe von Anlageträger*innen pathogener BRCA-Varianten direkt mit Patient*innen ohne pathogene Varianten. In dieser Studie waren die Inzidenzen in der Gruppe mit pathogenen BRCA-Varianten verglichen mit denen ohne für Magen-, Pankreas-, Lungen-, Uteruskarzinome und kolorektale Karzinome erhöht (64).

1.4 Inzidenzen, Grundlagen und Screening ausgewählter Karzinome

Von den in dieser Studie untersuchten Karzinomen sind Prostatakarzinome, kolorektale Karzinome, Pankreaskarzinome, maligne Melanome, Uteruskarzinome und Magenkarzinome unter den zehn häufigsten Tumorlokalisationen in Deutschland (65). Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland insgesamt 233.570 Frauen und 258.520 Männer an Krebserkrankungen. Insgesamt starben 105.597 Frauen und 125.128 Männer an Krebserkrankungen, so dass diese die zweithäufigste Todesursache in Deutschland sind im Jahr 2016 war.

Davon starben 18.570 Frauen an Mammakarzinomen und 16.481 Frauen an Bronchialkarzinomen. Weitere häufige Krebstodesursachen traten bei Frauen in absteigender Reihenfolge bei Darmkrebs, Pankreas-, Uterus- und Magenkarzinomen auf. Mit 29.324 Todesfällen starben die meisten Männer an Bronchialkarzinomen, gefolgt von 14.417 Todesfällen durch Prostatakarzinome. Weitere häufige Krebssterbefälle bei Männern traten in absteigender Reihenfolge bei Darmkrebs, Pankreas-, Leber- und Magenkarzinomen auf (65).

Die häufigsten aufgetretenen Krebslokalisationen bei Frauen waren 2016 in absteigender Reihenfolge Mammakarzinome, kolorektale Karzinome, Bronchialkarzinome, maligne Melanome der Haut, Uteruskarzinome, Pankreaskarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome, Ovarialkarzinome, Leukämien und Magenkarzinome. Insgesamt erkrankten 29,5 Prozent der Frauen mit Krebserkrankungen an Mammakarzinomen. Magenkarzinome machten 2,5 Prozent aller Krebslokalisationen aus (65).

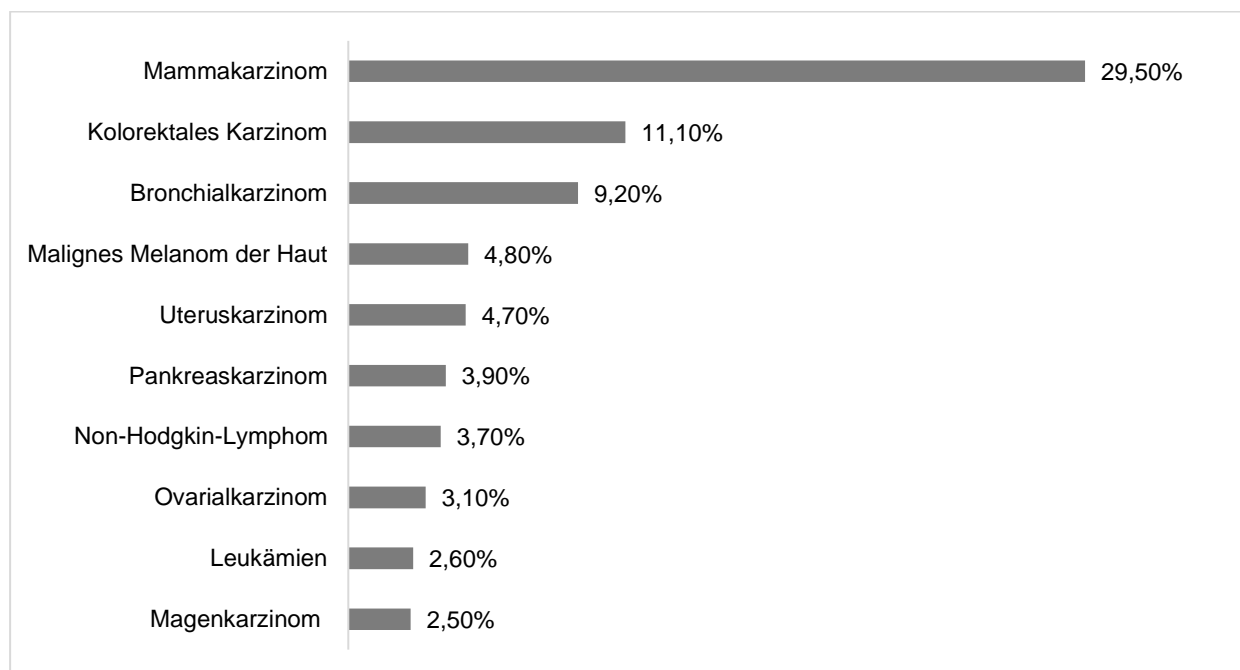


Abbildung 2: Prozentualer Anteil an Krebserkrankungen in Deutschland bei Frauen im Jahr 2016, Graphik erstellt mit Daten des RKIs (65)

Die häufigste Krebslokalisation bei Männern war 2016 in Deutschland mit ca. 23 Prozent das Prostatakarzinom. Darauf folgen Bronchialkarzinome, kolorektale Karzinome, Harnblasenkarzinome, maligne Melanome der Haut, Non-Hodgkin-

Lymphome, Karzinome im Mund- und Rachenbereich, Magen-, Nieren- und Pankreaskarzinome (65).

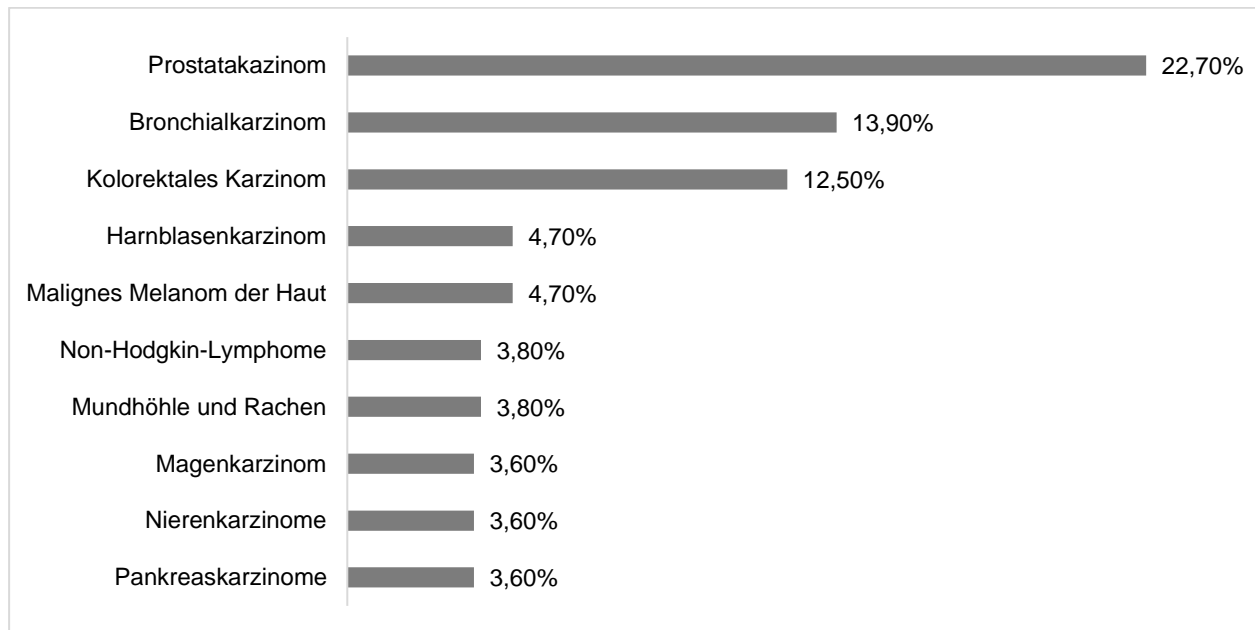


Abbildung 3: Prozentualer Anteil an Krebserkrankungen in Deutschland bei Männern im Jahr 2016, Graphik erstellt mit Daten des RKIs (65)

1.4.1 Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom war 2016 mit 9.180 Erkrankten das zehnt häufigste Karzinom bei Männern und mit 9.190 Erkrankten das sechst häufigste Karzinom bei Frauen. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern beträgt das Lebenszeitrisko zu erkranken 1,7 Prozent (66).

Frauen erkranken durchschnittlich mit 76 Jahren und Männer mit 72 Jahren. Insbesondere weil Neoplasien des Pankreas erst spät Symptome verursachen und gleichzeitig früh metastasieren, ist die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit ungefähr neun Prozent sehr gering und die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen in Deutschland (65, 66). Die Mortalitätsrate lag bei ungefähr 1.800 Todesfällen im Jahr 2016 in Deutschland (65).

Als Risikofaktoren für die Entstehung von Pankreaskarzinomen gelten unter anderem Rauchen, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, häufiger Alkoholkonsum, eine chronische Pankreatitis und eine familiäre Vorbelastung. In der asymptomatischen Bevölkerung ist kein Screening für Pankreaskarzinome empfohlen (67).

Insgesamt fanden zwei der zuvor dargestellten Studien ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome bei Studienteilnehmer*innen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten und vier Studien ein erhöhtes Risiko für *BRCA2*-Studienteilnehmer*innen. Einige Studien untersuchten speziell Pankreaskarzinome. Unter 240 Studienteilnehmern mit pathogenen *BRCA*-Varianten ergab sich ein erhöhtes Risiko an Pankreaskarzinomen zu erkranken (68). Auch in einer Studie mit 5.149 Frauen mit pathogenen *BRCA*-Varianten wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Pankreaskarzinome gefunden (69). In einer Zusammenfassung mehrerer Studien fanden Pilarski et al. ein Lebenszeitrisiko von fünf bis zehn Prozent für Menschen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten, welches im Gegensatz zum Lebenszeitrisiko von 1,7 Prozent in der Allgemeinbevölkerung erhöht ist (66, 70). Eine prospektive Studie untersuchte, wie viele der eingeschlossenen 204 *BRCA*-Anlageträger*innen an Pankreaskarzinomen erkrankten und fanden ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Dabei hatte eine familiäre Häufung von Pankreaskarzinomen in dieser Studie keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu erkranken (71). Die aktuellen deutschen Leitlinien für Pankreaskarzinome empfehlen aktuell kein besonderes Screening für Menschen mit pathogenen *BRCA*-Varianten (67).

1.4.2 Prostatakarzinom

Mit 58.780 Neuerkrankungen war das Prostatakarzinom 2016 bei Männern die häufigste Tumorerkrankung und nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache mit 14.417 Todesfällen. Statistisch gesehen erkrankt jeder neunte Mann im Laufe seines Lebens an einem Prostatakarzinom, wobei das Erkrankungsrisiko unter 50 Jahren sehr gering ist und das mittlere Erkrankungsalter 70 Jahre beträgt (72). Hauptrisikofaktoren sind unter anderem das fortgeschrittene Lebensalter und eine familiäre Prädisposition (73).

Da Prostatakarzinome im Frühstadium selten Symptome verursachen und gleichzeitig die höchste Krebsinzidenz bei Männern haben, wird ab 45 Jahre eine jährliche digital-rektale Tastuntersuchung der Prostata zur Früherkennung von Karzinomen angeboten. Zudem soll die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) zur Früherkennung angeboten werden. Durch die Früherkennungsmaßnahmen konnten einerseits zwar mehr Prostatakarzinome in einem früheren Stadium entdeckt werden, andererseits sank die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht. Generell wird unter anderem

deshalb die Früherkennung für Prostatakarzinome in der Allgemeinbevölkerung stark diskutiert (73).

Einige Studien prüften, ob Prostatakarzinome vermehrt bei Männern mit pathogenen BRCA-Varianten vorkommen und ob spezifische Tumoreigenschaften vorlagen (74, 75). In einer prospektiven Studie mit 376 Studienteilnehmern mit pathogenen *BRCA1*-Varianten und 447 Studienteilnehmern mit pathogenen *BRCA2*-Varianten hatten die *BRCA2*-Anlageträger ein 4,45-fach erhöhtes Prostatakarzinomrisiko und die *BRCA1*-Anlageträger ein 2,35-fach erhöhtes Risiko (74). Des Weiteren haben Kote-Jarai et al. herausgefunden, dass Männer mit pathogenen *BRCA2*-Varianten ein erhöhtes Risiko früher an Prostatakarzinomen zu erkranken haben. Zudem hatte die Mehrheit der Erkrankten (63%) einen Gleason Score über acht, welcher das Prostatakarzinom als schlecht differenziert sowie schnell und infiltrativ wachsend klassifiziert (75). In einer Studie wurden sowohl bei Männern mit pathogenen BRCA-Varianten als auch ohne pathogene BRCA-Varianten der PSA-Wert gemessen. Für Männer mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (n=902) ergab sich gegenüber den Studienteilnehmern ohne pathogene *BRCA2*-Varianten (n=497) eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit und ein PSA-Screening ab 40 Jahre erscheint sinnvoll (76, 77). Eine andere Studie mit 240 Männern mit pathogenen BRCA-Varianten hat hingegen kein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome gefunden (68).

1.4.3 Kolorektale Karzinome

Insgesamt betrifft ungefähr jede achte Krebserkrankung den kolorektalen Trakt. In zwei Drittel der Fälle ist das kolorektale Karzinom im Kolon und in einem Drittel der Fälle im Rektum lokalisiert. 2016 erkrankten in Deutschland 25.990 Frauen mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 63 Prozent. 11.391 Frauen verstarben an einem Kolonkarzinom. Im gleichen Jahr erkrankten 32.300 Männer, die eine relative Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 62 Prozent hatten. Es verstarben 13.411 Männer.

Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wobei mehr als die Hälfte der Erkrankungen erst nach dem 70. Lebensjahr auftritt. Als Risikofaktoren gelten unter anderem Adipositas, Tabakkonsum, Bewegungsmangel und ballaststoffarme Ernährung (78).

Etwa 95 Prozent der kolorektalen Karzinome entstehen aus Adenomen. Eine große Rolle in der Prävention von kolorektalen Karzinomen spielt die Vorsorgeuntersuchung

mittels Koloskopie und ggf. die Entfernung von gefundenen Adenomen. Ab dem Alter von 50 Jahren bei Männern und 55 Jahren bei Frauen wird in der gesamten Bevölkerung ein Früherkennungsprogramm mit dem Standardverfahren der Koloskopie angeboten. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden. Falls eine Koloskopie abgelehnt wird, kann alternativ jährlich ein fäkaler okkultur Bluttest (FOBT) durchgeführt werden (79).

In einer Metaanalyse von 14 Studien aus dem Jahr 2018 wurde für kolorektale Karzinome ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Anlageträger*innen pathogener *BRCA1*-Varianten und kein erhöhtes Risiko für Anlageträger*innen pathogener *BRCA2*-Varianten festgestellt (80).

1.4.4 Hautkrebs

Malignes Melanom der Haut

Mit einer Inzidenz von ca. 12.000 Neuerkrankungen im Jahr 2016 bei Frauen und Männern ist das maligne Melanom die fünfthäufigste Krebserkrankung. Frauen erkranken durchschnittlich mit 60 Jahren und haben eine relative Fünf-Jahres-Überlebensrate von 93 Prozent. Durchschnittlich tritt es bei Männern mit 68 Jahren auf und die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate ist mit 91 Prozent etwas geringer als bei Frauen (81).

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms ist ultraviolette (UV) Strahlung und somit eine intensive Sonnenbelastung. Sonnenbrände und ein heller Hauttyp erhöhen zudem das Risiko. Frauen und Männer über 35 Jahre wird alle zwei Jahre das gesetzliche Hautkrebsscreening empfohlen. Nachdem dieses 2008 eingeführt wurde, stiegen die Inzidenzen sprunghaft an, jedoch blieb die Mortalitätsrate relativ konstant (81).

Plattenepithelkarzinome der Haut

Plattenepithelkarzinome machen ungefähr 20 Prozent der nicht-melanotischen Hauttumore aus. 2014 erkrankten ungefähr 20.100 Frauen und 29.300 Männer an kutanen Plattenepithelkarzinomen (82, 83). Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 98 Prozent bei Frauen und 94 Prozent bei Männern (65). Auch für Plattenepithelkarzinome ist eine kumulative UV-Belastung der Hauptrisikofaktor. Wie bei malignen Melanomen sind die Inzidenzraten, nachdem das Hautkrebsscreening

2008 eingeführt wurde, sprunghaft angestiegen. In den letzten Jahren hat sich Anzahl der Neuerkrankung stabilisiert (65).

1.4.5 Uteruskarzinom

An Uteruskarzinomen erkranken jährlich in etwa 11.090 Frauen in Deutschland (84). Auf Grund der hohen relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 78 Prozent versterben trotzdem jährlich ungefähr nur 2.600 Frauen an Uteruskarzinomen. Insgesamt erkrankt eine von 50 Frauen in ihrem Leben an einem Uteruskarzinom und eine von 200 hat einen tödlichen Verlauf. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 68 Jahre. Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Uteruskarzinoms ist ein langer und hoher Östrogenspiegel, welcher unter anderem durch Kinderlosigkeit, frühe Menarche oder späte Menopause verursacht wird. Frauen, die mit Tamoxifen behandelt wurden, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome. Dahingegen senkt die Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen das Risiko (84).

Bei asymptomatischen Frauen können transvaginale Ultraschalluntersuchungen zur Früherkennung die Mortalität nicht senken und sind somit nicht empfohlen (85).

1.4.6 Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom wird sehr häufig bereits als in-situ-Karzinom mit mittlerem Erkrankungsalter von 35 diagnostiziert. 2016 betrug die Inzidenz 4.380 Neuerkrankungen in Deutschland mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 67 Prozent und die Mortalität lag bei 1.562 Sterbefälle. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 55 Jahre beim invasiven Karzinom und 35 Jahre beim in-situ Karzinom (86). Ab 30 Jahren steigt die Inzidenz der diagnostizierten Zervixkarzinome in Deutschland stark an. Die meisten Zervixkarzinome treten in der Altersgruppe von 40-44 Jahre auf und danach fällt die Inzidenz bis zu den 70-jährigen Frauen leicht ab. Nach dem 70. Lebensjahr steigt die Inzidenz pro 100.000 Frauen in Deutschland erneut an (87).

Haupttrisikofaktoren für die Entstehung eines Zervixkarzinoms sind Infektionen mit den humanen Papillomaviren (HPV) Typ 16 und 18 und das Vorhandensein von Präkanzerosen. Allen Jugendlichen zwischen neun und 14 Jahren wird als Prophylaxe von Zervixkarzinomen eine Impfung gegen HPV angeboten (86, 87).

In Deutschland können Frauen zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr jährlich an einem zytologischen Screening für Zervixkarzinome durch einen Pap-Abstrich teilnehmen. Bei Frauen über 35 Jahren wird jedes Jahr ein HPV-Test und eine zytologische Untersuchung angeboten. Bei sieben von zehn Frauen wird das Zervixkarzinom unter anderem auch durch den Pap-Abstrich bereits als in-situ Karzinom entdeckt (87).

1.4.7 Magenkarzinom

Magenkarzinome können von unterschiedlichen Zelltypen ausgehen. Adenokarzinome machen ungefähr 90 Prozent der Magenkarzinome aus. Daneben gibt es noch neuroendokrine Tumore und gastrointestinale Stromatumore. Risikofaktoren für Adenokarzinome des Magens sind unter anderem eine Helicobacter pylori Infektion, ein niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum und eine familiäre Belastung. In Deutschland wird weder ein serologisches Screening auf Helicobacter pylori noch ein endoskopisches Screening zur Früherkennung empfohlen (88).

2016 erkrankten in Deutschland 5.840 Frauen an Magenkarzinomen mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 34 Prozent und 9.300 Männer mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 32 Prozent. Im gleichen Jahr verstarben 3.861 Frauen und 5.370 Männer an Magenkarzinomen. Mit zunehmendem Alter steigt das Erkrankungsrisiko, wobei Frauen im Mittel mit 76 Jahren und Männer mit 72 Jahren erkranken (89).

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser explorativen retrospektiven Kohortenstudie ist es, Häufigkeit und Entität von assoziierten Karzinomen in Familien, in denen bei mindestens einer Person eine pathogene *BRCA1*- oder *BRCA2*-Variante festgestellt wurde, darzustellen. Mit Hilfe des Vergleiches zwischen unserer Kohorte und den Referenzwerten des RKIs soll dargestellt werden, inwieweit in Familien mit nachgewiesenen pathogenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Varianten einige Karzinome häufiger auftreten. Untersucht wurden die aufgetretenen Pankreas-, Prostata-, Kolorektal-, Zervix-, Uterus-, Magen-, Plattenepithelkarzinome und malignen Melanome in Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA*-Varianten. Eingeschlossen wurden alle erst- bis drittgradigen Familienangehörigen von Anlageträger*innen pathogener *BRCA*-Varianten. Da die pathogenen *BRCA1/2*-Genvarianten autosomal-dominant vererbt werden, hat statistisch gesehen eine erstgradig verwandte Person ein 50-prozentiges Risiko, Anlageträger*in zu sein.

In den bereits veröffentlichten dargestellten Studien zu assoziierten Karzinomen bei *BRCA*-Anlageträger*innen sind die Ergebnisse sehr heterogen, so dass zu der Fragestellung weitere Untersuchungen notwendig sind. Zurzeit gibt es keine veröffentlichten Daten zu mit pathogenen *BRCA1/2*-Varianten assoziierten Karzinomen in deutschen Zentren, so dass wir mit der Studie einen Überblick über die assoziierten Tumore im Berliner Zentrum bekommen möchten. Das FBREK-Zentrum der Charité ist eines von aktuell 23 Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und das einzige im Raum Berlin-Brandenburg. Für die genetische Beratung der Ratsuchenden möchten wir mit der Studie ein Bild darüber bekommen, welche Karzinome in den Familien der Ratsuchenden vermehrt vorkommen.

2. Material und Methodik

Mit Hilfe dieser explorativen retrospektiven Studie wurden Familien von Anlageträger*innen pathogener BRCA-Genvarianten auf die Tumorinzidenz im Vergleich zur gesamten deutschen Bevölkerung untersucht. Zunächst wird das Kollektiv dargestellt, worauf die zur Datenerhebung und Analyse verwendeten Methoden folgen. Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vom 18.12.2019 liegt für die durchgeführte Studie vor (EA1/287/19). Diese Studie wurde unter Beachtung der Satzung der Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung der guten wissenschaftlichen und klinischen Praxis gemäß der Schweigepflicht und der juristischen Vorgaben des Datenschutzgesetzes durchgeführt.

2.1 Gesamtkollektiv

Alle Studienteilnehmer*innen wurden in den Jahren 2015 bis 2017 am FBREK-Zentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin rekrutiert.

Insgesamt wurden 2288 Ratsuchende mit einem erhöhten Risiko für hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinome in den drei Jahren genetisch analysiert, wovon bei insgesamt 306 Personen eine pathogene *BRCA1*-Variante und bei 208 Personen eine pathogene *BRCA2*-Variante nachgewiesen wurde.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zunächst wurden alle Ratsuchenden des FBREK-Zentrums der Charité-Universitätsmedizin Berlin mit einer nachgewiesenen pathogenen *BRCA1/2*-Variante, die zwischen 2015 und 2017 genetisch analysiert wurden, in die Studie rekrutiert. Generell wurden nur Personen, die über 18 Jahre alt waren, in der Studie untersucht. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, war die Bereitschaft zur Studienteilnahme durch eine vorherige Unterschrift in die Einverständniserklärung des FBREK-Zentrums notwendig. Von den 514 Ratsuchenden mit nachgewiesener pathogener Veränderung stimmten 310 einer Studienteilnahme zu und wurden in die Studie aufgenommen. Von den Studienteilnehmer*innen mit pathogenen BRCA-Genvarianten wurden anonymisiert alle Angehörigen ersten, zweiten und dritten Grades aus den Stammbaumangaben der eingeschlossenen Indexpersonen in die Studie aufgenommen. Verwandte ersten Grades sind Kinder, Eltern und Geschwister. Zu den Verwandten zweiten Grades zählen Großeltern, Enkelkinder, Nichten, Neffen, Halbgeschwister, Tanten und Onkel.

Urgroßelter, Großtanten, Großonkel, Cousins und Cousinen gehören zur dritten Generation (90). Die Verwandtschaftsgrade ausgehend von der Indexperson sind in einem Familienstammbaum in Abbildung vier dargestellt.

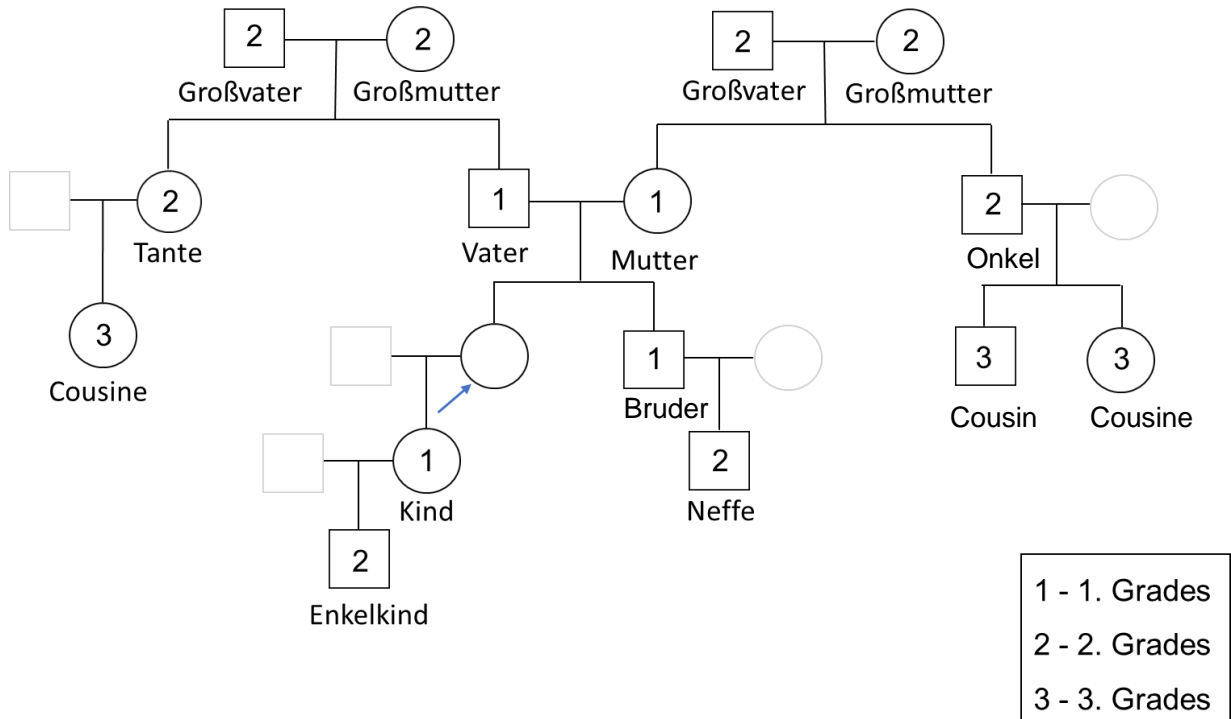


Abbildung 4: Dargestellt ist ein beispielhafter Familienstammbaum mit den Verwandtschaftsgraden ausgehend von der Indexperson, welche mit einem blauen Pfeil markiert ist. Alle verwendeten Geschlechter der Geschwister, Tanten, Onkel, Kinder, Enkelkinder, Cousins, Cousinen, Neffen und der Indexperson sind zur einfacheren Veranschaulichung beispielhaft ausgewählt.

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle, die eine Partizipation an der Studie ablehnten. Studienteilnehmer*innen, bei denen eine weitere genetische Veränderung bekannt war, wurden ebenfalls in der Studie nicht berücksichtigt. Auch ausgeschlossen wurden Familienmitglieder mit fehlenden Angaben zum Alter. Entweder benötigten wir die Angabe, wie alt eine Person geworden ist oder wie alt sie aktuell ist. Falls diese Daten fehlten, war ein Vergleich mit den Referenzdaten statistisch nicht möglich.

2.3 Erhebung Fallzahlen und Karzinominzidenzen im Kollektiv

Alle Daten für die Studie wurden bis Ende Januar 2020 erhoben. Von allen Studienteilnehmer*innen lag zur Datenerhebung dieser explorativen Studie ein Familienstammbaum vor.

Da pathogene BRCA-Varianten autosomal-dominant vererbt werden, wurde den Ratsuchenden die pathogene Genvariante entweder vom Vater oder der Mutter vererbt, wenn man die sehr seltene Möglichkeit der Neumutation weglässt. Bis 2017 konnten nur neun pathogene *BRCA1*-Neumutationen und sechs pathogene *BRCA2*-Neumutationen nachgewiesen werden (91).

Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass die Mutter oder der Vater ebenfalls eine pathogene *BRCA1/2*-Genvariante hat 50%. Jeder der Großeltern der Anlageträger*innen pathogener BRCA-Varianten hat dadurch statistisch ein 25-prozentiges Risiko ebenfalls Anlageträger*in zu sein. In manchen Familien treten auf einer, entweder der väterlichen oder der mütterlichen genetischen Linie vermehrt Mamma- und Ovarialkarzinome auf. Die genetische Linie einer Familie mit den im Stammbaum vermehrt aufgetretenen Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen wurde als die von einer pathogenen BRCA-Variante betroffene genetische Linie markiert. Auch wenn ein Elternteil Anlageträger*in einer pathogenen Variante war, wurde diese genetische Linie als betroffene markiert. In einigen Familien ist unbekannt, ob die pathogenen BRCA-Varianten von der väterlichen oder mütterlichen genetischen Linie vererbt wurden.

Ein beispielhafter Stammbaum für eine mütterliche Vererbung einer pathogenen BRCA-Genveränderung ist in Abbildung sechs zu sehen. Alle Familienmitglieder mit gänzlich ausgefüllten Kreisen erkrankten an Mammakarzinomen. Dies sind die mit dem Pfeil markierte Indexperson, ihre Tochter, Großmutter, Urgroßmutter und Cousine mütterlicherseits. Des Weiteren erkrankte die Mutter der Indexperson an einem Ovarialkarzinom und der Onkel an einem Prostatakarzinom. Die in jeder Generation auftretenden Karzinome sind ein Indiz für eine autosomal-dominant vererbte Genmutation (92). Weitere Karzinome sind in der Legende zur Stammbaumanalyse in Abbildung fünf erklärt.

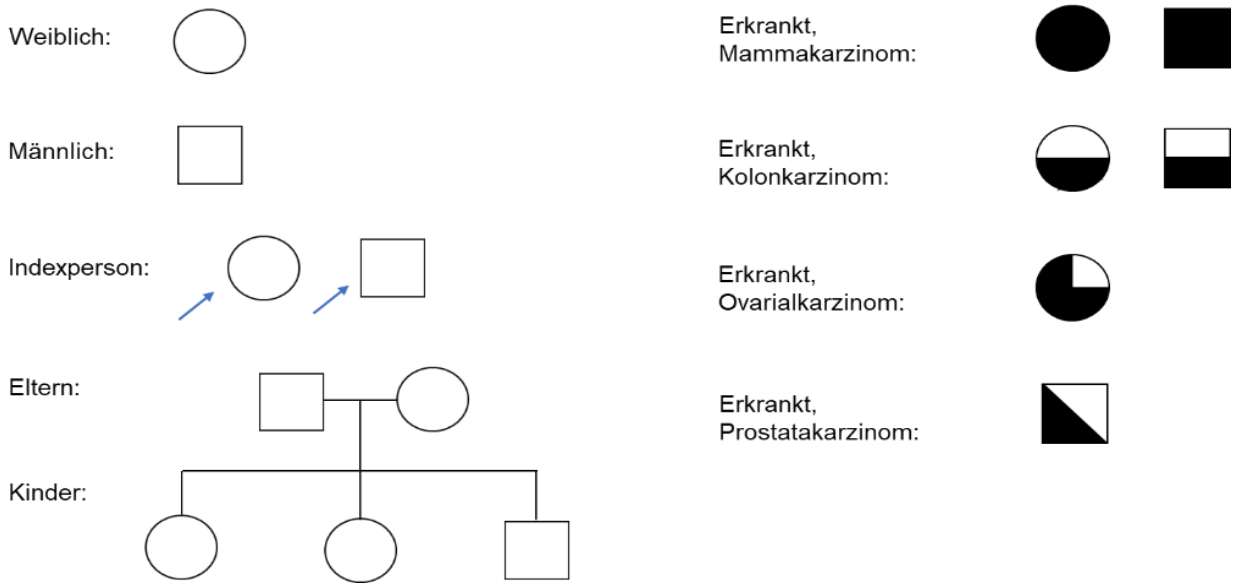


Abbildung 5: Beispielhafte Symbole bei der Stammbaumanalyse

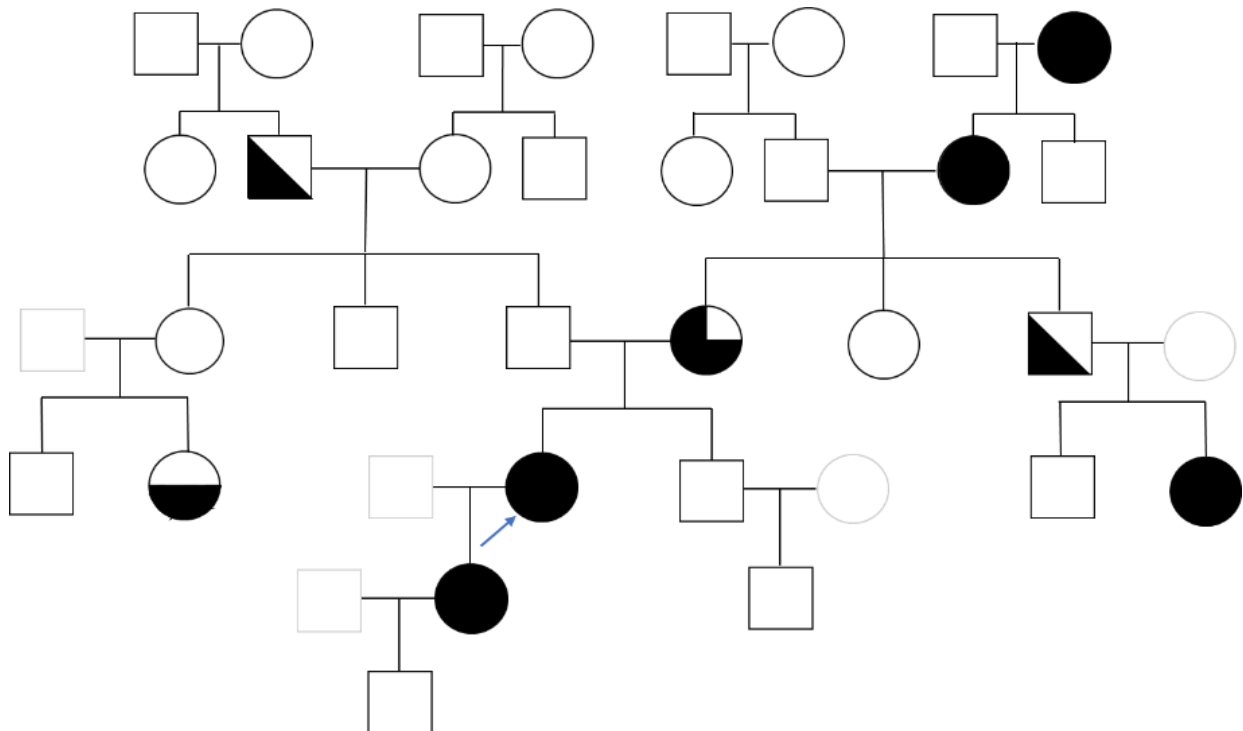


Abbildung 6: Beispiel für einen Familienstammbaum mit autosomal-dominanter Vererbung einer pathogenen BRCA-Variante, bei dem eine genetische Linie häufiger an Mamma- und Ovarialkarzinomen erkrankte

Neben den hier beispielhaft dargestellten Karzinomen sind in den Stammbäumen ebenfalls das Erkrankungsalter, das Geburts- und Sterbedatum zu finden. Daraus ließen sich Daten zu Karzinomen, zum Alter, ob die Person noch lebt bzw. wann sie verstorben ist und in welchem Verwandtschaftsgrad die Person zum Indexfall steht ablesen. Die für die Studie relevanten Mamma-, Ovarial-, Pankreas-, Prostata-, Uterus-, Zervix-, Plattenepithel-, Magenkarzinome, kolorektalen Karzinome und maligne Melanome der Haut wurden pseudonymisiert mit dem Erkrankungsalter aufgeschrieben. Ebenfalls vermerkt wurden für alle lebenden Familienmitgliedern das Alter in Jahren zum Zeitpunkt der genetischen Analyse der Indexperson bzw. bei verstorbenen Familienmitgliedern, wie alt die Person geworden ist. Falls das Erkrankungsalter nicht bekannt war, wurde stattdessen vom Todesdatum als Erkrankungsdatum ausgegangen. Dies wurde jeweils entsprechend vermerkt. Es ist davon auszugehen, dass die Verzerrung, welche durch das Todesdatum als Erkrankungsdatum entsteht, kleiner ist als die Verzerrung bei Ausschluss der Personen ohne Erkrankungsdatum.

Teilweise waren Daten in den Familienstammbäumen nicht vollständig. Bei einigen Familien fehlten bei bereits verstorbenen Familienmitgliedern Informationen und in anderen Familien bestand kein Kontakt zu Familienmitgliedern, so dass über diese keine Informationen bekannt waren. Diese Familienmitglieder konnten nicht in die Studie aufgenommen werden.

Insbesondere bei bereits länger verstorbenen Familienmitgliedern war den Ratsuchenden oft nur die Diagnose Unterleibskrebs bekannt. Da keine genaueren Rückschlüsse ob z.B. ein Zervix-, Uterus- oder Ovarialkarzinom vorlagen, wurden diese Fälle entsprechend als Unterleibskrebs vermerkt und nicht in die Karzinominzidenzberechnung mit einbezogen. Oft wurde ebenfalls nur Hautkrebs notiert und nicht ob z.B. ein Plattenepithelkarzinom oder malignes Melanom vorlag. Auch bei diesen Personen wurde Hautkrebs vermerkt, jedoch konnten sie nicht in die Berechnung mit aufgenommen werden.

Insgesamt wurden für alle den Indexpatient*innen bekannten Familienangehörigen ersten bis dritten Grades die Karzinominzidenzen berechnet. Für den Vergleich mit Referenzdaten zur gesamten deutschen Bevölkerung wurden die Karzinominzidenzen für die Altersgruppen von 18-39, 40-64 und über 65 Jahren ermittelt. Außerdem wurden die Gruppen in Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Varianten unterteilt und nach biologischem Geschlecht gegliedert. Des Weiteren haben wir, um herauszufinden, ob die Karzinome in der Gruppe der Anlageträger*innen

auftraten, das Erkrankungsrisiko in drei verschiedenen Gruppen verglichen. Eingeteilt sind die Gruppen in die genetischen Linien, von der die pathogenen *BRCA1/2*-Varianten vererbt wurden, die genetischen Linien ohne pathogene Varianten und Familien, wo der Vererbungsstatus der pathogenen Varianten nicht bekannt ist.

2.4 Vergleichsdaten des RKIs und Berechnung der Inzidenzraten

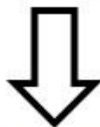
Als Vergleichsdaten zur Inzidenz der ausgewählten Tumore dienen die Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts (RKI) zur gesamten deutschen Bevölkerung. Das RKI veröffentlichte als rohe Rate pro 100.000 Einwohner von 1999 bis 2016 die Karzinominzidenzen (65). Für die Berechnung wurden die Inzidenzraten von 1999 bis 2016 gemittelt. Diese Inzidenzraten wurden in Altersgruppen von je fünf Lebensjahren veröffentlicht, beginnend bei 15-19 Jahre. Für jede Altersgruppen sind die Anzahl an Fällen für jedes einzelne Karzinom angegeben. Mit Hilfe dieser Werte haben wir die Inzidenzrate für die Altersgruppen 18-39, 40-64 und über 65 Jahre zusammengefasst. Schematisch ist die beschriebene Berechnung der Inzidenzrate aus der rohen Rate pro 100.000 für die drei gewählten Altersgruppen einer beispielhaften Krebserkrankung in Abbildung sieben dargestellt.

Original RKI Inzidenzen

Aus 18 Jahren (1999-2016)

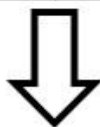
15 Altersgruppen (15 bis über 85 Jahre)

	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>85
1999	0	0	0	0,1	0,2	0,5	1,3	2,7	4,2	5,9	5,2	8,2	8,8	11,1	13,8
2000	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,3	2,6	4,4	6,1	6,9	8,6	8,9	10,6	13,2
2001	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,3	2,9	4,9	6,7	6,3	6,8	9,8	11,1	13
2002	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,2	2,7	4,8	6,4	6,2	9,3	9,1	10,8	13,8
2003	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,3	2,7	4,8	6,3	6,7	7,4	9	10,5	13,1
2004	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,3	2,8	4,8	6,7	6,4	8,7	9,9	11,3	13,9
2005	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,4	3	4,9	7,5	8,3	6,2	10,6	12,7	15,8
2006	0	0	0,1	0,1	0,3	0,5	1,4	2,9	4,9	7,1	7	9	10	12,7	13,9
2007	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,3	2,8	4,8	6,9	8,7	7,3	9,7	12,4	13,9
2008	0	0	0,1	0,1	0,3	0,5	1,4	2,9	4,9	8	7,3	9,1	10,3	11,7	14,1
2009	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,3	2,8	4,6	7,1	7	10	10,1	11,4	14,1
2010	0	0	0,1	0,1	0,3	0,5	1,4	2,9	4,7	8	10,3	8,5	10,3	12	14,2
2011	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,4	2,8	4,7	7,3	10,2	8,1	10,8	12,4	13,7
2012	0	0	0,1	0,1	0,3	0,5	1,4	2,9	4,8	7,8	10,9	8,6	10,4	11,7	15
2013	0	0	0	0,1	0,3	0,5	1,3	2,7	4,6	6,6	7,7	9,4	10,1	11	14,9
2014	0	0	0,1	0,1	0,3	0,5	1,4	3	4,9	7,4	10,3	9,6	10,7	12,6	15,8
2015	0	0	0,1	0,1	0,3	0,6	1,4	2,9	4,7	7,2	10,8	12,5	10,6	12,7	15,2
2016	0	0	0,1	0,1	0,3	0,5	1,4	2,9	4,8	7,1	10,5	14,8	10,5	12,5	15,7



1. Mittelung der Inzidenz der 18 Jahre

	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>85
1999-2016	0	0	0,038	0,1	0,294	0,505	1,344	2,827	4,733	7,005	8,15	9,005	9,977	11,733	14,283



2. Zusammenfassung der Altersgruppen

	18-39	40-64	>65
1999-2016	0,087	3,283	10,63

Abbildung 7: Beispielhafte schematische Darstellung der Inzidenzberechnung für die drei Altersgruppen von 18-39, 40-64 und über 65 Jahre

Für alle Studienteilnehmer*innen wurde berechnet, wie viele Jahre sie in welcher der drei Altersgruppen waren. Diese Jahre wurden von allen Studienteilnehmer*innen addiert und so die insgesamten Jahre pro Altersgruppe im Kollektiv berechnet. Die Berechnung der Jahre in einer Altersgruppe wurde für alle untersuchten Karzinome einzeln durchgeführt. Als Beginn diente bei allen Personen der 18. Geburtstag. Für alle Personen, die an einem der Karzinome erkrankten, wurde für dieses Karzinom mit dem

Erkrankungsjahr gerechnet. Falls die Person nicht an dem untersuchten Karzinom oder keinem Karzinom erkrankte, wurde bei noch lebenden Studienteilnehmer das Jahr der genetischen Analyse und bei Verstorbenen das Sterbejahr genommen. Mit Hilfe dieser Jahreszahlen wurden die Jahre, die jede Person in einer Altersgruppe war, ermittelt. Diese Anzahl an Jahren wurde von allen Studienteilnehmer*innen addiert, um eine insgesamt Anzahl an Jahren für jedes untersuchte Karzinom zu erhalten.

Mit Hilfe der Anzahl an Jahren pro Altersgruppe und den Inzidenzraten des RKIs wurde die Anzahl der erwarteten Karzinome berechnet. Dazu wurden die Inzidenzwerte des RKIs in der deutschen Bevölkerung heruntergebrochen, so dass die theoretische Fallzahl in einer Karzinomgruppe pro Jahr pro Person berechnet wurde. Die für die Altersgruppen gemittelten Inzidenzen wurden dazu durch 100.000 dividiert. Somit wurde das Risiko in einem Jahr an dem untersuchten Karzinom zu erkranken berechnet. Dieses Risiko wurde daraufhin mit den Jahren in einer Altersgruppe multipliziert. Dadurch erhielten wir die zu erwartenden Fälle an Karzinomen pro Altersgruppe. Die zu erwartenden Fälle entsprechen der Anzahl an statistisch aufgetretenen Fällen in der deutschen Bevölkerung. In Abbildung acht ist die oben beschriebene Berechnung der statistisch zu erwartenden Fällen dargestellt.

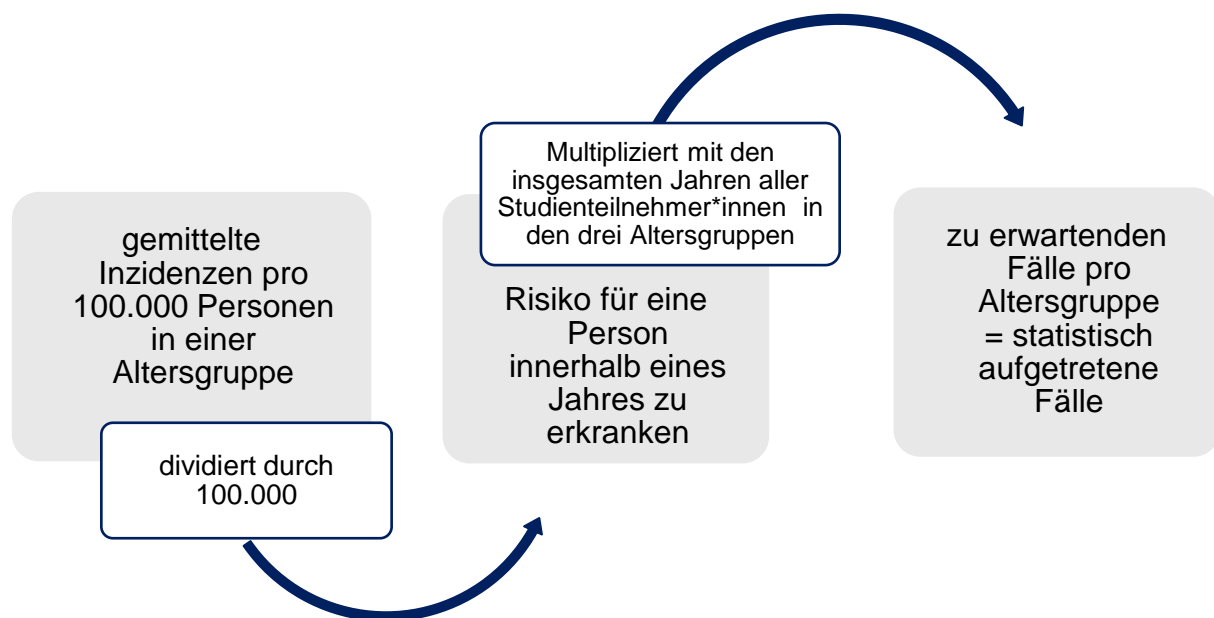


Abbildung 8: Schematische Berechnung für die zu erwartenden Fälle mit Hilfe der Inzidenzraten des RKIs

Für die Altersgruppen wurden in etwa gleich große Abstände an Jahren ausgewählt. Bei den jungen Erwachsenen und denen im Übergang zum mittleren Erwachsenenalter ist die Inzidenz an Karzinomen am geringsten, weshalb die erste Altersgruppe von 18-39 Jahre reicht. Danach steigt die Wahrscheinlichkeit an Karzinomen zu erkranken in der mittleren Altersgruppe von 40-64 Jahre sprunghaft an. In der Altersgruppe der über 65-Jährigen ist die Inzidenz an Karzinomen schließlich am höchsten (93).

Auch wenn sich die Fallzahlen des RKIs jedes Jahr unterschieden, blieben sie in den 18 Jahren verhältnismäßig stabil, so dass eine Mittelung vertretbar ist. Auf Grund fehlender Daten bzw. anders erhobenen Daten vor 1999 war es nicht möglich diese ebenfalls als Vergleichswerte zu nutzen. Auch wenn viele der eingeschlossenen Personen bereits vor 1999 erkrankten, berechneten wir für diese auf Grund fehlender Alternativen die Wahrscheinlichkeit zu erkranken mit den gemittelten Daten des RKIs. Zu beachten ist dabei, dass die Krebsinzidenzzahlen durchschnittlich ansteigen, so dass möglicherweise die vergleichenden Inzidenzen zu hoch sind (65).

2.5 Statistische Datenauswertung

Alle vorhandenen Daten wurden durch eine retrospektive Erfassung der vorhandenen Stammbäume der Familien erfasst und pseudonymisiert in IBM® SPSS® Statistics 26 eingetragen. Zur statistischen Auswertung nutzten wir IBM® SPSS® Statistics 26 und Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO (16.0.13231.20250) 64-Bit.

In SPSS wurden die Variablen in vorher definierte Felder mit festgelegten Wertebereichen eingetragen, um Fehler zu minimieren und einfacher Plausibilitätskontrollen durchführen zu können.

Das relative Risiko (RR) berechneten wir, indem die wirklich aufgetretene Anzahl an Karzinomen durch die zu erwartende Anzahl an Karzinomen in den drei Altersgruppen dividiert wurde. Das 95%-Konfidenzintervall (KI) wurde mit der Byar's approximation of the exact Poisson distribution berechnet.

Mit Hilfe der aufgetretenen Karzinome, den berechneten erwarteten Karzinomen, dem RR und dem 95%-KI konnte das Risiko der Studienpopulation gegenüber der Normalbevölkerung in Deutschland an Karzinomen zu erkranken eingeschätzt und die aufgestellte Nullhypothese überprüft werden. Außerdem wurden zwischen den genetischen Linien mit und ohne pathogene BRCA-Varianten die aufgetretenen Karzinome, die erwarteten Karzinome, das relative Risiko und das Konfidenzintervall verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Kollektivbeschreibung

In die explorativ retrospektive Datenerhebung wurden 286 Familien in denen pathogenen *BRCA1/2*-Varianten vorkommen eingeschlossen. Davon waren 171 Frauen und 7 Männer *BRCA1*-Indexpersonen und 102 Frauen und 6 Männer *BRCA2*-Indexpersonen. Eine der untersuchten Indexpersonen war Anlageträgerin einer pathogenen *BRCA1*- und *BRCA2*-Variante. Von den 286 Indexpersonen konnten mit Hilfe der Stammbäume 1294 Verwandte ersten Grades, 1991 Verwandte zweiten Grades und 1460 Verwandte dritten Grades in die Studie aufgenommen werden. Von den insgesamt 5031 Personen wurden 893 Personen wegen unzureichender Daten ausgeschlossen. 528 Personen wurden wegen fehlender Informationen zum Alter aus der Studie eliminiert. Weitere 23 Personen wurden wegen nicht vermerktem Geschlecht herausgenommen. Bei 201 angegebenen Familienangehörigen bestand kein Kontakt mehr, so dass es keine Informationen über die aufgetretenen Tumorerkrankungen oder ob die Person noch lebt gab. Insgesamt 141 Personen wurden angegeben, die jedoch schon lange verstorben waren und sowohl Angaben zum Alter als auch zu Karzinomen fehlten. In Abbildung neun sind die beschriebenen ausgeschlossenen Personen und die verbleibenden analysierten Studienteilnehmer*innen als Flowchart dargestellt.

Falls das Erkrankungsalter in den Stammbäumen nicht vermerkt war, wurde dieses gleich dem Todesdatum gesetzt, da anders keine Möglichkeit der statistischen Auswertung bestand. Dies war bei 33 Karzinomen der Fall.

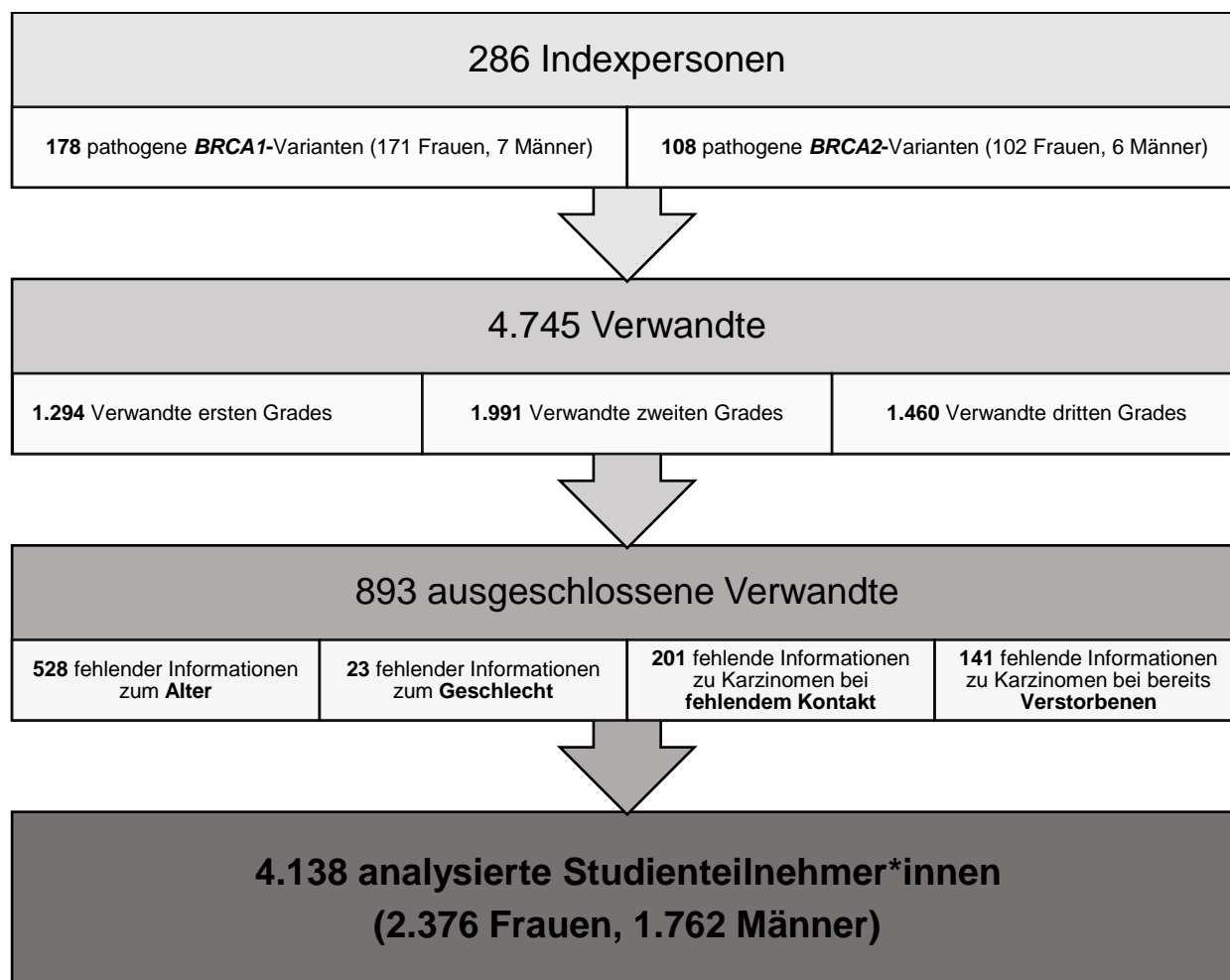


Abbildung 9: Flowchart zur Datenerhebung und den ausgeschlossenen Verwandten

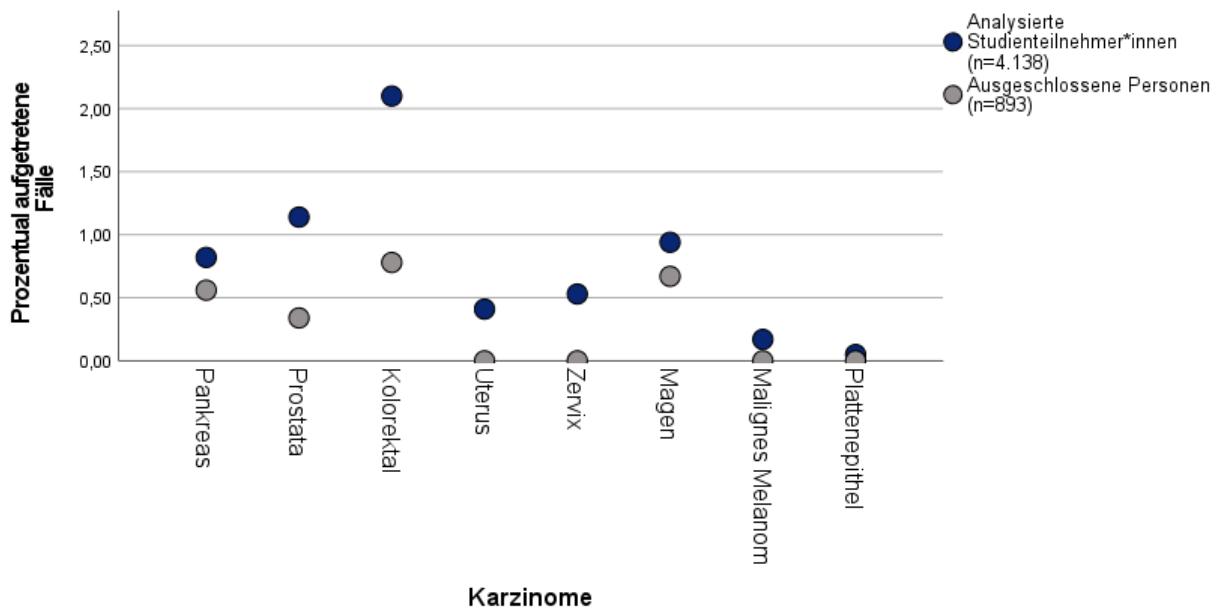
In der Gruppe der insgesamt ausgeschlossenen Familienmitglieder erkrankten 21 Personen an den untersuchten Karzinomen, was einem Anteil von 2,35% entspricht. Es traten fünf Pankreas-, sechs Magen-, drei Prostatakarzinome und sieben kolorektale Karzinome auf. Verglichen mit den Karzinomen in der Gruppe der verbleibenden Studienteilnehmer*innen ist die Anzahl der Karzinome in der Gruppe der ausgeschlossenen Personen in allen Kategorien vermindert.

Unter den analysierten Studienteilnehmer*innen erkrankten 6,11% der Personen an den untersuchten Karzinomen. Insgesamt traten 253 Karzinome auf, die sich auf 34 Pankreas-, 47 Prostata-, 17 Uterus-, 22 Zervix-, 39 Magen-, zwei Plattenepithelkarzinome, 87 kolorektale Karzinome und 7 maligne Melanome verteilten.

Tabelle 4: Aufgetretene Anzahl an Karzinomen in den Gruppen der analysierten und ausgeschlossenen Studienteilnehmer*innen

Karzinome	Analysierte Studienteilnehmer*innen (n=4.138)	Ausgeschlossene Personen (n=893)
Pankreaskarzinom	34 (0,82%)	5 (0,56%)
Prostatakarzinom	47 (1,14%)	3 (0,34%)
Kolorektales Karzinom	87 (2,10%)	7 (0,78%)
Uteruskarzinom	17 (0,41%)	-
Zervixkarzinom	22 (0,53%)	-
Magenkarzinom	39 (0,94%)	6 (0,67%)
Malignes Melanom	7 (0,17%)	0
Plattenepithelkarzinom	2 (0,05%)	0
Insgesamt	253 (6,11%)	21 (2,35%)

n: Anzahl



n: Anzahl

Abbildung 10: Häufigkeit der Karzinome in der Gruppe der analysierten und den ausgeschlossenen Personen in Prozent

Alle analysierten Indexpersonen waren zwischen 2015 und 2017 zur genetischen Analyse an der Charité. Von den eingeschlossenen Familienangehörigen lagen jedoch teilweise nur ältere oder manchmal auch nur neuere Daten vor. Von 102 Familienangehörigen gab es nur Daten vor 2015 und bei drei Personen nur nach 2017.

Insgesamt wurden 2.376 Frauen und 1.762 Männer in die Studie eingeschlossen.

Die Altersspanne bei den Frauen beträgt 85 Jahre mit Werten zwischen 18 und 103 Jahren. Durchschnittlich waren die Frauen zum Zeitpunkt der genetischen Analyse 56,99 und im Median 57,00 Jahre alt. Geboren wurden die Frauen zwischen 1864 und 1999, wobei von 169 Frauen das Geburtsjahr unbekannt ist. 756 Frauen waren zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben, wobei von 157 das genaue Jahr nicht bekannt ist. Die Zeitspanne, in denen die Frauen verstarben, lag zwischen 1909 und 2017.

In der Studiengruppe der Männer beträgt die Spannweite des Alters 84 Jahre. Zum Zeitpunkt der genetischen Analyse der analysierten Studienteilnehmer waren diese zwischen 18 und 102 Jahre alt. Durchschnittlich lag das Alter der Männer bei 57,58 und im Median 59,00 Jahre. Geboren wurden die Männer zwischen 1855 und 1999. Bei 128 Männern ist das Geburtsjahr unbekannt. Von den 1.762 Männern verstarben vor der genetischen Analyse 632 in den Jahren von 1908 bis 2017, wobei von 115 das Sterbejahr nicht bekannt ist.

Von den 4.138 analysierten Studienteilnehmer*innen, deren Daten in die Analyse eingehen konnten, kamen 2.583 Personen aus 178 Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten und 1.555 Personen aus 108 Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten. In Abbildung elf sind die Verwandtschaftsverhältnisse der analysierten Studienteilnehmer*innen abgebildet. Die im folgenden beschriebenen Familienangehörigen beziehen sich auf 273 weibliche und 13 männliche Indexpersonen, welche in der Abbildung mit blauen Pfeilen markiert sind.

Als Familienangehörige ersten Grades zählen Geschwister (n=476), Eltern (n=336) und Kinder (n=144). Geschwister sind in der gleichen Ebene neben den Indexpersonen dargestellt. Die Eltern sind in der Reihe über den Indexpersonen und die Kinder der Indexpersonen eine Reihe unterhalb angeordnet. Auf der linken Seite des Stammbaums sind von den 252 Vätern der Indexpersonen ausgehend die väterlichen genetischen Linien abgebildet. Von den 284 Müttern der Indexpersonen ausgehend ist auf der rechten Seite des Stammbaums die mütterliche genetische Linie dargestellt.

Familienangehörige zweiten Grades sind Tanten (n=406), Onkel (n=359), Nichten (n=99), Neffen (n=56), Halbgeschwister (n=10), Großeltern (n=651) und Enkelkinder

(n=8). Tanten und Onkel der Indexpersonen stehen neben den Eltern der Indexpersonen in einer Ebene. Die Großeltern stehen als eine Generation früher in der Reihe darüber und somit zwei Reihen über den Indexpersonen. Nach dem gleichen Prinzip sind die Enkelkinder zwei Reihen unter den Indexpersonen eingetragen.

Cousinen (n=382), Cousins (n=351), Großtanten (n=120), Großonkel (n=92) und Urgroßeltern (n=55) gehören zu den Familienangehörigen dritten Grades. Cousinen und Cousins sind als Kinder der Tanten und Onkel eingetragen und befinden sich demnach mit den Indexpersonen auf einer Ebene. Zur übersichtlicheren Veranschaulichung sind alle Cousinen und Cousins auf der väterlichen Seite den Tanten und auf der mütterlichen Seite den Onkeln zugeordnet. Die Großtanten und -onkel sind als Geschwister der Großeltern mit diesen in einer Reihe dargestellt. Da eine Zuordnung der Urgroßeltern zu den verwandten Großeltern nicht möglich war, sind diese Zahlen nicht graphisch dargestellt.

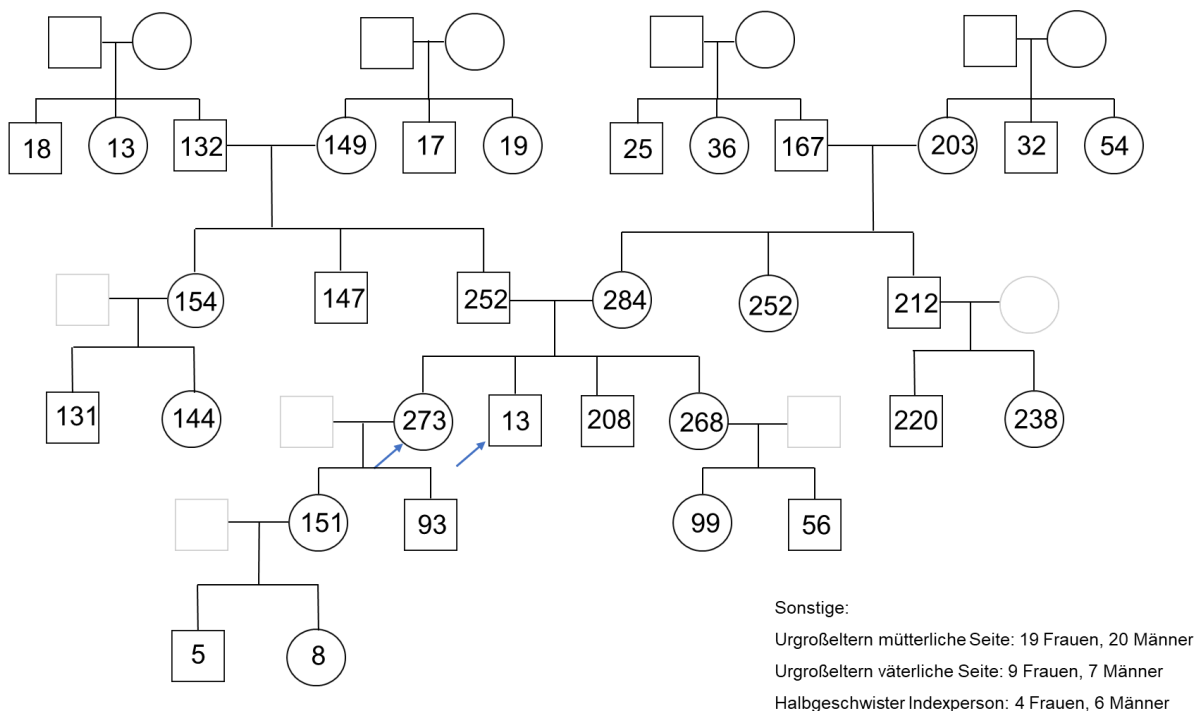


Abbildung 11: Familienstammbaum mit der Anzahl aller analysierten Studienteilnehmer*innen aufgeteilt auf die unterschiedlichen Verwandtschaftsgrade. Mit den blauen Pfeilen sind die Indexpersonen markiert, von denen die Verwandtschaftsgrade ausgehen.

In der Studienpopulation wurden 700 Personen auf genetisch vererbte pathogene BRCA-Varianten analysiert. Bei 302 Frauen und 27 Männer wurde eine pathogene *BRCA1*-Variante detektiert. Eine pathogene *BRCA2*-Variante wiesen 192 Frauen und 27 Männer in der genetischen Analyse auf. Keine pathogene Variante in den analysierten Genbereichen, in denen bei den Indexpersonen die pathogene Variante lokalisiert ist, haben 121 Frauen und 31 Männer. Nicht genetisch analysiert wurden 1760 Frauen und 1677 Männer.

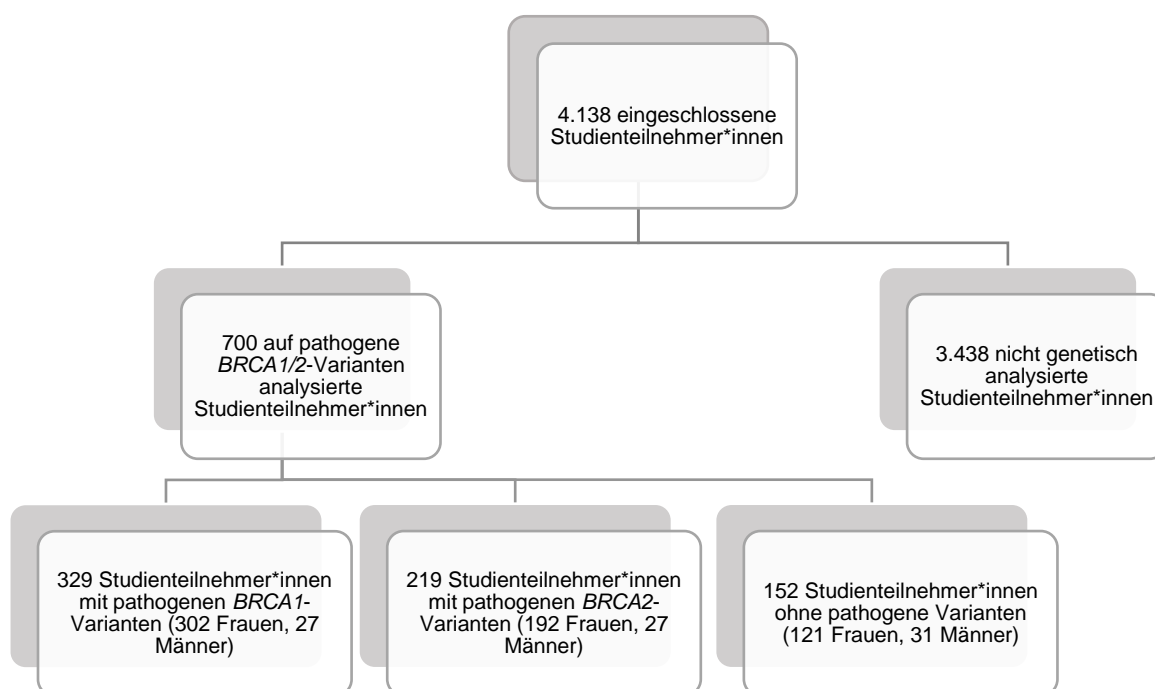


Abbildung 12: Flowchart zur genetischen Analyse der Studienteilnehmer*innen

3.2 Inzidenzen in der Studienkohorte

Analysiert wurde die Anzahl an Personen, die an Pankreas-, Prostata-, Uterus-, Zervix-, Magen-, Plattenepithelkarzinomen, kolorektalen Karzinomen und malignen Melanomen erkrankten. Innerhalb der untersuchten Karzinome exklusive Mamma- und Ovarialkarzinomen traten insgesamt 255 Karzinome auf. Zusätzlich wurden bei 532 Personen Mammakarzinome und bei 174 Frauen Ovarialkarzinome diagnostiziert.

In Familien von Personen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten erkrankten ein Prozent der weiblichen Indexpersonen, fünf Prozent der weiblichen Verwandten ersten Grades, acht Prozent der weiblichen Verwandten zweiten Grades und zwei Prozent der weiblichen Verwandten dritten Grades an den untersuchten Karzinomen exklusive Mamma- und Ovarialkarzinomen. Unter den Männern traten bei sechs Prozent der Familienmitglieder

ersten Grades, zehn Prozent zweiten Grades und vier Prozent dritten Grades die untersuchten Karzinome exklusive der Mammakarzinome auf.

In Familien von Personen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten erkrankten innerhalb der weiblichen Studienkohorte eine Indexperson, je sieben Prozent der Verwandten ersten und zweiten Grades und vier Prozent der Verwandten dritten Grades. Von den Männern erkrankten zehn Prozent der Familienangehörigen ersten Grades, neun Prozent zweiten Grades und sechs Prozent dritten Grades.

Die erläuterten prozentual aufgetretenen Karzinome in den unterschiedlichen Verwandtschaftsgraden sind in den Tabellen fünf und sechs dargestellt.

Tabelle 5: Weibliche Studienteilnehmerinnen mit den Verwandtschaftsgraden ausgehend von den Indexpersonen und die aufgetretenen Karzinome

Pathogene Varianten in der Familie	Familien- grade	Personen (n)	MaCa (n)	OvCa (n)	Andere Karzinome (n)
<i>BRCA1</i>	Index	171	93 (54%)	46 (27%)	2 (1%)
	1. Grad	423	88 (21%)	38 (9%)	23 (5%)
	2. Grad	532	102 (19%)	21 (4%)	42 (8%)
	3. Grad	361	48 (13%)	9 (2%)	7 (2%)
<i>BRCA2</i>	Index	102	49 (48%)	26 (25%)	1 (1%)
	1. Grad	278	67 (24%)	19 (7%)	20 (7%)
	2. Grad	338	54 (16%)	11 (3%)	22 (7%)
	3. Grad	171	22 (13%)	4 (2%)	7 (4%)
Insgesamt		2.376	523	174	124

n: Anzahl, MaCa: Mammakarzinom, OvCa: Ovarialkarzinom

Tabelle 6: Männliche Studienteilnehmer mit den Verwandtschaftsgraden ausgehend von den Indexpersonen und die aufgetretenen Karzinome

Pathogene Varianten in der Familie	Familiengrade	Personen (n)	MaCa (n)	Andere Karzinome (n)
<i>BRCA1</i>	Index	7	1 (14%)	0
	1. Grad	343	0	20 (5,8%)
	2. Grad	443	1 (0,2%)	44 (9,9%)
	3. Grad	303	2 (0,6%)	11 (3,6%)
<i>BRCA2</i>	Index	6	1 (17%)	0
	1. Grad	211	1 (0,5%)	20 (9,5%)
	2. Grad	282	2 (0,7%)	26 (9,2%)
	3. Grad	167	1 (0,6%)	10 (6,0%)
Insgesamt		1.762	9	131

n: Anzahl, MaCa: Mammakarzinom

Die nachfolgenden beschriebenen Karzinominzidenzen beziehen sich nur auf die oben genannten untersuchten Karzinome. Da insgesamt nur zwei Plattenepithelkarzinome auftraten, ist ein weiterer Vergleich in kleineren Untergruppen nicht möglich. Beide Fälle kamen in der Gruppe der nicht genetisch analysierten Familienmitglieder vor. Davon war ein Fall in einer Familie, in der eine pathogene *BRCA1*-Variante vorkommt, und ein Fall in einer Familie, in der eine pathogene *BRCA2*-Variante vorkommt

Von den 329 genetisch analysierten Anlageträger*innen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten erkrankten insgesamt neun an einem untersuchten Karzinom, in der Gruppe der 119 *BRCA2*-Anlageträger*innen traten zehn der Karzinome auf. Unter den Studienteilnehmer*innen ohne pathogene *BRCA*-Varianten (n=152) wurden vier Karzinome diagnostiziert. Die restlichen 234 Karzinome kamen in der Gruppe der genetisch nicht analysierten Personen (n=3437) vor.

An Pankreaskarzinomen erkrankten eine Frau mit einer pathogenen *BRCA2*-Variante, 14 genetisch nicht analysierte Frauen, zwei *BRCA2*-Anlageträger und 17 genetisch nicht analysierte Männer.

Insgesamt erkrankten 47 Männern an Prostatakarzinomen, davon zwei Männer mit pathogenen *BRCA1*-Varianten, zwei Männer mit pathogenen *BRCA2*-Varianten, ein Mann ohne pathogene Variante und 42 nicht genetisch analysierten Männer.

Innerhalb der Gruppe von Frauen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten traten zwei kolorektale Karzinome auf, eines bei einer Frau ohne pathogene Variante und 43 bei genetisch nicht analysierten Frauen. In der männlichen Kohorte erkrankten 41 genetisch nicht analysierte Männer an kolorektalen Karzinomen.

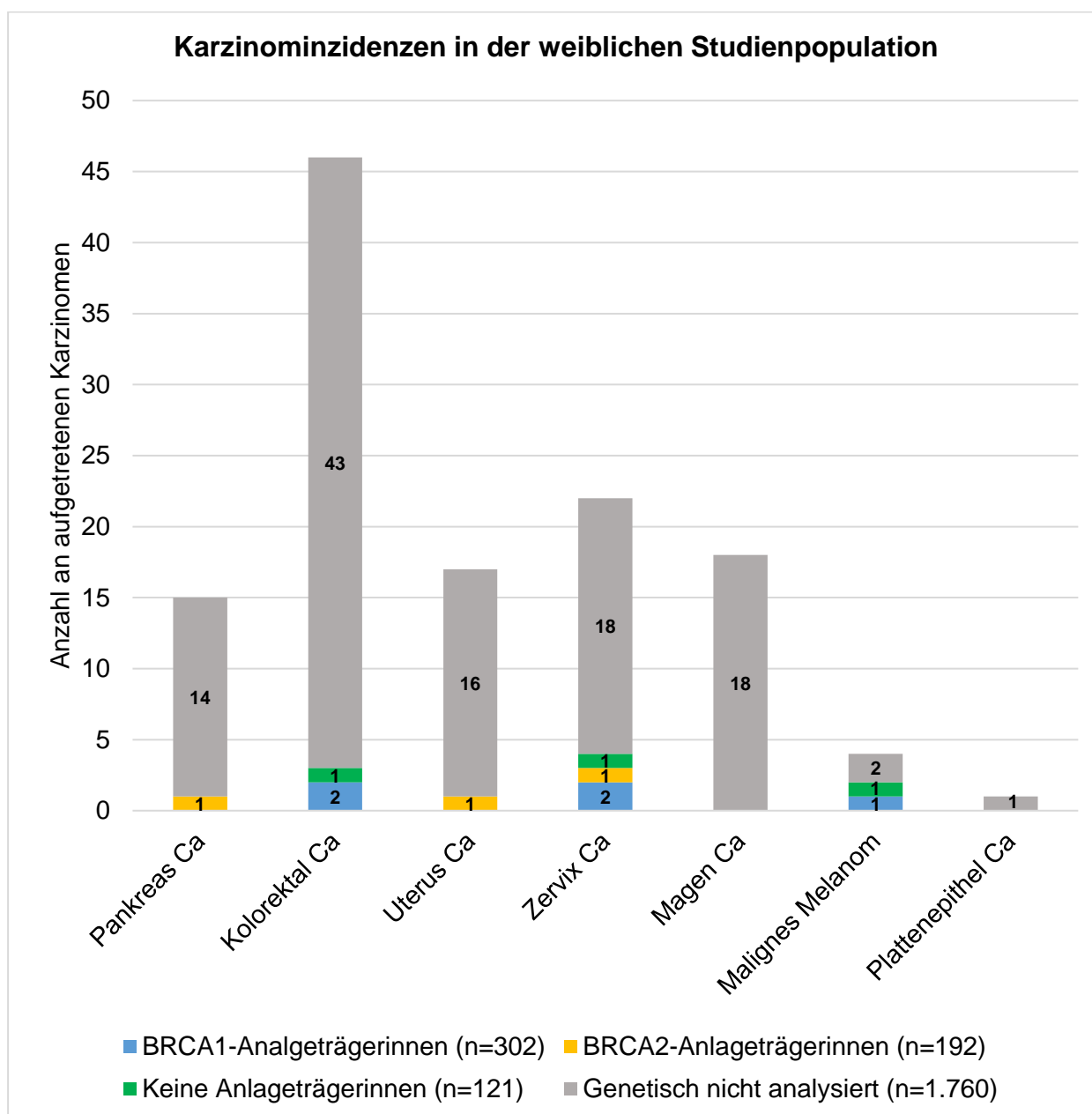
Eine Frau mit pathogener *BRCA2*-Variante und 16 genetisch nicht analysierten Frauen erkrankten an Uteruskarzinomen. Zervixkarzinome traten bei zwei Frauen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten, einer Frau mit pathogener *BRCA2*-Variante, einer Frau ohne pathogene Variante und 18 Frauen in der Gruppe der genetisch nicht analysierten Familienmitglieder auf.

An Magenkarzinomen erkrankten 18 nicht analysierte Frauen, je ein Anlageträger einer pathogenen *BRCA1*- und *BRCA2*-Variante und 19 genetisch nicht analysierte Männer.

Maligne Melanome traten bei einer Frau mit pathogener *BRCA1*-Variante, bei einer Frau ohne pathogene Variante, bei zwei genetisch nicht analysierten Frauen, einem *BRCA2*-Anlageträger und zwei nicht analysierten Männern auf.

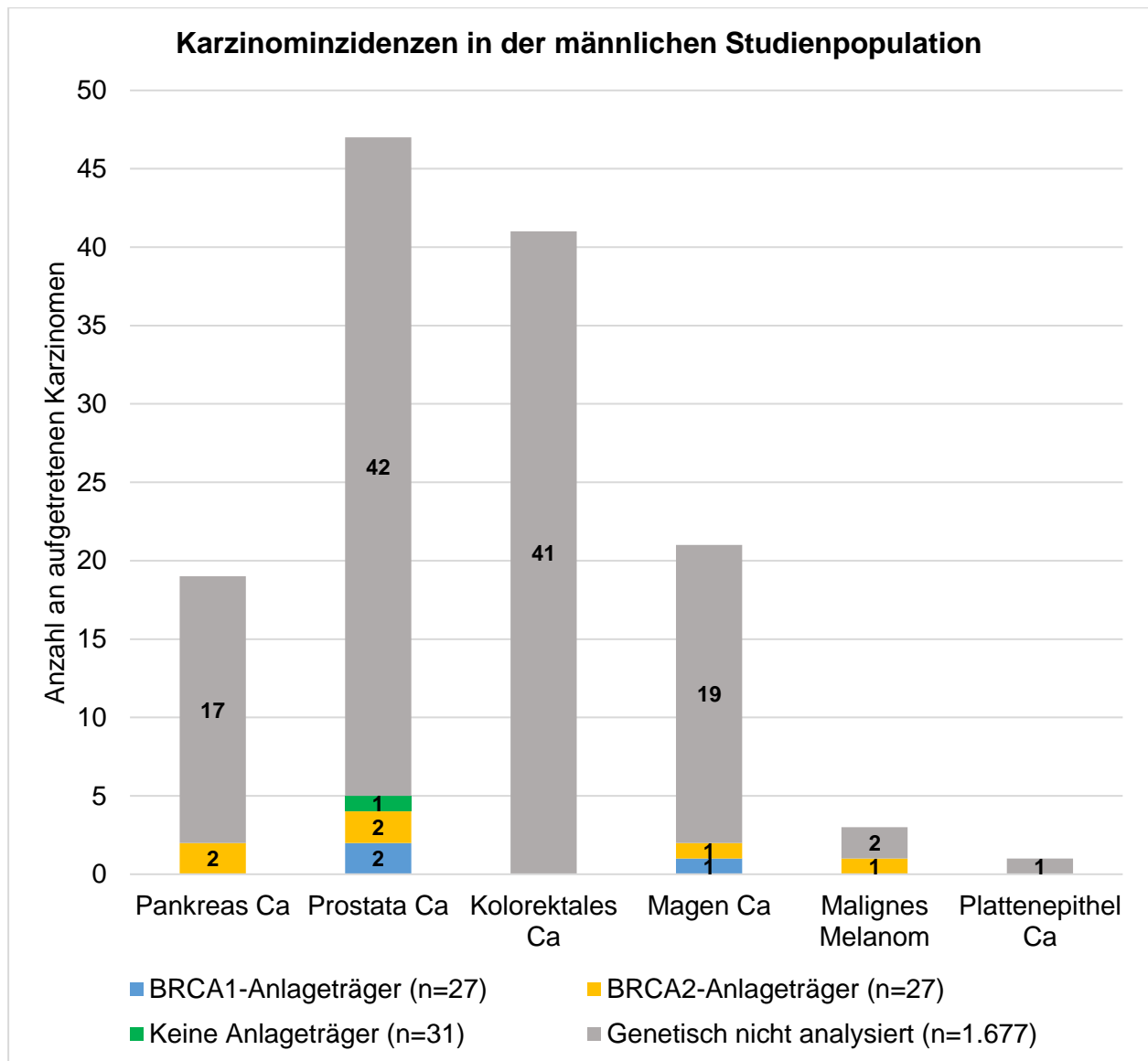
An Plattenepithelkarzinomen erkrankten je eine genetisch nicht analysierte Frau und ein genetisch nicht analysierter Mann.

Die und Abbildung 14 zeigen die oben beschriebenen Karzinominzidenzen in den Familien der Indexpersonen aufgeteilt in die vier Gruppen der genetisch nicht analysierten, der Studienteilnehmer*innen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten, mit pathogenen *BRCA2*-Varianten und denen ohne pathogene *BRCA*-Varianten. Unterteilt sind die Abbildungen in die weibliche (Abbildung 13) und die männliche Studienpopulation (Abbildung 14). Auf der X-Achse befinden sich die einzelnen Karzinomlokalisationen und auf der Y-Achse die Anzahl der aufgetretenen Karzinome. Innerhalb der Säulen sind die aufgetretenen Fälle nach *BRCA1/2*-Anlageträger*innen, keine Anlageträger*innen und nicht genetisch analysierten Personen gegliedert.



n: Anzahl, Ca: Karzinome, falls keine Karzinome in einer Gruppe auftraten, sind diese nicht in der Grafik vermerkt

Abbildung 13: Aufgetretene Karzinome in der gesamten weiblichen Studienpopulation (n=2.375) und ein Vergleich in welcher Gruppe innerhalb der weiblichen Studienkohorte die Karzinome auftraten



n: Anzahl, Ca: Karzinome, falls keine Karzinome in einer Gruppe auftraten, sind diese nicht in der Grafik vermerkt

Abbildung 14: Aufgetretene Karzinome in der gesamten **männlichen** Studienpopulation (n=1.762) und ein Vergleich in welcher Gruppe innerhalb der männlichen Studienkohorte die Karzinome auftraten

3.3 Relatives Risiko in Familien mit pathogener Keimbahnvariante

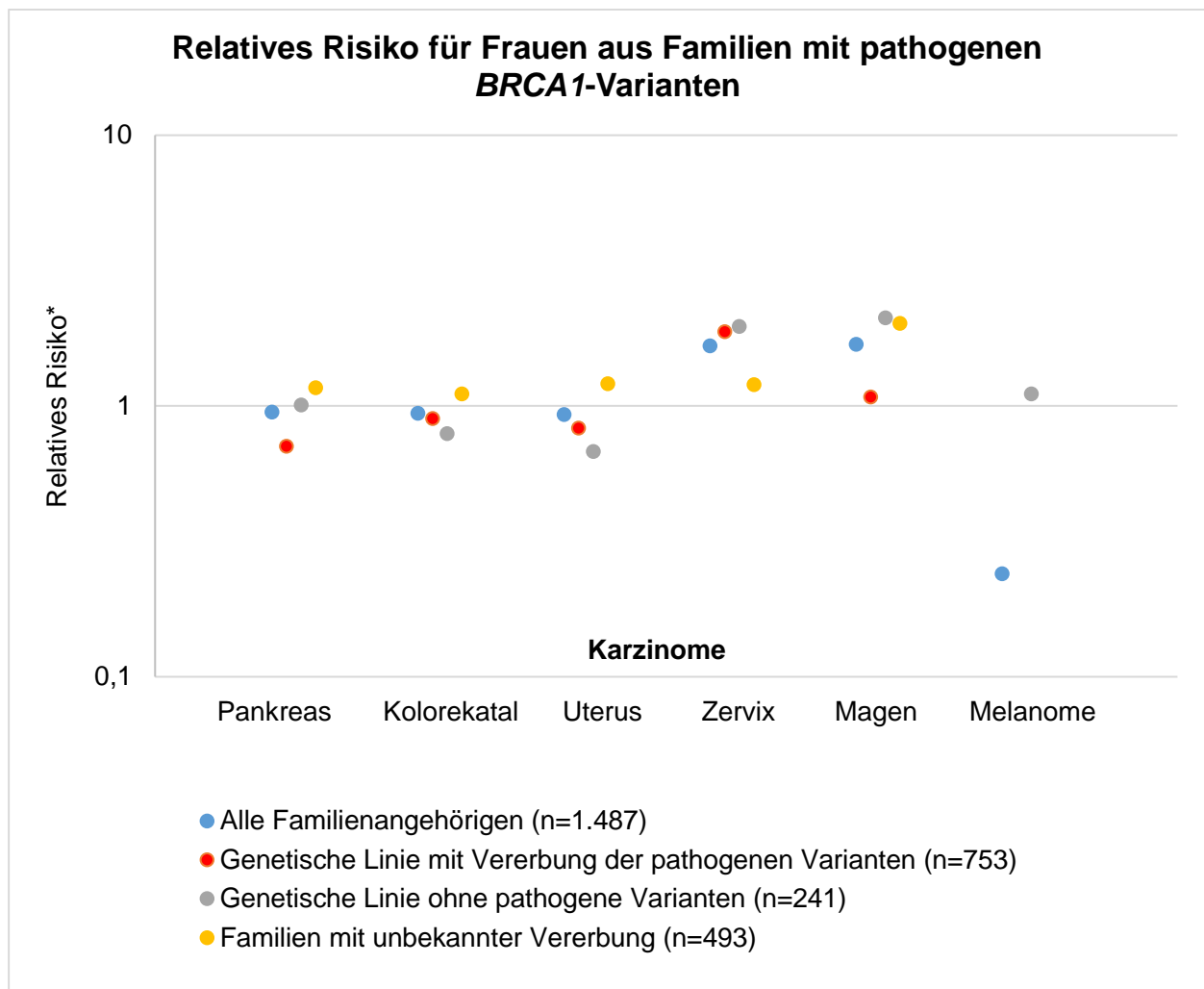
Neben der Aufteilung der Studienkohorte in Personen mit und ohne pathogene BRCA-Varianten und nicht analysierte Personen, kann die Studienpopulation in folgende Untergruppen aufgeteilt werden: die genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten, die genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen Varianten und Familien, wo nicht bekannt ist, von welcher genetischen Linie die pathogenen Varianten vererbt wurden. In den folgenden zwei Abschnitten wird das relative Risiko, an den untersuchten Karzinom zu erkranken, innerhalb der genetischen Linien mit und ohne Vererbung der pathogenen Varianten, den Familien mit ungewisser Vererbung und in allen Familien dargestellt. Aufgeteilt sind die folgenden Abschnitte nach Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten und Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten. Die genauen relativen Risiken sind in Kapitel 3.4 beschrieben.

3.3.1 Relatives Risiko in Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten

Abbildung 15 zeigt die im Folgenden beschriebenen relativen Risiken innerhalb der weiblichen Studienkohorte in der Familienseite mit und ohne Vererbung der pathogenen Varianten, den Familien mit ungewisser Vererbung und in allen Familien zusammen.

Die weibliche Studienkohorte aus allen Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten hat für Zervix- und Magenkarzinome verglichen mit den zu erwarteten berechneten Karzinominzidenzen des RKIs ein erhöhtes relatives Risiko. Verringert ist das relative Risiko für Frauen aus allen Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten für Pankreaskarzinome, Uteruskarzinome, kolorektale Karzinome und maligne Melanome. Im Vergleich der genetischen Linie mit Vererbung der pathogenen Varianten und allen Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten, ist das relative Risiko für die weibliche Studienpopulation innerhalb der genetischen Linie mit Vererbung der pathogenen Varianten für Pankreas-, Kolorektal-, Uterus-, Magenkarzinome und maligne Melanome niedriger und für Zervixkarzinome höher als für alle Familienangehörigen. In der von der pathogenen Veränderung betroffenen genetischen Linie ist das Risiko verglichen mit der genetischen Linie ohne pathogene *BRCA1*-Varianten für Pankreas-, Zervix-, Magenkarzinome und maligne Melanome niedriger und für kolorektale Karzinome und Uteruskarzinome höher. Bei unbekanntem genetischem Status ist das Risiko für Frauen verglichen mit dem Risiko aller eingeschlossenen Studienteilnehmer*innen aus Familien, in denen pathogene

BRCA1-Varianten vorkommen, für Zervixkarzinome und maligne Melanome niedriger und für die anderen untersuchten Karzinome höher.

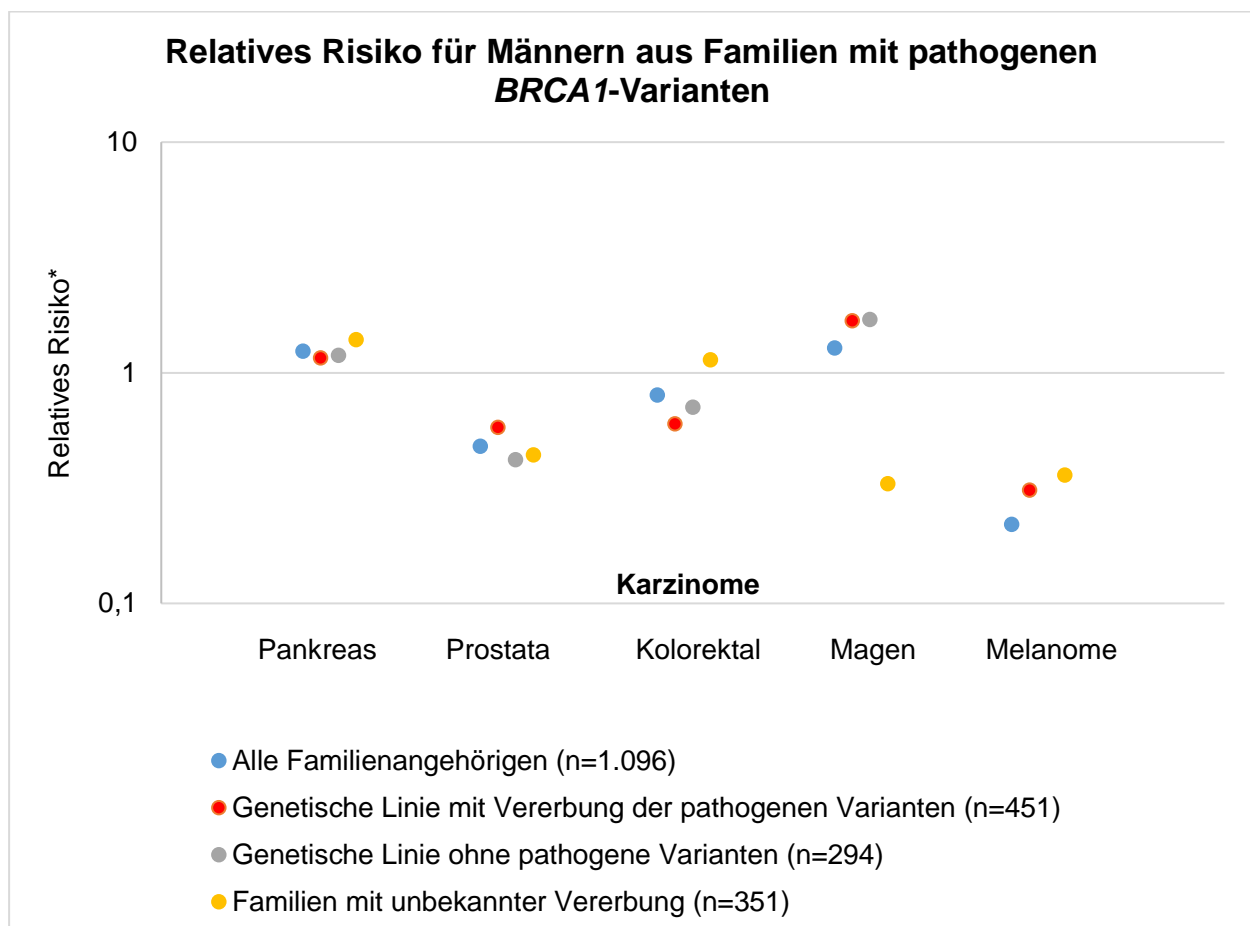


n: Anzahl, *Das relative Risiko zu erkranken ist, mit Hilfe der aufgetretenen Karzinome in der Studienpopulation und den zu erwarteten Karzinomen, berechnet mit den Krebsinzidenzraten zur allgemeinen deutschen Bevölkerung des RKIs, berechnet worden. Falls das relative Risiko gleich null ist, kann dieses nicht dargestellt werden (maligne Melanome bei Familienseite mit Vererbung der pathogenen Variante und Familien mit unbekannter Vererbung)

Abbildung 15: Vergleich des relativen Risikos an den untersuchten Karzinomen zu erkranken bei unterschiedlichem Vererbungsstatus für **Frauen** aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten

In Abbildung 16 sind die im Folgenden beschriebenen relativen Risiken innerhalb der männlichen Studienkohorte in den genetischen Linien mit und ohne Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten, den Familien mit ungewisser Vererbung und für die drei Gruppen zusammen dargestellt.

Innerhalb der männlichen Studienkohorte aus Familien, in den pathogene *BRCA1*-Varianten vorkommen, ist das Risiko für Magen- oder Pankreaskarzinome verglichen mit den berechneten erwarteten Daten des RKIs erhöht. Verringert ist das relative Risiko für Prostatakarzinome, kolorektale Karzinome und maligne Melanome. Vergleicht man das relative Risiko für Studienteilnehmer aus allen Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten und Männern aus genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten, ist das relative Risiko für Prostata-, Magenkarzinome und maligne Melanome in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten erhöht. Das relative Risiko der Männer aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten ist in den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten für Pankreas-, Kolorektal- und Magenkarzinome jeweils geringfügig höher als in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten. Das höchste Risiko für Pankreaskarzinome, kolorektale Karzinome und maligne Melanome haben Männer aus Familien mit unbekannter Vererbung.



n: Anzahl, *Das relative Risiko zu erkranken ist mit Hilfe der aufgetretenen Karzinome in der Studienpopulation und den zu erwarteten Karzinomen, berechnet mit den Krebsinzidenzraten zur

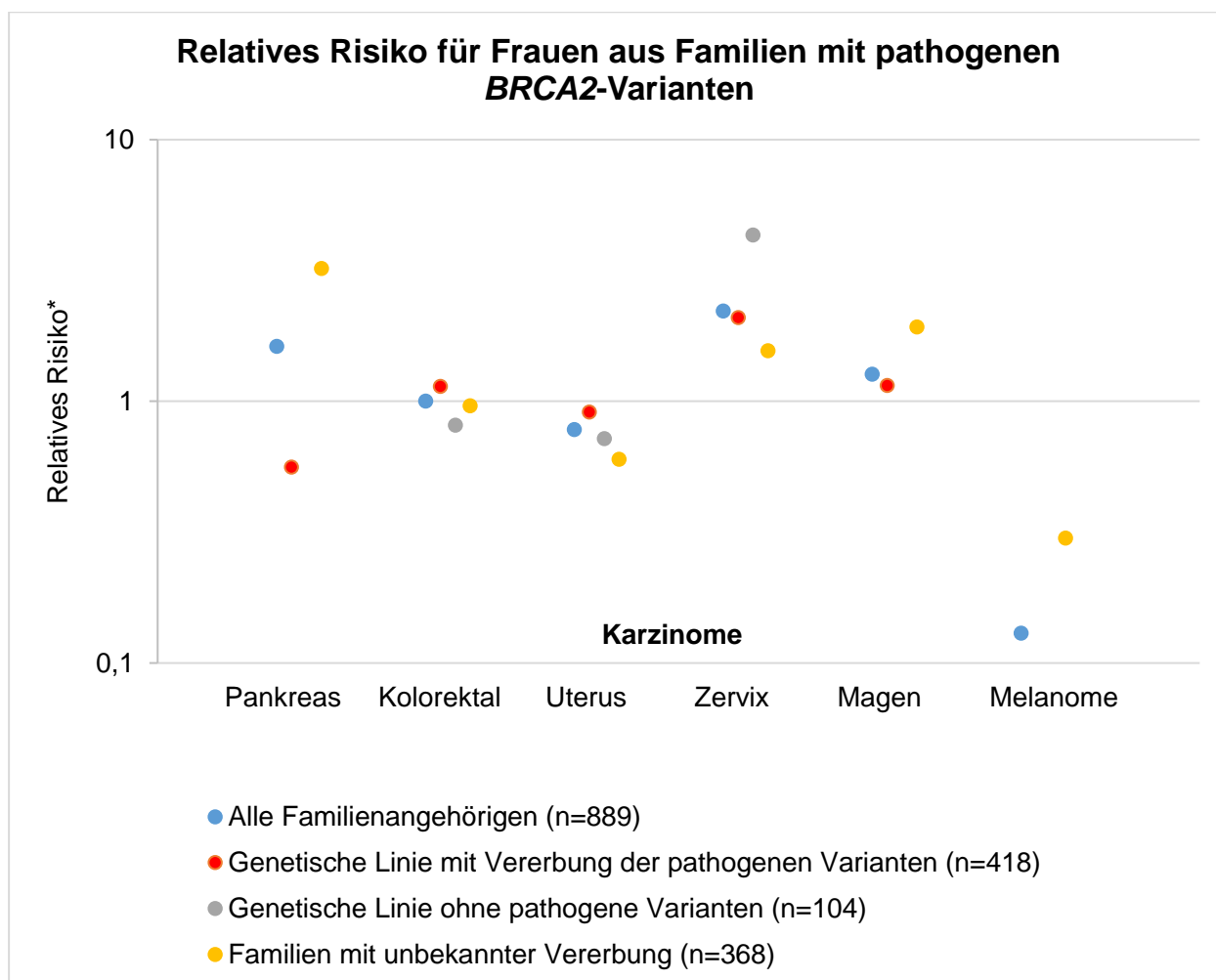
allgemeinen deutschen Bevölkerung des RKIs, berechnet worden. Falls das relative Risiko gleich null ist, kann dieses nicht dargestellt werden (maligne Melanome in den genetischen Linien ohne pathogene Varianten).

Abbildung 16: Vergleich des relativen Risikos an den untersuchten Karzinomen zu erkranken bei unterschiedlichem Vererbungsstatus für **Männer** aus Familien mit pathogenen **BRCA1**-Varianten

3.3.2 Relatives Risiko in Familien mit pathogenen **BRCA2**-Varianten

In Abbildung 17 sind die im Folgenden beschriebenen relativen Risiken innerhalb der männlichen Studienkohorte in den genetischen Linien mit und ohne Vererbung der pathogenen **BRCA2**-Varianten, den Familien mit ungewisser Vererbung und den drei Gruppen zusammen dargestellt.

Frauen in den von den pathogenen **BRCA2**-Varianten betroffenen genetischen Linien haben im Gegensatz zur Betrachtung aller Frauen aus Familien mit pathogenen **BRCA2**-Varianten ein höheres Risiko an kolorektalen Karzinomen und Uteruskarzinomen zu erkranken. Für Pankreas-, Zervix-, Magenkarzinome und maligne Melanome ist das Risiko für Frauen aus den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen **BRCA2**-Varianten niedriger als für alle Frauen aus Familien, in denen pathogene **BRCA2**-Varianten vorkommen. Innerhalb der genetischen Linien ohne pathogene Varianten ist das relative Risiko für alle untersuchten Karzinome, außer Zervixkarzinome, verglichen mit den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen **BRCA2**-Varianten und den gesamten Familien vermindert. Frauen mit unbekannter Vererbung der pathogenen **BRCA2**-Varianten haben, verglichen mit den gesamten Familien, ein höheres Risiko an Pankreas-, Magenkarzinomen und malignen Melanomen zu erkranken.

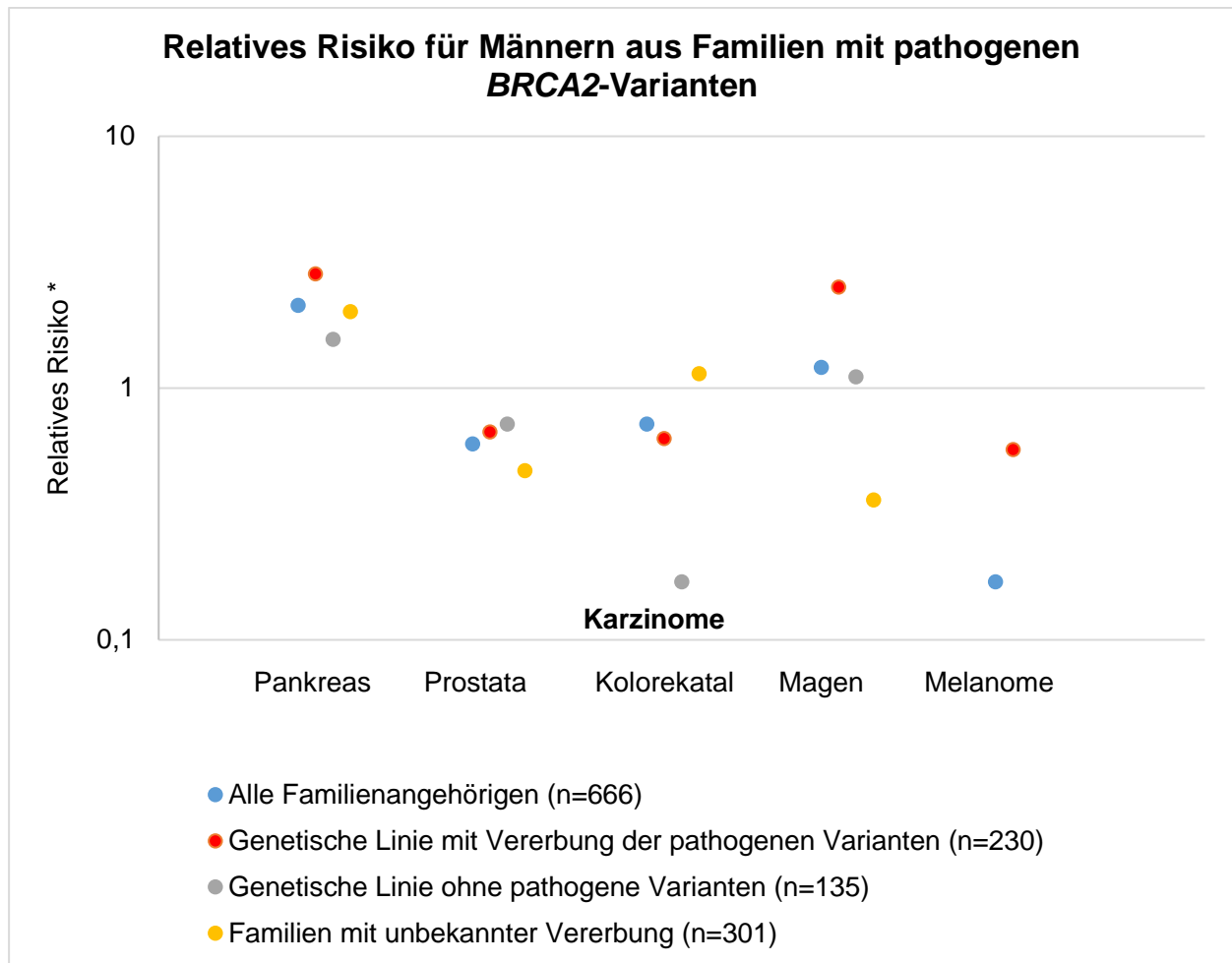


n: Anzahl, *Das relative Risiko ist mit Hilfe der aufgetretenen Karzinome in der Studienpopulation und den zu erwarteten Karzinomen, berechnet mit den Krebsinzidenzraten zur allgemeinen deutschen Bevölkerung des RKIs, berechnet worden. Falls das relative Risiko gleich null ist, kann dieses nicht dargestellt werden (Pankreas-, Magenkarzinome und maligne Melanome in den genetischen Linien ohne pathogene Varianten, maligne Melanome in den genetischen Linien ohne pathogene Varianten).

Abbildung 17: Vergleich des relativen Risikos an den untersuchten Karzinomen zu erkranken bei unterschiedlichem Vererbungsstatus für **Frauen** aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten

Insgesamt haben Männer aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes relatives Risiko für Pankreas- und Magenkarzinome. Niedriger ist das Risiko für Prostatakarzinome, kolorektale Karzinome und maligne Melanome. Verglichen mit dem Risiko für Männer aus den gesamten Familien ist das Risiko für Männer aus den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten für Pankreas-, Prostata-, Magenkarzinome und maligne Melanome erhöht. Dahingegen ist das relative Risiko für Prostatakarzinome in

den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA2*-Varianten und für kolorektale Karzinome bei unbekannter Vererbung der pathogenen Varianten am höchsten.



n: Anzahl, *Das relative Risiko zu erkranken wurde mit Hilfe der aufgetretenen Karzinome in der Studienpopulation und den zu erwarteten Karzinomen, berechnet mit den Krebsinzidenzraten zur allgemeinen deutschen Bevölkerung des RKIs, berechnet. falls das relative Risiko gleich null ist, kann dieses nicht dargestellt werden (maligne Melanome bei der Familienseite ohne pathogene Varianten und in Familien mit unbekannter Vererbung)

Abbildung 18: Vergleich des relativen Risikos an den untersuchten Karzinomen zu erkranken bei unterschiedlichem Vererbungsstatus für **Männer** aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten

3.4 Vergleich der Inzidenzen im Studienkollektiv mit der Allgemeinbevölkerung

Im folgenden Abschnitt sind, aufgeteilt nach Familien mit pathogenen *BRCA1*- und *BRCA2*-Varianten, die Anzahl an Karzinomen, das relative Risiko und das Konfidenzintervall dargestellt. Die einzelnen Abschnitte unterteilen sich in die untersuchten Karzinome. In jedem Abschnitt sind die Karzinome, das relative Risiko und das Konfidenzintervall für die gesamten Familien, die genetischen Linien innerhalb der Familien mit Vererbung der pathogenen Varianten, die genetischen Linien ohne pathogene Varianten und die Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen Varianten beschrieben.

3.4.1 Vergleich von Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung

Insgesamt traten in Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA1*-Varianten (2.583 Personen) 152 untersuchte Karzinome auf. Diese verteilen sich auf 16 Pankreas-, 20 Prostata-, 53 Kolorektal-, elf Uterus-, zwölf Zervix-, 25 Magenkarzinome und fünf maligne Melanome.

Für die einzelnen Karzinome wurden mit Hilfe der Referenzdaten des RKIs zu den Krebsinzidenzen in der deutschen Allgemeinbevölkerung die zu erwartenden Karzinome für das Studienkollektiv berechnet. Zu erwarten gewesen wären für die untersuchten Karzinome in Familien, in denen pathogene *BRCA1*-Varianten vorkommen, ungefähr 188 Karzinome.

In dieser Studienkohorte traten im Vergleich zu den erwarteten Fällen mehr Pankreas-, Zervix- und Magenkarzinome auf. Prostata-, Uteruskarzinome, kolorektale Karzinome und maligne Melanome traten seltener auf als zu erwarten wäre. In Abbildung 19 ist die Anzahl an Karzinom innerhalb der Familien, in denen pathogene *BRCA1*-Varianten vorkommen, und die Anzahl an erwarteten Karzinomfällen, berechnet mit den Krebsinzidenzraten des RKIs, dargestellt.

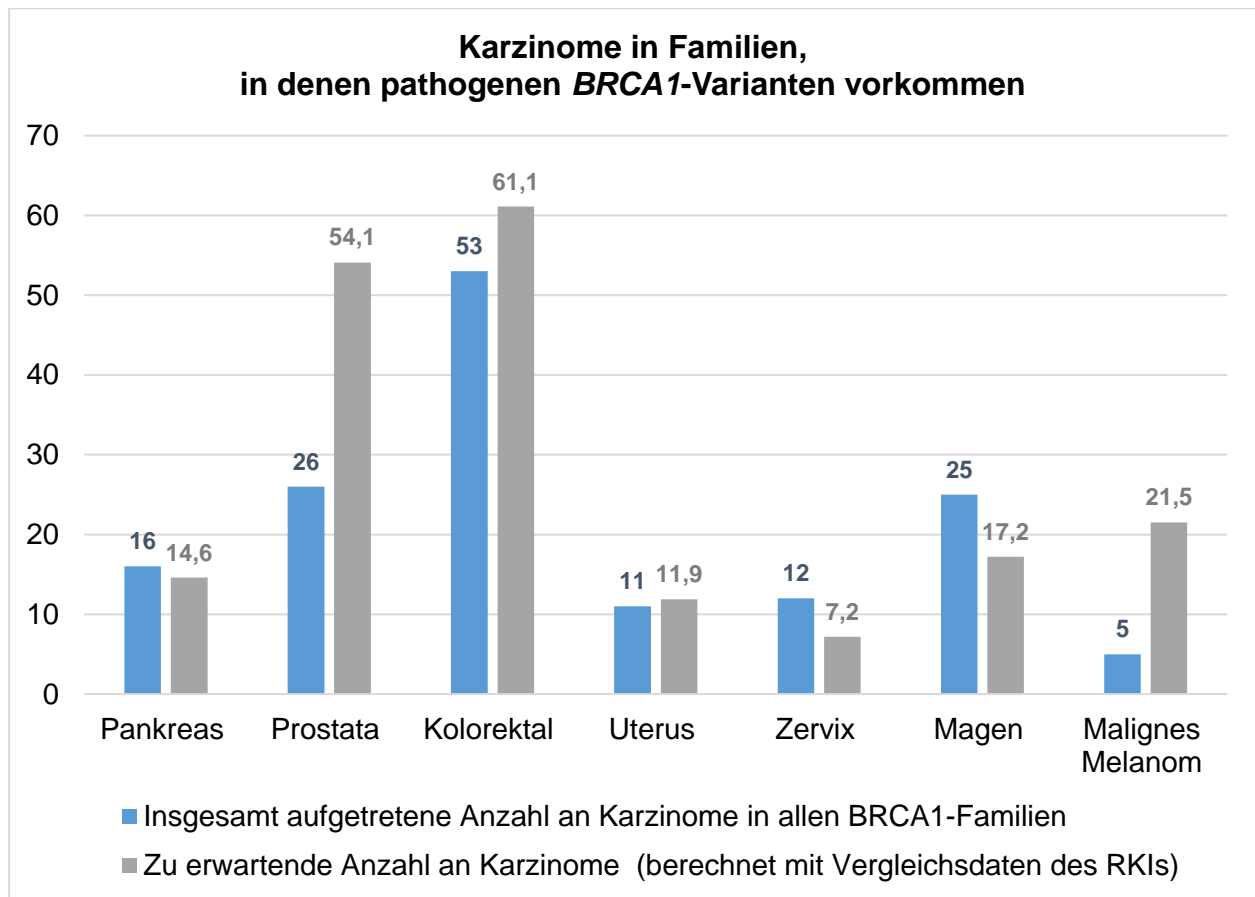


Abbildung 19: Vergleich der aufgetretenen Karzinome mit den berechneten zu erwartenden Karzinomen bei allen Angehörigen von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten (n=2.583)

Insgesamt kamen in den genetischen Linien, von wo die pathogenen *BRCA1*-Varianten vererbt wurden, 54 Karzinome vor. Verglichen mit den berechneten Karzinomen auf der Datengrundlage des RKIs zur deutschen Allgemeinbevölkerung kamen vermehrt Zervix- und Magenkarzinome vor, während weniger Pankreas-, Prostata-, Kolorektal- und Uteruskarzinome auftraten (Abbildung 20).

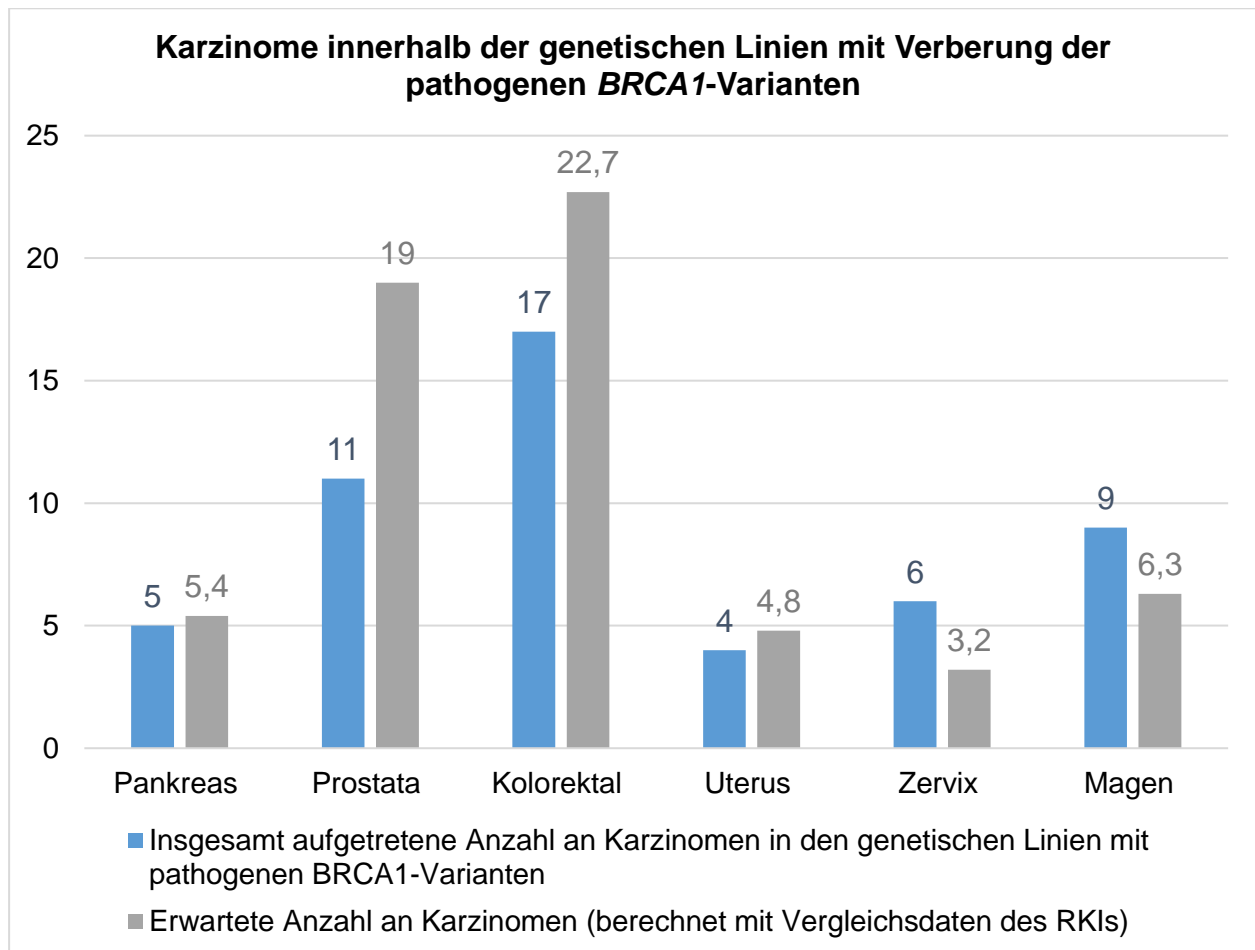


Abbildung 20: Vergleich der aufgetretenen Karzinome mit den berechneten zu erwartenden Karzinomen in den genetischen Linien, von wo die pathogenen *BRCA1*-Keimbahnvarianten vererbt wurden (n=1.204)

3.4.1.1 Pankreaskarzinome

In allen Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten traten 16 Pankreaskarzinome auf und 14,64 Fälle wären, nach den Berechnungen des RKIs, zu erwarten. Das relative Risiko für Studienteilnehmer*innen aus Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten an einem Pankreaskarzinom zu erkranken beträgt 1,09 (95%-KI 0,62-1,77).

In den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten erkrankten fünf Personen an Pankreaskarzinomen und 5,4 waren zu erwarten. Somit ergibt das relative Risiko verglichen mit den Referenzdaten des RKIs 0,92 (95%-KI 0,29-2,15). Auch in den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten traten 5 Pankreaskarzinome auf. Zu erwarten gewesen wären 4,5 Pankreaskarzinome. Das

relative Risiko innerhalb der genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten ist 1,11 (95%-KI 0,36-2,59).

Die beschriebenen aufgetretenen und erwarteten Pankreaskarzinome, das relative Risiko und das 95%-Konfidenzintervall sind in Tabelle sieben zusammengefasst.

Tabelle 7: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **Pankreaskarzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen ***BRCA1***-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=2.583)	16	14,64	1,09	0,62 – 1,77
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=1.204)	5	5,41	0,92	0,29 – 2,15
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA1</i> -Varianten (n=535)	5	4,50	1,11	0,36 – 2,59
Familien mit unbekannter Vererbung (n=844)	6	4,72	1,27	0,46 – 2,76

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.1.2 Prostatakarzinome

An Prostatakarzinomen erkrankten 26 Männer aus Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten. In der Allgemeinbevölkerung hätten, nach den Berechnungen des RKIs auf die Studienpopulation bezogen, doppelt so viele Prostatakarzinome auftreten müssen. Somit errechnet sich ein relatives Risiko von 0,48. Das Risiko für alle Männer aus Familien von *BRCA1*-positiven Ratsuchenden war im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,31-0,70 signifikant vermindert.

Innerhalb der genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten traten elf Prostatakarzinome auf, während 19 zu erwarten wären. Das relative Risiko an Prostatakarzinomen zu erkranken ist 0,57 (95%-KI 0,29-1,04).

Innerhalb der genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten erkrankten acht Männer an Prostatakarzinomen und zu erwarten wären 19,02 Karzinome. In Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen Varianten traten sieben Prostatakarzinome auf, wobei 16,04 zu erwarten wären. Insgesamt ist das Erkrankungsrisiko verglichen mit der Allgemeinbevölkerung innerhalb der genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten (RR 0,42; 95%-KI 0,18-0,83) und innerhalb der Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten (RR 0,44; 95%-KI 0,17-0,90) signifikant vermindert.

In der folgenden Tabelle acht werden die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

Tabelle 8: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **Prostatakarzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen ***BRCA1***-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=1.096)	26	54,06	0,48	0,31– 0,70
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=451)	11	19,00	0,57	0,29 – 1,04
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA1</i> -Varianten (n=294)	8	19,02	0,42	0,18 – 0,83
Familien mit unbekannter Vererbung (n=351)	7	16,04	0,44	0,17 – 0,90

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.1.3 Kolorektale Karzinome

An kolorektalen Karzinomen erkrankten in allen Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten 53 Personen, wobei 61,10 Karzinome zu erwarten wären. Somit errechnet sich ein relatives Risiko von 0,87 (95%-KI 0,65-1,13). Auch in den genetischen Linien mit und ohne Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten ist das relative Risiko mit 0,75 (95%-KI 0,44-1,20) und 0,74 (95%-KI 0,41-1,25) verglichen mit den Referenzdaten des RKIs vermindert.

An kolorektalen Karzinomen erkrankten 22 Personen aus Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten. Für diese Gruppe wären 19,59 kolorektale Karzinome zu erwarten. Mit 1,12 ist das relative Risiko verglichen mit der Allgemeinbevölkerung für diese Gruppe erhöht (95%-KI 0,70-1,70).

Die aufgezählten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle neun tabellarisch abgebildet.

Tabelle 9: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **kolorektalen Karzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=2.583)	53	61,10	0,87	0,65 – 1,13
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=1.204)	17	22,69	0,75	0,44 – 1,20
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA1</i> -Varianten (n=535)	14	18,82	0,74	0,41 – 1,25
Familien mit unbekannter Vererbung (n=844)	22	19,59	1,12	0,70 – 1,70

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.1.4 Uteruskarzinome

Elf Frauen aus allen Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten erkrankten an Uteruskarzinomen, während 11,86 Karzinome zu erwarten wären. Das relative Risiko ist mit 0,93 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vermindert, jedoch mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,46-1,66 nicht signifikant vermindert.

Vier der elf Uteruskarzinome traten in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten auf, zwei in den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten und fünf in den Familien mit unbekannter Vererbung. Sowohl in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten (RR 0,83) als auch in denen ohne Vererbung der pathogenen Varianten (RR 0,68) ist das Risiko verglichen mit den Referenzdaten des RKIs vermindert. In Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen Varianten ist das relative Risiko mit 1,21 erhöht (95%-KI 0,39-2,83).

Tabellarisch sind die beschriebenen Ergebnisse in Tabelle zehn zusammengefasst.

Tabelle 10: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **Uteruskarzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen ***BRCA1***-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=1.487)	11	11,86	0,93	0,46 – 1,66
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=753)	4	4,80	0,83	0,22 – 2,14
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA1</i> -Varianten (n=241)	2	2,93	0,68	0,08 – 2,46
Familien mit unbekannter Vererbung (n=493)	5	4,13	1,21	0,39 – 2,83

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.1.5 Zervixkarzinome

Zervixkarzinome traten bei zwölf Frauen auf und 7,21 Karzinome wären nach RKI-Daten in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten gewesen. Hier beträgt das relative Risiko für alle Familienangehörige von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 1,67 (95%-KI 0,86-2,91).

An Zervixkarzinomen erkrankten sechs Frauen aus den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten und 3,2 wären nach Daten des RKI zu erwarten gewesen. Das relative Risiko, verglichen mit dem der Allgemeinbevölkerung, beträgt 1,88 (95%-KI 0,69-4,09).

In den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten traten mit drei Zervixkarzinomen doppelt so viele auf wie zu erwarten gewesen wären. Das errechnete relative Risiko für Frauen in den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten beträgt 1,97 (95%-KI 0,40-5,76).

Auch in Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten erkrankten mit drei Frauen mehr als bezogen auf die Inzidenzen des RKIs zur deutschen Allgemeinbevölkerung zu erwarten gewesen wären. Für diese Gruppe ist das relative Risiko 1,20 (95%-KI 0,24-3,51).

Zusammenfassend sind die Zervixkarzinome in Tabelle elf dargestellt.

Tabelle 11: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **Zervixkarzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen **BRCA1**-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=1.487)	12	7,21	1,67	0,86 – 2,91
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=753)	6	3,19	1,88	0,69 – 4,09
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA1</i> -Varianten (n=241)	3	1,52	1,97	0,40 – 5,76
Familien mit unbekannter Vererbung (n=493)	3	2,49	1,20	0,24 – 3,51

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.1.6 Magenkarzinome

Das relative Risiko für Magenkarzinome ist für alle Familienangehörige von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten verglichen mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung erhöht. Am höchsten ist das relative Risiko mit 1,85 in den genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten (95%-KI 0,89-3,40) und mit 1,09 am niedrigsten in den Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen Varianten (95%-KI 0,40-2,38).

An Magenkarzinomen erkrankten innerhalb aller Familien mit 25 Personen ca. sieben mehr als mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung berechnet wurden. Das relative Risiko für Magenkarzinome beträgt für alle Familienangehörige von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten 1,45 (95%-KI 0,94-2,14).

In den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten traten neun Magenkarzinome auf, 6,35 waren zu erwarten und das relative Risiko ist 1,42 (95%-KI 0,65-2,69).

Zehn der insgesamt 25 Magenkarzinome traten in den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten auf, wobei 5,40 nach den Krebsinzidenzraten des RKIs zu erwarten gewesen wären. Weitere sechs Magenkarzinome kamen in Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten vor, wobei 5,5 zu erwarten gewesen wären.

Die dargestellten Ergebnisse bezüglich aufgetretenen Magenkarzinomen sind in Tabelle zwölf aufgelistet.

Tabelle 12: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu **erwartenden Magenkarzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=2.583)	25	17,24	1,45	0,94 – 2,14
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=1.204)	9	6,35	1,42	0,65 – 2,69
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA1</i> -Varianten (n=535)	10	5,40	1,85	0,89 – 3,40
Familien mit unbekannter Vererbung (n=844)	6	5,50	1,09	0,40 – 2,38

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.1.7 Maligne Melanome

Signifikant vermindert ist das Risiko innerhalb aller Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA1*-Varianten im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung an malignen Melanomen zu erkranken.

Maligne Melanome traten bei fünf Personen in Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten auf, wobei 21,46 Fälle zu erwarten gewesen wären. Demnach ist das relative Risiko für maligne Melanome 0,23 (95%-KI 0,07-0,54). Drei der aufgetretenen malignen

Melanome traten innerhalb der genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten auf (RR 0,53; 95%-KI 0,11-1,53). Die anderen beiden verteilen sich auf die genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten (RR 0,12; 95%-KI 0,00-1,70) und auf die Familien mit unbekannter Vererbung (RR 0,14; 95%-KI 0,00-0,79).

Die genauen Ergebnisse bezüglich der zu erwartenden malignen Melanome, berechnet mit den Krebsinzidenzraten des RKIs, dem relativen Risiko und dem 95%-Konfidenzintervall sind in Tabelle 13 tabellarisch gezeigt.

Tabelle 13: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **malignen Melanome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen ***BRCA1***-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=2.583)	5	21,46	0,23	0,07 – 0,54
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA1</i> -Varianten (n=1.204)	1	8,68	0,12	0,00 – 1,70
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA1</i> -Varianten (n=535)	3	5,71	0,53	0,11 – 1,53
Familien mit unbekannter Vererbung (n=844)	1	7,06	0,14	0,00 – 0,79

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.2 Vergleich von Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung

Insgesamt sind 1.555 Studienteilnehmer*innen aus Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten. Von diesen 1.555 Studienteilnehmer*innen wurden bei 219 Personen pathogene *BRCA2*-Varianten (192 Frauen, 27 Männer) festgestellt. Innerhalb der Familien, in denen pathogene *BRCA2*-Varianten vorkommen, traten 105 Karzinome auf.

Abbildung 21 zeigt die aufgetretenen Fälle in den Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten und die anhand der Krebsinzidenzdaten des RKIs berechneten zu erwartenden Fälle. Das relative Risiko an einem der untersuchten Karzinome zu erkranken, vergleicht das Risiko in der Studienpopulation mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung.

Im Gegensatz zu den berechneten Karzinomfällen traten in allen Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA2*-Varianten vermehrt Pankreas-, Zervix- und Magenkarzinome auf. Für Prostata-, Kolorektal-, Uteruskarzinome und maligne Melanome sind die aufgetretenen Inzidenzen in allen Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten geringer als die zu erwartenden berechneten Fälle.

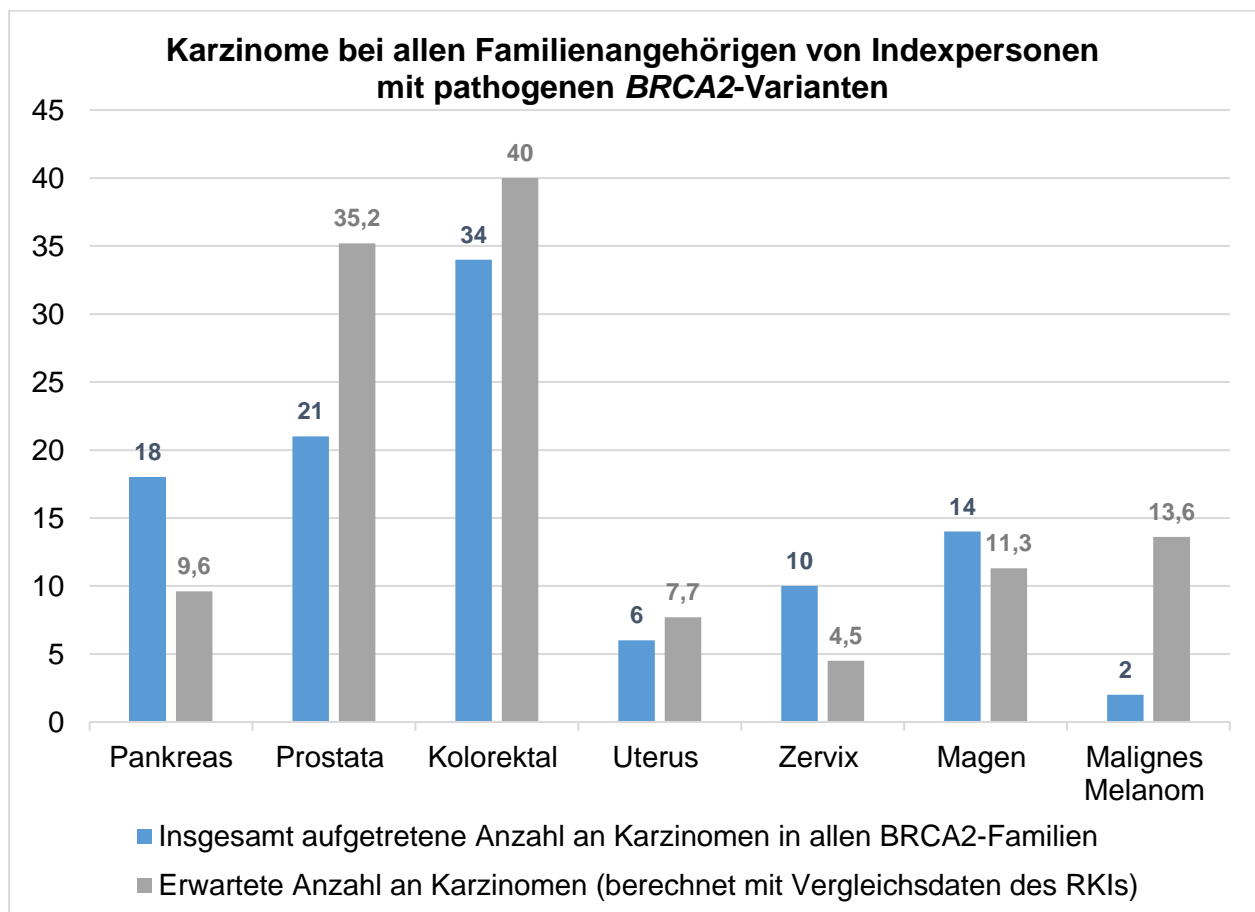


Abbildung 21: Vergleich der aufgetretenen Karzinome mit den berechneten zu erwartenden Karzinomen in allen Familien von ***BRCA2***-Indexpersonen (n=1.555)

In den genetischen Linien, von wo die pathogenen *BRCA2*-Varianten vererbt wurden, traten insgesamt 38 Karzinome auf. Verglichen mit den Referenzwerten des RKIs zur deutschen Allgemeinbevölkerung, gab es in den genetischen Linien mit Vererbung der

pathogenen *BRCA2*-Varianten mehr Pankreas-, Zervix- und Magenkarzinome, weniger Prostatakarzinome und kolorektale Karzinome und gleich viele Uteruskarzinome. Abbildung 22 zeigt die aufgetretenen und erwarteten Karzinome in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten.

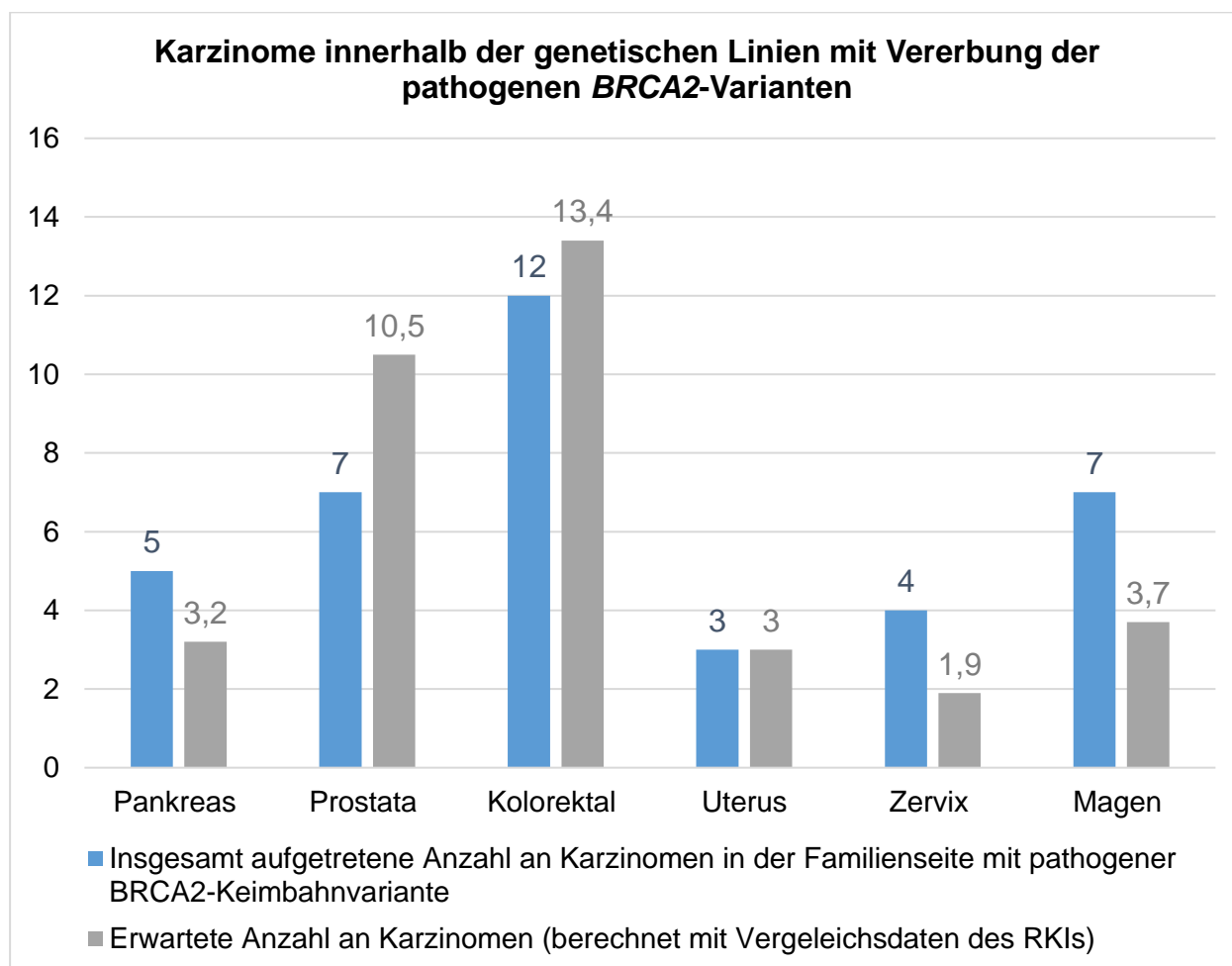


Abbildung 22: Vergleich der aufgetretenen Karzinome mit den berechneten zu erwartenden Karzinomen in den genetischen Linien, von wo die pathogenen *BRCA2*-Varianten vererbt wurden (n=648)

3.4.2.1 Pankreaskarzinome

Von den 1.555 Studienteilnehmer*innen aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten erkrankten 18 an Pankreaskarzinomen. Verglichen mit den Krebsinzidenzraten des RKIs wären 9,6 Pankreaskarzinome zu erwarten gewesen. Das relative Risiko beträgt 1,87 und ist mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,11-2,96 für alle Familienmitglieder von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten signifikant

erhöht. Auch in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten (RR 1,56; 95%-KI 0,50-3,63) und den Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten (RR 2,64; 95%-KI 1,32-4,72) ist das relative Risiko im Vergleich zu den Referenzdaten das RKIs erhöht.

In den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten traten fünf Pankreaskarzinome auf, während 3,2 zu erwarten wären. Zwei der insgesamt 18 Pankreaskarzinome traten in den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA2*-Varianten auf. In diesen genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten ist das relative Risiko mit 0,89 leicht vermindert (95%-KI 0,10-3,22).

Weitere elf Pankreaskarzinome traten in Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten auf, wobei 4,17 nach den Referenzdaten des RKIs zu erwarten gewesen wären.

Die beschriebenen Pankreaskarzinome sind tabellarisch in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **Pankreaskarzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen ***BRCA2***-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=1.555)	18	9,62	1,87	1,11 – 2,96
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=648)	5	3,21	1,56	0,50 – 3,63
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA2</i> -Varianten (n=239)	2	2,24	0,89	0,10 – 3,22
Familien mit unbekannter Vererbung (n=669)	11	4,17	2,64	1,32 – 4,72

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.2.2 Prostatakarzinome

Im Studienkollektiv sind 666 Männer aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten eingeschlossen. In dieser Studienpopulation ist das Risiko an Prostatakarzinomen zu erkranken, verglichen mit den Krebsinzidenzraten des RKIs, signifikant vermindert.

Innerhalb aller Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten wären nach den Referenzdaten des RKIs 35,2 Prostatakarzinome zu erwarten gewesen und es erkrankten 21 Männer an Prostatakarzinomen. Das errechnete relative Risiko beträgt 0,59 (95%-KI 0,36-0,91). Bei sieben Männern aus den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten traten Prostatakarzinome auf, während 10,5 zu erwarten gewesen wären. Das relative Risiko, verglichen mit dem der deutschen Allgemeinbevölkerung, beträgt 0,67 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,27 bis 1,37. Auch in den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA2*-Varianten und den Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten erkrankten je sieben Männer an Prostatakarzinomen. In den genetischen Linien ohne pathogene Varianten wären 9,72 Karzinome zu erwarten, so dass das berechnete relative Risiko 0,72 beträgt (95%-KI 0,29-1,48). 14,97 Prostatakarzinome wären bei Männern aus Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten zu erwarten gewesen. Für Männer aus Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten ist das relative Risiko mit 0,47 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,19 bis 0,96 signifikant vermindert.

Alle aufgetretenen, erwarteten Prostatakarzinome, das relative Risiko und das 95%-Konfidenzintervall sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **Prostatakarzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen **BRCA2**-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=666)	21	35,21	0,59	0,36 – 0,91
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=230)	7	10,51	0,67	0,27 – 1,37
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA2</i> -Varianten (n=135)	7	9,72	0,72	0,29 – 1,48
Familien mit unbekannter Vererbung (n=301)	7	14,97	0,47	0,19 – 0,96

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.2.3 Kolorektale Karzinome

In allen Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten erkrankten 34 Personen an kolorektalen Karzinomen, während 40 zu erwarten gewesen wären. Von den 34 aufgetretenen kolorektalen Karzinomen traten zwölf Karzinome innerhalb der genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten, vier in den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA2*-Varianten und 18 Karzinome in Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten auf.

Das relative Risiko in den Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten ergibt, verglichen mit den Daten des RKIs zur Allgemeinbevölkerung, 0,85 und das 95%-Konfidenzintervall reicht von 0,59 bis 1,19.

Mit 13,4 erwarteten kolorektalen Karzinomen in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten beträgt das relative Risiko 0,90 (95%-KI 0,46-1,57).

Innerhalb der genetischen Linien ohne pathogene *BRCA2*-Varianten traten vier kolorektale Karzinome auf. Im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung wären

9,51 kolorektale Karzinome zu erwarten gewesen, so dass das berechnete relative Risiko 0,42 (95%-KI 0,11-1,08) ist.

In den Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten traten 18 Karzinome auf, während 17,13 zu erwarten gewesen wären. Das relative Risiko für diese Familien ist mit 1,05 im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung leicht erhöht (95%-KI 0,62-1,66).

Alle beschriebenen Ergebnisse hinsichtlich kolorektalen Karzinomen in Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **kolorektalen Karzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen ***BRCA2***-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=1.555)	34	40,01	0,85	0,59 – 1,19
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=648)	12	13,38	0,90	0,46 – 1,57
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA2</i> -Varianten (n=239)	4	9,51	0,42	0,11 – 1,08
Familien mit unbekannter Vererbung (n=669)	18	17,13	1,05	0,62 – 1,66

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.2.4 Uteruskarzinome

Insgesamt nahmen an der Studie 889 Frauen aus Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten teil. Von diesen erkrankten sechs Frauen an Uteruskarzinomen. Zu erwarten gewesen wären in der Gruppe der Frauen aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten, berechnet mit den Krebsinzidenzraten des RKIs, 7,7 Uteruskarzinome. Für Uteruskarzinome ist somit das relative Risiko mit 0,77

und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,28 bis 1,69 im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung nicht signifikant vermindert.

Drei der sechs Uteruskarzinome kamen bei Frauen aus den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten vor und es wären auch ungefähr drei zu erwarten, so dass das relative Risiko 1,01 (95%-KI 0,20-2,94) ist.

Innerhalb der genetischen Linien ohne pathogene *BRCA2*-Varianten erkrankte eine Frau an einem Uteruskarzinom. Berechnet mit den Krebsinzidenzraten des RKIs wären 1,38 Karzinome zu erwarten gewesen, wodurch das relative Risiko 0,72 (95%-KI 0,01-4,03) beträgt.

Zwei Frauen aus Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten erkrankten an Uteruskarzinomen. Zu erwarten gewesen wären 3,35 Uteruskarzinome, so dass das errechnete relative Risiko für Frauen aus Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten mit 0,60 im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung niedriger (95%-KI 0,07-2,15) ist.

Tabelle 17: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **Uteruskarzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen ***BRCA2***-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=889)	6	7,71	0,77	0,28 – 1,69
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=418)	3	2,98	1,01	0,20 – 2,94
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA2</i> -Varianten (n=104)	1	1,38	0,72	0,01 – 4,03
Familien mit unbekannter Vererbung (n=368)	2	3,35	0,60	0,07 – 2,15

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.2.5 Zervixkarzinome

Bei Frauen aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten traten mit zehn Zervixkarzinomen mehr als doppelt so viele, wie zu erwarten gewesen wären (n=4,5) auf. Das relative Risiko für Zervixkarzinome verglichen mit den Krebsinzidenzraten des RKIs zur deutschen Allgemeinbevölkerung ist 2,21 und ist mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,06-4,06 signifikant erhöht.

Vier Frauen aus genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten erkrankten an Zervixkarzinomen, wobei 1,9 Fälle zu erwarten gewesen wären. Das relative Risiko verglichen mit den Referenzdaten des RKIs beträgt 2,09 (95%-KI 0,56-5,36).

Jeweils drei Frauen aus den genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten und aus Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten erkrankten an Zervixkarzinomen. Für Frauen aus den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA2*-Varianten ist das errechnete relative Risiko verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung mit 4,32 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,87-12,63 erhöht. Auch in Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten ist das relative Risiko mit 1,56 (95%-KI 0,31-4,55) erhöht.

In Tabelle 18 sind die in diesem Abschnitt genannten Ergebnisse abgebildet.

Tabelle 18: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **Zervixkarzinome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen **BRCA2**-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=889)	10	4,53	2,21	1,06 – 4,06
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=418)	4	1,91	2,09	0,56 – 5,35
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA2</i> -Varianten (n=104)	3	0,69	4,32	0,87–12,63
Familien mit unbekannter Vererbung (n=368)	3	1,93	1,56	0,31 – 4,55

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.2.6 Magenkarzinome

In allen Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten erkrankten 14 Personen an Magenkarzinomen und es wären 11,3 Karzinome basierend auf den Krebsinzidenzraten des RKIs zu erwarten gewesen. Somit ist das errechnete relative Risiko für Magenkarzinome in Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung mit 1,24 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,68 bis 2,07 erhöht.

Die 14 aufgetretenen Magenkarzinome verteilen sich auf die genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten (n=7), die genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten (n=2) und die Familien mit unbekannter Vererbung (n=5).

An Magenkarzinomen erkrankten in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten sieben Personen und es wären 3,7 zu erwarten gewesen. Somit ist das relative Risiko im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung mit 1,88 (95%-KI 0,75-3,87) erhöht.

In den genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten ist das ermittelte relative Risiko angesichts der aufgetretenen zwei Magenkarzinome und der erwarteten 2,72 Karzinome mit 0,72 (95%-KI 0,08-2,66) vermindert.

Da die aufgetretenen und erwarteten Magenkarzinome in den Familien mit unbekannter Vererbung mit 5 und 4,88 sehr ähnlich sind, ergibt sich im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung ein relatives Risiko von 1,03 (95%-KI 0,33-2,39).

Alle beschriebenen Ergebnisse bezüglich Magenkarzinomen sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden Magenkarzinome in Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=1.555)	14	11,32	1,24	0,68 – 2,07
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=648)	7	3,73	1,88	0,75 – 3,87
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA2</i> -Varianten (n=239)	2	2,72	0,74	0,08 – 2,66
Familien mit unbekannter Vererbung (n=669)	5	4,88	1,03	0,33 – 2,39

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.4.2.7 Maligne Melanome

Maligne Melanome traten insgesamt nur zwei in allen Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten auf, während 13,6 nach den Referenzdaten des RKIs zu erwarten gewesen wären. Somit errechnet sich ein relatives Risiko von 0,15 (95%-KI 0,02-0,53).

Ergebnisse

Die zwei malignen Melanome verteilen sich auf die genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten und die Familien mit unbekannter Vererbung.

Innerhalb der genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten lässt sich im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung ein relatives Risiko von 0,20 (95%-KI 0,00-1,11) berechnen. Für Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen Varianten ist das relative Risiko mit 0,17 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,00-0,96 im Vergleich zu den Krebsinzidenzraten des RKIs signifikant vermindert.

Alle beschriebenen Ergebnisse bezüglich malignen Melanomen sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Vergleich der aufgetretenen und berechneten zu erwartenden **malignen Melanome** in Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten

	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
Alle Familienangehörigen von Indexpersonen mit pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=1.555)	2	13,59	0,15	0,02 – 0,53
Genetische Linien mit Vererbung der pathogenen <i>BRCA2</i> -Varianten (n=648)	1	5,03	0,20	0,00 – 1,11
Genetische Linien ohne pathogene <i>BRCA2</i> -Varianten (n=239)	0	2,75		
Familien mit unbekannter Vererbung (n=669)	1	5,82	0,17	0,00 – 0,96

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden

3.5 Inzidenzraten der Karzinome aufgeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht

Im folgenden Abschnitt werden die Karzinominzidenzen für die einzelnen Karzinome eingeteilt nach Familien mit pathogenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Varianten, Altersgruppen und Geschlecht dargestellt. Die aufgetretenen und zu erwartenden Karzinome sind in die Altersgruppen 18 bis 39 Jahre, 40 bis 64 Jahre und über 65 Jahre aufgeteilt. Das relative Risiko beschreibt das Erkrankungsrisiko in der Studiengruppe gegenüber dem anzunehmenden Risiko in der deutschen Allgemeinbevölkerung auf Datengrundlage der Krebsinzidenzraten des RKIs. Zudem ist das jeweilige 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Alle in den folgenden Abschnitten beschriebenen Ergebnisse sind am Ende jedes Kapitels in den Tabelle 21 bis Tabelle 27 zusammenfassend abgebildet.

3.5.1 Pankreaskarzinome

In der gesamten Studienkohorte erkrankten 34 Personen (15 Frauen, 19 Männer) an Pankreaskarzinomen. Während das relative Risiko in Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten mit 0,95 für Frauen (n=7) und 1,24 für Männer (n=9) ähnlich dem in der Allgemeinbevölkerung ist, ist das relative Risiko in Familien von Indexpersonen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten, verglichen mit dem der deutschen Allgemeinbevölkerung, mit 1,62 für Frauen (n=8) und 2,13 für Männer (n=10) erhöht. Signifikant erhöht ist das Risiko an Pankreaskarzinomen zu erkranken für Männer aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (95%-KI 1,02-3,92).

Innerhalb von Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten steigt das relative Risiko im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung mit zunehmendem Alter von 0,39 auf 1,28 bei Studienteilnehmerinnen und von 1,00 auf 1,44 bei Studienteilnehmern an. Bei Frauen aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten erhöht sich das Risiko von 1,26 in der Altersgruppe von 40 bis 64 Jahre auf 1,53 in der Altersgruppe über 65 Jahre, während es bei Männern ab 40 Jahre etwa gleichbleibt (RR 2,15 und 2,16).

Tabelle 21: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Pankreaskarzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an Pankreaskarzinomen zu erkranken

Familien	Altersgruppen	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
<i>BRCA1</i> weibliche Familienmitglieder	18-39	0	0,13	0	0 – 27,99
	40-64	1	2,54	0,39	0,01 – 2,19
	65+	6	4,70	1,28	0,46 – 2,78
	Gesamt	7	7,37	0,95	0,38 – 1,96
<i>BRCA1</i> männliche Familienmitglieder	18-39	0	0,08	0	0 – 43,41
	40-64	3	3,01	1,00	0,20 – 2,92
	65+	6	4,18	1,44	0,52 – 3,13
	Gesamt	9	7,27	1,24	0,57 – 2,35
<i>BRCA2</i> weibliche Familienmitglieder	18-39	1	0,08	12,60	0,16 – 70,14
	40-64	2	1,59	1,26	0,14 – 4,55
	65+	5	3,27	1,53	0,49 – 3,57
	Gesamt	8	4,94	1,62	0,70 – 3,19
<i>BRCA2</i> männliche Familienmitglieder	18-39	0	0,05	0	0 – 72,18
	40-64	4	1,86	2,15	0,58 – 5,49
	65+	6	2,77	2,16	0,79 – 4,71
	Gesamt	10	4,69	2,13	1,02 – 3,92

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden, Altersgruppen in Jahren

3.5.2 Prostatakarzinome

Insgesamt erkrankten 47 Studienteilnehmer an Prostatakarzinomen, während fast doppelt so viele Fälle zu erwarten gewesen wären (n=89). Signifikant vermindert ist das Risiko in Familien, in denen pathogene *BRCA1*-Varianten vorkommen, bei den 40- bis 64-Jährigen (RR 0,4; 95%-KI 0,17-0,78), den über 65-Jährigen (RR 0,53; 95%-KI 0,31-0,84) und in der gesamten Gruppe (RR 9,48; 95%-KI 0,31-0,70). Ebenso ist das Risiko

innerhalb aller Studienteilnehmer aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten signifikant vermindert (RR 0,60; 95%-KI 0,37-0,91). Bei den unter 40-jährigen Männern traten keine Prostatakarzinome auf und es waren auch keine zu erwarten (RR 0,00). In der Gruppe der Männer aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten ist das relative Risiko bei den 40- bis 64-Jährigen (RR 0,56) und den über 65-Jährigen (RR 0,62) ebenfalls vermindert, jedoch nicht signifikant.

Tabelle 22: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Prostatakarzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an **Prostatakarzinomen** zu erkranken

Familien	Altersgruppen	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
<i>BRCA1</i> Familienmitglieder	18-39	0	0,02	0	0 – 215,78
	40-64	8	20,17	0,40	0,17 – 0,78
	65+	18	33,88	0,53	0,31 – 0,84
	Gesamt	26	54,06	0,48	0,31 – 0,70
<i>BRCA2</i> Familienmitglieder	18-39	0	0,01	0	0 – 358,79
	40-64	7	12,49	0,56	0,22 – 1,15
	65+	14	22,71	0,62	0,34 – 1,03
	Gesamt	21	35,21	0,60	0,37 – 0,91

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden, Altersgruppen in Jahren

3.5.3 Kolorektales Karzinom

An kolorektalen Karzinomen erkrankten in der Studienkohorte insgesamt 87 Personen und nach den Krebsinzidenzraten des RKIs wären 101 Fälle zu erwarten. Das Erkrankungsrisiko für kolorektales Karzinom für Frauen aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten (n=27; RR 0,94) und *BRCA2*-Varianten (n=19; RR 1,00) entspricht in etwa dem Risiko in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Bei den Männern ist das Risiko verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs in Familien mit vorkommenden pathogenen *BRCA1*-Varianten (n=26; RR 0,80) und *BRCA2*-Varianten (n=15; RR 0,72)

vermindert. In der Gruppe der 40- bis 64-jährigen Frauen aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten ist das relative Risiko mit 1,25 leicht erhöht (n=13). Ebenso ist das Risiko, verglichen mit den erwarteten Fällen in der Allgemeinbevölkerung, in der Gruppe der 18- bis 39-jährigen Männer aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten erhöht (n=2; RR 2,96).

Tabelle 23: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten kolorektalen Karzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an **kolorektalen Karzinomen** zu erkranken

Familien	Altersgruppen	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
<i>BRCA1</i> weibliche Familien- mitglieder	18-39	0	0,98	0	0 – 3,72
	40-64	13	10,37	1,25	0,67 – 2,14
	65+	14	17,28	0,81	0,44 – 1,36
	Gesamt	27	28,65	0,94	0,62 – 1,37
<i>BRCA1</i> männliche Familien- mitglieder	18-39	2	0,68	2,96	0,33 – 10,67
	40-64	12	12,62	0,95	0,49 – 1,66
	65+	12	19,16	0,63	0,32 – 1,09
	Gesamt	26	32,45	0,80	0,52 – 1,17
<i>BRCA2</i> weibliche Familien- mitglieder	18-39	0	0,60	0	0 – 6,15
	40-64	6	6,49	0,92	0,34 – 2,01
	65+	13	11,96	1,09	0,58 – 1,86
	Gesamt	19	19,05	1,00	0,60 – 1,56
<i>BRCA2</i> männliche Familien- mitglieder	18-39	0	0,41	0	0 – 9,01
	40-64	7	7,83	0,89	0,36 – 1,84
	65+	8	12,73	0,63	0,27 – 1,24
	Gesamt	15	20,96	0,72	0,40 – 1,18

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden, Altersgruppen in Jahren

3.5.4 Uteruskarzinome

Insgesamt erkrankten 17 Studienteilnehmerinnen an Uteruskarzinomen. Zu erwarten wären in dem Studienkollektiv fast 20 Karzinome. Das Risiko an Uteruskarzinomen zu erkranken ist, verglichen mit dem der deutschen Allgemeinbevölkerung, nicht signifikant vermindert. In Familien, in denen pathogene *BRCA1*-Varianten auftreten, traten elf Uteruskarzinome und in Familien mit vorkommenden pathogenen *BRCA2*-Varianten sechs Uteruskarzinome auf. Das mit den Krebsinzidenzraten des RKIs berechnete relative Risiko ist für beide vermindert (*BRCA1*: RR 0,93; *BRCA2*: RR 0,78).

Am höchsten ist das Risiko in der Gruppe der 18- bis 39-Jährigen aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (n=1; RR 4,88) und den über 65-jährigen Frauen aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten (n=5; RR 1,04). In allen anderen Gruppen ist das relative Risiko, verglichen mit dem der Allgemeinbevölkerung, vermindert und beträgt zwischen 0 bei den 18- bis 39-jährigen Frauen (n=0) und 0,90 bei den 40 bis 64 Jahre alten Frauen (n=6) aus Familien, in denen pathogene *BRCA1*-Varianten vorkommen.

Tabelle 24: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Uteruskarzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an **Uteruskarzinomen** zu erkranken

Familien	Altersgruppen	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
<i>BRCA1</i> Familienmitglieder	18-39	0	0,34	0	0 – 10,84
	40-64	6	6,70	0,90	0,33 – 2,42
	65+	5	4,82	1,04	0,46 – 1,66
	Gesamt	11	11,86	0,93	0,10 – 3,07
<i>BRCA2</i> Familienmitglieder	18-39	1	0,20	4,88	0,06 – 27,15
	40-64	3	4,19	0,72	0,14 – 2,09
	65+	2	3,32	0,60	0,07 – 2,17
	Gesamt	6	7,71	0,78	0,28 – 1,69

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden, Altersgruppen in Jahren

3.5.5 Zervixkarzinome

An Zervixkarzinomen erkrankten in der Studienkohorte 22 Frauen und es wären ungefähr zwölf Karzinome, berechnet mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, zu erwarten gewesen. Sowohl in den Familien mit pathogenen *BRCA1*- als auch denen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten ist das Risiko für Zervixkarzinome, verglichen mit dem der Allgemeinbevölkerung, erhöht (RR 1,67 und RR 2,21). Signifikant erhöht sind die Risiken in den Altersgruppen 40 bis 64 bei Studienteilnehmerinnen aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten (n=9; RR 2,36; 95%-KI 1,08-4,48), den 18- bis 39-jährigen Studienteilnehmerinnen aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (n=6; RR 4,23; 95%-KI 1,54-9,21) und in insgesamt in Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (n=10; RR 2,21; 95%-KI 1,06-4,06). Nicht signifikant, aber erhöht ist das Risiko der über 65-Jährigen aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten an Zervixkarzinomen zu erkranken (n=2; RR 2,73). Niedriger als in der deutschen Allgemeinbevölkerung ist das Risiko für Studienteilnehmerinnen zwischen 18 und 39 Jahren (n=2; RR 0,85) und für Frauen über 65 Jahre aus Familien mit pathogenen

BRCA1-Varianten (n=1; RR 0,96) und für Frauen zwischen 18 und 64 Jahren aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (n=2; RR 0,84).

Tabelle 25: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Zervixkarzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an **Zervixkarzinomen** zu erkranken

Familien	Altersgruppen	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
<i>BRCA1</i> Familienmitglieder	18-39	2	2,35	0,85	0,10 – 3,07
	40-64	9	3,81	2,36	1,08 – 4,48
	65+	1	1,05	0,96	0,01 – 5,32
	Gesamt	12	7,20	1,67	0,86 – 2,91
<i>BRCA2</i> Familienmitglieder	18-39	6	1,42	4,23	1,54 – 9,21
	40-64	2	2,38	0,84	0,09 – 3,03
	65+	2	0,73	2,73	0,31 – 9,87
	Gesamt	10	4,53	2,21	1,06 – 4,06

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden, Altersgruppen in Jahren

3.5.6 Magenkarzinome

Innerhalb der Studienkohorte kamen bei 18 Frauen und 21 Männer Magenkarzinome vor. Zu erwarten wären zwölf Magenkarzinome bei Frauen und 17 bei Männern. Abgesehen von den 18- bis 39-jährigen Studienteilnehmerinnen aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten (n=0) und 18- bis 39-jährigen Studienteilnehmern aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (n=0), ist das relative Risiko für alle Altersgruppen erhöht oder gleich dem der deutschen Allgemeinbevölkerung. Signifikant erhöht sind die Risiken nicht. An Magenkarzinome erkrankten zwölf Frauen (RR 1,69) und 13 Männer (RR 1,28) aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten. Aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten erkrankten sieben Frauen (RR 1,27) und acht Männer (RR 1,21).

Tabelle 26: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten Magenkarzinomen und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an **Magenkarzinomen** zu erkranken

Familien	Altersgruppen	Aufgetretene Karzinome (n)	Erwartete Karzinome (n)	RR	95%-KI
<i>BRCA1</i> weibliche Familienmitglieder	18-39	0	0,30	0	0 – 12,13
	40-64	4	2,50	1,60	0,43 – 4,10
	65+	8	4,32	1,85	0,80 – 3,65
	Gesamt	12	7,12	1,69	0,87 – 2,94
<i>BRCA1</i> männliche Familienmitglieder	18-39	1	0,21	4,72	0,06 – 26,24
	40-64	4	3,80	1,05	0,28 – 2,70
	65+	8	6,12	1,31	0,56 – 2,58
	Gesamt	13	10,13	1,28	0,68 – 2,20
<i>BRCA2</i> weibliche Familienmitglieder	18-39	1	0,18	5,46	0,07 – 30,39
	40-64	2	1,56	1,28	0,14 – 4,62
	65+	3	2,99	1,00	0,20 – 2,93
	Gesamt	6	4,74	1,27	0,46 – 2,76
<i>BRCA2</i> männliche Familienmitglieder	18-39	0	0,13	0	0 – 28,75
	40-64	3	2,36	1,27	0,26 – 3,72
	65+	5	4,10	1,22	0,39 – 2,85
	Gesamt	8	6,59	1,21	0,52 – 2,39

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden, Altersgruppen in Jahren

3.5.7 Maligne Melanome

An malignen Melanomen erkrankten sieben Studienteilnehmer*innen, davon vier Frauen und drei Männer. Zu erwarten, berechnet mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung, wären 35 maligne Melanome. Das relative Risiko in der Studienkohorte ist, abgesehen von der Gruppe der 18- bis 39-jährigen Männern aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (n=1; RR 1,26), geringer als

das der deutschen Allgemeinbevölkerung. Für alle Studienteilnehmer*innen aus Familien mit pathogenen *BRCA1*- und *BRCA2*-Varianten ist das Risiko für maligne Melanome signifikant vermindert. Innerhalb von zwölf untersuchten Altersgruppen traten in sechs keine malignen Melanome auf und in weiteren fünf Altersgruppen nur je ein malignes Melanom. Die genauen Inzidenzen, das relative Risiko und das 95%-Konfidenzintervall sind für die einzelnen Altersgruppen in Tabelle 27 veranschaulicht.

Tabelle 27: Vergleich der in der Studienkohorte aufgetretenen mit den erwarteten, berechneten malignen Melanome und das Risiko, verglichen mit den Krebsinzidenzzahlen des RKIs, in verschiedenen Altersgruppen an **malignen Melanomen** zu erkranken

Familien	Altersgruppen	Aufgetretene Melanome (n)	Erwartete Melanome (n)	RR	95%-KI
<i>BRCA1</i> weibliche Familien- mitglieder	18-39	0	3,69	0	0 – 0,99
	40-64	1	6,19	0,16	0 – 0,90
	65+	2	2,53	0,79	0,09 – 2,85
	Gesamt	3	12,40	0,24	0,05 – 0,71
<i>BRCA1</i> männliche Familien- mitglieder	18-39	1	1,32	0,76	0,01 – 4,23
	40-64	1	4,42	0,22	0 – 1,26
	65+	0	3,31	0	0 – 1,11
	Gesamt	2	9,05	0,22	0,02 – 0,80
<i>BRCA2</i> weibliche Familien- mitglieder	18-39	0	2,23	0	0 – 1,64
	40-64	0	3,87	0	0 – 0,95
	65+	1	1,76	0,57	0,01 – 3,16
	Gesamt	1	7,86	0,13	0 – 0,71
<i>BRCA2</i> männliche Familien- mitglieder	18-39	1	0,79	1,26	0,01 – 7,03
	40-64	0	2,74	0	0 – 1,34
	65+	0	2,20	0	0 – 1,67
	Gesamt	1	5,73	0,17	0 – 0,97

n: Anzahl, RR: relatives Risiko, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; die erwarteten Karzinome und das relative Risiko sind mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Allgemeinbevölkerung für die Studienpopulation angepasst berechnet worden, Altersgruppen in Jahr

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der assoziierten Karzinome in der Studienkohorte

Ziel dieser Studie ist es, die Inzidenz von assoziierten Karzinomen, abgesehen von Mamma- und Ovariakarzinomen, bei Anlageträger*innen pathogener BRCA-Varianten und deren Familien zu untersuchen.

In allen Familien von Anlageträger*innen pathogener *BRCA1*-Varianten traten, verglichen mit den Krebsinzidenzraten des RKIs, vermehrt Pankreas- (RR 1,09), Zervix- (RR 1,67) und Magenkarzinome (1,45) auf.

Für alle Familien von Anlageträger*innen pathogener *BRCA2*-Varianten war das relative Risiko verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung ebenfalls für Pankreas- (RR 1,87), Zervix- (RR 2,21) und Magenkarzinome (RR 1,24) erhöht.

Signifikant vermindert war die Anzahl an Prostatakarzinomen und malignen Melanomen in die gesamten Studienkohorte. Plattenepithelkarzinome und maligne Melanome traten insgesamt nur neunmal auf.

Für Studienteilnehmerinnen aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten lag das relative Risiko in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten und ohne pathogene Varianten oft nah beieinander. Für Magenkarzinome und maligne Melanome war das Risiko in den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA1*-Varianten deutlich höher als in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten. Auch für Männer waren die Risiken zu erkranken in den genetischen Linien mit und ohne Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten sehr ähnlich.

Verglichen mit dem Risiko aller Studienteilnehmer aus Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA2*-Varianten war nur bei Männern aus den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten das relative Risiko für Pankreas- und Magenkarzinome deutlich erhöht. Generell traten aber in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten nur fünf Pankreas- (RR 1,56) und sieben Magenkarzinome (RR 1,88) auf.

Insbesondere war das relative Risiko für Frauen in Familien mit unbekannter Vererbung der *BRCA2*-Varianten für Pankreas- und Magenkarzinome stark erhöht. Das höchste relative Risiko für Zervixkarzinome hatten Frauen aus den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA2*-Variante.

Da in ungefähr einem Drittel der Fälle die Familienseite der Vererbung der pathogenen Varianten unbekannt war, kann nicht geklärt werden, ob ein Großteil der Karzinome bei Anlageträger*innen pathogener BRCA-Varianten auftrat.

4.2 Methodenkritik

Die Daten für die vorliegende Studie wurden retrospektiv aus bestehenden Stammbäumen zu den aufgetretenen Karzinomen in den Familien der Indexpersonen mit pathogenen BRCA-Varianten gewonnen. Möglicherweise wurden nicht alle Karzinome von den ratsuchenden Familienangehörigen notiert, da ein Hauptaugenmerk in der genetischen Beratung auf Mamma- und Ovarialkarzinomen liegt. Zudem sind den Ratsuchenden wahrscheinlich nicht alle Krebserkrankungen bei allen Familienangehörigen bekannt. Dies könnte zu einer zu geringen vermerkten Anzahl an Karzinomen geführt haben.

Auf Grund der insgesamt geringen Erkrankungsfälle innerhalb der untersuchten Karzinome, ergab sich für alle Karzinome ein breites Konfidenzintervall. Dadurch ging der Vergleich der aufgetretenen Karzinome mit den erwarteten Karzinomen, welche für die durchschnittlichen Krebserkrankungen der deutschen Allgemeinbevölkerung heruntergebrochen auf die Studienpopulation stehen, mit einem ungenauem Erkrankungsrisiko einher. Bereits einzelne aufgetretene Karzinome verursachten einen sehr großen Einfluss. Beispielsweise trat ein Pankreaskarzinom in der Altersgruppe der 18- bis 39-jährigen Frauen aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten auf. Damit stieg das Erkrankungsrisiko für diese Gruppe im Vergleich zur deutschen Bevölkerung auf ein relatives Risiko von 12,66. Mit einem Konfidenzintervall von 0,1 bis 70,1 lässt sich an diesem Beispiel erkennen, dass aufgrund der geringen Fallzahlen teilweise keine statistischen oder klinisch relevanten Aussagen getroffen werden können. Insbesondere für die unterschiedlichen Untergruppen sind die Inzidenzen noch geringer. Trotzdem lassen sich durch die erhobenen Ergebnisse Tendenzen erkennen. Durch die Zeitspanne der Vergleichsdaten des RKIs, die von 1999 bis 2016 erhoben wurden, ergibt sich ein weiterer Bias. Viele der Personen, die in die Studie aufgenommen wurden, lebten und erkrankten nicht in den Jahren von 1999 bis 2016 und vermutlich wären die Inzidenzraten für die Jahre, in denen die Personen gelebt haben, anders gewesen. Zu beachten ist dabei, dass die Krebsinzidenzzahlen im Durchschnitt ansteigen (65). Möglicherweise wären bei einer Berechnung mit

Inzidenzraten aus den Jahren, in denen die Studienteilnehmer*innen erkrankten, weniger Fälle zu erwarten gewesen. Neben dem nicht individuell erhebaren Vergleichsinzidenzwerten für die Altersgruppen, konnten auch unterschiedliche Ethnizitäten nicht beachtet werden. Es lagen keine Daten bezüglich der Ethnizität der Studienteilnehmer*innen vor. Insgesamt lagen für die Berechnung des Vergleichs zwischen der gesamten Bevölkerung und der untersuchten Studienpopulation keine anderen vergleichbaren Daten vor. Durch die Mittelung der Krebsinzidenzraten der 17 Jahre wurde der geringstmögliche Bias erreicht.

Die gewählten Altersgruppen umfassen ungefähr je eine Zeitspanne von 25 Jahren. Auch wenn sich die Anzahl an aufgetretenen Karzinomen innerhalb der Gruppen unterscheiden, konnte durch die gewählten Altersgruppen eine sinnvolle Berechnung mit einer nicht zu geringen Anzahl an Karzinomen und Jahren pro Altersgruppe erreicht werden. Bei einer geringeren Anzahl an Jahren wären die berechneten Konfidenzintervalle noch größer und die Aussagekraft geringer geworden.

4.3 Limitationen der Studie

Limitationen der Studie beruhen hauptsächlich durch Schwierigkeiten bei der Datenerhebung. Die Datenerhebung gestaltete sich auf Grund teilweise fehlender Daten problematisch. Vielen Ratsuchenden war z.B. nicht genau bekannt, an welchen Karzinomen ihre bereits verstorbenen Verwandten erkrankt waren. Oft wussten die Ratsuchenden nur, dass ihre Verwandten an Unterleibskrebs oder Hautkrebs litten. In die Auswertung konnten diese Fälle daher nicht eingehen. Die dadurch fehlenden Karzinome in der Studie könnten ein Grund für die geringe Anzahl an Plattenepithelkarzinomen der Haut und malignen Melanomen in der Studie sein.

Innerhalb der Gruppe von Studienteilnehmer*innen mit genetisch festgestellten pathogenen BRCA-Varianten erkrankten 19 an den untersuchten Karzinomen. Die meisten Karzinome traten in der Gruppe der nicht genetisch analysierten Familienmitgliedern auf, so dass nicht bekannt ist, ob die Karzinome mit pathogenen BRCA-Varianten in Verbindung stehen. Außerdem ist in mehr als einem Drittel der Familien nicht bekannt, ob die pathogenen BRCA-Varianten von mütterlicher oder väterlicher Seite vererbt wurden. Gerade in diesen Familien können die aufgetretenen Karzinome nicht zugeordnet werden, so dass eine Beurteilung, ob die Karzinome in

einem Zusammenhang mit pathogenen BRCA-Varianten stehen, nicht direkt möglich ist.

Karzinomentwicklungen sind multifaktoriell und hängen unter anderem von genetischen und Lebensstil-abhängigen Variablen ab. Eine Verbindung zwischen den aufgetretenen Karzinomen und pathogenen BRCA-Varianten, könnten z.B. auch durch ähnliche Lebensstile oder andere Genvarianten in den Familien ausgelöst werden. Beispielsweise ist nicht-melanozytärer Hautkrebs in einer Studie gehäuft bei BRCA-negativen erstgradigen Verwandten von früh an Mammakarzinomen erkrankten Personen vorgekommen (94).

Trotzdem gibt diese Studie, gerade auch im Vergleich mit weiteren bestehenden Studien, einen Anhaltspunkt, dass weitere Karzinome neben Mamma- und Ovarialkarzinomen mit pathogenen BRCA-Varianten assoziiert sind.

Einen möglichen Bias, der das erhöhte Erkrankungsrisiko in den genetischen Linien ohne pathogene Varianten erklären könnte, ist die verglichen mit den pathogenen BRCA-Varianten vererbenden genetischen Linien geringere Studienpopulation. Möglicherweise sind eher Familienmitglieder mit Karzinomen angegeben worden und die Familienmitglieder ohne Karzinome wurden nicht notiert.

4.4 Vergleich zu Vorgängerstudien

Zum ersten Mal wurde Mitte der 90er Jahre eine Studie veröffentlicht mit weiteren außer Mamma- und Ovarialkarzinomen assoziierten Tumoren bei Anlageträger*innen pathogener *BRCA1/2*-Varianten. Bisher sind in den veröffentlichten Studien hinsichtlich assoziierter Karzinome mit pathogenen BRCA-Varianten sehr heterogenen Ergebnisse veröffentlicht worden. Zudem gibt es keine aus Deutschland publizierten Daten. Aus diesem Grund haben wir mit dieser Studie einen Überblick über die in den Familien von Ratsuchenden mit pathogenen BRCA-Varianten am FBREK-Zentrum der Charité vorkommenden Karzinome verschaffen.

4.4.1 Pankreaskarzinom

Das Risiko in Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten entspricht in der Studienkohorte mit 16 aufgetretenen Karzinomen und einem relativen Risiko von 1,09 in etwa dem der Allgemeinbevölkerung. Auch in der Untersuchung von Pankreaskarzinomen in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-

Varianten, entspricht das Erkrankungsrisiko mit 0,92 in etwa dem der deutschen Allgemeinbevölkerung. In Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten traten 18 Pankreaskarzinome auf. Das relative Risiko beträgt 1,87 und es traten signifikant mehr Karzinome auf als in der Studiengruppe zu erwarten gewesen wären. Es traten vermehrt Pankreaskarzinome in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten und in Familien mit unbekanntem Vererbungsstatus auf.

Einige Studien kommen zu dem gleichen Ergebnis, dass es keine Assoziation mit pathogenen *BRCA1*-Varianten, aber eine mit pathogenen *BRCA2*-Varianten gibt bzw. fanden nur eine Assoziation von Pankreaskarzinomen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (56-58, 61, 95). Dahingegen war in einer sehr großen Studie (n=11.847) mit unter anderem Anlageträger*innen pathogener *BRCA1*-Varianten und deren Angehörigen das Risiko für Pankreaskarzinome erhöht (59). Eine weitere Studie mit Studienteilnehmer*innen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten (n=483) fand ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome (63). In einer Zusammenfassung von mehreren Studien scheint das Risiko für ein Pankreaskarzinom bei Personen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten höher zu sein als für *BRCA1*-Anlageträger*innen, jedoch sind die Studienergebnisse sehr heterogen. Mögliche Gründe für die sehr unterschiedlichen Ergebnisse könnten Risikofaktoren wie ein ähnlicher Lebensstil oder zusätzliche genetische Faktoren in den Familien sein (96).

Auch in einer prospektiven Studie, die Patient*innen mit Pankreaskarzinomen untersuchte, traten häufiger pathogene *BRCA2*-Varianten als *BRCA1*-Varianten auf. Von den Patient*innen mit pankreatischen Adenokarzinomen hatten bis zu zwei Prozent pathogene *BRCA2*-Varianten und weniger als ein Prozent pathogene *BRCA1*-Varianten. In Familien mit gehäuft auftretenden Pankreaskarzinomen hatten fünf bis zehn Prozent pathogene *BRCA2*-Varianten und ca. ein Prozent pathogene *BRCA1*-Varianten (70).

Insbesondere unter Berücksichtigung der zunehmenden Therapiemöglichkeiten mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bei vorliegenden pathogenen *BRCA*-Varianten und einem metastasiertem Pankreaskarzinom, ist es von Relevanz herauszufinden, ob bei Patient*innen mit Pankreaskarzinomen eine pathogene *BRCA*-Variante vorliegt (97).

Sowohl die vorliegenden Ergebnisse aus dem Berliner FBREK-Zentrum als auch die dargestellten Studien deuten auf eine Assoziation von pathogenen *BRCA2*-Varianten mit Pankreaskarzinomen hin. Auf Grund der ggf. angepassten Therapiemöglichkeiten, ist es in der genetischen Sprechstunde von Relevanz, bei Ratsuchenden mit

pathogenen *BRCA2*-Varianten auch auf ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko hinzuweisen.

4.4.2 Prostatakarzinom

Es traten in der durchgeführten Studie im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung sowohl in Familien mit pathogenen *BRCA1*- als auch mit pathogenen *BRCA2*-Varianten signifikant weniger Prostatakarzinome auf. Sowohl innerhalb der genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten als auch innerhalb der genetischen Linien ohne pathogene Varianten traten weniger Prostatakarzinome auf als nach den Berechnungen zu erwarten wären. Ein möglicher Grund für die geringe Anzahl an Prostatakarzinomen könnten die oft lange asymptomatisch verlaufenden Erkrankungen und die guten Behandlungsmöglichkeiten sein. Möglicherweise waren den Indexpersonen somit nicht bekannt, dass Verwandte an Prostatakarzinomen erkrankt waren. Ein weiterer Erklärungsgrund für die geringe Anzahl an Prostatakarzinomen, könnte ein Bias in der Studie sein, da ungefähr 600 weniger männliche Familienangehörige als weibliche Familienangehörige eingeschlossen werden konnten. Vermutlich haben einige Ratsuchende nicht alle männlichen Familienangehörigen angegeben, wodurch möglicherweise einige Prostatakarzinome nicht vermerkt werden konnten.

Anders als die in der durchgeführten Studie signifikant vermindert aufgetretene Anzahl an Prostatakarzinomen, sind viele andere Studien zu dem Ergebnis gekommen, dass pathogene *BRCA*-Varianten mit einem erhöhten Risiko, an Prostatakarzinomen zu erkranken, einhergehen. In einer Metaanalyse von 2018 wurden 19 Studien zum Risiko, als Mann mit einer pathogenen *BRCA*-Variante an einem Prostatakarzinom zu erkranken, zusammengefasst. Für Männer mit pathogenen *BRCA1*-Varianten ist das Risiko eines Prostatakarzinoms in dieser Metaanalyse um das 1,35-fache und für Männer mit pathogenen *BRCA2*-Varianten um das 2,64-fache erhöht. Das standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR) von *BRCA1*-Anlageträgern ist nicht signifikant erhöht (1,54; p-Wert: 0,17). Dahingegen ist das SIR mit 3,67 und einem p-Wert von 0,00 für *BRCA2*-Anlageträger signifikant erhöht. Ebenfalls wurde in der Metaanalyse untersucht, wie oft pathogene *BRCA*-Varianten bei Patienten mit Prostatakarzinomen vorkamen. Bei 0,9% der Erkrankten lag eine pathogene *BRCA1*-Variante und bei 2,2% eine pathogene *BRCA2*-Variante vor. Insbesondere bei den aggressiven

Prostatakarzinomen (letal, metastasiert oder Gleason ≥ 7) wurde bei 4,2% eine pathogene BRCA-Variante gefunden. Zudem haben Männer mit pathogenen *BRCA2*-Varianten verglichen mit Männern ohne pathogene Varianten ein höheres Mortalitätsrisiko (98).

Eine prospektive Kohortenstudie mit 376 *BRCA1*- und 447 *BRCA2*-Anlageträgern pathogener Varianten fand sowohl für Männer mit pathogenen *BRCA1*-Varianten als auch für Männer mit pathogenen *BRCA2*-Varianten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung eine Assoziation mit Prostatakarzinomen (SIR 2,35 und 4,45). Falls bei den Männern bereits Prostatakarzinome in der Familie auftraten, war das Risiko nochmals erhöht. Zudem war für Männer mit pathogenen *BRCA1*-Varianten das Risiko für Prostatakarzinome mit einem Gleason Score unter sechs höher, als bei einem Gleason Score von größer oder gleich sieben (SIR 3,50 vs. 1,80). Dahingegen erkrankten mehr Männer mit pathogenen *BRCA2*-Varianten an aggressiven Prostatakarzinomen mit einem Gleason Score größer oder gleich sieben. In der Studie wurde zudem ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome mit einer pathogenen Variante außerhalb der zentralen Region des *BRCA2*-Gens (OCCR) gefunden (74).

Auf Grund des höheren Risikos für Männer mit pathogenen *BRCA2*-Varianten ist ein PSA-Screening sinnvoll (76). Wegen der gefundenen erhöhten Wahrscheinlichkeit einer pathogenen BRCA-Variante bei aggressiven Prostatakarzinomen, sollten alle Patienten mit einem Hochrisiko-, regionalen oder metastasiertem Prostatakarzinom auf eine pathogene BRCA-Variante genetisch analysiert werden. Ebenso sollten Patienten mit einem jüdischen Ashkenazy-Familienhintergrund oder mit verdächtigen Karzinomerkrankungen in der Familie z.B. mehr als drei Krebserkrankungen auf einer Familienseite, genetisch analysiert werden (99). Falls bei einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine pathogene BRCA-Variante nachgewiesen wird, kann bei Therapieresistenz mit Enzalutamid oder Abirateron der PARP-Inhibitor Olaparib erwogen werden. Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit Olaparib behandelt wurden, haben eine signifikant verlängerte Gesamtüberlebenszeit und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (54). Insbesondere bei metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinomen ist auf Grund der verbesserten Therapiemöglichkeiten mit Olaparib eine genetische Analyse auf pathogene BRCA-Varianten relevant. Auf Grund der besonderen Eigenschaften von Prostatakarzinomen bei Männern mit pathogenen BRCA-Varianten, wäre eine genauere Untersuchung der aufgetretenen Karzinome sinnvoll. Für diese Studie lagen keine

ergänzenden Daten zu den aufgetretenen Prostatakarzinomen vor, so dass diese nicht genauer untersucht werden konnten. Gegebenenfalls sollten weitere Studien die Eigenschaften von Prostatakarzinomen bei Männern mit pathogenen BRCA-Varianten genauer untersuchen.

4.4.3 Kolorektale Karzinome

In der durchgeführten Studie besteht keine Assoziation von pathogenen BRCA-Varianten mit kolorektalen Karzinomen. Das relative Risiko in Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten ist mit 0,87 und in Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten mit 0,85 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung leicht vermindert. Zudem ist das Risiko in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten nicht höher als in den genetischen Linien ohne pathogene Varianten.

Insgesamt kommen die bereits veröffentlichten Studien zu sehr heterogenen Ergebnissen. Ein erhöhtes Risiko für Menschen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten fanden fünf Studien (59, 62, 63, 100, 101). Signifikant erhöht ist das Risiko in drei Studien (59, 100, 101). In weiteren zwei Studien ist das Risiko nicht erhöht (61, 102). Für Anlageträger*innen pathogener *BRCA2*-Varianten fanden drei Studien ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome (56, 58, 100). In weiteren drei Studien ist das Risiko nicht erhöht (61, 62, 102). In einer Metaanalyse von 2018 wurden die einzelnen Studien zusammenfassend bewertet. Insgesamt ergibt sich für kolorektale Karzinome bei Studienteilnehmer*innen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten eine Odds Ratio von 1,24 und ein 95%-Konfidenzintervall von 1,02-1,51. Dahingegen ist die Odds Ratio für Studienteilnehmer*innen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten mit 1,10 nur leicht erhöht. Das 95%-Konfidenzintervall reicht von 0,77 bis 1,58 (80). Eine weitere Metaanalyse fasste elf Studien zusammen. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse zeigen dahingegen kein signifikant erhöhtes Risiko für Anlageträger*innen pathogener BRCA-Varianten (*BRCA1*: OR 1,27; 95%-KI 0,91-1,76; *BRCA2*: OR 1,10; 95%-KI 0,71-1,69) (103). Die Autoren der Metaanalyse von 2018 untersuchten auch, ob bei Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen eine erhöhte Prävalenz an pathogenen BRCA-Varianten vorkommen. Zusammenfassend ergibt sich für Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen keine erhöhte Prävalenz pathogener BRCA-Varianten (80). Sowohl die Studienergebnisse als auch die dargestellten Metaanalysen, lassen eine Assoziation pathogener BRCA-Varianten mit kolorektalen Karzinomen anzweifeln.

Anhand der aktuellen Studiendaten ist ein besonderes Screening für Ratsuchende mit pathogenen BRCA-Varianten nicht empfehlenswert. Generell wird in Deutschland ab dem 50. Lebensjahr für Männer bzw. dem 55. Lebensjahr für Frauen zur Prävention von kolorektalen Karzinomen alle zehn Jahre eine Koloskopie empfohlen. Zudem wird allen Verwandten ersten Grades von Patient*innen mit einem kolorektalen Karzinom empfohlen, zehn Jahre vor dem Erkrankungsalter der Indexperson eine Koloskopie durchzuführen (79).

4.4.4. Hautkrebs

In der Studienkohorte traten zwei Plattenepithelkarzinome und sieben maligne Melanome auf. Für maligne Melanome war das relative Risiko, verglichen mit dem der Allgemeinbevölkerung, stark vermindert. Ein Grund dafür könnten teilweise fehlende Daten sein. Oft ist den Ratsuchenden nur bekannt gewesen, dass Familienangehörige an Hautkrebs erkrankten, jedoch nicht an welcher Form von Hautkrebs. Einige der Familienmitglieder, bei denen Hautkrebs angegeben waren, erkrankten wahrscheinlich an malignen Melanomen oder Plattenepithelkarzinomen. Auf Grund der mutmaßlich fehlenden Fallzahlen ist es schwierig, das Ergebnis der durchgeführten Studie zu deuten. Für weitere Studien in der Zukunft sind genauere Daten, welche Art von Hautkrebs vorliegt, notwendig.

In bereits bestehenden Studien wurden eine Assoziation für Plattenepithelkarzinome bei Männern aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten gefunden (55). Auch eine weitere Studie fand eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für nicht-melanozytären Hautkrebs (104). Beide Studien schlossen jedoch auch nicht genetisch analysierte Personen ein (55, 104).

BRCA1-Proteine könnten zusammen mit p53 eine Rolle bei der molekularen Pathogenese von Plattenepithelkarzinomen spielen. Zusammen können die beiden Proteine Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere, welche häufig in Plattenepithelkarzinomen vorkommen, entfernen (105).

Für Anlageträger*innen pathogener *BRCA2*-Varianten ist ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome fraglich. In zwei Studien ist das Risiko für Plattenepithelkarzinome verglichen mit dem Risiko der Allgemeinbevölkerung zwischen 2,5-2,7-fach erhöht (56, 61). Eine große Studie mit 1.873 Studienteilnehmer*innen fand kein erhöhtes Risiko für Anlageträger*innen pathogener *BRCA2*-Varianten (55).

Im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen scheinen maligne Melanome nicht mit pathogenen *BRCA1*-Varianten assoziiert zu sein (55, 59, 61, 63).

Auch für Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten fanden Johannsson et al. kein erhöhtes Risiko für maligne Melanome (55). Zwei weitere Studien fanden ebenfalls kein erhöhtes Risiko für maligne Melanome für Studienteilnehmer*innen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (58, 106).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nicht sicher ist, ob und inwiefern Hautkrebs mit pathogenen BRCA-Varianten assoziiert ist. Aufgrund der fraglichen Assoziation sollten Ratsuchenden mit pathogenen BRCA-Varianten die normalen Screening-Untersuchungen für Hautkrebs ab 35 Jahren angeraten werden (105, 107). In Zukunft sind weitere Studien bezüglich einer Assoziation von pathogenen BRCA-Varianten mit malignen Melanomen und Plattenepithelkarzinomen der Haut notwendig.

4.4.5 Uteruskarzinom

Innerhalb der untersuchten Studienkohorte erkrankten 17 Frauen an Uteruskarzinomen und es wären im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung 20 zu erwarten gewesen. Sowohl in Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten (RR 0,93) als auch in Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (RR 0,78) ist das relative Risiko an Uteruskarzinomen zu erkranken leicht vermindert. Wenn man sich das Risiko innerhalb der Familienseite mit Vererbung der pathogenen Varianten anschaut, entspricht dieses mit 0,83 für Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten und 1,01 für Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten in etwa dem der Allgemeinbevölkerung. Ein möglicher Bias bei den aufgetretenen Uteruskarzinomen könnte sich aus den angegebenen Unterleibskrebserkrankungen in den Familienstammbäumen ergeben. Bei der Datenerhebung war es nicht möglich bei den angegebenen Fällen von Unterleibskrebs zwischen Ovarial-, Uterus- und Zervixkarzinomen zu unterscheiden, so dass möglicherweise mehr Familienmitglieder an Uterus- und Zervixkarzinomen erkrankten, als vermerkt wurden.

Die Ergebnisse bereits veröffentlichter internationaler Studien deuten an, dass für Ratsuchende mit pathogenen BRCA-Varianten ein erhöhtes Risiko für Uteruskarzinome bestehen könnte. Das relative Risiko für ein Uteruskarzinom bei Frauen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten ist verglichen mit dem der Allgemeinbevölkerung in zwei Studien um das 2,65-fache und 2,87-fache erhöht (59, 108). Auch für Frauen mit pathogenen

BRCA2-Varianten ist in der einen Studie das Risiko erhöht. Insgesamt traten jedoch bei den 828 Frauen nur fünf Uteruskarzinome auf (108).

Eine koreanische Studie untersuchte Frauen, die alle an Mammakarzinomen erkrankten, ob bei Frauen mit pathogenen *BRCA*-Varianten ($n=49$) häufiger Uteruskarzinome vorkamen. Studienteilnehmerinnen mit pathogenen *BRCA*-Varianten erkrankten häufiger an Uteruskarzinomen, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,059$) (60). In einer weiteren koreanischen Studie wurde ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko ($p=0,008$) für Anlageträgerinnen pathogener *BRCA*-Varianten (5,0%) verglichen mit Frauen ohne pathogene *BRCA*-Varianten (2,3%) gefunden (64). Beide Studien unterschieden jedoch nicht zwischen pathogenen *BRCA1*- und *BRCA2*-Varianten (60, 64).

In einer prospektiven Kohortenstudie scheint das Risiko für Frauen mit pathogenen *BRCA*-Varianten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung erhöht zu sein (*BRCA1*: 1,91; *BRCA2*: 1,75). Zu beachten ist dabei jedoch, dass bei Studienteilnehmerinnen mit pathogenen *BRCA*-Varianten nach Tamoxifengabe das Erkrankungsrisiko 4,14 und ohne Tamoxifengabe 1,67 beträgt (109). Viele Frauen bekommen als Therapie bei einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom Tamoxifen (13). Diese Frauen haben ein erhöhtes Risiko für eine Endometriumhyperplasie, Endometriumpolypen und uterine Endometriumkarzinome (110).

Für die Zukunft bleibt zu beurteilen, inwieweit Uteruskarzinome mit pathogenen *BRCA*-Varianten assoziiert sind.

4.4.6 Zervixkarzinom

An Zervixkarzinomen erkrankten in der Studie zwölf Frauen aus Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten und zehn Frauen aus Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten. Familien, in denen pathogene *BRCA1*-Varianten vorkommen, hatten ein relatives Erkrankungsrisiko von 1,67. In den Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten war das Risiko mit 2,21 im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung signifikant erhöht. In den genetischen Linien ohne pathogene *BRCA*-Varianten war das Risiko in beiden Studiengruppen höher als in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA*-Varianten. Jedoch war auch das Erkrankungsrisiko in allen genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA*-Varianten höher als in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Auch bei den Zervixkarzinomen ist es möglich, dass

einige der in den Familienstammbäumen angegebenen an Unterleibskrebs erkrankten Personen an Zervixkarzinomen erkrankten. Möglicherweise wurden folglich weniger Zervixkarzinome vermerkt als auftraten.

Auch in einigen bereits veröffentlichten Studien ist das Risiko für Zervixkarzinome bei Frauen mit pathogenen BRCA-Varianten erhöht. In zwei Studien traten bei Frauen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten mit einem Risiko von 4,2 und 4,4 signifikant mehr Zervixkarzinome auf. Das Risiko für Studienteilnehmerinnen mit pathogenen *BRCA1*-Varianten war nicht signifikant erhöht (55, 62). Dahingegen war in einer anderen Studie das Risiko bei *BRCA1*-Anlageträgerinnen erhöht (RR 3,72) (59).

Eine weitere Studie fand sowohl für Frauen mit pathogenen *BRCA1*- als auch *BRCA2*-Varianten ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinome (RR 4,59 und RR 3,69). Gleichzeitig war in der Studienpopulation das Risiko in der Gruppe ohne pathogene BRCA-Varianten, in deren Familie jedoch auch Mammakarzinome auftauchten, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung mit einem relativen Risiko von 2,97 erhöht (111). Auf Grund der dargestellten und erhobenen Ergebnisse wird deutlich, dass auch andere assoziierte Risikofaktoren das Lebenszeitrisiko für Zervixkarzinome erhöhen. Trotzdem weisen die untersuchten Studien und die beschriebenen Ergebnisse auf eine Assoziation von Zervixkarzinomen mit pathogenen BRCA-Varianten hin.

4.4.7 Magenkarzinom

Das relative Risiko, an Magenkarzinomen zu erkranken, betrug in der Studie in Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten 1,45 und in Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten 1,24. Insgesamt traten 39 Magenkarzinome auf. Innerhalb der Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA2*-Varianten war das Risiko in den genetischen Linien ohne pathogene Varianten geringer als in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten. Dahingegen war innerhalb der Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA1*-Varianten das Risiko auf den genetischen Linien mit und ohne Vererbung der pathogenen BRCA-Varianten gleich bzw. für Frauen aus den genetischen Linien ohne pathogene Varianten und unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten sogar höher als auf in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten. Trotzdem war das Risiko in den genetischen Linien, von wo die pathogenen *BRCA1*-Varianten vererbt wurden, mit 1,42 erhöht.

Auch in weiteren Studien mit Anlageträger*innen von pathogenen BRCA-Varianten und deren Verwandten ersten Grades wurde ein erhöhtes Risiko für Magenkarzinome festgestellt. Eine Studie fand ein erhöhtes Risiko für Frauen aus 29 genetisch analysierten Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten und in einer weiteren Studie war das Risiko für *BRCA1*-Anlageträger*innen und deren erstgradigen Verwandten erhöht. In beiden Studien war das Risiko in Familien mit pathogenen *BRCA2*-Varianten nicht erhöht (55, 61). Auch eine weitere Studie entdeckte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Anlageträger*innen pathogener *BRCA1*-Varianten gegenüber der Allgemeinbevölkerung (63). Eine große Studie, in die jedoch nicht nur BRCA-Anlageträger*innen, sondern auch Patient*innen mit Mamma- oder Ovarialkarzinomen eingeschlossen wurden, fand ein 2,59-fach erhöhtes Risiko für Studienteilnehmer*innen mit pathogenen *BRCA2*-Varianten (56). Im Vergleich einer Gruppe mit pathogenen BRCA-Varianten und einer ohne pathogene BRCA-Varianten scheint das Risiko für Magenkarzinome ebenfalls für Anlageträger*innen pathogener BRCA-Varianten erhöht zu sein (64). Die vorgestellten Ergebnisse und Studien lassen eine Assoziation von Magenkarzinomen mit pathogenen *BRCA1/2*-Varianten als wahrscheinlich erscheinen.

4.5 Zusammenfassung

Ziel dieser explorativen retrospektiven Kohortenstudie war es, bei allen erst-, zweit- und drittgradigen Verwandten von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA1/2*-Varianten die Häufigkeit und Entität von mit pathogenen BRCA-Varianten assoziierten Karzinomen festzustellen. Untersucht wurde, ob in Familien mit pathogenen BRCA-Varianten vermehrt Pankreas-, Prostata-, Uterus-, Zervix-, Magen-, Plattenepithelkarzinome, kolorektale Karzinome und maligne Melanome auftreten. Die in der Studienkohorte aufgetretenen Karzinome wurden mit den Krebsinzidenzraten des RKIs in der deutschen Bevölkerung verglichen. Mit Hilfe der Daten des RKIs konnten die in der Studienpopulation zu erwartenden Fälle, das relative Risiko an einem Karzinom zu erkranken und das 95%-Konfidenzintervall berechnet werden. Stellvertretend stehen die zu erwartenden Karzinomfälle in der Studienpopulation für die statistisch in der deutschen Bevölkerung aufgetretenen Fälle.

Die aufgetretenen Karzinome lassen sich in die betroffenen genetische Linie mit Vererbung der pathogenen BRCA-Varianten, die genetische Linie ohne Vererbung der

pathogenen *BRCA*-Varianten und Familien mit unklarer Vererbung der pathogenen Varianten einteilen.

In Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA1*-Varianten war das Risiko für Prostatakarzinome (RR 0,48; 95%-KI 0,6-1,7) und kolorektale Karzinome (RR 0,87; 95%-KI 0,7-1,3) im Vergleich zu den Tumorzinidenzen des RKIs erniedrigt. Das Risiko für Zervix- (RR 1,66; 95%-KI 0,8-2,9) und Magenkarzinome (RR 1,45; 95%-KI 0,94-2,14) war verglichen mit den RKI-Daten erhöht. Für Pankreas- (RR 1,09; 95%-KI 0,6-1,8) und Uteruskarzinome (RR 0,93; 95%-KI 0,5-1,7) entsprach das Risiko ungefähr dem der deutschen Gesamtbevölkerung.

Insgesamt war das relative Risiko für Pankreaskarzinome in den genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten höher als in den Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten. Jedoch zeigte sich das höchste relative Risiko in den Familien mit unbekannter Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten zu finden, so dass nicht klar ist, ob die diagnostizierten Pankreaskarzinome bei Anlageträger*innen pathogener *BRCA1*-Varianten auftraten. Das höchste relative Risiko für Zervix- und Magenkarzinome bestand in der genetischen Linie ohne Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten. Auch in genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten war das Risiko für Zervix- (RR 1,88; 95%-KI 0,75-3,87) und für Magenkarzinome (RR 1,42; 95%-KI 0,65-2,69) deutlich erhöht. Im Vergleich mit bereits veröffentlichten Arbeiten scheint eine Assoziation von pathogenen *BRCA1*-Varianten mit einem erhöhten Risiko für Zervix- und Magenkarzinomen möglich. Das Risiko für kolorektale Karzinome in Familien mit nachgewiesenen pathogenen *BRCA1*-Varianten entspricht in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA1*-Varianten in etwa dem der genetischen Linie ohne Vererbung der pathogenen Varianten.

Familienmitglieder von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA2*-Varianten hatten, im Vergleich zu den Krebsinzidenzraten des RKIs, ein erhöhtes Risiko für Pankreas- (RR 1,87; 95%-KI 1,1-3,0), Zervix- (RR 2,21; 95%-KI 1,1-4,1) und Magenkarzinome (RR 1,24; 95%-KI 0,68-2,07). Niedriger war das relative Risiko von Studienteilnehmer*innen aus Familien mit nachgewiesener pathogener *BRCA2*-Variante im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung für Prostata- (RR 0,60; 95%-KI 0,4-0,9), Uteruskarzinome (RR 0,78; 95%-KI 0,3-1,7) und kolorektale Karzinome (RR 0,85; 95%-KI 0,6-1,2).

Das Risiko für Pankreaskarzinome ist in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten erhöht und in den Familien mit unbekannter Vererbung

sogar signifikant erhöht, wohingegen das Risiko in den genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen Varianten vermindert ist. Auch für kolorektale Karzinome ist das Risiko in den genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten am geringsten. Für Uterus- und Magenkarzinome ist das Risiko in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten am höchsten. Das höchste Risiko für Zervixkarzinome trat in den genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten auf (RR 4,32; 95%-KI 0,87–12,63), jedoch ist das Risiko in den genetischen Linien mit Vererbung der pathogenen Varianten ebenfalls erhöht (RR 2,09; 95%-KI 0,56–5,36). Vergleicht man die Ergebnisse mit veröffentlichten Studien scheint eine Assoziation mit pathogenen *BRCA2*-Varianten und Pankreas-, Zervix- und Magenkarzinomen insgesamt wahrscheinlich.

Wie in Familien mit pathogenen *BRCA1*-Varianten ist das Risiko an Prostatakarzinomen zu erkranken auch in Familien mit bekannten pathogenen *BRCA2*-Varianten signifikant vermindert, wobei das höchste Risiko in den genetischen Linien ohne Vererbung der pathogenen *BRCA2*-Varianten bestand. Das für Prostatakarzinome verminderte Risiko in dieser Studie widerspricht den Ergebnissen vieler anderer Studien. In Zukunft werden weitere Studien hinsichtlich einer Assoziation von pathogenen BRCA-Varianten mit Prostatakarzinomen benötigt. Insbesondere ist ein weiterer Schwerpunkt unter anderem bei Prostatakarzinomen auf die Karzinomeigenschaften zu legen und ob alle Prostatakarzinome mit pathogenen BRCA-Varianten assoziiert sind.

Insbesondere die Daten zu Plattenepithelkarzinomen und malignen Melanome waren aufgrund der sehr geringen Fallzahlen und der Probleme bei der Datenerhebung nicht gänzlich aussagekräftig. Bei aufgetretenen Hautkrebsfällen sollte in Zukunft vermehrt beachtet werden, ob es sich beispielsweise um maligne Melanome oder Plattenepithelkarzinome der Haut handelt.

Aufgrund des erhöhten Risikos für Zervix- und Magenkarzinome in Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA1*-Varianten und Pankreas-, Zervix- und Magenkarzinome in Familien von Ratsuchenden mit pathogenen *BRCA2*-Varianten sollte man Ratsuchende hinsichtlich des Risikos assoziierter Tumorerkrankungen beraten und bei starker familiärer Häufung entsprechende Vorsorgeuntersuchung diskutieren.

Um die Frage nach assoziierten Karzinomen abschließend beantworten zu können, sind größere prospektive Studien mit auf pathogene Varianten genetisch analysierten Studienteilnehmer*innen notwendig.

5. Literaturverzeichnis

1. Greaves M. Evolutionary determinants of cancer. *Cancer Discov.* 2015;5(8):806-20.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znoar A, Soerjomataram I, F B. Global Cancer Observatory: Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 27.02.2021.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
4. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science.* 2015;349(6255):1483-9.
5. Fox EJ, Salk JJ, Loeb LA. Cancer genome sequencing--an interim analysis. *Cancer Res.* 2009;69(12):4948-50.
6. Schmitt MW, Prindle MJ, Loeb LA. Implications of genetic heterogeneity in cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1267:110-6.
7. Arnemann J. Keimbahnmutation. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1330-.
8. Venkitaraman AR. Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 2002;108(2):171-82.
9. Arnemann J. Somatische Mutation. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 2180-1.
10. WHO and International Agency for Research on Cancer (IRAC). Cancer today, fact sheet Breast Cancer. 2019. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>, abgerufen am 23.10.2020.
11. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalicin, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Dr. Mechthild Waldeyer-Sauerland, Dr. Annika Waldmann, Monika Christ, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Stefanie Klein, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Tremel, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers, Dr. Benjamin Barnes, Nina Buttman-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Gurung-Schönfeld, Dr. Jörg Haberland, Krayw

DK. Krebs in Deutschland 2015/2016, 3.17 Brustkrebs. Berlin, korrigierte Ausgabe vom 17.08.2020;12. Ausgabe

12. Advani P, Moreno-Aspita A. Current strategies for the prevention of breast cancer. Breast Cancer (Dove Med Press) 2014.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF):. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinom; Version 4.3 2020, AWMF Registernummer 032-045OL. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am:12.08.2020).
14. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(7):1291-9.
15. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994;266(5182):66-71.
16. Boulton SJ. Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins. Biochem Soc Trans. 2006;34(Pt 5):633-45.
17. Bertwistle D, Swift S, Marston NJ, Jackson LE, Crossland S, Crompton MR, Marshall CJ, Ashworth A. Nuclear location and cell cycle regulation of the BRCA2 protein. Cancer Res. 1997;57(24):5485-8.
18. BRCA Exchange <https://brcaexchange.org/>, abgerufen am 20.10.2020.
19. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, Hogervorst FB, Hoogerbrugge N, Spurdle AB, Tavtigian SV. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum Mutat. 2008;29(11):1282-91.
20. Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. Breast Cancer (Auckl). 2014;8:145-55.
21. 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, 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.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, [abgerufen am: 15.10.2020].
23. Zentren im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK). Standard Operating Procedures im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. 21.05.2019.
24. Checkliste zur Erfassung einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs URL: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/informative-links/> (abgerufen am 20.02.2022)
25. Indikationen für einen Gentest des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, URL: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/indikationen-gentest/> (abgerufen am 20.02.2022)
26. 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. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2016;53(7):465-71.
27. Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Molekulare Diagnostik - Bewertungsrichtlinien und Recall-System, URL: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/bewertungsrichtlinien-und-recall-system/> (15.01.2021) [
28. Hauke J, Horvath J, Groß E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, Schmidt G, Arnold N, Faust U, Sutter C, Hentschel J, Wang-Gohrke S, Smogavec M, Weber BHF, Weber-Lassalle N, Weber-Lassalle K, Borde J, Ernst C, Altmüller J, Volk AE, Thiele H,

- Hübbel V, Nürnberg P, Keupp K, Versmold B, Pohl E, Kubisch C, Grill S, Paul V, Herold N, Lichey N, Rhiem K, Ditsch N, Ruckert C, Wappenschmidt B, Auber B, Rump A, Niederacher D, Haaf T, Ramser J, Dworniczak B, Engel C, Meindl A, Schmutzler RK, Hahnen E. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med.* 2018;7(4):1349-58.
29. Deutsches Konsortium Familiärer Brust und Eierstockkrebs, Die TruRisk® Genpanel-Analyse bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs, URL: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/truriskr-genpanel-analyse/> (20.01.2022) [
30. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(6):236-8.
31. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Detektion von großen genomischen Rearrangements in Multi-Genpanel-Daten mittels bioinformatischer Methoden, Wissenschaftliche Projekte und Studien, , URL: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/forschung-publikationen/wissenschaftliche-projekte-und-studien/> (18.01.2022) [
32. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Leistungsspektrum Molekulargenetische Basisdiagnostik, , URL: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/leistungsspektrum/> (18.01.2022) [
33. Cipollini G, Tommasi S, Paradiso A, Aretini P, Bonatti F, Brunetti I, Bruno M, Lombardi G, Schittulli F, Sensi E, Tancredi M, Bevilacqua G, Caligo MA. Genetic alterations in hereditary breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2004;15 Suppl 1:i7-i13.
34. Arnemann J. Keimbahnmutationen. In: Gressner AM, Arndt T (eds) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* Springer Reference Medizin Springer, Berlin, Heidelberg. 17. April 2019.
35. Lewis RG, Simpson B. Genetics, Autosomal Dominant. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Updated 2020 May 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557512/> (abgerufen am 01.03.2022)
36. Semmler L, Reiter-Brennan C, Klein A. BRCA1 and Breast Cancer: a Review of the Underlying Mechanisms Resulting in the Tissue-Specific Tumorigenesis in Mutation Carriers. *J Breast Cancer.* 2019;22(1):1-14.

37. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820-3.
38. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet*. 2016;24 Suppl 1(Suppl 1):S3-9.
39. Chial H, Ph. D. (Write Science Right) Tumor Suppressor (TS) Genes and the Two-Hit Hypothesis Nature Education. 2008.
40. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(1):68-78.
41. Henderson BR. The BRCA1 Breast Cancer Suppressor: Regulation of Transport, Dynamics, and Function at Multiple Subcellular Locations. *Scientifica*. 2012;2012:796808.
42. Arnemann J. Tumorsuppressorgen. In: Gressner AM, Arndt T, editors. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 2383.
43. Venkitaraman AR. How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility? *DNA Repair*. 2019;81:102668.
44. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):665-76.
45. 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.
46. Bhatia V, Herrera-Moyano E, Aguilera A, Gómez-González B. The Role of Replication-Associated Repair Factors on R-Loops. *Genes*. 2017;8(7):171.
47. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, Dobrovic A, Birrer MJ, Webb PM, Stewart C, Friedlander M, Fox S, Bowtell D, Mitchell G. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-63.
48. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, Owen J, Abraham J, Barrett S, Barrett-Lee P, Brown R, Chan S, Dowsett M, Flanagan JM, Fox L, Grigoriadis A, Gutin A, Harper-Wynne C, Hatton MQ, Hoadley KA, Parikh J, Parker P, Perou CM, Roylance R, Shah V, Shaw A, Smith IE, Timms KM, Wardley AM, Wilson G, Gillett C, Lanchbury JS, Ashworth A, Rahman N, Harries M, Ellis P, Pinder SE, Bliss

JM. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628-37.

49. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, Santarosa M, Dillon KJ, Hickson I, Knights C, Martin NM, Jackson SP, Smith GC, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434(7035):917-21.

50. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature.* 2005;434(7035):913-7.

51. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(6):523-33.

52. Tutt A, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, Azambuja Ed, Fielding A, Gelpi JB, Gelmon KA, Baker N, Arahmani A, Senkus-Konefka E, Fadden EM, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE. OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(18_suppl):LBA1-LBA.

53. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):317-27.

54. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-102.

55. Johannsson O, Loman N, Möller T, Kristoffersson U, Borg A, Olsson H. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Eur J Cancer.* 1999;35(8):1248-57.

56. Consortium BCL. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1310-6.

57. Streff H, Profato J, Ye Y, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK, Litton JK. Cancer Incidence in First- and Second-Degree Relatives of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Oncologist*. 2016;21(7):869-74.
58. Van Asperen CJ. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. 2005;42(9):711-9.
59. Thompson D, Easton DF, Consortium BCL. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(18):1358-65.
60. Noh JM, Choi DH, Baek H, Nam SJ, Lee JE, Kim JW, Ki CS, Park W, Huh SJ. Associations between BRCA Mutations in High-Risk Breast Cancer Patients and Familial Cancers Other than Breast or Ovary. *J Breast Cancer*. 2012;15(3):283-7.
61. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, Lalloo F, Evans DGR. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Familial Cancer*. 2012;11(2):235-42.
62. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK, Litton JK. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121(2):269-75.
63. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(18):1365-72.
64. Kim H, Choi DH, Park W, Im YH, Ahn JS, Park YH, Nam SJ, Kim SW, Lee JE, Yu JH, Lee SK, Jung BY. The association between non-breast and ovary cancers and BRCA mutation in first- and second-degree relatives of high-risk breast cancer patients: a large-scale study of Koreans. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019;17:1.
65. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
66. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalicin, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Dr. Mechthild Waldeyer-Sauerland, Dr. Annika Waldmann, Monika Christ, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Stefanie Klein, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Treml, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers, Dr. Benjamin Barnes, Nina Buttman-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Gurung-Schönfeld, Dr. Jörg Haberland, Krayw

DK. Krebs in Deutschland 2015/2016; 3.10 Bauchspeicheldrüse. Berlin, korrigierte Ausgabe vom 17.08.2020.

67. Arnold DPDD, Becker TPDC-V, Büchler MP, (CAO-V) D, Budach VPDA, Ceyhan GPDD, Esposito, (DGP) IPD, Fietkau RPDA, Follmann MDM, MSc, (OL). S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. AWMF-Registernummer 032/010OL [Internet]. Oktober 2013.

68. Laitman Y, Keinan Boker L, Liphshitz I, Weissglas-Volkov D, Litz-Philipsborn S, Schayek H, Friedman E. Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(3):631-5.

69. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Ghadirian P, Foulkes WD, Armel S, Eisen A, Neuhausen SL, Senter L, Singer CF, Ainsworth P, Kim-Sing C, Tung N, Friedman E, Llacuachqui M, Ping S, Narod SA, Group HBCS. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2012;107(12):2005-9.

70. Pilarski R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2019(39):79-86.

71. Roch AM, Schneider J, Carr RA, Lancaster WP, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Schmidt CM, Ceppa EP. Are BRCA1 and BRCA2 gene mutation patients underscreened for pancreatic adenocarcinoma? *J Surg Oncol.* 2019;119(6):777-83.

72. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalicin, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Dr. Mechthild Waldeyer-Sauerland, Dr. Annika Waldmann, Monika Christ, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Stefanie Klein, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Treml, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers, Dr. Benjamin Barnes, Nina Buttman-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Gurung-Schönfeld, Dr. Jörg Haberland, Krayw DK. Krebs in Deutschland 2015/2016; 3.22 Prostata. Berlin, korrigierte Ausgabe vom 17.08.2020;12. Ausgabe

73. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB. Prostate Cancer (PCa) Guidelines Panel of the European Association of Urology 2020, update of the 2019 PCa Guidelines.

74. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Eason J, Gregory H, Henderson A, Izatt L, Kennedy MJ, Miller C, Morrison PJ, Murray A, Ong K-R, Porteous M, Pottinger C, Rogers MT, Side L, Snape K, Walker L, Tischkowitz M, Eeles R, Easton DF, Antoniou AC. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *European Urology*. 2020;77(1):24-35.
75. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, Guy M, Edwards S, O'Brien L, Sawyer E, Hall A, Wilkinson R, Dadaev T, Goh C, Easton D, Goldgar D, Eeles R. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. 2011;105(8):1230-4.
76. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, Taylor N, Chamberlain A, Pope J, Raghallaigh HN, Evans DG, Rothwell J, Maehle L, Grindedal EM, James P, Mascarenhas L, McKinley J, Side L, Thomas T, van Asperen C, Vasen H, Kiemeny LA, Ringelberg J, Jensen TD, Oster PJS, Helfand BT, Genova E, Oldenburg RA, Cybulski C, Wokolorczyk D, Ong KR, Huber C, Lam J, Taylor L, Salinas M, Feliubadaló L, Oosterwijk JC, van Zelst-Stams W, Cook J, Rosario DJ, Domchek S, Powers J, Buys S, O'Toole K, Ausems MGEM, Schmutzler RK, Rhiem K, Izatt L, Tripathi V, Teixeira MR, Cardoso M, Foulkes WD, Aprikian A, van Randerad H, Davidson R, Longmuir M, Ruijs MWG, Helder van den Enden ATJM, Adank M, Williams R, Andrews L, Murphy DG, Halliday D, Walker L, Liljegren A, Carlsson S, Azzabi A, Jobson I, Morton C, Shackleton K, Snape K, Hanson H, Harris M, Tischkowitz M, Taylor A, Kirk J, Susman R, Chen-Shtoyerman R, Spigelman A, Pachter N, Ahmed M, Ramon Y Cajal T, Zgajnar J, Brewer C, Gadea N, Brady AF, van Os T, Gallagher D, Johannsson O, Donaldson A, Barwell J, Nicolai N, Friedman E, Obeid E, Greenhalgh L, Murthy V, Copakova L, Saya S, McGrath J, Cooke P, Rønlund K, Richardson K, Henderson A, Teo SH, Arun B, Kast K, Dias A, Aaronson NK, Ardern-Jones A, Bangma CH, Castro E, Dearnaley D, Eccles DM, Tricker K, Eyfjord J, Falconer A, Foster C, Gronberg H, Hamdy FC, Stefansdottir V, Khoo V, Lindeman GJ, Lubinski J, Axcrona K, Mikropoulos C, Mitra A, Moynihan C, Rennert G, Suri M, Wilson P, Dudderidge T, Offman J, Kote-Jarai Z, Vickers A, Lilja H, Eeles RA, Collaborators IS. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*. 2019;76(6):831-42.

77. Lee MV, Katabathina VS, Bowerson ML, Mityul MI, Shetty AS, Elsayes KM, Balachandran A, Bhosale PR, McCullough AE, Menias CO. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics*. 2017;37(4):1005-23.
78. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalicin, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Dr. Mechthild Waldeyer-Sauerland, Dr. Annika Waldmann, Monika Christ, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Stefanie Klein, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Tremel, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers, Dr. Benjamin Barnes, Nina Buttmann-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Gurung-Schönfeld, Dr. Jörg Haberland, Krayw DK. Krebs in Deutschland 2015/2016; 3.6 Darm. Berlin, korrigierte Ausgabe vom 17.08.2020;12. Ausgabe.
79. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Kurzversion 21 - Januar 2019. AWMF-Registernummer: 021/007OL.
<http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> (abgerufen am 28.05.2020)
80. Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR, Jeter J, Abraham I. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(11):1178-89.
81. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalicin, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Dr. Mechthild Waldeyer-Sauerland, Dr. Annika Waldmann, Monika Christ, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Stefanie Klein, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Tremel, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers, Dr. Benjamin Barnes, Nina Buttmann-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Gurung-Schönfeld, Dr. Jörg Haberland, Krayw DK. Krebs in Deutschland 2015/2016; 3.13 Malignes Melanom der Haut Berlin, korrigierte Ausgabe vom 17.08.2020;12. Ausgabe.

82. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. Kurzversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 032/022OL.
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/> (abgerufen am: 28.05.2020)
83. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. Kurzversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 032/022OL.
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/> (abgerufen am: 28.05.2020)
84. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalicin, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Dr. Mechthild Waldeyer-Sauerland, Dr. Annika Waldmann, Monika Christ, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Stefanie Klein, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Treml, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers, Dr. Benjamin Barnes, Nina Buttmann-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Gurung-Schönfeld, Dr. Jörg Haberland, Krayw DK. Krebs in Deutschland 2015/2016; 3.20 Gebärmutterkörper. Berlin, korrigierte Ausgabe vom 17.08.2020;12. Ausgabe.
85. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Kurzversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL.
<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (abgerufen am 28.05.2020)
86. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalicin, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Dr. Mechthild Waldeyer-Sauerland, Dr. Annika Waldmann, Monika Christ, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Stefanie Klein, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Treml, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers, Dr. Benjamin Barnes, Nina Buttmann-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Gurung-Schönfeld, Dr. Jörg Haberland, Krayw

DK. Krebs in Deutschland 2015/2016; 3.19 Gebärmutterhals. Berlin, korrigierte Ausgabe vom 17.08.2020;12. Ausgabe.

87. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms; Langversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 015/027OL. Available from:

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/> (abgerufen am: 29.05. 2020).

88. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Magenkarzinom, Kurzversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL, [http://www.leitlinienprogramm-](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/)

[onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/) (abgerufen am: 29.05.2020)

89. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalicin, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Dr. Mechthild Waldeyer-Sauerland, Dr. Annika Waldmann, Monika Christ, Dr. Juliane Folkerts, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Stefanie Klein, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz, Dr. Katrin Manegold, Dr. Andrea Penzkofer, Dr. Kornelia Treml, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers, Dr. Benjamin Barnes, Nina Buttmann-Schweiger, Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Ina Gurung-Schönfeld, Dr. Jörg Haberland, Krayw DK. Krebs in Deutschland 2015/2016, 3.4 Magen. Berlin, korrigierte Ausgabe vom 17.08.2020;12. Ausgabe.

90. GeneReviews® [Internet]. 1993-2020. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5191/#IX-F> (abgerufen am 14.08.2020)

91. Antonucci I, Provenzano M, Sorino L, Rodrigues M, Palka G, Stuppia L. A new case of "de novo" BRCA1 mutation in a patient with early-onset breast cancer. Clin Case Rep. 2017;5(3):238-40.

92. Lewis RG SB. Genetics, Autosomal Dominant. [Updated 2021 May 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557512/>

93. Tennekes M. Krebsdiagnosen im Lebensverlauf 04.09.2018;

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2018/2018_4_Thema_des_Monats_lebensverlauf.html (abgerufen am 10.10.2020)

94. Loman N, Bladström A, Johannsson O, Borg Å, Olsson H. Cancer incidence in relatives of a population-based set of cases of early-onset breast cancer with a known BRCA1 and BRCA2 mutation status. *Breast Cancer Research*. 2003;5(6):R175.
95. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, Allen PJ, Jarnagin W, Brennan MF, Offit K, Robson ME. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):433-8.
96. Cavanagh H, Rogers KM. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2015;13(1):16.
97. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park J-O, Hochhauser D, Arnold D, Oh D-Y, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):317-27.
98. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, Jeter J, Martin JR, Babiker HM, McBride A, Abraham I. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate*. 2019;79(8):880-95.
99. Mohler JL, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer. Version 1.2020 - March 16, 2020. 2020:[1-167 pp.].
100. Kadouri L, Hubert A, Rotenberg Y, Hamburger T, Sagi M, Nechushtan C, Abeliovich D, Peretz T. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet*. 2007;44(7):467-71.
101. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *The Lancet*. 1994;343(8899):692-5.
102. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Ghadirian P, Foulkes WD, Armel S, Eisen A, Neuhausen SL, Senter L, Singer CF, Ainsworth P, Kim-Sing C, Tung N, Llacuachaqui M, Chornokur G, Ping S, Narod SA. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *Br J Cancer*. 2014;110(2):530-4.
103. Cullinane CM, Creavin B, O'Connell EP, Kelly L, O'Sullivan MJ, Corrigan MA, Redmond HP. Risk of colorectal cancer associated with BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg*. 2020;107(8):951-9.

104. Shih HA, Nathanson KL, Seal S, Collins N, Stratton MR, Rebbeck TR, Weber BL. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families with multiple primary cancers. *Clin Cancer Res.* 2000;6(11):4259-64.
105. Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchhoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1498-506.
106. Easton DF, Steele L, Fields P, Ormiston W, Averill D, Daly PA, McManus R, Neuhausen SL, Ford D, Wooster R, Cannon-Albright LA, Stratton MR, Goldgar DE. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet.* 1997;61(1):120-8.
107. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe AWMF):. S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 2.01 (Konsultationsfassung), 2020, AWMF Registernummer: 032/052OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/> (abgerufen am: 20.11.2020).
108. Lee YC, Milne RL, Lheureux S, Friedlander M, McLachlan SA, Martin KL, Bernardini MQ, Smith C, Picken S, Nesci S, Hopper JL, Phillips KA. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *European Journal of Cancer.* 2017;84:114-20.
109. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, Gronwald J, Lynch HT, Moller P, Ghadirian P, Rosen B, Tung N, Kim-Sing C, Foulkes WD, Neuhausen SL, Senter L, Singer CF, Karlan B, Ping S, Narod SA. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):127-31.
110. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):256-66.
111. Rhiem K, Fischer C, Bosse K, Wappenschmidt B, Schmutzler RK. Increased risk of cervical cancer in high-risk families with and without mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(18_suppl):5588.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ramona Peters, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Assoziierte Tumore bei Familien mit *BRCA1/BRCA2*-Mutation im FBREK-Zentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Associated tumors in families with *BRCA1/BRCA2*-mutations in the FBREK center at the Charité hospital Berlin 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, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

28.07.2022

Datum

Unterschrift

Publikationen

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Vorab wurden einige Ergebnisse dieser Monographie als Posterbeitrag auf dem 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) im Oktober 2020 vorgestellt. Alle in dem Poster veröffentlichten Daten habe ich selbst im FBREK-Zentrum der Charité erhoben. Veröffentlicht haben wir, wie viele Karzinome in 286 Familien im FBREK-Zentrum aufgetreten sind, wobei ich die Daten von 4142 Personen ausgewertet habe und mit den Referenzdaten des RKIs verglichen habe. Die statistische Auswertung der Daten habe ich mit Unterstützung von Robert Röhle durchgeführt. Mit Hilfe der Referenzdaten des RKIs konnte ich für die Studienkohorte die aufgetretenen Karzinome, die erwarteten Karzinome, das relative Risiko und das Konfidenzintervall berechnen und in dem Poster als Ergebnisse veröffentlichen. In dem Poster wurden vier von mir erstellte Abbildungen veröffentlicht, zwei davon als Säulendiagramme mit den aufgetretenen Karzinomen und zwei Säulendiagramme mit dem Vergleich der aufgetretenen und erwarteten Karzinome. Alle Abbildungen resultieren auf den von mir erhobenen Daten.

Frau Prof. Dr. Dorothee Speiser hat mir mit Hilfe ihrer Anmerkungen und Korrekturen bei dem Poster geholfen.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Komplette Publikationsliste

Posterpublikation DGGG 2020

Autoren: Ramona Peters, Maria Margarete Karsten, Robert Röhle, Dorothee Speiser

Titel: Assoziierte Tumore bei Familien mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation im FBREK (familiärer Brust- und Eierstockkrebs) Zentrum der Charité

Publikationsort: 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. DGGG 2020

Erscheinungsjahr: Oktober 2020

Lebenslauf

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

Danksagung

Besonderer Dank geht an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Dorothee Speiser, stellvertretende Klinikdirektorin und Leiterin des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité Campus Mitte, dass ich diese Promotion bei ihr und der Arbeitsgruppe Karsten-Speiser absolvieren durfte. Insbesondere möchte ich mich für die gute Betreuung, die kritischen Anmerkungen und die hilfreiche Unterstützung bedanken.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Maria Margarete Karsten, leitende Oberärztin der Senologie an der Charité Campus Mitte und allen weiteren Mitgliedern der AG Karsten-Speiser der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum am Charité Campus Mitte. Die regelmäßigen Jour Fixe und Journal Club Termine der AG waren eine große Hilfe während der Promotion.

Zudem danke ich Nannette Kalmbach, der Zentrumskoordinatorin des FBREK Zentrums am Charité Campus Mitte für die Einarbeitung und die Hilfe während der Datenerhebung.

Bei Herrn M. Sc. Robert Röhle vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie möchte ich mich für die hervorragende statistische Beratung bedanken.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern für die Ermöglichung des Studiums, die Unterstützung und Motivation während der Doktorarbeit bedanken. Darüber hinaus danke ich allen Verwandten, Freund*innen und Studienkolleg*innen, die mir während der Doktorarbeit einen großen Rückhalt gegeben haben.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Peters, Ramona
Emailadresse: ramona.peters@charite.de
Matrikelnummer: 222593
Promotionsbetreuerin: Prof. Dr. Dorothee Spelser
Promotionsinstitution / Klinik: Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité

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 Ramona Peters 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: 25.09.2019
- Termin 2: 08.06.2020
- Termin 3: 12.10.2020

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

- Um die Daten des RKI als Referenzgruppe zu verwenden, sollten die Inzidenzen in erwartete Fälle entsprechend der untersuchten Kohorte umgerechnet werden.
- Die Berechnung des relativen Risikos inklusive 95%-Konfidenzintervallen ist als Effektmaß sinnvoll.
- Aufgrund des explorativen Charakters der Untersuchung sollten die Daten entsprechend vorsichtig interpretiert werden.

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: 16.03.2022

Name des Beraters: Robert Röhle

Unterschrift Berater, Institutsstempel

