

DIPLOMARBEIT

**CHEK2-assoziiertes Tumorsyndrom:
Molekulargenetischer Hintergrund und klinische
Charakterisierung**

eingereicht von

Selina Steibl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Diagnostik und Forschungsinstitut für Humangenetik

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Jochen Geigl

Dr. med. univ. Elisabeth Schreiner

Graz, am 22. Juni 2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.06.2023

Selina Steibl eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Verfassung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Jochen Bernd Geigl**, Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik, der mich mit seinem umfassenden fachlichen Wissen initial für die Humangenetik begeistert hat und mir die Erstellung dieser Diplomarbeit ermöglichte. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Das gilt auch für meine Zweitbetreuerin, Frau **Dr.ⁱⁿ med. univ. Elisabeth Schreiner**, Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik, die mir während des gesamten Prozesses eine entscheidende Stütze war. Ich konnte jederzeit auf verlässliche Hilfestellungen und Ratschläge zu fachlichen und organisatorischen Fragen zählen. Vielen Dank dafür.

Ich bedanke mich bei Frau **Univ.-Prof.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Ellen Heitzer** und Frau **Jasmin Blatterer, MSc** vom Diagnostik & Forschungszentrum für Molekulare Biomedizin, die eine sehr große Unterstützung bei der Auswahl und Verarbeitung der humangenetischen Daten waren.

Herrn **Univ.-Prof. Dr. Michael Speicher**, Leiter des Instituts für Humangenetik Graz, danke ich für die Möglichkeit, die humangenetischen Daten bearbeiten zu dürfen.

Großer Dank gilt meinen Eltern, deren Hilfe und Unterstützung mir ein unbeschwertes Studium ermöglicht hat. Insbesondere möchte ich mich auch bei meinem Ehemann bedanken, der mich während des gesamten Studiums bestärkt hat und mir stets unterstützend zur Seite steht.

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Zusammenfassung.....	IX
Abstract.....	XI
1 Einleitung	1
1.1 Brustkrebs.....	1
1.1.1 Indikationen für eine genetische Untersuchung und genetische Beratung.....	1
1.2 Tumorsuppressorgene	5
1.2.1 Two-Hit-Hypothese.....	5
1.3 Molekulargenetische Verfahren zur Identifikation von hereditärem Brustkrebs.....	7
1.4 Polygenic Risk Scores und SNPs	9
1.5 Core Genes für Brustkrebs.....	11
1.5.1 <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i>	12
1.5.2 <i>TP53</i> und Li-Fraumeni-Syndrom.....	14
1.5.3 <i>PALB2</i>	15
1.5.4 <i>ATM</i>	15
1.5.5 <i>CDH1</i>	15
1.5.6 <i>RAD51C</i> und <i>RAD51D</i>	16
1.5.7 <i>BARD1</i>	16
1.6 <i>CHEK2</i>	17
1.6.1 Struktur von <i>CHK2</i>	17
1.6.2 Funktion.....	18
1.6.3 <i>CHEK2</i> -Varianten und Vorkommen.....	19

1.6.4	CHEK2-assoziierte Karzinome	20
1.7	Männlicher Brustkrebs und CHEK2-Mutationen	24
1.8	Einflussfaktoren auf das Brustkrebsrisiko bei moderat penetranten pathogenen Varianten	26
1.9	Aktuelle Vorsorge	27
1.9.1	Österreichische Brustkrebs-Vorsorge in der Allgemeinbevölkerung	27
1.9.2	Vorsorge bei Patient*innen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation	28
1.9.3	Vorsorge bei CHEK2-Mutation	29
2	Patient*innen und Methoden	31
2.1	Hintergrund und Fragestellungen	31
2.2	Datenerhebung	32
2.3	Datenverarbeitung	32
2.4	Statistische Auswertung und Textverarbeitung	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Gesamtkollektiv	36
3.2	CHEK2 c.1100delC	37
3.2.1	Kollektiv	37
3.2.2	Tumorentitäten	37
3.2.3	Altersverteilung	38
3.2.4	Histopathologische und molekularpathologische Merkmale	38
3.2.5	Familienanamnese	40
3.3	CHEK2 c.470T>C	41
3.3.1	Kollektiv	41
3.3.2	Tumorentitäten	42
3.3.3	Altersverteilung	43
3.3.4	Histopathologische und molekularpathologische Merkmale	45
3.3.5	Familienanamnese	46

3.3.6	<i>CHEK2</i> c.470T>C und Ovarialkarzinome	48
3.3.7	<i>CHEK2</i> c.470T>C und männlicher Brustkrebs.....	48
3.4	Andere <i>CHEK2</i> -Varianten	49
4	Diskussion.....	51
4.1	<i>CHEK2</i> c.1100delC Mutation und Tumorentitäten sowie deren Altersverteilung	51
4.2	<i>CHEK2</i> c.470T>C Mutation und Tumorentitäten sowie deren Altersverteilung	52
4.3	<i>CHEK2</i> -Mutationen und männlicher Brustkrebs	54
4.4	Aktuelle Vorsorge sowie Empfehlungen anhand von Fallbeispielen	54
4.5	Limitationen und Prospektiven	57
	Literaturverzeichnis	I

Glossar und Abkürzungen

NST	Nicht Spezifischer Typ
DCIS	Ductales Carcinoma in Situ
ADH	Atypische Duktale Hyperplasie
TSG	Tumorsuppressorgene
NGS	Next-Generation Sequencing
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
ER	Östrogenrezeptor
PR	Progesteronrezeptor
PV	Pathogene Variante
UV	Unclassified Variant
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
PRS	Polygenic Risk Score
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
VUS	Variants of Uncertain Significance
MBC	Male Breast Cancer
RRSO	Risikoreduzierende Salpingo- Oophorektomie

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1.1 AUTOSOMAL DOMINANTE VERERBUNG BEI EINEM HETEROZYGOT KRANKEN UND EINEM HOMOZYGOT GESUNDEN ELTERNTEIL (2).	3
ABBILDUNG 1.2 "TWO-HIT-HYPOTHESE" NACH KNUDSON (2).	5
ABBILDUNG 1.3 DER ABLAUF VOM MULTIGEN-PANEL BIS ZUM FAMILIÄREN RISIKO-ASSESSMENT (19).	8
ABBILDUNG 1.4 VORHERSAGE DES KUMULATIVEN RISIKO FÜR BRUSTKREBS BEI TRÄGERINNEN VON CHEK2-MUTATIONEN, BERECHNET DURCH PERZENTILEN DER POLYGENEN RISIKOSCORES (1).	10
ABBILDUNG 1.5 ABSOLUTES BRUSTKREBS-LEBENSZEITRISIKO DER GENE ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 UND PALB2 (25).	12
ABBILDUNG 1.6 KUMULATIVES RISIKO FÜR DAS ERSTE BRUSTKREBSEREIGNIS BEI BRCA1- UND BRCA2-MUTATIONSTRÄGER*INNEN (27).	13
ABBILDUNG 1.7 GESCHÄTZTES ABSOLUTES BRUSTKREBSRISIKO IN VERBINDUNG MIT PROTEINKÜRZUNGSVARIANTEN IN ACHT GENEN (24).	13
ABBILDUNG 1.8 DIE STRUKTUR EINES CHEK2-DIMERS (44).	17
ABBILDUNG 1.9 DURCH DNA-SCHÄDEN FÜHRT DIE AKTIVIERUNG VON ATM ZUR PHOSPHORYLIERUNG VON CHEK2. CHEK2 PHOSPHORYLIERT ALS EFFEKTOR-KINASE ZAHLREICHE SUBSTRATE, DIE IM PROZESS DER TUMORENTSTEHUNG BETEILIGT SIND (44).	19
ABBILDUNG 2.1 EXCEL-DATENBASIS „STAMMDATEN“.	33
ABBILDUNG 2.2 EXCEL-DATENBASIS „MOLEKULARGENETISCHE DATEN“.	33
ABBILDUNG 2.3 EXCEL-DATENBASIS „INFORMATION ÜBER DIE ERKRANKUNG“.	33
ABBILDUNG 2.4 EXCEL-DATENBASIS „HISTO- UND MOLEKULARPATHOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN“.	34
ABBILDUNG 2.5 EXCEL-DATENBASIS „FAMILIENANAMNESE“.	34
ABBILDUNG 2.6 EXCEL-DATENBASIS ZUR NÄHEREN BESCHREIBUNG DER FAMILIENANAMNESE.	35
ABBILDUNG 3.1 GESAMTKOLLEKTIV.	36
ABBILDUNG 3.2 MEDIANES ERSTERKRANKUNGSALTER BEI CHEK2 C.1100DEL C POSITIVEN MAMMAKARZINOMEN.	38
ABBILDUNG 3.3 ERSTERKRANKUNGSALTER DER BRUSTKREBSFÄLLE IM KOLLEKTIV CHEK2 C.470T>C.	44

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN FÜR EINE GENETISCHE TESTUNG BEI FAMILIÄREM BRUSTKREBS (6).....	2
TABELLE 3.1 PATIENT*INNENKOLLEKTIV CHEK2 C.1100DEL.	37
TABELLE 3.2 VERWENDETE GENPANELS IM KOLLEKTIV CHEK2 C.1100DEL.	37
TABELLE 3.3 TUMORENTITÄTEN IM KOLLEKTIV CHEK2 C.1100DEL.	38
TABELLE 3.4 HISTOLOGISCHE SUBTYPEN IM KOLLEKTIV CHEK2 C.1100DEL.	39
TABELLE 3.5 HORMONREZEPTORSTATUS UND HER2/NEU-STATUS DER CHEK2 C.1100DEL POSITIVEN MAMMAKARZINOME.....	39
TABELLE 3.6 GESCHLECHTERSPEZIFISCHE VERTEILUNG DES HORMONREZEPTORSTATUS UND HER2/NEU- STATUS DER CHEK2 VARIANTE C.1100DEL.	39
TABELLE 3.7 TUMORENTITÄTEN IM KOLLEKTIV CHEK2 C.1100DEL GETRENNT NACH VERWANDTSCHAFTSGRAD.	40
TABELLE 3.8 PATIENT*INNENKOLLEKTIV CHEK2 C.470T>C.	41
TABELLE 3.9 VERWENDETE GENPANELS IM KOLLEKTIV CHEK2 C.470T>C.....	42
TABELLE 3.10 TUMORENTITÄTEN IM KOLLEKTIV CHEK2 C.470T>C.....	43
TABELLE 3.11 GESCHLECHTERSPEZIFISCHES MEDIANES UND JÜNGSTES ERSTERKRANKUNGSALTER IN JAHREN DER AM HÄUFIGSTEN VORKOMMENDEN TUMORENTITÄTEN.	43
TABELLE 3.12 ALTERSVERTEILUNG DER CHEK2 C.470T>C ASSOZIIERTEN MAMMAKARZINOME.....	44
TABELLE 3.13 HISTOPATHOLOGISCHE MERKMALE DES CHEK2 C.470T>C ASSOZIIERTEN MAMMAKARZINOMS.....	45
TABELLE 3.14 MOLEKULARPATHOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DER CHEK2 C.470T>C ASSOZIIERTEN MAMMAKARZINOME.....	45
TABELLE 3.15 GESCHLECHTERSPEZIFISCHE VERTEILUNG DER MOLEKULARPATHOLOGISCHEN CHARAKTERISTIKA IM KOLLEKTIV DER CHEK2 C.470T>C ASSOZIIERTEN MAMMAKARZINOME.....	46
TABELLE 3.16 FAMILIENANAMNESE DER GESUNDEN PATIENT*INNEN MIT CHEK2 VARIANTE C.470T>C.	46
TABELLE 3.17 FAMILIENANAMNESE DER ERKRANKTEN PATIENT*INNEN MIT CHEK2 C.470T>C VARIANTE. .	47
TABELLE 3.18 ANDERE CHEK2-VARIANTEN IM KOLLEKTIV	50
TABELLE 4.1 IST-SITUATION UND EMPFEHLUNG EINES MÖGLICHEN VORSORGEPLANS.....	57

Zusammenfassung

Einleitung: Während der klinische Nutzen eines bestätigten Mutationsnachweises der Tumorsuppressorgene *BRCA1* und *BRCA2* gut belegt ist, weiß man über die Penetranz einer wachsenden Gruppe von Genen, deren Mutation ein moderates Krebsrisiko darstellt, weniger. Zur Gruppe dieser moderat-penetranten Brustkrebsgene gehört *CHEK2*. Um den Krankheitswert bestimmter Mutationen im Tumorsuppressorgen *CHEK2* genauer zu definieren, wurde das Auftreten von *CHEK2*-Mutationen und deren assoziierte Karzinome für das Kollektiv des Instituts für Humangenetik Graz untersucht.

Patienten und Methoden: Retrospektiv wurden die Daten von 101 Patient*innen zusammengefasst, welche im Zeitraum von 2014 bis 2022 am Institut für Humangenetik Graz eine molekulargenetische Diagnostik durchführen ließen und einen *CHEK2*-Mutationsnachweis erhielten. Daten über die Identität der Ratsuchenden, die Ergebnisse der molekulargenetischen Befunde sowie die Stammbäume und Beratungsbriefe stammen aus dem Institut für Humangenetik Graz.

Ergebnisse: Bei neun Personen des Gesamtkollektivs (n=101) wurde die *CHEK2* Variante c.1100delC nachgewiesen. Fünf dieser Ratsuchenden waren erkrankt. Das Mammakarzinom stellt in dieser Gruppe die einzige Tumorentität dar. Darunter gibt es einen Fall von männlichem Brustkrebs sowie ein bilaterales Mammakarzinom. Das mediane Ersterkrankungsalter liegt bei 51 Jahren.

Die häufigste aufgetretene *CHEK2*-Variante war c.470T>C mit 55 Betroffenen (54% des Gesamtkollektivs). Bereits 41 Personen davon hatten eine onkologische Diagnose erhalten. Auch in dieser Gruppe stellt das Mammakarzinom die Mehrheit aller Malignome. Darunter finden sich zwei Fälle von männlichem Brustkrebs (MBC). Im gesamten männlichen Kollektiv macht das 29% aller Tumore aus. Das mediane Ersterkrankungsalter liegt beim weiblichen Brustkrebs bei 49 Jahren, beim männlichen Brustkrebs bei 55,5 Jahren. Das maligne Melanom kommt mit 10% aller Erkrankungen in diesem Kollektiv nach Brustkrebs am zweithäufigsten vor. Bei drei Frauen entwickelten sich Ovarialtumore. Es handelte sich um ein muzinöses

Ovarialkarzinom (FIGO 1a), ein serös-papilläres Zystadenokarzinom (FIGO 1a) und einen Granulosazelltumor.

Diskussion: Während bestimmte *CHEK2*-Varianten wie c.470T>C häufig in der Gesamtbevölkerung vorkommen, ist das *CHEK2*-assoziierte Tumorsyndrom insgesamt selten. Diese Arbeit wird vor allem durch die geringe Fallzahl limitiert, was die Durchführung einer statistischen Analyse verhinderte. Der derzeitige Stand der Wissenschaft hinsichtlich Assoziationen gewisser Mutationen mit Ovarialkarzinomen lässt noch Fragen offen. Diese Arbeit kann lediglich Beobachtungen schildern, es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass andere pathogene Genmutationen, welche derzeit noch nicht ausreichend charakterisiert sind, für die Erkrankungen verantwortlich sind.

Abstract

Introduction: While the clinical utility of a confirmed mutation of the tumor suppressor genes *BRCA1* and *BRCA2* is well established, less is known about the penetrance of a growing group of genes whose mutation poses a moderate cancer risk. The group of these moderate-penetrant breast cancer genes includes *CHEK2*. To define the disease value of certain mutations in the tumor suppressor gene *CHEK2* more precisely, the incidence of *CHEK2* mutations and their associated carcinomas was studied for the collective of the Institute of Human Genetics Graz.

Patients and Methods: Retrospectively, data were summarized from 101 patients who had molecular genetic diagnostics performed at the Institute of Human Genetics Graz between 2014 and 2022 and received proof of a *CHEK2* mutation. Data on the identity of those seeking advice, the results of the molecular genetic findings, the pedigrees and advice letters were obtained from the Institute of Human Genetics Graz.

Results: *CHEK2* variant c.1100delC was detected in nine individuals of the total collective (n=101). Five of these people had already been diagnosed with cancer. Breast carcinoma represents the only tumor entity in this group. Among them, there is one case of male breast cancer and one bilateral breast carcinoma. The median age of first onset is 51 years.

The most common *CHEK2* variant encountered was c.470T>C with 55 affected individuals (54% of the total collective). Already 41 individuals of these had received an oncologic diagnosis. Also in this group, breast carcinoma represents the majority of all malignancies. Among them two cases of MBC can be found. In the entire male collective, this accounts for 29% of all tumors. The median age of first onset is 49 years for female breast cancer and 55.5 years for male breast cancer. Malignant melanoma is the second most common after breast cancer, accounting for 10% of all cases in this collective. Ovarian tumors developed in three women. These were mucinous ovarian carcinoma (FIGO 1a), serous papillary cystadenocarcinoma (FIGO 1a), and granulosa cell tumor.

Discussion: While certain *CHEK2* variants, such as c.470T>C are common in the general population, *CHEK2*-associated tumor syndrome is rare overall. This work is

limited primarily by the small number of cases, which prevented statistical analysis from being performed. The current state of science regarding associations of certain mutations with ovarian cancer still leaves questions unanswered. This work can only describe observations, but it cannot be excluded that other pathogenic gene mutations, which are currently not sufficiently characterized, are responsible for the disease.

1 Einleitung

1.1 Brustkrebs

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Krebserkrankung der Frau (3). Der dominierende histologische Subtyp ist das invasiv duktales Karzinom, welches heute als nicht-spezifischer Typ (NST) bezeichnet wird (3). Danach folgen mit abnehmender Häufigkeit das invasiv lobuläre, das tubuläre, das muzinöse und das medulläre Karzinom (3). Neben den invasiven Karzinomen gibt es Präkanzerosen, zu denen das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und die atypische duktales Hyperplasie (ADH) zählen (3).

Brustkrebs ist mit 5.565 Neuerkrankungen pro Jahr die am häufigsten auftretende maligne Tumorerkrankung bei Frauen in Österreich. Im Jahr 2018 erhielten auch 63 österreichische Männer eine Brustkrebsdiagnose. Die kumulative Rate bezeichnet das Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr. Sie wurde zuletzt 2018 von Statistik Austria mit 7,3 % für Frauen und 0,1% für Männer angegeben. In Österreich liegt die Brustkrebsmortalität im selben Jahr bei 1623 Frauen und 13 Männern. Auffallend ist, dass die altersstandardisierte Rate der Sterbefälle in den letzten zehn Jahren von 25,8% auf 18,4% im Jahr 2018 gesenkt werden konnte, während die Inzidenz im selben Zeitraum stabil geblieben ist. Zudem hat man 51% der Fälle von weiblichem Brustkrebs in einem noch lokalisierten Stadium diagnostiziert. In Verbindung damit stehen unter anderem neue molekulargenetische Untersuchungstechniken, die es erlauben, Personen mit erhöhtem Risiko zu identifizieren. Diesen kann man bereits ab einem jungen Alter regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen ermöglichen. (4)

1.1.1 Indikationen für eine genetische Untersuchung und genetische Beratung

Bei der genetischen Beratung geht es darum, Patient*innen in einem Aufklärungsgespräch die Prädisposition, die zu einem Mammakarzinom führen kann, zu erklären und das individuelle Risiko für diese genetische Veranlagung zu bestimmen. Um das Risiko für eine genetische Belastung und dem damit

verbundenen erhöhten Risiko von Brust- und Eierstockkrebs zu erfassen, hat das Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs eine Liste mit Indikationen für eine genetische Testung bei familiärem Brustkrebs erstellt (Tabelle 1.1). Es wird vom*von der Facharzt*ärztin ein Familienstammbaum erstellt. Wenn mindestens eines der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien zutrifft, sollte eine genetische Abklärung in Betracht gezogen werden. Betroffene oder Ratsuchende werden über den Ablauf einer genetischen Untersuchung und die verschiedenen Genpanels, die in Frage kommen, aufgeklärt. Für *BRCA*-Mutationen gibt es einen Plan mit Präventionsmaßnahmen, welcher ebenfalls vorab besprochen wird, um den Betroffenen zu verdeutlichen, welche Konsequenzen eine genetische Untersuchung haben kann. (5)

mindestens drei Frauen an Brustkrebs erkrankt, altersunabhängig
mindestens zwei Frauen an Brustkrebs erkrankt, eine davon vor dem 52. Lebensjahr
mindestens eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau oder mindestens zwei Frauen mit je einer Erkrankung
mindestens zwei Frauen mit Eierstockkrebs, altersunabhängig
mindestens eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Lebensjahr
mindestens eine Frau mit bilateralem Brustkrebs, erstmals vor dem 52. Lebensjahr
mindestens eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs und ein Mann mit Brustkrebs, altersunabhängig
mindestens eine Frau mit triple-negativem Brustkrebs vor dem 51. Lebensjahr
mindestens eine Frau mit Eierstockkrebs vor dem 81. Lebensjahr

Tabelle 1.1: Einschlusskriterien für eine genetische Testung bei familiärem Brustkrebs (6).

Ziel dieser Beratung ist eine partizipative Entscheidungsfindung (7). Die Ratsuchenden müssen hierfür umfassend aufgeklärt werden und die Präferenzen der Betroffenen werden einbezogen (7). Vor einer genetischen Testung sollte unter anderem auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Mutation, die Erkrankungsrisiken bei positivem genetischen Befund sowie Vor- und Nachteile der präventiven und therapeutischen Möglichkeiten eingegangen werden (7). Ein weiterer elementarer Baustein im Beratungsgespräch ist die Interpretation der Ergebnisse und deren Bedeutung für verwandte Personen (7).

Patient*innen werden im Rahmen des Beratungsgesprächs auch über die Tatsache aufgeklärt, dass Genvarianten gefunden werden können, denen man derzeit keine eindeutig pathogenen Eigenschaften zuschreiben kann, weil es zu wenige Daten darüber gibt. In diesem Fall können Proben und Befunde aufbewahrt und nach Einverständnis wieder untersucht werden, wenn neuere Erkenntnisse vorliegen.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wird auch das Wissen über genetische Grundbegriffe vermittelt, um ein besseres Verständnis der Gesprächsinhalte zu gewährleisten. Den Ratsuchenden wird erklärt, dass Mutationen, welche Brustkrebs verursachen können, autosomal-dominant, das heißt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50%, an die Nachkommen vererbt werden und auch keine Generation überspringen können (2).

Ratsuchende können sich direkt für eine molekulargenetische Untersuchung entscheiden und eine Blutprobe abgeben oder Bedenkzeit in Anspruch nehmen und gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt eine Blutprobe an das Institut für Humangenetik übermitteln. Bis die Untersuchungsergebnisse vorliegen, können bis zu 12 Wochen vergehen. Die Ergebnismitteilung sollte am besten wieder im Rahmen eines persönlichen Gesprächs erfolgen, um die Reaktion der Ratsuchenden besser einschätzen und angemessen reagieren zu können. Ein negatives Ergebnis kann für die Ratsuchenden eine große Entlastung bedeuten. Wenn der Stammbaum dennoch ein familiäres Risiko vermuten lässt, kann ein negatives Ergebnis auch Ungewissheit bedeuten. Ein positives Ergebnis bedeutet eine große Belastung für Betroffene und kann viele Fragen aufwerfen. Vor allem in solchen Fällen ist das persönliche Gespräch von Vorteil.

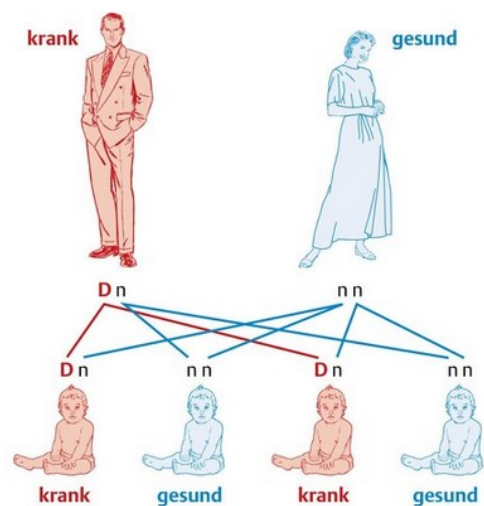


Abbildung 1.1 Autosomal dominante Vererbung bei einem heterozygot kranken und einem homozygot gesunden Elternteil (2).

Erhalten Ratsuchende einen auffälligen Genbefund, sollte im Rahmen der Risikoberatung auf folgende Inhalte eingegangen werden (7):

- Mögliche präventive Maßnahmen inkl. deren Nutzen hinsichtlich Reduktion von Mortalität, Morbidität sowie Steigerung der Lebensqualität
- Risiken und Langzeitfolgen der präventiven Möglichkeiten
- Erkrankungsrisiko, Erkrankungsalter sowie mögliche Begleiterkrankungen bei entsprechender Mutation
- Risiko für das Auftreten weiterer assoziierter Tumore

1.2 Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene (TSG) spielen eine wesentliche Rolle bei Wachstum und Differenzierung von Zellen und verhindern die Entstehung von malignen Tumoren (2). Sie können an der DNA-Reparatur beteiligt sein oder die Zellteilung direkt regulieren (2). Gemäß den unterschiedlichen Funktionen, die sie benötigen, um die Tumorgenese zu verhindern, teilt man diese Gene in fünf Gruppen (2). Neben verschiedensten Rezeptoren kodieren TSG Signalproteine, die den Übergang in eine nächste Phase des Zellzyklus initiieren, aber auch Kontrollproteine, die an den verschiedenen Kontrollpunkten im Zellzyklus die DNA auf Schäden überprüfen und gegebenenfalls den Zellzyklus stoppen können (2). Andere durch TSG kodierte Proteine können die Apoptose induzieren oder DNA-Schreibfehler reparieren (8).

1.2.1 Two-Hit-Hypothese

Aus der im Jahr 1971 veröffentlichten Hypothese von Alfred G. Knudson geht hervor, dass es durch Inaktivierung von zwei Allelen zum Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen kommt (9). Man spricht von „Loss-of-Heterozygosity“ wenn auch das zweite Allel inaktiviert wird (2). Knudson beobachtete bei Kindern, die an einem Retinoblastom erkrankt waren, dass es im Fall einer genetischen Disposition zu einem jüngeren Manifestationsalter und häufigerem bilateralem Befall kommt (9). Knudson schließt aus seinen

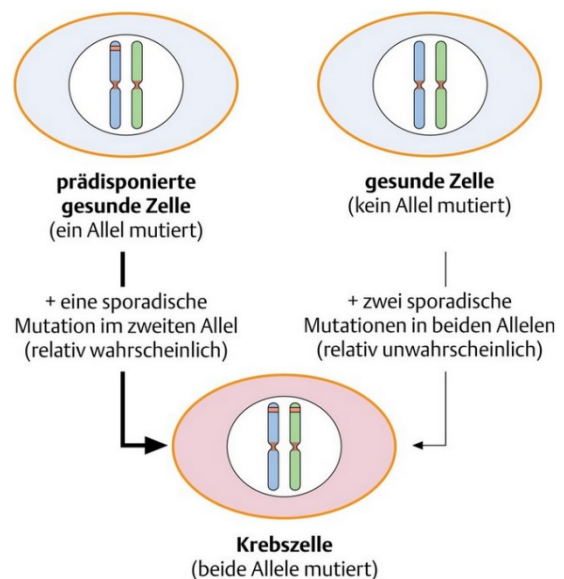


Abbildung 1.2 "Two-Hit-Hypothese" nach Knudson (2).

Beobachtungen, dass im Falle des hereditären Retinoblastoms eine der beiden Mutationen eine Keimbahnmutation sein muss und die zweite eine somatische Mutation (10). Im Gegensatz dazu sollte es sich bei den unilateralen Fällen ohne positive Familienanamnese um zwei somatische Mutationen handeln (10). Die Gemeinsamkeit der erblichen und nicht erblichen Form der Retinoblastom-Entstehung liegt in der Anzahl an Ereignissen, bis es zur Tumorentstehung kommt

(10). Diese liegt in beiden Fällen bei zwei – so ist der Name der „Two-Hit Hypothese“ entstanden (10).

Aus dieser Hypothese hat man geschlossen, dass TSG auf zellulärer Ebene rezessiv sind und eine einzige Mutation nicht zur Karzinogenese führt (8). Auf Ebene des Organismus hingegen sind Keimbahnmutationen in TSG dominant, indem sie die Träger*innen durch diesen bereits vorhandenen „first hit“ für bestimmte Karzinome prädisponieren (11).

1.3 Molekulargenetische Verfahren zur Identifikation von hereditärem Brustkrebs

Während mittels Sanger-Sequenzierung nur einzelne Gene sequenziert werden können, ist es im Jahr 2008 gelungen, das gesamte Genom von James D. Watson mittels „next generation sequencing“ (NGS) zu sequenzieren (12). NGS oder „Hochdurchsatzsequenzierung“ ermöglicht es, Millionen von DNA-Fragmente gleichzeitig zu sequenzieren (13). Zum Einsatz kommt dieses Verfahren vor allem bei der Diagnostik von hereditären Tumorprädispositionssyndromen. Mit einer einzigen Untersuchung ist es möglich, ganze Gen-Panels gleichzeitig zu analysieren (13). Im Fall von Brustkrebs wird diese Methode nicht nur angewandt, um bereits bekannte High Risk Gene nachzuweisen, sondern auch, um neue Genvarianten zu identifizieren (14). Hierfür kommen Methoden wie das Whole Genome Sequencing, Whole Exome Sequencing oder die RNA-Sequenzierung zum Einsatz (14).

Diese Multi-Gen-Testung ist sinnvoll, wenn mehr als eine pathogene Genvariante als Krankheitsauslöser in Frage kommt (15). In diesem Fall kann diese Testung auch Kosten sparen (15). Die Durchführung einer Multi-Gen-Analyse sollte auch in Erwägung gezogen werden, wenn eine Person bereits negativ auf ein bestimmtes Syndrom getestet wurde und die Familienanamnese trotzdem ein vererbtes Geschehen vermuten lässt (15). Es kann gezielt nur nach Mutationen in Genen mit hoher Penetranz für eine bestimmte Tumorart, zum Beispiel *BRCA1* und *BRCA2* bei Brustkrebs, gesucht werden oder aber zusätzlich auch nach Mutationen in Genen mit moderater Penetranz (15). Probleme können bei der Interpretation von NGS-Testungen auftreten. Die Ergebnisse sind oft komplex. Es können Varianten gefunden werden, denen man noch keine eindeutige pathogene Wirkung zuordnen kann. Das erschwert die Interpretation des Befundes. Bevor eine solche Multi-Gen-Analyse durchgeführt wird, sollten alle Vor- und Nachteile gemeinsam mit den Betroffenen diskutiert und gegeneinander abgewogen werden (15).

Durch diese Gen-Panel-Tests werden zunehmend Mutationen in Genen mit moderater Risikoerhöhung bei gesunden Frauen mit positiver Familienanamnese gefunden (16). Die Konsequenz daraus sollte sein, dieses Wissen in die klinische Versorgung einzubinden (17). Derzeit kann man Patient*innen mit Varianten im

CHEK2-Gen nicht in diesem Umfang beraten, wie das beispielsweise bei Mutationen in den gut erforschten Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* der Fall ist (16). Um die Beratung und Versorgung von Patient*innen mit Varianten in moderaten Risikogenen zu verbessern, sollte das Krankheitsspektrum und Risiko der Mutationen dieser Gene besser erforscht werden (16).

Für eine Sequenzierung wird eine DNA-Probe aus peripherem Blut gewonnen und fragmentiert. Nach Amplifikation durch PCR kann die Probe parallel sequenziert werden (18).

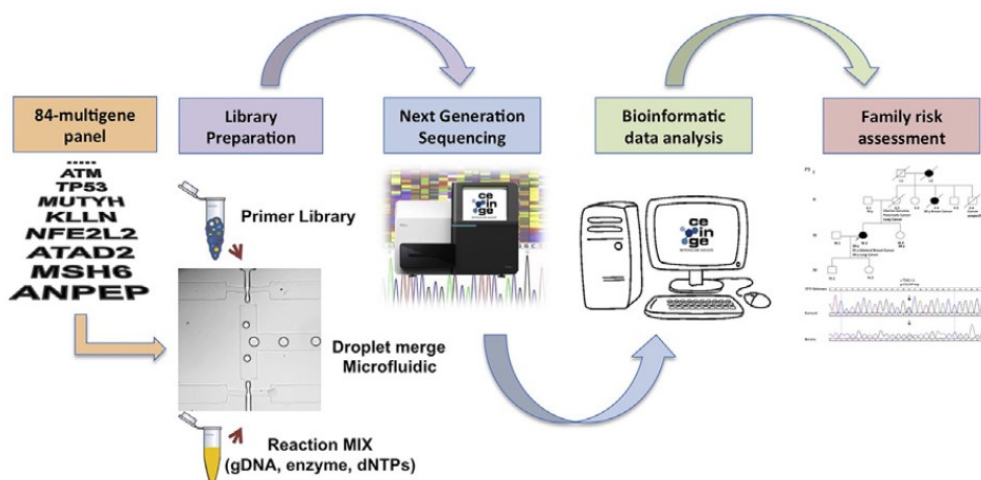


Abbildung 1.3 Der Ablauf vom Multigen-Panel bis zum familiären Risiko-Assessment (19).

1.4 Polygenic Risk Scores und SNPs

Die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, wird wesentlich durch unsere genetischen Anlagen beeinflusst. Man kann drei Arten unterscheiden, wie die Genetik unser Risiko beeinflusst. Als erste Möglichkeit sind sogenannte pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten (PV) in bestimmten Hochrisiko-Genen zu nennen. Die zweite Möglichkeit sind Mutationen in Genen, denen ein moderat erhöhtes Risiko zugeschrieben wird (20). Welche Gene zu diesen Gruppen gehören, wird weiter unten beschrieben. Beides sind sogenannte monogenetische Faktoren. Daneben gibt es auch polygenetische Faktoren, die einen Beitrag zum Brustkrebsrisiko beisteuern. Diese Faktoren sind sogenannte Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) (21). Solche Sequenzvarianten führen einzeln nur zu einer sehr geringen Risikoerhöhung (22). Kombiniert man den Effekt mehrerer solcher Punktmutationen, ergibt sich der Polygenic Risk Score (PRS) (21). Dieser kann in der Berechnung des individuellen Risikos von Patient*innen mit Mutationen in Genen mit moderat erhöhtem Risiko wie *CHEK2* eine wesentliche Bedeutung haben (22).

Immer mehr Patient*innen erfahren durch Multigen-Panel-Untersuchungen von solchen Mutationen (22). Während es für Mutationen in Hochrisikogenen wie *BRCA1* und *BRCA2* ein fast schon standardisiertes klinisches Management gibt, ist das Vorgehen nach der Diagnostik einer Mutation in *CHEK2* oft weniger klar (1). Durch die Berechnung des individuellen Risikos unter Einbeziehung der Familienanamnese und dieser PRS, können Patient*innen unter anderem vor einem „Overscreening“ bewahrt werden (22). Laut Gao et. al haben Patient*innen mit einer pathogenen Mutation in *CHEK2* ohne Einbeziehen von PRS ein Lebenszeitrisiko für Brustkrebs von 25,5%. Würde man das individuelle Risiko berechnen, so wären über 30% der *CHEK2*-Mutationsträger*innen wieder unter dem Lebenszeitrisiko von über 20%, welches nach NCCN-Guidelines als Grenze für ein Screening mittels MRT festgelegt wird (22).

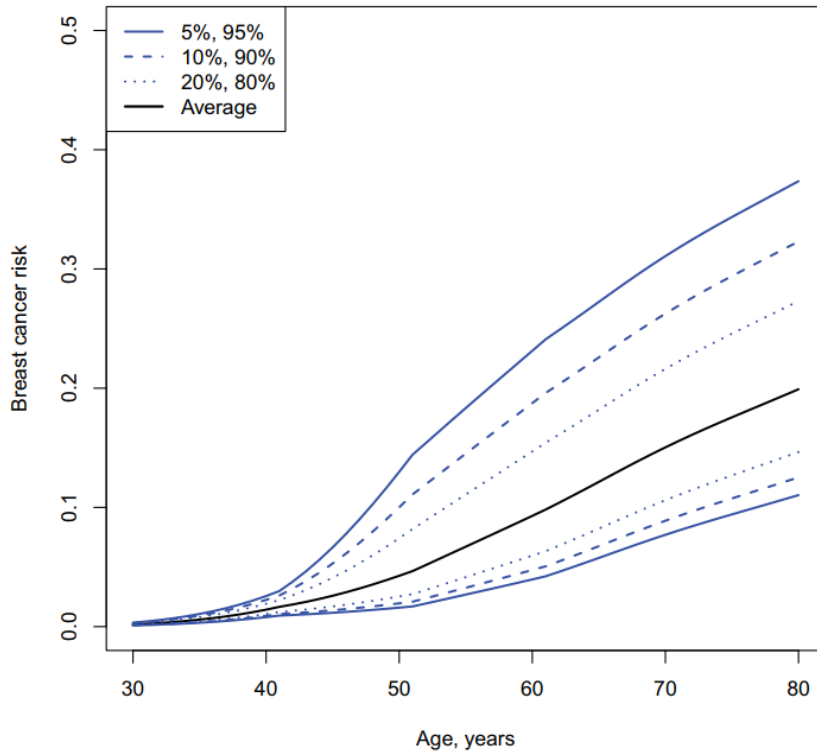


Abbildung 1.4 Vorhersage des kumulativen Risiko für Brustkrebs bei Trägerinnen von CHEK2-Mutationen, berechnet durch Perzentilen der polygenen Risikoscores (1).

Abbildung 1.3 zeigt die Spannweite des Brustkrebsrisikos von CHEK2-Mutationsträgerinnen. Mit einem PRS in der 10. Perzentile hat man bis zum Alter von 50 Jahren ein Risiko von 2% an Brustkrebs zu erkranken. Dieses steigt bis zum Alter von 80 Jahren auf 13% (1). Demgegenüber hat man als Mutationsträgerin in der 90. Perzentile im Alter von 50 Jahren bereits ein 11%iges Risiko für Brustkrebs, welches bis zum 80. Lebensjahr auf 33% ansteigt (1).

1.5 Core Genes für Brustkrebs

In den 2020 veröffentlichten Konsensusempfehlungen des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs werden zehn Core-Gene genannt. Diese Gene können mittels Genpanel-Analyse parallel untersucht werden. Unterschieden werden Mutationen in den Hochrisikogenen *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* und *PALB2* von Mutationen in Genen mit moderat erhöhtem Risiko. Hierzu gehören *ATM*, *CHEK2*, *CDH1*, *RAD51C*, *RAD51D* und seit 2020 nun auch *BARD1* (23).

Die Anzahl der Gene, welche ein signifikantes Risiko für die Entstehung von Brustkrebs darstellen, variiert je nach Studie. Auch die Einteilung in Hochrisiko-Gene und Gene mit moderatem Risiko unterscheidet sich je nach Studie. Steven Narod beschreibt acht Gene, denen man eine signifikante Risikoerhöhung für Brustkrebs zusprechen kann. Dazu zählen *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* und *ATM* (16). Er vergleicht für diese Aussage die Studien von Dorling et al. und Hu et al. Unterschiede gibt es in der Risikoklassifizierung einzelner Gene. Während Hu et al. *BRCA1* und *BRCA2* als die beiden einzigen Hochrisiko-Gene angeben, zählen Dorling und Kolleg*innen auch *PALB2* zu dieser Gruppe (24, 25). Es gab in beiden Studien zu wenige Frauen mit *TP53*-Mutationen, um das Brustkrebsrisiko bei Varianten in diesem Gen zu bewerten (24, 25). Für pathogene Varianten von *CDH1* geben Hu et al. nur für Östrogenrezeptor positive Mammakarzinome ein erhöhtes Risiko an (25).

Abbildung 1.5 aus der Studie von Hu et. al gibt einen Überblick, über das absolute Lebenszeitrisko für Brustkrebs, bei Mutationen in den Genen *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* und *PALB2* (25).

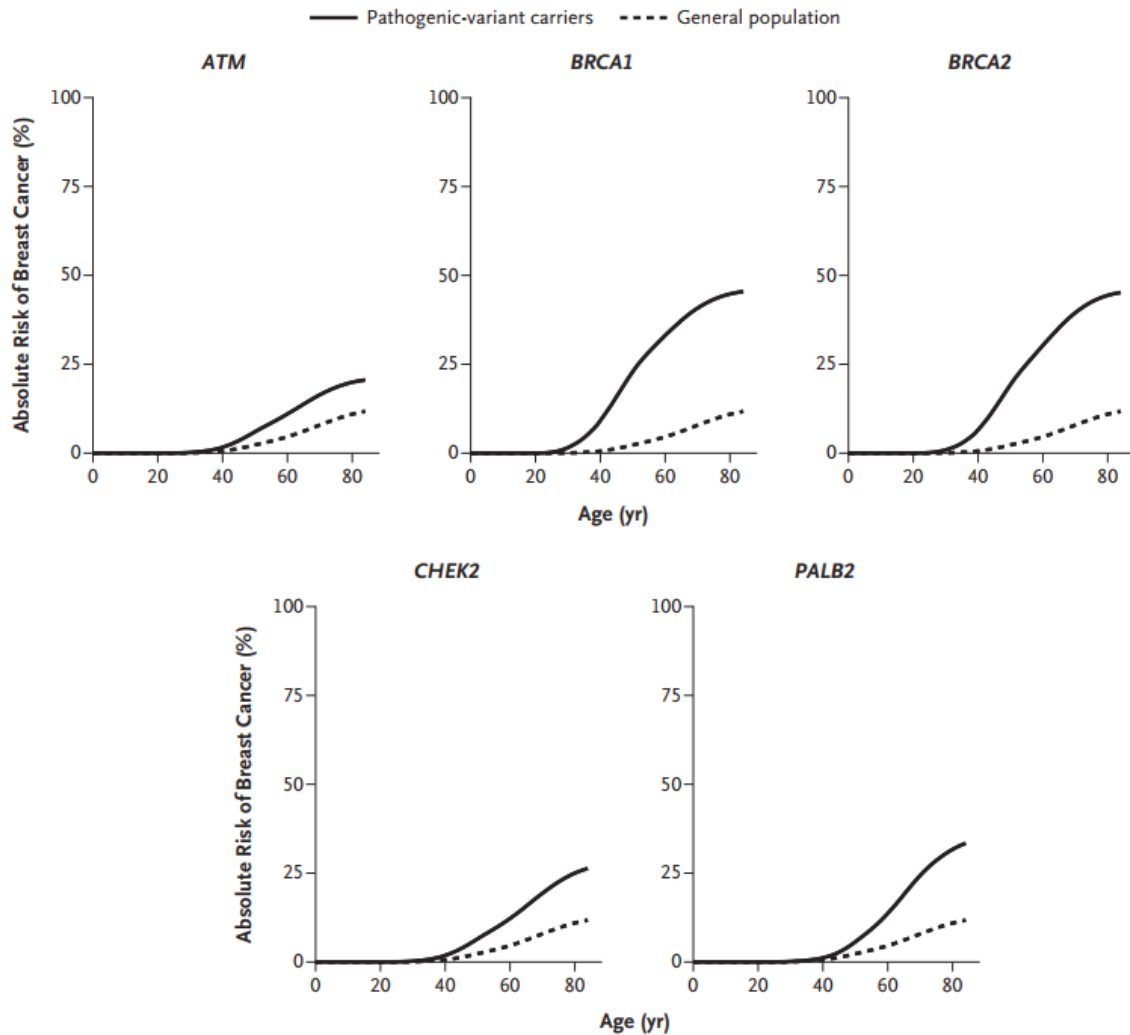


Abbildung 1.5 Absolutes Brustkrebs-Lebenszeitrisiko der Gene *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* und *PALB2* (25).

1.5.1 *BRCA1* und *BRCA2*

Das als „familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“ bezeichnete Syndrom wird durch Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* verursacht. In etwa 5% aller Mammakarzinome liegt die Ursache in einer Mutation dieser Gene (26). *BRCA1* und *BRCA2* zählen zu den Hochrisikogenen. Das kumulative Risiko bis zum 80. Geburtstag an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei pathogener *BRCA1*-Mutation bei 72%. Dasselbe wird für *BRCA2*-Mutationen mit 69% angegeben (27). Dieses wird graphisch in Abbildung 1.5 dargestellt.

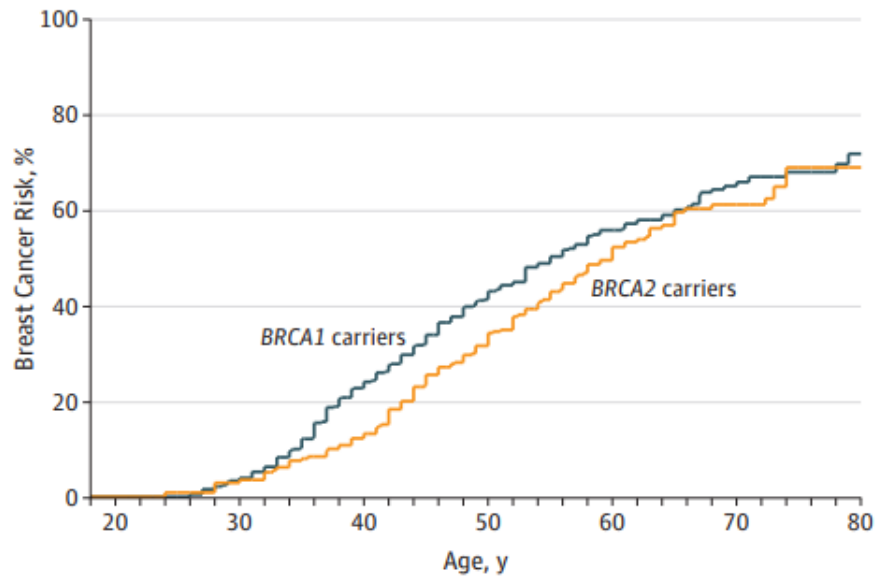


Abbildung 1.6 Kumulatives Risiko für das erste Brustkrebsereignis bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger*innen (27).

Diesen Zahlen von Kuchenbaecker et al. stellen Hu et al. ein wesentlich geringeres Lebenszeitrisiko für Brustkrebs bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen von jeweils etwa 50% gegenüber (25). Auch in der Studie von Dorling et al. (siehe Abbildung 1.6) liegt das absolute Risiko bis zu einem Alter von 80 Jahren unter den Daten von Kuchenbaecker (24).

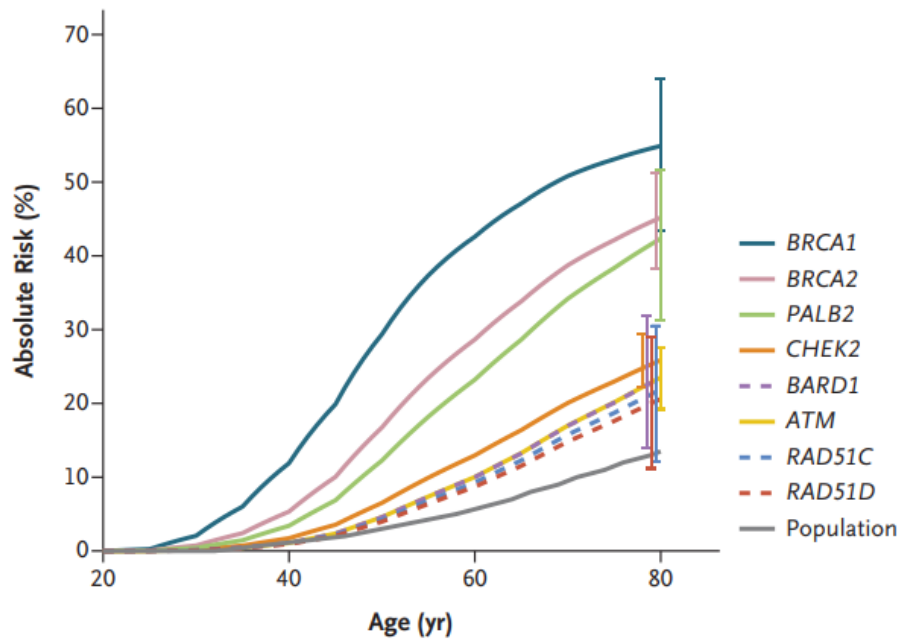


Abbildung 1.7 Geschätztes absolutes Brustkrebsrisiko in Verbindung mit Proteinkürzungsvarianten in acht Genen (24).

Für männliche Träger dieser Mutationen ist das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, ebenfalls erhöht. Das geschätzte kumulative Risiko bis zum 70. Lebensjahr an männlichem Brustkrebs zu erkranken, liegt bei einer *BRCA1*-Mutation bei 1,2%, während es bei *BRCA2*-Mutation mit 6,8% angegeben wird (28). Mutationen in diesen Hochrisikogenen prädisponieren Trägerinnen auch für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms. Hierfür wird das Lebenszeitrisiko bei einer Mutation in *BRCA1* mit 45% und in *BRCA2* mit 17% angegeben (27). Dieses Syndrom ist zusätzlich mit gehäuften Auftreten von Pankreaskarzinomen assoziiert. Es wird ein relatives Risiko (RR) von 1-3, abhängig von der Mutation, angeführt (23).

1.5.2 TP53 und Li-Fraumeni-Syndrom

Seit über 20 Jahren ist bekannt, dass somatische Mutationen im Gen *TP53* bei mehr als 50% aller Krebserkrankungen beim Menschen vorkommen und dieses Tumorsuppressor-Gen eine zentrale Rolle im Rahmen der Tumorgenese einnimmt (29, 30). Das p53-Protein, ein Transkriptionsfaktor, vermittelt Ereignisse, deren Ziel im Wesentlichen der Stillstand des Zellzyklus oder die Apoptose ist (29).

Keimbahnmutationen in *TP53* bilden die molekulare Basis für das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) (31). In 70% der Familien, welche die Kriterien für das LFS erfüllen, wird eine *TP53*-Mutation gefunden (31). Mit einer kumulativen Brustkrebsinzidenz von 85% bis zum 85. Lebensjahr zählt *TP53*, neben den *BRCA*-Genen und *PALB2*, zu den Hochrisikogenen für das Auftreten eines Mammakarzinoms (31). Das LFS ist ein Krebsprädispositionssyndrom, das bereits in jungen Jahren zur Krebsentstehung führen kann (32). Im Rahmen des LFS ist das weibliche Mammakarzinom der am häufigsten vorkommende Tumor (32). 60% der *TP53*-assoziierten Brustkrebsfälle treten vor dem 36. Lebensjahr auf (32). Andere LFS-assoziierte Tumore sind mit abnehmender Häufigkeit Weichteilsarkome, Osteosarkome, ZNS-Tumore und adrenokortikale Karzinome (32). Bis zum 18. Lebensjahr entwickeln bereits 41% der Mutationsträger*innen einen Tumor (32). Das Lebenszeitrisiko einer Krebserkrankung im Rahmen des Li-Fraumeni-Syndroms beträgt für Frauen mehr als 90%, für Männer über 70% (33).

1.5.3 PALB2

PALB2 wird vom Deutschen Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs als Hochrisikogen für Brustkrebs eingestuft (23). Das absolute Risiko, bis zum 80. Lebensjahr ein Mammakarzinom zu entwickeln, liegt bei 53% (34). Eine Mutation im Tumorsuppressorgen *PALB2* korreliert zusätzlich mit einem Lebenszeitrisko von 5% für ein Ovarialkarzinom und 1-4% für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms bei weiblichen bzw. 2-5% bei männlichen Mutationsträger*innen (34).

1.5.4 ATM

Patient*innen mit homozygoter Mutation im *ATM*-Gen leiden an Ataxia teleangiectasia, einer seltenen autosomal rezessiven Erkrankung. Charakteristisch für diese neurodegenerative Krankheit sind die zerebelläre Ataxie, okulomotorische sowie kognitive Störungen, faziale und konjunktivale Teleangiektasien, aber auch eine verminderte Immunkompetenz, die gehäuft zu pulmonalen Infekten und erhöhtem Krebsrisiko führt (35). Während heterozygote Träger*innen einer *ATM*-Mutation einen unauffälligen Phänotyp aufweisen, liegt ihr Lebenszeitrisko für Brustkrebs bei 25-35% (23), (35). Die Trägerfrequenz für eine pathogene Mutation im *ATM*-Gen liegt bei 1-2% (35). Andere Studien vermuten ein ebenfalls leicht erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome und Pankreaskarzinome (36), (37).

1.5.5 CDH1

CDH1 kodiert für das Protein E-Cadherin, ein Zelladhäsionsmolekül, dessen unphysiologisch niedrige Expression das Herauslösen einzelner Zellen aus bestehenden Zellverbänden unterstützt und so die Metastasierung fördert (38). Das hereditäre diffuse Magenkarzinom wird durch Mutationen in diesem Gen verursacht. Das Risiko für männliche Anlageträger, im Lauf des Lebens an einem Magenkarzinom zu erkranken, liegt bei 40-70%, während das für weibliche Trägerinnen mit 30-80% angegeben wird (39). Außerdem können pathogene Mutationen des *CDH1*-Gens zu lobulären Mammakarzinomen führen. Bei Frauen liegt das Lebenszeitrisko hierfür bei 39-52% (39).

1.5.6 RAD51C und RAD51D

RAD51C und *RAD51D* spielen eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen. Die Sicherstellung der genomischen Stabilität ist essenziell für die Prävention von Krebserkrankungen (40). Es wird ein kumulatives Risiko von 21% für Trägerinnen pathogener *RAD51C*-Varianten bzw. 20% für Trägerinnen von *RAD51D*-Mutationen angegeben, bis zum 80. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken (41). Das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom wird für beide Gene mit 10% angegeben (41).

1.5.7 BARD1

BARD1 wurde 2020 neu in die Liste der Core Genes vom Deutschen Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs aufgenommen (23). *BARD1* (BRCA1-associated RING domain protein-1) bindet an BRCA1, so entsteht ein Komplex, der als Tumorsuppressor fungiert, indem DNA-Doppelstrangbrüche repariert werden und die Apoptose eingeleitet werden kann (42). Weber-Lasalle et al. bezeichnen *BARD1* als Risikogen für early-onset Mammakarzinome, das Lebenszeitrisiko liegt bei 20-40%. Derzeit gibt es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Ovarialkarzinom-Risiko (42).

Bestehend aus sieben Serin-Threonin oder Threonin-Glutamin Paaren, wird die SCD von ATM oder anderen Kinasen phosphoryliert. Für die Aktivierung der CHK2-Kinase ist der T86-Rest wichtig. Die 22 S- und 5 T-Reste der kompletten SCD stellen möglicherweise Bindungsstellen für andere Kinasen dar. Die Aufgabe der FHA ist die phosphorylierungsabhängige Vermittlung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen von CHK2. Die KD stellt durch ihre Form eine Bindungsstelle für ATP dar (44).

1.6.2 Funktion

Die weltweit steigende Krebsprävalenz ist unter anderem auf die Anhäufung von DNA-Mutationen im Laufe des Lebens zurückzuführen (44). Um die Tumorgenese zu verhindern, existieren verschiedene DNA-Reparatur-Mechanismen, die im Grunde zwei Ziele verfolgen: bei irreparablen DNA-Schäden ist das einzige Ziel der Zelltod durch Apoptose (46). Daneben gibt es die Möglichkeit, Schäden zu reparieren und den Reparatur-Mechanismen mehr Zeit zu verschaffen. Das Fortschreiten des Zellzyklus kann an bestimmten „Checkpoints“ verlangsamt oder gestoppt werden. Gelingt die DNA-Reparatur, kann die Replikation oder Mitose danach fortgesetzt werden (47).

DNA-Doppelstrangbrüche werden vom MRE11-RAD50-NBN1 (MRN) Komplex entdeckt, dieser rekrutiert die Proteinkinase ATM an den Ort des Schadens (46). ATM wiederum aktiviert CHK2, welches durch Phosphorylierung von CDC25 Phosphatasen in weiterer Folge die Aktivität von Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) herabsetzt (44). Die sogenannte CDK2 ist notwendig für das Fortschreiten des Zellzyklus von der G1-Phase in die S-Phase. Wird diese in ihrer Funktion gehemmt, kann der Zellzyklus schnell, aber nur vorübergehend angehalten werden und es bleibt mehr Zeit, um DNA-Schäden zu reparieren (47), (48), (49). CHK2-induziert gibt es auch die Möglichkeit, den Zellzyklus über längere Zeit anzuhalten oder gar die Apoptose einzuleiten. Dies geschieht durch Phosphorylierung von p53 (44).

Neben den regulatorischen Aufgaben im Zellzyklus ist CHK2 auch an der DNA-Reparatur beteiligt. Die Funktion von BRCA1 wird maßgeblich von CHK2 bestimmt (50).

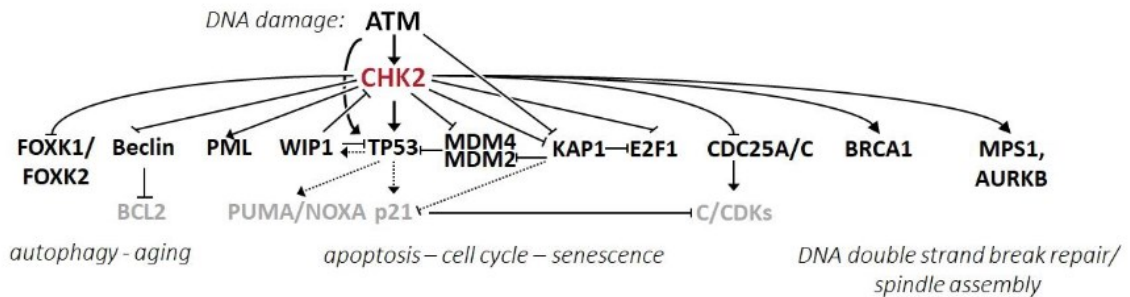


Abbildung 1.9 Durch DNA-Schäden führt die Aktivierung von ATM zur Phosphorylierung von CHEK2. CHEK2 phosphoryliert als Effektor-Kinase zahlreiche Substrate, die im Prozess der Tumorentstehung beteiligt sind (44).

1.6.3 CHEK2-Varianten und Vorkommen

Bell et al. untersuchten im Jahr 1999 klassische Li-Fraumeni Syndrom Familien mit fehlender *TP53*-Mutation auf Mutationen im *CHEK2*-Gen. In diesem Kollektiv fanden sie die Mutation „1100delC“. Als sie die Untersuchungen auf Personen erweitert haben, welche die Kriterien für das klassische LFS nicht erfüllen, haben sie eine weitere Mutation, nämlich „I157T“, gefunden. So ist man auf den Konnex zwischen *CHEK2*-Mutationen und Tumorsyndromen aufmerksam geworden (51).

In Europa beweisen mehrere Studien eine hohe Prävalenz an Mutationen im *CHEK2*-Gen. In deutschen Brust- und Eierstockkrebsfamilien kann in 2,5% eine Mutation in diesem Gen nachgewiesen werden (52), 1,5% fallen auf die Variante c.1100del zurück (52). Eine Prävalenz von 2% ist bereits 2002 in einer Kohorte von Brustkrebspatientinnen in Finnland nachgewiesen worden (53). Hier hat man eine Mutation jedoch auch bei 1,5% der Kontrollgruppe nachweisen können. Bei Patient*innen mit positiver Familienanamnese oder bilateralem Mamma-Karzinom ist die Prävalenz deutlich höher (53).

2004 haben Cybulski und seine Kolleg*innen 4008 Krebspatient*innen aus Polen untersucht. Neben der Variante 1100delC, welche sowohl bei Brust-, Prostata- und Schilddrüsenkarzinomen nachgewiesen wurde, haben sie eine Assoziation der Missense-Variante I157T mit Malignomen der Brust, Niere, Prostata, Schilddrüse und des Dickdarms gefunden (54). Bevor NGS in der humangenetischen Diagnostik als Standardverfahren eingesetzt worden ist, sind die Analysen häufig nur auf diese beiden *CHEK2*-Varianten beschränkt gewesen. Das Wissen über die Auswirkungen

von anderen Varianten, vor allem von sogenannten VUS (Variants of Uncertain Significance) ist derzeit noch unvollständig (44).

Zudem gibt es bedeutende ethnische, sowie auch geographische Unterschiede im Auftreten der *CHEK2*-Mutationen (44). Die häufigste Variante in Europa ist die Missense Variante I157T (54, 55). Cybulski et al. geben eine Frequenz von 5% in der polnischen Gesamtbevölkerung an (54). Ähnliche Werte gibt es auch für die Bevölkerung von Ungarn, Russland und Lettland. In Tschechien, der Slowakei und Deutschland werden etwas geringere Werte von 2-3% angegeben (44).

Die Variante 1100delC kommt in etwa 1% der niederländischen und finnischen Bevölkerung vor. Die Frequenz nimmt aber in den südlicheren Ländern deutlich ab. So liegt diese in Deutschland nur noch bei 0,5%, in Tschechien bei 0,3% und in Italien bei 0% (56).

Bei „schwarzen“ und „weißen“¹ Brust- und Eierstockkrebs Patientinnen ist von Kurian und Kolleg*innen ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Auftreten von pathogenen *CHEK2*-Mutationen nachgewiesen worden (57). Die Frequenz liegt hier beim Kollektiv der „weißen“ Frauen mit 2,3% für Brustkrebs und 1,3% für Eierstockkrebs deutlich über der Frequenz der „schwarzen“ Patientinnen (0,1% und 0%) (57).

1.6.4 *CHEK2*-assoziierte Karzinome

1.6.4.1 Brustkrebs

Das Lebenszeitrisiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms ist bei *CHEK2*-Mutationsträgerinnen im Gegensatz zur Normalbevölkerung zwei- bis dreifach erhöht (23). Das Risiko wird unter anderem deutlich von der familiären Häufung an Krebsfällen bestimmt. Das Lebenszeitrisiko für Frauen mit trunkierender Mutation aber ohne positive Familienanamnese für Brustkrebs liegt mit 20% deutlich unter dem von Patientinnen mit erst- oder zweitgradig Verwandten Brustkrebspatientinnen (28-34%). Für Frauen mit sowohl erst- als auch zweitgradig

¹ Die in der Publikation von Kurian et al. verwendeten Begriffe „schwarz“ und „weiß“ werden in dieser Diplomarbeit als Beschreibung der Hautfarbe gedeutet (57). Diese einfache Zuordnung sowie deren Aussagekraft sind kritisch zu betrachten.

verwandten Brustkrebspatientinnen steigt das Risiko laut Cybulski et al. auf 44% (55).

Bei einer anderen Studie aus dem Vereinigten Königreich ist das kumulative Risiko bis zum 80. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken, bei Vorliegen eines ersten Verwandtschaftsgrades zu einer Patientin mit c.1100delC-Mutation und bilateralem Brustkrebs sogar mit 58,8% angegeben worden (58). Laut Tung und Kolleg*innen liegt das Brustkrebsrisiko bei Missense-Mutationen, wie I157T oder S428F, unter dem der trunkierenden 1100delC Variante ($RR < 1,5$) (59).

Bei pathogenen *CHEK2*-Mutationen besteht das Risiko für die Entwicklung eines kontralateralen Karzinoms. Das relative Risiko bei der Variante 1100delC von 2,68 ist vergleichbar hoch wie bei einer *BRCA2*-Mutation (2,75) (60).

CHEK2 1100delC Trägerinnen entwickeln in 91% Östrogenrezeptor positive und in 81% Progesteronrezeptor positive Mammakarzinome (49). Für Patientinnen ohne diese Mutation werden Frequenzen von 69% und 53% angegeben (49). Die Assoziation mit Östrogenrezeptor positiven Mammakarzinomen wird auch in Studien von Hu et al. und Dorling et al. angegeben (24, 25). Trotz der vermehrt Östrogenrezeptor-positiven Fälle, ist die Prognose für krankheitsfreies Überleben der Patientinnen mit dieser Mutation schlechter (49). Dies gilt jedoch nicht für I157T (44). Bei den meisten Mutationsträgerinnen kann eine reduzierte CHK2 Expression festgestellt werden (61). Diesbezüglich haben Bahassi und seine Kolleg*innen im Jahr 2009 basierend auf Mausmodellen eine Hypothese aufgestellt, welche den Link zwischen der verminderten CHK2-Aktivität und der Östrogenrezeptor-Positivität erklärt. 1100delC führt zu verminderter CHK2-Aktivität, was bedeutet, dass diese Kinase Cdc25A bei DNA-Schäden nicht phosphorylieren kann. So wird der Abbau von Cdc25A verhindert und der Zellzyklus nicht angehalten, was genomische Instabilität bewirkt. Ähnliche Wirkung erzielt die Östrogenrezeptor-Positivität, da diese durch Expression und Stabilisierung von c-MYC die Transkription von Cdc25A induziert (49).

Die Variante I157T führt häufiger zu lobulärem Brustkrebs. Das ist in Studien aus Polen, Tschechien und Slowenien nachgewiesen worden (44).

Durch die hohe Trägerfrequenz gibt es auch einige homozygote oder compound-heterozygote Mutationsträger*innen. Meistens kommt es bei 1100delC oder I157T dazu. Diese Patientinnen entwickeln häufiger (81% zu 41%) und früher (61% zu 24%) Mammakarzinome als monoallelische Mutationsträgerinnen (44, 62).

1.6.4.2 Prostatakrebs

Prostatakrebs ist weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Männern, dasselbe gilt mit einer Inzidenz von 27% auch für Österreich (63, 64). Das Prostatakarzinom sorgt für jeden neunten Krebstodesfall bei Männern in Österreich (64). In einer Studie aus 692 Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs, wovon 11,8% eine Keimbahnmutation aufgewiesen haben, hat man 12% auf *CHEK2* zurückgeführt (63). Die Odds Ratio wird mit 2-3 angegeben, je nachdem, ob man vom gesamten Prostatakrebs-Kollektiv oder nur familiären Fällen ausgeht (63, 65).

1.6.4.3 Nierenkrebs

Cybulski et al. sind die ersten gewesen, die eine Assoziation zwischen *CHEK2* und Nierenkrebs gefunden haben. Von 264 Nierenkrebspatient*innen ist bei 0,8% die Variante 1100delC und bei 9,8% I157T nachgewiesen worden (54). *CHEK2* ist das am häufigsten mutierte Gen in einem Kollektiv aus 254 Nierenkrebspatient*innen, die von Carlo und Kolleg*innen sequenziert wurden. Neun Patient*innen waren Mutationsträger*innen, bei zwei davon handelte es sich um die Variante I157T (66). Wertet man alle *CHEK2*-Mutationen gemeinsam, gilt eine OR von 3 (66). Bei early-onset Nierenzellkarzinomen führt ebenfalls *CHEK2* die Liste der am häufigsten mutierten Gene an (2,25%). Bei diesen Patient*innen hat sich in 68% ein weiteres primäres Malignom entwickelt (67).

1.6.4.4 Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Vor allem für das papilläre Schilddrüsenkarzinom gibt es einige Daten, die den Zusammenhang mit *CHEK2* belegen. Cybulski et al. geben eine Odds Ratio von 4,9 an. Von 173 Patient*innen mit Schilddrüsenkarzinom ist bei 6 Personen mit papillärem Karzinom eine trunkierende Mutation gefunden worden, davon in fünf Fällen IVS2 + 1G>A und einmal 1100delC. Es ergibt sich eine Odds Ratio von 4,9. Für I157T wird eine Odds Ratio von 1,9 angegeben (54). Das deutsche Konsortium

für familiären Brust- und Eierstockkrebs gibt eine Odds Ratio von ca. 6 an (23). Bei 35 pädiatrischen Patient*innen aus 83 Fällen von papillärem Schilddrüsenkarzinom ist eine genetische Ursache gefunden worden. Die häufigste Variante der *CHEK2*-Mutation war hier mit 5 Fällen c.470T>C (Aminosäure I157T), bei je einem weiteren Fall hat man 1100delC und c.349A>G gefunden (68). In Zusammenhang mit papillären Schilddrüsenkarzinomen hat man auch die Varianten c.417A>c, p.R180C und p.H371Y gefunden (44).

1.6.4.5 Kolorektales Karzinom

Meijers-Heijboer und seine Kolleg*innen haben die 1100delC Variante in 18% von 55 Familien mit erblichem Brust- und Darmkrebs (HBC) gefunden (69). Nach dieser Studie aus dem Jahr 2004 sind diese Ergebnisse nicht konsistent reproduziert worden (44). Tung et al. geben für die Mutation 1100delC ebenfalls ein erhöhtes Darmkrebsrisiko an (RR 1,88). Dieses liegt aber unter dem Risiko, welches Patient*innen mit einem erstgradig verwandten Betroffenen aufweisen (RR 2,25). Auch die Variante I157T erhöht das Risiko nur gering (RR 1,56) (59). Das deutsche Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs gibt eine Odds Ratio von 2 für 1100delC an (23).

1.6.4.6 Andere Malignome

Stolarova und Kolleg*innen nennen in ihrem Review noch weitere Krebsarten, deren Risiko mit *CHEK2*-Mutationen zusammenhängt. Darunter sind neben Melanomen und Endometriumkarzinomen auch Pankreaskarzinome und hämatologische Malignome angeführt. Für all diese genannten Tumore gibt es aber noch zu wenig beweisende Literatur. Das Risiko für Eierstockkrebs wird bisher als nicht erhöht eingestuft (17), (44).

1.7 Männlicher Brustkrebs und *CHEK2*-Mutationen

Auch für männliche *CHEK2*-Mutationsträger ist das Brustkrebsrisiko erhöht (23). Das deutsche Konsortium für Brust- und Eierstockkrebs gibt eine OR von 3,7 an (23). Bei einer Studie in Finnland hat man von 68 männlichen Brustkrebspatienten bei je vier Patienten die Versionen 1100delC und I157T nachgewiesen. Die OR für 1100delC wird hier mit 4,47 und für I157T mit 1,12 angegeben (70).

Männlicher Brustkrebs ist mit etwa 0,5% aller bösartigen Erkrankungen bei Männern im Westen und weniger als 1% aller Fälle von Brustkrebs eine seltene Erkrankung (71). Aktuell wird jedem männlichen Brustkrebspatienten, unabhängig von seiner Familienanamnese, dringend empfohlen, eine genetische Beratung und eine darauffolgende Untersuchung auf pathogene Varianten in Brustkrebs-Suszeptibilitätsgenen durchführen zu lassen (71).

Es gibt einige gemeinsame Risikofaktoren bei männlichen und weiblichen Brustkrebspatient*innen. Dazu zählen unter anderem höheres Alter und positive Familienanamnese. Immer mehr Daten zeigen, dass hohe Estradiol-Spiegel und eine erhöhte Östrogen/Androgen-Ratio mit einer höheren Brustkrebsfrequenz bei Männern verbunden sind. Dazu kommt es beispielsweise beim Klinefelter Syndrom, Adipositas oder diversen Lebererkrankungen. Die exogene Östrogenzufuhr (z.B. im Rahmen der Therapie eines Prostatakarzinoms) wird wie verminderte körperliche Aktivität auch mit erhöhtem Risiko für männlichen Brustkrebs verbunden (71).

1.7.1.1 Charakteristika von männlichem Brustkrebs

Männlicher Brustkrebs präsentiert sich oft in fortgeschritteneren Stadien als das bei Frauen der Fall ist. Dies ist unter anderem auf das mangelnde Bewusstsein für diese Erkrankung zurückzuführen (71).

Den Hauptanteil der Krankheit machen mit über 80% invasive duktale Karzinome aus. Während papilläre Karzinome häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommen (4,4% vs. 0,7%), sind sie von lobulär invasiven Karzinomen seltener betroffen als weibliche Patientinnen (1,2% vs. 8,2%) (71).

Die Mehrheit der MBC-Fälle sind hormonrezeptorpositiv. Triple-negativer MBC sowie auch HER2-positive Karzinome sind mit 3-5% bzw. 10-15% der Fälle selten (71).

1.7.1.2 Pathogene Mutationen, die zu MBC führen

Es werden derzeit PVs in zwei Brustkrebsgenen mit hoher Penetranz nachgewiesen, hauptsächlich *BRCA2*, aber auch *BRCA1* sowie in zwei weiteren Brustkrebsgenen mit mäßiger Penetranz, wozu *CHEK2* und *PALB2* gehören. Steigende Evidenz gibt es auch für den Einfluss von *ATM*-Mutationen auf MBC (71).

1.7.1.3 *CHEK2* und MBC

Erstmalig wurde die pathogene Variante *CHEK2* c.1100delC im Jahr 2002 mit MBC in Verbindung gebracht. Man ging ursprünglich von einem 10-fach erhöhten MBC-Risiko aus (71),(72). Aufgrund geringer Patientenzahlen konnten diese Daten lange nicht reproduziert werden (72). 2018 bestätigte eine Metaanalyse den Zusammenhang zwischen dieser Mutation, jedoch in weitaus geringerem Ausmaß. Es wird eine OR von 3,13 angegeben (71).

Über die klinisch-pathologischen Merkmale von *CHEK2*-assoziiertem MBC gibt es nur wenige Daten. Hallamies et al. hat 2017 MBC in der finnischen Population untersucht und ebenfalls einen Zusammenhang mit *CHEK2* c.1100delC gefunden. Alle Tumore dieser Patienten waren von duktaler Histologie und Östrogenrezeptorpositiv. Die Karzinome waren mit Grad 2-3 schlecht differenziert (70), (71).

Zur Variante *CHEK2* c.470T>C gibt es kaum Studien in Zusammenhang mit MBC (71).

1.8 Einflussfaktoren auf das Brustkrebsrisiko bei moderat penetranten pathogenen Varianten

Das Risiko, welches von einer Mutation in *CHEK2* ausgeht, ist von einigen Faktoren abhängig. Dazu zählt neben dem Alter und der Familienanamnese auch die mammographische Dichte (17). Dazu kommen die zahlreichen genotypspezifischen Varianten dieses Gens. Robson vergleicht das Risiko, welches von der Variante *CHEK2* c.470T>C ausgeht, eher mit dem Risikobereich eines SNPs bzw. einer Punktmutation (Single Nucleotide Polymorphisms) (17).

Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung sinkt das Risiko offenbar mit dem Alter, gleich wie bei *BRCA1* und *BRCA2* (17).

Es gibt zunehmend Literatur über den Einfluss, den Polygenic Risk Scores (PRS) auf pathogene Varianten mit mäßiger Penetranz haben (17). Dass die individuelle Risikoberechnung für Brustkrebs mittels PRS einen wesentlichen Unterschied ergibt, zeigen Gao et. al in ihrer Studie. Bei negativer Familienanamnese und einem PRS im Bereich der 10% Perzentile ergibt sich für *CHEK2*-Trägerinnen ein Brustkrebsrisiko von 15,2%. Dieses Risiko steigt bei positiver Familienanamnese und PRS im der 90% Perzentile auf 46,6% an (17, 22).

1.9 Aktuelle Vorsorge

Vorab sollte die Wichtigkeit der partizipativen Entscheidungsfindung und der damit einhergehenden sorgfältigen Aufklärung vor diversen diagnostischen Methoden genannt werden (7). Früherkennungsuntersuchungen stellen neben der körperlichen Belastung auch einen erheblichen psychischen Belastungsfaktor dar (7).

1.9.1 Österreichische Brustkrebs-Vorsorge in der Allgemeinbevölkerung

Die einzige gesicherte Methode zur Senkung der Mortalität eines Mammakarzinoms ist die Mammographie (7).

In Österreich gibt es seit 2014 das „Brustkrebs-Früherkennungsprogramm“, welches es allen sozialversicherten Frauen ermöglicht, im Alter zwischen 45 und 69 Jahren alle zwei Jahre eine Mammographie durchführen zu lassen (73). Durch Einladungsbriefe werden diese Frauen automatisch auf die Untersuchung aufmerksam gemacht (73). Auch eine sonographische Untersuchung ist im Screening-Programm enthalten, sollte diese medizinisch indiziert sein (73).

Nicht versicherte Frauen können sich in Österreich über eine Telefon-Serviceline für das Programm anmelden (73). Zusätzlich gibt es in Österreich die Möglichkeit, sich zwischen dem 40. und 44. Lebensjahr, sowie ab dem 70. Lebensjahr freiwillig zu weiteren Mammographien im Rahmen des Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes anzumelden (73). Gedacht ist dieses Programm für weibliche Teilnehmerinnen, bei denen kein Verdacht auf Brustkrebs besteht und die gesund sind (73).

Die Reduktion der Brustkrebsmortalität durch Mammographie-Screening ist für 40 – 49 Jährige ebenso belegt, wie in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren (7). Da es in der jüngeren Gruppe häufiger zu falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen kommt, sollte die Entscheidung für eine bildgebende Untersuchung auf Basis des individuellen Risikos getroffen werden (7). Über 70-jährige Frauen sollten die Entscheidung für ein weiteres Screening unter Einbeziehung des individuellen Risikoprofils sowie des persönlichen Gesundheitsstatus treffen (7). Das Screening

ist in diesem Alter sinnvoll, wenn eine mehr als 10-jährige Lebenserwartung besteht (7).

1.9.2 Vorsorge bei Patient*innen mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation

Die empfohlenen Vorsorgemaßnahmen für Frauen bei nachgewiesener *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen werden nachfolgend zusammengefasst (7, 15):

- Ab dem 18. Lebensjahr wird betroffenen Frauen eine monatliche Selbstuntersuchung beider Brüste in der 1. Zyklushälfte empfohlen (15). Diese Brustuntersuchung ist, unabhängig von ordnungsgemäßer Anwendung, nicht dazu im Stande als alleinige Methode die Mortalität zu senken (7).
- Die klinische Brustuntersuchung inkl. Inspektion und Palpation von Brust und Axilla, sowie Kontrolle des Lymphabflusses, sollte ab dem 25. Lebensjahr alle 6 – 12 Monate stattfinden (7, 15). Auch diese Untersuchung stellt alleine keine verlässliche Früherkennungsmethode dar (7).
- Im Alter von 25 und 29 Jahren wird Frauen mit nachgewiesener *BRCA*-Mutation ein jährliches MRT beider Brüste mit Kontrastmittel empfohlen (15). Sollte kein MRT vorhanden sein, kann eine Mammographie durchgeführt werden. Da die Sensitivität negativ mit der mammographischen Dichte korreliert, kann eine Tomographie die Sensitivität in diesem Alter erhöhen (7, 15).
- Ab dem 30. Lebensjahr rät die NCCN Mutationsträgerinnen bis zu einem Alter von 75 Jahren jährlich zur Mammographie, jedoch unter Berücksichtigung einer Tomosynthese und MRT mit Kontrastmittel (15).
- Bei *BRCA1*-Mutation wird eine risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO) zwischen 35-40 Jahren oder nach Beendigung der Familienplanung empfohlen. Bei einer *BRCA2* Mutation wird etwas später, mit 40-45 Jahren soweit es keine früher erkrankten Familienmitglieder gibt, dazu geraten (15). Das Risiko für Eierstockkrebs kann durch diese prophylaktische Operation um 72% bis 88% gesenkt werden (74, 75).
- Sollten sich Patientinnen nicht für eine RRSO entscheiden, wird ab einem Alter von 30 Jahren eine halbjährliche transvaginale Sonographie in

Kombination mit der Bestimmung des Serum-CA-125 als Eierstockkrebs-Screening empfohlen. Der Nutzen dieser Untersuchungen ist nicht klar definiert (15).

- Eine beidseitige risikoreduzierende Mastektomie kann die Brustkrebsinzidenz von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen um 89,5% bis 100% senken (74, 75). Im Rahmen des Beratungsgesprächs sollte auf Rekonstruktionsmöglichkeiten und Risiken des Eingriffs eingegangen werden (15). Das individuelle Brustkrebs-Risiko in Abhängigkeit von Familienanamnese und Alter spielt bei der Entscheidungsfindung eine wesentliche Rolle (15). In einigen Mastektomiepräparaten (etwa 5%) finden sich bereits okkulte Karzinome (75).

Männer mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation sollten ab 35 Jahren in der Selbstuntersuchung der Brust geschult werden (15). Ab demselben Alter wird zusätzlich die jährliche klinische Untersuchung empfohlen (15). Männlichen *BRCA2*-Trägern wird ab 45 Jahren zu einem jährlichen Prostata-Screening geraten. Bei *BRCA1*-Trägern sollte man dieses ebenfalls in Erwägung ziehen (15).

1.9.3 Vorsorge bei *CHEK2*-Mutation

Für die derzeit bekannten pathogenen *CHEK2*-Varianten werden als Screening-Methoden eine jährliche Mammographie bzw. Brusttomosynthese (3D-Mammographie) und eine Magnetresonanztomographie der Brust ab einem Alter von 40 Jahren empfohlen (15). Tung und Kolleg*innen empfehlen die jährliche Mammographie bereits ab einem Alter von 35 Jahren. Bis zu einem Alter von 40 Jahren übersteigt das 5-Jahres Risiko an Brustkrebs zu erkranken die 1%-Marke zwar nicht, in der amerikanischen Bevölkerung liegt die 5-Jahres-Inzidenz bei 40-jährigen Frauen aber bei 0,6%. Will man ab diesem Risiko screenen, muss man ab einem Alter von 35 Jahren beginnen (59).

Die Risiko-reduzierende bilaterale Mastektomie zählt bei gewissen Risikokonstellationen als Option, wird aber nicht generell empfohlen, da zu wenig aussagekräftige Daten vorhanden sind (17, 44). Die Entscheidung wird von Familien- und Eigenanamnese abhängig gemacht. Auch die Risiko-reduzierende kontralaterale Mastektomie ist eine Option (23).

Da es derzeit keine Hinweise auf erhöhtes Risiko für Eierstockkrebs gibt, wird in den NCCN Guidelines und auch im Konsensus des deutschen Konsortiums für Brust- und Eierstockkrebs keine prophylaktische Maßnahme, wie etwa eine Risiko-reduzierende Salpingo-Oophorektomie, empfohlen (15),(23).

Bei *CHEK2*-Mutation und einem Colonkarzinom bei einem erstgradig Verwandten empfehlen die NCCN-Guidelines ab einem Alter von 40 Jahren oder 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie eine regelmäßige Koloskopie alle 5 Jahre. Gibt es keine positive Familienanamnese, so wird mit *CHEK2*-Mutation ab dem 40. Lebensjahr in 5-jährigen Intervallen eine Koloskopie empfohlen (76).

Für die Vorsorge von Prostatakrebs gibt es noch keine Guidelines. Stolarova und Kolleg*innen haben in ihrem Review zusammengefasst, dass männliche *CHEK2*-Mutationsträger ein intensiviertes Prostatascreening durchführen sollten. Diese enthält neben der jährlichen digital-rektalen Untersuchung auch eine PSA-Kontrollen ab einem Alter von 40 Jahren (44).

Für alle anderen oben genannten Krebsarten gibt es keine vorgeschriebenen Vorsorgemaßnahmen. Es handelt sich immer um Einzelfallentscheidungen, abhängig von der jeweiligen Eigen- und Familienanamnese.

2 Patient*innen und Methoden

2.1 Hintergrund und Fragestellungen

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit liegt darin, den Krankheitswert bestimmter Mutationen im Tumorsuppressorgen *CHEK2* genauer zu definieren.

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer 34-038 ex 21/22).

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 101 Patient*innen zusammengefasst, welche im Zeitraum von 2014 (erstes Untersuchungsdatum: 01.04.2014) bis 2022 (letztes Untersuchungsdatum: 10.01.2022) im Rahmen der genetischen Beratung hinsichtlich einer *CHEK2*-Mutation am Institut für Humangenetik Graz eine molekulargenetische Diagnostik durchführen ließen. Zu den Einschlusskriterien gehören eine durchgeführte genetische Beratung mit anschließender Mutationsanalyse und einem auffälligen molekulargenetischen Befund im *CHEK2*-Gen.

Im genannten Zeitraum kam es zur Etablierung der Multigen-Analysen. Abhängig von der Fragestellung und Familienanamnese, kamen unterschiedliche Genpanels zum Einsatz.

Folgende Fragestellungen hinsichtlich der genetischen Diagnostik wurden untersucht:

- Wie viele Patient*innen mit einer *CHEK2*-Mutation wurden durch Multigen-Analysen in Graz identifiziert?
- Wie viele der identifizierten Patient*innen weisen eine positive Familienanamnese hinsichtlich verschiedener Tumorerkrankungen auf?
- Bei wie vielen Patient*innen konnten weitere betroffene Familienmitglieder identifiziert werden?
- Durch welche Genpanels hat man die *CHEK2*-Mutation gefunden?
- Ist eine eindeutige Linie im Stammbaum erkennbar?
- Wie viele nicht erkrankte Mutationsträger*innen gibt es im gesamten Kollektiv?

- Welche SNPs kommen im untersuchten Kollektiv am häufigsten vor?
- Wie viele Mutationsträger*innen weisen zusätzliche Mutationen auf?

Die Fragen, die sich bei erkrankten Patient*innen ergeben haben, waren:

- Welche Tumorentitäten wurden bei *CHEK2*-Mutationsträger*innen gefunden?
- Wie ist die Geschlechterverteilung im Kollektiv?
- In welchem Alter wurde die Erstdiagnose gestellt?
- Kam es zu weiteren onkologischen Erkrankungen?
- Welche histopathologischen Merkmale finden sich bei *CHEK2*-positiven Mammakarzinomen?
- Welche molekularen Subtypen gibt es in unserem Kollektiv der *CHEK2*-positiven Mammakarzinomen?

2.2 Datenerhebung

Daten über die Identität der Ratsuchenden, die Ergebnisse der molekulargenetischen Befunde sowie die Stammbäume und Beratungsbriefe stammen aus dem Institut für Humangenetik Graz. Diese Dokumente enthalten die entsprechenden Informationen zur Mutation und den primären Tumorerkrankungen sowie familiäre Begleiterkrankungen.

2.3 Datenverarbeitung

Im Programm Microsoft Excel wurden die Daten der 101 Ratsuchenden eingegeben, die nach einer genetischen Beratung am Institut für Humangenetik Graz im Zeitraum von 2014 bis 2022 einen auffälligen molekulargenetischen Befund im *CHEK2*-Gen erhalten haben. In Textfelder wurden die neu erstellte Nummer, die der*dem Patient*in zugeordnet wurde, sowie die Familiennummer vermerkt. Zusätzlich wurden in Textfeldern Daten über die Identität der*des Ratsuchenden, wie Fallnummer, DNA-Nummer und Geburtsdatum eingetragen. Das Geschlecht wurde mit „weiblich“ oder „männlich“ angegeben.

Nr.	Familie	Fall-Nr.	DNA-Nr.	Geb. datum	Geschlecht
1	1				
2	1				
3	2				
4	2				

Abbildung 2.1 Excel-Datenbasis „Stammdaten“.

In weiteren Texteingabefeldern wurden das Untersuchungsdatum, das verwendete Genpanel sowie die gefundene *CHEK2*-Variante vermerkt. Die Genvarianten wurden als „pathogen“, „wahrscheinlich pathogen“, „UV“ (unclassified variant) oder „NA“ (nicht angegeben) je nach Ergebnis des genetischen Befundes klassifiziert. Die zusätzlich identifizierten Varianten wurden in einem eigenen Texteingabefeld eingetragen.

Genpanel	Unters.-dat.	<i>CHEK2</i> Variante (c.DNA)	Variante (Protein)	hom/ het/ hemi	Klassifizierung	zus. identifizierte Varianten
Lynch-Syndrom, Brustkrebs "Core"-Gene, <i>FH</i> -Gen		c.470T>C	p.(Ile157Thr)	het	UV/wahrscheinlich pathogen	keine
Bestimmung des Mutationsstatus c.1100delC		c.1100delC	p.(Thr367Metfs*15)	het	pathogen	keine
Bestimmung des Mutationsstatus c.470T>C		c.470T>C	p.(Ile157Thr)	het	UV/wahrscheinlich pathogen	keine
Brustkrebs "Core"-Gene		c.470T>C	p.(Ile157Thr)	het	UV/wahrscheinlich pathogen	keine

Abbildung 2.2 Excel-Datenbasis „Molekulargenetische Daten“.

Ob ein*e Patient*in gesund oder erkrankt sowie verstorben oder lebend ist, wurde mit „0“ für gesund oder lebend und „1“ für erkrankt oder verstorben in zwei getrennten Spalten bewertet. Bei erkrankten Patient*innen wurden in weiteren Spalten Daten über die Erkrankung eingetragen. Hierzu zählen die Tumor-Diagnose des Primär-Malignoms, das Alter bei Erstdiagnose sowie weitere aufgetretene Tumordiagnosen mit dem jeweiligen Alter bei Diagnosestellung.

erkrankt	verstorben	Tumor-Diagnose I	Alter bei Diagnose I	Tumor Diagnose II	Alter bei Diagnose II
1	0	Lymphangioliomyom		Brust	
0	0				
0	0				
1	0	Brust			

Abbildung 2.3 Excel-Datenbasis „Information über die Erkrankung“.

In weiteren Spalten wurden Organmanifestation, Risikofaktoren und TNM-Klassifikation, sowie Östrogen- (ER), Progesteron- (PR) und HER2/neu-Rezeptorstatus erfasst. Das Tumorigradung wurde mit „G1“, „G2“, „G3“ oder „NA“

angegeben. Das Tumorverhalten wurde mit „invasiv“, „in situ“ oder „NA“ vermerkt. Bei der Histologie ergaben sich die Kategorien „duktal“, „lobulär“, „mikropapillär“, „NST“ und „NA“. Ob vor Diagnosestellung bereits eine regelmäßige Vorsorge stattgefunden hat, wurde in einer Spalte mit Freitext angegeben.

Organmanifestation	RF	TNM	ER	PR	Her2/neu	Grading	Tumorverhalten	Histologie	regelmäßige Vorsorge vor Diagnose
Brust	Nikotinabusus	pTis, pN0	positiv	positiv	positiv	G3	in situ	duktal	Koloskopie, Gastroskopie
									NA
									NA
Brust	NA	NA	positiv	positiv	negativ	NA	NA	NA	Mammographie seit 30. LJ

Abbildung 2.4 Excel-Datenbasis „Histo- und molekularpathologische Eigenschaften“.

Die Informationen zur Familienanamnese eines*r Betroffenen wurden einerseits aus den Stammbaumzeichnungen der Patientenakte oder aus dem schriftlichen Beratungsbrief entnommen. In der Excel Tabelle wurde erhoben, ob eine positive Familienanamnese bekannt ist. „1“ steht für eine positive Anamnese, „0“ für eine negative. Bei fehlender Information wurde die Spalte mit „NA“ befüllt. Die Verwandtschaftsbeziehung wurde in eine Spalte mit Freitext eingetragen. Ob die jeweilige Person aus der väterlichen oder mütterlichen Linie stammt, wurde mit „0“ für „nein“ und „1“ für „ja“ festgehalten. So konnte später geprüft werden, ob eine eindeutige Linie im Stammbaum erkennbar ist.

Familienanamnese	eindeutige Linie	Verwandtschaftsbeziehung	väterlich	mütterlich	Anmerkung
1	1	Mutter	0	1	
NA	0				
1	0	Großmutter	0	1	Nichtraucherin
1	1	Mutter	0	1	

Abbildung 2.5 Excel-Datenbasis „Familienanamnese“.

Die einzelnen Personen im Familienstammbaum wurden beginnend mit „V1“ (Verwandte Person Nr. 1) nummeriert. In den folgenden Spalten wurde die Organmanifestation, das Manifestationsalter der Erkrankung, der Mutationsstatus und das Todesalter, falls bereits verstorben, festgehalten.

V1 Organmanifestation I	V1 Organmanifestation II	V1 Manifestationsalter I	V1 Manifestationsalter II	V1 Mutationsstatus	V1 verstorben	V1 Todesalter
Haut/Melanom	Brust	55	77	nicht getestet	1	80
					NA	
Lunge					NA	
Brust	Darm	64	73		NA	

Abbildung 2.6 Excel-Datenbasis zur näheren Beschreibung der Familienanamnese.

Die Verwandtschaftsgrade in Bezug zur Ausgangsperson wurden in der Auswertung wie folgt definiert:

- Verwandtschaftsgrad 1: Eltern, Kinder
- Verwandtschaftsgrad 2: Geschwister, Großeltern, Enkel
- Verwandtschaftsgrad 3: Tanten, Onkel

2.4 Statistische Auswertung und Textverarbeitung

Die statistische Analyse erfolgte im Programm Microsoft Excel Version 2210. Für die deskriptive Statistik wurden Häufigkeiten, Mittelwerte und Spannweiten berechnet. Tabellen und Diagramme wurden ebenfalls mit dem Programm Microsoft Excel Version 2210 erstellt.

Zur Texteingabe und Verarbeitung wurde das Programm Microsoft Word Version 2210 für Microsoft Windows in der Version 10 verwendet. EndNote 20 diente als Literaturverwaltungsprogramm.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Das untersuchte Gesamtkollektiv (n=101) besteht aus 89 weiblichen (88%) und 12 (12%) männlichen Ratsuchenden. Diese haben im Zeitraum von 01.04.2014 bis 10.01.2022 am Institut für Humangenetik Graz nach einer genetischen Beratung und molekulargenetischen Untersuchung einen Befund einer *CHEK2*-Mutation erhalten. 22 (22%) Personen des Gesamtkollektivs wurden prädiktiv getestet und sind gesund. Bei 19 dieser prädiktiv getesteten Personen wurde eine pathogene Variante gefunden, bei drei Untersuchten eine „UV“. 79 (78%) Patient*innen sind bereits erkrankt, davon hat man bei 58 Personen eine bereits als pathogen klassifizierte Variante gefunden, während bei 21 Erkrankten eine als „UV“ kategorisierte Mutation in *CHEK2* gefunden wurde.

Haben sich mehrere Angehörige einer Familie einer molekulargenetischen Beratung und Untersuchung unterzogen, wurden diese einer Familie zugeordnet. Im Gesamtkollektiv gibt es 94 voneinander unabhängige Familien. Die Zusammensetzung des Gesamtkollektivs wird in Abbildung 3.1 dargestellt.

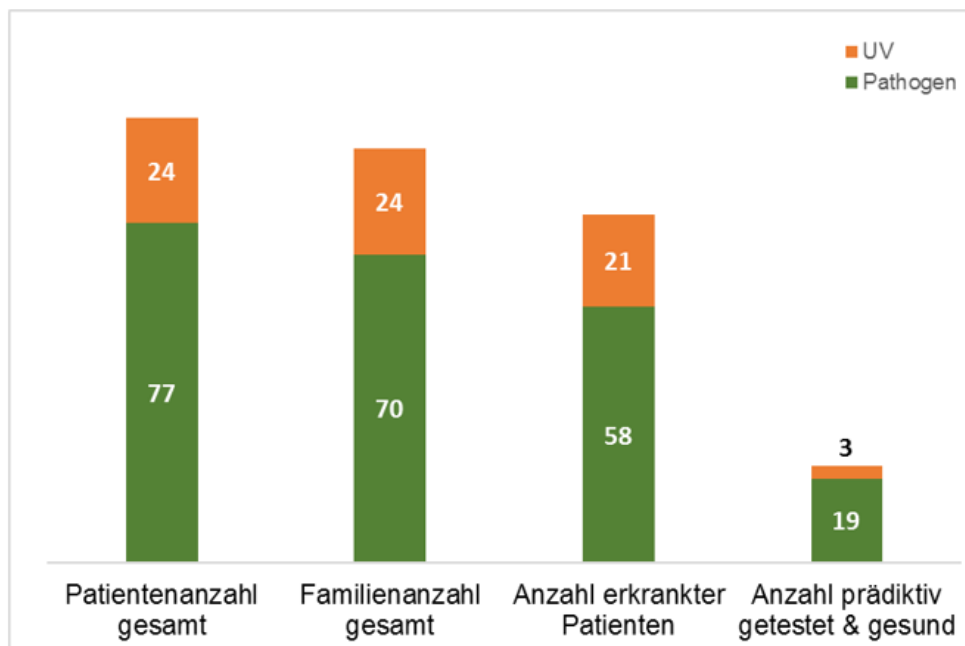


Abbildung 3.1 Gesamtkollektiv.

3.2 CHEK2 c.1100delC

3.2.1 Kollektiv

Im Gesamtkollektiv befinden sich neun (9%) Personen mit der CHEK2-Variante c.1100delC. Darunter sind acht weibliche und ein männlicher Ratsuchender. Fünf (56%) dieser untersuchten Personen sind erkrankt, davon ist eine Person männlich. Vier Patientinnen (44%) ließen sich prädiktiv testen und sind gesund. Das Kollektiv aus neun Personen setzt sich aus acht voneinander unabhängigen Familien zusammen.

Patient*innenkollektiv c.1100delC	Anzahl	weiblich	männlich
Patient*innenanzahl gesamt	9	8	1
Familienanzahl gesamt	8	0	0
Anzahl erkrankter Patient*innen	5	4	1
Anzahl prädiktiv getestet & gesund	4	4	0

*Tabelle 3.1 Patient*innenkollektiv CHEK2 c.1100delC.*

Bei fünf Patient*innen in diesem Kollektiv wurde die Mutation über das Genpanel „Brustkrebs „Core“-Gene“ identifiziert. Dreimal wurde die Mutation durch Bestimmung des Mutationsstatus c.1100delC gefunden und bei einer Person kam das Genpanel „Brust- und Ovarialkarzinom-assoziierte Gene“ zur Anwendung.

Genpanele c.1100delC	Anzahl	erkrankt	gesund
Bestimmung des Mutationsstatus c.1100delC	3	1	2
Brust- und Ovarialkarzinom-assoziierte Gene	1	1	0
Brustkrebs "Core"-Gene	5	3	2

Tabelle 3.2 Verwendete Genpanels im Kollektiv CHEK2 c.1100delC.

3.2.2 Tumorentitäten

In unserem untersuchten Kollektiv mit der nachgewiesenen Mutation c.1100delC kommt ausschließlich Brustkrebs vor. Neben drei betroffenen Frauen gibt es einen Fall von männlichem Brustkrebs. Bei einer der drei Frauen wurde ein bilaterales Mammakarzinom nachgewiesen.

Tumorentitäten c.1100delC	Anzahl	weiblich	männlich
Mamma-Ca	4	3	1
beidseitiges Mamma-Ca	1	1	0

Tabelle 3.3 Tumorentitäten im Kollektiv CHEK2 c.1100delC.

3.2.3 Altersverteilung

Das mediane Ersterkrankungsalter der *CHEK2* c.1100delC positiven Mammakarzinome liegt in unserem Kollektiv bei 51 Jahren (Spannweite: 47 – 80 Jahre). Vier (80%) der erkrankten Patient*innen erhielten die Erstdiagnose ab einem Alter von mindestens 50 Jahren.

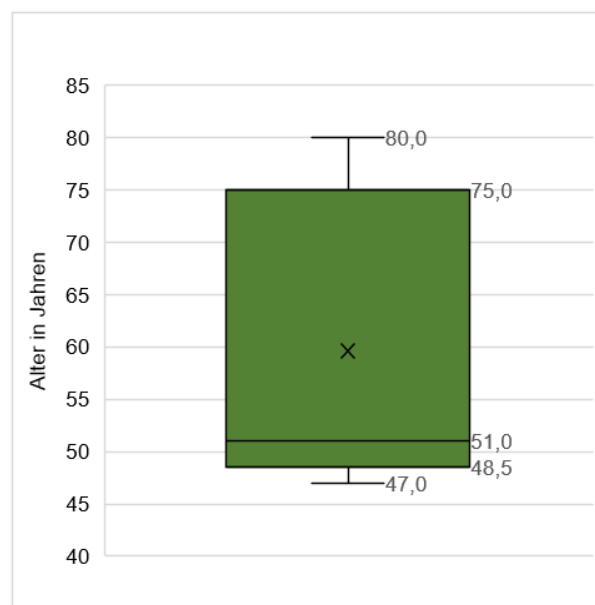


Abbildung 3.2 Medianes Ersterkrankungsalter bei CHEK2 c.1100delC positiven Mammakarzinomen.

3.2.4 Histopathologische und molekularpathologische Merkmale

Die weiblichen Mammakarzinome bei *CHEK2*-Variante c.1100delC sind ausschließlich vom histologischen Subtyp „NST“ (nicht spezifischer Typ), der früher als „invasives duktales Karzinom“ bezeichnet wurde und daher in der Tabelle auch noch als „duktal“ aufscheint. Der männliche Brustkrebs weist eine mikropapilläre Histologie auf.

Histologie	weiblich	männlich	Summe
NST	3	0	3
mikropapillär	0	1	1
duktal	1	0	1
NA	4	0	4

Tabelle 3.4 Histologische Subtypen im Kollektiv CHEK2 c.1100delC.

Im Kollektiv der Patient*innen mit der Variante c.1100delC gibt es kein triple-negatives Mammakarzinom. Die Mehrheit der c.1100delC assoziierten Mammakarzinome waren Hormonrezeptor (ER und PR) positiv und Her2/neu negativ.

Hormonrezeptorstatus c.1100delC	positiv	negativ
Östrogen	6 (100%)	0 (0%)
Progesteron	5 (83%)	1 (17%)
HER2/neu	1 (17%)	5 (83%)

kein Triple-negatives Mamma-Ca bei Variante c.1100delC

Tabelle 3.5 Hormonrezeptorstatus und Her2/neu-Status der CHEK2 c.1100delC positiven Mammakarzinome.

Tabelle 3.6 zeigt die geschlechterspezifische Verteilung des Hormonrezeptor- und Her2/neu-Status. In diesem Kollektiv zeigen die Mammakarzinome bei Frauen und Männern dieselben molekularpathologischen Charakteristika.

weiblich	positiv	negativ
Östrogen	5 (100%)	0 (0%)
Progesteron	4 (80%)	1 (20%)
HER2/neu	1 (20%)	4 (80%)

männlich	positiv	negativ
Östrogen	1 (100%)	0 (0%)
Progesteron	1 (100%)	0 (0%)
HER2/neu	0 (0%)	1 (100%)

Tabelle 3.6 Geschlechterspezifische Verteilung des Hormonrezeptorstatus und Her2/neu-Status der CHEK2 Variante c.1100delC.

3.2.5 Familienanamnese

Ausgehend von den neun Ratsuchenden mit nachgewiesener *CHEK2* c.1100delC Mutation finden sich weitere 23 Tumorerkrankungen in deren Familienanamnesen. Die Anamnesen wurden jedoch nur mündlich erhoben. In vielen Fällen liegen keine schriftlichen Befunde als „Beweis“ der Diagnose vor. Es gibt zwei erstgradig Verwandte (Mütter), die an Brustkrebs erkrankt sind. Bei den zweitgradig Verwandten gibt es 14 weitere betroffene Personen (6 Geschwister, 8 Großeltern) die an Malignomen erkrankten. Darunter gibt es sechs Fälle von Brustkrebs, drei Non-Hodgkin Lymphome, zweimal Lungenkrebs und je einen Fall von Eierstockkrebs, nicht näher definiertem Unterleibskrebs und einem Thymuskarzinom. Bei den drittgradig verwandten Personen kommen als zusätzliche Tumorentitäten Darm- und Magenkrebs vor. Die am häufigsten vorkommende Tumorentität ist mit 48% aller genannten Tumore in den Familienanamnesen das Mammakarzinom.

Organmanifestation/Tumorentität c.1100delC	Verwandtschaftsgrad		
	1	2	3
Brust	2 (100%)	6 (43%)	3 (43%)
Thymuskarzinom	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)
Darm	0 (0%)	(0%)	1 (14%)
Magen	0 (0%)	(0%)	1 (14%)
Non-Hodgkin Lymphom	0 (0%)	3 (21%)	0 (0%)
Unterleib	0 (0%)	1 (7%)	2 (29%)
Eierstock	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)
Lunge	0 (0%)	2 (14%)	0 (0%)
Summe	2 (100%)	14 (100%)	7 (100%)

Tabelle 3.7 Tumorentitäten im Kollektiv *CHEK2* c.1100delC getrennt nach Verwandtschaftsgrad.

3.3 CHEK2 c.470T>C

3.3.1 Kollektiv

Im Kollektiv der Patient*innen mit *CHEK2* c.470T>C Mutation befinden sich 55 (54% des Gesamtkollektivs) Patient*innen mit insgesamt 62 Tumor-Diagnosen. Darunter 48 (87%) Frauen und sieben (13%) Männer. Bei 41 (75%) dieser Personen war zu diesem Zeitpunkt bereits eine onkologische Erkrankung bekannt. 14 (25%) Ratsuchende ließen sich prädiktiv testen. Die Patient*innen stammen aus 50 voneinander unabhängigen Familien. Drei Patientinnen aus diesem Kollektiv wurden bei den nachfolgenden statistischen Auswertungen ausgeschlossen, da bei ihnen zusätzliche pathogene Mutationen (*NBN* c.657_661del, p.(Lys219Asnfs*16); *ATM* (c.1607+5G>A); *ATM* c.3850delA, p.(Thr1284Glnfs*9)) in anderen Genen vorlagen.

PatientInnenkollektiv c.470T>C	Anzahl	weiblich	männlich
Patientenanzahl gesamt	55	48 (87%)	7 (13%)
Familienanzahl gesamt	50	0 (0%)	0 (0%)
Anzahl erkrankter Patienten	41	37 (90%)	4 (10%)
Anzahl prädiktiv getestet & gesund	14	11 (79%)	3 (21%)

*Tabelle 3.8 Patient*innenkollektiv CHEK2 c.470T>C.*

Bei diesen 55 Patient*innen kam eine Vielzahl an verschiedenen Genpanels zum Einsatz. Tabelle 3.9 zeigt eine Auflistung dieser. Die Tabelle gibt auch Auskunft darüber, wer gesund ist und sich prädiktiv testen ließ.

Genpanele c.470T>C	Anzahl	erkrankt	gesund
Bestimmung des Mutationsstatus c.470T>C	6	0	6
Brust- und Ovarialkarzinom-assoziierte Gene	2	1	1
Brustkrebs "Core"-Gene	20	16	4
Brustkrebs "Core"-Gene, Lynch-Syndrom	5	5	0
Brustkrebs "Core"-Gene, Lynch-Syndrom, BAP1	1	0	1
Brustkrebs "Core"-Gene, MEN1, NF1	1	1	0
Brustkrebs "Core"-Gene, Pankreaskarzinom	1	1	0
Brustkrebs "Core"-Gene, Polypöse Darmerkrankung	1	1	0
Eierstockkrebs	1	1	0
Endometriumkarzinom- sowie Lynch-Syndrom assoziierte Gene, Brustkrebs "Core"-Gene, BRIP1	1	1	0
Lynch-Syndrom, Brustkrebs	1	1	0
Lynch-Syndrom, Brustkrebs "Core"-Gene	2	1	1
Lynch-Syndrom, Brustkrebs "Core"-Gene, CDH1	1	1	0
Lynch-Syndrom, Brustkrebs "Core"-Gene, FH-Gen	1	1	0
Lynch-Syndrom, Brustkrebs "Core"-Gene, MUTYH, NTHL1, POLD1, POLE	1	1	0
Lynch-Syndrom, Brustkrebs "Core"-Gene, NF1, BAP1, CDKN2A, CDK4	1	1	0
Lynch-Syndrom, Brustkrebs "Core"-Gene; BRIP1, CDH1, STK11	1	1	0
Lynch-Syndrom, Polypöse Darmerkrankung, CHEK2, MSH3, TP53	1	0	1
Mammakarzinom; Verdacht auf erbliches Tumor-Syndrom	1	1	0
Nierenkarzinom	1	1	0
Nierenzellkarzinom, Brustkrebs "Core"-Gene	1	1	0
Verdacht auf erbliches Brust- und Eierstockkrebs-Syndrom	1	1	0
Verdacht auf erbliches Tumorsyndrom	1	1	0
Verdacht auf erbliches Tumorsyndrom, Zusatzauswertung	1	1	0
Verdacht auf familiären Brustkrebs	1	1	0

Tabelle 3.9 Verwendete Genpanels im Kollektiv *CHEK2* c.470T>C.

3.3.2 Tumorentitäten

Es zeigt sich bei den Patient*innen mit der *CHEK2* Variante c.470T>C im Vergleich zur Variante c.1100delC eine deutliche Heterogenität im vorkommenden Tumorspektrum. Tabelle 3.10 zeigt alle vorkommenden Tumorentitäten. Festzuhalten ist, dass der weibliche Brustkrebs mit 36 (58% der 62 diagnostizierten Fälle) Fällen die mit Abstand häufigste Entität ist. Mit sechs (10%) Fällen, liegt das maligne Melanom an zweiter Stelle der häufigsten Tumorentitäten in unserem *CHEK2* c.470T>C Kollektiv. Eierstock- und Darmkrebs kommen je vier Mal (je 6%) vor. In diesem Kollektiv gibt es auch zwei Fälle von männlichem Brustkrebs (MBC). Das macht 29% der Erkrankungen im männlichen Kollektiv mit der *CHEK2*-Variante c.470T>C aus. Die häufigste Entität im männlichen Kollektiv stellt das maligne Melanom mit 43% der Erkrankungen dar.

Tumorentitäten c.470T>C	Anzahl	weiblich	männlich
Mammakarzinom	36 (58%)	34 (62%)	2 (29%)
Malignes Melanom	6 (10%)	3 (5%)	3 (43%)
Eierstock	4 (6%)	4 (7%)	0 (0%)
Darm	4 (6%)	3 (5%)	1 (14%)
Endometrium	3 (5%)	3 (5%)	0 (0%)
Niere	2 (3%)	1 (2%)	1 (14%)
Lymphangioliomyom	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Haarzelleukämie	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Neurofibrom	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Phäochromozytom	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Meningeom	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Schilddrüsenadenom	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Plattenepithelkarzinom	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)

Tabelle 3.10 Tumorentitäten im Kollektiv CHEK2 c.470T>C.

3.3.3 Altersverteilung

Das mediane Ersterkrankungsalter des gesamten Kollektivs unter allen Tumorentitäten liegt bei 45,5 Jahren. In Tabelle 3.11 wird das jüngste Ersterkrankungsalter der fünf häufigsten Tumorentitäten getrennt und geschlechterspezifisch dargestellt. Zusätzlich zeigt die untenstehende Tabelle das mediane Ersterkrankungsalter pro Organmanifestation und Geschlecht. Für die Berechnung wurde nur das Alter bei der jeweils ersten Tumorerkrankung pro Person berücksichtigt.

Tumorentitäten c.470T>C	medianes Alter in Jahren		jüngstes Ersterkrankungsalter	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Brust	49	55,5	26	49
Haut/Melanom	39	50,5	29	49
Eierstock	29,5	-	22	-
Darm	50	50	28	50

Tabelle 3.11 Geschlechterspezifisches medianes und jüngstes Ersterkrankungsalter in Jahren der am häufigsten vorkommenden Tumorentitäten.

In Abbildung 3.3 wird das Ersterkrankungsalter der Brustkrebsfälle graphisch dargestellt. Zur Berechnung wurde das Alter bei der ersten Diagnosestellung aller an Brustkrebs erkrankten Patient*innen im CHEK2 c.470T>C Kollektiv herangezogen. Das mediane Ersterkrankungsalter für Brustkrebs wird in Tabelle

3.11 dargestellt und liegt bei Frauen bei 49 Jahren und bei Männern bei 55,5 Jahren. Die Spannweite des Ersterkrankungsalters liegt zwischen 26 und 76 Jahren.

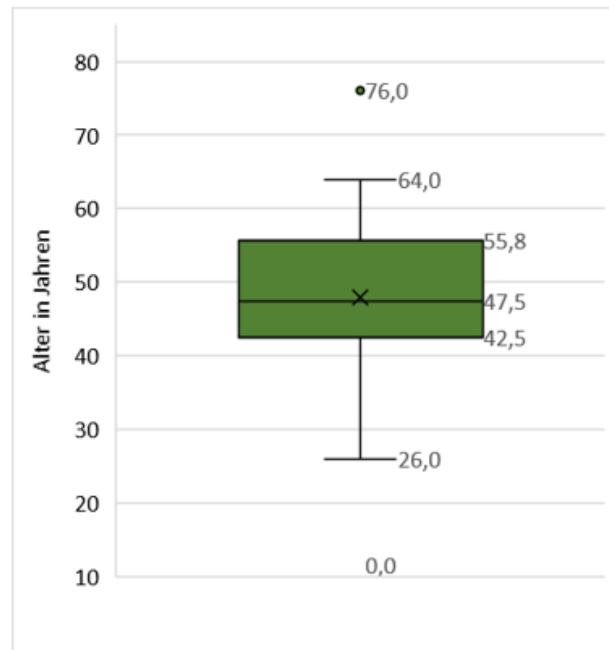


Abbildung 3.3 Ersterkrankungsalter der Brustkrebsfälle im Kollektiv CHEK2 c.470T>C.

Die Altersverteilung im Kollektiv der CHEK2 c.470T>C assoziierten Mammakarzinome wird in der Tabelle 3.12 dargestellt. Insgesamt kommt es häufiger vor einem Alter von 50 Jahren zum Auftreten eines Mammakarzinoms (56%). Die Mehrzahl der weiblichen Patientinnen (56%) erhielten die Brustkrebsdiagnose vor dem 50. Lebensjahr. Ein männlicher Patient erhielt die Diagnose mit 49 Jahren, der zweite Mann in diesem Kollektiv mit 62 Jahren.

Altersverteilung c.470T>C	Anzahl	weiblich	männlich
Alter unter 50 Jahren	14 (56%)	13 (52%)	1 (4%)
Alter ab 50 Jahren	11 (44%)	10 (40%)	1 (4%)

Tabelle 3.12 Altersverteilung der CHEK2 c.470T>C assoziierten Mammakarzinome.

3.3.4 Histopathologische und molekularpathologische Merkmale

Histologie	weiblich	männlich
NST	14 (64%)	1 (100%)
papillär	1 (5%)	0 (0%)
lobulär	2 (9%)	0 (0%)
duktal-lobulär	2 (9%)	0 (0%)
DCIS	3 (14%)	0 (0%)
NA	12	1

Tabelle 3.13 Histopathologische Merkmale des CHEK2 c.470T>C assoziierten Mammakarzinoms.

In Tabelle 3.13 wird die Verteilung der histopathologischen Merkmale der CHEK2 c.470T>C positiven Mammakarzinome dargestellt. Bei 12 Fällen in diesem Kollektiv gab es keine Information diesbezüglich. Sie wurden daher in der Berechnung ausgeschlossen. Unter den verbleibenden 22 Karzinomen, war der Großteil der weiblichen (64%) sowie 100% der männlichen Karzinome vom nicht-spezifischen Typ (NST). Die Brustkrebsfrühformen werden als DCIS (duktales Carcinoma in situ) extra angeführt, zählen in Tabelle 3.10 der Tumorentitäten aber zum Kollektiv der Mammakarzinome.

Bei 14 Brustkrebsfällen gab es keinen Befund bezüglich des Hormonrezeptorstatus und Her2/neu-Status. Unter den verbleibenden 22 Fällen, gab es zwei triple-negative Mammakarzinome. Die überwiegende Mehrheit der CHEK2 c.470T>C assoziierten Mammakarzinome, bei denen es Information über molekularpathologische Merkmale gab, war Östrogenrezeptor- (86%) sowie Progesteronrezeptor- (77%) positiv. Bei der Berechnung wurden die Karzinome ohne Information über die molekularpathologischen Charakteristika ausgeschlossen. Der Her2/neu-Status war in 64% der bekannten Fälle negativ.

Hormonrezeptorstatus c.470T>C	positiv	negativ	NA
Östrogen	19 (86%)	3 (14%)	14
Progesteron	17 (77%)	5 (23%)	14
HER2/neu	8 (36%)	14 (64%)	14

2 Patient*innen mit Triple-negativem Mamma-Ca

Tabelle 3.14 Molekularpathologische Eigenschaften der CHEK2 c.470T>C assoziierten Mammakarzinome.

Tabelle 3.15 zeigt die geschlechterspezifische Verteilung des Hormonrezeptor- und Her2/neu-Status.

weiblich	positiv	negativ	NA
Östrogen	17 (85%)	3 (15%)	14
Progesteron	16 (80%)	4 (20%)	14
HER2/neu	8 (40%)	12 (60%)	14

männlich	positiv	negativ	NA
Östrogen	2 (100%)	0 (0%)	0
Progesteron	1 (50%)	1 (50%)	0
HER2/neu	0 (0%)	2 (100%)	0

Tabelle 3.15 Geschlechterspezifische Verteilung der molekularpathologischen Charakteristika im Kollektiv der CHEK2 c.470T>C assoziierten Mammakarzinome.

3.3.5 Familienanamnese

In Tabelle 3.16 wird die Familienanamnese der gesunden Ratsuchenden mit nachgewiesener CHEK2 Variante c.470T>C dargestellt, es handelt sich um Patient*innen, die prädiktiv getestet wurden. Den häufigsten Grund für eine prädiktive Testung stellt in allen Verwandtschaftsgraden das Mammakarzinom dar.

Der Verwandtschaftsgrad 1 umfasst Eltern und Kinder der Ausgangspersonen, Verwandtschaftsgrad 2 die Geschwister, Großeltern und Enkel und Verwandtschaftsgrad 3 die Tanten und Onkel.

Tumorentität c.470T>C	Verwandtschaftsgrad		
	1	2	3
Eierstock	1 (14%)	1 (11%)	0 (0%)
Brust	5 (71%)	5 (56%)	1 (100%)
Niere	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
Lymphknoten	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
Lunge	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
Sarkom	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
	7 (100%)	9 (100%)	1 (100%)

Tabelle 3.16 Familienanamnese der gesunden Patient*innen mit CHEK2 Variante c.470T>C.

Ausgewertet wurden nur Familien mit eindeutig erkennbarer Erkrankungslinie. Das häufigste Malignom in deren Familienanamnesen ist das Mammakarzinom. Es

macht 65% (11 der 17 Erkrankungen) aller aufgetretenen Malignome in dieser Gruppe aus.

Tabelle 3.17 zeigt die Heterogenität der Tumorentitäten in den Familienanamnesen der erkrankten Patient*innen mit nachgewiesener c.470T>C Variante im *CHEK2*-Gen. Mit insgesamt 31 Fällen (41% aller Tumore in den Familienanamnesen des c.470T>C-Kollektivs) in allen Verwandtschaftsgraden ist Brustkrebs auch in diesem Kollektiv die häufigste Entität. Darm- und Magenkrebs kommen mit je sechs Fällen (je 8% im gesamten Kollektiv der Familienanamnesen) als zweithäufigste Entität vor. Tumore im kleinen Becken der Frau konnten in der Familienanamnese oft nicht genauer definiert werden, man findet in der Tabelle 3.17 daher sowohl Angaben zu Tumoren im „Unterleib“, im „Endometrium“, an den „Eierstöcken“ und der „Gebärmutter“. Sie wurden in Summe sieben Mal genannt. Das maligne Melanom kommt in diesen Familienanamnesen fünf Mal (7%) vor. Die Prozentangaben in der Tabelle beziehen sich jeweils auf den Verwandtschaftsgrad.

Organmanifestation/Tumorentität c.470T>C	Verwandtschaftsgrad		
	1	2	3
Brust	10 (32%)	7 (28%)	14 (70%)
Eierstock	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)
Schilddrüse	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Magen	2 (6%)	3 (12%)	1 (5%)
Hoden	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Darm	4 (13%)	1 (4%)	1 (5%)
Lunge	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Pankreas	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Morbus Hodgkin	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Non-Hodgkin Lymphom	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)
Malignes Melanom	3 (10%)	1 (4%)	1 (5%)
Unterleib	0 (0%)	2 (8%)	0 (0%)
Glioblastom	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Endometrium	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Kopftumor	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Prostata	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)
Gebärmutter	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)
Osteom	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Lymphknoten	1 (3%)	2 (8%)	0 (0%)
Blase	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Leber	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Summe	31 (100%)	25 (100%)	20 (100%)

Tabelle 3.17 Familienanamnese der erkrankten Patient*innen mit *CHEK2* c.470T>C Variante.

3.3.6 CHEK2 c.470T>C und Ovarialkarzinome

Unter den 55 Patient*innen mit der Variante c.470T>C gibt es vier Fälle von Tumoren am Ovar bei 3 Patientinnen. Bei der jüngsten Patientin wurde mit 22 Jahren ein muzinöses Ovarialkarzinom des linken Ovars FIGO 1a mit intestinaler Differenzierung und expansiv-invasivem Wachstumsmuster, auf dem Boden eines muzinösen Borderline-Tumors diagnostiziert. Die zweite Patientin erhielt mit 44 Jahren die Diagnose eines serös-papillären Zystadenokarzinoms des Ovars, ebenfalls im Stadium pT-1a (= FIGO 1a).

Bei einer weiteren Patientin im Kollektiv kam es zu Tumoren am Ovar. Bei dieser Frau entwickelte sich im Alter von 66 Jahren ein Granulosazelltumor. Im Alter von 71 Jahren kam es zu einem Rezidiv. Zusätzlich war bei dieser Patientin seit dem 64. Lebensjahr ein Colonkarzinom bekannt. Mit 65 Jahren trat ein Endometriumkarzinom auf und mit 69 Jahren diagnostizierte man bei ihr ein Plattenepithelkarzinom am Handgelenk.

3.3.7 CHEK2 c.470T>C und männlicher Brustkrebs

In diesem Kollektiv gibt es zwei Fälle von männlichem Brustkrebs. Ein Karzinom war vom histologischen Subtyp „NST“, bei dem weiteren Fall fehlt die Information der histopathologischen Merkmale. Beide Karzinome sind ER-positiv und Her2/neu-negativ. Der PR-Status ist einmal negativ und einmal positiv. Bei einem Patienten wurde die Diagnose bereits im Alter von 49 Jahren gestellt. In diesem Fall wurde eine Mutation in einem weiteren Gen (*PTCH1* c.4181G>A) identifiziert. Zum Zeitpunkt der Auswertung ist diese als UV klassifiziert. Beim zweiten Patienten trat die Erkrankung mit 62 Jahren auf. Beide Patienten haben eine positive Familienanamnese hinsichtlich weiterer Malignome. In der Familienanamnese des bei Diagnosestellung älteren männlichen Patienten erkrankte die Mutter im Alter von 60 Jahren an einem Colonkarzinom. Bei dem jüngeren Patienten wurden im Alter von 49 und 54 Jahren maligne Melanome diagnostiziert. Die Familienanamnese des zweiten Patienten zeigt seine Mutter, die im Alter über 60 Jahren an einem Mammakarzinom erkrankte (Alter anamnestisch nicht genau rememberlich). Zusätzlich den Vater, der mit 77 Jahren die Diagnose eines Colonkarzinoms erhielt, weiters vier Onkel väterlicherseits, bei denen Darm-, Prostata-, Nierenkrebs, Leukämie und

Lymphome genannt wurden. Außerdem erkrankte ein Cousin väterlicherseits im Alter von 40 Jahren an Nieren- und Hodenkrebs. Der Mutationsstatus der betroffenen Personen in diesen Familien ist nicht bekannt.

3.4 Andere *CHEK2*-Varianten

Im gesamten Kollektiv dieser Studie gab es neben den beiden ausführlich besprochenen Varianten c.1100delC und c.470T>C noch einige andere Varianten, welche teilweise nur vereinzelt vorkamen. Hervorheben möchte ich die Variante c.1588G>A. Sie kommt im Kollektiv von 101 Patient*innen nur einmal vor. Bei der betroffenen Patientin wurden bei der molekulargenetischen Diagnostik zwei Genpanels, einmal das Genpanel für „Lynch-Syndrom“ und das Genpanel „Brustkrebs „Core“-Gene“, angewandt. Neben dieser als UV klassifizierten Variante weist die betroffene Patientin keine zusätzliche pathogene Variante oder UV in einem anderen Gen auf. Die erste Krebsdiagnose erhielt sie im Alter von 65 Jahren, ein Mammakarzinom links. Mit 71 Jahren folgte ein Endometriumkarzinom, mit 84 Jahren ein weiteres Mammakarzinom, jedoch auf der rechten Seite. Zeitgleich wurde auch ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert.

Eine weitere als UV klassifizierte Variante, die ich hervorheben möchte, ist *CHEK2* c.1603C>T. Bei der betroffenen Patientin kam neben den Genpanels „Brustkrebs „Core“-Gene“ und „Lynch-Syndrom“ auch ein Genpanel für Eierstockkrebs zur Anwendung. Es wurde keine zusätzliche Mutation in anderen Genen gefunden. Sie erhielt im Alter von 59, 62 und 63 Jahren dreimal eine Krebsdiagnose. Es handelte sich um ein endometrioides Tubenkarzinom, um ein malignes Melanom am Rücken und ein Plattenepithelkarzinom am Kopf.

Auffällig sind auch einige UVs, die bereits unter 50 Jahren bei einigen Patientinnen zu Mammakarzinomen geführt haben. Hierunter fallen die Varianten c.1270T>C, c.1312G>T, c.1339T>A, c.1340T>C, c.284G>C, c.320-5T>A und c.538C>T.

CHEK2 Variante (c.DNA)	Variante (Protein)	Klassifizierung	Tumor-Diagnose I	Alter D I	Tumor Diagnose II	Alter D II	Tumor-Diagnose III	Alter D III	Tumor-Diagnose IV	Alter D IV
Deletion Exon 9,10		pathogen								
Deletion Exon 9,10		pathogen	Brust	40						
c.208G>T	p.Glu70*	pathogen	Brust	75						
c.444+1G>A		pathogen	Brust	67						
c.*2dup	p.(?)	UV	Brust	59						
c.1116_1117delCAinsTG	p.Lys373Glu	whs pathogen	Haut/Melanom	29						
c.1175G>T	p.Ala392Val	UV	Eileiter	52						
c.1270T>C	p.(Tyr424His)	UV	Brust	36	Brust	37				
c.1441G>T	p.Asp481Tyr	NA	Eierstock	62	Gebärmutter	62	Brust			
c.1441G>T	p.Asp481Tyr	UV	Eierstock	36						
c.1312G>T	p.Asp438Tyr	UV	Brust	39						
c.1312G>T	p.Asp438Tyr	UV								
c.1339T>A	p.Phe447Ile	UV	Brust	43	Brust	60				
c.1340T>G	p.Phe447Cys	UV	Brust	49						
c.1389-16C>G	NA	UV	NHL	56	Darm	78	Pankreas	NA		
c.1588G>A	p.Ala530Thr	UV	Brust	65	Endometrium	71	Brust	84	Plattenepithel	84
c.1603C>T	p.Arg535Cys	UV	Haut/Melanom	59	Haut/Melanom	62	Eileiter	63		
c.284G>C	p.Arg95Pro	UV	Brust	41						
c.320-5T>A	NA	UV	Lunge	43	Brust	44				
c.499G>A	p.Gly167Arg	UV/whs pathogen	Brust	45						
c.592+3A>T	NA	whs pathogen	Brust	53						
c.516A>C	p.Thr172=	UV	Brust	59						
c.538C>T	p.Arg180Cys	UV	Brust	46						
c.541C>T	p.Arg181Cys	UV	Brust	65						
Deletion Exon 9,10		pathogen	Eierstock	63						
c.1053G>T	p.(Glu351Asp)	UV								
c.444+1G>A	p.(?)	pathogen	Brust	66	Endometrium	61				

Tabelle 3.18 Andere CHEK2-Varianten im Kollektiv

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden *CHEK2*-Mutationen aus einem Kollektiv von 101 Personen, welche im Zeitraum von 01.04.2014 bis 10.01.2022 am Institut für Humangenetik Graz den Nachweis einer *CHEK2*-Mutation erhalten haben, hinsichtlich Geno- und Phänotypen ausgewertet. Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit lag darin, den Krankheitswert bestimmter Mutationen im Tumorsuppressorgen *CHEK2* genauer zu definieren, wobei der Hauptfokus auf den Varianten c.1100delC und c.470T>C lag. Neben Tumorentitäten und Erkrankungsalter der Betroffenen, wurden die Familienanamnesen der *CHEK2*-Mutationsträger*innen evaluiert. Die histopathologischen und molekularpathologischen Merkmale der *CHEK2*-assoziierten Mammakarzinome wurden erhoben und mit Daten aus der Literatur verglichen.

4.1 *CHEK2* c.1100delC Mutation und Tumorentitäten sowie deren Altersverteilung

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Datenanalyse zeigen, dass im Kollektiv der Patient*innen mit *CHEK2*-Variante c.1100delC Brustkrebs als einzige Tumorentität vorkommt. Darunter gibt es auch einen Fall von männlichem Brustkrebs. 80% der erkrankten Patient*innen erhielten die Diagnose ab einem Alter von 50 Jahren. Zudem gibt es in diesem kleinen Kollektiv einen Fall eines bilateralen Mammakarzinoms. Die Patientin erhielt diese Diagnose im 81. Lebensjahr.

Vorangegangene Studien beschreiben den Hormonrezeptorstatus von c.1100delC assoziierten Mammakarzinomen in 91% als Östrogenrezeptor-positiv und in 81% als Progesteronrezeptor-positiv (49). Diese Arbeit bestätigt diese Aussage. Alle vorkommenden Mammakarzinome waren Östrogenrezeptor-positiv und 83% waren Progesteronrezeptor-positiv.

Ausgehend von diesem Kollektiv wurden die Familienanamnesen der betroffenen Personen aufgearbeitet. Hier fanden sich weitaus mehr Tumorentitäten. Brustkrebs ist auch hier die häufigste Entität, jedoch wird unter allen getesteten Geschwistern, Großeltern und Enkel in 21% der Tumorfälle von Non-Hodgkin-Lymphomen berichtet. Hier handelt es sich jedoch um mündlich überlieferte Diagnosen. Es liegt

bei keinem dieser Angehörigen ein Mutationsstatus vor. Bereits 2005 untersuchten Cybulski et al. in einer großen Studie unter anderem die Assoziation von *CHEK2*-Mutationen und 120 NHL-Fällen. Sie konnten die Variante c.1100delC in ihrer Population jedoch nicht nachweisen (54). In 9,2% dieser Gruppe wurde die Mutation I157T nachgewiesen. Diese Ergebnisse können in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden.

Im Gegensatz zu anderen Studien zeigte sich in unserem Kollektiv kein Hinweis auf das vermehrte Auftreten von Prostata-, Nieren- und Schilddrüsenkarzinomen bei *CHEK2* c.1100delC Mutation (54),(63). Hinsichtlich des Auftretens von kolorektalen Karzinomen bei Vorliegen dieser Mutation gab es bisher widersprüchliche/diskrepante Ergebnisse (23),(44),(69). In dieser Arbeit gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Darmkrebsrisiko.

4.2 *CHEK2* c.470T>C Mutation und Tumorentitäten sowie deren Altersverteilung

Die häufigste Variante im gesamten Kollektiv stellt mit 54% c.470T>C dar. Dieses Ergebnis wird durch andere Studien bestätigt (54),(55).

In unserem Kollektiv mit der Variante c.470T>C zeigte sich das Mammakarzinom mit 58% aller Malignome als häufigste Tumorentität. Darunter gibt es zwei Fälle von männlichem Brustkrebs und einen bestätigten Fall eines bilateralen Mammakarzinoms. Die Patientin erkrankte im Alter von 49 bzw. 56 Jahren. Ein häufiges Merkmal von *CHEK2* c.470T>C assoziierten Mammakarzinomen ist der Subtyp „NST“, früher als „invasiv duktales Karzinom“ bezeichnet. Dieser wurde in 64% nachgewiesen. In 86% war ein Östrogen- sowie in 77% ein Progesteronrezeptor-positiver Hormonrezeptorstatus vorhanden. Im Gegensatz dazu zeigte sich der HER2/neu-Status in 64% negativ.

An zweithäufigster Stelle findet sich das maligne Melanom (10%). Die Assoziation zwischen *CHEK2*-Mutationen und dem Auftreten von malignen Melanomen wurde bereits von Stolarova et. al zitiert. Dort handelt es sich jedoch um die Variante c.1100delC (44). Da bisher kein klarer Zusammenhang zwischen der c.470T>C Mutation und einem erhöhten Hautkrebsrisiko bestand, gibt es diesbezüglich keine

Vorsorgeempfehlungen. Auch in den Familienanamnesen wurde häufig von malignen Melanomen berichtet. Über alle Verwandtschaftsgrade hinweg, macht das maligne Melanom zwischen 4% bis 10% aller Tumorentitäten aus. Die jüngste Patientin erkrankte bereits im Alter von 29 Jahren. In der Familienanamnese dieser Patientin finden sich weitere Betroffene mit Malignomen. Die Mutter erkrankte im Alter von 46 Jahren an Brustkrebs und im Alter von 67 Jahren an Lungenkrebs. Deren Schwester erhielt im Alter von 60 Jahren ebenfalls die Diagnose Brustkrebs. Der Großvater mütterlicherseits war an einem Prostatakarzinom erkrankt und verstorben. Zu beachten ist, dass es in der Familienanamnese keine Angaben über Mutationsstatus oder Schadstoffexposition gibt.

In 6% zeigen sich Malignome des Dickdarms. Ähnlich wie in einer vorausgegangenen Studie in Polen, gibt es auch in unserem Kollektiv einige Darmkrebsfälle bei Betroffenen mit der Variante c.470T>C, nicht jedoch bei der Variante c.1100delC (16).

Eine Beobachtung, welche aus bestehender Literatur hervorgeht, ist das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen (23), (54), (68). Im untersuchten Kollektiv findet sich ein Schilddrüsenadenom. Das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen kann in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Ähnliche Ergebnisse liefert diese Auswertung für das Vorkommen von Prostatakarzinomen. Im gesamten Kollektiv gibt es keinen bestätigten Fall. Lediglich in der Familienanamnese wurde in zwei Fällen davon berichtet. Jedoch ist zu beachten, dass es sich hier um mündlich überlieferte Information handelt. Es gibt keine beweisenden Dokumente. Die Überlieferungen sind möglicherweise unvollständig.

Eine Assoziation zwischen *CHEK2* und Nierenkrebs wurde bereits in anderen Studien aufgezeigt (54), (66). Dieser Zusammenhang wird in dieser Arbeit bestätigt. Es gibt im untersuchten Kollektiv zwei bestätigte Fälle von Nierenkarzinomen (3% aller Malignome). In den gesamten Familienanamnesen wurde von einem weiteren Fall berichtet.

Bisher gibt es keine Daten, die ein erhöhtes Risiko für Eierstockkrebs bestätigen (17),(44). In unserem Kollektiv der Personen mit *CHEK2* Variante c.470T>C stellt

Eierstockkrebs mit 6% die dritthäufigste Tumorentität dar. Es handelt sich hier um drei betroffene Patientinnen. Das mediane Ersterkrankungsalter liegt hier bei 29,5 Jahren. Die jüngste Patientin erkrankte bereits mit 22 Jahren. Hinzu kommen zwei eindeutig überlieferte Fälle von Eierstockkrebs aus den Familienanamnesen sowie zwei Fälle von nicht näher differenziertem „Unterleibskrebs“.

4.3 CHEK2-Mutationen und männlicher Brustkrebs

Bisher gibt Studien, die einen Zusammenhang von *CHEK2* c.1100del – Mutationen und männlichem Brustkrebs (Male Breast Cancer – MBC) aufzeigen. Für die Variante *CHEK2* c.470T>C gibt es kaum Studien. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine Assoziation von MBC mit beiden Varianten.

Im Kollektiv der Variante c.1100delC macht der männliche Brustkrebs 20% aller Mammakarzinome aus. Der betroffene Patient erkrankte mit 51 Jahren an einem mikropapillären, Östrogen- und Progesteronrezeptor positiven, HER2/neu negativen Mammakarzinom mit gutem Differenzierungsgrad (G1). Frühere Studien berichten im Gegensatz dazu von Karzinomen mit überwiegend duktaler Histologie und schlechterer Differenzierung (G2-G3) (70), (71). Eine Übereinstimmung findet sich im positiven Östrogenrezeptorstatus.

Zwei Fälle von männlichem Brustkrebs kommen im Kollektiv der Variante c.470T>C vor. In beiden Fällen handelt es sich um Östrogenrezeptor-positive und HER2/neu-negative Karzinome. Einen Befund bezüglich des histologischen Subtyps gibt es nur in einem der Fälle. Dieser beschreibt ein „NST“ Karzinom.

4.4 Aktuelle Vorsorge sowie Empfehlungen anhand von Fallbeispielen

Durch den Einsatz von Multigen-Panels erfahren immer mehr Menschen von Mutationen in Genen mit mäßig erhöhtem Risiko für bestimmte Tumorarten. Dies ermöglicht Betroffenen den Zugang zu verbesserten Screeningmethoden und intensiverer Früherkennung (25). Die Anwendung der Ergebnisse im klinischen Alltag ist jedoch unklar (25). Während es für die klinische Behandlung von Personen mit pathogenen Mutationen in Hochrisikogenen klare Empfehlungen gibt, ist die

Vorsorge für Betroffene von Mutationen in Brustkrebsgenen mit moderat erhöhtem Risiko, wie bei *CHEK2*, nicht international standardisiert (1). Entscheidungen über die Durchführung von präventiven Untersuchungen oder Eingriffen, werden häufig auf Basis eines geschätzten Lebenszeitrisikos in Kombination mit der erheblichen Familienanamnese getroffen (1).

Diese Arbeit zeigt, dass das mediane Ersterkrankungsalter bei der *CHEK2*-Variante c.1100delC im untersuchten Kollektiv für Frauen und Männer bei 51 Jahren und bei der Variante c.470T>C bei 49 Jahren für Frauen bzw. 55,5 Jahren für Männer liegt. Die Spannweite ist bei *CHEK2* c.470T>C Mutationsträger*innen aber deutlich breiter und reicht von 26 Jahren bis 76 Jahren. In 56% der Fälle tritt die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr auf. Die aktuelle Vorsorge laut NCCN Guidelines empfiehlt ab dem 40. Lebensjahr eine Mammographie bzw. Brusttomosynthese, während Tüchler und Kolleg*innen diese bereits ab dem 35. Lebensjahr empfehlen (15), (59). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass im Kollektiv der Variante c.1100delC keine, aber im Kollektiv der Variante c.470T>C fünf Frauen (14% aller Mammakarzinom-Fälle) vor dem 40. Lebensjahr erkrankt sind und von einer frühzeitigen Diagnostik profitiert hätten.

Bezüglich der Risiko-reduzierenden bilateralen Mastektomie wird aktuell keine Empfehlung ausgesprochen (17), (44). Die Fallzahlen für das Auftreten von bilateralen Mammakarzinomen sind in dieser Arbeit gering. Es gibt im gesamten Kollektiv zwei bestätigte Fälle. Bei drei Personen wird das Auftreten eines Lokalrezidivs beobachtet. Um diesbezüglich klare Empfehlungen aussprechen zu können, bedarf es weiteren Beobachtungen in größeren Kollektiven.

Das Risiko für Eierstockkrebs wird derzeit als nicht erhöht eingestuft, weshalb auch keine prophylaktischen Eingriffe empfohlen werden (15), (23). Die *CHEK2* Variante c.470T>C führte in diesem Kollektiv unter allen Mutationsträgerinnen bei drei Frauen zu insgesamt vier Tumoren am Ovar und ist damit die dritthäufigste Tumorentität in unserem Kollektiv. Hinzu kommen zwei eindeutig überlieferte Fälle von Eierstockkrebs aus den Familienanamnesen sowie zwei Fälle von nicht näher differenziertem „Unterleibskrebs“. Die jüngste Patientin entwickelte bereits mit 22 Jahren ein muzinöses Ovarialkarzinom FIGO 1a, auf dem Boden eines muzinösen Borderline-Tumors. Die beiden weiteren Frauen erkrankten im Alter von 44 bzw. 66

Jahren. Im Vergleich dazu gibt es eine klare Vorsorgeempfehlung für Mutationsträgerinnen der gut untersuchten Gene *BRCA1* und *BRCA2*. Diesen wird ab dem 30. Lebensjahr eine halbjährliche transvaginale Sonographie in Kombination mit der Bestimmung des Serum-CA-125 empfohlen (15). Ebenso wird Betroffenen mit diesen Mutationen nach Abschluss der Familienplanung im Alter von 35-45 Jahren eine risikoreduzierende Salpingoophorektomie empfohlen (15).

Bei *CHEK2*-Mutation und negativer Familienanamnese wird ab dem 40. Lebensjahr in 5-jährigen Intervallen eine Koloskopie empfohlen (76). Das mediane Erkrankungsalter liegt für kolorektale Karzinome im untersuchten Kollektiv bei 50 Jahren. Vor dem 40. Lebensjahr erkrankte nur eine Patientin. Sie war bei Diagnosestellung 28 Jahre alt. Aus ihrem Familienstammbaum lassen sich weitere Tumorerkrankungen ablesen. Die Schwester der Betroffenen erkrankt mit 39 Jahren an einem Mammakarzinom und mit 48 Jahren an einem malignen Melanom. Bei ihr liegt kein Mutationsstatus vor. Deren Mutter erkrankt mit 70 Jahren an einem nicht näher definiertem Gebärmutterkrebs. Eine Schwester der Mutter verstarb mit 40 Jahren an einem unklaren Gehirntumor. Bei den Geschwistern der Mutter kommen weitere Krebserkrankungen vor. Genauere Informationen fehlen jedoch. Das Kolonkarzinom der Betroffenen trat über ein Jahrzehnt vor dem empfohlenen Screening auf, das Mammakarzinom der Schwester entwickelte sich ebenfalls vor dem Beginn der empfohlenen Vorsorgemaßnahmen. Für alle anderen Malignome in dieser Familie gibt es noch keinen Vorsorgeplan.

Eine Empfehlung für weiterführende Forschungen liegt daher in der Analyse größerer Kollektive, um das Screening Programm insbesondere für jüngere Personen, jedoch auch für Betroffene über dem 70. Lebensjahr zu optimieren.

Tabelle 4.1. zeigt den Vergleich der aktuellen Vorsorgeempfehlungen mit einem möglichen Vorsorgeprogramm. Die Ist-Situation berücksichtigt ab dem 40. Lebensjahr eine jährliche Mammographie, sowie eine Coloskopie im Abstand von je fünf Jahren. Würde ein neues Vorsorgeprogramm bereits ab dem 35. Lebensjahr eine jährliche Mammographie sowie die erste Coloskopie empfehlen, hätten im untersuchten Kollektiv fünf Brustkrebs-Patientinnen (+14,3%) und eine Darmkrebspatientin (+33,3%) mehr erfasst werden können. Derzeit gibt es keine Empfehlung für eine Melanom-Früherkennung. In diesem Kollektiv traten zwei Fälle

vor dem 40. Lebensjahr auf, das jüngste Erkrankungsalter lag bei 29 Jahren. Ähnlich wie im derzeitigen Vorsorgeprogramm für Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation, könnte man eine halbjährliche transvaginale Sonographie in Kombination mit Serum-CA-125-Kontrollen in Erwägung ziehen. Aufgrund der geringen Fallzahl kann man auf Basis dieser Arbeit jedoch keine klaren Empfehlungen aussprechen. Insbesondere die Durchführung von prophylaktischen Operationen bleibt eine Einzelfallentscheidung.

Tumorentität	Ist-Situation	Empfehlung	Differenz
Mammkarzinom	35	40	+ 5
Malignes Melanom	0	6	+ 6
Eierstock	0	4	+ 4
Darm	3	4	+ 1

Tabelle 4.1 Ist-Situation und Empfehlung eines möglichen Vorsorgeplans.

Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil von frühen Vorsorgeprogrammen ist neben den anfallenden Kosten und Eingriffsrisiken (bspw. Coloskopie) die psychische Belastung der betroffenen Personen. Ein unklarer Befund zieht eine Reihe weiterer Untersuchungen nach sich, was zu großer Beunruhigung der Untersuchten führt.

4.5 Limitationen und Prospektiven

Die Limitationen dieser Arbeit ergeben sich primär durch die geringe Fallzahl des gesamten Kollektivs der *CHEK2*-Mutationsträger*innen. Dadurch war auch keine statistische Analyse möglich. Speziell die erhobenen Daten bezüglich der Variante c.1100delC stützen sich auf nur neun Personen. Vier davon wurden prädiktiv getestet und sind zum Zeitpunkt der Untersuchung gesund. Dennoch können Ergebnisse aus vorangegangenen Studien hinsichtlich des Auftretens von Brustkrebs und dessen Hormonrezeptorstatus hier bestätigt werden. Die Fallzahlen waren jedoch zu gering, um den Zusammenhang mit Prostata-, Nieren-, Schilddrüsen- und Kolorektalen Karzinomen nachzuweisen.

Die Variante c.1100delC wurde ausschließlich bei Brustkrebspatient*innen nachgewiesen. Zur Anwendung kamen die Genpanels „Brustkrebs Core-Gene“ und „Brust- und Ovarialkarzinom-assoziierte Gene“. Bei drei Personen wurde nur der

Mutationsstatus c.1100delC bestimmt. Dieser Selection Bias lässt sich kaum verhindern, da ein Großteil der Personen, die eine Zuweisung zur genetischen Abklärung erhalten, bereits an Brustkrebs erkrankt sind oder es Brustkrebsfälle in der Familie gibt. Das liegt einerseits am Bewusstsein für eine familiäre Häufung sowie an der Tatsache, dass Brustkrebs zu den häufigsten Karzinomen gehört.

Eine weitere Begrenzung dieser Studie liegt in der mündlichen Überlieferung der Familienanamnesen. Es gibt nur in wenigen Fällen beweisende Dokumente für die genannten Diagnosen und die DNA der Angehörigen wurde kaum sequenziert. Ebenfalls schwer nachzuvollziehen ist, welche Schadstoffexposition bei den berichteten Fällen vorlag. Dies wäre am Beispiel von Lungenkrebs relevant.

Weiters muss beachtet werden, dass in keinem Fall molekulargenetische Untersuchungsbefunde des Tumorgewebes vorliegen.

Ebenfalls zu bedenken ist, dass viele Patient*innen wegfallen, weil sie durch vorangegangene Genanalysen ausgeschlossen wurden. Betroffene entscheiden sich nicht immer für eine umfassende genetische Abklärung. In manchen Fällen wird nur der Mutationsstatus der Hochrisikogene bestimmt.

Außerdem sollte erwähnt werden, dass vor allem bei jüngeren Betroffenen eine genetische Untersuchung angedacht wird, was das Gesamtkollektiv jünger macht.

Die vorliegende Arbeit kann ausschließlich am derzeitigen Stand der Wissenschaft berichten. Speziell bei den Fällen der Ovarialkarzinome ist nicht gesagt, dass es nicht noch andere genetische Einflussfaktoren gibt, die wir derzeit noch nicht kennen. Die Variante c.470T>C ist häufig. Insbesondere bei den Erkrankten mit dieser Mutation gilt, dass möglicherweise andere Gene, welche noch nicht ausreichend charakterisiert sind sowie auch intronische Varianten eine Rolle spielen, welche wir mit der angewandten Methode nicht erfassen können. Abgesehen davon wurde nicht das gesamte Exon untersucht.

Es würde über den Rahmen dieser Arbeit hinaus gehen, auf alle gefundenen *CHEK2* Varianten in diesem Kollektiv einzugehen. Der Großteil der weiteren identifizierten Varianten wird zu diesem Zeitpunkt als „UV“ klassifiziert. Diese Arbeit beschränkt sich daher auf die häufigsten und am besten untersuchten Varianten

c.1100delC und c.470T>C. Alle weiteren gefundenen Varianten wurden lediglich in Tabelle 3.18 festgehalten.

Literaturverzeichnis

1. Borde J, Ernst C, Wappenschmidt B, Niederacher D, Weber-Lassalle K, Schmidt G, et al. Performance of Breast Cancer Polygenic Risk Scores in 760 Female CHEK2 Germline Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):893-9.
2. Jan Dieter Murken TG, Elke Holinski, Klaus Zerres. Taschenlehrbuch Humangenetik. Stuttgart, Deutschland: Thieme; 2017 [cited 2022 11.12.2022]. Available from: https://eref-1thieme-1de-1yuhxau507ad.han.medunigraz.at/ebooks/1879364#/ebook_1879364_SL73448812.
3. Bernhard Wörmann SA, Marija Balic, Thomas Decker, Tanja Fehm, Richard Greil, Nadia Harbeck, Barbara Krug, Friedrich Overkamp, Oliver Rick, Frederik Wenz, Diana Lüftner Mammakarzinom der Frau: Onkopedia; 2018 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>].
4. Statistik Austria. Brust 2021 [updated 29.04.2021. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html].
5. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Beratung 2021 [Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/beratung/>].
6. deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Indikationen für einen Gentest [updated 2021. Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/indikationen-gentest/>].
7. Deutsche Krebsgesellschaft D, Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Kurzversion 4.1 , 2018, AWMF Registernummer: 032-045OL2018 11.01.2023; Kurzversion 4.1. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
8. Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(6):2647-93.
9. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(4):820-3.
10. Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1(2):157-62.
11. Payne SR, Kemp CJ. Tumor suppressor genetics. *Carcinogenesis.* 2005;26(12):2031-45.
12. Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature.* 2008;452(7189):872-6.
13. Yohe S, Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1544-57.
14. Zelli V, Compagnoni C, Cannita K, Capelli R, Capalbo C, Di Vito Nolfi M, et al. Applications of Next Generation Sequencing to the Analysis of Familial Breast/Ovarian Cancer. *High Throughput.* 2020;9(1).
15. Mary B. Daly RP. NCCN Guidelines - Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian 2019.

16. Narod SA. Which Genes for Hereditary Breast Cancer? *N Engl J Med.* 2021;384(5):471-3.
17. Robson M. Management of Women With Breast Cancer and Pathogenic Variants in Genes Other Than BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol.* 2021;39(23):2528-34.
18. Schaaf CP, Zschocke J. *Genetische Labordiagnostik. Basiswissen Humangenetik.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 141-55.
19. Nunziato M, Esposito MV, Starnone F, Diroma MA, Calabrese A, Del Monaco V, et al. A multi-gene panel beyond BRCA1/BRCA2 to identify new breast cancer-predisposing mutations by a picodroplet PCR followed by a next-generation sequencing strategy: a pilot study. *Anal Chim Acta.* 2019;1046:154-62.
20. Gallagher S, Hughes E, Wagner S, Tshiaba P, Rosenthal E, Roa BB, et al. Association of a Polygenic Risk Score With Breast Cancer Among Women Carriers of High- and Moderate-Risk Breast Cancer Genes. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e208501.
21. Zentrum M-MG. Polygenic Risk Score - Mammakarzinom 2022 [Available from: <https://www.mgz-muenchen.de/polygenic-risk-score-cancer.html>].
22. Gao C, Polley EC, Hart SN, Huang H, Hu C, Gnanaolivu R, et al. Risk of Breast Cancer Among Carriers of Pathogenic Variants in Breast Cancer Predisposition Genes Varies by Polygenic Risk Score. *J Clin Oncol.* 2021;39(23):2564-73.
23. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Konsensus 2020 2020 [14.09.2021]. Version 2020.1:[Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>].
24. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med.* 2021;384(5):428-39.
25. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(5):440-51.
26. Zentrum M-MG. *Fakten zu BRCA1 & BRCA2.* 2017.
27. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama.* 2017;317(23):2402-16.
28. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1811-4.
29. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell.* 1997;88(3):323-31.
30. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet.* 2003;72(4):975-83.
31. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673-81.
32. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2345-52.
33. Piombino C, Cortesi L, Lambertini M, Punie K, Grandi G, Toss A. Secondary Prevention in Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndromes Other Than BRCA. *J Oncol.* 2020;2020:6384190.

34. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):674-85.
35. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. *Curr Oncol*. 2018;25(2):e176-e80.
36. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):813-22.
37. Grant RC, Selander I, Connor AA, Selvarajah S, Borgida A, Briollais L, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2015;148(3):556-64.
38. Wong SHM, Fang CM, Chuah LH, Leong CO, Ngai SC. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;121:11-22.
39. Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML, Susswein LR, Graceffo S, Bohnert K, et al. Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1325-31.
40. Sullivan MR, Bernstein KA. RAD-ical New Insights into RAD51 Regulation. *Genes (Basel)*. 2018;9(12).
41. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(12):1242-50.
42. Weber-Lassalle N, Borde J, Weber-Lassalle K, Horváth J, Niederacher D, Arnold N, et al. Germline loss-of-function variants in the BARD1 gene are associated with early-onset familial breast cancer but not ovarian cancer. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):55.
43. Matsuoka S, Huang M, Elledge SJ. Linkage of ATM to cell cycle regulation by the Chk2 protein kinase. *Science*. 1998;282(5395):1893-7.
44. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, Soukupova J, Zemankova P, Macurek L, et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells*. 2020;9(12).
45. Genetics Home Reference. CHEK2 checkpoint kinase 2 [21.09.2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/11200>.
46. Sulli G, Di Micco R, d'Adda di Fagagna F. Crosstalk between chromatin state and DNA damage response in cellular senescence and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(10):709-20.
47. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071-8.
48. Maréchal A, Zou L. DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(9).
49. Bahassi el M, Robbins SB, Yin M, Boivin GP, Kuiper R, van Steeg H, et al. Mice with the CHEK2*1100delC SNP are predisposed to cancer with a strong gender bias. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(40):17111-6.
50. Zhang J, Willers H, Feng Z, Ghosh JC, Kim S, Weaver DT, et al. Chk2 phosphorylation of BRCA1 regulates DNA double-strand break repair. *Mol Cell Biol*. 2004;24(2):708-18.
51. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*. 1999;286(5449):2528-31.

52. Hauke J, Horvath J, Groß E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, et al. 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.
53. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, Syrjäkoski K, Ojala S, Kilpivaara O, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet.* 2002;71(2):432-8.
54. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, Masojć B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet.* 2004;75(6):1131-5.
55. Cybulski C, Wokołorczyk D, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3747-52.
56. Kleibl Z, Novotny J, Bezdicikova D, Malik R, Kleiblova P, Foretova L, et al. The CHEK2 c.1100delC germline mutation rarely contributes to breast cancer development in the Czech Republic. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90(2):165-7.
57. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1305-15.
58. Johnson N, Fletcher O, Naceur-Lombardelli C, dos Santos Silva I, Ashworth A, Peto J. Interaction between CHEK2*1100delC and other low-penetrance breast-cancer susceptibility genes: a familial study. *Lancet.* 2005;366(9496):1554-7.
59. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(9):581-8.
60. Akdeniz D, Schmidt MK, Seynaeve CM, McCool D, Giardiello D, van den Broek AJ, et al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2019;44:1-14.
61. Honrado E, Osorio A, Palacios J, Benitez J. Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 gene mutations. *Oncogene.* 2006;25(43):5837-45.
62. Rainville I, Hatcher S, Rosenthal E, Larson K, Bernhisel R, Meek S, et al. High risk of breast cancer in women with biallelic pathogenic variants in CHEK2. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;180(2):503-9.
63. Heidegger I, Tsaour I, Borgmann H, Surcel C, Kretschmer A, Mathieu R, et al. Hereditary prostate cancer - Primetime for genetic testing? *Cancer Treat Rev.* 2019;81:101927.
64. Statistik Austria. Prostata 2021 [updated 29.04.2021. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html.
65. Hale V, Weischer M, Park JY. CHEK2 (*) 1100delC Mutation and Risk of Prostate Cancer. *Prostate Cancer.* 2014;2014:294575.
66. Carlo MI, Mukherjee S, Mandelker D, Vijai J, Kemel Y, Zhang L, et al. Prevalence of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1228-35.
67. Hartman TR, Demidova EV, Lesh RW, Hoang L, Richardson M, Forman A, et al. Prevalence of pathogenic variants in DNA damage response and repair genes in patients undergoing cancer risk assessment and reporting a personal history of early-onset renal cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):13518.

68. Pekova B, Dvorakova S, Sykorova V, Vacinova G, Vaclavikova E, Moravcova J, et al. Somatic genetic alterations in a large cohort of pediatric thyroid nodules. *Endocr Connect*. 2019;8(6):796-805.
69. Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, Wasielewski M, Wagner A, Hollestelle A, et al. The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1308-14.
70. Hallamies S, Pelttari LM, Poikonen-Saksela P, Jekunen A, Jukkola-Vuorinen A, Auvinen P, et al. CHEK2 c.1100delC mutation is associated with an increased risk for male breast cancer in Finnish patient population. *BMC Cancer*. 2017;17(1):620.
71. Campos FAB, Rouleau E, Torrezan GT, Carraro DM, Casali da Rocha JC, Mantovani HK, et al. Genetic Landscape of Male Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14).
72. Schayek H, Korach H, Laitman Y, Bernstein-Molho R, Friedman E. Mutational analysis of candidate genes in Israeli male breast cancer cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(2):399-404.
73. Bundesministerium für Soziales G, Pflege und Konsumentenschutz. Screening-Programm: Brustkrebs-Früherkennung oesterreich.gv.at2022 [updated 30.06.2022; cited 2022 30.12.2022]. Available from: https://www.oesterreich.gv.at/themen/gesundheit_und_notfaelle/medizinische_versorgung/screening-programm_brustkrebs-frueherkennung.html.
74. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 2010;304(9):967-75.
75. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg*. 2016;212(4):660-9.
76. Dawn Provenzale SG. NCCN Guidelines - Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal2017 [cited 2022 11.12.2022]:[98 p.].