

Diplomarbeit

**Multigenanalyse zur Abklärung einer familiären  
Belastung eines erblichen gynäkologischen  
Tumorsyndroms**

eingereicht von

**Lilly Zöhrer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Gynäkologie**

unter der Anleitung von

**Univ. FÄ Dr.<sup>in</sup> med. univ. Elisabeth Katharina Trapp**

**Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Gunda Pristauz-Telsnigg**

Graz, am 03.06.2023

## **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 03.06.2023

Lilly Zöhrer eh.

## Danksagungen

An allererster Stelle möchte ich mich sehr, sehr herzlich bei meinen Betreuerinnen Univ. FÄ Dr.<sup>in</sup> med. univ. Elisabeth Katharina Trapp und Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Gunda Pristauz-Telsnigg bedanken, welche mir durchgehend mit unglaublichem Engagement zur Seite gestanden sind. Ihr großes Interesse an der klinischen Wissenschaft hat mich angesteckt und motiviert; durch diese Arbeit ist meine Leidenschaft für die Gynäkologie umso mehr gewachsen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich laufend während des Studiums unterstützt haben- Ihr seid wirklich die Besten!

Erwähnt gehört an dieser Stelle natürlich auch mein Freund- Danke für dich!

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	III
Abkürzungen und deren Erklärung.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
Zusammenfassung.....	XI
Abstract .....	XIII
1 Einleitung .....	1
1.1 Überblick.....	1
1.1.1 Epidemiologie des Mamma- und Ovariakarzinoms .....	1
1.1.2 Tumordispositionssyndrome (TDS) .....	2
1.1.3 Hereditäres Mamma- und Ovariakarzinom (HBOC, Hereditary Breast and Ovarian Cancer) .....	2
1.1.4 Geschichte der genetischen Testungen .....	3
1.1.5 Genetische Hintergründe der Tumorentstehung .....	4
1.2 Die 11 Core-Gene.....	5
1.3 Hoch penetrante Gene.....	6
1.3.1 BRCA1 .....	6
1.3.2 BRCA2.....	8
1.3.2.1 Funktionen von BRCA .....	9
1.3.2.2 Häufigste BRCA-assoziierte Mutationen .....	10
1.3.2.3 BRCA-assoziierte Mutationen und das Lebenszeitrisiko für Mammakarzinome sowie weitere Krebsarten.....	11
1.3.2.4 Pathologie der BRCA-assoziierten Mammakarzinome .....	12
1.3.3 TP53 .....	12
1.3.4 PALB2.....	15
1.3.5 PTEN .....	16
1.3.6 STK11 (LKB1).....	17
1.4 Moderat penetrante Risikogene.....	18
1.4.1 ATM .....	18
1.4.2 BARD1 .....	19
1.4.3 BRIP1 .....	20
1.4.4 CDH1 .....	20
1.4.5 CHEK2.....	22
1.4.6 RAD51C.....	22
1.4.7 RAD51D.....	23
1.5 Weitere Syndrom-assoziierte Gene.....	23

1.5.1	NBN .....	23
1.5.2	SMO.....	24
1.5.3	RAD50 .....	24
1.5.4	Lynch-Syndrom.....	25
1.6	Genetische Diagnostik .....	31
1.6.1	Einschlusskriterien für die genetische Testung .....	31
1.6.2	Genetische Sprechstunde an der Universitätsfrauenklinik Graz in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik der MUG .....	33
1.6.3	Genetische Untersuchung .....	36
1.6.4	Unklassifizierte Varianten (UVs).....	37
1.7	Klinische Konsequenzen der Multigenanalyse .....	39
1.7.1	Konsequenzen eines Negativen Befundes.....	39
1.7.2	Konsequenzen unklarer Varianten .....	40
1.7.3	Konsequenzen eines Positiven Befundes .....	41
1.8	Intensiviertes Früherkennungsprogramm .....	42
1.8.1	Selbstuntersuchung .....	44
1.8.2	Gynäkologische Untersuchung inklusive Palpation .....	45
1.8.3	Mammografie.....	46
1.8.4	MRT .....	47
1.8.5	Sonografie .....	48
1.8.6	Vaginal-Sonografie und Tumormarker.....	49
1.8.7	Minimalinvasive Diagnostik.....	51
1.8.8	Endoskopie .....	52
1.9	Operative Prävention .....	52
1.9.1	Prophylaktische Mastektomie .....	52
1.9.2	Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie .....	55
2	Material und Methoden .....	57
2.1	Studienziel .....	57
2.2	Studienpopulation .....	57
2.2.1	Einschlusskriterien der Studie .....	58
2.2.2	Ausschlusskriterien der Studie .....	58
2.3	Erhobene Daten.....	58
2.4	Studiendesign .....	59
2.4.1	Retrospektive Datenanalyse.....	59
2.5	Statistische Auswertung.....	60
3	Ergebnisse .....	61
3.1	Retrospektive Datenanalyse .....	61

3.1.1	Indikation zur Testung .....	61
3.1.2	Charakterisierung von Tumorarten .....	62
3.1.3	Tumorcharakteristika des Mammakarzinoms .....	62
3.1.4	Tumorcharakteristika des Ovarialkarzinoms.....	64
3.1.5	Tumorcharakteristika des Endometriumkarzinoms.....	65
3.1.6	Häufigkeit von unklaren Varianten.....	66
3.1.7	Häufigkeit von Mutationen im Gesamtkollektiv .....	68
3.1.8	Häufigkeit von Mutationen bei gynäkologischen Tumorpatientinnen und assoziierte Tumore.....	70
3.1.9	Positive Mutationen bei Mammakarzinompatientinnen .....	71
3.1.10	Positive Mutationen bei Ovarialkarzinompatientinnen .....	72
3.1.11	Positive Mutationen bei Endometriumkarzinom-patientinnen.....	73
4	Diskussion .....	74
5	Schlussfolgerung.....	81
	Literaturverzeichnis .....	82
	Anhang .....	99
	Ethikvotum .....	99

## Abkürzungen und deren Erklärung

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ACR	American College of Radiology
ATR	Ataxia teleangiectatica und Rad3-related
BARD1	BRCA1-associated RING domain protein 1
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1	Breast Cancer Gene 1
BRCA2	Breast Cancer Gene 2
BRRS	Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom
CIS	Carcinoma in Situ
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DCIS	Ductales Carcinoma in Situ
GENTURIS	GENetics Tumor Risk Syndromes
HBOC	Hereditary Breast and Ovarian Cancer
HRD	Homologe Rekombinationsdefizienz
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
HRT	Hormonersatztherapie
IARC	International Agency for Cancer Research
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LOH	Loss of Heterozygosity
MRT	Magnetresonanztomografie
MUG	Medizinische Universität Graz
NBS	Nijmegen-Breakage-Syndrom
NCCN®	National Comprehensive Cancer Network®
NGS	Next Generation Sequencing
OCCR	Ovarian Cancer Cluster Region
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PARP	Poly(Adenosin-Diphosphat-Ribose)-Polymerase
PHTS	PTEN Hamartoma Tumor Syndrom
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
RRBM	Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie
RRCM	Risikoreduzierende contralaterale Mastektomie
RRSO	Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie

SERM	Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator
SNP	Single nucleotide polymorphism
TDS	Tumordispositionssyndrom
TNBC	triple-negative breast cancer
UKCTOCS	UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
UVs	Unclassified variants (unklassifizierte oder unklare Varianten)

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BRCA und seine Funktion in der Homologen Rekombinations-Reparatur in Zellen (60) .....	10
Abbildung 2: Selbstuntersuchung der Brust (liegend und stehend) (168).....	45
Abbildung 3: Indikation zur Testung- Familienanamnese und Tumorleiden .....	61
Abbildung 4: Tumorarten.....	62
Abbildung 5: Häufigkeit von unklaren Varianten bei gynäko-onkologischen Patientinnen .....	67
Abbildung 6: Tumore von UV-Positiven .....	68
Abbildung 7: Häufigkeit von Mutationen.....	69
Abbildung 8: Häufigkeit von Mutationen bei gynäkologischen Tumorpatientinnen	70
Abbildung 9: Tumore bei positiven Mutationsträger:innen .....	71
Abbildung 10: Positive Mutationen bei Mammakarzinompatient:innen .....	72
Abbildung 11: Positive Mutation bei Ovarialkarzinompatientinnen.....	73
Abbildung 12: Positive Mutationen bei Endometriumkarzinompatientinnen.....	73

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Amsterdam-II-Kriterien nach Vasen et al. 1999 (125) .....	27
Tabelle 2: Revidierte Bethesda-Kriterien nach Umar et al., um kolorektal Karzinome auf eine Mikrosatelliteninstabilität zu prüfen (126) .....	28
Tabelle 3: Kriterien der Society of Gynecologic Oncology (SGO) (119, 128) .....	29
Tabelle 4: Schwerpunkte des genetischen Beratungsgesprächs (S3-Leitlinie) (143) .....	36
Tabelle 5: Vorgeschlagenes Klassifikationssystem der IACR für unklare DNA- Varianten nach Plon et al. (147) .....	39
Tabelle 6: Früherkennungsprogramm laut dem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs (145) .....	44
Tabelle 7: BI-RADS (Breast Imaging Reporting Data System) (169) .....	47
Tabelle 8: Tumorcharakteristika Mammakarzinom .....	64
Tabelle 9: Tumorcharakteristika Ovarialkarzinom .....	65
Tabelle 10: Tumorcharakteristika Endometriumkarzinom .....	66
Tabelle 11: Häufigkeit von BRCA1-Mutationen im Gesamtkollektiv .....	69
Tabelle 12: Häufigkeit von BRCA2-Mutationen im Gesamtkollektiv .....	69

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Beim Mammakarzinom handelt es sich um die weltweit häufigste Krebserkrankung der Frau. Das Ovarialkarzinom befindet sich auf Rang 7 der weiblichen malignen Krebserkrankungen. 5-10% aller Mammakarzinome besitzen eine erbliche Komponente. (1, 2) Meist handelt es sich um eine Mutation in einem der beiden Hauptrisikogene BRCA1 und BRCA2. Neben diesen Genen existieren weitere Risikogene, welche die Entstehung eines erblichen Tumorsyndroms begünstigen können. Diese Arbeit erläutert die Signifikanz einer Multigenanalyse, welche bei Diagnosestellung der malignen Erkrankung eingeleitet und u.U. für die Entscheidung der Therapie herangezogen werden kann.

**Methoden:** Alle Patient:innen welche im Zeitraum 2007-2020 in der interdisziplinären Genetikambulanz der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und dem Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz Rat suchten und neben einer BRCA-Testung eine Analyse der Panel-Gene ATM, PTEN, RAD50, RAD51D, RAD51C, TP53, STK11, NBN, CDH, MSH6, MSH2, MLH1 CHEK2, PALB2, BRIP1 und SMO auf mögliche pathogene Mutationen durchführen ließen, wurden analysiert. Die anschließende Datenanalyse wurde mittels SPSS ausgewertet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurde eine Multigenanalyse bei 449 Patient:innen durchgeführt. 142 Patient:innen (32,7%) hätten allein aufgrund ihrer Familienanamnese bereits die Kriterien der aktuellen Leitlinien für eine genetische Testung erfüllt, noch bevor sie eine maligne Erkrankung entwickelten. Bei über einem Drittel (33,9%) (n=152) wurde entweder eine pathologische Mutation in einem der oben genannten Gene oder eine UV (unklassifizierte Variante) nachgewiesen. Bei 111 Personen (24,7%) wurde mindestens eine UV festgestellt. 43 Patient:innen (9,6%) erhielten einen positiven Mutationsnachweis. Am häufigsten vorliegend war eine Mutation im CHEK2-Gen, welche bei insgesamt 15 Patient:innen (3,3%) auftrat. Unter den positiven Mutationsträgerinnen befanden sich 25 Mammakarzinompatient:innen (56,8%), 3 Ovarialkarzinompatientinnen (6,8%) und 4 Endometriumkarzinompatientinnen (9,1%).

**Zusammenfassung:** Mehr als ein Drittel der Patient:innen mit hochpositiver Familienanamnese oder Hochrisiko Tumorsituation weisen eine pathogene Mutation oder eine UV in den untersuchten Genen auf. Daher sollte in diesen Situationen die BRCA-Testung um eine Panelgen-Analyse erweitert bzw. die Ratsuchenden hierzu informiert werden. Ein Mutationsnachweis ist mit den Ratsuchenden zu erörtern, um anhand des Risikoprofils individuell die weitere Therapieplanung, die Eingliederung in ein intensiviertes Früherkennungsprogramm oder die Entscheidung für eine prophylaktische Maßnahme zu fällen. Beim Nachweis einer UV sollte eine regelmäßige z.B. zweijährliche Re-Evaluation der klinischen Risikoeinstufung der Genmutation angeraten werden.

## Abstract

**Introduction:** Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. Ovarian cancer is ranked 7th among female malignant cancers. 5-10% of all breast cancers have a hereditary component. (1, 2) In most cases occurs a mutation in one of the two risk genes BRCA1 and BRCA2, but many other risk genes can promote a hereditary tumor syndrome. This evidence explains the significance of a multigene analysis, which can be initiated at the diagnosis of malignant diseases or in genetic high-risk families.

**Methods:** All patients who sought advice at the Genetics out-patient clinic of the University Department of Gynecology and Obstetrics in cooperation with the Institute of Genetics at the Medical University of Graz in the period 2007-2020 and had an analysis of the panel genes ATM, PTEN, RAD50, RAD51D, RAD51C, TP53, STK11, NBN, CDH, MSH6, MSH2, MLH1 CHEK2, PALB2, BRIP1 and SMO were analyzed. Subsequent data analysis was evaluated using SPSS.

**Results:** A total of 449 patients underwent multigene panel testing. 142 patients (32.7%) would have met the criteria of the current guidelines for genetic testing based on their family history, even before they developed cancer. Over one third (33.9%) (n=152) had either a pathogenic mutation or a UV (unclassified variant). At least one UV was detected in 111 individuals (24.7%). 43 patients (9.6%) had a pathogenic mutation. The most common mutation concerned the CHEK2 gene, which occurred in 15 patients (3,3%). Among the pathogen mutation carriers 25 patients (56.8%) had breast cancer, 3 ovarian cancer patients (6.8%) and 4 endometrial cancer patients (9.1%).

**Discussion:** More than one third of the patients with a highly positive family history or high-risk tumor situation showed a pathogenic mutation or a UV in the examined genes. In the case of pathogen findings patients should be counseled about the associated risk of variant cancers. Individual risk stratified decisions are essential for further therapy planning. In case an UV is detected, routinely reevaluation e.g. every two years is recommended.

# 1 Einleitung

## 1.1 Überblick

### 1.1.1 Epidemiologie des Mamma- und Ovarialkarzinoms

Im Jahr 2020 sind weltweit 2,3 Millionen Menschen an Brustkrebs erkrankt und es wurden insgesamt 685.000 Todesfälle registriert. Ende 2020 lag die Zahl der Neuerkrankten der letzten fünf Jahre bei 7,8 Millionen, womit das Mammakarzinom die weltweit häufigste Krebserkrankung der Frau ist. (3) Eine von 9-12 Frauen erkrankt einmal in ihrem Leben an einem Mammakarzinom. (4) In Österreich werden im Vergleich im Schnitt jährlich 5.632 Menschen zum ersten Mal mit Brustkrebs diagnostiziert und die Mortalitätsrate liegt bei 1.629. Im Jahr 2019 bezog sich knapp ein Drittel aller Krebsneuerkrankungen der Frau auf die Brust. (5) Das Ovarialkarzinom befindet sich weltweit an der 7. Stelle der bösartigen Krebserkrankungen der Frau. (6) Obwohl das Ovarialkarzinom seltener vorkommt als das Mammakarzinom, ist die Mortalität dreimal so hoch. (7) In Österreich lag die Ovarialkarzinominzidenz durchschnittlich bei 722 bei einer vergleichbar hohen Krebsmortalität von 494. (5) Die hohe Mortalitätsrate des Ovarialkarzinoms lässt sich durch das asymptomatische Tumorwachstum erklären, weshalb das Ovarialkarzinom auch als ‚Silent Killer‘ bezeichnet wird. Patientinnen leiden erst sehr spät in fortgeschrittenen Stadien an den Tumor-assoziierten Symptomen und bis heute gibt es, im Vergleich zum Mammakarzinom, keine aussagekräftigen Vorsorge- und Früherkennungsuntersuchungen, um das aggressive Krebsgeschehen frühzeitiger zu detektieren. (8, 9)

Bei den meisten Mamma- und Ovarialkarzinomen handelt es sich um sporadische Karzinome, die keine erbliche Komponente aufweisen. Jedoch lassen sich 5-10% aller Brustkrebsfälle auf eines der verschiedenen erblichen Brustkrebs syndrome zurückführen. (1, 2) Mehr als ein Fünftel aller Ovarialkarzinome entstehen aufgrund einer erblichen Belastung. (10)

### **1.1.2 Tumordispositionssyndrome (TDS)**

Ein Tumordispositionssyndrom zeichnet sich durch ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für die Entwicklung gewebsspezifischer Tumore aus, welche im Vergleich zur Normalbevölkerung in jüngerem Alter entstehen. Es handelt sich hierbei um eine Erbkrankheit, bei der nicht der Tumor per se, sondern die Prädisposition für ein gesteigertes Tumorrisiko vererbt wird. (11) Risikopopulationsbezogene Analysen zeigten, dass bei 30% aller Patient:innen, die an einem Tumor erkrankt sind, bereits weitere Tumorerkrankungen in deren Familien nachgewiesen werden konnten. Ungefähr 5% aller soliden Tumore besitzen eine genetische Komponente, dieser Prozentsatz kann jedoch je nach Diagnosealter und Art des Tumors bedeutend höher sein. (12) Mittlerweile sind über 100 Gene bekannt, welche durch eine Keimbahnmutation der Auslöser für ein TDS sein können. (13) Laut Schätzungen bleiben, trotz steigender genetischer Testungen, nach wie vor 70-80% aller Patient:innen, die an einem TDS leiden unerkannt. Aus diesem Grund wurde im Jahr 2017 von der EU-Kommission das Europäische Referenznetzwerk ERN GENTURIS (GENetics TUMor Risk Syndromes) gegründet, bei dem es sich um ein Expert:innenteam aus insgesamt zwölf europäischen Ländern handelt, welches es sich zur Aufgabe gemacht hat, die Früherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen sowie die Diagnostik- und Therapiemaßnahmen der erblichen Tumorsyndrome zu optimieren. Aufklärungsarbeit zählt zu den weiteren Zielen der Gemeinschaft, welche sich nach den Bedürfnissen der Betroffenen sowie deren ärztlicher Versorgung richtet. Es werden Informations- sowie Lehrbroschüren angeboten und die ersten europäischen Leitlinien für die beiden seltenen Erbkrankheiten PTEN Hamartom Tumor Syndrom (PHTS) (siehe Kapitel 1.3.5) und Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) (siehe Kapitel 1.2.2) sind geplant, mit dem Ziel diese dauerhaft in die nationalen Leitlinien zu integrieren. (11)

### **1.1.3 Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC, Hereditary Breast and Ovarian Cancer)**

Bei dem HBOC handelt es sich um eines der häufigsten Tumordispositionssyndrome, welches mit einem erhöhten Mamma- sowie

Ovarialkarzinom-Risiko vergesellschaftet ist. Das eigene Krebsrisiko steigt proportional mit der Anzahl der betroffenen Verwandten, sowie deren Erkrankungsalter. Je früher diese an einem Karzinom erkrankt sind, desto höher ist das Risiko für die betroffene Person an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom zu erkranken. (4) Erbliche Faktoren sind die relevantesten Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms. Bei 15-20% aller Mammakarzinom-Patientinnen sind Verwandte ersten oder zweiten Grades ebenfalls betroffen. (14) Sogenannte Hochrisikogene sind bei nachgewiesener familiärer Belastung für ungefähr 20% der Mammakarzinome verantwortlich und die Gene, die ein moderates Risiko hervorrufen, für 5%. (14) Insgesamt wurden mittlerweile über 180 Genloci mit geringem Risiko identifiziert, welche bei 18% der familiär bedingten Mammakarzinome diagnostiziert wurden. Dennoch sind mehr als die Hälfte der betroffenen Gene bei familiären Mammakarzinomen unbekannt. (14) Über ein Fünftel aller Ovarialkarzinome basiert auf einer Mutation in Tumorsuppressorgenen oder Onkogenen, wie MMR-Gene, welche Auslöser für das Lynch-Syndrom sind, TP53, CHEK2, RAD51, BRIP1 und PALB2. Bei 65-85% aller erblichen Ovarialkarzinome ist eine Keimbahnmutation in den BRCA-Genen vorhanden. (10) Die pathogene Mutation betrifft v.a. jene Gene, die für die DNA-Doppelstrangreparatur zuständig sind, wie die beiden Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2. (15) Die für Krebs prädisponierenden Gene werden nach deren relativen Risiko für ein bestimmtes Karzinom kategorisiert. Hochpenetrante Gene sind mit einem relativen Krebsrisiko höher als fünf vergesellschaftet. Moderat penetrante Gene haben ein relatives Risiko zwischen 1,5 und 5 und niedrig-penetrante Gene weisen ein relatives Risiko von 1,5 auf. (16) Das HBOC-Syndrom ist nicht nur mit dem Auftreten von Brustkrebs und Eierstockkrebs assoziiert, sondern wird zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für Pankreas-, Magen-, Larynx-, Kolon- und Prostatakarzinom in Verbindung gebracht. (17)

#### **1.1.4 Geschichte der genetischen Testungen**

Im Jahr 1994 klonierten Forscher erstmalig das Tumorsuppressorgen BRCA1 (BReast CAncer Gene 1) und brachten es mit einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko in Verbindung. (18) In Familien, in denen gehäuft Fälle von männlichem

Brustkrebs auftraten, konnte jedoch keine Assoziation zu mutierten BRCA1-Genen hergestellt werden, weshalb nach weiteren Brustkrebsgenen geforscht wurde. (19) Ein Jahr später, im Jahr 1995 konnten Mutationen des BRCA2 (BRCA2) (Breast Cancer Gene 2)-Gens identifiziert werden. (20) Seit der Entdeckung der beiden hochpenetranten Tumorsuppressorgene folgten genetischen Testungen, um die Wahrscheinlichkeit der Krebsanfälligkeit zu eruieren. Die Testung wurde anfänglich in großem Umfang durchgeführt und unter anderem von Sozialwissenschaftler:innen sehr kritisch beurteilt. Es machte sich Besorgnis über die negativen Auswirkungen der Testungen und deren rapide Kommerzialisierung breit. Psycholog:innen empfahlen unbedingt vor der Durchführung der genetischen Testung ein psychologisches Konsil durchführen zu lassen, um negative psychologische Effekte und Auswirkungen der Gentests zu minimieren. Genetiker:innen gaben den Rat, Frauen sollten sich vor der Testung einem Beratungsgespräch unterziehen, wo Versicherungsfragen im Falle einer malignen Erkrankung sowie eine mögliche Diskriminierung am Arbeitsplatz thematisiert werden sollten. Des Weiteren waren viele Forscher:innen der Meinung, die genetische Testung sollte nur zu Forschungszwecken herangezogen werden. (21) Der Grund zur Besorgnis konnte durch eine Studie über die psychologischen Konsequenzen der genetischen Testungen von der US-amerikanischen Psychologin Caryn Lerman ausgeräumt werden, die herausfand, dass diese nicht zu einem Anstieg der Depressionsrate oder der Angststörungen führten. (22)

### **1.1.5 Genetische Hintergründe der Tumorentstehung**

Anfang der 1990er Jahre ging man davon aus, dass BRCA1-Keimbahnmutationen insgesamt selten wären und ein viel größerer Anteil der Brustkrebsfälle auf somatische Mutationen in BRCA1 zurückzuführen sei. Diese Annahme basiert auf einem Paradigma, welches von Knudson in den 1970er Jahren beschrieben wurde. (23) Es besagt, dass es sich bei den Genen, welche in hereditären Karzinomen betroffen sind, um die gleichen handelt, wie in nicht erblich bedingten, sporadischen Karzinomen. BRCA1 fällt in diese Kategorie eines klassischen Tumorsuppressors. (23) Das sogenannte ‚Two-Hit-Modell‘ der Tumorentstehung besagt, dass beide Allele eines Tumorsuppressorgens inaktiviert werden müssen, um das

unkontrolliertes Wachstum einer Tumorzelle zu ermöglichen. Ein bestimmtes Allel kann durch eine vererbte Keimbahnmutation, eine somatische Mutation oder durch epigenetisches Silencing, bei der die Transkription oder die darauffolgende Translation inaktiviert werden, ausfallen. So werden hereditäre Tumore durch die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, wie BRCA1 und BRCA2, durch eine autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation in einem Allel und eine zu einem späteren Zeitpunkt erworbene somatische Mutation im verbleibenden Allel ausgelöst (Loss of Heterozygosity, LOH). Nicht erbliche Tumore werden durch zwei erworbene somatische Mutationen verursacht. Da Erbträger:innen bereits ein mutiertes bzw. dysfunktionales Allel besitzen, reicht die somatische Mutation des gesunden Allels für die Karzinogenese aus. Damit ist das Krebsrisiko deutlich erhöht und dementsprechend kommt es zu einer früheren Tumorentwicklung im Hinblick auf das Erkrankungsalter. (24)

Die zweite somatische Mutation wird oft durch das Hormon Östrogen und seine Stoffwechselzwischenprodukte begünstigt, welche eine mutagene Wirkung besitzen. Dies erklärt, warum Tumore häufig in Geweben mit einem hohen Östrogenbezug, wie dem Brust- oder Eierstockgewebe, entstehen. (25) Im Detail entstehen diese zu ca. 75% in der Tube und entwickeln sich aus Vorläuferläsionen, sogenannten serösen tubaren intraepithelialen Karzinomen (STIC). Die mutierten Zellen wandern erst sequenziell z.B. im Rahmen der Ovulation in das Ovar. (26)

Die BRCA-Mutation kann von einem Elternteil auf die Kinder vererbt werden. Jede:r Verwandte ersten Grades eines/einer BRCA-Mutationsträgers:trägerin hat ein Risiko von 50% die Mutation zu erben. Es wird geschätzt, dass eine von 400-800 Frauen diese pathologische Keimbahnmutation aufweist, die Inzidenz variiert jedoch sehr in Bezug auf die untersuchte Population. Bei aschkenasischen Jüd:innen, zum Beispiel, trägt sogar eine von 50 Frauen eine BRCA-Mutation. (27, 28)

## **1.2 Die 11 Core-Gene**

Neben den beiden hochpenetranten BRCA1 und BRCA2 Genen existieren noch zusätzliche Gene, deren pathogene Mutationen das Risiko einer Tumorentstehung im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhen. Das Deutsche Konsortium für

Familiären Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC) entwickelte ein Genpanel, das sogenannte TruRisk®-Genpanel, um die bereits bekannten Risikogene für das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom zu analysieren. Das Genpanel wird kontinuierlich auf den neusten Stand der Wissenschaft ajouriert. Mittlerweile wurden elf Core-Gene in das Genpanel aufgenommen (Stand 2022): ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D und TP53. (29) Neben den Kerngenen sind außerdem sieben weitere Syndrom-assoziierte Gene (unter anderem Auslöser für Lynch-Syndrom, Cowden-Syndrom, Peutz-Jeghers-Syndrom) in dem Panel enthalten, welche ebenfalls das Risiko für Brust- und Eierstockkrebs erhöhen. Zu diesen gehören EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN und STK11. Es beinhaltet zusätzlich 16 weitere Gene, welche noch nicht vollständig verifiziert wurden und in wissenschaftlichen Projekten (HERIDICARE) erprobt werden. Insgesamt sind 34 verschiedene Gene in dem TruRisk®-Genpanel enthalten. (29) Das Risikogen PTEN wird derzeit validiert und möglicherweise in Zukunft ebenfalls zu den Core-Genen hinzugezählt werden. (30)

## **1.3 Hoch penetrante Gene**

### **1.3.1 BRCA1**

BRCA1 gehört zu den hoch penetranten Genen und kodiert für ein nukleäres Phosphoprotein, welches als Tumorsuppressorgen agiert, um die Stabilität des Genoms zu bewahren. (31) BRCA1 ist am langen Arm des Chromosom 17 (17q21) lokalisiert und setzt sich aus 22 kodierenden Exons (in toto 24 Exons) zusammen. Das Gen kodiert ein Protein aus 1.863 Aminosäuren. (18) Eine RING-Domäne, welche E3 Ubiquitin Ligase Aktivität besitzt, ist am N-Terminus und zwei BRCT-Domänen, welche die Phosphoproteinbindung vereinfachen, sind am C-Terminus des Gens lokalisiert. Viele vererbte, mit Krebs-assoziierte BRCA1 Mutationen wurden innerhalb der RING- und BRCT-Domänen entdeckt, was darauf hindeutet, dass beide Domänen an der Suppression von Mamma- und Ovarialkarzinomen beteiligt sind. (32-34) Die Aktivität der BRCA1 E3 Ubiquitin Ligase wird verstärkt, wenn diese mit der RING-Domäne ihres Partnerproteins, BARD1 (BRCA 1-associated RING domaine protein 1) assoziiert ist. (35) BRCA1 codiert neben

anderen Tumorsuppressoren für Moleküle, welche an der homologen Rekombination beteiligt und letztlich für die Reparatur der Doppelstrang-DNA zuständig sind. Die Replikationsgabeln werden außerdem vor Degeneration gewahrt. (36) Neben der DNA-Reparatur und der Ubiquitinierung ist BRCA1 ebenfalls an der Kontrolle der Zellzyklus-Checkpoints, der Transkription sowie am Chromatinumbau beteiligt. (24)

Es wurden bereits mehr als 2000 unterschiedliche Mutationen des Gens festgestellt. BRCA1-Mutationen gehen mit einem erhöhten Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinome einher. (37) BRCA1-Mutationsträger:innen haben ein lebenslanges Risiko von 57-72% an einem Mammakarzinom und ein Risiko von 39%–44% an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. (38-42) Zusätzlich ist das Karzinomrisiko, in jüngerem Alter erhöht. Dies liegt daran, dass bereits ein mutiertes Allel vererbt wurde und eine somatische Mutation für den Start der Karzinogenese ausreicht. (24) Das Risiko mit fortschreitendem Alter an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, ist ebenfalls erhöht. BRCA1-Mutationsträgerinnen mit einem Östrogenrezeptor-negativen Mammakarzinom besitzen ein höheres Risiko an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken als Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinompatientinnen. (43) Bei prämenopausalen Mutationsträgerinnen liegt dieses, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus, in 10 Jahren bei 33%. (44) Je mehr Verwandte ersten und zweiten Grades an einem Mammakarzinom erkrankt sind, desto höher ist das Risiko ebenfalls an einem BRCA1-assoziierten Mammakarzinom zu erkranken. (40) Bei BRCA1-assoziierten Tumoren handelt es sich öfter um high-grade Tumore, welche sich, verglichen mit den sporadischen Mammakarzinomen, als undifferenzierter präsentieren. Es existiert eine höhere Prävalenz an triple-negativen Mammakarzinomen als bei sporadischen Karzinomen. (45-47) Bei bis zu 40% aller BRCA1-assoziierten Karzinome handelt es sich um triple-negative Tumore. (48) Es wurden bei BRCA1-Mutationsträgerinnen häufiger invasive duktale Mammakarzinome mit medullären Eigenschaften diagnostiziert. Laut Perou et al. existieren grundsätzlich vier molekularen Subtypen des Brustkrebses: Luminal A, Luminal B, der HER2-Typ und der Basale Typ, welche prognostische Informationen sowie ein unterschiedliches Ansprechen auf zytotoxische Therapien aufweisen. Gegenätzlich zu sporadischen Karzinomen bei BRCA1-assoziierten Tumoren

kommt der Luminal A-Typ seltener vor (9%) als der aggressivere Luminal B-Typ oder basale Typ (21%). (45-47)

### **1.3.2 BRCA2**

Auch BRCA2 wird zu den hochpenetranten Genen gezählt. Im Gegensatz zu den vielfältigen Funktionen von BRCA1 liegt die Primärfunktion von BRCA2 in der homologen Rekombination, um die Integrität des Genoms zu wahren. (49) Es ist das größere der beiden Proteine und ist aus 3.418 Aminosäuren zusammengesetzt. Das BRCA2-Gen ist auf dem langen Arm des Chromosom 13 (13q13.1) lokalisiert. (20) Es besteht aus 26 kodierenden Exons (in toto 27 Exons) (20) und die Mutationen können das gesamte Gen betreffen. Die meisten Mutationen sind Frameshift-Mutationen, es gibt jedoch eine Vielzahl an Missense-Mutationen, von welchen die genaue Pathologie meist unklar ist (UV, unklassifizierte Variante) (24, 50, 51). BRCA2 besitzt eine DNA-Bindungsdomäne welche Einzelstrang- (Ss-DNA) sowie Doppelstrang-DNA (Ds-DNA) bindet, sowie acht BRC-Wiederholungen, welche an RAD51 binden, mit welchem die homologe Rekombination gestartet wird. Mammakarzinome, welche durch Mutationen im BRCA2-Gen hervorgerufen werden, haben die gleiche Verteilung der molekularen Subtypen, wie das sporadische Mammakarzinom. (52) Mutationen, welche im zentralen Part des Gens auftreten, in der sogenannten Ovarian Cancer Cluster Region (OCCR), besitzen ein höheres lebenslanges Ovarialkarzinom-Risiko. (53) Weibliche BRCA2-Mutationsträgerinnen haben ein lebenslanges Risiko von 26-84% an Brustkrebs und 20% an Eierstockkrebs zu erkranken. (54-56) Im Gegensatz dazu haben männliche BRCA2-Mutationsträger, bei denen die Mutation außerhalb der OCCR vorkommt, ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. (53, 57) Das BRCA2-assoziierte Mammakarzinom gleicht in Bezug auf den Hormonrezeptorstatus dem sporadischen Mammakarzinom - mehr als 75% werden als Östrogenrezeptor-positiv klassifiziert. (47)

Die Fanconi-Anämie wird ebenfalls mit Mutationen des BRCA2-Proteins in Verbindung gebracht. Das seltene strahlungssensitive Syndrom entwickelt sich meist im Volksschulalter und präsentiert sich durch eine Vielzahl an

Entwicklungsstörungen wie Skelettanomalien, Pigmentierungsstörungen der Haut, Minderwuchs oder Augenfehlbildungen wie Mikroophthalmie. (58)

### **1.3.2.1 Funktionen von BRCA**

Die beiden Hochrisikogene BRCA1 und BRCA2 spielen beide eine zentrale Rolle in der homologen Rekombination. Die homologe Rekombination ist ein lebenswichtiger DNA-Reparaturprozess, welcher unbeschädigte, überwiegend für die Replikation verantwortliche Schwesternchromatide nutzt, um DNA-Doppelstrangbrüche zu reparieren. Es handelt sich hierbei um den wichtigsten Reparaturmechanismus für die Bewahrung der Integrität des Genoms in proliferierenden Zellen, da andere Doppelstrangreparaturprozeduren fehleranfälliger sind und mit Chromosomendeletionen und Translokationen einhergehen können. (59) DNA-Doppelstrangbrüche, welche durch die Exposition ionisierender Strahlung oder anderer genotoxischer Noxen entstehen, sind die kritischste Art von DNA-Schäden, da die Integrität beider Stränge gleichzeitig kompromittiert ist. Das Genom ist besonders während der Replikation anfällig für DNA-Schäden, da die Schäden an einem Einzelstrang in Doppelstrangschäden umgewandelt werden und so zum Zusammenbruch der Replikationsgabel führen. In Abwesenheit der homologen Replikation resultieren die Doppelstrangschäden in Chromosomenumlagerungen und führen demnach zu genetischer Instabilität. Die homologe Rekombination findet während der S- und G2-Phase des Zellzyklus statt, wenn ein intaktes Schwesternchromatid als Matrize für die Reparatur dient. Sie besteht aus einem Zusammenspiel von Schadenserkennung durch die Kinasen ATM und Ataxia teleangiectatica und Rad3-related (ATR), durch die Signalvermittlung durch CHEK2 und BRCA1 und durch die Einleitung der DNA-Reparatur durch die Effektoren BRCA2 und RAD51. Die Funktionen von BRCA1 und BRCA2 in der homologen Rekombinations-Reparatur werden in Abbildung 1 dargestellt. Um den Signalweg der homologen Rekombination zu garantieren, existieren weitere Vermittler, wie PALB2 und BRIP1. Wenn einer dieser Vermittler mutiert, kann ein hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom entstehen.

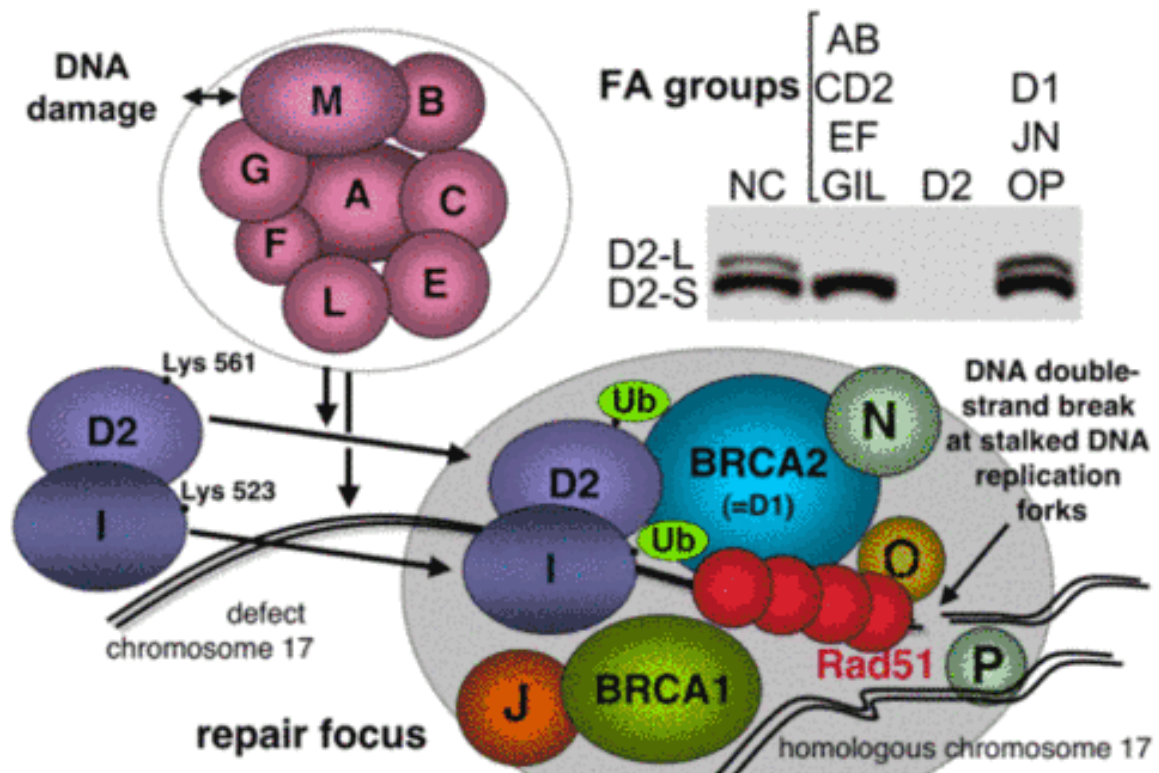


Abbildung 1: BRCA und seine Funktion in der Homologen Rekombinations-Reparatur in Zellen (60)

### 1.3.2.2 Häufigste BRCA-assoziierte Mutationen

Laut López-Urrutia et al. kann man BRCA-Mutationen grob in sechs verschiedene Kategorien einteilen, je nachdem welchen Effekt sie bei der Verarbeitung der mRNA oder bei der Proteintranslation besitzen: Indel, zu diesen werden kurze Insertionen, Deletionen sowie Frameshift-Mutationen gezählt, Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen, Spleiß-Mutationen, große genomische Umlagerungen und Variants of unknown significance (VUS). Große genomische Umlagerungen bezeichnen Insertionen oder Deletionen von mehr als zwölf Nukleotiden oder Chromosomenaberrationen. Laut der Studie von López-Urrutia et al. wurden Punktmutationen bei BRCA1 sowie BRCA2 am häufigsten beobachtet. Indel, Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen und Spleiß-Mutationen machten einen Anteil von 67% der BRCA1-Mutationen und 56% der BRCA2-Mutationen aus. 33% der BRCA1-Mutationen und 45% der BRCA2-Mutationen waren unklarer Pathologie und wurden deshalb als Variants of unknown significance klassifiziert. (61) BRCA1-Mutationen sind anfälliger für große genomische Umlagerungen, da

diese mehr der sich wiederholenden Alu-Sequenzen als BRCA2-Mutationen besitzen. (62) Diese sind nur für 12% der BRCA1-Mutationen und 3% der BRCA2-Mutationen verantwortlich. (61)

### **1.3.2.3 BRCA-assoziierte Mutationen und das Lebenszeitrisiko für Mammakarzinome sowie weitere Krebsarten**

Frauen mit einer BRCA-Mutation besitzen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes lebenslanges Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken. (63) Bei BRCA-Mutationsträger:innen wird Brustkrebs bereits in jüngeren Jahren diagnostiziert als bei der Allgemeinbevölkerung. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose BRCA-assoziiierter Mammakarzinome beträgt 40 Jahre (47) während es bei der Allgemeinbevölkerung im Durchschnitt mit 61 Jahren diagnostiziert wird. Die American-Cancer-Society schätzt, dass BRCA-Mutationsträger:innen ein Risiko von 3% besitzen, an einem Mammakarzinom vor dem 30. Lebensjahr zu erkranken (64) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, wo das Risiko 0,07% beträgt, ist dies als deutlich erhöht einzustufen. (65) Das kumulative Risiko für prämenopausale BRCA1-Mutationsträgerinnen in den nächsten zehn Jahren an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken beträgt 33% und für postmenopausale BRCA1-Mutationsträgerinnen 12%. Hingegen weisen prämenopausale BRCA2-Mutationsträgerinnen ein kumulatives Risiko von 27% in den nächsten zehn Jahren an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken. Postmenopausale Patientinnen mit einem BRCA2-assoziiertem Mammakarzinom besitzen ein Risiko von 9% in den nächsten zehn Jahren an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken. (44)

Männliche BRCA1-Mutationsträger besitzen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, die ein Risiko von 0,1% besitzt (66), ein Risiko von 1-3% an einem Mammakarzinom zu erkranken. Männliche BRCA2-Mutationsträger haben ein Lebenszeitrisiko von 3-12%. (67) Das Lebenszeitrisiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken liegt bei BRCA1-Mutationsträgerinnen zwischen 39-44% und bei BRCA2-Mutationsträgerinnen bei 11-17%. (39-41) Im Vergleich hat die

weibliche Allgemeinbevölkerung ein Risiko von 1,3% an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. (66)

Des Weiteren zeigen BRCA-Mutationsträger:innen ein erhöhtes Risiko für ein Pankreas-, Kolon-, Prostata-, Tuben-, oder ein primäres Peritonealkarzinom. (68) Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken liegt bei BRCA1-Mutationsträgern zwischen 7-26% und bei BRCA2-Mutationsträgern zwischen 19-61%. (69) BRCA1-Mutationsträger:innen besitzen ein Risiko von 2% und BRCA2-Mutationsträger:innen zwischen 5-10% an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. (70) Das Risiko an einem Kolonkarzinom zu erkranken liegt bei BRCA1-Mutationsträger:innen bei 11% (42); während bei BRCA2-Mutationsträger:innen kein erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom festgestellt werden konnte. (71)

#### **1.3.2.4 Pathologie der BRCA-assoziierten Mammakarzinome**

Mehr als 80% der BRCA-assoziierten Mammakarzinome sind invasive duktale Karzinome. Bei 2-8% handelt es sich um invasive lobuläre Karzinome. (47) BRCA1-assoziierte Mammakarzinome sind häufiger medulläre Karzinome. (48) Im Gegensatz dazu wurde das erhöhte Auftreten dieses histologischen Subtypus bei BRCA2-Mutationsträger:innen nicht beobachtet. (72, 73)

#### **1.3.3 TP53**

TP53-Mutationsträger:innen besitzen ein massiv erhöhtes Karzinomrisiko für eine Vielzahl unterschiedlichster Tumoren und gilt als Ursache des Li-Fraumeni-Syndroms (LFS), welches mit dem Auftreten von Tumoren bereits im frühen Kindesalter vergesellschaftet ist. Dieses Tumorsupressorgen kodiert für den Transkriptionsfaktor p53, welcher als zellulärer Schutzmechanismus gegen diverse externe Stressoren fungiert. Durch den Verlust der Funktionen von p53 sind die betroffenen Personen besonders sensibel für eine Bandbreite an soliden sowie hämatologischen Malignomen. (74) Insgesamt wurden mittlerweile mehr als 240 verschiedene Keimbahnmutationen von TP53 entdeckt, welche den somatischen Mutationen des Gens ähneln. Am häufigsten wurden Missense-Mutationen gefunden. (70) Zusätzlich konnten weitere Alterationen und Defekte, wie

intragenische Deletionen, Frameshift-Mutationen, Nonsense-Mutationen, In-Frame-Insertionen/-Deletionen sowie intronische Mutationen festgestellt werden. (75, 76) Laut den Entdeckern des Li-Fraumeni-Syndroms, Li und Fraumeni im Jahr 1969 benötigt man für die klassische Definition der Erbkrankheit eine Person mit einer Tumordiagnose eines Sarkoms vor dem 45. Lebensjahr, welche mindestens einen Verwandten ersten Grades aufweist, der/die ebenfalls eine Krebsdiagnose vor dem 45. Lebensjahr erhielt sowie ein weiterer dritter Familienangehöriger ersten oder zweiten Grades, der ebenfalls an einem Karzinom vor dem 45. Lebensjahr oder an einem Sarkom unabhängig des Alters erkrankt ist. (77) Die klassische Definition wurde mit den Jahren angepasst und erweitert.

Bis zum ersten Lebensjahr werden 4% der Li-Fraumeni-Syndrom Betroffenen mit einem Tumor diagnostiziert, bis zum 5. Lebensjahr liegt die entsprechende Diagnoserate bei 22% und bis zum 18. Lebensjahr bei 41%. Bis zum 70. Lebensjahr beträgt die Karzinomdiagnoserate mehr als 80%. Das Lebenszeitrisiko in LFS-Familien an einem Mammakarzinom zu erkranken beträgt 55%. (78) Li-Fraumeni-Syndrom Patientinnen erkranken häufig in sehr jungen Jahren an einem Mammakarzinom. (74) Das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken ist nicht signifikant erhöht. Unter den TP53-assoziierten Tumoren befinden sich unter anderem Osteosarkome, Gehirntumore (Choroid-Plexus-Tumore, Sonic hedgehog-assoziierte Medulloblastome und Gliome), Nebennierenrindenzellkarzinome, Weichteilsarkome, maligne hämatologische Erkrankungen sowie weitere Karzinomarten, welche die Lunge, die Haut, den Gastrointestinaltrakt, die Nieren und die Schilddrüse betreffen sowie Neuroblastome. Kinder und Jugendliche mit einer TP53-Mutation leiden am häufigsten an Osteosarkomen (30%), gefolgt von Adrenocorticalen Karzinomen (27%), Gehirntumoren (25%) und Weichteilsarkomen (23%). Frauen mit einer TP53-Mutation besitzen ein Lebenszeitrisiko von 15% an einem Weichteilsarkom, 6% an einem Gehirntumor und 5% an einem Osteosarkom zu erkranken. Männer auf der anderen Seite besitzen ein Lebenszeitrisiko von 22% an einem Weichteilsarkom, 19% an einem Gehirntumor und 11% an einem Osteosarkom zu erkranken. (78)

Aufgrund der Relevanz für die Früherkennung sowie für eine entsprechende Vorsorge, sollte eine prädiktive Testung bereits im Säuglingsalter angeboten werden. (78) Für die frühzeitige Entdeckung wurden umfassende Überwachungsprotokolle (Toronto Protocol) etabliert, welche das Gesamtüberleben

der Betroffenen erheblich steigern sollen. Neben Ganzkörper- sowie Schädel-MRT Untersuchungen, zählen sonographische, sowie Blut- und klinische Untersuchungen der Patient:innen sowie gegebenenfalls Koloskopien zum Früherkennungsprogramm. Das intensivierte Früherkennungsprogramm wird Patient:innen empfohlen, bei welchen eine TP53-Mutation bereits diagnostiziert wurde, sowie Personen, welche der „klassischen“ klinischen Definition laut Li und Fraumeni entsprechen, bei denen allerdings keine pathogene TP53-Mutation nachgewiesen wurde. (74) Aufgrund des erhöhten Risikos für Nebennierenrindenzinome wird ein abdominaler Ultraschall alle drei bis vier Monate bis zum 18. Lebensjahr empfohlen. Zusätzlich wird eine Nebennierenrinden-spezifische Blutuntersuchung inklusive totalem Testosteron, DHEA-S und Androstendion veranlasst, falls bei der sonographischen Untersuchung ein suspektes Ergebnis erhoben werden sollte. Bei erhöhtem lebenslangen Gehirntumorrisikos sowie Sarkomrisikos wird ein jährliches Schädel-MRT sowie Ganzkörper-MRT inklusive einer halbjährlichen sonographischen Untersuchung der Gliedmaßen, des Beckens sowie des Abdomens empfohlen. Da das Risiko für gastrointestinale Tumore ebenfalls erhöht ist, wird Betroffenen empfohlen, ab dem Alter von 25 Jahren oder fünf Jahre vor der frühesten Krebsdiagnose in der Familie, alle zwei bis fünf Jahre eine Gastroduodenoskopie sowie eine Koloskopie durchführen zu lassen.

Bereits in jungen Jahren wird aufgrund des deutlich erhöhten Brustkrebsrisikos ab dem 20. Lebensjahr eine klinische Untersuchung der Brust im wiederkehrenden Rhythmus von sechs Monaten empfohlen. Außerdem sollte zwischen dem 20. und dem 75. Lebensjahr eine jährliche MRT-Untersuchung der Mammæ durchgeführt werden. (74) Des Weiteren sollte mit den betroffenen Frauen eine Mastektomie diskutiert werden, um das Brustkrebs-Risiko zu reduzieren. Ob eine risikoreduzierende bilaterale Mastektomie (RRBM) oder eine risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM) durchgeführt wird, ist eine Einzelfallentscheidung, welche unter Berücksichtigung der Eigen- und Familienanamnese sowie der konkurrierenden Risiken getroffen und ausreichend besprochen werden sollte. Eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO) wird in der Regel nicht empfohlen. (78)

Bei der Therapie des Syndroms sollte, (anders als bei der Therapie des Mammakarzinoms) niedrig dosierte Bestrahlung unbedingt vermieden werden, da

diese bei LFS-Patient:innen die Entstehung sekundärer Tumore begünstigen würde. (79)

### **1.3.4 PALB2**

PALB2, auch unter dem Namen FANCN bekannt, ist ein Fanconi-Anämie Gen, welches ein Protein kodiert, das gemeinsam mit BRCA2 während der homologen Rekombination sowie der Reparatur von Doppelstrang-DNA interagiert. (80)

Mutierte PALB2-Gene gehören zu den Hochrisikogenen des Mammakarzinoms und gehen ebenfalls mit einem moderaten Ovarialkarzinom-Risiko einher. Casadei et al. sequenzierte PALB2 in Hochrisikofamilien mit Mammakarzinomen und identifizierte 33 PALB2-Mutationen in insgesamt 972 untersuchten Familien (3,4%). (81) Von Interesse war dabei, dass in 18 dieser 33 Familien (55%) ein Familienmitglied mit einem Ovarialkarzinom beschrieben wurde, welches ebenfalls eine familiäre Mutation des PALB2-Gens aufwies. Die Karzinome der Familien hatten einen ähnlichen Phänotyp wie BRCA2-assoziierte Tumore. Zusätzlich bestand eine erhöhte Inzidenz an Pankreaskarzinomen. Das familiäre Pankreaskarzinom, das mit einer Mutation des PALB2-Gens einhergeht, zeigt einen autosomal-dominanten Erbgang, während die Fanconi-Anämie autosomal-rezessiv vererbt wird. (82, 83) Das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken beträgt 50% und das an einem Ovarialkarzinom zu erkranken beträgt 5%. (78) Laut Yadav et al. besitzen nur prämenopausale PALB2-Mutationsträgerinnen mit einem Östrogenrezeptor-negativen Mammakarzinom ein erhöhtes Risiko von 35% an einem kontralateralen Mammakarzinom in den nächsten zehn Jahren zu erkranken. (44) Das Lebenszeitrisiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, ist bei Frauen zwischen 1-4% und bei Männern zwischen 2-5%. (78)

Laut einer rezenten Analyse aus dem Jahr 2022 von Lowry et al. sollte eine jährliche MRT-Untersuchung der Brüste für Frauen mit einer PALB2-Mutation ab dem 30. bis zum 35. Lebensjahr durchgeführt werden. Anschließend wird ab dem 40. Lebensjahr zusätzlich eine jährliche Mammografie empfohlen. (84)

Eine risikoreduzierende bilaterale oder kontralaterale Mastektomie oder eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie ist bei Betroffenen eine Einzelfallentscheidung und wird unter Berücksichtigung der Eigen- sowie der

Familienanamnese sowie der konkurrierenden Risiken ausführlich mit den Betroffenen sowie, wenn gewünscht, gemeinsam mit Familienangehörigen diskutiert. Aufgrund des Risikos für weitere assoziierte Tumore, welche mit einer PALB2-Mutation vergesellschaftet sind, wird Mutationsträger:innen die Einbindung in ein interdisziplinäres onkologisches Betreuungskonzept an qualifizierten Zentren angeraten. (78)

### **1.3.5 PTEN**

PTEN ist ein Tumorsuppressorgen, welches am Chromosom 10 lokalisiert ist und in den intrazellulären PI3K/Akt/mTOR-Signalweg eingreift, welcher unter anderem für die Regulation des Zellwachstums und der Zellproliferation zuständig ist. Eine Dysfunktion dieses Tumorsuppressorgens resultiert in Störungen dieser Signalkaskade und kann zur Dysregulation der Zelle führen. Die, durch PTEN-Mutationen assoziierten Syndrome, wie das Cowden-Syndrom, das Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrom, das Proteus-Syndrom und das Proteus-ähnliche Syndrom werden zur Übergruppe des PTEN-Hamartoma-Tumor-Syndrom (PHTS) gezählt. (85) Das Syndrom geht mit einem erhöhten Risiko für Schilddrüsen-, Nieren-, Endometrium- sowie kolorektalen Karzinomen einher. Das Lebenszeitrisiko an einem Schilddrüsenkarzinom oder einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, liegt bei jeweils 35%. Das Lebenszeitrisiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, liegt bei 30% und an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken bei 10%. Zusätzlich ist das Melanom-Risiko bei Betroffenen mit ungefähr 5% erhöht. Mutationsträger:innen zeigen einen pathologischen Phänotyp mit Makrozephalie sowie charakteristischen Hautveränderungen. PTEN wird zu den Hochrisikogenen für ein Mammakarzinom gezählt. Das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken, beträgt bis zu 85%. Das Lebenszeitrisiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken ist nicht erhöht. Männliche PTEN-Mutationsträger besitzen kein erhöhtes Mammakarzinom-Risiko. (78)

Beim Cowden-Syndrom handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, welche mit multiplen Hamartomen einhergeht, sowie mit einem sehr hohen Risiko für benigne und maligne Tumore der Schilddrüse, der Brust und des Endometriums. Mukokutane Läsionen, Schilddrüsenabnormalitäten, fibrozystische

Erkrankungen, multiple uterine Leiomyome und eine Makroenzephalie werden mit dem Syndrom assoziiert. Mehr als 90% der Cowden-Syndrom Patient:innen werden bis zu ihrem 20. Lebensjahr einige der oben genannten klinischen Manifestationen aufweisen. (86-90)

Das Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrom (BRRS) ist eine kongenitale Erbkrankheit oder eine Erbkrankheit, welche sich im Kindesalter entwickelt und durch eine Makroenzephalie in Kombination mit intestinalen hamartomatösen Polypen, Gefäßmalformationen, Lipomen und Hämangiomen beschrieben wird. (91)

Bei dem Proteus-Syndrom handelt es sich um eine komplexe, variable Erbkrankheit, welche kongenitalen Malformationen sowie eine hamartomatöse Überwucherung von unterschiedlichen Geweben aufweist. Das Proteus-ähnliche Syndrom bezieht sich auf Individuen, welche nicht die diagnostischen Kriterien des Proteus-Syndroms erfüllen, jedoch signifikante klinische Eigenschaften des Syndroms besitzen. (92)

Eine prädiktive Testung wird empfohlen, in Einzelfällen auch bereits im Kindesalter. Prophylaktische Operationen können das, mit dem mutierten PTEN-Gen vergesellschaftete erhöhte Mammakarzinomrisiko minimieren. Eine risikoreduzierende bilaterale Mastektomie und eine risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie werden im Rahmen einer Einzelfallentscheidung angedacht und unter Berücksichtigung der Eigenanamnese sowie der Familienanamnese und den vorhandenen Risiken der Mutationsträgerinnen diskutiert. Weitere präventive Maßnahmen bezüglich der assoziierten Tumore bietet die Einbindung von Mutationsträger:innen in ein interdisziplinäres onkologisches Betreuungskonzept an qualifizierten Zentren. (78)

### **1.3.6 STK11 (LKB1)**

Beim Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) handelt es sich um eine seltene, autosomal dominante, hereditäre Polypose, welche mit diffusen gastorintestinalen Hamartomen und Pigmentflecken der Haut und Schleimhäute einhergeht. Ausgelöst wird es durch die Keimbahnmutation der Serin-Threonin-Kinase STK 11 (LKB1) auf dem Chromosom 19p13.3. Betroffene des Peutz-Jeghers-Syndroms haben ein lebenslang erhöhtes Risiko an einem Gastrointestinalen-, Pankreas-,

Lungen-, Mamma-, Uterus-, Ovarial- oder Hodenkarzinom zu erkranken. (93) Die Karzinome betreffen am häufigsten den Magen-Darm-Trakt (57%). Das Lebenszeitrisko an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt für weibliche Mutationsträger:innen bei 45%. (94) Das Risikogen wurde im Jahr 1998 mit dem PJS in Verbindung gebracht, wobei in 50 PJS-Familien das mutierte Gen nachgewiesen wurde. Die Funktionen des Gens sind noch nicht ausreichend erforscht, es wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich beim LKB1-Gen ebenso um ein Tumorsuppressorgen handelt, zum Verlust des gesunden Allels führt. (95)

## **1.4 Moderat penetrante Risikogene**

### **1.4.1 ATM**

Das ATM-Gen, ein moderat penetrantes Risikogen für das Mammakarzinom geht mit einem Lebenszeitrisko von 20-30% einher. Das Risiko an einem Mammakarzinom unter 50 Jahren zu erkranken, wird auf 5-8% geschätzt. Das Risiko an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken ist laut aktueller Datenlage nicht erhöht. Männliche Mutationsträger des ATM-Gens haben kein erhöhtes Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken. (44, 78) Laut dem Breast Cancer Association Consortium werden ATM-assoziierte Mammakarzinome häufig als Hormonrezeptor-positive und HER2-negative Mammakarzinome, welche ein hohes Grading aufweisen, klassifiziert. Es konnte eine Assoziation zum Luminal B-Subtypus festgestellt werden. (48) Zusätzlich konnten seltene Missense-Mutationen des Gens mit einem moderat erhöhten Brustkrebs-Risiko assoziiert werden. Diese Mutationen limitieren sich auf Mutationen innerhalb der FRAP-ATM-TRRAP (FAT) Domäne sowie der Domäne der Proteinkinasen Phosphoinositid-3-Kinase und Phosphoinositid-4-Kinase. (96) Das Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms ist nicht erhöht. Weitere mutationsassoziierte Tumore sind Prostata- sowie Pankreaskarzinome, die Datenlage zu diesen Karzinomen ist jedoch bislang unzureichend. (78) ATM hat multiple komplexe Funktionen und spielt neben den Proteinen BRCA1, TP53 und CHEK2 eine zentrale Rolle in der DNA-Reparatur von Doppelstrangbrüchen sowie bei der Aktivierung der Zellzyklus-Kontrollpunkte. (48, 97) Homozygote oder kombinierte heterozygote Mutationen sind für die Erbkrankheit Ataxia Telangiectatica (auch Louis-Bar-Syndrom genannt)

verantwortlich, welche durch eine progressive zerebelläre Ataxie, eine okulomotorische Apraxie und eine Immundefizienz charakterisiert und mit einer erhöhten allgemeinen Krebsanfälligkeit assoziiert ist. (98)

Das Angebot prädiktiver Maßnahmen richtet sich aktuell nach dem statistischen Brustkrebs-Risiko für die jeweilige Betroffene. (78) Laut Lowry et al. sollten ATM-Mutationsträgerinnen ab dem 30. bis zum 35. Lebensjahr jährlich eine MRT-Untersuchung der Mamma durchführen lassen. Ab dem 40. Lebensjahr sollte zusätzlich zu der MRT-Untersuchung eine Mammografie beider Brüste durchgeführt werden. Eine zusätzliche Mammografie vor dem 40. Lebensjahr liefert nur minimal zusätzlichen Nutzen. Die Magnetresonanztomographie und die Mammografie können das Risiko um bis zu 50% reduzieren ein fortgeschrittenes Mammakarzinom zu entwickeln (84). Es werden ATM-Mutationsträger:innen in der Regel keine risikoreduzierenden Operationen wie RRBM, RRSB oder RRSO empfohlen. In Bezug auf die Therapie wurde weder eine Kontraindikation für eine brusterhaltende Therapie noch für eine adjuvante Radiatio aufgrund erhöhter Strahlensensitivität ausgesprochen. (78)

## **1.4.2 BARD1**

BARD1 (BRCA1-associated RING domain) wurde erstmalig als Protein identifiziert, welches mit BRCA1 bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen und der Apoptose interagiert. (99) Das Protein BRCA1 benötigt BARD1, um die Stabilität des Genoms zu wahren. BARD1 besitzt auch eine eigenständige Rolle bei der Progression des Zellzyklus. (48)

BARD1-Mutationen konnten bei Brust-, Eierstock- und Endometriumkarzinomen nachgewiesen werden. (99) Trunkierende BARD1-Mutationen werden bis zum 80. Lebensjahr mit einem Mammakarzinom-Risiko von 17-30% angegeben. (96) Die Datenlage ist derzeit unzureichend, um das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom oder das Brustkrebsrisiko bei männlichen Mutationsträgern zu bestimmen. (78) Die intrinsischen Karzinomsubtypen von BARD1-Mutationsträger:innen sind ähnlich dem von BRCA1-Mutationsträger:innen. Laut einer Studie des Breast Cancer Association Consortium handelte es sich bei 7-12% der BARD1-assoziierten Karzinome um triple-negative Tumore. (96) Derzeit wird

kein erhöhtes Ovarialkarzinom-Risiko beschrieben. BARD1-Mutationen sind zusätzlich mit Ewing-Sarkomen, Osteosarkomen sowie Neuroblastomen assoziiert. Das Angebot prädiktiver Maßnahmen richtet sich nach dem statistischen Risiko der jeweiligen Betroffenen. Laut dem aktuellen Stand werden in der Regel keine risikoreduzierenden Operationen wie RRBM, RRBS oder RRSO empfohlen. (78)

### **1.4.3 BRIP1**

Das BRIP1-Gen kodiert ein Protein (auch unter FANCI bekannt), welches als Bindungspartner des BRCA1-Gens identifiziert wurde und auch als Brustkrebsprädisponierendes Gen bekannt ist. Im Jahr 2006 konnten trunkierende Mutationen des BRIP1-Gens in Brustkrebsfamilien festgestellt werden (100) Das relative Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, wurde auf etwa zwei geschätzt, obwohl es in einigen mutierten Familien Berichte über ein höheres Risiko gab. (101) Das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken liegt unter 20%. Die Datenlage ist derzeit nicht ausreichend, um das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms errechnen zu können. BRIP1-Mutationen werden außerdem mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko von 6% in Verbindung gebracht. Die Ovarialkarzinome präsentieren sich histopathologisch überwiegend als high-grade serös.

Mutationsträger:innen werden in der Regel keine risikoreduzierenden Brustoperationen (RRBM, RRBS) empfohlen. Eine Option bietet jedoch die risikoreduzierende beidseitige Salpingo-Oophorektomie, welche ab der Menopause oder fünf Jahre vor der jüngsten erkrankten BRIP1-Mutationsträgerin in der Familie besprochen werden kann. (78) Biallelische Keimbahnmutationen können zur Fanconi-Anämie des Subtypus J führen, der sich von dem, der durch biallelische Mutationen im BRCA2-Gen verursacht wird unterscheidet, und eine viel geringere Rate solider Tumore im Kindesalter zeigt. (4)

### **1.4.4 CDH1**

CDH1, auch E-Cadherin genannt, ist ein Kalzium abhängiges Zell-Zell-Adhäsionsmolekül, welches in Verbindungsstellen zwischen Epithelzellen

exprimiert wird. (102) CDH1-Mutationsträger:innen besitzen ein moderates bis hohes Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken. Das Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom beträgt 50%. Bei bilateralen invasiv lobulären Mammakarzinomen konnte bei 6% eine Mutation des entsprechenden Gens nachgewiesen werden. Wie hoch das Risiko ist, an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, ist nicht bekannt. Eine Mutation des CDH1-Gens zeigt keine Risikoerhöhung für Ovarialkarzinome dar, jedoch wurde das diffuse Magenkarzinom (hereditäres diffuses Magenkarzinom, HDGC) mit einer Mutation des Gens vergesellschaftet. Bei weiblichen Mutationsträgerinnen beträgt das Lebenszeitrisiko an einem Magenkarzinom zu erkranken zwischen 30-80%. Bei männlichen Mutationsträgern wurde ein Lebenszeitrisiko zwischen 40-70% eruiert. (78) Im Frühstadium werden oft multiple mikroskopische Krankheitsherde von intramukosalen Siegelringzellkarzinomen beobachtet. Es ist nicht absehbar, wann die Entwicklung dieser Herde voranschreitet. Oft bleiben sie viele Jahre in der Mukosa eingeschlossen. (103) Patient:innen mit einer CDH1-Keimbahnmutation zeigen außerdem ein erhöhtes Risiko an einem kolorektal Karzinom zu erkranken. (104) Zu den Früherkennungsuntersuchungen bei CDH1-Mutationsträger:innen zählt die regelmäßige Durchführung einer Gastroskopie. Die effektivste Früherkennung gelingt mit der Chromo-Endoskopie, mit welcher Krankheitsherde, welche mit der klassischen Endoskopie nicht detektierbar wären, bereits im Frühstadium erkannt werden können. CDH1-Mutationsträger:innen unter dem 20. Lebensjahr besitzen ein Risiko von weniger als 1% an einem Magenkarzinom zu erkranken. Da die Mortalität und Morbidität einer totalen Gastrektomie dieses Risiko weit übertreffen, wird Risikopatient:innen bereits ab dem 16. Lebensjahr empfohlen, eine genetische Testung durchführen zu lassen. Wenn eine CDH1-Mutation nachgewiesen wurde, wird angeraten jährlich eine Chromo-Endoskopie durchführen zu lassen. Nach dem Erreichen des 20. Lebensjahres sollte mit den Betroffenen die Durchführung einer prophylaktischen Gastrektomie diskutiert werden, um das Krebsrisiko bestmöglich zu minimieren. Aufgrund des moderat bis erhöhten Mammakarzinom-Risikos wird CDH1-Mutationsträgerinnen ab dem 35. Lebensjahr ein Mammakarzinomfrüherkennungsprogramm angeboten, welches eine klinische Untersuchung der Brüste alle sechs Monate sowie einen jährlichen Ultraschall und eine jährliche MR-Mammografie beider Brüste inkludiert. (103) Eine risikoreduzierende bilaterale Mastektomie ist eine Einzelfallentscheidung und wird

unter Berücksichtigung der Eigenanamnese sowie der Familienanamnese mit den Patientinnen besprochen. (78)

### **1.4.5 CHEK2**

Bei der Checkpoint Kinase 2, dem Proteinprodukt des CHEK2-Gens, handelt es sich um eine Serin/Threonin-Kinase, die als Reaktion auf DNA-Schäden aktiviert wird und eine wichtige Rolle bei der Weiterleitung des DNA-Schadenssignals an nachgeschaltete Reparaturproteine spielt. (105)

Mutationen des CHEK2-Gens gehen mit einem moderat erhöhten Lebenszeitrisiko für Mammakarzinome von 20-30% einher. Das Ovarialkarzinom-Risiko ist für Mutationsträgerinnen nicht erhöht. (78) Prämenopausale erkrankte CHEK2-Mutationsträgerinnen besitzen ein kumulatives Risiko von 13% in den nächsten zehn Jahren an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken. Hingegen besitzen postmenopausale Patientinnen mit einem CHEK2-assoziiertem Mammakarzinom ein kumulatives Risiko von 4% in den nächsten zehn Jahren an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken. (44) Zusätzlich ist das Risiko an einem Prostata-, Kolorektal-, papillären Schilddrüsen-, Magen- sowie an einem Nierenzellkarzinom und an einem Sarkom zu erkranken erhöht. Eine prädiktive Testung wird Betroffenen aufgrund der Familienanamnese definitiv empfohlen. Eine risikoreduzierende bilaterale Mastektomie ist eine Einzelfallentscheidung und wird je nach Eigen- und Familienanamnese der Betroffenen, diskutiert. Eine risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie bietet ebenfalls eine Option und wird in Abhängigkeit der vorliegenden Risiken besprochen. (78)

### **1.4.6 RAD51C**

Das RAD51C-Gen (FANCO-Gen) spielt einen essenziellen Part in der homologen Rekombination. Biallele Missense-Mutationen des Gens können wie BRCA2- und PALB2-Mutationen ein Auslöser für die Fanconi-Anämie sein. (106) Eine RAD51C-Mutation geht mit einem moderat erhöhten Mammakarzinom-Risiko und mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko einher. Das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken beträgt 20-30%, beim Ovarialkarzinom ergibt dieses

10%. Das Risiko an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, ist nicht bekannt. Die Datenlage, um das Mammakarzinom-Risiko für männliche Mutationsträger zu errechnen, ist unzureichend. Eine risikoreduzierende bilaterale Mastektomie und eine risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie wird RAD51C-Mutationsträgerinnen nicht empfohlen. Aufgrund des erhöhten Ovarialkarzinom-Risikos ist eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie im Einzelfall zu diskutieren. Diese sollte ab dem Eintritt der Menopause oder fünf Jahre vor der jüngsten Ovarialkarzinom-Erkrankten in der Familie durchgeführt werden. (78)

### **1.4.7 RAD51D**

Das Gen gehört zur gleichen Familie wie RAD51C und ist demnach ebenfalls an der homologen Rekombination beteiligt. (107) Das RAD51D-Gen besitzt in Abhängigkeit vom familiären Kontext ein moderates Mammakarzinom-Risiko und ein erhöhtes Ovarialkarzinom-Risiko. Das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken beträgt 20-30% während das an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, 10% beträgt. Das Gen wurde bislang nicht ausreichend erforscht, um eine Aussage über mögliche weitere Tumorassoziationen treffen zu können. Eine RRBM oder eine RRCM werden in der Regel nicht empfohlen. Eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie bietet eine Option, um das Ovarialkarzinom-Risiko zu reduzieren. Diese prophylaktische Operation wird bei Frauen bis zum Eintritt der Menopause oder fünf Jahre vor der jüngsten Erkrankten in der Familie durchgeführt werden. (78)

## **1.5 Weitere Syndrom-assoziierte Gene**

### **1.5.1 NBN**

Das NBN-Gen kodiert für das Protein Nibrin, welches im Zuge des MRN-Komplexes eine wichtige Rolle für die DNA-Doppelstrangreparatur hat. Da NBN in älteren Studien mit einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko vergesellschaftet wurde, wurde das Gen in Multigen Panels aufgenommen. Zuntini et al. re-analysierten die

Relevanz des Gens für die Brustkrebskarzinogenese. Es wurden insgesamt 15 Studien betrachtet. Pathogene NBN-Varianten konnten nur in 31 von 12.314 (0,25%) untersuchter Patient:innen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis kann leicht missinterpretiert werden, weshalb in Betracht gezogen werden sollte, das NBN-Gen aufgrund seiner niedrigen Mutationsnachweisrate in Zukunft gänzlich aus den Multigen Panels zu exkludieren. (108)

### **1.5.2 SMO**

SMO (auch Smoothened genannt) ist ein Protein, das unter anderem den Hedgehog-Pathway reguliert, welcher eine große Rolle in der Embryonalentwicklung spielt. Eine Mutation stört den Signaltransduktionsweg und ist mit dem Auftreten verschiedener Krebsarten vergesellschaftet, wie dem Glioblastom, dem sporadischen Basalzellkarzinom, dem Medulloblastom und dem Rhabdomyosarkom. (109) Eine SMO-Mutation wird auch mit dem Auftreten von Mamma-, Leber-, Pankreas- und Kolonkarzinomen in Verbindung gebracht. (110) Die Überexpression von SMO wird mit der Zunahme der Tumorgröße, dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und Rezidiven assoziiert. (111) Patient:innen mit einer SMO-Mutation wird zur Früherkennung eine jährliche Magnetresonanztomographie des Schädels sowie des gesamten Körpers empfohlen. (112)

### **1.5.3 RAD50**

Mutationen des RAD50-Gens werden autosomal dominant vererbt. Patient:innen die eine RAD50-Mutation aufweisen, haben ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für Mammakarzinome von 24-36%. Die Datenlage in Bezug auf das Lebenszeitrisiko des Ovarialkarzinoms ist bislang nicht ausreichend dokumentiert. Mutationen des RAD50-Gens werden mit dem Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS) assoziiert, welches autosomal rezessiv vererbt wird. Die Erbkrankheit geht mit einem erhöhten Krebsrisiko im Kindesalter einher. (113) Das Syndrom ist charakterisiert durch eine Mikroenzephalie, eine Wachstumsretardierung, eine Immundefizienz, eine Chromosomeninstabilität, sowie eine Strahlungsempfindlichkeit und zeigt ein

erhöhtes Risiko für maligne Lymphome. (114) Patient:innen, die eine RAD50-Mutation besitzen, sollten sich einem Krebsfrüherkennungsprogramm unterziehen. Dafür sollten Eigen- sowie Familienanamnese umfassend exploriert werden, um die geeignete Diagnostik zu elaborieren. (113)

#### **1.5.4 Lynch-Syndrom**

Beim Lynch-Syndrom (früher auch bekannt als HNPCC, Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) handelt es sich um das häufigste hereditäre Tumordispositionssyndrom. Zudem gehört es zu den am frühesten entdeckten TDS. Es geht vor allem mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome sowie Endometriumkarzinomen in jungen Jahren einher. (115) Eine:r von 35 Patient:innen (3%), die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, besitzen ein Lynch-Syndrom assoziiertes kolorektales Karzinom (116, 117) und eine von 56 Patientinnen (1,8%), die an einem Endometriumkarzinom erkrankt sind, besitzen ein Lynch-Syndrom assoziiertes Endometriumkarzinom. (118) Patient:innen, die mit einem Lynch-Syndrom diagnostiziert wurden, besitzen ein Lebenszeitrisiko von 17-66% an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Das kumulative Lebenszeitrisiko hängt stark von der spezifischen Genmutation und ihrer Lokalisation ab, wodurch erhebliche Unterschiede zwischen den vier Hauptrisikogenenaufreten können. (119) 10-15% der hereditären Ovarialkarzinome sind mit dem Lynch-Syndrom vergesellschaftet. Durchschnittlich sind die Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt 42-51 Jahre alt. (120) Mutationsträgerinnen besitzen ein Lebenszeitrisiko von <10-33% an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. (119)

Das Risiko an einem Magen-, Urothel-, Dünndarm-, Pankreas- oder Gallenwegskarzinom sowie an bestimmten Hauttumoren (Talgdrüsenkarzinome) und Hirntumoren (Glioblastomen) zu erkranken, ist ebenfalls erhöht. Bei der Erbkrankheit wird die Tumorentstehung durch eine defekte Fehlpaarungsreparatur (Mismatch-Reparatur (MMR)) begünstigt. Das Lynch-Syndrom wird durch Keimbahnmutationen autosomal dominant vererbt. Jedes mutierte DNA-Reparaturprotein kann ein Auslöser für eine Krebsentstehung sein. Am häufigsten zeigen sich Mutationen in folgenden vier Hauptgenen - zu diesen zählen: MLH1,

MSH2, MSH6 und PMS2. Durch die defekte Reparatur entstehen Loss-of-Function-Mutationen, durch welche das kodierte Protein seine Funktion verliert. Dadurch gehen Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore mit einer Mikrosatelliteninstabilität einher, welche durch verlängerte, repetitive DNA-Sequenzen, sogenannte Mikrosatelliten, charakterisiert sind. Die Mikrosatelliteninstabilität resultiert in einer defekten Fehlpaarungsreparatur. (115) Die Tumore im Kolorektaltrakt sind vor allem im proximalen Colon lokalisiert. (121) Ein Drittel aller kolorektal Karzinome befindet sich im Caecum. (122) Rondagh et al. konnte beweisen, dass es sich bei den Lynch-Syndrom assoziierten kolorektalen Karzinomen eher um nicht-polypöse Tumore handelt, weshalb der Name HNPCC treffender für die Erbkrankheit ist als Lynch-Syndrom. (123)

Um die Diagnose eines Lynch-Syndroms zu stellen, wurden im Jahr 1991 standardisierte klinische Guidelines etabliert, welche später als Amsterdam-I-Kriterien bezeichnet wurden. (124) Während sich die Amsterdam-I-Kriterien auf kolorektale Karzinome fokussieren, werden bei den überarbeiteten Amsterdam-II-Kriterien aus dem Jahr 1999 auch Manifestationen außerhalb des Colons in das Lynch-Syndrom miteinbezogen (siehe Tabelle 1). (125) Mit den revidierten Bethesda-Kriterien können ebenso Patient:innen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Lynch-Syndrom identifiziert werden. (siehe Tabelle 2) Tumore der Betroffenen, wo die Bethesda-Kriterien zutreffen, werden im Anschluss auf molekularbiologischer Ebene auf das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität geprüft. (126) Eine weitere Screeningmethode für das Lynch-Syndrom sind die Kriterien der Society for Gynecologic Oncology (SGO), welche im Jahr 2007 publik gemacht wurden (siehe Tabelle 3). Die SGO gliedert die Betroffenen in zwei Gruppen, wobei eine Gruppe (SGO 25) mit einem Lynch-Syndrom Risiko von >20-25% und die andere Gruppe (SGO 10) mit einem Lynch-Syndrom Risiko von >5-10% beschrieben wird. (127)

## Amsterdam-II-Kriterien nach Vasen et al.

Um ein Lynch-Syndrom zu diagnostizieren, benötigen die Amsterdam-II-Kriterien mindestens drei Verwandte, welche an einem Lynch-Syndrom assoziierten Karzinom (Kolorektal-, Endometrium-, Magen-, Ovarial-, Ureter-, Nierenbecken-, Dünndarm- Hepatobiliärekarzinome, sowie Hirn- und Hauttumore (Talgdrüsenkarzinome)) erkrankt sind.

1. Eine:r der Betroffenen ist ein:e Verwandte:r ersten Grades der anderen Zwei
2. Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen
3. Mindestens ein Lynch-Syndrom assoziiertes Karzinome wurde vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert
4. FAP (Familiäre Adenomatöse Polyposis coli) soll von den kolorektalen Karzinomen exkludiert werden
5. Tumore sollten pathologisch verifiziert werden **(125)**

*Tabelle 1: Amsterdam-II-Kriterien nach Vasen et al. 1999 (125)*

## Revidierte Bethesda-Kriterien nach Umar et al.

1. Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
2. Synchroner oder metachroner kolorektaler Karzinome oder andere Lynch-Syndrom assoziierte Tumore\* (unabhängig des Alters)
3. Kolorektale Karzinome mit einer MSI-H Histologie\*\* vor dem 60. Lebensjahr
4. Kolorektale Karzinome oder Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore, welche vor dem 50. Lebensjahr bei einer:m Verwandte:n ersten Grades diagnostiziert wurden
5. Kolorektale Karzinome oder Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore, welche bei zwei Verwandte:n ersten oder zweiten Grades diagnostiziert wurden (unabhängig des Alters)

\*Lynch-Syndrom assoziierte Tumore inkludieren Kolorektal-, Endometrium-, Magen-, Ovarial-, Pankreas-, Ureter-, Nierenbecken-, Dünndarm- Hepatobiliärekarzinome, sowie Hirntumore (meistens Glioblastome) und Hauttumore (Talgdrüsenkarzinome oder Keratoakanthome (bei Muir-Torre-Syndrom))

\*\*MSI-H beschreibt eine Präsenz von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/Siegelringzell-Differenzierung oder medullärem Wachstumsmuster (126)

*Tabelle 2: Revidierte Bethesda-Kriterien nach Umar et al., um kolorektal Karzinome auf eine Mikrosatelliteninstabilität zu prüfen (126)*

### “Kriterien der Society of Gynecologic Oncology (SGO)

**SGO 25:** Frauen, die ein  $\geq 20\text{-}25\%$ iges Risiko einer genetischen Prädisposition für die Entstehung eines Endometrium- oder Kolonkarzinoms bzw. eines verwandten Malignoms aufweisen (genetische Abklärung empfohlen):

1. Frauen mit Endometrium- oder Kolonkarzinom, die die Amsterdam-II-Kriterien erfüllen
2. Frauen mit einem synchronen oder metachronen Endometrium- und Kolonkarzinom mit Diagnose des ersten Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
3. Frauen mit einem synchronen oder metachronen Ovarial- und Kolonkarzinom mit Diagnose des ersten Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
4. Frauen mit einem Endometrium- oder Kolonkarzinom mit nachgewiesenem Mismatch-Reparaturdefekt (Mikrosatelliteninstabilität oder immunhistochemischer Expressionsverlust von MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2)
5. Frauen mit einer:m Verwandten 1. oder 2. Grades mit bekannter MMR-Genmutation

**SGO 10:** Frauen, die ein  $\geq 5\text{-}10\%$ iges Risiko einer genetischen Prädisposition für die Entstehung eines Endometrium- oder Kolonkarzinoms bzw. eines verwandten Malignoms aufweisen (genetische Abklärung kann angeboten werden):

1. Frauen mit einem Endometrium- oder Kolonkarzinom mit Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr
2. Frauen jeglichen Alters mit einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom und einem synchronen oder metachronen Kolonkarzinom oder einem Lynch-assoziierten

Malignom (Kolorektal-, Endometrium-, Magen-, Ovarial-, Pankreas-, Urothel-, Nierenkarzinom, biliäre Karzinome, Glioblastome bei Turcot-Syndrom, Schweißdrüsenadenom oder Keratoakanthom bei Muir-Torre-Syndrom)

3. Frauen mit einem Endometrium- oder Kolonkarzinom und einer/einem Verwandten 1. Grades mit einem Lynch-assoziierten Malignom, das vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde
4. Frauen jeglichen Alters mit einem Endometrium- oder Kolonkarzinom mit >2 Verwandten 1. oder 2. Grades mit einem Lynch-assoziiertem Malignom
5. Frauen mit einer:m Verwandten 1. oder 2. Grades, auf die/den die oben genannten Kriterien zutreffen (119, 128)“

*Tabelle 3: Kriterien der Society of Gynecologic Oncology (SGO) (119, 128)*

Risikopatient:innen wird vor dem Erreichen des 25. Lebensjahres eine genetische Beratung sowie eine anschließende prädiktive Testung nahegelegt. Ab dem 30. Lebensjahr nimmt das Karzinomrisiko von Lynch-Syndrom Patient:innen stark zu. (129) Bei diagnostiziertem Lynch-Syndrom wird den Betroffenen laut den aktuellen ‚NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology‘ (NCCN Guidelines®) eine Koloskopie ab dem 20.-25. Lebensjahr empfohlen oder zwei bis fünf Jahre vor dem frühesten Auftreten eines kolorektalen Karzinoms in der Familie, wenn dieses vor dem 25. Lebensjahr diagnostiziert wurde. Die Bildgebung sollte alle ein bis zwei Jahre wiederholt werden. (130) Zusätzlich zu der Koloskopie sollte jährlich eine klinische Untersuchung sowie bei Frauen eine gynäkologische Untersuchung inklusive eines transvaginalen Ultraschalles erfolgen. Ab dem 35. Lebensjahr sollte eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie erfolgen. (131) Da Endometriumkarzinome aufgrund der Symptome frühzeitig erkannt werden können, sollten betroffene Frauen über die Notwendigkeit der prompten Mitteilung beim Auftreten azyklischer oder postmenopausaler Blutungen aufgeklärt werden. Um die Ursache einer Blutung beurteilen zu können, wird eine Endometriumbiopsie durchgeführt. Laut

den NCCN®-Guidelines zeigte ein Endometriumkarzinomscreening keine Vorteile bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom. Bei postmenopausalen Frauen ergibt ein transvaginaler Ultraschall keine ausreichende Sensitivität und Spezifität, kann jedoch im Einzelfall auf Wunsch der Patientin trotzdem durchgeführt werden. Bei prämenopausalen Frauen wird der Ultraschall, aufgrund des breiten Spektrums der zyklisch variierenden Gebärmutter Schleimhaut während des Menstruationszyklus, als Screeningmethode nicht empfohlen. Lynch-Syndrom-Patientinnen ab dem 30.-35. Lebensjahr können über die Durchführung einer Endometriumbiopsie alle 1-2 Jahre als Screeningvariante aufgeklärt werden. (130)

Laut den aktuellen AWMF-Guidelines für das Endometriumkarzinom aus dem Jahr 2022 soll mit Patient:innen mit diagnostiziertem Lynch-Syndrom nach abgeschlossener Familienplanung eine prophylaktische totale Hysterektomie und eine beidseitige Adnexektomie diskutiert werden. (132) Laut den NCCN®-Guidelines reduziert eine prophylaktische totale Hysterektomie zwar nicht die Mortalität des Endometriumkarzinoms, diese kann jedoch die Inzidenz des Karzinoms minimieren, weshalb die Hysterektomie mit den betroffenen Frauen diskutiert werden soll und in Betracht gezogen werden kann. Der Zeitpunkt der Hysterektomie sollte individuell auf die Frau abgestimmt werden, je nachdem, ob die Familienplanung bereits abgeschlossen ist und ob weitere Komorbiditäten vorhanden sind. In diese Entscheidung miteinbezogen, soll die Familienanamnese sowie die Art der Mutation werden, da diese eine unterschiedliche Bedeutung für das Endometriumkarzinom-Risiko aufweisen.

Risikopatientinnen sollten über die Symptome eines Ovarialkarzinoms aufgeklärt werden, um diese schnellstmöglich richtig deuten zu können, da kein effizientes Ovarialkarzinomscreening existiert. Zu den eher unspezifischen Symptomen eines Ovarialkarzinoms zählen pelvine sowie abdominale Schmerzen, Blähungen, Vergrößerung des Bauchumfangs, Schwierigkeiten beim Essen, ein frühes Sättigungsgefühl, eine erhöhte Harnfrequenz oder ein erhöhter Harndrang. Beim Bestehen der Symptome über mehrere Wochen, sollte ein Arzt konsultiert werden. Der transvaginale Ultraschall und der im Serum gemessene Tumormarker CA 125 besitzen zu wenig Sensitivität und Spezifität, um als Ovarialkarzinomscreening etabliert zu sein. Eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie verringert laut den NCCN®-Guidelines die Inzidenz des Ovarialkarzinoms. Die

Entscheidung, ob die Operation durchgeführt wird, muss individuell von den Patientinnen getätigt werden. Eine Östrogentherapie kann nach einer prophylaktischen Oophorektomie bei gleichzeitiger Hysterektomie in der Prämenopause in Betracht gezogen werden. (130)

## **1.6 Genetische Diagnostik**

### **1.6.1 Einschlusskriterien für die genetische Testung**

Die genetische Beratung hat ihren festen Stellenwert zur Risikoberatung und Therapieplanung von gynäkologischen Krebserkrankungen. (133) Treten in der Familie vermehrte Fälle an Brust- oder Eierstockkrebs oder anderen Krebsarten auf, kann dies ein Hinweis sein, dass ein familiäres Tumordispositionssyndrom vorliegt. Auch Tumore, welche gehäuft in jungen Jahren aufgetreten sind, können Hinweise dafür sein. Primär sollte eine erkrankte Person, als Indexpatient:in bezeichnet, genetisch hinsichtlich eines möglichen Tumordispositionssyndroms abgeklärt werden, um mögliche Vererbung für weitere Familienmitglieder eruieren zu können. Nicht jede gefundene Mutation erhöht das Karzinomrisiko. Detektierte neutrale Veränderungen gehen nicht zwingend mit einem erhöhten Tumorrisiko einher. Außerdem kann eine Sequenz gefunden werden, bei der die klinische Relevanz bislang aufgrund mangelnder Daten noch nicht eindeutig ist, hier spricht man von sogenannten unklaren Veränderungen. (siehe Kapitel 1.6.4) (96, 134, 135)

Anfänglich wurde die Testung zur Prädiktion eines möglichen Risikos durchgeführt, mittlerweile werden Testungen von Betroffenen mit BRCA-assoziierten Tumoren auch basierend auf einer therapeutischen Indikation durchgeführt, um beispielsweise in der metastasierten oder neu in der adjuvanten Hochrisikosituation einen PARP-Inhibitor einzuleiten. Zwei der bekanntesten Studien in der metastasierten Situation beim Mammakarzinom sowie neu auch in der adjuvanten Situation veröffentlicht, in denen PARP-Inhibitoren (Poly(Adenosin-Diphosphat-Ribose)-Polymerase-Hemmer) getestet wurden sind die OlympiA-Studie und die EMBRACA-Studie. Die randomisierte Doppelblindstudie OlympiA vergleicht die orale Einnahme des PARP-Inhibitors Olaparib mit Placebo bei Patient:innen, die eine pathogene Mutation in den Hochrisikogenen BRCA1 oder BRCA2 besitzen und

an einem Hochrisiko-, HER2-negativen/Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom im Frühstadium oder an einem triple-negativen Mammakarzinom erkrankt sind. Mammakarzinompatient:innen, welche nach einer neoadjuvanten oder präoperativen Chemotherapie einen Residualtumor aufwiesen, wurden ebenfalls eingeschlossen. Insgesamt nahmen 1836 Patient:innen an der OlympiA-Studie teil. Die Studienteilnehmer:innen nahmen für ein Jahr lang zweimal täglich 300mg Olaparib oder ein Placebopräparat ein. Die Zulassungsdaten dieser Phase III Studie zeigten nach 3,5 Jahren Nachbeobachtung, dass die Gruppe, die den PARP-Inhibitor einnahm, ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und metastasenfreies Überleben aufwies. (136)

Die open-label Phase III EMBRACA-Studie verglich die Behandlungsergebnisse von BRCA mutierten Patient:innen mit einer BRCA-Mutation und einem Hochrisiko-HER2-negativen Mammakarzinom, die entweder den PARP-Inhibitor Talazoparib oder eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes erhielten. Talazoparib konnte zwar kein signifikant erhöhtes Gesamtüberleben der Studienteilnehmer:innen zeigen, jedoch favorisierten die Patient:innen die Talazoparib-Therapie gegenüber der Chemotherapie. (137)

Beim Ovarialkarzinom haben PARP-Inhibitoren ebenso ihren festen Stellenwert, so konnte die Studie SOLO1 für Olaparib im Jahr 2018 und kurz danach im Jahr 2019 die PRIMA-Studie für Niraparib einen klaren Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens bei BRCA- bzw. HRD (Homologe Rekombinationsdefizienz) betroffenen Ovarialkarzinompatientinnen zeigen. (138, 139) In der PALOA-1-Studie wurde die Effektivität von Olaparib (Lynparza) mit Bevacicumab gegenüber Bevacicumab allein als Erhaltungstherapie bei neudiagnostiziertem, fortgeschrittenem, high-grade serösen oder endometrioiden Ovarialkarzinom im FIGO Stadium III-IV getestet. Die Phase III Studie konnte beweisen, dass bei HRD defizienten Ovarialkarzinomen die Kombination von Olaparib und Bevacicumab ein verbessertes progressionsfreies Überleben zeigt, unabhängig davon, ob eine BRCA-Mutation vorlag. (140)

Laut den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) aus dem Jahr 2023 ist die genetische Testung von BRCA1 und BRCA2 und gegebenenfalls von weiteren Risikogenen bei Patient:innen indiziert, die den untenstehenden Kriterien entsprechen. Sofern eines der Einschlusskriterien

vorliegt, liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer BRCA1- oder einer BRCA2-Mutation bei über 10%. (29)

„Familien mit (je aus einer Familienseite) mindestens

- drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabhängig vom Alter
- zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Geburtstag) erkrankt ist  
einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. Geburtstag
- einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Geburtstag
- einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mindestens einem/einer weiteren Erkrankten an Brust- oder Eierstockkrebs (29)“

Zu den weiteren empfohlenen Kriterien der AGO zählen:

- „Eigene Erkrankung mit triple-negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter  $\leq 60$  Jahre
- Eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom
- Bei therapeutischer Relevanz (zum Beispiel Einnahme von PARP-Inhibitoren) (29)“

### **1.6.2 Genetische Sprechstunde an der Universitätsfrauenklinik Graz in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik der MUG**

In der Genetikambulanz an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz wird gemeinsam mit dem Institut für Humangenetik, Betroffenen und deren Familien, die Möglichkeit angeboten eine genetische Beratung und/oder Testung durchführen zu lassen. Betroffene werden vor der

genetischen Testung zu einem Erstgespräch, bzw. seit der Coronapandemie auch videotelefonisch, gebeten, und über die möglichen Testergebnisse und deren Auswirkungen auf das eigene Leben sowie das Leben des Partners und weiteren Familienangehörigen bestmöglich aufgeklärt. In einem interdisziplinären Expert:innenteam bestehend aus einer/einem Gynäkolog:in, einer/einem Humangenetiker:in und einer/einem Psycholog:in, wird anhand einer umfassenden Familienanamnese ein Familienstammbaum, welcher mindestens drei Generationen zurückgehen sollte, erhoben. Dieser soll die Tumorerkrankungen der Verwandten aufzeigen und Indexpatient:innen identifizieren, durch die die Erkrankungswahrscheinlichkeit kalkuliert werden kann. Des Weiteren kann man anhand der Häufigkeit des Auftretens von Tumoren abschätzen, für welche Art von Tumor das Risiko erhöht sein könnte und, ob eventuell ein Tumordispositionssyndrom vorliegt. (141) Die Schwerpunkte des Gesprächs werden in Tabelle 4 zusammengefasst.

Wenn die Patient:innen eine weitere Vertrauensperson als Unterstützung bei dem Gespräch wünschen, kann diese ebenfalls daran teilnehmen. Die Kommunikation sollte auf alle Bedürfnisse der Patient:innen eingehen und personenzentriert erfolgen und dauert im Schnitt mindestens eine halbe Stunde. Das Gespräch sollte durchgehend non-direktiv geführt werden und das Resultat ergebnisoffen sein. Die Patient:innen sollten über die Entstehung einer Erkrankung durch das Zusammenspiel genetischer Faktoren und Umwelteinflüsse umfangreich informiert werden. Wenn es sich bei den Ratsuchenden um eine ethnische Population handelt, welche von vorneherein ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweist, sollte auf dieses Thema gesondert Rücksicht genommen werden. (142)

Die Ratsuchenden werden eingehend über die physischen und psychischen Konsequenzen der genetischen Untersuchung aufgeklärt, welche sie selbst aber auch weitere Familienmitglieder betreffen könnten. Es wird über die möglichen Resultate der Gentests gesprochen und deren Bedeutung für die weitere Lebens- sowie Familienplanung und die Vererbung erläutert. Die Möglichkeiten der Früherkennungsmaßnahmen, wenn möglich in Zentren, sowie der prophylaktischen Therapiemaßnahmen, wie die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie oder die risikoreduzierende beidseitige Salpingo-Oophorektomie bzw. Hysterektomie werden erklärt.

Auf eine weitere Konsequenz der genetischen Untersuchung, die Therapieindikation von PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Mamma- und Ovarialkarzinom wird eingegangen. (130) Die Patient:innen sollten am Ende des Gesprächs den Hintergrund der genetischen Testung verstehen, um sich anschließend selbst eine eigene, entscheidungsfähige Meinung über die Durchführung der genetischen Testung bilden zu können. Vor allem bei geplanten Testungen, welche eine große Anzahl an genetischen Daten verarbeiten, wie Gen-Panels, sollte eine Aufklärung darüber erfolgen, dass nicht immer, z.B. beim Vorliegen einer UV, ein eindeutig klinisch relevantes Resultat vorliegen wird. Falls von Patient:innen weitere genetische Beratungsgespräche gewünscht werden, sollten ihnen diese ermöglicht werden. Als Unterstützung bei der Realisierung der Ergebnisse sollte den Patient:innen weitere Therapiemaßnahmen, Psycholog:innen und Selbsthilfeorganisationen nähergeführt werden. (142) Zu den wichtigsten Prioritäten der Selbsthilfegruppen für Ratsuchende und Patient:innen zählen die Unterstützung und Aufklärung, die Beratung in Bezug auf die medizinische Versorgung sowie die Ausarbeitung von Behandlungsalgorithmen. In den letzten Jahren haben Social Media Plattformen, wie zum Beispiel Facebook oder PTEN World, einen großen Beitrag für das Wachstum der Selbsthilfegruppen geleistet, da es online deutlich einfacher ist mit anderen Betroffenen Kontakt aufzunehmen und sich auszutauschen. Obwohl es bislang keine Studien über die Vorteile der Selbsthilfegruppen für Tumordispositionssyndrome gibt, konnten Untersuchungen von Selbsthilfegruppen für Krebspatient:innen eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen. (15)

Den Patient:innen sollte nach der genetischen Beratung genügend Zeit für mögliche weitere Konsequenzen gegeben werden. Abschließend ist zu erwähnen, dass die genetische Beratung auf freiwilliger Basis beruht. (142)

### Schwerpunkte des genetischen Beratungsgesprächs

1. Wahrscheinlichkeit für das Existieren einer Mutation
2. Erkrankungsrisiko bei positivem Ergebnis
3. Vorteile und Nachteile präventiver und therapeutischer Möglichkeiten, inklusive der Möglichkeit abzuwarten
4. Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Ergebnisse

*Tabelle 4: Schwerpunkte des genetischen Beratungsgesprächs (S3-Leitlinie) (143)*

### **1.6.3 Genetische Untersuchung**

Wenn sich Ratsuchende oder Patient:innen nach angemessener Bedenkzeit für eine genetische Untersuchung entscheiden, wird eine Blutprobe abgenommen. Sollte es sich bei dieser Person nicht um den/die Indexpatienten:in handeln, wird diesem:r ebenfalls eine genetische Beratung empfohlen. Am Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz erfolgt die Analyse mittels Next-Generation-Sequencing (NGS). Bei dieser Methode handelt es sich um ein zeitsparendes Verfahren, da mehrere Gene gleichzeitig analysiert werden können. Die Plattformen können Millionen von DNA-Fragmente parallel sequenzieren. Jede der drei Milliarden Basenpaare des menschlichen Genoms wird mehrfach vervielfältigt. So können DNA-Veränderungen detektiert werden. Anhand der Methode kann man einzelne Gene sequenzieren oder auch das gesamte Genom vervielfältigen. (144) Da es sich um eine aufwändige Untersuchung handelt, kann es bis zu einem Monat dauern, bis ein Ergebnis vorliegend ist. Die getesteten Personen werden erneut persönlich in die interdisziplinäre Genetikambulanz der Univ. Frauenklinik eingeladen, um das Resultat umfassend zu besprechen und ggf. weitere Konsequenzen daraus abzuleiten. Dies geschieht unabhängig davon, ob es sich um ein negatives oder positives Ergebnis handelt. (141)

Laut dem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs sollten sich die Untersuchten folgende Fragen überlegen, um bereits vorbereitet in das Gespräch gehen zu können:

1. „Wem würde ich von der genetischen Veränderung erzählen?
2. Wie könnte ich ein ungünstiges Untersuchungsergebnis in mein Leben integrieren?
3. Welche konkreten Konsequenzen würde ich vermutlich aus dem Untersuchungsergebnis ziehen (z.B. Früherkennung/ vorbeugende Operationen etc.)?

4. Wie würde ich damit umgehen, dass auch meine Kinder davon betroffen sein könnten? Was würde es für meine Familie bedeuten, wenn auch andere Familienmitglieder davon betroffen sind? (145)“

Es wurde belegt, dass sich Patient:innen nach dem Erhalt des genetischen Befundes zusätzliche Informationen über das weitere Vorgehen wünschen. Außerdem erbitten sie eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Spezialist:innen in Bezug auf die Präventions- und Therapieoptionen. (143)

#### **1.6.4 Unklassifizierte Varianten (UVs)**

Multigen-Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit Veränderungen in Genen zu explorieren, welche nicht klassifiziert werden können und mit einer unbekanntem klinischen Relevanz vergesellschaftet sind. Diese werden als unklare Varianten (UV) bezeichnet. Durch die steigende Nachfrage und Durchführung der genetischen Testungen wird die Häufigkeit, mit der eine Variante als UV interpretiert wird, voraussichtlich zunehmen. (130) Zu diesen unklaren Veränderungen zählen Missense-Mutationen oder kleine In-frame-Deletionen, deren Effekt auf die Proteinstruktur noch nicht ausreichend geklärt ist. Ebenso zählen exonische oder intronische Varianten zu den UVs, die eine Auswirkung auf das Splicen der prä-mRNA besitzen. Varianten in regulatorischen Sequenzen sind ebenfalls eine Untergruppe der UVs. Die meisten unklaren Varianten sind sehr selten und deren assoziiertes Karzinomrisiko kann aufgrund der geringen Inzidenz nicht pauschalisiert werden. (146) Sehr selten bedeutet in diesem Falle, dass in über 80% aller untersuchten Familien nur wenigstens drei unklare Veränderungen detektiert wurden. (29) Problematisch wird es demnach in Familien bei denen „nur“ UVs detektiert wurden, da ihnen kein syndromspezifisches Karzinomrisiko zugeteilt werden kann. Die Familien werden so behandelt wie Familien welche ein negatives (unbestimmtes) genetisches Testergebnis erhalten haben. Das Karzinomrisiko orientiert sich hier an der Anzahl der Karzinome in der Familie. (146)

Ein Expert:innenteam der International Agency for Cancer Research (IARC) publizierte ein Klassifikationsschema mit fünf verschiedenen Klassen, um die UVs

eingliedern zu können. Dieses wird in Tabelle 5 genauer dargestellt. (147) Die 5. Klasse beschreibt die ‚definitiv pathogenen‘ Veränderungen und die 1. Klasse beschreibt die ‚nicht Pathogenen‘. Die 4. Klasse beinhaltet die ‚wahrscheinlich pathogenen‘ Veränderungen, die 3. Klasse die ‚Unwahrscheinlichen‘ und zu der 2. Klasse werden die ‚wahrscheinlich nicht pathogenen‘ Veränderungen gezählt. Die verschiedenen Klassen haben eine wichtige Bedeutung für das weitere klinische Vorgehen. Nur Familienangehörigen von Mutationsträger:innen der 4. und 5. Klasse wird eine genetische Testung definitiv empfohlen. Familienangehörigen von Mutationsträger:innen der 2.-4. Klasse können sich jedoch weiteren Testungen unterziehen, um deren Klassifikation zu reevaluieren. Mutationsträger:innen der 4. und 5. Klasse wird angeraten ein intensiviertes Früherkennungsprogramm gemäß den Leitlinien für Hochrisikopatient:innen durchzuführen. Bei Mutationsträger:innen der 3. Klasse wird die Vorsorge anhand der Familienanamnese sowie der bekannten Risikofaktoren empfohlen. Mutationsträger:innen der ersten beiden Klassen wird kein spezielles Früherkennungsprogramm empfohlen und sie werden wie Personen ohne unklare Varianten behandelt, indem sie die klassischen Krebsvorsorgeuntersuchungen wahrnehmen sollten. (146)

Laut der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.) ist die klinische Interpretation und die Entscheidungsfindung anhand des IACR-Klassifikationssystem jedoch bis heute noch nicht gänzlich standardisiert. In Zukunft sollten zusätzliche Analysen durchgeführt werden, wie In-vitro-splicing-assays, Funktionstests, Segregationsanalysen, Kookkurenzanalysen von großen Datenbanken sowie die Durchführung großer Fall-Kontroll-Studien. (29)

IARC-Klasse	Pathogenitäts-Wahrscheinlichkeit	Beschreibung	Klinische Testungen	Früherkennungsempfehlungen für positiv-getestete Familienangehörige
Klasse 5	>0,99	definitiv pathogen	Tests für Risikoverwandte	intensiviertes Früherkennungsprogramm
Klasse 4	0,95-0,99	wahrscheinlich pathogen	Tests für Risikoverwandte	intensiviertes Früherkennungsprogramm

<b>Klasse</b> 3	0,05-0,949	unwahrscheinlich	keine zusätzlichen Testungen	basierend auf der Familienanamnese und Risikofaktoren
<b>Klasse</b> 2	0,001-0,049	wahrscheinlich nicht pathogen	keine zusätzlichen Testungen	Standardvorsorge- untersuchungen
<b>Klasse</b> 1	<0,001	nicht pathogen	keine zusätzlichen Testungen	Standardvorsorge- untersuchungen

*Tabelle 5: Vorgeschlagenes Klassifikationssystem der IACR für unklare DNA-Varianten nach Plon et al. (147)*

## 1.7 Klinische Konsequenzen der Multigenanalyse

Aufgrund der oben beschriebenen UVs ist die Interpretation des genetischen Befundes oft eine Herausforderung für die Spezialist:innen und erfordert eine genaue Expertise. (148) Im Untenstehenden werden die verschiedensten Testergebnisse und Konsequenzen einer Multigenanalyse genauer erläutert.

### 1.7.1 Konsequenzen eines Negativen Befundes

Bei Patient:innen, die ein negatives Ergebnis einer Multigenanalyse erhalten haben, sollte das weitere Brustkrebs-Risiko anhand der Familienanamnese sowie der eigenen krebsprädisponierenden Faktoren bestimmt werden, um anschließende angemessene Interventionen einzuleiten. Um eine effektivere und genauere Krebsrisikostratifikation zu erhalten, wird der Polygenic Risk Score errechnet und diesem beigefügt. Dieser entsteht aus der Zusammensetzung polygenetischer Faktoren, welche auch SNP's (Single nucleotide polymorphism) genannt werden und unterschiedliche genomische Lokalisationen besitzen. Diese Sequenzvarianten besitzen im Vergleich zu den Hauptrisikogenen BRCA1 und BRCA2 eine minimale Auswirkung auf das Mammakarzinom-Risiko. Die korrelierenden genetischen Effekte müssen jedoch sorgfältig integriert werden, um der Überschätzung des Mammakarzinom-Risikos entgegenzuwirken. (149) Obwohl ein negativer Befund

vorliegend ist, kann demnach trotzdem das Brustkrebs-Risiko der Getesteten erhöht sein. (148)

Wenn ein Lebenszeitrisiko von über 20% vorhanden ist, wird den Patient:innen ein intensiviertes Früherkennungsprogramm empfohlen. (150). Anhand der Kombination der Risiko-Scores kann eine verbesserte Risikostratifizierung ermöglicht werden und Frauen, die ein negatives Ergebnis bei der Multigen-Analyse erhielten und trotzdem ein erhöhtes Risiko besitzen, werden großzügiger in ein intensiviertes Früherkennungsprogramm integriert. (149) Frauen, welche eine unauffällige Genuntersuchung hatten und trotzdem ein erhöhtes rechnerisches Mammakarzinom-Risiko aufgrund der Familienanamnese aufweisen, wird laut dem Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs eine Teilnahme zwischen 30-50 Jahren an der intensivierten multimodalen Früherkennung angeboten. (151) Eine Re-Evaluation der Familienanamnese sollte erfolgen, um zu eruieren, ob auch andere Familienmitglieder von einer genetischen Testung profitieren würden. (148)

### **1.7.2 Konsequenzen unklarer Varianten**

Bei Vorliegen einer unklaren Variante sollte die Risikostratifizierung, gleich wie bei dem Erhalt eines negativen Testergebnisses, anhand der Familienanamnese sowie den eigenen krebsprädisponierenden Faktoren bestimmt werden. (148) Auch hier kann der Polygenic Risk Score miteinbezogen werden, um die Risikostratifizierung zu optimieren. (149) Die Bedeutung einer unklaren Variante sollte mit den Patient:innen ausführlich besprochen werden, da häufig Missinterpretationen von unklaren Varianten fälschlich mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert werden. (148) Wenn eine unklare Variante erkannt wurde, werden weder prophylaktische Maßnahmen noch die Teilnahme an intensivierten Früherkennungsprogrammen empfohlen. Das weitere Vorgehen soll in gemeinsamen Gendiagnostikboards von Spezialist:innen besprochen und evaluiert werden. Im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs wird bei Erhalt einer UV eine Meldung an das Expertengremium (VUS-Task-Force) abgegeben. Es erfolgt die Überprüfung der Variantenbewertungen, da sich diese durch wissenschaftliche Fortschritte ändern können. Anschließend erfolgt eine Hinterlegung in einer Datenbank. Durch dieses

Recall-System werden die behandelnden Zentren über die evidenzbasierten Neubewertungen der UVs informiert. Die Zentren teilen anschließend, falls dies erwünscht ist, ihren Patient:innen die Neuerungen der klinischen Empfehlungen mit. (151) Ein kleiner Anteil von 0,4-1,4% wird im Zuge der wissenschaftlichen Fortschritte reevaluiert und als möglich pathogen oder pathogen eingestuft. (152-154) In Österreich wird Personen, deren Testergebnis eine unklare Variante ergab, geraten alle zwei Jahre auf einer Humangenetik die Varianten neu überprüfen zu lassen, um so ihr Krebsrisiko neu bewerten zu können.

### **1.7.3 Konsequenzen eines Positiven Befundes**

Wenn eine Genmutation in einem der Risikogene detektiert wurde, liegt ein positiver Befund vor, unabhängig davon, ob die getestete Person bereits an einem Karzinom erkrankt ist oder nicht. Bei Patient:innen die keine Krebsvorgeschichte haben und Mutationsträger:innen sind, sollte der Fokus auf der Risikoreduktion sowie der frühen Detektion eines Karzinoms liegen. (148) Die Angaben über das absolute Erkrankungsrisiko innerhalb eines überschaubaren Zeitraumes sind für die Entscheidungsfindung, ob in Zukunft prophylaktische Maßnahmen getroffen werden sollen, geeigneter als Angaben über Lebenszeitrisiken. (155-157) Grundsätzlich stehen Mutationsträger:innen eines Hochrisikogens sowohl ein intensiviertes Früherkennungsprogramm als auch mögliche prophylaktische Operationen zur Verfügung, auf beide Optionen wird in den nächsten Punkten eingegangen. Das primäre Ziel ist ein intensiviertes, engmaschiges Früherkennungsprogramm, welches von Betroffenen eingehalten werden sollte, um die Karzinogenese frühzeitig unterbinden zu können. Zusätzlich soll die Möglichkeit zur prophylaktischen Operation angeboten werden (RRBM, RRCM, RRSO), um dem erhöhten Risiko maximal entgegenzuwirken. (148) Auf dieses soll im folgenden Unterkapitel näher eingegangen werden.

In der untenstehenden Tabelle 6 werden die verschiedenen Früherkennungsmaßnahmen laut dem Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs aufgelistet.

## 1.8 Intensiviertes Früherkennungsprogramm

Ein intensiviertes hoch-sensitives Früherkennungsprogramm, welches bereits ab dem 25. Lebensjahr startet, wird nur dann empfohlen, wenn Frauen eine familiäre Belastung aufweisen und/oder eine pathogene Mutation detektiert wurde (siehe Tabelle 6). Liegen Symptome oder Beschwerden vor, die auf ein Karzinom hinweisen könnten, handelt es sich um eine sogenannte kurative Mammografie, die aus den Früherkennungsprogrammen ausgenommen ist. (158) Das intensivierte Früherkennungsprogramm sollte auch Patient:innen ohne Mutation oder einer UV, welche jedoch ein erhöhtes rechnerisches Risiko aufgrund einer Hoch-Risiko Anamnese oder Hoch-Risiko Familienanamnese besitzen, Zugang gewährleisten. (159) Die Hälfte aller BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger:innen erkranken vor dem 50. Lebensjahr an Brustkrebs. (40) Mehrere prospektive Kohortenstudien haben bewiesen, dass die Früherkennung des Mammakarzinoms mit einer signifikant höheren Sensitivität einher geht, wenn zusätzlich zur Mammografie- und Ultraschalluntersuchung eine Magnetresonanztomographie der Brüste veranlasst wird. (160-163) Die kombinierte Früherkennung mittels jährlicher Mammografie und Magnetresonanztomographie zeigte eine Sensitivität von 94%. Hingegen hat die Mammografie allein lediglich eine Sensitivität von 39% im genannten Kollektiv. (164) Dies lässt sich dadurch erklären, dass jüngere Frauen generell ein dichteres Brustgewebe besitzen, welches schwerer zu durchleuchten ist und so den Nachweis eines Malignoms erschwert. (165) BRCA1-assoziierte Tumore sind mammografisch schwieriger zu erkennen sind und leichter mit benignen Geschehen zu verwechseln und entstehen seltener aus DCIS, welche anhand der Mikrokalzifikationen in der Mammografie gut ersichtlich wären. Die zusätzliche Untersuchung mittels Sonographie und der klinischen Untersuchung hat einen vernachlässigbaren Benefit. Bei der Mehrzahl der detektierten Karzinome handelte es sich um Tumore im Stadium 1 oder non-invasive Tumore. Die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel liefert eine funktionale Beurteilung der Brust. Mittels der MRT lässt sich die Neovaskularisation der Tumore sowie die peritumorale Inflammation detektieren. Die Sensitivität der MRT-Untersuchung wird zudem nicht durch die Dichte des Brustgewebes herabgesetzt. Durch die Kombination der Früherkennung aus Mammografie und Magnetresonanztomographie konnte die Sensitivität gegenüber der alleinigen Mammografie deutlich auf 94%

gesteigert werden. Allerdings reduzierte sich nach der ersten Screeningrunde die Spezifität von 95% auf 77%, welche sich danach in den weiteren Runden wieder erhöhte. (164)

Die aktuellen NCCN®-Leitlinien (2023) empfehlen Risikopatientinnen ab dem 18. Lebensjahr bereits ein aufmerksames Bewusstsein für die eigenen Brüste zu entwickeln. Ab dem 25. Lebensjahr sollte alle 6-12 Monate eine klinische Kontrolle und jährlich eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden. Wenn die Durchführung einer MRT-Untersuchung unmöglich ist, soll alternativ eine Mammografie durchgeführt werden. Ab dem 30.-75. Lebensjahr wird zusätzlich zum MRT jährliche eine jährliche Mammografie empfohlen. Ab dem 75. Lebensjahr sollen die Früherkennungsmaßnahmen individuell auf die Betroffenen angepasst werden.

Männliche Risikopatienten sollten ab dem 35. Lebensjahr eine Selbstuntersuchung der Brust durchführen und eine jährliche klinische Untersuchung der Brust veranlassen. Risikogenträger, vor allem BRCA2-Risikogenträger, welche ein Lebenszeitrisiko von bis zu 7% an einem Mammakarzinom zu erkranken besitzen, sollen die Durchführung einer jährlichen Mammografie in Betracht ziehen. Die Bildgebung soll ab dem 50. Lebensjahr durchgeführt werden oder zehn Jahre vor der ersten männlichen Brustkrebsdiagnose in der Familie. (130)

Laut den zehnjährigen Daten der Ergebnisse von 4573 Studienpatient:innen der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs konnten bei 85% der BRCA1-Mutationsträger:innen, bei 95% der BRCA2-Mutationsträger:innen und bei 94%, welche einen BRCA1- und BRCA2-negativen Befund aufwiesen, ein Mammakarzinom aufgrund des intensivierten Früherkennungsprogramms in einem präinvasiven (DCIS) oder in einem frühen invasiven Tumorstadium (T1a-1c=<0,5-2cm) detektiert werden. Hierbei wird die Anzahl an detektierbaren Mammakarzinomen in einem fortgeschrittenen Stadium durch die intensivierte Früherkennung inklusive MRT-Untersuchung bei den BRCA1-Mutationsträger:innen höher als die bei BRCA2-Mutationsträger:innen und BRCA-negativ Getesteten. Dies lässt sich durch den höheren Anteil an schnell wachsenden, aggressiven Karzinomen bei BRCA1-Mutationsträger:innen erklären. Bei 86% der BRCA1-Mutationsträger:innen, bei 93% der BRCA2-Mutationsträger:innen und bei 97% der BRCA1/2-negativ

Getesteten waren keine axillären Lymphknoten involviert (N0). Laut einer Studie von Bick et al. konnten insgesamt 82,8% der Karzinome mittels der MRT-Untersuchung detektiert werden. Im Vergleich dazu konnten durch die Mammografie nur 53,3% und durch die Ultraschalluntersuchung nur 50,9% der Karzinome diagnostiziert werden. (166)

<b>Früherkennungsprogramm</b>		
<b>Untersuchung</b>	<b>Intervall</b>	<b>Beginn</b>
<b>Gyn. Untersuchung inkl. Palpation</b>	Einmal jährlich	Ab dem 18. Lebensjahr
<b>Mammografie</b>	Einmal jährlich	Ab dem 35. Lebensjahr
<b>MRT</b>	Einmal jährlich	Ab dem 25. Lebensjahr
<b>Vaginal-Sonografie</b>	Einmal jährlich	Ab dem 35. Lebensjahr
<b>Tumormarker für Ovarialkarzinom</b>		Ab dem 35. Lebensjahr
<b>Sonografie der Mamma</b>		Bei Bedarf

*Tabelle 6: Früherkennungsprogramm laut dem Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs (145)*

### **1.8.1 Selbstuntersuchung**

Bei der Selbstuntersuchung der Brust handelt es sich um die einfachste Früherkennungsmaßnahme, um ein Mammakarzinom zu erkennen, welche jedoch mit einer geringen Sensitivität und Spezifität vergesellschaftet ist. Gynäkolog:innen raten Frauen mindestens einmal im Monat, vorzugsweise kurz vor dem Beginn der Menstruation oder am Ende, selbst die eigenen Brüste standardisiert und systematisch abzutasten, um mögliche Veränderungen, wie Verhärtungen und Knoten frühzeitig feststellen zu können. (158) Dies wird in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Laut Diedrich et al. ist der beste Zeitpunkt, um die Selbstuntersuchung der Brust durchzuführen der 6. Zyklustag, da keine prä- und perimenstruellen

Symptome mehr vorhanden sind. (167) Zu der Selbstuntersuchung der Mammae sowie der Axilla zählen ebenfalls die genaue Betrachtung der Brust, um Auffälligkeiten der Haut, wie eine Peau d'orange und der Brustwarze zu erkennen. (158)

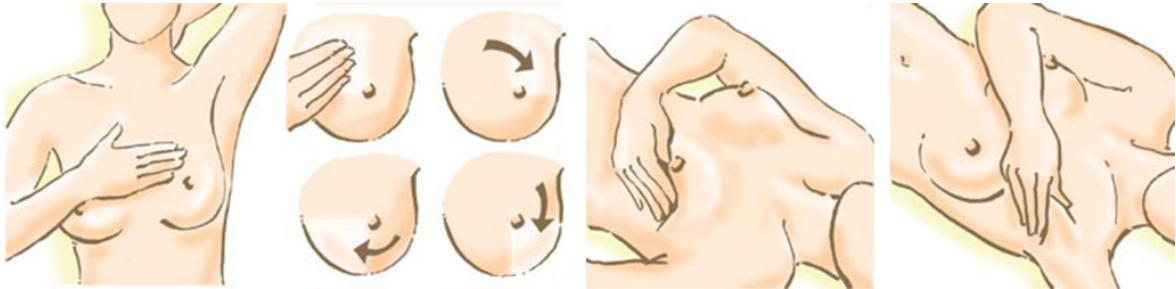


Abbildung 2: Selbstuntersuchung der Brust (liegend und stehend) (168)

### 1.8.2 Gynäkologische Untersuchung inklusive Palpation

Einmal jährlich sollte bei der/m niedergelassenen Facharzt:ärztin eine gynäkologische Untersuchung inklusive einer Palpation beider Mammae durchgeführt werden. Bei der Inspektion werden die Form sowie die Haut der Brüste beurteilt. Anschließend wird die Patientin angehalten die Arme seitlich in die Hüfte zu stemmen, um eine Anspannung des Musculus Pectoralis zu erzielen und damit Einziehungen zu provozieren. Danach werden die Hände über den Kopf gehalten und es wird abermals die Form und Symmetrie der Brüste betrachtet. Pathologische Hautveränderungen präsentieren sich als Orangenhaut oder ekzematöse, schuppige Veränderungen. Die Haut kann gerötet oder geschwollen sein und es können Einziehungen auftreten. Außerdem sollte die Brustwarze genau inspiziert, sowie im Rahmen der Palpation auf Sekretion provoziert werden. Die Brustwarze kann sich nach innen ziehen, schuppen und entzündet sein. Des Weiteren muss auf einen Flüssigkeitsaustritt aus der Brustwarze geachtet werden. Anschließend an die Inspektion erfolgt die Palpation beider Mammae, welche im Uhrzeigersinn erfolgen sollte. Eine benigne Verhärtung kann eine Zyste darstellen, die sich als prallelastische Resistenz präsentiert: benigne Tumore, wie zum Beispiel Fibroadenome sind oval, verschieblich und tasten sich glatt berandet an. Eine maligne Veränderung wächst oft schmerzfrei und zeichnet sich durch eine derbe, knotige und schlecht verschiebliche Struktur aus. Bei jeglichen Tastbefunden muss

eine Kontrolle durch eine Bildgebung (Ultraschall, Mammografie oder MRT) erfolgen. Auch die Axilla sowie die Infra- und Supraklavikularregion werden auf Lymphknotenvergrößerungen untersucht. (167)

### 1.8.3 Mammografie

Seit mehr als 50 Jahren gilt die Mammografie als der Goldstandard für das Screening von Brustkrebs. (164) Es handelt sich um ein projektionsradiografisches Verfahren, bei dem Röntgenaufnahmen beider Brüste in zwei Ebenen (mediolaterale oblique Aufnahme und kranio-kaudale Aufnahme) gemacht werden. Die verwendete Strahlendosis für die Mammografie hängt von der Brustdrüsendichte und der Größe der Mamma ab. Meist werden 4 mGy für die Bildgebung verwendet. (169) Die Untersuchung sollte am besten kurz nach der Menstruation durchgeführt werden. (167) Die Mammografie ist am aussagekräftigsten bei älteren Frauen, wo die Brustinvolution bereits stattgefunden hat, und das Brustgewebe fettreich und leicht komprimierbar ist. Vor allem Mikroverkalkungen lassen sich durch die Mammografie gut darstellen, die ein erstes Karzinomanzeichen sein können. (167) Die Sensitivität der mammografischen Untersuchung eine Veränderung zu entdecken ist von der Dichte der Mamma abhängig und macht 85-90% aus. Je dichter das Drüsengewebe ist, desto geringer ist die Sensitivität der Untersuchung. (169) Mikrokalzifikationen sind bei rund 30% der invasiven Karzinome und bei bis zu 80% der DCIS feststellbar. Die Spezifität der mammografischen Untersuchung beträgt 90%. Die Befunde der Untersuchung werden anhand der BI-RADS®-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System) eingeteilt, welche in Tabelle 7 näher beschrieben wird. Laut den sechs Kategorien der Klassifikation kann man von Malignomwahrscheinlichkeiten von 0-100% ausgehen. Ab der vierten Kategorie sollte eine Biopsie erfolgen. (169)

#### BI-RADS ®-KATEGORIE

<b>0</b>	Zusätzliche Bildgebung notwendig
<b>1</b>	Unauffälliger Befund
<b>2</b>	Benigner Befund

3	Hohe Wahrscheinlichkeit auf benignen Befund (Verlaufskontrolle in 6 Monaten)
4	Suspekter Befund (möglicherweise maligne) (Biopsie erforderlich)
5	Hochgradiger Verdacht auf Malignität (präoperative histologische Abklärung und adäquate Therapieplanung)
6	Malignität wurde vor der Therapie bereits bestätigt

*Tabelle 7: BI-RADS (Breast Imaging Reporting Data System) (169)*

BRCA-assoziierte Mammakarzinome besitzen eine geringere Detektionswahrscheinlichkeit durch die Mammografie-Untersuchung, weshalb zusätzlich eine MRT-Untersuchung im intensivierten Früherkennungsprogramm des Mammakarzinoms implementiert wurde. Die Gründe dafür sind das jüngere Alter der Patient:innen und die demzufolge erhöhte Dichte des Brustdrüsengewebes. (170, 171) BRCA1-assoziierte Karzinome zeichnen sich durch eine fleischige, zelluläre Histologie mit runden Zellgrenzen aus, im Vergleich zu sporadischen Karzinomen, die häufig unregelmäßig, infiltrierende Ränder besitzen. Es werden gehäuft atypische medulläre Karzinome beschrieben, welche mammografisch leicht als benigne missinterpretiert werden können. (50) BRCA2-assoziierte Karzinome sind ebenfalls mammografisch schwieriger zu detektieren, obwohl diese eine ähnliche Histologie wie sporadische Karzinome aufweisen. (164)

#### **1.8.4 MRT**

Die Magnetresonanztomografie stellt die sensitivste und essenziellste diagnostische Methode für Hochrisikopatient:innen. Multiple Beobachtungsstudien haben bewiesen, dass eine kombinierte Bildgebung von MRT-Untersuchung und einer Mammografie die Sensitivität ein Karzinom zu detektieren auf 94% verbessert, während die Mammografie allein nur eine Sensitivität von 39% in diesem Kollektiv zeigte. (164) Risikogenmutationsträger:innen wird geraten eine MRT-Untersuchung mit 25 Jahren oder fünf Jahre bevor die jüngste Verwandte an einem Mammakarzinom erkrankt ist, durchführen zu lassen. (172) Die Bildgebung geht ohne Strahlenbelastung für die Patient:innen einher und die Sensitivität ist

unabhängig von der Brustdichte. Beim Früherkennungsprogramm gesunder Frauen ohne familiärer Belastung wird die MRT-Untersuchung jedoch aufgrund der zu geringen Spezifität nicht routinemäßig eingesetzt und wird deshalb ausschließlich im Einzelfall oder in der Hochrisikosituation empfohlen. Um die Spezifität zu optimieren, sollte die Untersuchung am besten um den 7.-17. Tag des Menstruationszyklus durchgeführt werden, da in der Lutealphase gehäuft falsch positive Befunde detektiert werden. Des Weiteren sollte vor der Durchführung einer MRT eine Hormonersatztherapie in der Menopause mindestens vier Wochen vorher abgesetzt werden, sofern sich dies mit dem klinischen Befund der Patientin vereinbaren lässt. (169)

Eine weitere Limitation der Bildgebung sind die hohen Kosten der Untersuchung, weshalb sie vor allem in Ländern mit einem mittleren Einkommen sowie in Entwicklungsländern oft nicht zugänglich ist. Jedoch ist auch in wohlhabenderen Ländern die Verfügbarkeit der MRT nicht immer gegeben, weshalb laut der EUSOMA Working Group Hochrisiko-Screeningzentren aufgebaut werden sollten, die pro Jahr mindestens 150 MRT-Untersuchungen der Mammae, sowie zehn MRT-gezielte Brustbiopsien durchführen sollten. (173)

### **1.8.5 Sonografie**

Die Sonografie zeichnet sich durch die unkomplizierte, kostengünstige Handhabung aus. Die Untersuchung geht ohne jegliche Strahlenbelastung einher. Die Sonografie sollte jedoch immer nur additiv zu der MRT-Untersuchung und der Mammografie durchgeführt werden, da nur ungefähr zwei Drittel aller Läsionen, welche durch eine MRT-Untersuchung detektiert werden, sonografisch erkannt werden können. (167, 174) Die Sonografie geht mit einer Sensitivität von mehr als 90% für Läsionen, die zwischen fünf und zehn Millimetern groß sind, einher und mit einer Spezifität von bis zu 80-90%. (169) Benigne Veränderungen, wie Zysten oder Fibroadenome lassen sich sonografisch gut beurteilen, und können von einer malignen Veränderung differenziert werden. Jede neue Läsion sollte jedoch trotzdem biopsiert werden, um eine Malignität sicher ausschließen zu können. (167, 174) Die sonografische Untersuchung wird in Rückenlage mit hinter den Kopf gelegten

Armen durchgeführt. Bei jeder sonografischen Untersuchung sollten die axillären Lymphknoten mituntersucht werden. (169)

Im Jahr 2013 hat das American College of Radiology (ACR) zur leichteren Diagnosefindung bei der Sonografie bestimmte Kriterien für die Bildbestimmung festgelegt. (175) Um diese auf die unterschiedlichen Versorgungskonzepte und die Bildbefundung in Deutschland und Österreich anzupassen, wurde von den deutschen und österreichischen, auf Mammadiagnostik in Forschung, Lehre, Fortbildung und Krankenversorgung spezialisierten Fachgesellschaften, eine Analyse und entsprechende Änderungen des amerikanischen Atlas durchgeführt. (176)

Die bedeutendsten Kriterien der Mammasonografie sind:

- „der hyperechogene Randsaum
- eine unscharfe, unregelmäßige Berandung
- die Unterbrechung der Umgebungsstrukturen
- eine deutlich hypoechogene Binnenstruktur
- eine dorsale Schallauslöschung (169)“

### **1.8.6 Vaginal-Sonografie und Tumormarker**

Die Frühdiagnose sowie die Diagnostik des Ovarialkarzinoms sind ineffektiv, da das Ovarialkarzinom sehr spät unspezifische Symptome auslöst. Die meisten Patientinnen werden erst mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium III oder IV), welches mit einer sehr schlechten Überlebenschance einhergeht, diagnostiziert. Das fünf-Jahres Überleben beträgt 27% für Frauen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium III und 13% für Frauen im Stadium IV erkrankt sind. (177) Der Tumormarker CA125 ist bei 90% der Patientinnen, die an einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erkrankt sind, erhöht. Bei Tumoren im Frühstadium ist dieser jedoch nur bei 50% erhöht. (178-180) Auch durch benigne Tumore und während der Schwangerschaft kann er ansteigen. Aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität von CA125 wird der Tumormarker nicht als Screeningparameter für das Ovarialkarzinom empfohlen. (178-181) Die transvaginale Sonografie kann hilfreich bei der Identifikation von Tumormassen im

Beckenbereich sein. Die Spezifität für die Entdeckung des Ovarialkarzinoms ist allerdings sehr gering. (181) Die randomisierte, multizentrische Studie UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS; 2021) wurde veranlasst, um die Effektivität des Ovarialkarzinomscreenings in der Allgemeinbevölkerung in Bezug auf die Mortalität zu untersuchen. Postmenopausale Frauen zwischen 50 bis 74 Jahren wurden eingeladen an der Studie teilzunehmen. Exkludiert wurden Frauen mit vorausgegangener bilateraler Salpingo-Oophorektomie oder einer Ovarialkarzinomanamnese oder ein erhöhtes Risiko dafür aufgrund einer positiven Familienanamnese aufwiesen. Die Teilnehmerinnen wurden in drei Gruppen unterteilt, welche einerseits jährlich ein multimodales Screening aus Bestimmung des Tumormarkers CA125 im Serum und einem transvaginalen Ultraschall, durchführen sollten oder nur eine jährliche transvaginale Ultraschallkontrolle bekamen bzw. in die Standardgruppe ohne Ovarialkarzinomscreening. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 16,3 Jahren wurden bei 2055 Frauen von 202562 Teilnehmerinnen ein Tuben- oder Ovarialkarzinom detektiert. Davon befanden sich 522 von 5062 (1%) in der Gruppe des multimodalen Screenings, 517 von 50623 (1%) in der Ultraschall-Gruppe und 1016 von 101314 (1%) in der Gruppe, welche kein jährliches Screening erhielt. Insgesamt war die Inzidenz von Karzinomen im Stadium I oder II in der multimodalen Screening-Gruppe um 39% höher als in der Gruppe ohne Screening, während die Inzidenz von Karzinomen im Stadium III oder IV um 10% niedriger war. Es konnte keine signifikante Reduktion der Mortalität von Tuben- und Ovarialkarzinomen in der multimodalen Screening-Gruppe im Vergleich zu Standardgruppe detektiert werden, weshalb ein Ovarialkarzinomscreening für die Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen wird. (182)

Risikogenmutationsträgerinnen wird trotzdem aus Mangel an effektiven Alternativen die jährliche vaginale Sonografie sowie die Bestimmung des Tumormarkers CA125 empfohlen. Betroffene sollten über die unzureichende Datenlage bezüglich des Ovarialkarzinomscreenings in der Risikopopulation aufgeklärt werden und unbedingt auf die Früherkennung von unspezifischen Symptomen aufmerksam gemacht werden. (183)

Laut den aktuellen NCCN®-Guidelines aus dem Jahr 2022 kann bei Lynch-Syndrom-Patientinnen ab dem 30.-35. Lebensjahr alle ein bis zwei Jahre eine Endometriumbiopsie per Pipelle in Betracht gezogen werden, welche mit einer hohen

Sensitivität und Spezifität einhergeht, um ein Endometriumkarzinom detektieren zu können. Ein transvaginaler Ultraschall kann als Screeningalternative bei postmenopausalen Frauen zusätzlich durchgeführt werden. Bei prämenopausalen Frauen wiederum hat dieser aufgrund der erheblichen Varianz der Gebärmutter Schleimhaut während des Menstruationszyklus wenig Aussagekraft. (130)

### **1.8.7 Minimalinvasive Diagnostik**

Bei Vorliegen eines suspekten Befundes (BI-RADS® 4) sowie bei dem hochgradigen Verdacht auf eine Malignität (BI-RADS® 5) muss eine biopsische Diagnostik oder operative Sicherung herangezogen werden.

Bei mehr als 60% der durch die Mammografie gefundenen, nicht palpablen Läsionen, lässt sich durch eine sonografische Untersuchung ein Korrelat finden. Wenn eine Biopsie erforderlich ist, ist die sonografisch-gesteuerte Punktion für die Patientin weitaus angenehmer als eine mammografische Stereotaxie. Wenn kein sonografisches Korrelat auffindbar ist sowie bei Mikrokalzifikationen, wird eine Stereotaxie veranlasst. Bei Läsionen, welche nur mittels einer MRT-Untersuchung detektierbar sind, muss die Biopsie mittels MR-gesteuerter Vakuumbiopsie durchgeführt werden.

Die sonografische Biopsie wird standardmäßig mittels einer Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie durchgeführt werden. Bei dieser Biopsie-Methode handelt es sich um die Standardmethode. Um ausreichend Probenmaterial zu erhalten, sollten optimalerweise vier Proben mit einer 14G-Nadel entnommen werden. Bei dem Vorliegen von Mikroverkalkungen wird eine Vakuumbiopsie empfohlen, mit welcher sich eine größere Gewebemenge entnehmen lässt und welche mit einer höheren Treffsicherheit vergesellschaftet ist. Bei sehr kleinen Läsionen wird empfohlen mindestens zwölf Biopsien mit einer 10G-Nadel oder 20 Biopsien mit einer 11G-Nadel zu entnehmen.

In spezialisierten Zentren erreicht man mit den Biopsien eine Sensitivität von 92-98% und eine Spezifität von bis zu 100%. (169)

## **1.8.8 Endoskopie**

Wenn eines der Lynch-Syndrom Gene MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 mutiert ist, wird entsprechend dem Vorsorgeprogramm für familiären Brust- und Eierstockkrebs, eine intensivierete Früherkennung laut dem Konsortium für Familiären Darmkrebs der Deutschen Krebshilfe empfohlen. (184) Neben der routinemäßigen körperlichen Untersuchung wird Risikogenmutationsträger:innen ab dem 25. Lebensjahr oder fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter der Familienangehörigen, laut dem Konsortium für Familiären Darmkrebs alle ein bis zwei Jahre die Durchführung einer Koloskopie empfohlen. Auch STK11-Mutationsträger:innen wird eine jährliche Endoskopie empfohlen. Bei dem Vorliegen einer PTEN-Mutation sollte eine Koloskopie bei dem Vorliegen von Polypen durchgeführt werden. (94) Relevant dabei ist, dass eine komplette Koloskopie vollzogen wird, inklusive Begutachtung des terminalen Ileums. Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) sollte ebenfalls ab dem 25. Lebensjahr durchgeführt werden, um ein Dünndarmkarzinom frühzeitig detektieren zu können. Die Untersuchung sollte in einem Intervall von 12-36 Monaten geplant werden. Ebenfalls soll während der ÖGD eine Helicobacter pylori-Testung erfolgen, da das Bakterium von der WHO als definitives Karzinogen bestimmt wurde. Bei positiver Testung sollte im Anschluss eine Helicobacter pylori Eradikation durchgeführt werden. Vor allem CDH1-Mutationsträger:innen wird die regelmäßige Gastroskopie als Vorsorgeuntersuchung empfohlen. (94) Bisher ist die Datenlage zu gering, um eine Aussage über die Risikoreduktion des Magenkarzinoms durch eine Ösophagogastroduodenoskopie tätigen zu können. Auch ein Untersuchungsintervall für die Durchführung der Untersuchung ist bislang noch nicht festgelegt worden. (185)

## **1.9 Operative Prävention**

### **1.9.1 Prophylaktische Mastektomie**

Eine prophylaktische bilaterale Mastektomie führt bei Hochrisikogen-Mutationsträger:innen zu einer Mammakarzinom-Risikoreduktion von bis zu 90%. (186)

Es konnte gezeigt werden, dass die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie zu einer Reduktion der Brustkrebstodesfälle führt. Vor allem das Gesamtüberleben von BRCA1-Mutationsträger:innen wird erhöht. (187, 188)

Der Zeitpunkt, an dem die prophylaktische Operation durchgeführt werden sollte, hängt von der eigenen Familienplanung, dem betroffenen mutierten Gen und dem damit assoziierten Erkrankungsalter sowie dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie ab. (186)

Laut Heemskerk-Gerritsen et al. ist die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie mit einer geringeren Mortalität bei BRCA1-Mutationsträgerinnen vergesellschaftet als ein intensiviertes Früherkennungsprogramm. Die Wahrscheinlichkeit im Alter von 65 Jahren noch am Leben zu sein, betrug für BRCA1-Patient:innen mit intensivierter Früherkennung 93% während sie für BRCA1-Mutationsträger:innen, die sich einer risikoreduzierenden bilateralen Mastektomie unterzogen, 99,7%, betrug. Bei BRCA2-Mutationsträgerinnen hingegen ist die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie mit keinem Überlebensvorteil assoziiert. Laut dieser ersten multizentrischen, prospektiven Studie von Heemskerk-Gerritsen et al. aus dem Jahr 2019, welche das intensivierte Früherkennungsprogramm mit der RRBM getrennt für BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen verglichen hat, geht die RRBM bei BRCA2-Mutationsträger:innen mit einem ähnlichem Brustkrebs-spezifischen Überleben wie die intensivierte Früherkennung einher. Die Wahrscheinlichkeit im Alter von 65 Jahren noch am Leben zu sein beträgt 98% für Patient:innen, welche ein intensiviertes Früherkennungsprogramm erhielten und 100% für Patient:innen, die eine RRBM durchführen ließen. Laut den Ergebnissen der Studie, ist keine BRCA2-Mutationsträgerin an einem Mammakarzinom nach einer RRBM gestorben. Des Weiteren wurden BRCA2-assoziierte Mammakarzinome seltener diagnostiziert und hatten günstigere Eigenschaften als BRCA1-assoziierte Mammakarzinome. BRCA2-assoziierte Mammakarzinome werden in einem höheren Alter diagnostiziert, sind niedriger differenziert, häufiger DCIS und weisen seltener einen triple-negativen Phänotyp auf als BRCA1-assoziierte Mammakarzinome. Aus diesen Gründen kann die intensivierte Früherkennung als gleich effizient, wie die RRBM für BRCA2-Mutationsträgerinnen gewertet werden. Die Entscheidung, ob eine RRBM oder ein intensiviertes Früherkennungsprogramm durchgeführt wird, soll je nach BRCA-Mutationstyp, Alter und Co-Morbiditäten der Patientin individuell getroffen werden. (187)

Die am häufigsten durchgeführte Operation, ist die subkutane nippelsparende Mastektomie über einen inframammären bis lateralen Zugang, welche oft mit einer sofortigen Implantat-Rekonstruktion durchgeführt wird. Die nippelsparende Mastektomie zeigt eine höhere zufriedenstellende Kosmetik und psychosexuelles Ergebnis als die totale Mastektomie oder die Skin-sparing-Mastektomie. (186) Zu den häufigsten allgemeinen Komplikationen der Operation zählen Wunddehiszenzen, Infektionen, Implantatverluste und -rotationen, Hautnekrosen, Asymmetrien und kapsuläre Kontraktionen und Kapselfibrose. (189) Filipe et al. hat die postoperativen Komplikationen nach nippelsparenden Mastektomien aus 94 Studien analysiert, wobei die allgemeine kumulative Komplikationsrate nach der Operation mit 7% berechnet wurde. (190)

Eine risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie reduziert auch die kontralaterale Brustkrebsinzidenz sowie die Mortalität. Die Indikationsstellung für eine RRCM sollte das Ersterkrankungsalter der Frau sowie das betroffene Gen miteinbeziehen. (29) Eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie senkt das Brustkrebs-Risiko um bis zu 95%. (191)

Der deutlichste Überlebensvorteil der RRCM wird bei jungen Patientinnen, welche die Erstdiagnose vor dem 40. Lebensjahr erhielten, ein geringes Grading besitzen, kein triple-negatives Karzinom haben und keine adjuvante Chemotherapie bekamen, beschrieben. (192)

Eine weitere Studie aus den Niederlanden (Meijers-Heijboer et al.) hat gezeigt, dass je besser die psychologische Vorbereitung und der Wissenstand der Patientinnen über den Eingriff vor einer prophylaktischen Mastektomie ist, desto höher die Akzeptanz der Operation und des kosmetischen Ergebnisses ist. 10-20% der Frauen haben sich vor der genetischen Untersuchung für die prophylaktische Mastektomie entschieden und die Anzahl stieg nach dem Erhalt eines positiven Gentests auf 35-50%. (193) Die Indikation für die Operation sollte bei pathogenen Mutationsträger:innen in Genen wie CDH1, CHEK2, TP53, ATM oder PALB2 vorsichtig gestellt werden und im Einzelfall mit den Betroffenen nach ausführlicher Aufklärung individuell entschieden werden. Hierzu soll auch die Familienanamnese miteinbezogen werden. (94, 184)

## 1.9.2 Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie

Die prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie geht mit einer Risikoreduktion für das Auftreten von Ovarial-, Mamma-, Tuben- sowie einem primären Peritonealkarzinom einher. (194-198) Ein okkultes Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom sind in 3,5%-4,6% der BRCA1/2-Mutationsträgerinnen ein Zufallsbefund der RRSO. (197, 199-204) Die Operation wird durch eine minimal invasive Laparoskopie durchgeführt. Eine Biopsie wird von allen abnormen peritonealen Strukturen empfohlen, falls diese vorhanden sind. Bei der RBSO sollten 2cm des proximalen Ovarialgefäßes oder des infundibulopelvinen Ligaments, die gesamten Eileiter und das gesamte Peritoneum, welches die Eierstöcke und die Eileiter ummantelt, mitexzidiert werden. Außerdem soll das Peritoneum, das unter den Adhäsionsbereichen zwischen den Tuben, den Ovarien und der Beckenwand liegt, mitabgetragen werden. (204)

Das optimale Alter für die risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie hängt von den altersspezifischen Krebsinzidenzraten und der Prävalenz von okkulten Ovarialkarzinomen in den verschiedenen Altersklassen bei BRCA1/2-Mutationsträger:innen ab und sollte bei BRCA1-Mutationsträger:innen ab dem 35.-40. Lebensjahr und bei BRCA2-Mutationsträger:innen ab dem 40.-45. Lebensjahr diskutiert werden (200, 205) Laut den NCCN®-Guidelines soll mit RAD51C-, RAD51D- und BRIP1-Mutationsträger:innen die Durchführung einer bilateralen prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie ab dem 45.-50. Lebensjahr diskutiert werden oder 5-10 Jahre vorher, als das jüngste Familienmitglied mit einem Ovarialkarzinom diagnostiziert wurde. (206) Bei PALB2-Mutationsträger:innen kann die Operation individuell besprochen werden und auf das Risiko der Betroffenen, bezugnehmend auf die Eigen- und Familienanamnese, abgestimmt werden. (184) Eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie darf Hochrisikopatientinnen nur nach gründlicher Darlegung über das Erkrankungsrisiko und die Mortalität in Bezug auf das Alter und die betroffene Mutation sowie die Auswirkung der Operation auf die Fertilität und den Hormonhaushalt non-direktiv empfohlen werden. (172)

Das Ovarial-, Tuben-, oder primäre Peritonealkarzinom-Risiko von BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger:innen kann durch eine prophylaktische Oophorektomie um bis zu 80% reduziert werden. Die RRSO ist mit einer Reduzierung der

Gesamtmortalität von 77% bis zum 70. Lebensjahr assoziiert. Neben der deutlichen Karzinomrisikoreduktion besitzen Hochrisikopatientinnen nach der RRSO nach wie vor ein Restrisiko an einem extraovariellen Ovarial- oder Peritonealkarzinom zu erkranken. (200) Die prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie geht mit einem reduzierten Mammakarzinom-Risiko bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen einher. (207) Die Mortalität aufgrund von high-grade serösen Karzinomen und Mammakarzinomen kann bei BRCA1-Mutationsträgerinnen durch eine RRSO reduziert werden. Bei BRCA2-Mutationsträgerinnen kann diese Aussage aufgrund von zu geringen Studienzahlen nicht getätigt werden. (208) Laut Finch et al. wird das Peritonealkarzinom-Risiko 20 Jahre nach einer durchgeführten Oophorektomie bei BRCA1-Mutationsträgerinnen auf 3,9% geschätzt und bei BRCA2-Mutationsträgerinnen auf 1,9%. (200)

Dies macht deutlich, dass den Betroffenen erklärt werden muss, dass trotz operativem Entfernen der Adnexe ein geringes Restrisiko für andere Karzinome bleibt.

## **2 Material und Methoden**

Für diese retrospektive Studie liegt ein positiver Bescheid (EK-Nummer 33-378 ex 20/21) der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor. Das Ethikvotum ist im Anhang wiederzufinden.

### **2.1 Studienziel**

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es die retrospektive Auswertung von Analysen jener Patient:innen, die zwischen 2007 und 2020 in der Genetikambulanz Graz Rat suchten. Mögliche pathogene Mutationen in Risiko-Genen wurden untersucht und die Ergebnisse der genetischen Testung anschließend deskriptiv dargestellt, um die Signifikanz einer genetischen Testung mittels Multigenanalyse zu eruieren. Ausgewertet wurde das primär gynäko-onkologischen Patient:innenkollektiv der Medizinischen Universität Graz aus dem Raum Steiermark, das nach erfolgter genetischer Beratung und Analyse der Panel-Gene auf Wunsch mögliche und gesicherte pathogene Mutationen in den Genen ATM, PTEN, RAD50, RAD51D, RAD51C, TP53, STK11, NBN, CDH, MSH6, MSH2, MLH1 CHEK2, PALB2, BRIP1, SMO aufweist.

### **2.2 Studienpopulation**

Unter den Ratsuchenden befanden sich neben gesunden Patient:innen, die eine Testung aufgrund einer auffälligen Familienanamnese durchführen ließen, auch Mammakarzinompatient:innen, Ovarialkarzinom- und/oder Endometriumkarzinompatientinnen als auch Patient:innen mit einem anderen Tumorleiden. Insgesamt wurden 449 Patient:innen in die Studie aufgenommen, unter diesen befanden sich sechs Männer.

Die Patient:innen wurden im Zuge eines Erstgesprächs von einem/einer Gynäkolog:in sowie einem/einer Humangenetiker:in in der Genetikambulanz ausführlich aufgeklärt. Falls der Wunsch bestand, konnten Familienangehörige den Ratsuchenden Beistand während des Gesprächs leisten. Nach einer umfangreichen Anamnese sowie Familienanamnese hatten die Ratsuchenden,

sofern sie den Einschlusskriterien für eine optionale genetische Testung (siehe Kapitel 1.6.1 „Genetische Beratung und Therapieindikation bei gynäkologischen Krebserkrankungen“) entsprachen, nach einer schriftlichen Einwilligung, die Möglichkeit direkt im Anschluss oder auch erst nach Bedenkzeit eine Blutabnahme durchführen zu lassen. Bevorzugt wird direkt dem/r Indexpatient:in der Familie, Blut abgenommen, um ungezieltes Testen von gesunden Familienangehörigen verhindern zu können. Aus der primären Blutentnahme wurde die zu untersuchende DNA mittels Next Generation Sequencing (NGS) auf pathogene Mutationen untersucht.

Darüber hinaus wurde die Studienpopulation auf soziodemographische Merkmale und ihre bereits diagnostizierten Krebserkrankungen untersucht.

### **2.2.1 Einschlusskriterien der Studie**

Im Rahmen der Studie wurden alle Patient:innen untersucht, bei welchen im besagten Zeitraum eine Multigenanalyse durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden nur volljährige Patient:innen. Ein Höchstalter der Studienteilnehmer:innen wurde nicht festgelegt. Das Patient:innenkollektiv umfasste weibliche als auch männliche Personen. Insgesamt entsprachen 449 Patient:innen den Einschlusskriterien der Studie. Bei allen Teilnehmer:innen lag eine unterschriebene Einverständniserklärung für die wissenschaftliche Weiterverarbeitung ihrer pseudonymisierten Daten vor.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien der Studie**

Der Ausschluss von der retrospektiven Studie erfolgte bei Personen, welche der Analyse der Panel-Gene im Vorhinein keine Zustimmung erteilt haben.

## **2.3 Erhobene Daten**

Die gesamten Daten der Studienteilnehmer:innen wurden aus dem steiermärkischen elektronischen Kommunikations- und Krankenhausinformationsnetzwerk MEDOCS der Universitätsklinik Graz erhoben

(siehe Kapitel 2.4.1). Dies wurde auf einem Stand-PC mit Zugriffsbeschränkung an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz durchgeführt. Die Daten der Beratenen wurden in einer Passwort-geschützten Datenbank verwaltet. Die gesamte Datenverarbeitung erfolgte indirekt personenbezogen und unter strenger Pseudonymisierung. Nur berechnigte Personen hatten Zugriff auf die personenbezogenen Originaldaten. Alle Patient:innen hatten der pseudonymisierten Verarbeitung ihrer Daten für Studienzwecke ausdrücklich in einer Einverständniserklärung bei Erstvorstellung zugestimmt.

## **2.4 Studiendesign**

### **2.4.1 Retrospektive Datenanalyse**

Insgesamt wurden 449 Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Es wurden die unten aufgelisteten Daten aus dem Krankenhausinformationssystem aus dem MEDOCS extrahiert und in einer Gendatenbank dokumentiert:

1. Alter
2. Alter bei der Beratung
3. Geschlecht
4. Menopausenstatus
5. Familienanamnese in Bezug auf das Tumorgeschehen
6. Indikation zur Testung aufgrund der Familienanamnese
7. BRCA1/2-Status
8. Pathogene Mutation/Unklare Variante
9. Tumor (Mamma, Ovar, Uterus, Endometrium, sonstige Tumore)
10. Zweittumor
11. Manifestation (unifokal, multifokal, zentral)
12. Lage (oben außen, oben innen, unten außen, unten innen, zentral)
13. Seite (rechts/links)
14. Pathologie Primärtumor
15. Pathologie Zweittumor
16. FIGO-Stadium
17. Grade
18. Tumorstaging: T/N/M

19. Proliferationsmarker Ki-67
20. Tumorgröße (in Millimeter) präoperativ und postoperativ
21. Hormonrezeptorstatus: Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor
22. Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)
23. Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC)
24. Operation (Segmentresektion, Mastektomie)
25. Chemotherapie
26. Endokrine Therapie
27. Sonstige Operationen

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der aus dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS erhobenen Daten, welche in einer Gendatenbank dokumentiert wurden, wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 29 (2022) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine deskriptive statistische Auswertung zu den Ergebnissen der Multigen-Analyse. Es wurden Häufigkeiten, Mittelwerte, Prozentwerte, Kumulierte Prozente und gültige Prozente mit Hilfe des Programms berechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Retrospektive Datenanalyse

Es wurden insgesamt über 2000 Patient:innen von 2007-2020 in der Genetikambulanz der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz beraten. Von diesen wurden 449 Patient:innen in die retrospektive Analyse eingeschlossen, da Daten zu genannter optionaler Next-Generation-Sequencing Untersuchung vorlagen.

#### 3.1.1 Indikation zur Testung

142 Patient:innen (32,7%) hätten allein aufgrund ihrer Familienanamnese bereits die Kriterien (siehe Kapitel 1.6.1) für eine genetische Testung erfüllt, noch bevor sie eine maligne Erkrankung entwickelten. Bei 292 Patient:innen (67,3%) wurde die Testung aufgrund eines bereits bestehenden Tumorleidens durchgeführt. Dies wird aus Abbildung 3 ersichtlich. Insgesamt befanden sich sechs Männer in dem untersuchten Patient:innenkollektiv, von denen fünf gesund waren und aufgrund einer auffälligen Familienanamnese eine Panel-Diagnostik durchführen ließen und einer aufgrund eines bestehenden Mammakarzinoms.

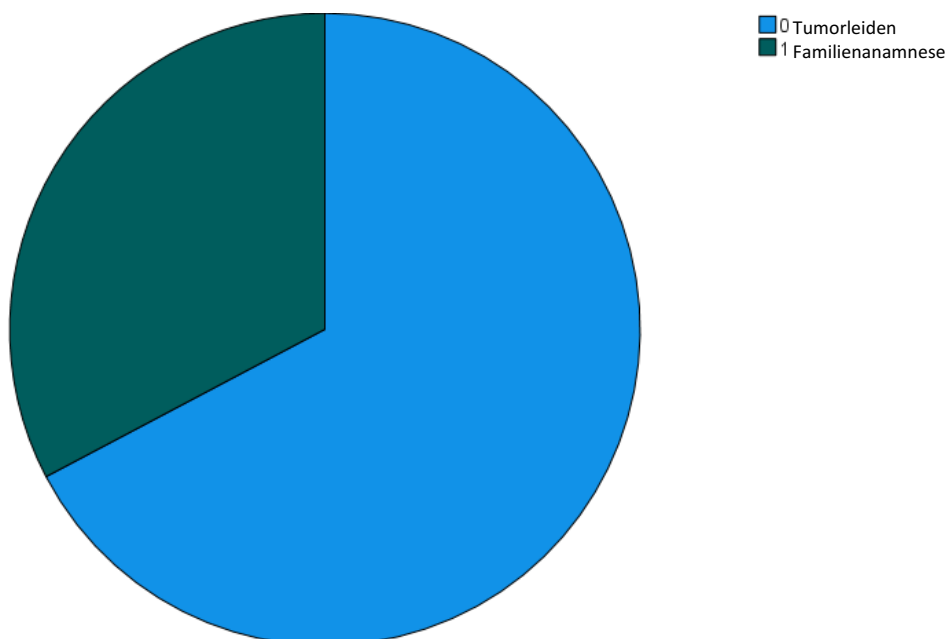


Abbildung 3: Indikation zur Testung- Familienanamnese und Tumorleiden

### 3.1.2 Charakterisierung von Tumorarten

In dem vorliegenden Patient:innenkollektiv wurden verschiedene Tumorarten diagnostiziert. Der Großteil davon mit 268 (62,8%) von den 449 untersuchten Patient:innen, sind an einem Mammakarzinom erkrankt, gefolgt von 101 Patientinnen (23,7%) mit Ovarialkarzinom. 18 Patientinnen (4,2%), die einer Next Generation Analyse der Panel Gene zustimmten litten an einem Endometriumkarzinom, fünf Patientinnen (1,2%) an einem Sarkom, zwei Patient:innen (0,5%) an einem Melanom und fünf weitere an einem anderen Tumor (1,2%). Zusätzlich wurden 28 der untersuchten Proband:innen (6,6%) als gesund und ohne Tumordiagnose klassifiziert (siehe Abbildung 4).

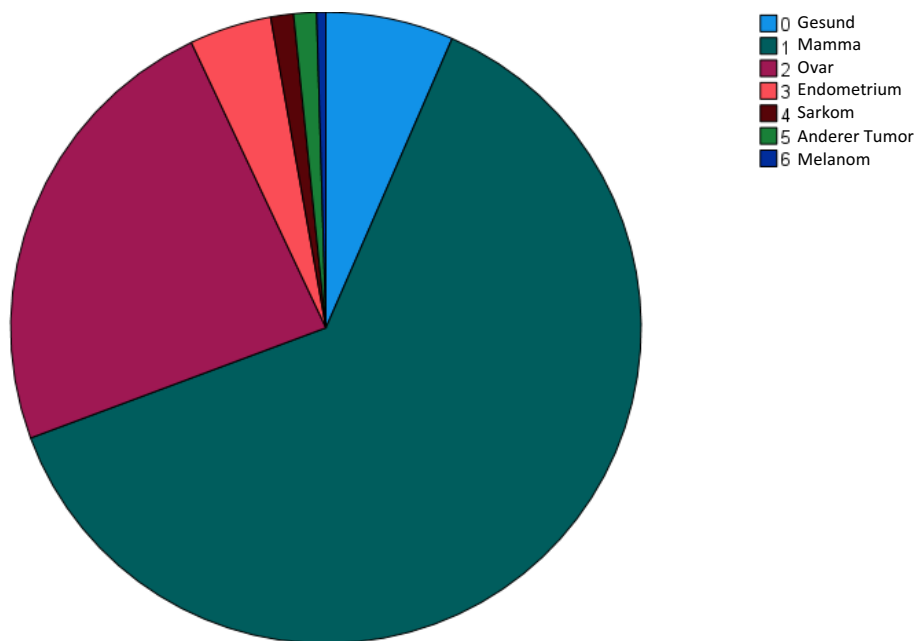


Abbildung 4: Tumorarten

### 3.1.3 Tumorcharakteristika des Mammakarzinoms

Zum Zeitpunkt der Beratung lag das Durchschnittsalter der Mammakarzinomträger:innen bei 52 Jahren. 139 (52,5%) der Mammakarzinompatientinnen waren prämenopausal und 110 Patient:innen

(41,5%) postmenopausal. Insgesamt gab es einen männlichen Patienten, der an einem Mammakarzinom erkrankte. 189 (72,4%) Patient:innen hatten ein Östrogenrezeptor-positives Mammakarzinom und 164 (62,8%) ein Progesteronrezeptor-positives Mammakarzinom. Der Wachstumsrezeptor HER2 war bei 32 Patient:innen (12,4%) positiv. Bei 48,5% (n=126) der Mammakarzinome handelte es sich um Grad 3 Tumore. Bei den meisten Mammakarzinomen lagen zum Zeitpunkt der genetischen Beratung keine Fernmetastasen vor. Nur bei 19 Mammakarzinompatient:innen (7,4%) wurden in dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS Fernmetastasen beschrieben. In Tabelle 8 werden die Tumorcharakteristika des Mammakarzinoms detailliert beschrieben.

Da seit 2019 aufgrund der o.g. Studienergebnisse eine Therapieindikation bei Vorliegen einer Keimbahnmutation in den BRCA-Genen besteht, stieg die Anzahl der Beratungen von fortgeschrittenen Mammakarzinompatient:innen.

<b>Parameter</b>	<b>Kategorien</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Menopausenstatus</b>	Prämenopausal	139	52,5
	Perimenopausal	12	4,5
	Postmenopausal	110	41,5
	Unbekannt	4	1,5
<b>Rezeptorstatus</b>	Östrogenrezeptor	189	72,4
	Progesteronrezeptor	164	62,8
	HER2-Rezeptor	32	12,4
<b>Grade</b>	0	2	0,8
	1	36	13,8
	2	96	36,9
	3	126	48,5
<b>FIGO</b>	0	44	66,7
	I	12	18,2
	II	4	6,1
	III	6	9,1
<b>Tumorgröße</b>	pTis	15	0,4
	pT0	126	48,5
	pT1	89	34,2
	pT2	18	6,9
	pT3	11	4,2
	pT4	15	5,8
<b>Lymphknoten</b>	pN0	182	69,7
	pN1	61	23,4
	pN2	13	5,0
	pN3	5	1,9
<b>Fernmetastasen</b>	pM0	237	92,6

	pM1	19	7,4
<b>Nachgewiesene NGS-Mutation</b>	Negativ	180	67,4
	positiv	25	9,4
	UV	62	23,2

Tabelle 8: Tumorcharakteristika Mammakarzinom

### 3.1.4 Tumorcharakteristika des Ovarialkarzinoms

Das mittlere Alter der Ovarialkarzinompatientinnen betrug zum Zeitpunkt der Beratung 55 Jahre. 41 Tumorpatientinnen (41,4%) waren prämenopausal und 52 (52,5%) postmenopausal. Bei der Gruppe der Ovarialkarzinome wurden am häufigsten seröse Karzinome beobachtet. Insgesamt wiesen 60 Patientinnen (76%) ein Ovarialkarzinom Grad 3 auf, da aufgrund der Therapierelevanz von PARP-Inhibitoren viele fortgeschrittene Ovarialkarzinompatientinnen getestet wurden.

Parameter	Kategorien	Häufigkeit	Prozent (%)
<b>Menopausenstatus</b>	Prämenopausal	41	41,4
	Perimenopausal	6	6,1
	Postmenopausal	52	52,5
<b>FIGO</b>	0	1	1,1
	I	21	23,3
	II	12	13,3
	III	49	54,4
	IV	7	7,8
<b>Grade</b>	1	8	10,1
	2	9	11,4
	3	60	75,9
	4	2	2,5
<b>Tumorgröße</b>	pTis	3	4,0
	pT0	1	1,3
	pT1	14	18,7
	pT2	12	16,0
	pT3	40	53,3
	pT4	5	6,7

<b>Lymphknoten</b>	pN0	24	63,2
	pN1	13	34,2
	pN2	1	2,6
<b>Fernmetastasen</b>	pM0	21	63,6
	pM1	12	36,4
<b>Nachgewiesene NGS-Mutation</b>	Negativ	65	64,4
	positiv	3	3,0
	UV	33	32,7

*Tabelle 9: Tumorcharakteristika Ovarialkarzinom*

### 3.1.5 Tumorcharakteristika des Endometriumkarzinoms

Die 18 Patientinnen, welche an einem Endometriumkarzinom erkrankt sind, waren zum Zeitpunkt der Beratung im Durchschnitt 56 Jahre alt. Elf Patientinnen (61,1%) befanden sich in der Postmenopause. Fünf Endometriumkarzinompatientinnen (27,8%) waren prämenopausal. Über zwei Drittel (66,7%) der Endometriumkarzinome im untersuchten Patient:innenkollektiv wurden als FIGO Stadium I klassifiziert.

<b>Parameter</b>	<b>Kategorien</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>Menopausenstatus</b>	Prämenopausal	5	27,8
	Perimenopausal	1	5,6
	Postmenopausal	11	61,1
	unbekannt	1	5,6
<b>FIGO</b>	I	12	66,7
	II	1	5,6
	III	4	22,2
	IV	1	5,6
<b>Grade</b>	1	6	35,3
	2	8	47,1
	3	3	17,6
<b>Tumorgröße</b>	pT1	13	81,3
	pT2	1	6,3

	pT3	2	12,5
<b>Lymphknoten</b>	pN0	11	84,6
	pN1	2	2
<b>Fernmetastasen</b>	pM0	12	85,7
	pM1	2	14,3
<b>Nachgewiesene</b>	Negativ	12	66,7
<b>NGS-Mutation</b>	Positiv	4	22,2
	UV	2	11,1

*Tabelle 10: Tumorcharakteristika Endometriumkarzinom*

### 3.1.6 Häufigkeit von unklaren Varianten

Bei 111 Patient:innen (24,7%) konnte eine unklare Variante in der Multigenanalyse festgestellt werden. 97 davon sind Patientinnen, welche bereits an einem gynäkologischen Tumor, in diesem Fall an einem Mammakarzinom, einem Ovarialkarzinom oder einem Endometriumkarzinom erkrankt sind. Das impliziert, dass bei mehr als einem Fünftel aller gynäkologischer Tumorpatientinnen (22%) des untersuchten Kollektivs eine unklare Variante nachgewiesen wurde. Der Großteil der unklarer Varianten bezog sich auf das CHEK2-Gen. 17 gynäko-onkologische Patientinnen, welche eine Multigenanalyse durchführen ließen, wiesen eine derartige Variante auf. Bei 16 Tumorpatientinnen konnte eine UV des ATM-Gens detektiert werden. 13 Frauen, welche bereits an einer gynäkologischen Krebsdiagnose litten, zeigten eine unklare Variante des PALB2-Gens. Eine unklare Variante des NBN-Gens wurde bei zwölf gynäko-onkologischen Tumorpatientinnen verifiziert. Des Weiteren wurde bei sieben Patientinnen eine unklare Variante des MSH6-Gens diagnostiziert. Eine unklare Variante in RAD51C konnte bei sechs Tumorpatientinnen eruiert werden. In der Analyse wurden bei drei gynäko-onkologischen Patientinnen unklare Varianten im MLH1-Gen und bei weiteren drei Personen unklare Varianten im STK11-Gen festgestellt. Bei drei Patientinnen mit Tumorleiden konnte eine UV in einem weiteren Lynch-Gen detektiert werden und bei drei weiteren Patientinnen eine unklare Variante im PMS2-Gen diagnostiziert werden. Eine unklare Variante in RAD51 konnte bei drei gynäkologischen Tumorpatientinnen festgestellt werden. Bei zwei gynäko-onkologischen

Patientinnen wurde eine unklare Variante im MSH2-Gen detektiert und bei zwei weiteren Patientinnen konnte eine unklare Variante in dem PTEN-Gen nachgewiesen werden. Bei einer Frau, mit einem gynäkologischen Tumorleiden konnte eine UV in dem SMO-Gen, bei einer weiteren eine unklare Variante im RAD50-Gen und bei einer weiteren eine unklare Variante im PTCH1-Gen nachgewiesen werden. Dies wird aus Abbildung 5 ersichtlich.

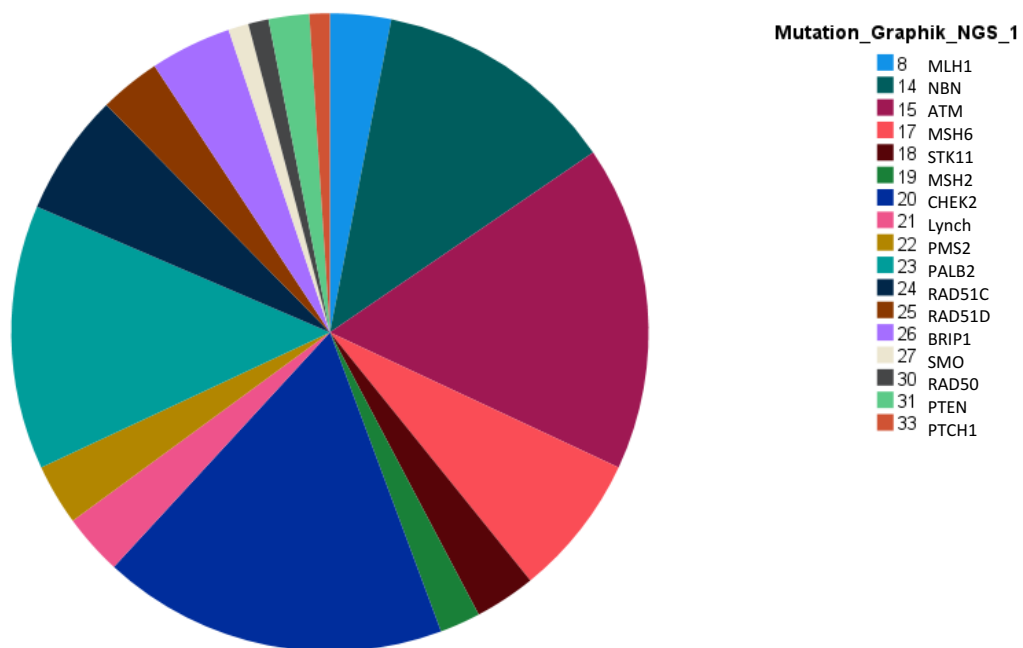


Abbildung 5: Häufigkeit von unklaren Varianten bei gynäko-onkologischen Patientinnen

Von 97 Patient:innen mit unklaren Varianten sind 62 Patient:innen (57,9%) an einem Mammakarzinom erkrankt. An einem Ovarialkarzinom litten 33 Frauen (30,8%), was im Vergleich deutlich mehr sind als in der Gruppe der positiven Mutationsträger:innen, bei denen nur bei 6,8% ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wurde. Hingegen litten nur zwei Frauen (1,9%) an einem Endometriumkarzinom. Von den 97 Patient:innen mit unklaren Varianten waren fünf Patientinnen gesund (siehe Abbildung 6).

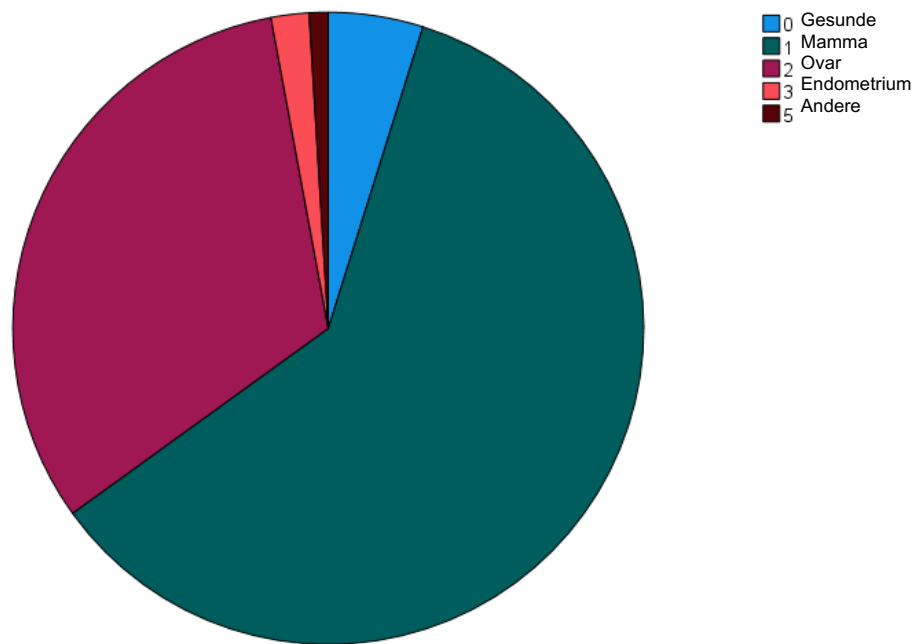


Abbildung 6: Tumore von UV-Positiven

### 3.1.7 Häufigkeit von Mutationen im Gesamtkollektiv

Bei über einem Drittel (33,9%) (n=152) wurde entweder eine pathologische Mutation oder eine unklare Variante nachgewiesen. 43 Patient:innen (9,6%) erhielten einen positiven Mutationsnachweis. Insgesamt wurden 44 Mutationen von Risikogenen im untersuchten Patient:innenkollektiv detektiert. Die häufigste pathogene Mutation, die bei allen Panel-Gen Testungen detektiert wurde, trat im CHEK2-Gen auf (3,3%, n=15). Bei neun untersuchten Patientinnen (2%) konnte eine Mutation des ATM-Gens nachgewiesen werden, während bei weiteren neun Patientinnen (2%) eine Mutation eines Lynch-Gens festgestellt wurde. Bei fünf Patientinnen (1,1%) wurde eine Mutation des NBN-Gens nachgewiesen und bei vier Personen (0,9%) wurde eine Mutation des PALB2-Gens identifiziert. Bei einer Person wurde eine BRIP1-Mutation ermittelt und bei einer weiteren Person konnte eine Mutation des Gens p53 gefunden werden. Dies wird in Abbildung 7 veranschaulicht. Im Patient:innenkollektiv konnten zusätzlich, also wenn konkomitant vorliegend, auch Mutationen der Hochrisikogene BRCA1 und BRCA2 detektiert werden. Insgesamt wurden von den 449 Patient:innen fünf Patientinnen mit einer konkomitanten BRCA1-Mutation und weitere fünf Patientinnen mit einer konkomitanten BRCA2-Mutation identifiziert (siehe Tabelle 11 und 12). Da diese Patientinnen einen

simultanen Mutationsnachweis in einem BRCA- und einem Panel-Gen aufwiesen, wurden sie dennoch in unsere Studie miteinbezogen.

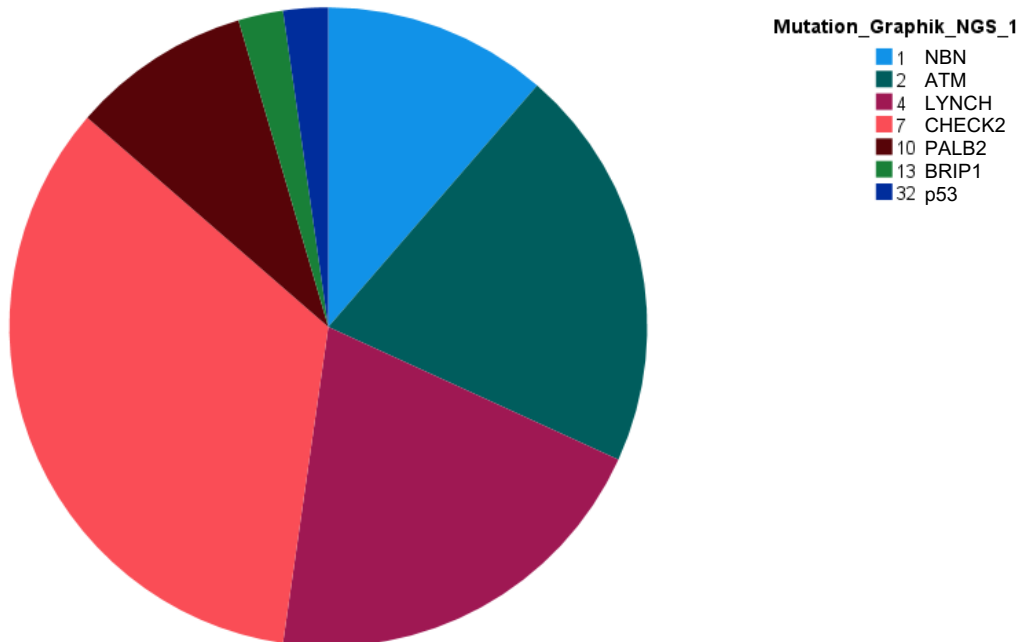


Abbildung 7: Häufigkeit von Mutationen

<b>BRCA1-Mutation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent (%)</b>
Nicht durchgeführt	33	7,3
negativ	400	89,1
UV vorhanden	11	2,4
positiv	5	1,1

Tabelle 11: Häufigkeit von BRCA1-Mutationen im Gesamtkollektiv

<b>BRCA2-Mutation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent (%)</b>
Nicht durchgeführt	44	9,8
negativ	387	86,4
UV vorhanden	12	2,7
positiv	5	1,1

Tabelle 12: Häufigkeit von BRCA2-Mutationen im Gesamtkollektiv

### 3.1.8 Häufigkeit von Mutationen bei gynäkologischen Tumorpatientinnen und assoziierte Tumore

Zu den gynäkologischen Tumorpatientinnen werden hier Mammakarzinompatientinnen, Ovarialkarzinompatientinnen sowie Endometriumkarzinompatientinnen gezählt. Bei den meisten gynäko-onkologischen Patientinnen konnte eine Mutation im CHEK2-Gen nachgewiesen werden (n=10). Bei acht der Patientinnen, welche bereits an einem Mammakarzinom, einem Ovarialkarzinom oder einem Endometriumkarzinom erkrankt sind, konnte eine Mutation im ATM-Gen belegt werden. Bei sieben gynäko-onkologischen Tumorpatientinnen wurde ein Lynch-Syndrom nachgewiesen und bei vier Patientinnen wurde eine Mutation im NBN-Gen identifiziert. Zwei gynäkologische Tumorpatientinnen besaßen eine PALB2-Mutation und eine Person hatte eine Mutation des Gens p53. Die Häufigkeit von Mutationen bei gynäkologischen Tumorpatientinnen wird in Abbildung 8 veranschaulicht.

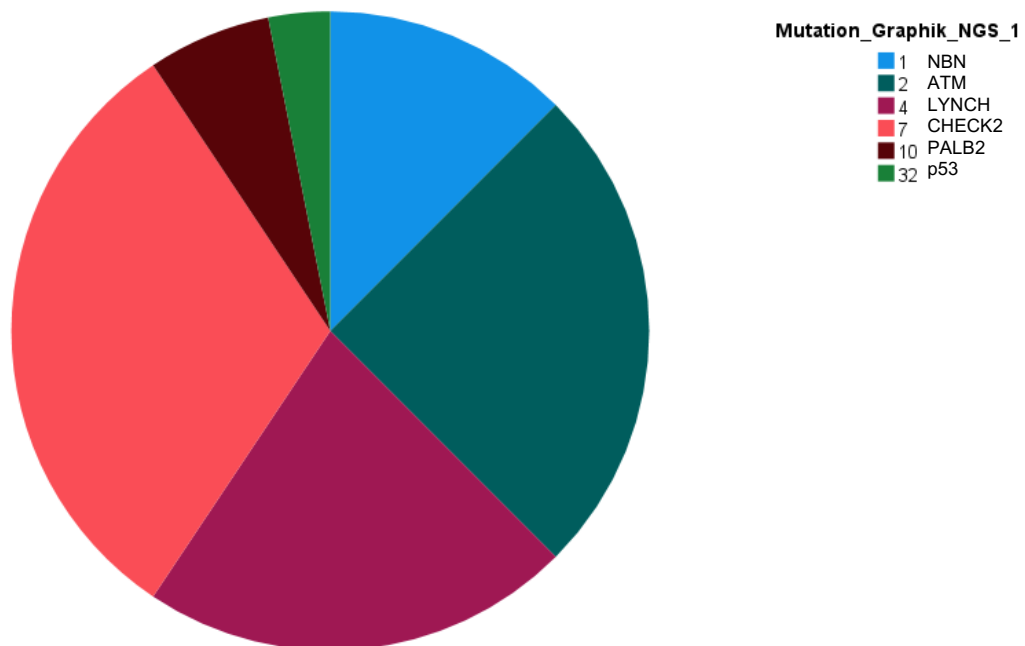


Abbildung 8: Häufigkeit von Mutationen bei gynäkologischen Tumorpatientinnen

Bei 56,8% aller Patientinnen (n=25), bei welchen eine positive Mutation in einem der folgenden Gene ATM, PTEN, RAD50, RAD51D, RAD51C, TP53, STK11, NBN,

CDH, MSH6, MSH2, MLH1, CHEK2, PALB2, BRIP1 und SMO festgestellt wurde, wurde ein Mammakarzinom diagnostiziert. 9,1% aller Patientinnen (n=4), die ein positives Mutationsergebnis erhielten, sind an einem Endometriumkarzinom erkrankt. Des Weiteren litten 6,8% der positiven Mutationsträgerinnen (n=3) an einem Ovarialkarzinom. Zudem wurde bei zwei der positiven Mutationsträgerinnen (4,5%) ein Sarkom und bei einer Person (2,3%) ein Melanom diagnostiziert. Von allen positiven Mutationsträger:innen waren insgesamt 13,6% (n=6) zum Zeitpunkt der Testung gesund und wiesen keine Krebserkrankung auf (siehe Abbildung 9).

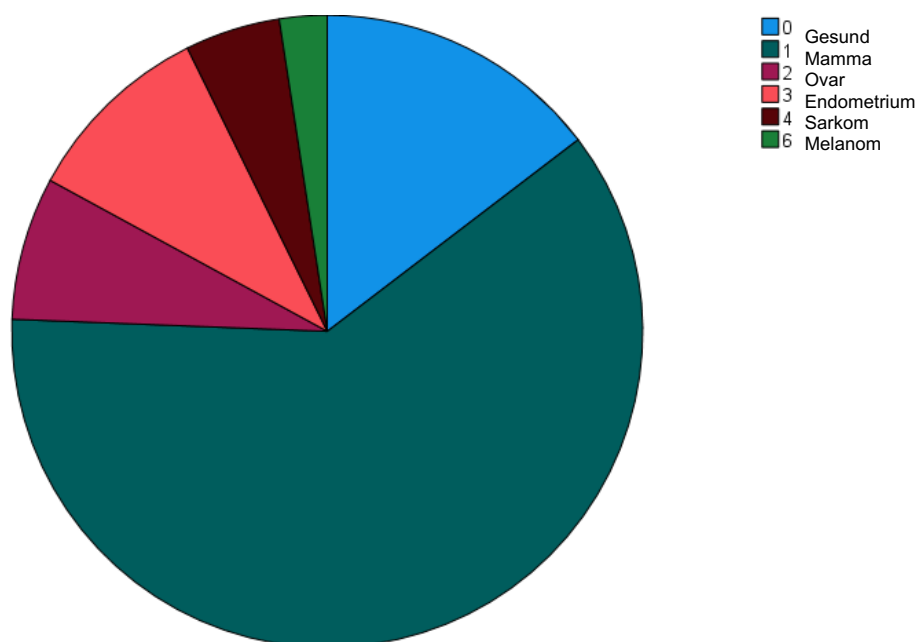


Abbildung 9: Tumore bei positiven Mutationsträger:innen

### 3.1.9 Positive Mutationen bei Mammakarzinompatientinnen

Von den 25 Mammakarzinompatientinnen, welche eine pathogene Mutation in den Panel Genen besaßen, wurde eine CHEK2-Mutation am häufigsten nachgewiesen, nämlich bei Neun. Am zweithäufigsten konnte eine pathogene Mutation des ATM-Gens unter den Mammakarzinompatientinnen gefunden werden, insgesamt Sieben. Eine NBN-Mutation wurde unter den Mammakarzinompatientinnen mit pathogenem Mutationsnachweis vier Mal detektiert. Zwei Patientinnen mit diagnostiziertem

Mammakarzinom wiesen eine pathogene Mutation in einem der Lynch-Gen auf und zwei Weitere eine Mutation des PALB2-Gens. Bei einer Frau mit diagnostiziertem Mammakarzinom wurde eine pathogene Mutation des p53-Gens festgestellt (siehe Abbildung 10).

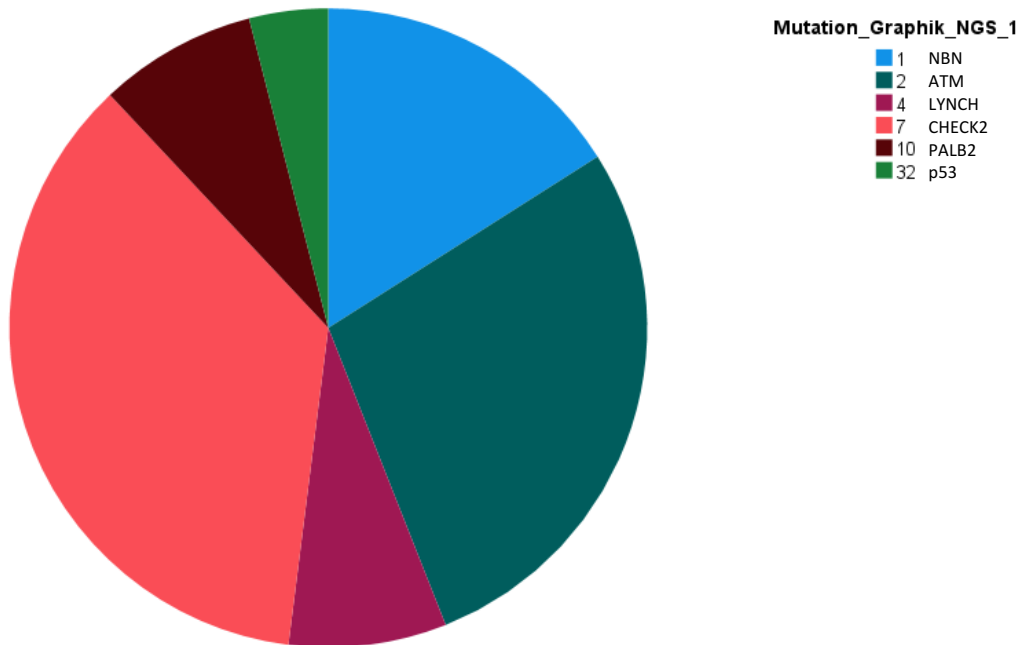


Abbildung 10: Positive Mutationen bei Mammakarzinompatient:innen

### 3.1.10 Positive Mutationen bei Ovarialkarzinompatientinnen

Bei den drei, in den Panel-Genen pathogen positiv getesteten Ovarialkarzinompatientinnen wurden drei verschiedene Mutationen nachgewiesen, unter diesen waren eine CHEK2-Mutation, eine Mutation eines Lynch-Gens und eine Mutation im ATM-Gen. Dies wird in Abbildung 11 ersichtlich.

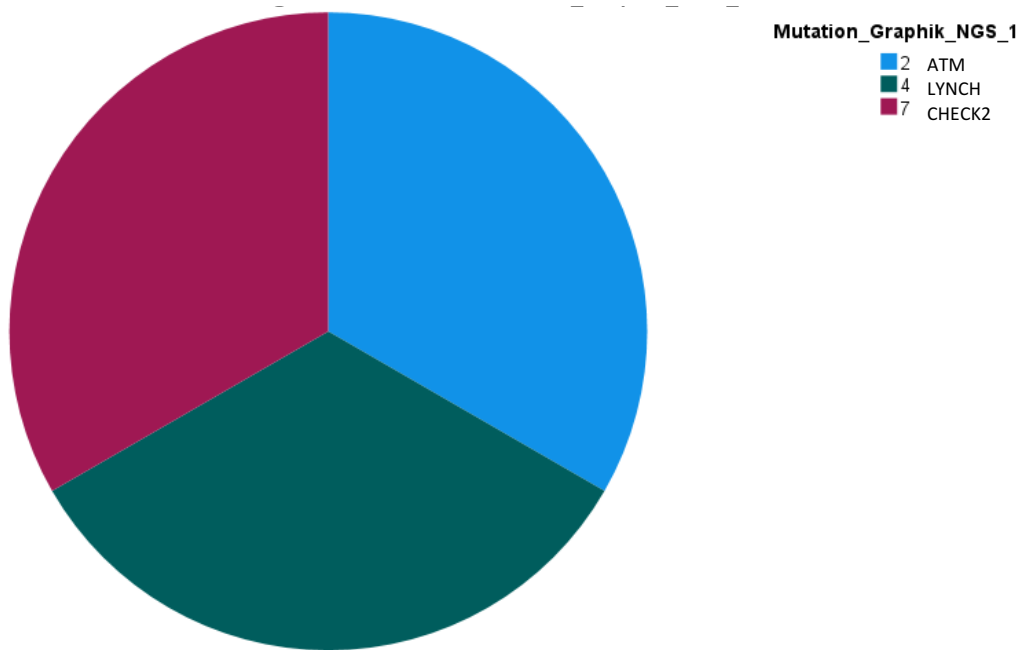


Abbildung 11: Positive Mutation bei Ovarialkarzinompatientinnen

### 3.1.11 Positive Mutationen bei Endometriumkarzinompatientinnen

Eine pathogene Mutation in den Lynch-Genen wurde einheitlich bei allen vier Endometriumkarzinompatientinnen nachgewiesen. Unter den Endometriumkarzinompatientinnen konnte keine weitere Genmutation detektiert werden.

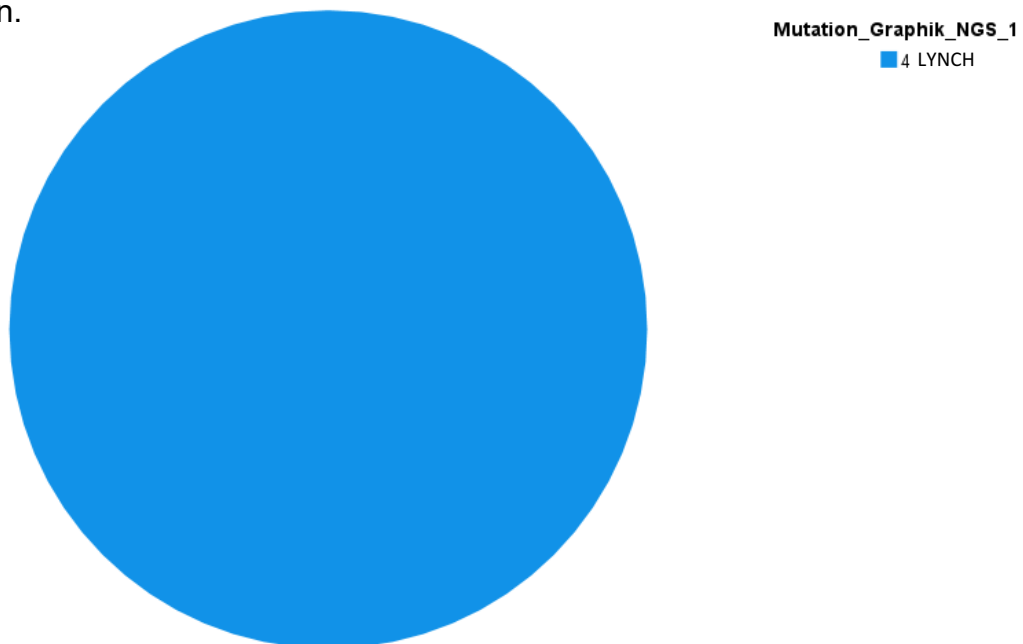


Abbildung 12: Positive Mutationen bei Endometriumkarzinompatientinnen

## 4 Diskussion

Insgesamt konnte im untersuchten Patient:innenkollektiv von 449 Patient:innen bei über einem Drittel (33,9%, n=152) eine pathogene Mutation oder eine unklare Variante nachgewiesen werden. 43 Patient:innen (9,6%) erhielten den Befund einer pathogenen Mutation. Diese Ergebnisse sind mit der Studie von Lerner-Ellis et al. aus dem Jahr 2020 vergleichbar. In dieser wurden die Ergebnisse von 3.251 Patient:innen in Ontario ausgewertet, die sich einer Multigenanalyse unterzogen hatten. Insgesamt konnten 9,1% mit einem positiven Mutationsnachweis identifiziert werden. (209) Vergleichbare Ergebnisse zeigte die Studie von Neben et al., wo das Patient:innenkollektiv aus 23.179 Patient:innen hinsichtlich der o.g. Panel-Gene analysiert wurde. Hier wurde bei 11,6% eine pathogene Mutation entdeckt. (210) Des Weiteren belegt die Studie von Susswein et al., dass in ihrer Kohorte von 10.030 Patient:innen bei 9% eine nachweislich pathogene Mutation gefunden wurde. (211) In der Kohortenstudie von O’Leary et al. mit 20.592 Mammakarzinompatient:innen, welche eine Multigenanalyse durchführen ließen, konnte bei 10,2% eine pathogene/möglich pathogene Mutation detektiert werden und bei 5,3% konnte eine pathogene/möglich pathogene Mutation in Panel-Genen ohne Miteinbeziehung von BRCA1 und BRCA2 gefunden werden, überwiegend in CHEK2 (27,6%), MUTYH (15%), ATM (14,9%) und PALB2 (12,2%). (212)

In diesem Patient:innenkollektiv konnten insgesamt 44 Mutationen in Risikogenen detektiert werden. Am häufigsten wurde eine pathogene Mutation im CHEK2-Gen detektiert (3,3%, n=15), gefolgt von pathogenen Mutationen im ATM-Gen (2%, n=9) und den Lynch-Genen (2%, n=9). Die häufigsten Mutationen wurden in der Studie von Lerner-Ellis et al. in den beiden Hochrisikogenen BRCA1 (1,9%) und BRCA2 (2,2%) detektiert sowie, ebenso wie im beschriebenen Untersuchungskollektiv, im Gen CHEK2 (1,4%). (209) In der 25-Genpanel Analyse von Buys et al. wurden 35.409 Mammakarzinompatient:innen analysiert. Am häufigsten konnten auch in dieser Studie Mutationen in den Hochrisikogenen BRCA1 (2,3%) und BRCA2 (2,3%) gefunden werden, gefolgt von pathogenen Mutationen im Gen CHEK2, ATM und PALB2, welche in diesem Patienten:innenkollektiv jeweils 1% ausmachten. (213) Im untersuchten Kollektiv lag der Fokus auf den Patient:innen, welche bereits eine BRCA1- und BRCA2-Testung durchführen ließen und ein negatives Resultat, bis auf die genannten konkomitanten BRCA-Mutationen, erhalten hatten.

Mutationen des CHEK2-Gens gehen mit einem moderat erhöhtem Mammakarzinom-Risiko einher (siehe Kapitel 1.4.5). Das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken beträgt 20-30%. (78) Klare Richtlinien für die Eingliederung in ein intensiviertes Früherkennungsprogramm sind für CHEK2-Mutationsträger:innen bislang nicht vorhanden. Betroffenen wird eine prädiktive Testung aufgrund einer auffälligen Familienanamnese definitiv empfohlen. Prophylaktische Maßnahmen, wie eine risikoreduzierende bilaterale Mastektomie sind Einzelfallentscheidungen und sollen mit den Betroffenen ausführlich, unter Miteinbeziehung der Eigen- und Familienanamnese sowie der konkurrierenden Risiken, diskutiert werden. (78) Die Risikostratifizierung kann durch den Polygenic Risk Score optimiert werden, um auch Patient:innen mit dem Ergebnis einer nachgewiesenen Mutation, unklaren Variante und/oder zusätzlich erhöhten, errechneten Risiko in ein intensiviertes Früherkennungsprogramm aufnehmen zu können. (149) Der Score entsteht aus der Kombination von SNP's (Single nucleotide polymorphism), welche eine minimale Auswirkung auf das Karzinomrisiko besitzen. Durch die derzeit erforschten SNP's kann laut dem Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 18% des familiären Mammakarzinom-Risikos erläutert werden. Die Universitätsklinik Köln forscht aktuell unter der Leitung von Prof. Dr. Schmutzler an der Überprüfung des PRS, der derzeit nur auf der Risikoberechnung bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger:innen basiert. Des Weiteren wird validiert, ob der Score in Zukunft auch für die Berechnung, bezüglich der Risikosituation von Mutationsträger:innen weiterer Risikogene angewandt werden kann, mit dem Ziel neben Mutationsträger:innen auch Patient:innen, mit einem erhöhten errechneten Karzinom-Risiko in ein intensiviertes Früherkennungsprogramm aufnehmen zu können. (149, 151)

In einer Studie aus dem Jahr 2021 von Borde et al. wurde die Effizienz des PRS bei 760 CHEK2-Mutationsträger:innen evaluiert. Daraus resultierte, dass dieser eingesetzt werden kann, um risikoadaptierte präventive Maßnahmen für Frauen mit einer CHEK2-Mutation zu optimieren. (214)

Derzeit folgern Schmutzler et al., dass der generelle Einsatz des PRS in der Allgemeinbevölkerung noch nicht ausreichend beforscht ist. Des Weiteren stellt sich die Frage, welchen Einfluss der PRS auf die Leistungsfähigkeit der Früherkennungsmaßnahmen hätte. (215)

Acht CHEK2-Mutationsträger:innen sind in unserer retrospektiven Studie zum Zeitpunkt der Testung bereits an einem Mammakarzinom erkrankt. Von diesen acht Mutationsträger:innen besitzen sieben Patient:innen ein Östrogenrezeptor-positives Mammakarzinom. Angelehnt kann dieses Resultat an die Ergebnisse der Multicenter Studie von Hu et al. aus dem Jahr 2021 werden, in welchen Mutationen des CHEK2-Gens mit einem erhöhten Risiko für Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinome assoziiert werden. (216)

Lerner-Ellis et al. fanden deutlich mehr Patient:innen mit mutierten Lynch-Genen als dies im beschriebenen Kollektiv der Fall war. Bei 9,8% wurde eine Mutation in einem der Lynch-Syndrom assoziierten Gene (MSH6, MSH2, MLH1 oder MPS2) detektiert (209) und in der Studie von Neben et al. konnten ebenfalls 7% mit einem Lynch-Syndrom Gen gefunden werden (210), während im analysierten Kollektiv nur 2% pathogene Mutationen im Lynch-Komplex aufwiesen.

Da mit der genomischen Analyse der Endometriumkarzinompräparate ab 2019 die molekulare Detektion von pathogenen somatischen Lynch-Genen in der Klinik Einzug hielt, welche eine Abklärung der Keimbahn nach sich ziehen, ist es erklärbar, dass unser Kollektiv, welches von 2007 bis 2020 analysiert wurde, weniger Lynch Mutationsträger aufwies als in den o.g. Kollektiven.

In diesem Patient:innenkollektiv leiden 59,7% an einem Mammakarzinom, bei 22,5% ist ein Ovarialkarzinom und bei 4% ein Endometriumkarzinom diagnostiziert worden. In der Studie von Lerner-Ellis et al. handelte es sich bei den meisten Krebspatient:innen um Mammakarzinompatient:innen (71,7%), gefolgt von Ovarialkarzinompatient:innen mit 9,3%. (209) Diese Ergebnisse lassen sich mit denen unserer Analyse vergleichen. Laut der Studie von LaDuca et al. (2020), bei der insgesamt 165.000 Multigenanalysen analysiert wurden, handelte sich bei 54,4% um Mammakarzinompatient:innen, 7,6% litten an einem Ovarialkarzinom und 3,3% wiesen ein Endometriumkarzinom auf. (217) Die signifikante Prävalenz von Mammakarzinomen kann primär aufgrund des erhöhten weltweiten Auftretens von Mammakarzinomen im Vergleich zu anderen Tumorarten erklärt werden. Des Weiteren werden seit 2019 zusätzlich Multigenanalysen durchgeführt, um die Therapieindikation von PARP-Inhibitoren bei Patient:innen mit nachgewiesenen Keimzellmutationen in den BRCA-Genen bzw. HRD-Komplex zu bestimmen. (136, 137, 218) Dieser Umstand hat zu einer Zunahme der Beratung und im Zuge dessen

auch zur vermehrten Durchführung von Multigenanalysen von fortgeschrittenen Mammakarzinom- und Ovariakarzinompatientinnen geführt.

Laut Schmutzler et al., ist die Anzahl an Ratsuchenden, welche über ihr Risikoprofil hinsichtlich erblicher Tumorsyndrome aufgeklärt werden wollen, in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Dies erklärt sich unter anderem durch das gesteigerte Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung und letztlich auch der Fachärzte/Fachärztinnen. (215) Dieser Effekt wurde auch im analysierten Kollektiv beobachtet, da 142 Patient:innen (32,7%) allein aufgrund ihrer Familienanamnese bereits die Kriterien für eine genetische Beratung erfüllt haben, bevor sie eine Krebserkrankung entwickelt hatten.

Die Häufigkeit von unklaren Varianten stellt eine besondere Herausforderung in Bezug auf das Patient:innenmanagement für die Gynäkolog:innen und Humangenetiker:innen dar, da keine einheitlichen Empfehlungen für das Vorliegen einer UV bestehen. (148) Ein Fortschritt in Bezug auf den Umgang mit UVs ist das Recall-System, über welches Patient:innen bei Neuerungen zu ihrer UV informiert werden. Bei Änderung der klinischen Empfehlungen für eine unklare Variante, werden die zuständigen Ärzt:innen und auf Wunsch auch Betroffene „gerecalled“. (151) Da in Österreich derzeit kein Recall-System etabliert ist, sollte beim Nachweis einer UV eine regelmäßige z.B. zweijährliche Re-Evaluation der klinischen Risikoeinstufung der Genmutation angeraten werden. In diesem Patient:innenkollektiv konnte bei 111 Patient:innen (24,7%) eine unklare Variante in der Multigenanalyse festgestellt werden. Die Anzahl der unklaren Varianten war dreimal höher als die Anzahl der pathogenen Mutationen (9,6%). Im Vergleich konnte in der Studie von Neben et al. bei 19% eine unklare Variante detektiert werden. (210) In der Studie aus Ontario konnte bei 27,1% eine unklare Variante gefunden werden. (209) Susswein et al. identifizierte bei 24% von 10.046 der Patient:innen, welche eine Multigenanalyse für erbliche Krebserkrankungen durchführen ließen, eine unklassifizierte Variante. In der Studie von Buys et al., in der die Patient:innen anhand einer 25-Genpanel Analyse getestet wurden, konnte sogar bei 36,7% eine UV detektiert werden. (213) Im untersuchten Kollektiv wurde am häufigsten eine unklare Variante in den Genen CHEK2 (3,8%), ATM (3,6%) und PALB2 (2,9%) detektiert. Dies spiegelt die Ergebnisse der Studie von Lerner-Ellis

et al. wider, in der eine UV am häufigsten im ATM-Gen detektiert (6,8%) wurde, gefolgt vom CHEK2-Gen (3,8%). (209)

Auf die Frage, wann eine Multigenanalyse durchgeführt werden sollte, und welche Kriterien erfüllt werden müssen, wurden die aktuellen Einschlusskriterien der AGO Deutschland herangezogen, um unnötige Testungen zu vermeiden. Laut den aktuellen Leitlinien der AGO Deutschland aus dem Jahr 2022 liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer BRCA-Mutation bei über 10%, sofern eines der Kriterien erfüllt wurde. Dazu zählen die eigene Hochrisiko-Tumorsituation, sowie die genaue Inspektion der Familienanamnese. (29) Im analysierten Patient:innenkollektiv hätten 142 Patient:innen (31,6%) allein aufgrund ihrer Familienanamnese bereits die Kriterien für die Durchführung einer Multigenanalyse erfüllt, noch bevor eine maligne Erkrankung überhaupt entstehen hätte können. Bei 292 Patient:innen (65%) wurde die Testung aufgrund eines bereits bestehenden Tumorleidens durchgeführt. Im Vergleich erfüllten in der Studie von Neben et al. 63% die Kriterien für eine genetische Testung für Mamma- und Ovarialkarzinome, Kolorektalkarzinome sowie Magenkarzinome, 38,7% erfüllten diese nicht. 8,2% welche nicht die Kriterien erfüllten, wiesen bei der Analyse eine pathogene Mutation auf. (210) In der Studie von Buys et al. wurden 35.409 Mammakarzinompatient:innen analysiert, welche sich einer 25-Genpanel Analyse unterzogen. Unter den Frauen, die den etwas erweiterten Testkriterien der NCCN entsprachen, wiesen 9,6% eine pathogene Mutation auf. Eine pathogene Mutation wurde bei 5,9% nachgewiesen, die nicht den Kriterien für die Testung entsprachen. (213)

Dies impliziert die Relevanz der Multigenanalysen, um Mutationsträger:innen so früh wie möglich in ein intensiviertes Früherkennungsprogramm zu integrieren und um eventuell weitere prophylaktische Maßnahmen besprechen zu können. Die Tumorentstehung kann durch diese essenziellen Maßnahmen frühzeitig erkannt oder ggf. verhindert werden. Um in Zukunft noch mehr Mutationsträger:innen rechtzeitig zu testen, kann durch fundierte Aufklärungsarbeit die Aufmerksamkeit der Bevölkerung auf erbliche familiäre Tumorsyndrome gerichtet werden um einen größeren Fokus auf das Gesundheitsbewusstsein zu lenken.

Obwohl diese Studie über einen langen Zeitraum (2007-2020) durchgeführt wurde, konnte eine vergleichsweise kleine Anzahl an Patient:innen in das Kollektiv aufgenommen werden. Die Ergebnisse unserer Studie sind aus diesem Grund nur bedingt repräsentativ für die Gesamtbevölkerung. Trotz des kleinen Kollektivs konnten bezüglich der Ergebnisse konkordante Mutations- und UV-Nachweise mit großen Kollektiven wie bei Susswein et al. oder Lerner-Ellis et al. gezeigt werden.

Eine weitere Limitation dieser Analyse ergibt sich aus dem untersuchten Patient:innenkollektiv, welches sich hauptsächlich auf Österreich und damit auf Zentraleuropa bezieht und demnach wenig andere Ethnien einbeziehen konnte. Dennoch stellt dies das erste österreichische Kollektiv zur Panel-Gen Diagnostik dar.

Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Analyse im Jahr 2007 gab es noch keine therapeutische Indikation und die Multigenanalyse wurde ausschließlich prädiktiv durchgeführt. Ab 2019, mit der Einführung der PARP-Inhibitoren, wurden auch bei bereits erkrankten BRCA-assoziierten Mammakarzinompatient:innen und Ovarialkarzinompatientinnen Testungen mit therapeutischer Indikation durchgeführt und die genetische Abklärung erlangte therapeutischen Wert. Zunächst wurde diese nur in der metastasierten Tumorsituation ausgeführt, heutzutage werden PARP-Inhibitoren jedoch auch in der adjuvanten Hochrisikosituation des Mammakarzinoms eingesetzt. Derzeit wird intensiv an der Untersuchung des Einsatzes von PARP-Inhibitoren bei Patient:innen ohne BRCA-Keimbahnmutation, aber mit somatischen BRCA-Mutationen oder anderen Hochrisikogenmutationen bzw. HRD-Nachweis geforscht. (136, 137, 218)

PARP-Inhibitoren können auch zu einer Optimierung der Therapie des Endometriumkarzinoms führen. Da dieses unter anderem durch die Keimbahnmutationen in TP53, PTEN, oder den Lynch-Komplex ausgelöst werden kann, welche einen indirekten Einfluss auf die Homologe Rekombination besitzen, werden PARP-Inhibitoren auch beim Endometriumkarzinom Einzug halten. Derzeit werden mehrere klinische Studien der Phase I und Phase II durchgeführt, welche den Effekt von PARP-Inhibitoren in Monotherapie als auch in Kombination mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren auf das metastasierte, fortgeschrittene bzw. rezidivierende Endometriumkarzinom untersuchen (z.B. ENDOLA trial, DOMEK, UTOLA, COPELIA...). (219-221) Eine weitere Therapiemöglichkeit zeigt die Studie von Thiel

et al. aus dem Jahr 2022 auf, in welcher ein Zusammenhang zwischen dem Gen TP53 und einem spezifischen Tumor-Genotyp/-Phänotyp, welcher mit einem hohen Risiko vergesellschaftet ist, gefunden wurde. Bei diesem Genotyp/-Phänotyp kann eine Kombination des Antikörpers Bevacizumab gemeinsam mit einer Chemotherapie vorteilhaft sein mit sich bringen und die Behandlungsergebnisse verbessern. (222) Bei der Therapie des Ovarialkarzinoms konnte die Phase-III-Studie ARIEL4 die Effizienz des PARP-Inhibitors Rucaparib im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie vergleichen und als alternative Therapieoption angesehen werden. (223) Im Zuge der HRD-Testung werden neben BRCA-Mutationen auch die Panel-Gene als Therapieindikation herangezogen und in Zukunft PARP-Inhibitoren in Kombination mit anderen biologischen Wirkstoffen oder Immuntherapeutika in der klinischen Anwendung Nutzen finden. (224)

## **5 Schlussfolgerung**

Ziel dieser Arbeit war es, die Relevanz einer Multigen-Panel-Testung von Patient:innen, die bezüglich einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation genetisch beraten und abgeklärt wurden, zu eruieren. Im Zuge dessen wurden die Früherkennungsmaßnahmen und Therapieplanung von gynäko-onkologischen Patientinnen evaluiert, um diese dauerhaft optimieren zu können.

Im Patient:innenkollektiv der Studie konnte bei über einem Drittel (33,9%) eine pathogene Mutation oder eine unklare Variante nachgewiesen werden, welche das Risiko für eine Krebserkrankung lebenslang erhöhen können. Dies beantwortet die Forschungsfrage dieser Arbeit und deutet demnach darauf hin, dass genetische Paneltests auf dem Hintergrund der wachsenden prädiktiven Relevanz ggf. standardmäßig bei BRCA-Abklärung in Betracht gezogen und routinemäßig durchgeführt werden sollten.

## Literaturverzeichnis

1. Goldberg JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6(8):1205-14.
2. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer.* 2021;28(6):1167-80.
3. World Health Organisation (WHO). Breast Cancer [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
4. Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet.* 2012;82(2):105-14.
5. Statistik Austria. Krebserkrankungen [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>.
6. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019;11:287-99.
7. Yoneda A, Lendorf ME, Couchman JR, Multhaupt HA. Breast and ovarian cancers: a survey and possible roles for the cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Histochem Cytochem.* 2012;60(1):9-21.
8. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama.* 2018;319(6):595-606.
9. Saorin A, Di Gregorio E, Miolo G, Steffan A, Corona G. Emerging Role of Metabolomics in Ovarian Cancer Diagnosis. *Metabolites.* 2020;10(10).
10. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int.* 2015;2015:341723.
11. Perne C, Steinke-Lange V, Aretz S, Spier I. [Rare tumors as leading symptom of hereditary tumor syndromes]. *Pathologe.* 2020;41(5):535-49.
12. Lu C, Xie M, Wendl MC, Wang J, McLellan MD, Leiserson MD, et al. Patterns and functional implications of rare germline variants across 12 cancer types. *Nat Commun.* 2015;6:10086.
13. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature.* 2014;505(7483):302-8.
14. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes - a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol.* 2019;58(2):135-46.
15. Samadder NJ, Giridhar KV, Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings.* 2019;94(6):1084-98.
16. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:747318.
17. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2143-53.

18. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71.
19. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S, Seal S, Wooster R, Friedman LS, et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nat Genet*. 1994;7(1):103-7.
20. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-92.
21. Collins FS. BRCA1--lots of mutations, lots of dilemmas. *N Engl J Med*. 1996;334(3):186-8.
22. Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes C, Gomez-Caminero A, Bonney G, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *Jama*. 1996;275(24):1885-92.
23. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820-3.
24. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):665-76.
25. Savage KI, Matchett KB, Barros EM, Cooper KM, Irwin GW, Gorski JJ, et al. BRCA1 deficiency exacerbates estrogen-induced DNA damage and genomic instability. *Cancer Res*. 2014;74(10):2773-84.
26. Eierstockkrebs: Innovativer Katheter soll Früherkennung ermöglichen [Internet]. Med Uni Wien; [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://www.ccc.ac.at/news/singleview/eierstockkrebs-innovativer-katheter-soll-frueherkennung-ermoeglichen/fd150ff2e39329e9d746076fce8b0f99/>.
27. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*. 1995;57(6):1457-62.
28. Whittemore AS, Gong G, John EM, McGuire V, Li FP, Ostrow KL, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):2078-83.
29. AGO Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Brustkrebsrisiko, Genetik und Prävention- Guidelines Breast Version 2022. 1D [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 10]. Available from: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_02\\_Brustkrebsrisiko\\_Genetik\\_und\\_Praevention.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_02_Brustkrebsrisiko_Genetik_und_Praevention.pdf).
30. Waha A, Versmold B, Kast K, Kiechle M, Ditsch N, Meindl A, et al. Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zum Umgang mit Ergebnissen der Multigenanalyse. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*. 2017;77:733-9.

31. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet.* 1991;48(2):232-42.
32. Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI, Dowd P, Lynch ED, Rowell SE, et al. Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat Genet.* 1994;8(4):399-404.
33. Couch FJ, Weber BL. Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene. Breast Cancer Information Core. *Hum Mutat.* 1996;8(1):8-18.
34. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, Labrie F, Narod S, Couch F, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening. *Jama.* 1995;273(7):535-41.
35. Wu LC, Wang ZW, Tsan JT, Spillman MA, Phung A, Xu XL, et al. Identification of a RING protein that can interact in vivo with the BRCA1 gene product. *Nat Genet.* 1996;14(4):430-40.
36. Tarsounas M, Sung P. The antitumorigenic roles of BRCA1-BARD1 in DNA repair and replication. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(5):284-99.
37. Mirkovic N, Marti-Renom MA, Weber BL, Sali A, Monteiro AN. Structure-based assessment of missense mutations in human BRCA1: implications for breast and ovarian cancer predisposition. *Cancer Res.* 2004;64(11):3790-7.
38. Welcsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet.* 2001;10(7):705-13.
39. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-30.
40. 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.
41. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329-33.
42. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1365-72.
43. Ramin C, Withrow DR, Davis Lynn BC, Gierach GL, Berrington de González A. Risk of contralateral breast cancer according to first breast cancer characteristics among women in the USA, 1992-2016. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):24.
44. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN, et al. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(9):1703-13.
45. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.

46. Sønderstrup IMH, Jensen MR, Ejlersen B, Eriksen JO, Gerdes AM, Kruse TA, et al. Subtypes in BRCA-mutated breast cancer. *Hum Pathol.* 2019;84:192-201.
47. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):134-47.
48. Consortium BCA. Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes. *JAMA Oncology.* 2022;8(3):e216744-e.
49. Yang H, Jeffrey PD, Miller J, Kinnucan E, Sun Y, Thoma NH, et al. BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure. *Science.* 2002;297(5588):1837-48.
50. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(15):1138-45.
51. Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: chemosensitivity, treatment outcomes and prognosis. *Fam Cancer.* 2006;5(2):135-42.
52. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):68-78.
53. Thompson D, Easton D. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(4):329-36.
54. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(10):855-61.
55. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1310-6.
56. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet.* 1998;352(9137):1337-9.
57. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):1-12.
58. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, Cox B, Waisfisz Q, De Die-Smulders C, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science.* 2002;297(5581):606-9.
59. Schlacher K, Christ N, Siaud N, Egashira A, Wu H, Jasin M. Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell.* 2011;145(4):529-42.
60. Düsseldorf U. Tumorforschung: Kopf-Hals-Karzinome [Internet]. [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-hals-nasen-ohrenheilkunde-hno/klinik/forschung/tumorforschung/tumorforschung-kopf-hals-karzinom>.
61. López-Urrutia E, Salazar-Rojas V, Brito-Elías L, Coca-González M, Silva-García J, Sánchez-Marín D, et al. BRCA mutations: is everything said? *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(1):49-54.

62. Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat.* 2005;25(5):415-22.
63. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
64. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet.* 1994;343(8899):692-5.
65. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):31-42.
66. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut; 2021. p. 172.
67. 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.
68. Lee MV, Katabathina VS, Bowerson ML, Mityul MI, Shetty AS, Elsayes KM, et al. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics.* 2017;37(4):1005-23.
69. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, Barrowdale D, Dennis J, McGuffog L, et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2240-50.
70. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032-010OL [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>.
71. Sopik V, Phelan C, Cybulski C, Narod SA. BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer. *Clin Genet.* 2015;87(5):411-8.
72. Rapin V, Contesso G, Mouriessse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer.* 1988;61(12):2503-10.
73. Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Paillerets B, Peyrat JP, et al. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res.* 1998;58(8):1588-92.
74. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res.* 2017;23(11):e38-e45.
75. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003;63(20):6643-50.
76. Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, et al. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):602-9.

77. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48(18):5358-62.
78. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Konsensusempfehlungen Stand 2020 [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 7]. Available from: <https://webstatic.uk-koeln.de/im/dwn/pboxx-pixelboxx-215281/Konsensus%25202020.pdf>.
79. Lalloo F, Varley J, Ellis D, Moran A, O'Dair L, Pharoah P, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet.* 2003;361(9363):1101-2.
80. Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 2007;39(2):165-7.
81. Casadei S, Norquist BM, Walsh T, Stray S, Mandell JB, Lee MK, et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res.* 2011;71(6):2222-9.
82. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, Borges M, Zhang X, Parsons DW, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science.* 2009;324(5924):217.
83. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, Strauch K, Butler J, Habbe N, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet.* 2010;78(5):490-4.
84. Lowry KP, Geuzinge HA, Stout NK, Alagoz O, Hampton J, Kerlikowske K, et al. Breast Cancer Screening Strategies for Women With ATM, CHEK2, and PALB2 Pathogenic Variants: A Comparative Modeling Analysis. *JAMA Oncol.* 2022;8(4):587-96.
85. Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical Spectrum of PTEN Mutations. *Annu Rev Med.* 2020;71:103-16.
86. Allain DC. Genetic counseling and testing for common hereditary breast cancer syndromes: a paper from the 2007 William Beaumont hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2008;10(5):383-95.
87. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2000;37(11):828-30.
88. Eng C. Role of PTEN, a lipid phosphatase upstream effector of protein kinase B, in epithelial thyroid carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;968:213-21.
89. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet.* 1986;29(3):222-33.
90. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science.* 1997;275(5308):1943-7.
91. Gorlin RJ, Cohen MM, Jr., Condon LM, Burke BA. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;44(3):307-14.

92. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome [Internet]. GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.; 2001 [updated 2021 Feb 11; cited 2022 Jan 9 ]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>.
93. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(3):245-54.
94. Schwedler K. Hereditärer Brustkrebs- Beratung, Testung, Konsequenzen insbesondere für jünge Frauen [Internet ]. Rosenfluh; 2022 [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://www.rosenfluh.ch/media/gynaekologie/2022/01/Hereditaerer-Brustkrebs.pdf>.
95. Miyaki M. [Peutz-Jeghers syndrome]. *Nihon Rinsho.* 2000;58(7):1400-4.
96. 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.
97. Ahmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene.* 2006;25(43):5906-11.
98. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst).* 2004;3(8-9):1187-96.
99. Ghimenti C, Sensi E, Presciuttini S, Brunetti IM, Conte P, Bevilacqua G, et al. Germline mutations of the BRCA1-associated ring domain (BARD1) gene in breast and breast/ovarian families negative for BRCA1 and BRCA2 alterations. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002;33(3):235-42.
100. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 2006;38(11):1239-41.
101. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, Jonasdottir A, Sigurdsson A, Jonasdottir A, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet.* 2011;43(11):1104-7.
102. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol.* 2003;14(12):1705-13.
103. Blair V, Martin I, Shaw D, Winship I, Kerr D, Arnold J, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(3):262-75.
104. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1348-53.
105. Stracker TH, Usui T, Petrini JH. Taking the time to make important decisions: the checkpoint effector kinases Chk1 and Chk2 and the DNA damage response. *DNA Repair (Amst).* 2009;8(9):1047-54.
106. Vaz F, Hanenberg H, Schuster B, Barker K, Wiek C, Erven V, et al. Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet.* 2010;42(5):406-9.
107. Heyer WD, Ehmsen KT, Liu J. Regulation of homologous recombination in eukaryotes. *Annu Rev Genet.* 2010;44:113-39.

108. Zuntini R, Bonora E, Pradella LM, Amato LB, Vidone M, De Fanti S, et al. Detecting Variants in the NBN Gene While Testing for Hereditary Breast Cancer: What to Do Next? *Int J Mol Sci.* 2021;22(11).
109. Onishi H, Katano M. Hedgehog signaling pathway as a therapeutic target in various types of cancer. *Cancer Sci.* 2011;102(10):1756-60.
110. Jeng KS, Sheen IS, Leu CM, Tseng PH, Chang CF. The Role of Smoothed in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18).
111. Jeng KS, Sheen IS, Jeng WJ, Yu MC, Hsiao HI, Chang FY. High expression of Sonic Hedgehog signaling pathway genes indicates a risk of recurrence of breast carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2013;7:79-86.
112. Rivera B, Fahiminiya S, Rabinowicz S, Watters AK, Leventer R, Levental M, et al. SMO Syndrome: A Unifying Molecular Diagnosis That Suggests Therapeutic Opportunities. *JCO Precision Oncology.* 2018(2):1-6.
113. UT Southwestern Harold C. Simmons Comprehensive Cancer Center. RAD50 Mutations [Internet]. Dallas, Texas2020 [cited 2023 Jan 10]. Available from: [https://s3-us-west-2.amazonaws.com/utsw-patientcare-web-production/documents/RAD50\\_Fact\\_Sheet.pdf](https://s3-us-west-2.amazonaws.com/utsw-patientcare-web-production/documents/RAD50_Fact_Sheet.pdf).
114. Kondratenko I, Paschenko O, Polyakov A, Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2007;601:61-7.
115. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(3):181-94.
116. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(10):1086-95.
117. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of Screening for Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(35):5783-8.
118. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) among Endometrial Cancer Patients. *Cancer Research.* 2006;66(15):7810-7.
119. Grimm C. Das Lynch-Syndrom - was der Gynäkologe wissen sollte? *Jatros Hämatologie und Onkologie.* 2014;03/2014:106-9.
120. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut.* 2018;67(7):1306-16.
121. Lynch PM, Lynch HT, Harris RE. Hereditary proximal colonic cancer. *Dis Colon Rectum.* 1977;20(8):661-8.
122. Lanspa SJ, Jenkins JX, Cavalieri RJ, Smyrk TC, Watson P, Lynch J, et al. Surveillance in Lynch syndrome: how aggressive? *Am J Gastroenterol.* 1994;89(11):1978-80.

123. Rondagh EJ, Gulikers S, Gómez-García EB, Vanlingen Y, Detisch Y, Winkens B, et al. Nonpolypoid colorectal neoplasms: a challenge in endoscopic surveillance of patients with Lynch syndrome. *Endoscopy*. 2013;45(4):257-64.
124. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34(5):424-5.
125. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1453-6.
126. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-8.
127. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, Cass I, Chen LM, Lu KH, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):159-62.
128. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, Clendenning M, Metcalf AM, Ferguson K, et al. Tumor Mismatch Repair Immunohistochemistry and DNA MLH1 Methylation Testing of Patients With Endometrial Cancer Diagnosed at Age Younger Than 60 Years Optimizes Triage for Population-Level Germline Mismatch Repair Gene Mutation Testing. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(2):90-100.
129. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL [Internet]. [cited 2023 Jan 10]. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>
130. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2022 [Internet]. [cited 2023 May 26]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
131. Universitätsklinikum Bonn Institut für Humangenetik. HNPCC / Lynch-Syndrom. Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/erbliche-tumorerkrankungen/krankheitsbilder/hnpcc-lynch-syndrom/hnpcc-lynch-syndrom>.
132. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL [Internet]. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.
133. Hoskovec JM, Stevens BK. Genetic Counseling Overview for the Obstetrician-Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(1):1-12.
134. LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, Keiles S, Tandy S, Pesaran T, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genetics in Medicine*. 2014;16(11):830-7.

135. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1190-6.
136. Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1250-68.
137. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1526-35.
138. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-505.
139. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.
140. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-28.
141. Gynäkologische Genetikambulanz. Erbliche Gynäkologische Krebserkrankungen [Internet]. [cited 2022 Sep 9]. Available from: [https://www.uniklinikumgraz.at/fileadmin/media/lkh-univ-klinikum-graz/Kliniken/frauenklinik/Folder\\_der\\_Genetikambulanz.pdf](https://www.uniklinikumgraz.at/fileadmin/media/lkh-univ-klinikum-graz/Kliniken/frauenklinik/Folder_der_Genetikambulanz.pdf).
142. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH); Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH). S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung, AWMF-Registernummer: 078-015 [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 13]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/078-015l\\_S2k\\_Humangenetische\\_Diagnostik\\_Genetische\\_Beratung\\_2019-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078-015l_S2k_Humangenetische_Diagnostik_Genetische_Beratung_2019-08.pdf).
143. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL [Internet]. [cited 2022 Sep 9]. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
144. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(6):236-8.
145. Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Erblicher Brust- und Eierstockkrebs [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 9]. Available from: [https://www.brustgenberatung.at/wp-content/uploads/2021/11/folder\\_RZ\\_10.2\\_lowres.pdf](https://www.brustgenberatung.at/wp-content/uploads/2021/11/folder_RZ_10.2_lowres.pdf).

146. Radice P, De Summa S, Caleca L, Tommasi S. Unclassified variants in BRCA genes: guidelines for interpretation. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 1:i18-23.
147. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat*. 2008;29(11):1282-91.
148. Yadav S, Couch FJ. Germline Genetic Testing for Breast Cancer Risk: The Past, Present, and Future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:61-74.
149. Hughes E, Tshiaba P, Wagner S, Judkins T, Rosenthal E, Roa B, et al. Integrating Clinical and Polygenic Factors to Predict Breast Cancer Risk in Women Undergoing Genetic Testing. *JCO Precis Oncol*. 2021;5.
150. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
151. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>.
152. Macklin S, Durand N, Atwal P, Hines S. Observed frequency and challenges of variant reclassification in a hereditary cancer clinic. *Genet Med*. 2018;20(3):346-50.
153. Turner SA, Rao SK, Morgan RH, Vnencak-Jones CL, Wiesner GL. The impact of variant classification on the clinical management of hereditary cancer syndromes. *Genet Med*. 2019;21(2):426-30.
154. Mighton C, Charames GS, Wang M, Zakoor KR, Wong A, Shickh S, et al. Correction: Variant classification changes over time in BRCA1 and BRCA2. *Genet Med*. 2019;21(10):2406-7.
155. Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2012;14(6):R156.
156. Engel C, Fischer C, Zachariae S, Bucksch K, Rhiem K, Giesecke J, et al. Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. *Int J Cancer*. 2020;146(4):999-1009.
157. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5887-92.
158. Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs. Brustkrebs: Früherkennung [Internet]. [updated 2022; cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/krebs/brustkrebs/frueherkennung.html>.
159. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(11):687-705.

160. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148(9):671-9.
161. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MK, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1128-35.
162. Phi X-A, Houssami N, Obdeijn I-M, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Magnetic Resonance Imaging Improves Breast Screening Sensitivity in BRCA Mutation Carriers Age  $\geq$  50 Years: Evidence From an Individual Patient Data Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(4):349-56.
163. Vreemann S, Gubern-Mérida A, Schlooz-Vries MS, Bult P, van Gils CH, Hoogerbrugge N, et al. Influence of Risk Category and Screening Round on the Performance of an MR Imaging and Mammography Screening Program in Carriers of the BRCA Mutation and Other Women at Increased Risk. *Radiology.* 2018;286(2):443-51.
164. Warner E. Screening BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers for Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2018;10(12).
165. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology.* 1998;209(2):511-8.
166. Bick U, Engel C, Krug B, Heindel W, Fallenberg EM, Rhiem K, et al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(1):217-28.
167. Diedrich K; Holzgreve W; Jonat W; Schultze-Mosgau A; Schneider K-T; Weiss J (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe, 2., völlig neu bearbeitete Auflage.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
168. Rode G; Jäckel C; Hild F; Kurative Mammadiagnostik Marburg. Selbstuntersuchung [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://www.mammadiagnostik-marburg.de/patienteninfo/brusterkrankungen-wissenswertes/selbstuntersuchung/>.
169. Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität. *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* München: W. Zuckschwerdt Verlag 16. Auflage 2017.
170. Chang J, Yang WT, Choo HF. Mammography in Asian patients with BRCA1 mutations. *Lancet.* 1999;353(9169):2070-1.
171. Goffin J, Chappuis PO, Wong N, Foulkes WD. Re: Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(22):1754-5.
172. Singer CF, Tea MK, Pristauz G, Hubalek M, Rappaport C, Riedl CC, et al. Clinical Practice Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in

- women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families. Wien Klin Wochenschr. 2015;127(23-24):981-6.
173. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010;46(8):1296-316.
174. Leung JW. Utility of second-look ultrasound in the evaluation of MRI-detected breast lesions. Semin Roentgenol. 2011;46(4):260-74.
175. Mendelson EB, Böhm-Vélez M, Berg WA, Whitman G, Feldman M, Madjar H. Acr bi-rads® ultrasound. ACR BI-RADS® atlas, breast imaging reporting and data system. 2013;149.
176. Müller-Schimpfle M, Graf O, Madjar H, Fuchsjäger M, Golatta M, Hahn M, et al. BI-RADS die 5. - Eine Kurzmitteilung aus deutsch-/österreichischer Sicht. Rofo. 2016;188(4):346-52.
177. Cancer Research UK. Ovarian cancer survival statistics [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/survival#heading-Three>.
178. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2010;116(3):378-83.
179. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying women with suspected ovarian cancer in primary care: derivation and validation of algorithm. Bmj. 2011;344:d8009.
180. Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G, et al. Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(12):2496-506.
181. Slatnik CL, Duff E. Ovarian cancer: Ensuring early diagnosis. Nurse Pract. 2015;40(9):47-54.
182. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2021;397(10290):2182-93.
183. Pape J, Fink D, Samartzis E. Screening auf Ovarial- und Endometriumkarzinome [Internet]. Rosenfluh; 2020 [cited 2023 May 26]. Available from: <https://www.rosenfluh.ch/media/gynaekologie/2020/01/Screening-auf-Ovarial-und-Endometriumkarzinome.pdf>.
184. Schönbuchner I; Weber B.H.F. Humangenetische Beratung und DNA-Diagnostik bei gynäkologischen Tumoren [Internet]. Springer Medizin; 2021 [cited 2022 Sep 21]. Available from: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-gynaekologie/humangenetische-beratung-und-dna-diagnostik-bei-gynaekologischen-tumoren?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-47329-0\\_42](https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-gynaekologie/humangenetische-beratung-und-dna-diagnostik-bei-gynaekologischen-tumoren?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-47329-0_42).

185. Hüneburg R, Aretz S, Büttner R, Daum S, Engel C, Fechner G, et al. [Current recommendations for surveillance, risk reduction and therapy in Lynch syndrome patients]. *Z Gastroenterol.* 2019;57(11):1309-20.
186. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:18-31.
187. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(3):723-33.
188. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):Cd002748.
189. Mota BS, Riera R, Ricci MD, Barrett J, de Castria TB, Atallah Á N, et al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):Cd008932.
190. Filipe MD, de Bock E, Postma EL, Bastian OW, Schellekens PPA, Vriens MR, et al. Robotic nipple-sparing mastectomy complication rate compared to traditional nipple-sparing mastectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg.* 2022;16(2):265-72.
191. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005;93(3):287-92.
192. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer.* 2015;136(3):668-77.
193. Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, Seynaeve C, Baalbergen A, Burger C, et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1675-81.
194. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):Cd012464.
195. Xiao YL, Wang K, Liu Q, Li J, Zhang X, Li HY. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(1):e48-e65.
196. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health.* 2014;14:150.

197. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):132-41.
198. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80-7.
199. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van Le L, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3275-83.
200. Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547-53.
201. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, Brunell C, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *Bjog*. 2011;118(7):814-24.
202. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, Isaacs C, Matloff E, Eeles R, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):195-203.
203. Lamb JD, Garcia RL, Goff BA, Paley PJ, Swisher EM. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(6):1702-9.
204. Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(5):846-51.
205. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL [Internet]. [cited 2023 May 14]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>.
206. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/familial high-risk assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2023 [Internet]. 2022 [cited 2023 May 14]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf).
207. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971-81.
208. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(8).

209. Lerner-Ellis J, Mighton C, Lazaro C, Watkins N, Di Gioacchino V, Wong A, et al. Multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer in the province of Ontario. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(3):871-9.
210. Neben CL, Zimmer AD, Stedden W, van den Akker J, O'Connor R, Chan RC, et al. Multi-Gene Panel Testing of 23,179 Individuals for Hereditary Cancer Risk Identifies Pathogenic Variant Carriers Missed by Current Genetic Testing Guidelines. *J Mol Diagn*. 2019;21(4):646-57.
211. Susswein LR, Marshall ML, Nusbaum R, Vogel Postula KJ, Weissman SM, Yackowski L, et al. Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genet Med*. 2016;18(8):823-32.
212. O'Leary E, Iacoboni D, Holle J, Michalski ST, Esplin ED, Yang S, et al. Expanded Gene Panel Use for Women With Breast Cancer: Identification and Intervention Beyond Breast Cancer Risk. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):3060-6.
213. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017;123(10):1721-30.
214. 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.
215. Sommer L, Besseling J. Prof. Dr. Rita Schmutzler über die Beratungsarbeit zum familiären Brustkrebs [Internet]. *Medical Tribune*; 2023 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://www.medical-tribune.de/medizin-und-forschung/artikel/prof-dr-rita-schmutzler-ueber-die-beratungsarbeit-zum-familiaeren-brustkrebs>.
216. 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.
217. LaDuca H, Polley EC, Yussuf A, Hoang L, Gutierrez S, Hart SN, et al. A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med*. 2020;22(2):407-15.
218. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021;16(3):255-82.
219. Musacchio L, Caruso G, Pisano C, Cecere SC, Di Napoli M, Attademo L, et al. PARP Inhibitors in Endometrial Cancer: Current Status and Perspectives. *Cancer Manag Res*. 2020;12:6123-35.
220. Post CCB, Westermann AM, Bosse T, Creutzberg CL, Kroep JR. PARP and PD-1/PD-L1 checkpoint inhibition in recurrent or metastatic endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;152:102973.
221. Miller RE, Lewis AJ, Powell ME. PARP inhibitors and immunotherapy in ovarian and endometrial cancers. *Br J Radiol*. 2021;94(1128):20210002.

222. Thiel KW, Devor EJ, Filiaci VL, Mutch D, Moxley K, Alvarez Secord A, et al. TP53 Sequencing and p53 Immunohistochemistry Predict Outcomes When Bevacizumab Is Added to Frontline Chemotherapy in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3289-300.
223. Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, Dvorkin M, de Melo AC, Shparyk Y, et al. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(4):465-78.
224. Foo T, George A, Banerjee S. PARP inhibitors in ovarian cancer: An overview of the practice-changing trials. *Genes Chromosomes Cancer.* 2021;60(5):385-97.

# Anhang

## Ethikvotum



Medizinische Universität Graz  
Ethikkommission

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

### VOTUM gültig bis 07.05.2022

**EK-Nummer:** 33-378 ex 20/21  
**Studientitel:** Multigene panel testing in gynaecologic and breast cancer  
**Prüfer:** PD Gunda Pristauz-Telsnigg  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
**Sponsor:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Dr.med.univ Elisabeth Trapp, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 2  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Frauenheilkunde  
**Ansprechpartner:** Cand. med. Lilly Zöhrer

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 30.03.2021 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

#### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

##### Dokumente eingegangen am 22.03.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 30.03.2021

✓ Antragsformular ECS	22.03.2021
Sonstiges: Folgevotum_Rainer_Reisinger 1	31.05.2020

##### Dokumente eingegangen am 24.03.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 30.03.2021

✓ Cover Letter	16.03.2021
✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	24.03.2021
✓ Originalprotokoll 1.0	16.03.2021
Sonstiges: Konzeptformular 01	15.11.2020

##### Dokumente eingegangen am 15.04.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 07.05.2021

✓ Sonstiges: Stellungnahme/Ansuchen Erlass Bearbeitungsbeitrag	31.03.2021
✓ Letter of Authorization	06.04.2021

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

EK-Nummer: 33-378 ex 20/21

Votum (07.05.2021)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)  
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Raiffeisen Landesbank Steiermark IBAN: AT44380000000049510, BIC: RZSTAT2G

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

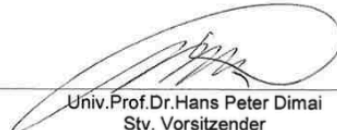
**zusätzliche Auflagen:** Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 07. Mai 2021



Univ. Prof. Dr. Josef Haas  
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!