

DIPLOMARBEIT

**Auftreten des BRCA1/2 - assoziierten Mamma- und
Ovarialkarzinoms in Südostösterreich**

eingereicht von
Katharina Simon
0433192

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)
an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Graz

unter der Anleitung von
Dr. Gunda Pristauz-Telsnigg
Priv. Doz. Dr. Jochen Bernd Geigl

Graz, am 31.Mai 2010

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 31.Mai 2010

Vorwort

*Vererbung ist ein Autobus,
in dem alle unsere Vorfahren sind und
aus dem ab und zu einer von ihnen
den Kopf herausstreckt und uns aus
der Fassung bringt.*

Oliver Wendell Holmes (1809 - 1894),
US-amerikanischer Arzt und Essayist

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Verfassung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau **Dr. med. Gunda Pristauz-Telsnigg**, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Graz, für die engagierte Betreuung und die stetige Bemühung, diese Diplomarbeit zu verwirklichen. Ich konnte mich stets mit Fragen und Problemen an sie wenden und durch ihre hilfreichen Ratschläge wurde mir die Verfassung dieser Arbeit erleichtert.

Mein weiterer Dank gilt Herrn **Priv. Doz. Dr. med. Jochen Bernd Geigl**, Institut für Humangenetik Graz, für die freundliche Unterstützung und Hilfestellungen bei allen Fragen aus dem Bereich der Humangenetik und für die zur Verfügung gestellte Literatur.

Ich bedanke mich bei Herrn **Prof. DI Dr. techn. Josef Haas**, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Graz, für die häufigen Hilfestellungen im Bereich der elektronischen Datenverarbeitung, für die Umsetzung der Datenbank und für die umfangreiche statistische Datenauswertung.

Mein weiterer Dank gilt Herrn **Mag. Dr. scient. med. Thomas Schwarzbraun**, für die Unterstützung beim Transfer der humangenetischen Daten und vor allem Frau **Eva Lederer**, Institut für Humangenetik Graz, die eine sehr große Hilfe bei der Recherche der genetischen Daten war.

Herrn **Univ. Prof. Dr. med. Michael Speicher**, Institut für Humangenetik Graz, möchte ich für seine Bereitschaft an der Teilnahme an einem Treffen und für die Möglichkeit, die humangenetischen Daten bearbeiten zu dürfen, danken.

Herrn **Prof. Dr. med. Edgar Petru**, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Graz, der mir die Bearbeitung dieses komplexen Themas überhaupt erst ermöglicht hat, danke ich herzlich.

Der Dank gilt auch meinen Eltern, die mich in jeder Hinsicht unterstützt haben und mir das Studium in dieser unbeschwerten Form ermöglicht haben. Mein persönlicher Dank gilt nicht zuletzt Herrn Georg Stettinger, der mir stets zur Seite steht und eine beständige Stütze in meinem Leben ist.

Zusammenfassung

Einleitung: Fünf bis zehn Prozent aller Mamma- und Ovarialkarzinome basieren auf einem genetischen Hintergrund. Knapp die Hälfte dieser hereditären Karzinome wird durch Mutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2 hervorgerufen. Das Auftreten von BRCA1/2-Mutationen und deren assoziierte Mamma- und Ovarialkarzinome wurde für das Kollektiv der Genetikberatungsstelle der Universitätsfrauenklinik Graz untersucht.

Patienten und Methoden: Retrospektiv wurden die Daten von 419 Ratsuchenden der Genetikberatungsstelle der Abteilung für Gynäkologie an der Universitätsfrauenklinik Graz im Zeitraum von 1999 bis Februar 2010 evaluiert. Daten über Identität, Familienanamnese und Erkrankungsverlauf bereits erkrankter Ratsuchender wurden den Patientenakten und dem klinischen Computersystem der Gynäkologischen Ambulanz entnommen. Die Ergebnisse der genetischen Testungen und Daten über das Auftreten von Polymorphismen stammen aus dem Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz, sowie vor 2006 aus dem AKH Wien.

Ergebnisse: 312 Ratsuchende erfüllten die Einschlusskriterien für eine molekulargenetische Untersuchung. 63 BRCA1- und 24 BRCA2-MutationsträgerInnen wurden identifiziert. Die häufigste aufgetretene Mutation war C61G in Exon 5 des BRCA1-Gens (21%). Im Gesamtkollektiv (n=419) traten 228 Mammakarzinome und 38 Ovarialkarzinome auf. 50 Mamma- und 13 Ovarialkarzinome waren BRCA1-bedingt, 22 Mamma- und 3 Ovarialkarzinome waren BRCA2-bedingt. Mutationsträgerinnen erkrankten durchschnittlich mit 39 (BRCA1) bzw. 42 (BRCA2) Jahren an einem Mammakarzinom und mit 48 (BRCA1) bzw. 52 (BRCA2) Jahren an einem Ovarialkarzinom. Der Großteil der BRCA1- und BRCA2-bedingten Mammakarzinome war invasiv-duktral (86% vs. 72%), wobei BRCA1-assoziierte Karzinome häufiger schlecht differenziert (G3) waren als BRCA2-positive Karzinome (70% vs. 45%). Die Hormonrezeptorexpression der BRCA1-bedingten Mammakarzinome war häufiger negativ als jene der BRCA2-bedingten Mammakarzinome (70% vs. 35%).

Die Mehrheit der BRCA1- und BRCA2-bedingten Ovarialkarzinome zeigte ein seröses Wachstum (76% vs. 100%) mit einem schlechten Differenzierungsgrad (G3). 25 Ratsuchende (15 BRCA1- und 7 BRCA2-Mutationsträgerinnen) unterzogen sich einer prophylaktischen Operation.

Diskussion: Das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom stellt eine eigene komplexe Erkrankung dar, die sich nicht nur hinsichtlich Pathogenese, Histopathologie, Frühdiagnostik und Prävention, sondern zukünftig auch durch neue therapeutische Möglichkeiten von sporadischen Karzinomen unterscheidet.

Abstract

Introduction: Five to ten percent of all breast and ovarian cancer cases are of hereditary origin. In most cases a mutation in the tumor suppressor genes BRCA1 and BRCA2 is responsible for hereditary breast and ovarian cancer. We investigated the incidence of BRCA1/2-mutations and their association to breast and ovarian cancer in a female cohort who attended a risk evaluation center for molecular genetic testing.

Patients and Methods: The retrospective analysis included 419 individuals that attended the risk evaluation center at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University of Graz in the period of 1999 to February 2010. Baseline and clinical data and course of disease were obtained from the hospital database and from the health records at the gynecological outpatient department. Data regarding genetic test results and the occurrence of single nucleotide polymorphisms were derived from the Institute of Human Genetics at the Medical University of Graz.

Results: 312 individuals met the inclusion criteria for molecular genetic testing. 63 BRCA1 and 24 BRCA2 mutation carriers were identified. The most frequent mutation was C61G in the BRCA1 gene (21%). 228 breast cancer and 38 ovarian cancer cases occurred in the total sample (n=419). 50 breast cancer cases were related to BRCA1 and 22 were related to BRCA2 mutations. 13 ovarian cancer cases were associated with BRCA1 and 3 were associated with BRCA2 mutations. BRCA1 and BRCA2 carriers were 39 and 42 years of age at diagnosis of first invasive breast cancer and 48 (BRCA1) and 52 (BRCA2) years at diagnosis of first ovarian cancer. Both, BRCA1 and BRCA2 breast cancers, were very frequently of invasive ductal type (86% vs. 72%), however BRCA1 related cancers were more often high graded (G3) than BRCA2-related breast cancers (70% vs. 45%). Hormone receptor expression of BRCA1 related breast cancers were more likely to be negative than BRCA2-associated breast cancers (70% vs. 35%). The majority of BRCA1 and BRCA2 ovarian cancers were of serous type (76% vs. 100%) and high grade lesions. 25 patients (15 BRCA1 and 7 BRCA2 mutation carriers) opted for prophylactic surgery.

Discussion: Hereditary breast and ovarian cancer represents a complex malignancy with different characteristics in pathogenesis, histopathology, prevention and prospectively with new therapeutic modalities than seen in sporadic cancers.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT.....	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IX
TABELLENVERZEICHNIS	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 BRCA1 und BRCA2.....	2
1.1.1 <i>Funktionen von BRCA1 und BRCA2</i>	3
1.1.2 <i>Vom Tumorsuppressorgen zur Tumorentstehung.....</i>	4
1.1.3 <i>Die BRCA - Mutation</i>	5
1.1.4 <i>Frequenz und geographische Verteilung in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen</i>	6
1.1.5 <i>Erkrankungsrisiken von BRCA1/2 - Mutationsträgerinnen</i>	6
1.1.6 <i>Histopathologische Besonderheiten BRCA1/2 - assoziierter Mamma- und Ovarialkarzinome</i>	9
1.1.7 <i>BRCA1/2 - assoziierte Karzinome</i>	10
1.1.8 <i>Männlicher Brust- und Prostatakrebs</i>	11
1.2 Hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom assoziierte Syndrome	12
1.2.1 <i>Tp53 und das Li-Fraumeni-Syndrom</i>	12
1.2.2 <i>PTEN und das Cowden-Syndrom</i>	12
1.2.3 <i>STK11 und das Peutz-Jeghers-Syndrom</i>	13
1.2.4 <i>Hereditäres Nonpolyposis-Kolorektalkarzinom-Syndrom (HNPCC)</i>	13
1.3 Moderat und niedrig penetrante Brustkrebs susceptibilitäts gene.....	14
1.3.1 <i>ATM und Ataxia teleangiectasia (AT)</i>	14
1.3.2 <i>CHEK2</i>	14
1.3.3 <i>Single Nucleotide Polymorphism (SNP).....</i>	15
1.4 Risikokalkulation und genetische Beratung	16
1.4.1 <i>Molekulargenetische Verfahren zur Identifikation von BRCA1/2-Mutationen</i>	21
1.5 Klinische Konsequenzen	23
1.5.1 <i>Untersuchungsverfahren zur intensivierten Brustkrebs- und Eierstockkrebsfrüherkennung.....</i>	23
1.5.2 <i>Prophylaktische Mastektomie.....</i>	24
1.5.3 <i>Prophylaktische Ovariectomie</i>	24
1.5.4 <i>Chemoprävention</i>	25
1.6 Therapie BRCA1/2 - assoziierter Mamma- und Ovarialkarzinome.....	26

2	PATIENTEN UND METHODEN	27
2.1	Hintergrund und Fragestellungen	27
2.2	Datenerhebung.....	28
2.3	Datenverarbeitung.....	28
2.4	Statistische Auswertung und Textverarbeitung	31
3	ERGEBNISSE	32
3.1	Genetische Beratung und Testung	32
3.2	BRCA1/2 - assoziierte Mammakarzinome	32
3.2.1	<i>Erkrankungsalter beim BRCA1/2 - assoziierten Mammakarzinom.....</i>	<i>33</i>
3.2.2	<i>Histologische Parameter.....</i>	<i>33</i>
3.3	BRCA1/2-assoziierte Ovarialkarzinome	35
3.3.1	<i>Erkrankungsalter BRCA1/2 - assoziierter Ovarialkarzinome.....</i>	<i>35</i>
3.3.2	<i>Histologische Parameter.....</i>	<i>35</i>
3.4	Prophylaktische Operationen.....	36
3.5	BRCA1/2-Mutationen und Polymorphismen.....	39
4	DISKUSSION	41
4.1	Erkrankungsalter und Histopathologie BRCA1/2 - bedingter Mammakarzinome.	41
4.2	Erkrankungsalter und Histopathologie BRCA1/2 - bedingter Ovarialkarzinome..	42
4.3	Prophylaktische Operationen.....	42
4.4	BRCA1/2 - Mutationen und Polymorphismen.....	43
4.5	Limitationen und Prospektiven.....	44
	LITERATURVERZEICHNIS	46
	LEBENS LAUF	50

Glossar und Abkürzungen

AD	Autosomal dominant
AT	Ataxia teleangiectasia
DIN	Duktale intraepitheliale Neoplasie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ER	Östrogenrezeptor
ERCP	Retrograde Cholangiopankreatikographie
G	Grading
Her2/Neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HNPCC	Hereditäres Nonpolyposis Kolorektalkarzinom Syndrom
k.a.	Keine Angabe
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
neg.	negativ
PA	Prophylaktische bilaterale Adnexektomie
PCR	Polymerasekettenreaktion
PM	Prophylaktische bilaterale Mastektomie
pos.	positiv
PR	Progesteronrezeptor
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
UV	Unclassified Variant

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Histopathologische Besonderheiten BRCA1/2-assoziiierter Mammakarzinome.	10
Tab.2: Mamma- und Ovarialkarzinom assoziierte Syndrome.	12
Tab.3: Einschlusskriterien für eine genetische Testung von BRCA1 und BRCA2.	16
Tab.4: Empirische Mutationswahrscheinlichkeit.	17
Tab.5: Empfohlenes Vorsorgeprogramm für Hochrisikofamilien und Mutationsträgerinnen.	23
Tab.6: Ergebnisse der durchgeführten genetischen Untersuchungen.	32
Tab.7: Inzidenz der Mammakarzinome von BRCA1/2-MutationsträgerInnen.	32
Tab.8: Histologische Subtypen der Mammakarzinome in Abhängigkeit des Mutationsstatus.	33
Tab.9: Hormonrezeptorstatus, Her2/Neu-Status und Differenzierungsgrade in Abhängigkeit des Mutationsstatus.	34
Tab.10: Histologie der aufgetretenen Ovarialkarzinome in Abhängigkeit des Mutationsstatus.	36
Tab.11: BRCA1-Mutationen.	39
Tab.12: BRCA2-Mutationen.	40
Tab.13: Die häufigsten BRCA1-Polymorphismen.	40
Tab.14: Die häufigsten BRCA2-Polymorphismen.	40

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Der genetische Hintergrund von Brustkrebs.	1
Abb.2: Graphische Darstellung von BRCA1 (oben) und BRCA2 (unten) am Chromosom 13 und 17.	2
Abb.3: Das BRCA1-Netzwerk.	3
Abb.4: „Two-hit“ Tumorentwicklung in einem hereditären und sporadischen Retinoblastom. Ein „one-hit“ Klon ist der Präkursor des Tumors im sporadischen Retinoblastom, während alle Retinoblasten „one-hit“ Klone im hereditären Retinoblastom sind.	4
Abb.5: Altersbezogene Erkrankungswahrscheinlichkeit für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen.	7
Abb.6: BRCA1 und BRCA2 mit einigen ihrer funktionalen Domänen und Gründermutationen.	8
Abb.7: Der Vererbungsmodus einer BRCA-Mutation.	18
Abb.8: Eckpunkte des genetischen Beratungskonzepts.	20
Abb.9: Ausschnitt eines Chromatogramms einer direkten DNA-Sequenzierung. Die Markierung weist auf einen Aminosäureaustausch hin (Pfeil).	21
Abb.10: MLPA-Analyse einer Referenzprobe (oben) und der DNA eines BRCA1-Mutationsträgers (unten). Der niedrigere Peak bei Exon 13 des Patienten im Vergleich zur Referenzprobe stellt eine Deletion in Exon 13 dar.	22
Abb.11: Eingabeformular.	29
Abb.12: Dokumentation des Vorhandenseins von Mamma-, Ovarialkarzinomen und Krebserkrankungen anderer Entitäten.	30
Abb.13: Eingabemaske zur digitalen Dokumentation des Stammbaumes.	31
Abb.14: Erkrankungsalter beim Mammakarzinom unter Berücksichtigung des Mutationsstatus.	33
Abb.15: Erkrankungsalter beim Ovarialkarzinom unter Berücksichtigung des Mutationsstatus.	35
Abb.16: Differenzierungsgrade der aufgetretenen Ovarialkarzinome.	36
Abb.17: Prophylaktische Operationen.	37
Abb.18: Altersverteilung bei Durchführung prophylaktischer Operationen.	38

1 Einleitung

Für die Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs ist eine Reihe von Risikofaktoren bekannt. Der Großteil aller Mamma- (70 - 80%) und Ovarialkarzinome (bis zu 90%) tritt bei Frauen durchschnittlich in der 6. Lebensdekade auf und hat eine sporadische Genese [1],[2],[3]. Bei einer Häufung von Brust- und/oder Eierstockkrebserkrankungen innerhalb einer Familie ohne eine Mutation bzw. einen erkennbaren Erbgang nachzuweisen, spricht man von familiärem Brust- und Eierstockkrebs [1],[4]. 5 - 10% aller Mamma- und Ovarialkarzinome basieren allerdings auf einem hereditären Hintergrund [3],[5].

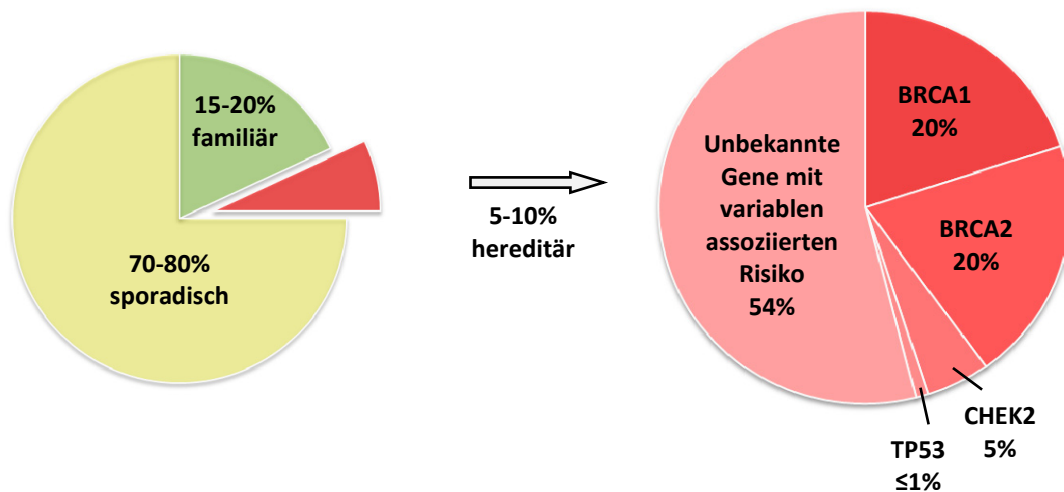


Abbildung 1: Der genetische Hintergrund von Brustkrebs [1],[6].

Bis zu 40% aller erblich bedingten Mammakarzinome sind durch heterozygote Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1 (Breast Cancer 1, early onset) und BRCA2 (Breast Cancer 2, early onset) verursacht (Abbildung 1) [4],[7],[8],[9]. Beide Gene spielen entscheidende Rollen in DNA-Reparaturmechanismen und zeigen eine hohe Penetranz. Ihre Entdeckung hat es möglich gemacht, eine genetische Untersuchung dieser Gene Personen anzubieten, die eine familiäre Belastung für Mamma- und/oder Ovarialkarzinome zeigen. In der vorliegenden Arbeit wurden das Auftreten von BRCA1/2-Mutationen und deren assoziierte Mamma- und Ovarialkarzinome von Patientinnen untersucht, die eine genetische Beratung an der Universitätsfrauenklinik in Graz erhalten haben.

1.1 BRCA1 und BRCA2

BRCA1 befindet sich am langen Arm von Chromosom 17 an Position 21 und besteht aus 24 Exons, von welchen 22 ein Protein aus 1863 Aminosäuren kodieren [10]. Mit Hilfe von Koppelungsanalysen gelang es Mikki et al. BRCA1 im Jahr 1994 zu identifizieren [11].

BRCA2 liegt am langen Arm von Chromosom 13 an Position 21.31, bestehend aus 27 Exons, die ein Protein aus 3418 Aminosäuren kodieren, welches damit eines der größten Polypeptide im menschlichen Proteom darstellt (Abbildung 2) [9],[10]. Es wurde erstmals von Wooster et al. kloniert und war neben BRCA1 die bisher einzige bekannte Keimbahnmutation, die mit einem hohen Lebenszeitrisiko für Mamma- und Ovarialkarzinomkrankungen einhergeht [12],[13].

Jeder Mensch, d.h. Frauen und Männer, trägt diese Gene von Geburt an im Erbgut und beide werden ubiquitär im menschlichen Körper exprimiert, mit dem höchsten Gehalt in den Ovarien, den Hoden und dem Thymus [15].

In dem seit mehr als 10 Jahren bekannten Rad51C-Gen, ein Subtyp der Rad51-Genfamilie, wurden kürzlich von deutschen Wissenschaftlern sechs hochpenetrante Mutationen identifiziert, welche ebenfalls mit dem Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinomen assoziiert sind [14]. Diese Mutationen traten ausschließlich in Familien auf, in denen Mamma- und Ovarialkarzinome gemeinsam vorkamen, mit einem deutlich früheren Erkrankungsalter als jenes bei sporadisch auftretenden Karzinomen [14]. Weitere Karzinom-assoziierte Suszeptibilitätsgene werden im Bereich dieser DNA-Reparaturwege vermutet [14].

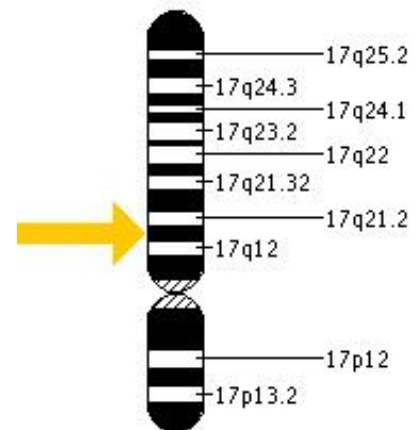
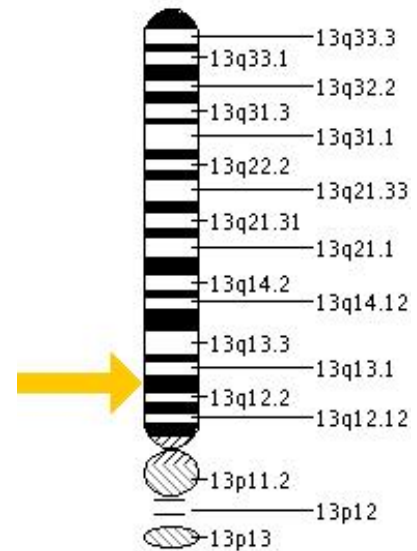


Abbildung 2: Graphische Darstellung von BRCA1 (oben) und BRCA2 (unten) am Chromosom 13 und 17 [8],[9].

1.1.1 Funktionen von BRCA1 und BRCA2

BRCA1 und BRCA2 zählen zur Klasse der sogenannten Tumorsuppressorgene. Wie auch andere Gene dieser Gruppe ist es ihre Aufgabe, die Zelle vor unkontrolliertem Wachstum zu schützen und einer malignen Entartung vorzubeugen [8],[9]. Beide Gene interagieren mit einer Reihe von anderen Genen, unter anderem mit Rad51, einem DNA-Reparaturgen, welches eine Schlüsselfunktion in der Wiederherstellung von DNA-Doppelstrangbrüchen besitzt (Abbildung 3) [10].

Neben Prozessen wie der DNA-Reparatur und Rekombination, wird ihnen eine Beteiligung an der Kontrolle der Transkription und die Regulierung des Zellzyklus zugesprochen [16],[17]. In BRCA1/2-defizienten Zellen wird geschädigte DNA über einen fehlerhaften Mechanismus repariert [18]. Es wird angenommen, dass die dabei entstehende chromosomale Instabilität das ausschlaggebende Ereignis für die Karzinogenese ist [18].

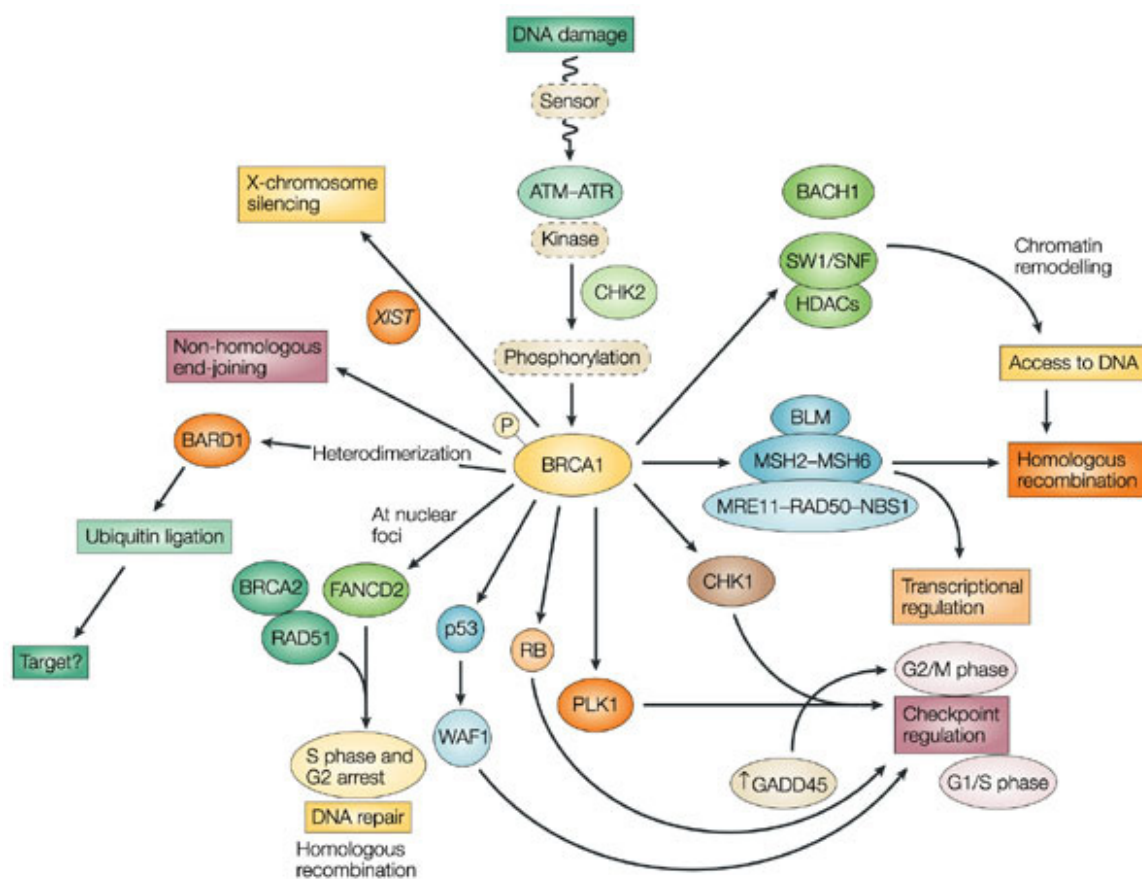


Abbildung 3: Das BRCA1-Netzwerk [18].

1.1.2 Vom Tumorsuppressorgen zur Tumorentstehung

Einen wesentlichen Beitrag zur Erklärung der Tumorgenese in Abhängigkeit der hereditären Disposition leistete Alfred G. Knudson. Die von ihm 1971 veröffentlichte Hypothese besagt, dass zwei unabhängige Mutationen auf beiden Allelen eines Tumorsuppressorgens notwendig sind, um eine Tumorentstehung zu initiieren [19]. Diese Erkenntnis beruhte auf der Beobachtung von Kindern, die an einem Retinoblastom erkrankt waren [19]. Bei etwa 40% der erkrankten Kinder lag eine genetische Disposition für die Tumorentwicklung vor, wobei in diesen Fällen häufiger ein bilateraler Befall und ein jüngeres Manifestationsalter vorhanden waren [19]. In 60% der Fälle war keine hereditäre Disposition bekannt, wohingegen nur unilaterale Retinoblastome auftraten [19]. Aufgrund dieses Zusammenhangs nahm Knudson an, dass im Falle des hereditären Retinoblastoms ein mutiertes Allel bereits über die Keimbahn vererbt wurde und eine somatische Mutation im zweiten Allel zur Tumorentstehung führte [20]. Die sporadische Form stellt dagegen das Ergebnis von zwei somatischen Mutationen dar (Abbildung 4) [20].

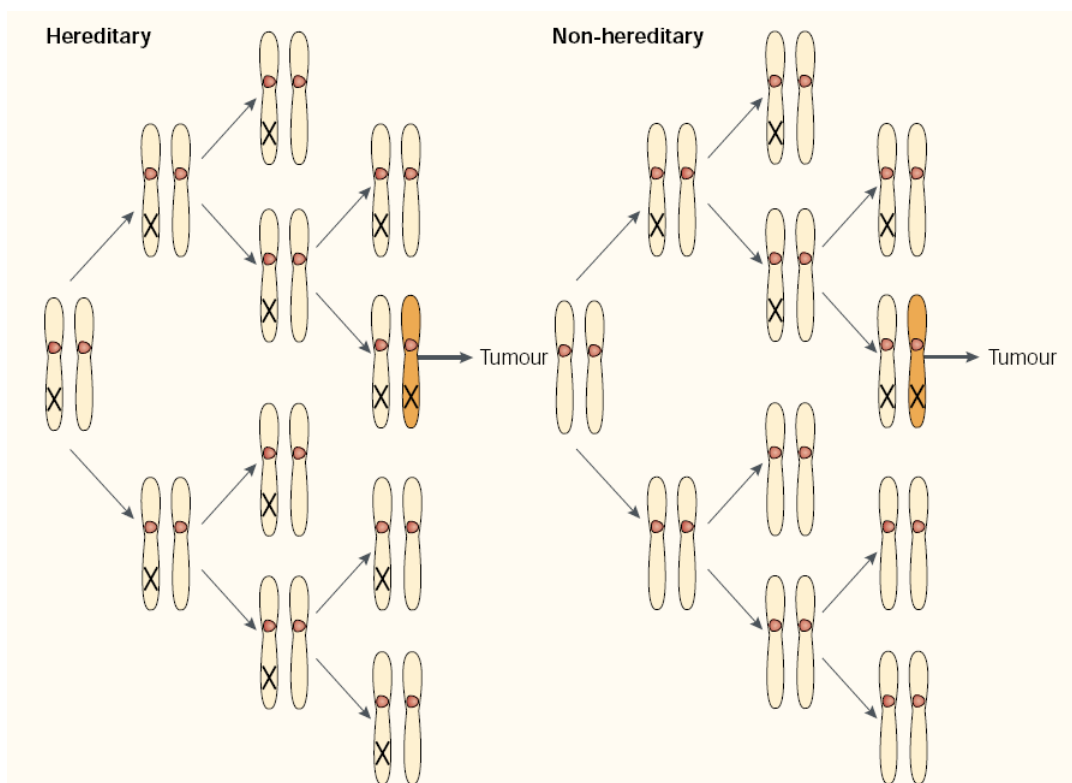


Abbildung 4: „Two-hit“ Tumorentwicklung in einem hereditären und sporadischem Retinoblastom. Ein „one-hit“ Klon ist der Präkursor des Tumors im sporadischem Retinoblastom, während alle Retinoblasten „one-hit“ Klone im hereditären Retinoblastom sind [20].

Dieses „Two-Hit“ Modell der Tumorgenese lässt nach demselben Prinzip eine mögliche Erklärung für das Auftreten BRCA1/2-assoziiierter Karzinome schaffen [21]. Personen mit einer Prädisposition für ein BRCA1/2-assoziiertes Mamma- und Ovarialkarzinom tragen eine BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnmutation in jeder Körperzelle („first hit“) [21]. Es wird angenommen, dass ein zweites Ereignis („second hit“) im Wildtyp-BRCA-Allel in einer Zelle des Brust- oder Eierstockgewebes erforderlich ist, damit es zur vollständigen Inaktivierung und zum Funktionsausfall des entsprechenden Gens kommt und somit der Grundstein der Tumorinitiation gelegt ist [5],[21]. Dieses Ereignis tritt in der Regel erst im Erwachsenenalter auf und kann im Tumor durch den Verlust der Heterozygotie nachgewiesen werden [5],[22]. Aufgrund der unvollständigen Penetranz kommt es nicht bei allen MutationsträgerInnen zu einem „second hit“ [7],[22].

1.1.3 Die BRCA - Mutation

Einer BRCA1- und BRCA2-Mutation liegt ein monogener autosomal dominanter Erbgang zugrunde [5]. Die Mutation wird in der Regel heterozygot, das heißt auf einer Genkopie, an sowohl weibliche als auch männliche Nachkommen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% vererbt [5]. Homozygote Mutationen können vorkommen, werden in der Literatur jedoch als extrem selten beschrieben [15]. Es wird angenommen, dass homozygote BRCA1/2-Mutationen mit einer verminderten Lebensfähigkeit einhergehen [15].

Bisher wurden weltweit mehr als 2000 Varianten in BRCA1 und mehr als 1000 Varianten pathogener Mutationen in BRCA2 beschrieben [7],[22]. In beiden Genen finden sich am häufigsten Missense-, Nonsense-Mutationen und Leserasterverschiebungen [23],[24]. Die meisten BRCA-Veränderungen können im Rahmen einer Sequenzierung des gesamten Gens eindeutig kategorisiert werden [5]. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Veränderungen im Sinne von Aminosäureaustauschen und putativen Spleißveränderungen, deren Bedeutung für die Krankheitsentstehung (noch) nicht eingeschätzt werden kann [7],[22]. Diese werden als „Unclassified Variants“ (UV) bezeichnet [25]. Eine nähere Konkretisierung des Erkrankungsrisikos ist hiermit nicht möglich [22].

1.1.4 Frequenz und geographische Verteilung in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen

Grundsätzlich treten BRCA1- und BRCA2-Mutationen in der Gesamtbevölkerung eher selten auf, allerdings zeigen einige Mutationen in diesen beiden Genen eine Häufung [25]. Diese Prävalenz variiert stark zwischen unterschiedlichen ethnischen Gruppierungen und geographischen Arealen [25]. Hinweise darauf geben sogenannte Gründermutationen (founder mutations), die vermutlich schon vor Jahrhunderten neu aufgetreten sind und innerhalb einer regional oder kulturell homogenen Population weitervererbt werden [25]. In diesen Bevölkerungsgruppen erscheint es daher im Rahmen der molekulargenetischen Untersuchung sinnvoll, unter anderem auch aus Kostengründen, primär nach diesen häufigen Mutationen zu suchen [26].

Ein häufiges Vorkommen von Gründermutationen findet sich in der Bevölkerungsgruppe der Ashkenazi-Juden [25]. Hier verursachen die beiden Mutationen 185delAG und 5382insC im BRCA1-Gen und die Mutation 6174delT im BRCA2-Gen mehr als 90% aller hereditären Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen [15],[26],[27]. Da eine dieser drei Gründermutationen in zwei Prozent aller Ashkenazi-Juden auftritt, wurde diese kleine Bevölkerungsgruppe sehr ausgiebig untersucht und trug einen großen Anteil zum derzeitigen Wissen über Penetranz und Pathologie dieser hereditären Karzinome bei [18]. Die Mutation 5382insC ist außerdem in Polen, Russland und anderen osteuropäischen Staaten weit verbreitet, wobei sie auch in europäischen Populationen häufig auftritt [15]. Eine weitere häufig vorkommende Gründermutation, 999del5 in BRCA2, findet sich in der Mehrheit aller familiären Mammakarzinome in der Population von Island [15]. Es wird angenommen, dass einer von 200 Isländern diese Mutation in sich trägt [15].

1.1.5 Erkrankungsrisiken von BRCA1/2 - Mutationsträgerinnen

Frauen mit einer nachgewiesenen BRCA1- oder BRCA2-Mutation haben ein erhöhtes Lebenszeitrisiko, an einem Mamma- und einem Ovarialkarzinom zu erkranken [25]. Die Penetranzschätzungen variieren in der Literatur abhängig von dem Gen und der untersuchten Bevölkerung, wobei auch das Studiendesign eine Rolle zu spielen scheint [5],[28],[29]. Basiert das Studienkollektiv auf selektierten Hochrisikofamilien, ergibt sich ein insgesamt höheres Lebenszeitrisiko als in einem Kollektiv, welches hinsichtlich der Familienanamnese unselektiert ist [29]. Das Lebenszeitrisiko bei einer BRCA1-Mutation

an einem Mammakarzinom zu erkranken liegt bei bis zu 80%, das Risiko für ein Ovarialkarzinom bei etwa 45% (Abbildung 5) [5]. Im Fall einer BRCA2-Mutation beträgt das kumulative Lebenszeitrisko für ein Mammakarzinom ca. 70-80% bzw. für ein Ovarialkarzinom 25% [5]. Im Vergleich befindet sich das Lebenszeitrisko der Normalbevölkerung, an einem Mammakarzinom bzw. an einem Ovarialkarzinom zu erkranken bei 8-10% bzw. bei ca. 1,5% [2].

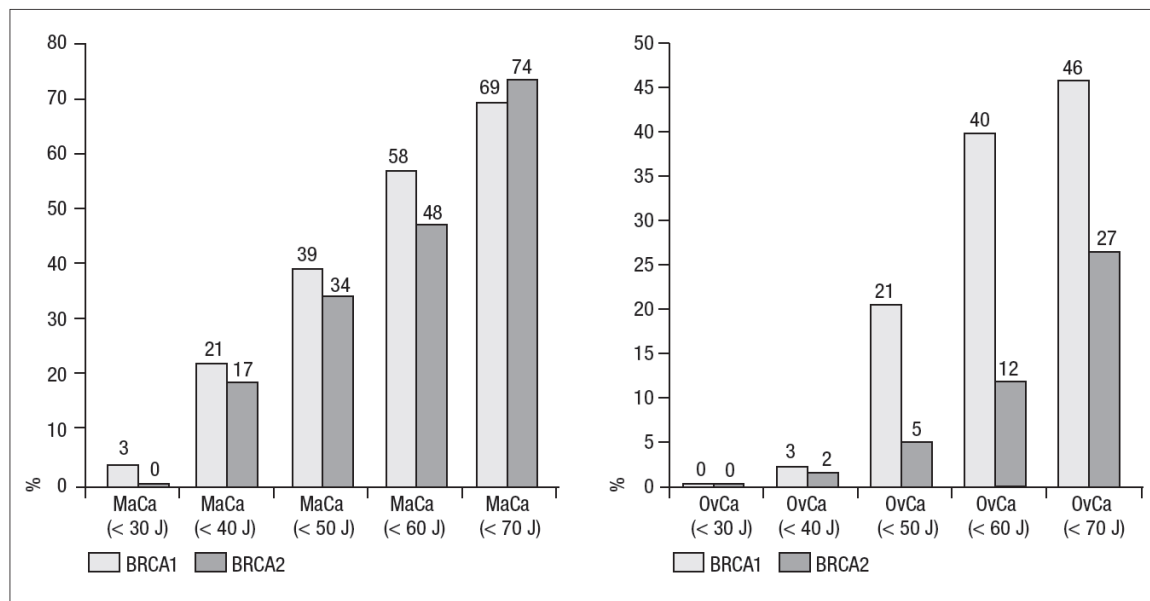


Abbildung 5: Altersbezogene Erkrankungswahrscheinlichkeit für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen [5].

Die höchste Inzidenz des BRCA1-assoziierten Mammakarzinoms befindet sich im Bereich der vierten Lebensdekade, wobei das Erkrankungsrisiko bereits ab dem 25. Lebensjahr kontinuierlich ansteigt [30]. Für BRCA2-Mutationsträgerinnen scheint das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs eher kontinuierlich mit dem Lebensalter zu steigen [4]. Im Vergleich liegt das mittlere Erkrankungsalter des sporadisch auftretenden Mammakarzinoms bei 63 Jahren [2].

Das Risiko einer BRCA1-Mutationsträgerin, an einem Ovarialkarzinom vor dem 40. Lebensjahr zu erkranken, wird als gering gesehen, wobei das weitere jährliche Erkrankungsrisiko mit 1-2% zunimmt [15]. Im Fall einer BRCA2-Mutation wird das Risiko für ein Ovarialkarzinom vor dem 50. Lebensjahr ebenfalls niedrig eingestuft, nach der fünften Lebensdekade steigt das Erkrankungsrisiko allerdings steil an [15].

Das Zehnjahresrisiko einer BRCA-Mutationsträgerin, ein kontralaterales Mammakarzinom zu entwickeln, liegt bei etwa 20 - 40% [31]. Das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken, scheint in den ersten fünf Jahren nach Erstdiagnosestellung dem Rezidivrisiko eines sporadischen Mammakarzinoms ähnlich zu sein [31]. Die meisten sogenannten BRCA-assoziierten Rezidive im Brustdrüsenkörper sind jedoch am ehesten als zweiter Primärtumor zu sehen [31].

Das individuelle Risiko einer Mutationsträgerin, an einem Karzinom zu erkranken, kann unter anderem durch weitere genetische oder umweltbedingte Kofaktoren modifiziert werden, welche sich innerhalb einer Familie häufen [29].

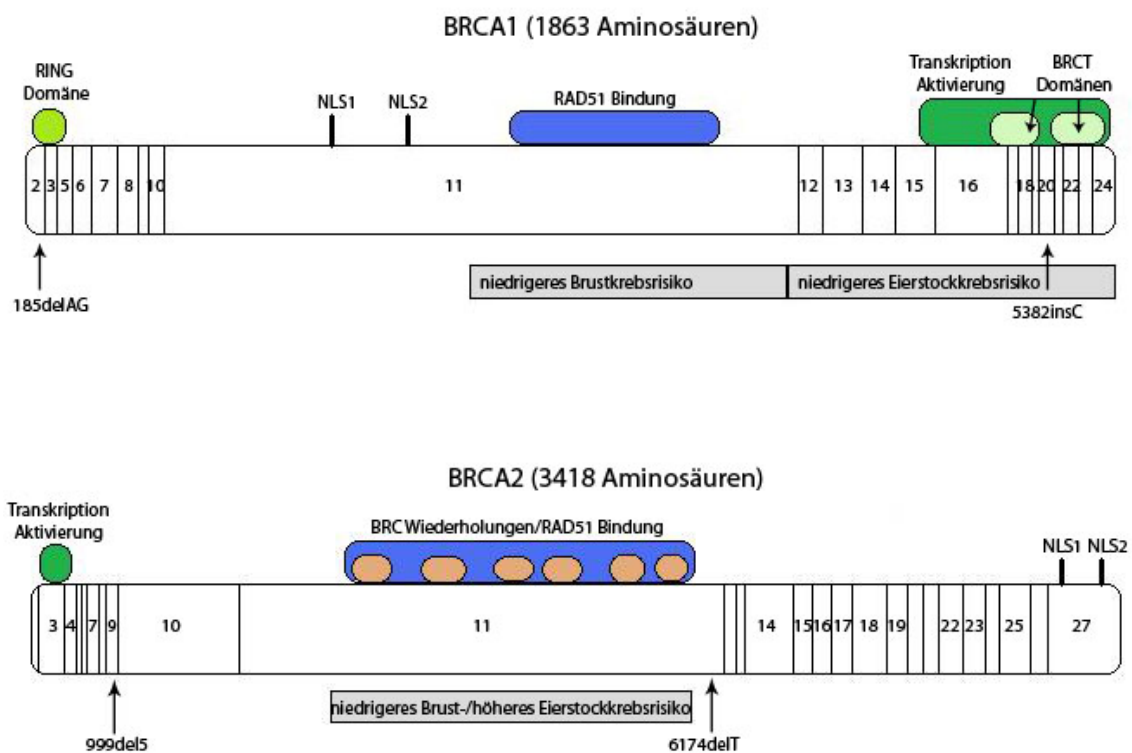


Abbildung 6: BRCA1 und BRCA2 mit einigen ihrer funktionalen Domänen und Gründermutationen [15].

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass der Ort der Mutation das Erkrankungsrisiko beeinflussen kann [25]. Eine Mutation in einer zentralen Region des BRCA2-Gens, der sogenannten „Ovarian Cancer Cluster Region“, ist mit einem niedrigeren Mammakarzinomrisiko und einem höheren Ovarialkarzinomrisiko assoziiert, als bei anders

lokalisierten BRCA2-Mutationen (Abbildung 6) [15]. Diese Assoziation könnte dadurch erklärt werden, dass in dieser speziellen Region unter anderem auch Rad51 an BRCA2 bindet [15]. Eine ähnliche zentral gelegene Region in BRCA1 scheint mit einem geringeren Risiko für Brustkrebs vergesellschaftet zu sein, wobei Mutationen im Bereich des 3' Endes des Gens mit einem geringeren Risiko für Eierstockkrebs assoziiert sind [15].

1.1.6 Histopathologische Besonderheiten BRCA1/2 - assoziierter Mamma- und Ovarialkarzinome

BRCA1-assoziierte Mammakarzinome weisen einen anderen biologischen Phänotyp auf, als BRCA2-bedingte oder sporadische Mammakarzinome (Tabelle 1) [30]. BRCA1-positive Mammakarzinome zeigen neben einer schlechten Tumorzellendifferenzierung (meist G3) einen höheren Prozentsatz an soliden Tumorkomponenten und eine hohe mitotische Aktivität [5],[15]. Die Mehrheit dieser Karzinome weist einen invasiv-duktalem Wachstumstyp auf, wobei ein signifikant gehäufte Anteil an Karzinomen des medullären Subtyps auftritt [15]. Umgekehrt sind Mammakarzinome von BRCA1-Mutationsträgerinnen weniger häufig lobulär differenziert und selten mit duktalem (DIN) oder lobulären in situ Karzinomen (LIN) assoziiert [15]. Typischerweise sind BRCA1-bedingte Mammakarzinome Hormonrezeptor-negativ und ohne Her2/Neu-Überexpression [5]. BRCA2-assoziierte Mammakarzinome sind histopathologisch mit dem sporadischen Brustkrebs gleichzusetzen [30].

Die Prognose von Patientinnen mit BRCA2-assoziierten Mammakarzinomen ist vergleichbar mit jener von sporadisch auftretenden Karzinomen [5]. Für Patientinnen mit BRCA1-positiven Mammakarzinomen konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu sporadischen Mammakarzinomen nachgewiesen werden [32].

Bezüglich der Histopathologie des BRCA-assoziierten Ovarialkarzinoms sind bisher wenige Daten verfügbar [33]. Dennoch zeigte sich, dass BRCA1-assoziierte Ovarialkarzinome ein höheres Grading und einen höheren Prozentsatz an soliden Tumorkomponenten aufweisen als sporadische Karzinome [33]. Außerdem tritt ein höherer Anteil an serösen Adenokarzinomen auf [33], wohingegen muzinöse Karzinome und Borderlinetumoren seltener bei BRCA-Mutationsträgerinnen nachgewiesen werden [18].

Interessanterweise haben BRCA1-assoziierte Ovarialkarzinome eine signifikant bessere Prognose, als sporadisch auftretende Eierstockkreberkrankungen [5].

Tabelle 1: Histopathologische Besonderheiten BRCA1/2-assoziiierter Mammakarzinome [7],[18].

	BRCA1 pos.	BRCA2 pos.
Histologie	75% invasiv duktal 10% medullärer Subtyp selten DIN	75% invasiv duktal <5% medullärer Subtyp 10% invasiv lobulär häufig DIN
Grading	75% G3 (schlecht differenziert)	45% G2 (mäßig differenziert) 45% G3 (schlecht differenziert)
Hormonrezeptorstatus	häufiger ER negativ häufiger PR negativ	häufiger ER positiv häufiger PR positiv
Phänotyp	basal epithelial	luminal
Her2/Neu	95% negativ	95% negativ
Cyclin D1 Expression	90% negativ	60% negativ
p53 Expression	50% positiv	40% positiv

1.1.7 BRCA1/2 - assoziierte Karzinome

Neben dem erhöhten Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko haben BRCA1/2-MutationsträgerInnen ein erhöhtes Risiko, an anderen Tumorentitäten zu erkranken [34]. Unter anderem besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für das Kolon- und das Pankreaskarzinom in BRCA1-Familien, ein erhöhtes Risiko könnte zudem auch für Zervix-, Endometrium-, Tuben- und Magenkarzinome bestehen [15]. Mammakarzinome des Mannes kommen auch in BRCA1-Familien vor, das damit verbundene hereditäre Risiko ist jedoch unklar [15].

In BRCA2-Familien treten gehäuft Pankreaskarzinome, Mammakarzinome des Mannes, maligne Melanome, Prostata-, Magen- und Gallengangskarzinome auf [15],[22],[35]. Ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für oben genannte Erkrankungen rechtfertigt jedoch nicht die Indikation für Screeninguntersuchungen außerhalb der allgemeinen Vorsorgemaßnahmen [30]. Die einzige Ausnahme stellt die familiäre Häufung des Pankreaskarzinoms dar, mit der Indikation zur endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) als Screeningmethode [30]. Für alle anderen Malignome müssen Empfehlungen aus klinischen Studien abgewartet werden [30].

1.1.8 Männlicher Brust- und Prostatakrebs

Das Mammakarzinom des Mannes ist grundsätzlich selten, jedoch ist etwa für 15-20% aller männlichen Mammakarzinome eine BRCA2-Mutation verantwortlich [22],[36]. 2007 erkrankten in Österreich 42 Männer an einem Mammakarzinom, d.h. unter 1000 Männern, die in einem Jahr an Krebs erkrankten, lautete bei zweien die Diagnose Brustkrebs [37].

Nur in vereinzelten Fällen wurden bisher BRCA1-Mutationen beschrieben [5]. Positiv getestete BRCA2-Mutationsträger müssen mit einem etwa 10% Lebenszeitrisiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, rechnen [5]. Die Kenntnis des Mutationsstatus eines Mannes in BRCA2-Familien ist damit für eine individuelle Risikoeinschätzung hinsichtlich des Brustkrebses nützlich, um gegeben falls mit einer Früherkennung beginnen zu können [36]. Eine intensivierete Früherkennung mittels Tastuntersuchung, Sonographie und Mammographie der Brust wird empfohlen, obwohl standardisierte Empfehlungen bisher fehlen [5]. Aufgrund der oft spät gestellten Diagnose haben Männer, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind, häufig eine stadienbedingte schlechtere Prognose [5]. Aus diesen genannten Gründen sollten auch besonders männliche Mutationsträger über die prophylaktische bilaterale Mastektomie aufgeklärt werden.

Das Prostatakarzinomrisiko wird ebenfalls höher für BRCA2- als für BRCA1-Mutationsträger angegeben, mit einem kumulativen Risiko von etwa 7% bis zum 70.Lebensjahr, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [34]. Zudem scheint das Erkrankungsrisiko von BRCA2-Mutationsträgern von dem Alter und von der Mutationslokalisierung abhängig zu sein [34]. Männer unter 65 Jahren haben ein höheres relatives Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, als entsprechend ältere Männer [34]. Zusätzlich sind Mutationen, die sich außerhalb der „Ovarian Cancer Cluster Region“ befinden, mit einem höheren Prostatakarzinomrisiko assoziiert (34%) als Mutationen, welche sich innerhalb dieser Region befinden (19%) [18],[34].

1.2 Hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom assoziierte Syndrome

Neben BRCA1 und BRCA2 sind weitere Gene bekannt, die allerdings nur für einen geringen Teil der hereditären Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen verantwortlich sind und häufig im Rahmen von Tumorsyndromen vorkommen können (Tabelle 2) [3],[5].

Tabelle 2: Mamma- und Ovarialkarzinom assoziierte Syndrome [28],[38].

Syndrom	Gen	Genlokalisierung
Li-Fraumeni-Syndrom	TP53	17p13.1
Cowden-Syndrom	PTEN	10q.23.3
Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11	19p13.3
HNPCC	MLH1	3p21.3
	MSH2	2p22-p21
	MSH3	5q11-q12
	MSH6	2p16
	PMS1	2q31.1
	PMS2	7p22.2

1.2.1 Tp53 und das Li-Fraumeni-Syndrom

Keimbahnmutationen in Tp53 stellen die molekulare Basis des Li-Fraumeni-Syndroms dar, welches mit einer familiären Prädisposition für Karzinome im jugendlichen Alter einhergeht, mit einem 50% Risiko vor dem 40. Lebensjahr zu erkranken [39]. Im Vergleich liegt das Risiko in der Durchschnittsbevölkerung bei 1% [39]. Bei Tp53-Mutationsträgerinnen tritt am häufigsten das Mammakarzinom, gefolgt von Weichteilsarkomen, Adrenokortikalen Karzinomen, Gehirntumoren, Osteosarkomen und Leukämien, auf [39]. Tp53-assoziierte Mammakarzinome betreffen ausschließlich Frauen, mit einer Häufung in der zweiten bis vierten Lebensdekade und sind für etwa 1% aller familiären Mammakarzinome verantwortlich [28],[39].

1.2.2 PTEN und das Cowden-Syndrom

Das Cowden-Syndrom wird durch das Auftreten multipler Hamartome und einer Häufung von bösartigen Tumoren charakterisiert [40]. Hamartome treten vor allem im Bereich der Haut, der Brust, der Schilddrüse, des Gastrointestinaltrakts, des Endometriums und des

Gehirns auf [40]. Mutationsträgerinnen haben ein 30-50% Risiko, ein Mammakarzinom bis zum 70. Lebensjahr zu entwickeln und ein erhöhtes Risiko, an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken [40],[41]. In 80% aller Familien mit Cowden-Syndrom liegt eine Mutation im PTEN-Gen vor [41]. Ob es eine Verbindung zu dem sporadisch auftretenden Mammakarzinom gibt, ist bis jetzt noch unklar [42].

1.2.3 STK11 und das Peutz-Jeghers-Syndrom

Ein ebenfalls erhöhtes Mammakarzinomrisiko haben an einem Peutz-Jeghers-Syndrom-Erkrankte, die Träger einer Mutation im STK11-Gen (früher LKB1) sind [40]. Zusätzlich treten eine hamartomatöse Polyposis, pigmentierte Maculae im Bereich der Wangenschleimhaut, der Lippen und der Finger und ein erhöhtes Risiko für gynäkologische Karzinome und Tumoren des Gastrointestinaltrakts auf [43].

1.2.4 Hereditäres Nonpolyposis-Kolorektalkarzinom-Syndrom (HNPCC)

Beim HNPCC-Syndrom oder Lynch-Syndrom kommt es zum gehäuftem Auftreten des hereditären Kolonkarzinoms [28]. Zumeist liegt eine Mutation in den Genen MSH2 oder MLH1 vor. Der Ausfall dieses DNA-Reparatursystems begünstigt die Akkumulation von Replikationsfehlern, die sich im Tumor als Mikrosatelliteninstabilität nachweisen lassen. Das kumulative Lebenszeitrisiko eines/r MutationsträgerIn, an einem Kolonkarzinom zu erkranken, liegt bei 50 - 80% [44]. Mutationsträgerinnen haben additiv ein Lebenszeitrisiko von 40 - 60%, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln bzw. ein 10 - 15% Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [44]. Magenkarzinome, Hauttumoren, Tumoren des Gehirns und der oberen ableitenden Harnwege und Weichteilsarkome sind ebenfalls mit HNPCC assoziiert [44]. Obwohl Brustkrebs nicht zu diesem assoziierten Tumorspektrum zählt, wurden Mammakarzinome bei Trägerinnen von Mutationen in Mismatch-Repair-Genen beschrieben [40],[44]. Die Verbindung zwischen der Entwicklung von Brustkrebs und dem HNPCC-Syndrom ist unklar, jedoch ist es möglich, dass Defekte in Mismatch-Repair-Genen die Bildung von Mutationen in Brustkrebs-assoziierten Genen fördern [44].

1.3 Moderat und niedrig penetrante Brustkrebs-suszeptibilitäts-gene

Mutationen in Genen, wie ATM, CHEK2, BRIP1 und PALB2 sind im Gegensatz zu BRCA1/2-Mutationen und Veränderungen in Tp53 mit einem geringen Brustkrebsrisiko vergesellschaftet [45]. Mutationen in diesen moderat und niedrig penetranten Genen kommen mit einer Heterozygotenfrequenz weniger als 1% in der Bevölkerung vor und gehen mit einer Risikoerhöhung, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bis etwa 10% einher [5]. Damit ist durch eine alleinige Veränderung in diesen Genen das Brustkrebsrisiko als gering einzustufen und vermutlich eine Kombination mit anderen Genen niedriger Penetranz erforderlich, um eine Erkrankung zu initiieren [5].

1.3.1 ATM und Ataxia teleangiectasia (AT)

Homozygote Mutationen im ATM-Gen führen zu Ataxia teleangiectasia, einer seltenen autosomal rezessiven neurodegenerativen Erkrankung [46]. Charakteristika sind eine cerebelläre Ataxie, Teleangiektasien der Konjunktiva und der Haut, eine Schwäche des Immunsystems, eine Überempfindlichkeit gegen ionisierende Strahlung und ein erhöhtes Karzinomrisiko, vor allem für Lymphome und Leukämien [15],[46]. Studien, basierend auf Angehörigen von AT-Erkrankten, deuten darauf hin, dass klinisch nicht erkrankte weibliche heterozygote Mutationsträger ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko für Brustkrebs haben [46]. Die Trägerfrequenz von ATM-Mutationen wird mit bis zu 1% angegeben [15].

1.3.2 CHEK2

CHEK2 kodiert eine Kinase, welche als Antwort auf DNA-Doppelstrangbrüche durch Phosphorylierung von ATM aktiviert wird [40]. Durch die Aktivierung von CHEK2 werden auch andere Schlüsselproteine, wie BRCA1 und Tp53, phosphoryliert [15]. Segregationsanalysen bewerten die Mutation 1100delC in CHEK2 mit einem ungefähr zwei- bis dreifach erhöhten Mammakarzinomrisiko in Nicht-BRCA1/2-Mutationsträgerinnen [1],[15]. Diese Mutation tritt relativ häufig, allerdings mit niedriger Penetranz, auf. Frauen mit dieser Mutation zeigen ein moderates Risiko an Brustkrebs zu erkranken [15]. Diese scheint auch die einzige CHEK2-Mutation zu sein, die mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert ist [47]. Die Prävalenz anderer CHEK2-Mutationsvarianten wird so niedrig geschätzt, dass diese nicht zu einem erhöhten

Mammakarzinomrisiko in der Durchschnittsbevölkerung beitragen [47]. Insgesamt werden Keimbahnmutationen in CHEK2 in bis zu 5% aller Brustkrebsfamilien identifiziert, obwohl die Ausprägung der Mutationsfrequenz geographischen Gegebenheiten unterliegt [1],[47].

Ein Genomscreening, um weitere Gene im Rahmen einer genetischen Untersuchung von Hochrisikopersonen ausfindig zu machen, ist aus finanzieller Hinsicht derzeit nur Gegenstand der Forschung [42]. Bei fehlendem BRCA1/2-Mutationsnachweis können jedoch bei speziellen Fragestellungen mit vorhandener Indikation weitere Suszeptibilitätsgene sequenziert werden.

1.3.3 Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

Trotz der Bemühungen der letzten Jahre, weitere brustkrebsverursachende Gene in Nicht-BRCA1/2-Familien ausfindig zu machen, bleiben die meisten Fälle familiärer bzw. hereditärer Mammakarzinome ungeklärt [45]. Mit Hilfe von Koppelungsanalysen in Nicht-BRCA1/2-Familien wurden weitere Suszeptibilitätsgene in mehreren Regionen des Genoms vermutet [45]. Die geringe Zahl an untersuchten Familien, Unterschiede im Populationshintergrund und vor allem die sowohl klinische als auch genetische Heterogenität dieser Familien dürften die Detektionsfähigkeit eines signifikanten Koppelungssignals begrenzen [45]. Die große Anzahl an vermuteten Kandidaten für diese Regionen sprechen für die genetische Heterogenität in Nicht-BRCA1/2- Familien [45].

Obwohl die Mehrheit aller familiären bzw. hereditären Mammakarzinome durch einzelne Mutationen verursacht wird, nimmt man an, dass genetische Polymorphismen in Genen, die in DNA-Reparaturwege involviert sind, an der Entstehung des familiären Mammakarzinoms beteiligt sein könnten [48].

1.4 Risikokalkulation und genetische Beratung

Liegen entsprechende Konstellationen vor, die innerhalb einer Familie auf ein erhöhtes Risiko für Brust- und/oder Eierstockkreberkrankungen hinweisen, sollte eine Vorstellung an einer Genetikberatungsstelle erfolgen (Tabelle 3). In einem ersten Beratungsgespräch, bei gleichzeitiger Anwesenheit eines/r GynäkologIn und eines/r HumangenetikerIn, wird eine sorgfältige Stammbaumanalyse durchgeführt. Hierbei werden alle TumorpatientInnen der Familie über mindestens drei Generationen mit Ersterkrankungsalter identifiziert [25]. Sowohl die mütterliche als auch die väterliche Linie wird eingeschlossen [25]. Mit Hilfe von speziell entwickelten Computerprogrammen kann zusätzlich eine Risikokalkulation, das Heterozygotenrisiko und das Lebenszeitrisiko betreffend, für eine einzelne Person der Familie durchgeführt werden [30]. Es ist jedoch anzumerken, dass sich diese rechnerische Einschätzung nach Vorliegen des molekulargenetischen Testergebnisses verändern kann [30].

Tabelle 3: Einschlusskriterien für eine genetische Testung von BRCA1 und BRCA2 [49].

• mindestens drei Frauen an Brustkrebs erkrankt, unabhängig vom Alter
• mindestens zwei Frauen an Brustkrebs erkrankt, von denen eine vor dem 50.Lebensjahr (Lj) erkrankt ist
• mindestens eine Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt
• mindestens zwei Frauen an Eierstockkrebs erkrankt
• mindestens eine Frau an beidseitigem Brustkrebs erkrankt, mit Ersterkrankungsalter vor dem 40.Lj
• mindestens eine Frau an Brustkrebs erkrankt, vor dem 35.Lj
• mindestens ein an Brustkrebs erkrankter Mann

Ergibt sich kein Anhalt für ein erhöhtes familiäres Risiko, erhält der/die Ratsuchende einen Beratungsbrief mit einer kurzen Zusammenfassung und dem Hinweis, dass sich die Risikoeinschätzung jederzeit ändern kann, wenn neue Karzinomerkrankungen in der Familie auftreten. Im Fall, dass eine empirische Mutationswahrscheinlichkeit von $\geq 10\%$ zu erwarten ist, kann ab dem 18.Lebensjahr eine molekulargenetische Testung auf eine BRCA1/2-Mutation des/r IndexpatientIn der Familie (jüngste/r bereits Erkrankte/r) nach

dem Prinzip des „informed consent“ angeboten werden (Tabelle 4) [5],[25],[50]. Die Kostenübernahme erfolgt in der Regel durch die Krankenkasse.

Tabelle 4: Empirische Mutationswahrscheinlichkeit [30].

Familienkonstellation	Empirische Mutationswahrscheinlichkeit
≥ drei Mammakarzinome, davon zwei vor dem 51.Lj	32 %
≥ drei Mammakarzinome unabhängig vom Alter	11 %
zwei Mammakarzinome, beide vor dem 51.Lj	19%
zwei Mammakarzinome, davon eines vor dem 51.Lj	10%
≥ ein Mammakarzinom und ≥ ein Ovarialkarzinom unabhängig vom Alter	40 %
≥ zwei Ovarialkarzinome unabhängig vom Alter	34 %
ein Mammakarzinom vor dem 31.Lj	11 %
ein bilaterales Mammakarzinom, das erste vor dem 41.Lj	18%
ein Mammakarzinom beim Mann	13 % (nur BRCA2)

Genetische Grundbegriffe, die für ein grundlegendes Verständnis des Vererbungsmodus notwendig sind, werden an den Kenntnisstand des/der Ratsuchenden angepasst (Abbildung 7). Hierbei wird dem/der Ratsuchenden erläutert, dass ein/e MutationsträgerIn die BRCA-Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an die Nachkommen vererbt [7]. Das veränderte Gen kann keine Generation überspringen [51]. Bei Zustimmung zur molekulargenetischen Untersuchung erfolgt im Anschluss an die Beratung oder zu einem späteren Zeitpunkt eine Blutabnahme. Danach hat der/die Ratsuchende eine Bedenkzeit von zwei Wochen, nach der eine nochmalige telefonische Zusage zur genetischen Untersuchung erfolgen muss.

Aufgrund der aufwendigen Untersuchung dauert es bis zu drei Monate, bis das Untersuchungsergebnis vorliegt. Ist die Untersuchung abgeschlossen, wird der/die Ratsuchende zur persönlichen Befundbesprechung eingeladen. Nur in etwa der Hälfte aller getesteten Familien werden Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen entdeckt. In den übrigen 50% findet sich zwar eine Häufung von Mamma- bzw. Ovarialkarzinomen in einer Familie, jedoch kann keine Mutation in den beiden untersuchten Genen nachgewiesen werden [4]. Die genetische Testung wird als „nicht informativ“ gewertet, wobei ein

erhöhtes Grundrisiko für erblichen Brust- und Eierstockkrebs aufgrund der familiären Belastung bestehen bleibt [4]. Welches Lebenszeitrisko, in diesem Fall ein Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu entwickeln, besteht, wird unterschiedlich angegeben [4]. International wird von einem Erkrankungsrisiko zwischen 15 - 30% ausgegangen [4].

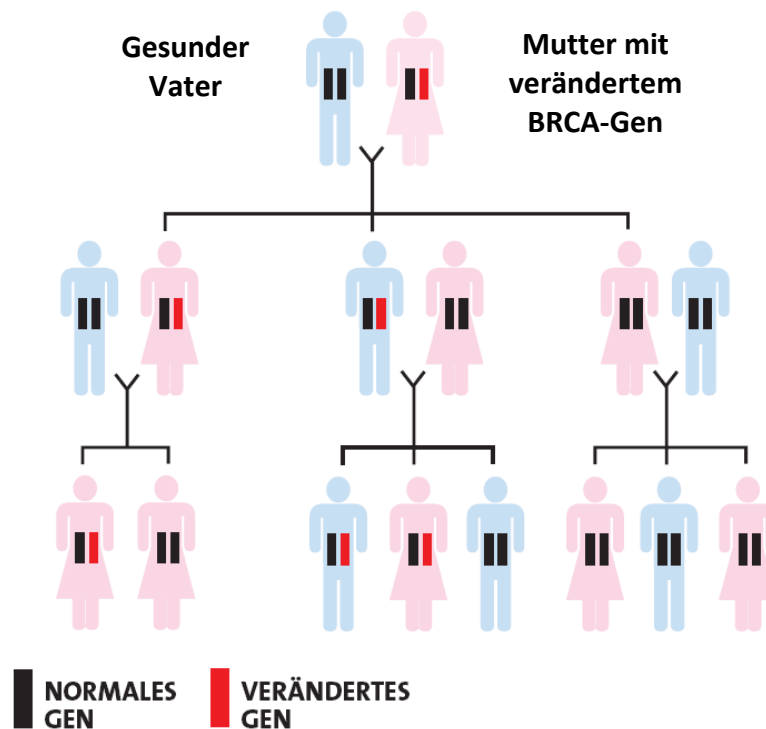


Abbildung 7: Der Vererbungsmodus einer BRCA-Mutation [51].

In einem zweiten persönlichen Beratungsgespräch wird die Aufklärung über das molekulargenetische Testergebnis durchgeführt. Die Ergebnismitteilung ist nicht zwingend und kann zu jedem späteren Zeitpunkt erfolgen. Das Testergebnis kann für ein Familienmitglied folgendes bedeuten [5]:

- Entlastung eines/r gesunden Ratsuchenden durch ein negatives Testergebnis bei einer nachgewiesenen Mutation eines/r IndexpatientIn. In diesem Fall ist eine intensivierete Früherkennung außerhalb der allgemeinen Vorsorge nicht notwendig.
- Belastung eines/r gesunden Ratsuchenden durch ein positives Testergebnis mit einer BRCA-Mutation. Die Einleitung einer intensivierten Früherkennung wird empfohlen, die Möglichkeit zur Durchführung prophylaktischer Operationen besteht.

- Ungewissheit eines/r IndexpatientIn bei negativem Testergebnis, da das familiäre Risiko durch die Stammbaumeinschätzung bestehen bleibt. Regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung werden empfohlen, ein Einschluss in ein standardisiertes Früherkennungsprogramm ist nicht notwendig.
- Belastung einer Indexpatientin durch ein erhöhtes Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko bzw. durch ein erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom. Die Teilnahme an einem standardisierten Früherkennungsprogramm wird empfohlen.
- Belastung eines/r IndexpatientIn durch die 50% Wahrscheinlichkeit eine BRCA1/2-Mutation an die Nachkommen zu vererben.

Ein ausführliches Beratungsgespräch mit Beurteilung des individuellen Risikos und den sich daraus ergebenden Folgen wird mit dem/der Ratsuchenden geführt, sowie auch in schriftlicher Form mitgegeben. Eine psychologische Beratung wird den Ratsuchenden immer angeboten. In Abbildung 8 werden die Eckpunkte der genetischen Beratungsschritte zusammengefasst.

Das Ergebnis der molekulargenetischen Testung unterliegt dem Gentechnikgesetz und wird weder im elektronischen Informationssystem der Klinik dokumentiert, noch an dritte Personen weitergegeben. Da das Bekanntwerden eines positiven Mutationsstatus eine mögliche versicherungsrechtliche Problematik für Ratsuchende zur Folge haben kann, gilt es, patientenbezogene Daten strengstens zu schützen.

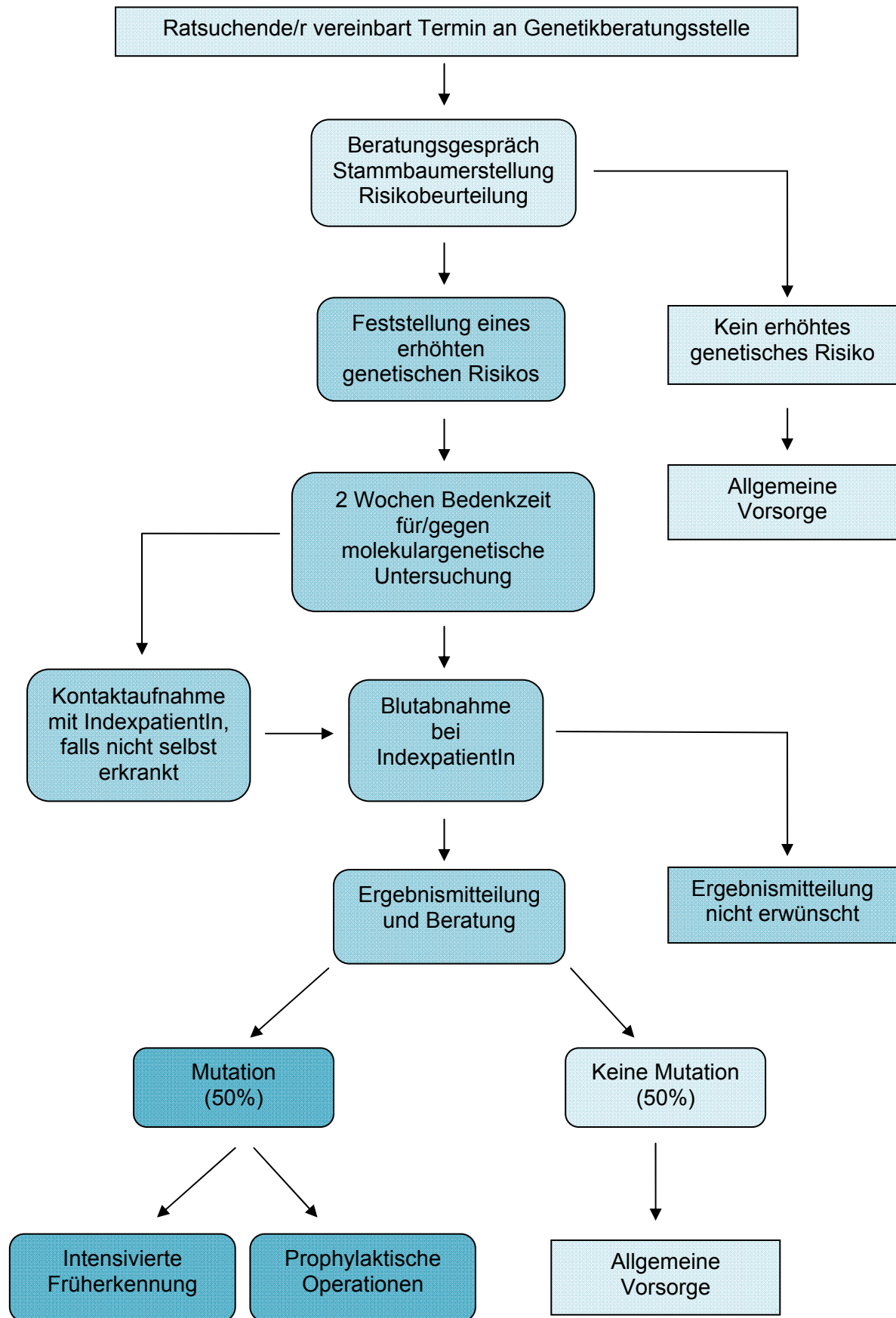


Abbildung 8: Eckpunkte des genetischen Beratungskonzepts [22],[25].

1.4.1 Molekulargenetische Verfahren zur Identifikation von BRCA1/2-Mutationen

Die molekulargenetische Untersuchung der Gene BRCA1 und BRCA2 erfolgt seit 2006 im Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz. 5 - 10 ml EDTA-Blut genügen, um eine Genanalyse durchzuführen [5]. Die direkte Sequenzierung aller Exons einschließlich der umgebenden Intronsequenzen gilt als Goldstandard [25]. Hierbei wird die exakte Abfolge der vier Nukleotide des gesamten zu untersuchenden Abschnittes nach Amplifikation durch PCR bestimmt. Ein Chromatogramm wird durch ein Sequenzierungsgerät erstellt, welches die direkte Abfolge der Nukleotide des sequenzierten Abschnittes wiedergibt. Jeder der vier farbigen Peaks steht hierbei für ein entsprechendes Nukleotid (Abbildung 9). Große genomische Ordnungsveränderungen können allerdings mittels direkter Sequenzierung nicht erfasst werden.

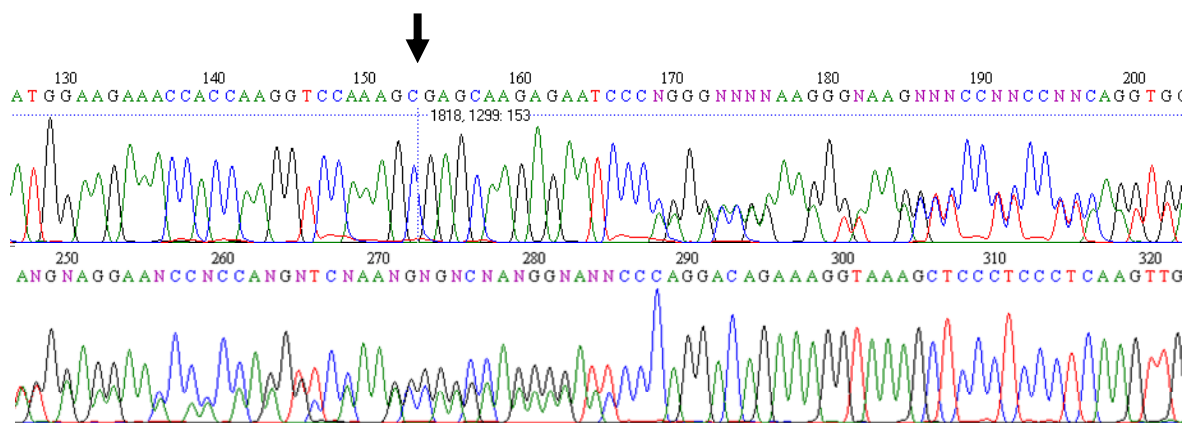


Abbildung 9: Ausschnitt eines Chromatogramms einer direkten DNA-Sequenzierung. Die Markierung weist auf einen Aminosäureaustausch hin (Pfeil).

Aus diesem Grund wird eine MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) von BRCA1 und BRCA2 angeschlossen. Mit Hilfe dieser PCR-Methode können chromosomale Aberrationen, wie Deletionen oder Duplikationen eines Exons, mit bis zu 45 spezifischen Nukleinsäuresequenzen in einem Ansatz dargestellt werden [52]. Vergleicht man die erhaltenen Peakmuster mit Referenzproben, können auf diese Weise Abweichungen in einer Sequenz erkannt werden (Abbildung 10) [52]. Nachgewiesene Mutationen und genetische Varianten werden anschließend entsprechend der BIC-Datenbank benannt.

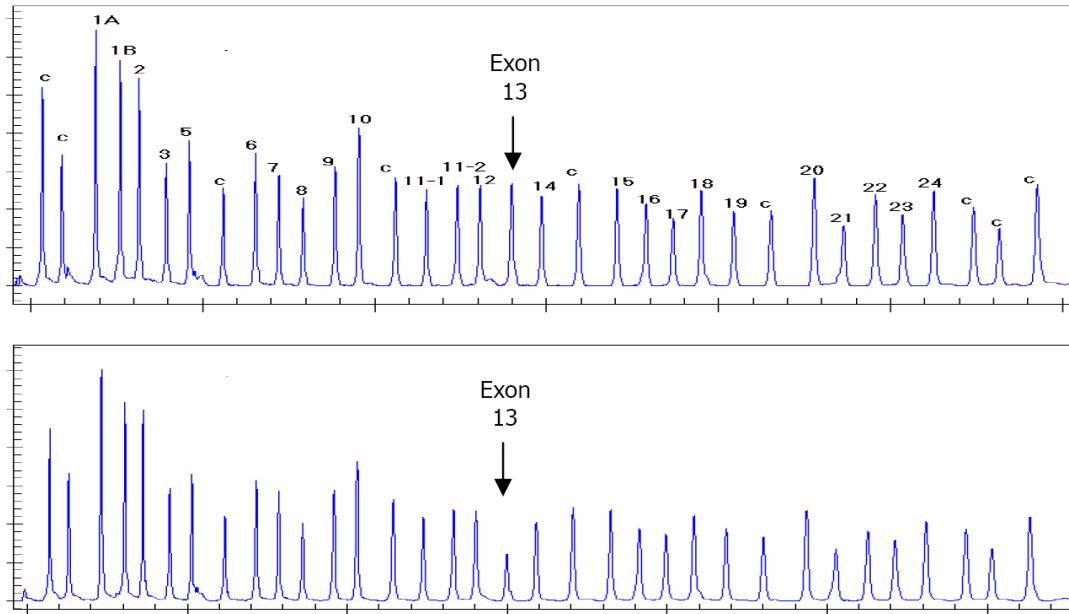


Abbildung 10: MLPA-Analyse einer Referenzprobe (oben) und der DNA eines BRCA1-Mutationsträgers (unten). Der niedrigere Peak bei Exon 13 des Patienten im Vergleich zur Referenzprobe stellt eine Deletion in Exon 13 dar [53].

1.5 Klinische Konsequenzen

Da das Risiko, an einem Karzinom zu erkranken ungleich höher ist, als in der Allgemeinbevölkerung, schließen die Strategien zum Krebsrisikomanagement für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen früher einsetzende, häufigere und invasivere Interventionen ein [54]. Folgende präventive Maßnahmen stehen alleine oder in Kombination im Fall des Mamma- und Ovarialkarzinoms zur Verfügung:

- Intensivierte Früherkennung
- Prophylaktische Operationen
 - Prophylaktische Mastektomie
 - Prophylaktische Ovariectomie
- Chemoprävention

1.5.1 Untersuchungsverfahren zur intensivierten Brustkrebs- und Eierstockkrebsfrüherkennung

Früherkennungsmaßnahmen werden beim Nachweis einer pathogenen Mutation in den Genen BRCA1 und BRCA2 oder beim Vorliegen einer Hochrisikosituation (lebenslanges Risiko von $\geq 30\%$ oder ein Heterozygotenrisiko von $\geq 20\%$, berechnet nach einem validierten Risikokalkulationsmodell) empfohlen (Tabelle 5) [30],[55].

Tabelle 5: Empfohlenes Vorsorgeprogramm bei Hochrisikofamilien und Mutationsträgerinnen [2].

	18-24.Lebensjahr	25-29.Lebensjahr	Ab 30.Lebensjahr
Selbstuntersuchung der Brust	Monatlich in der 1.Zyklushälfte		
Klinische Untersuchung	Jährlich	Halbjährlich	Halbjährlich
Mammasonographie	-	Halbjährlich	Halbjährlich
Mammographie	-	-	Jährlich
MRT der Brust	-	Jährlich	Jährlich bis zum 55.Lebensjahr
Vaginalsonographie CA 125-Bestimmung	Jährlich	Halbjährlich	Halbjährlich

Die Maßnahmen zur intensivierten Früherkennung für Mutationsträgerinnen werden ab dem 25.Lebensjahr bzw. 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsfall in der Familie empfohlen [2],[4]. Obwohl der Gedanke im Raum steht, dass die Anwendung von Röntgenstrahlen möglicherweise das Brustkrebsrisiko von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen erhöhen könnte, gilt die Mammographie derzeit weiterhin als ein wichtiges Untersuchungsverfahren im Rahmen der Mammakarzinomdiagnostik [56].

1.5.2 Prophylaktische Mastektomie

Die prophylaktische bilaterale Mastektomie (PM) dient der Prävention einer Brustkrebserkrankung von Hochrisikofrauen, während eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie das Risiko des Auftretens eines Zweitkarzinoms der kontralateralen Brust nach einseitigem Primärtumor vermindern soll [50]. Für die PM konnte in prospektiven und retrospektiven Untersuchungen eine Risikoreduktion von 90 - 100% für die Entwicklung eines Mammakarzinoms von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen gezeigt werden [57],[58],[59]. Ab dem 25.Lebensjahr kann Hochrisikofrauen eine Mastektomie empfohlen werden, wobei die Möglichkeit zur simultanen Brustrekonstruktion auf jeden Fall angeboten werden sollte [7]. Häufig finden sich bei gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen bereits prämaligene Läsionen in den Mastektomiepräparaten [28].

1.5.3 Prophylaktische Ovarektomie

Eine prophylaktische bilaterale Salpingoovarektomie ermöglicht die Prävention eines Ovarialkarzinoms und reduziert das Mammakarzinomrisiko von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen um bis zu 50% [60]. Die prophylaktische bilaterale Adnexektomie (PA) wird ab dem 40.Lebensjahr und nach Abschluss der Familienplanung empfohlen [55]. Nach erfolgter PA bleibt ein etwa 3% Risiko für ein primäres Peritonealkarzinom bestehen [7].

Eine maximale Reduktion des Erkrankungsrisikos kann nur mit derartigen prophylaktischen Operationen erreicht werden [30], wobei die PM und PA zur maximalen Risikominimierung kombiniert werden können [50]. Der Gewinn an Lebenszeit nimmt mit zunehmendem Alter zur Zeit der prophylaktischen Operation ab und erreicht in der sechsten Lebensdekade das Minimum [28].

1.5.4 Chemoprävention

Der Einsatz des selektiven Östrogenrezeptormodulators Tamoxifen im Rahmen der NSABP-P1 Studie konnte einen präventiven Effekt für BRCA2-Mutationsträgerinnen nachweisen [61]. Für BRCA1-Mutationsträgerinnen konnte dieser Effekt nicht beschrieben werden, wobei das Erkrankungsrisiko für das Ovarialkarzinom unter Tamoxifen ebenfalls nicht beeinflusst werden konnte [61]. In dem STAR-Trial wurde die protektive Wirkung von Raloxifen und Tamoxifen bei nicht erkrankten postmenopausalen Hochrisikofrauen untersucht, allerdings wurden hier nicht speziell BRCA1/2-Mutationsträgerinnen eingeschlossen [5],[62]. Raloxifen ist ein nichtsteroidaler selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, der in der Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen eingesetzt wird und derzeit zur Prävention des Mammakarzinoms nicht zugelassen ist. Beide Substanzen zeigten in Studien dieselbe Risikominimierung für invasive Mammakarzinome, wobei unter Raloxifen häufiger präinvasive Vorstufen auftraten [62]. Momentan kann eine Empfehlung für eine präventive endokrine Therapie für Frauen, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben, nur im Rahmen von Studien empfohlen werden [7]. Hierzu besteht die Möglichkeit an der IBIS-II-Studie teilzunehmen, die den Einsatz des Aromatasehemmers Anastrozol bei nicht erkrankten Hochrisikofrauen in der Postmenopause über 5 Jahre untersucht [5],[7].

1.6 Therapie BRCA1/2 - assoziierter Mamma- und Ovarialkarzinome

Die derzeitigen Empfehlungen zur Therapie BRCA1/2-assoziierter Mamma- und Ovarialkarzinome entsprechen den aktuellen Leitlinien zur Therapie des sporadischen Karzinoms [3],[5],[7],[22]. Dies gilt auch für die Möglichkeit der Brusterhaltung bei erkrankten BRCA1/2-Mutationsträgerinnen, da nach derzeitiger Studienlage kein signifikant erhöhtes Risiko für ipsilaterale Rezidivkarzinome besteht [7],[22]. Allerdings sollte die nach wie vor unklare Bedeutung ionisierender Strahlung im Falle einer BRCA1/2-Mutationsträgerin bei Durchführung einer brusterhaltenden Therapie mit obligatorischer Radiatio in die Therapieentscheidung einfließen [7]. Eine ausführliche Aufklärung bezüglich des zwei- bis dreifach erhöhten Risikos, ein kontralaterales Mammakarzinom zu entwickeln, ist ebenfalls dringend erforderlich [5].

Die Empfehlungen zur systemischen Therapie erfolgen ebenfalls entsprechend der Therapie des sporadischen Mammakarzinoms [5]. Allerdings konnte in In-vitro-Studien eine unterschiedliche Effektivität bezüglich der Sensitivität von Chemotherapeutika im Vergleich zum sporadischen Mammakarzinom festgestellt werden [7]. Während eine erhöhte Sensitivität für Platinderivate und eine positive Ansprechrate für Anthrazykline gezeigt werden konnte, könnte hingegen für Taxane und Topoisomerase-II-Hemmer eine verminderte Chemosensitivität bestehen [5],[7],[22]. Bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen erfolgt analog zum sporadischen Karzinom eine adjuvante antihormonelle Therapie über 5 Jahre und bei Her2/Neu-Rezeptorüberexpression eine adjuvante Antikörpertherapie mit Trastuzumab über ein Jahr [7].

Ein neuer Therapieansatz könnte der Einsatz von Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP)-Inhibitoren zur systemischen Therapie des BRCA1/2-assozierten Mammakarzinoms sein [5]. PARP-Inhibitoren verhindern die fehlerhafte DNA-Reparatur in BRCA1/2-defizienten Zellen, indem diese Zellen in die Apoptose geführt werden [7]. Es konnte in einer Phase-I-Studie eine positive Ansprechrate bei sehr günstigem Nebenwirkungsprofil für diese Substanzgruppe gezeigt werden [5]. Eine Phase-II-Studie für den oralen PARP-Inhibitor Olaparib lieferte ebenfalls vielversprechende Daten hinsichtlich Ansprechen und Verträglichkeit bei fortgeschrittenen chemotherapieresistenten BRCA1/2-assozierten Mammakarzinomen [63]. Phase-III-Studien sind im Gange und eine Zulassung für Olaparib ist voraussichtlich 2010 zu erwarten. Dieser neue Therapieansatz zielt erstmals auf den zugrunde liegenden Erkrankungsmechanismus ab.

2 Patienten und Methoden

2.1 Hintergrund und Fragestellungen

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von Ratsuchenden der Genetikberatungsstelle an der Abteilung für Gynäkologie der Universitätsfrauenklinik Graz im Zeitraum von 1999 bis Februar 2010 evaluiert. Sowohl die Zunahme der Patientenfrequenz in den letzten Jahren, als auch die seit Ende 2006 bestehende Möglichkeit, die molekulargenetischen Untersuchungen im Institut für Humangenetik in Graz durchzuführen, haben eine entsprechende Etablierung dieses Ambulanzbereiches mit sich gebracht. Eine molekulargenetische Testung war zuvor nur in Wien möglich.

Folgenden Fragestellungen hinsichtlich der genetischen Testungen wurde nachgegangen:

- Wie viele genetische Untersuchungen wurden im analysierten Kollektiv durchgeführt?
- Wie viele BRCA1/2-positive und -negative MutationsträgerInnen wurden identifiziert?
- Welche Mutationstypen und -frequenzen liegen im untersuchten Kollektiv vor?
- Welche SNPs kommen im untersuchten Kollektiv am häufigsten vor?

Die Fragestellungen bezüglich der aufgetretenen Erkrankungen waren:

- Wie viele Mamma- und Ovarialkarzinome sind im untersuchten Kollektiv aufgetreten und welche Beziehung lässt sich zum Mutationsstatus ziehen?
- In welchem durchschnittlichen Alter sind BRCA1/2-Mutationsträgerinnen an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom erkrankt?
- Lassen sich Besonderheiten der Histopathologie von BRCA1/2-positiven Mamma- und Ovarialkarzinomen im Vergleich zu BRCA1/2-Negativen erkennen?

Folgende Fragen hinsichtlich durchgeführter prophylaktischer Operationen wurden gestellt:

- Wie viele Personen haben sich prophylaktischen Operationen unterzogen?
- Zeigt sich eine Korrelation zwischen Alter und Erkrankungsstatus und der Durchführung prophylaktischer Operationen?

2.2 Datenerhebung

Daten über die Identität eines/r Ratsuchenden, Ergebnisse zur BRCA1/2-Testung und Daten zur Familienanamnese wurden aus den Patientenakten der Gynäkologischen Ambulanz extrahiert. Daten zum Erkrankungsverlauf bereits erkrankter Ratsuchender wurden aus dem Medocs entnommen und der Gesundheitsstatus der Nicht-Erkrankten ebenda verifiziert. Die Daten der molekulargenetischen Untersuchungen bezüglich Mutationstyp und Auftreten von Polymorphismen stammen seit Ende 2006 aus dem Institut für Humangenetik, zuvor wurden sie am AKH Wien erhoben.

2.3 Datenverarbeitung

In eine mit dem Programm File Maker Pro 7 erzeugte Datenbank wurden die Daten der 419 Ratsuchenden eingegeben, die eine genetische Beratung im Zeitraum von 1999 bis Februar 2010 erhalten haben. Daten über die Identität eines/r Ratsuchenden, wie Vorname, Nachname und Geburtsdatum wurden in Textfelder eingetragen (Abbildung 11). Die genetische Testung wurde mit „Nein“ für nicht durchgeführt oder mit „Ja“ für durchgeführt eingefügt. Zusätzlich wurde das Datum der genetischen Testung in einem Texteingabefeld vermerkt. Das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung wurde für BRCA1 und BRCA2 mit „positiv“, „negativ“ oder „keine Angabe“ (k.A.) getrennt bewertet. Ist die Suche nach einer Mutation in einem der beiden Gene positiv ausgefallen, wurde die zugehörige Mutationslokalisierung in ein Textfeld eingegeben.

Die molekulargenetischen Daten über die aufgetretenen Polymorphismen (SNPs) wurden im Institut für Humangenetik Graz eingesehen und anschließend in der Datenbank in der Gynäkologischen Ambulanz ergänzt. Von Ratsuchenden, die sich vor dem Jahr 2006 einer molekulargenetischen Testung unterzogen, wurden die damals abgenommenen Blutproben am AKH Wien untersucht. Von diesen positiv getesteten BRCA1- und BRCA2-MutationsträgerInnen waren in einigen Fällen weder Unterlagen über die exakte Mutationslokalisierung noch über das Vorhandensein von Polymorphismen verfügbar.

Nachname Geburtsdatum Index
 Vorname Patientennummer

Gen. Testung JA nein k.A.
 Datum Gentest
 Mutation JA nein k.A.
 Mutation_Spez

BRCA1 pos neg k.A.
 Anzahl Poly_BRCA1
 Polymorph.
 c.1067 A>G
 c.1486 C>T
 c.2077 G>A
 c.2082 C>T
 c.2311 T>C
 c.2612 C>T
 c.3113 A>G
 c.3119 G>A
 c.3548 A>G
 c.4039 A>G
 c.4308 T>C
 c.4837 A>G

BRCA2 pos neg k.A.
 Anzahl Poly_BRCA2
 Polymorph

Mammacarcinom RE JA nein k.A.
 Operationsart
 Histologie
 ER pos neg k.A.
 PR pos neg k.A.
 Her2neu pos neg k.A.
 Lymphknoten: positiv entnommen
 Irradiatio JA nein k.A.
 Chemotherapie
 Antihormonelle Therapie

Erkrankungsalter
 Grading
 ER_Score
 PR_Score
 Histologie
 ER pos neg k.A.
 PR pos neg k.A.
 Her2neu pos neg k.A.
 LK: positiv entnommen
 Irradiatio JA nein k.A.
 Chemotherapie
 Antihorm. Ther.

Abbildung 11: Eingabeformular.

Weiters wurde das Vorliegen von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomerkrankungen dokumentiert. Das Nichtvorhandensein von Brustkrebs- und/oder Eierstockkrebskrankungen bei einem/r Ratsuchenden zum Zeitpunkt der Dateneingabe wurde mit „Nein“ vermerkt. Ist eine derartige Karzinomerkrankung bereits aufgetreten, wurden hierfür Erkrankungsalter, Tumorbiologie (Histologie, Grading, Rezeptorstatus), Operationsart, Lymphknotenstatus und durchgeführte Therapien für beide Entitäten evaluiert. Sind Karzinome anderer Entitäten aufgetreten, wurden diese mit dem jeweiligen Erkrankungsalter in einem Texteingabefeld eingetragen. Prophylaktische Operationen wurden mit dem jeweiligen Operationsverfahren und dem Jahr ihrer Durchführung vermerkt (Abbildung 12).

Mammacarcinom RE	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> k.A.	Erkrankungsalter	<input type="text"/>	MammaCa LI	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> k.A.	Erkrankungsalter	<input type="text"/>		
Operationsart	<input type="text"/>		<input type="text"/>	Operationsart	<input type="text"/>		<input type="text"/>		
Histologie	<input type="text"/> <ul style="list-style-type: none"> Ablatio mit Axilla Ablatio mit Sentinel Ablatio BET BET mit Axilla 		<input type="text"/> ading <input type="text"/> oore <input type="text"/> oore	Histologie	<input type="text"/>		Grading	<input type="text"/>	
ER	<input type="text"/>		<input type="text"/>	ER	<input type="radio"/> pos <input type="radio"/> neg <input type="radio"/> k.A.	<input type="text"/>		ER_Score	<input type="text"/>
PR	<input type="text"/>		<input type="text"/>	PR	<input type="radio"/> pos <input type="radio"/> neg <input type="radio"/> k.A.	<input type="text"/>		PR_Score	<input type="text"/>
Her2neu	<input type="text"/>		<input type="text"/>	Her2neu	<input type="radio"/> pos <input type="radio"/> neg <input type="radio"/> k.A.	<input type="text"/>			
Lymphknoten: positiv	<input type="text"/>	entnommen	<input type="text"/>	LK: positiv	<input type="text"/>	entnommen	<input type="text"/>		
Irradiatio	<input type="text"/>		<input type="text"/>	Irradiatio	<input type="text"/>				
Chemotherapie	<input type="text"/>		<input type="text"/>	Chemotherapie	<input type="text"/>				
Antihormonelle Therapie	<input type="text"/>		<input type="text"/>	Antihorm. Ther.	<input type="text"/>				

Abbildung 12: Dokumentation des Vorhandenseins von Mammakarzinomen.

Die Informationen zur Familienanamnese eines/r Ratsuchenden wurden der handschriftlichen Stammbaumzeichnung aus der Patientenakte entnommen. In der Übertragung dieser Informationen in die Datenbank wurde der/die Ratsuchende mit seinen/ihren Geschwistern und Cousins/Cousins ersten Grades als Generation +1 (plus eins) angenommen. Die direkt linearen (Mutter, Vater) und kollateralen (Tante, Onkel) Vorfahren wurden als Generation +2 (plus zwei) vermerkt, Großeltern und deren Geschwister (Großtante, Großonkel) als Generation +3 (plus drei) und Urgroßeltern und deren Geschwister (Urgroßtante, Urgroßonkel) als Generation +4 (plus vier). Sowohl Töchter und Söhne des/der Ratsuchenden, als auch Nichten und Neffen ersten Grades wurden in das Textfeld der Generation -1 (minus eins) eingetragen. Enkelkinder des/der Betroffenen wurden als Generation -2 (minus zwei) angenommen. Diese Daten wurden zur Vervollständigung des Datensatzes in die Datenbank übertragen, sie wurden jedoch aufgrund ihrer Heterogenität und ihres Volumens nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen und dienen vorrangig der weiteren Patientenbetreuung.

2.4 Statistische Auswertung und Textverarbeitung

Um die eingetragenen Daten im Programm File Maker Pro 7 einer statistischen Analyse zuzuführen, wurden diese umcodiert und in eine Datei des Programms Microsoft Excel transferiert und mittels SPSS Statistics 17.0 ausgewertet. Für die deskriptive Statistik wurden Häufigkeiten, Standardabweichungen, Mittelwerte und Spannweiten berechnet. Als statistisches Testverfahren wurden Kontingenztafeln verwendet.

Zur Texteingabe und Textbearbeitung wurde das Programm Microsoft Word 2007 für Microsoft Windows in der Version 6.0 verwendet. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde Citavi 2.5 benutzt. Tabellen und Diagramme wurden mit dem Programm Microsoft Excel 2007 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Genetische Beratung und Testung

Das untersuchte Gesamtkollektiv (n=419) wird von 400 weiblichen und 19 männlichen Ratsuchenden gebildet, welche eine genetische Beratung an der Abteilung für Gynäkologie der Universitätsfrauenklinik Graz im Zeitraum von 1999 bis Februar 2010 erhalten haben. Das Blut von 303 weiblichen und neun männlichen Ratsuchenden (n=312) wurde einer genetischen Untersuchung der Gene BRCA1 und BRCA2 zugeführt. Achtundfünfzig weibliche und fünf männliche Ratsuchende wurden als BRCA1-MutationsträgerInnen (n=63) identifiziert. Vierundzwanzig weibliche Ratsuchende sind Trägerinnen einer BRCA2-Mutation. Die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchungen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der durchgeführten genetischen Untersuchungen.

Genetische Testung		BRCA1 pos.	BRCA2 pos.	Mutationsstatus neg./unbekannt
Ja	312 (74%)	63	24	332
Nein	107 (26%)	(15%)	(6%)	(79%)

3.2 BRCA1/2 - assoziierte Mammakarzinome

Von den 228 aufgetretenen Mammakarzinomen bei 186 Frauen und bei drei Männern waren 50 (22%) BRCA1-bedingt, 22 (10%) waren BRCA2-bedingt und 156 (68%) waren BRCA1/2-negativ bzw. der Mutationsstatus war nicht bekannt (Tabelle 7). Neununddreißig dieser Karzinome traten bilateral auf. Sechszwanzig BRCA1- und acht BRCA2-MutationsträgerInnen sind nicht an Brustkrebs erkrankt.

Tabelle 7: Inzidenz der Mammakarzinome von BRCA1/2-MutationsträgerInnen.

Mammakarzinom	BRCA1 pos.	BRCA2 pos.	Mutationsstatus neg./unbekannt
bilateral	13 (3%)	6 (1%)	20 (5%)
unilateral	24 (6%)	10 (2%)	116 (28%)

3.2.1 Erkrankungsalter beim BRCA1/2 - assoziierten Mammakarzinom

Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter der BRCA1-positiven Mammakarzinome war 39 Jahre (Spannweite: 28 - 57 Jahre), der BRCA2-positiven 42 Jahre (Spannweite: 34 - 58) und der BRCA1/2-negativen bzw. bei unbekanntem Mutationsstatus 44 Jahre (Spannweite: 22 - 76) (Abbildung 14).

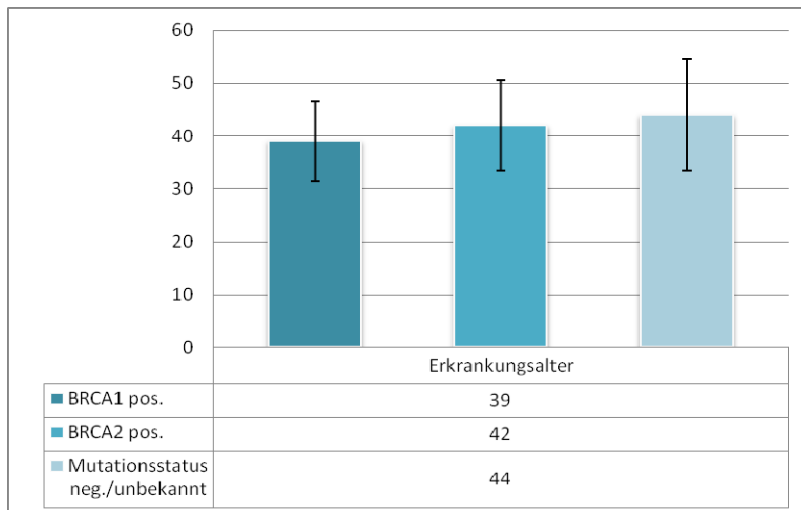


Abbildung 14: Erkrankungsalter beim Mammakarzinom unter Berücksichtigung des Mutationsstatus.

3.2.2 Histologische Parameter

Von den 50 BRCA1-positiven Mammakarzinomen waren 43 von einem invasiv-duktalem Wachstumstyp, vier waren duktales intraepitheliales Neoplasien (DIN), eines wurde als „anderes“ klassifiziert und von zwei Karzinomen war der histologische Subtyp unbekannt. Sechzehn der BRCA2-bedingten Mammakarzinome waren invasiv-duktalem, drei waren duktales intraepitheliales Neoplasien (DIN) und drei waren unbekannt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Histologische Subtypen der Mammakarzinome in Abhängigkeit des Mutationsstatus.

Mammakarzinom	BRCA1 pos. (n=50)	BRCA2 pos. (n=22)	Mutationsstatus neg./unbekannt (n=156)
invasiv-duktalem	43 (86%)	16 (72%)	125 (80%)
invasiv-lobulär	0 (0%)	0 (0%)	8 (6%)
DIN	4 (8%)	3 (14%)	9 (6%)
anderes	1 (2%)	0 (0%)	7 (4%)
unbekannt	2 (4%)	3 (14%)	7 (4%)

Siebzig Prozent der BRCA1-bedingten Mammakarzinome waren high-grade Tumoren (G3), 18% waren mittelgradig differenzierte Karzinome (G2), eines war undifferenziert (G4) und kein einziges BRCA1-positives Mammakarzinom war gut differenziert (G1). Fünfundvierzig Prozent der BRCA2-bedingten Mammakarzinome waren schlecht differenziert (G3), 36% waren mittelgradig (G2) und fünf Prozent waren gut differenziert (G1). Die überwiegende Mehrheit der Hormonrezeptoren (ER, PR) und der Her2/Neu-Rezeptoren waren beim BRCA1-assoziierten Mammakarzinom negativ, hingegen war der Hormonrezeptorstatus bei den BRCA2-positiven Mammakarzinomen mehrheitlich positiv. Tabelle 9 zeigt die Verteilung des Hormonrezeptorstatus und Her2/Neu-Status, sowie der Tumorzelldifferenzierung. In einigen Fällen waren die Daten über Hormonrezeptor-, Her2/Neu-Status und Differenzierungsgrade unbekannt.

Tabelle 9: Hormonrezeptorstatus, Her2/Neu-Status und Differenzierungsgrade in Abhängigkeit des Mutationsstatus.

		BRCA1 pos. (n=50)	BRCA2 pos. (n=22)	Mutationsstatus neg./unbekannt (n=156)
ER*	positiv	8 (16%)	16 (73%)	112 (72%)
	negativ	35 (70%)	3 (14%)	36 (23%)
PR^	positiv	9 (18%)	13 (59%)	105 (67%)
	negativ	34 (68%)	6 (27%)	42 (27%)
Her2/Neu°	positiv	5 (10%)	4 (18%)	21 (13%)
	negativ	24 (48%)	10 (45%)	94 (60%)
Grading	I	0 (0%)	1 (5%)	19 (12%)
	II	9 (18%)	8 (36%)	48 (31%)
	III	35 (70%)	10 (45%)	69 (44%)
	IV	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)

* Östrogenrezeptor (ER)

^ Progesteronrezeptor (PR)

° Her2/Neu-Rezeptor (Her2/Neu)

3.3 BRCA1/2 - assoziierte Ovarialkarzinome

Im untersuchten Gesamtkollektiv (n=419) traten 38 Ovarialkarzinome auf. Dreizehn (34%) waren BRCA1-assoziiert, drei (8%) waren BRCA2-bedingt und 22 (58%) waren BRCA1/2-negativ bzw. der Mutationsstatus war nicht bekannt. Einundzwanzig Patientinnen (sieben BRCA1- und drei BRCA2-Mutationsträgerinnen) erkrankten sowohl an Brust- als auch an Eierstockkrebs, wovon 15 zuerst das Mammakarzinom entwickelten. Zwischen dem Auftreten des ersten und des zweiten Karzinoms sind durchschnittlich fünf Jahre (Spannweite: 0 - 13 Jahre) gelegen.

3.3.1 Erkrankungsalter BRCA1/2 - assoziierter Ovarialkarzinome

Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter der BRCA1-positiven Ovarialkarzinome war 48 Jahre (Spannweite: 39 - 57 Jahre), der BRCA2-positiven 52 Jahre (Spannweite: 50 - 55) und der BRCA1/2-negativen bzw. bei unbekanntem Mutationsstatus 50 Jahre (Spannweite: 29 - 68) (Abbildung 15).

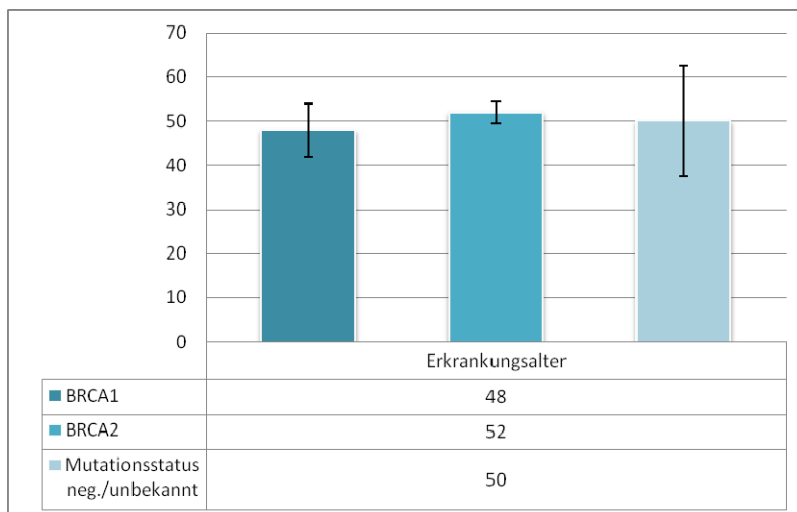


Abbildung 15: Erkrankungsalter beim Ovarialkarzinom unter Berücksichtigung des Mutationsstatus.

3.3.2 Histologische Parameter

Sechssundsiebzig Prozent der BRCA1-bedingten Ovarialkarzinome waren serös, acht Prozent waren klarzellig, acht Prozent wurden als „anderes“ klassifiziert und bei weiteren acht Prozent war der histologische Subtyp unbekannt. Hundert Prozent der BRCA2-positiven Ovarialkarzinome waren serös. Tabelle 10 zeigt die Verteilung der zugrundeliegenden histologischen Subtypen.

Tabelle 10: Histologie der aufgetretenen Ovarialkarzinome in Abhängigkeit des Mutationsstatus.

	BRCA1 pos. (n=13)	BRCA2 pos. (n=3)	Mutationsstatus neg./unbekannt (n=22)
serös	10 (76%)	3 (100%)	9 (41%)
klarzellig	1 (8%)	0 (0%)	1 (5%)
andere	1 (8%)	0 (0%)	10 (45%)
unbekannt	1 (8%)	0 (0%)	2 (9%)

Neunzehn (58%) der aufgetretenen Ovarialkarzinome waren high-grade Tumoren (G3), wovon sechs BRCA1- und eines BRCA2-assoziiert war. Fünf (15%) waren gut differenziert (G1), von welchen keines BRCA1/2-bedingt war. Fünf (15%) waren undifferenziert (G4), wovon drei BRCA1- und zwei BRCA2-assoziiert waren. Drei (9%) waren mittelgradig differenziert (G2), von welchen eines BRCA1-bedingt war und drei (9%) waren Borderline-Tumoren (GB) bei negativem BRCA1/2-Mutationsstatus. Bei weiteren drei (9%) BRCA1-positiven Karzinomen war der Differenzierungsgrad unbekannt (Abbildung 16).

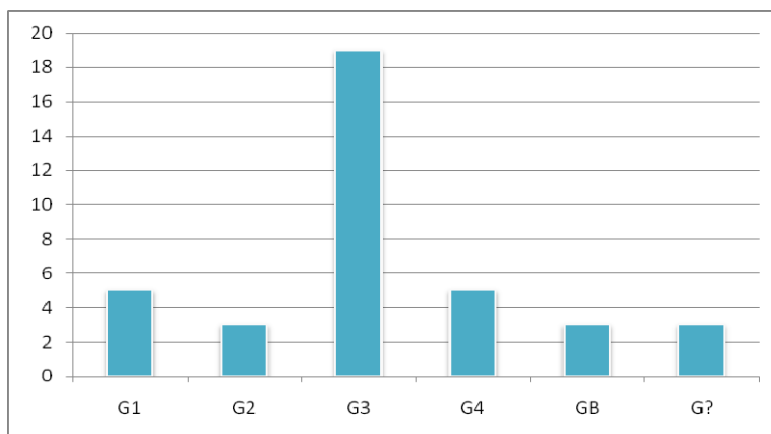


Abbildung 16: Differenzierungsgrade der aufgetretenen Ovarialkarzinome.

3.4 Prophylaktische Operationen

Insgesamt entschlossen sich 25 Ratsuchende, eine prophylaktische Operation durchführen zu lassen. Von diesen sind 15 BRCA1- und sieben BRCA2-Mutationsträgerinnen. Eine Ratsuchende wurde als Nicht-BRCA1/2-Mutationsträgerin identifiziert, bei zwei weiteren wurde keine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. In einem weiteren Fall waren keine Ergebnisse zur genetischen Testung vorhanden. In Abbildung 17 wird die Häufigkeitsverteilung der durchgeführten prophylaktischen Mastektomien (PM) und Adnexektomien (PA) bzw. deren Kombination unter Berücksichtigung der an Brustkrebs Erkrankten bzw. der Nichterkrankten dargestellt. Keine der Ratsuchenden, die eine prophylaktische Operation durchführen ließ, war an einem Ovarialkarzinom erkrankt.

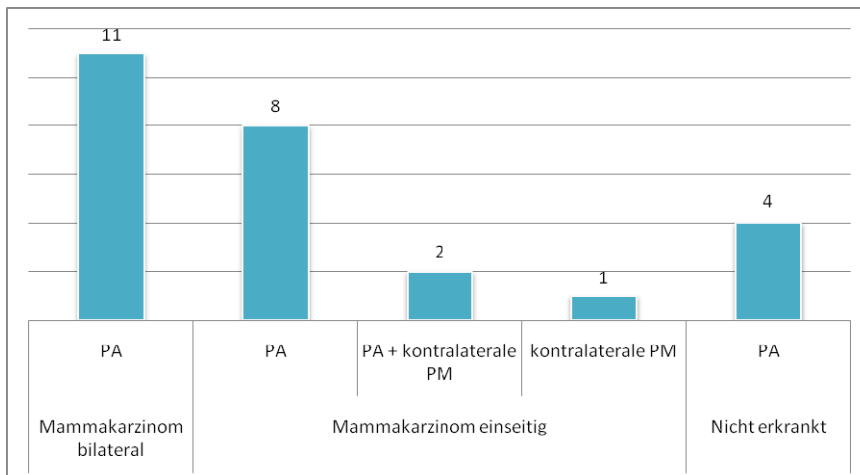


Abbildung 17: Prophylaktische Operationen.

Bei einer gesunden Ratsuchenden und bei einer an einem bilateralen Mammakarzinom erkrankten Patientin wurde gleichzeitig zur prophylaktischen Adnexektomie eine Hysterektomie durchgeführt. In einem Fall bestand aufgrund der positiven Familienanamnese für Ovarialkarzinome eine ausgeprägte Karzinophobie, in dem zweiten Fall war der Grund für die simultane Hysterektomie, welche extramural durchgeführt wurde, nicht bekannt. Die Altersverteilung in Abhängigkeit des Operationstyps wird in Abbildung 18 dargestellt. Das durchschnittliche Alter bei Durchführung der prophylaktischen Operationen war 45 Jahre (Spannweite: 29 - 56 Jahre).

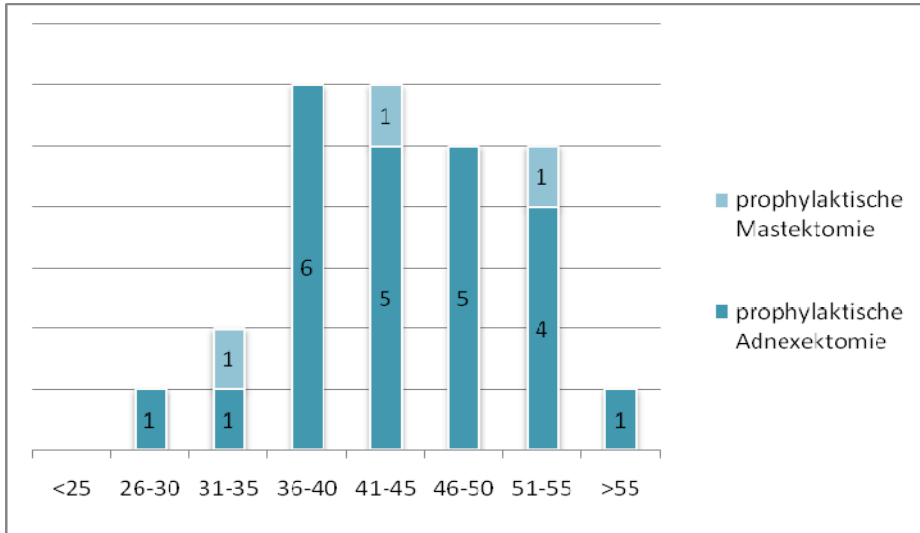


Abbildung 18: Altersverteilung bei Durchführung prophylaktischer Operationen.

3.5 BRCA1/2-Mutationen und Polymorphismen

Im Kollektiv der BRCA1/2-getesteten Ratsuchenden (n=312) sind 50 BRCA1- und 22 BRCA2-MutationsträgerInnen identifiziert worden. Elf verschiedene BRCA1- und zehn unterschiedliche BRCA2-Mutationen wurden diagnostiziert. Am häufigsten traten Missense- und Nonsense-Mutationen in BRCA1 und Frameshift-Mutationen in BRCA1 und BRCA2 auf. Lokalisationen, Typen und Häufigkeiten der aufgetretenen Mutationen werden für BRCA1 in Tabelle 11 und für BRCA2 in Tabelle 12 dargestellt. Bei 14 BRCA1- und 12 BRCA2-Mutationen war die exakte Lokalisation der Mutation nicht erhebbar.

Tabelle 11: BRCA1-Mutationen.

Exon/ Intron	Nukleotid	Codon	Veränderung auf Basen- Ebene	Veränderung auf Aminosä- Ebene	Benennung (nach BIC)	Mutations- Typ	n
5	300	61	T to G	Cys to Gly	C61G	M*	13
20	5370	1751	C to T	Arg to Stop	R1751X	N°	7
11B	1806	563	C to T	Gln to Stop	Q563X	N	3
11D	4158	1347	A to G	Arg to Gly	R1347G	M	3
20	5382	1755	insC	Stop1829	5382insC	F	3
11C	2795	892	del AAAG	Stop 998	2795del4	F^	2
11C	2881	921	del A	Stop 999	2881delA	F	1
11C	3135	1006	del CATT	Stop 1022	3135del4	F	1
11A	1623	502	del TTAAA	Stop 503	1623del5	F	1
15	4604-2	-	A to G	-	IVS14-2A>G	IVS§	1
23	5526-1	-	G to A	-	IVS22-1G>A	IVS	1

* Missense-Mutation (M)

° Nonsense-Mutation (N)

^ Frameshift-Mutation (F)

§ Intervening Sequence (IVS)

Tabelle 12: BRCA2-Mutationen.

Exon/ Intron	Nukleotid	Codon	Veränderung auf Basen- Ebene	Veränderung auf Aminosä- Ebene	Benennung (nach BIC)	Mutations- Typ	n
10	1991	588	del ATAA	Stop 612	1991del4	F	1
10	2041	605	ins A	Stop 615	2041insA	F	2
11C	4088	1287	del A	Stop 1292	4088delA	F	1
8	886	220	del GC	Stop 223	886delGT	F	1
11A	2254	676	del T	Stop 681	2254delT	F	1
19	8623	2799	del A	Stop 2820	8623delA	F	1
22	8983-1	-	G to A	-	IVS21-1G>A	IVS	2
11F	7069+80	-	del TTAA	-	IVS11+80del4	IVS	1

Polymorphismen in den Genen BRCA1 und BRCA2, welche mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ im untersuchten Kollektiv auftraten, werden in Tabelle 13 für BRCA1 und in Tabelle 14 für BRCA2 dargestellt.

Tabelle 13: Die häufigsten BRCA1-Polymorphismen.

Polymorphismus		n
BRCA1	c.2612 C>T	46 (12%)
	c.2082 C>T	45 (12%)
	c.3548 A>G	45 (12%)
	c.4837 A>G	45 (12%)
	c.2311 T>C	44 (12%)
	c.3113 A>G	44 (12%)
	c.4308 T>C	40 (11%)

Tabelle 14: Die häufigsten BRCA2-Polymorphismen.

Polymorphismus		n
BRCA2	c.6513 G>C hom	52 (11%)
	c.4563 A>G hom	51 (11%)
	c.7397 T>C hom	51 (11%)
	c.3396 A>G	48 (10%)

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden das Auftreten von Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 und deren assoziierte Mamma- und Ovarialkarzinome von Patientinnen untersucht, die eine genetische Beratung an der Abteilung für Gynäkologie der Universitätsfrauenklinik in Graz von 1999 bis Februar 2010 erhalten haben. Neben Mutationslokalisationen und Ausprägungen von Polymorphismen in den Genen BRCA1 und BRCA2 wurden das Erkrankungsalter und die Histopathologie der BRCA1/2-bedingten Mamma- und Ovarialkarzinome evaluiert und mit Daten aus der Literatur verglichen.

4.1 Erkrankungsalter und Histopathologie BRCA1/2 - bedingter Mammakarzinome

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse zeigen deutlich, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter mit 39 Jahren von BRCA1- und mit 42 Jahren von BRCA2-Mutationsträgerinnen nahezu zwei Lebensdekaden niedriger ist, als bei sporadisch auftretenden Mammakarzinomen. Mehr als 50% aller BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen erkrankten im untersuchten Kollektiv vor dem 40. Lebensjahr, womit das generell frühe Manifestationsalter zusätzlich hervorgehoben wird. Das Auftreten eines invasiv-duktales Wachstumstyps mit 86% in BRCA1- und 70% in BRCA2-Mutationsträgerinnen zeigt, dass dieser histologische Subtyp ein häufiges Merkmal von BRCA1- und BRCA2-positiven Mammakarzinomen ist. Dagegen waren duktales intraepitheliale Neoplasien (DIN) bei BRCA2-Mutationsträgerinnen (14%) häufiger vorhanden, als bei BRCA1-positiven Patientinnen (8%). Ein häufigeres Auftreten von BRCA2-bedingten invasiv-lobulären Karzinomen als bei BRCA1-erkrankten Mutationsträgerinnen konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. BRCA1-assozierte Mammakarzinome tendierten im untersuchten Kollektiv häufiger zu einem schlechten Differenzierungsgrad (70% G3), wobei sich BRCA2-assozierte Mammakarzinome mit einem meist mäßig (36% G2) oder geringen Differenzierungsgrad (45% G3) ähnlicher zu sporadischen Karzinomen verhielten [5]. In etwa 70% war ein negativer Hormonrezeptorstatus der BRCA1-positiven Mammakarzinome vorhanden, umgekehrt zeigten die BRCA2-assozierten Karzinome in mehr als 65% positive Hormonrezeptoren. Dies bestätigt erneut die Ansicht, dass es sich bei den Mammakarzinomen von BRCA1-

und BRCA2-Mutationsträgerinnen um unterschiedliche biologische Phänotypen handeln dürfte. Diese Ergebnisse werden durch Arbeiten anderer Autoren unterstützt [5],[7],[15]. Das mehrheitliche Auftreten eines negativen Her2/Neu-Status war für beide Mutationen gleich und scheint somit nicht in Zusammenhang mit dem Mutationsstatus zu stehen, welche Beobachtung ebenfalls durch Daten aus der Literatur unterstützt wird. Jedoch ist zu beachten, dass die Fallzahlen für diesen Parameter aufgrund von teils nicht erhebaren Daten klein waren.

4.2 Erkrankungsalter und Histopathologie BRCA1/2 - bedingter Ovarialkarzinome

Die Ergebnisse zeigen, dass das durchschnittliche Ersterkrankungsalter für das Ovarialkarzinom von BRCA1- mit 48 Jahren und BRCA2-Mutationsträgerinnen mit 52 Jahren niedriger ist, als beim sporadisch auftretenden Karzinom. Das seltene Auftreten von BRCA1-assozierten Ovarialkarzinomen vor dem 40.Lebensjahr und die Rarität BRCA2-bedingter Ovarialkarzinome vor dem 50.Lebensjahr konnten im untersuchten Kollektiv bestätigt werden [15]. In 76% der BRCA1- und 100% der BRCA2-bedingten Ovarialkarzinome trat ein seröser Subtyp auf, welcher ein häufiges Merkmal von BRCA1/2-positiven Ovarialkarzinomen darstellt. Ähnlich zu den Beobachtungen von Schmalfeldt et al. wiesen die BRCA1/2-assozierten Ovarialkarzinome im untersuchten Kollektiv sehr häufig ein hohes Grading auf [3].

4.3 Prophylaktische Operationen

Um eine Karzinomerkrankung dieser Hochrisikopersonen im frühesten Stadium zu erkennen, entscheidet sich die Mehrheit aller identifizierten Mutationsträgerinnen, an einem intensivierten Früherkennungsprogramm für Brust- und Eierstockkrebs teilzunehmen. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass ein Nutzen der Früherkennung beim Ovarialkarzinom bisher nicht bewiesen werden konnte [7]. Die prophylaktische Chirurgie stellt momentan die einzige Möglichkeit dar, das Erkrankungsrisiko erheblich zu senken. Fünfundzwanzig Ratsuchende ließen eine prophylaktische Operation durchführen. Im Gegensatz zur Arbeit von Meijers-Heijboer et al. nutzten im untersuchten Kollektiv bereits erkrankte Mutationsträgerinnen die Option zur prophylaktischen Chirurgie häufiger als nicht erkrankte Mutationsträgerinnen [64]. Mehr als die Hälfte aller prophylaktischen

Adnexektomien wurde zwischen dem 36. und dem 50. Lebensjahr durchgeführt, wobei sich hier vor allem Frauen mit bilateraler Mammakarzinomanamnese für eine prophylaktische Adnexektomie entschieden. Dies könnte durch die Besorgnis, an einem weiteren Karzinom zu erkranken, erklärt werden. Als Zeitpunkt sollte das 35. Lebensjahr erreicht und die Familienplanung abgeschlossen sein, wobei generell junge Frauen einen größeren Nutzen aus der Durchführung prophylaktischer Eingriffe ziehen [28]. Da im angloamerikanischen Raum prophylaktische Operationen viel häufiger angenommen werden, sollte speziell in Österreich noch mehr Aufklärungsarbeit hinsichtlich der prophylaktischen Chirurgie geleistet werden.

4.4 BRCA1/2 - Mutationen und Polymorphismen

Elf unterschiedliche BRCA1- und acht verschiedene BRCA2-Mutationstypen wurden im untersuchten Kollektiv identifiziert, welche zufolge der „Breast Core Information Database“ (BIC) eine Auswirkung auf die Funktionen des entsprechenden Gens haben und mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehen [65]. Das Ausmaß der Risikoerhöhung durch eine einzelne Sequenzveränderung kann jedoch nicht genau bestimmt werden. Für die Mutationen R1347G in BRCA1 und IVS11+80del4 in BRCA2 liegen momentan noch ungenügend Daten über klinische oder funktionelle Konsequenzen dieser Sequenzveränderungen vor [65]. Welche klinische Bedeutung diesen beiden Mutationen zukommt, ist somit unklar. Die Mutation C61G in Exon 5 des BRCA1-Gens ist im untersuchten Kollektiv mit 21% am häufigsten aufgetreten. In BRCA2 waren die aufgetreten Mutationstypen mit einer Häufigkeit zwischen 4 - 8% gleichmäßig verteilt.

Die Missense-Mutation C61G in BRCA1 wurde von Kroiss et al. ebenfalls als häufigste pathogene BRCA1-Mutation in einem untersuchten Kollektiv der Genetikberatungsstelle des AKH Wien identifiziert [66]. Da die Häufung dieser Missense-Mutation nicht nur in österreichischen BRCA1-MutationsträgerInnen, sondern auch in den Populationen von Deutschland, Polen, Tschechien und dem Baltikum beschrieben wurde, könnte dies auf einen Gründereffekt bzw. zumindest auf einen „mutation hot spot“ in diesem geographischen Areal Zentraleuropas hinweisen.

Im untersuchten Kollektiv traten in beiden Genen einzelne SNPs mit einer Häufigkeit von bis zu 12% auf. Interessanterweise waren diese im BRCA2-Gen meist homozygot vorhanden. Welche Bedeutung diesen Veränderungen zukommt, ist momentan noch

unklar. Es wird suggeriert, dass diese genetischen Veränderungen einerseits das Karzinomrisiko von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen modifizieren und andererseits als niedrig penetrante Suszeptibilitätsvarianten das Brust- und Eierstockkrebsrisiko von Nicht-BRCA1/2-Mutationsträgerinnen erhöhen könnten [40]. Derzeit gibt es jedoch noch keinen Anhalt, der ein Screening dieser häufig vorkommenden genetischen Veränderungen rechtfertigen würde, um das individuelle Erkrankungsrisiko zu konkretisieren [40]. Diesbezüglich sind weltweit Assoziationsstudien in Arbeit, um weitere Suszeptibilitätsloci zu identifizieren und deren Bedeutung in Bezug auf Erkrankungsrisiken zu spezifizieren.

4.5 Limitationen und Prospektiven

Die Limitationen dieser Arbeit ergeben sich einerseits durch die kleine Fallzahl untersuchter BRCA1/2-Mutationsträgerinnen und andererseits durch das teilweise Fehlen exakter Mutationslokalisationen aufgrund der extramuralen molekulargenetischen Untersuchung und Benennung durch uns unbekannte Nomenklaturen bis zum Jahr 2006. Dennoch können die Beobachtungen weltweit durchgeführter Studien des letzten Jahrzehnts hinsichtlich frühen Erkrankungsalters und Besonderheiten in der Histopathologie BRCA1/2-assoziierter Mammakarzinome in diesem Kollektiv bestätigt werden. Bezüglich des BRCA1/2-bedingten Ovarialkarzinoms ließ sich ebenfalls selbiger Trend hinsichtlich früher Manifestation und histopathologischen Merkmalen erkennen, allerdings waren die Fallzahlen vor allem der BRCA2-assozierten Ovarialkarzinome zu klein, um signifikante Unterschiede beschreiben zu können.

Das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom stellt eine eigene komplexe Erkrankung dar, die sich nicht nur hinsichtlich Pathogenese, Histopathologie und Maßnahmen im Bereich der frühen Diagnostik, sondern in naher Zukunft auch durch neue therapeutische Möglichkeiten von sporadischen Karzinomen unterscheidet.

Fünfzehn Jahre nach der Entdeckung der Gene BRCA1 und BRCA2 konnte kürzlich ein weiteres hoch penetrantes Suszeptibilitätsgen identifiziert werden, das vermutlich in einigen Jahren seinen Platz neben BRCA1 und BRCA2 in der molekulargenetischen Untersuchung von Frauen und Männern aus „Brust- und Eierstockkrebsrisikofamilien“ einnehmen wird. Die Entdeckung weiterer Suszeptibilitätsgene wird in naher Zukunft weitere MutationsträgerInnen identifizieren, deren mögliche hereditäre Disposition für Brust- und Eierstockkrebs derzeit noch auf einen negativen BRCA1/2-Mutationsstatus

beschränkt ist. Die Identifizierung dieser Gene eröffnet damit betroffenen Mutationsträgerinnen eine risikoadaptierte Prävention und Früherkennung und zukünftig auch individualisierte therapeutische Möglichkeiten, die auf den zugrundeliegenden Erkrankungsmechanismus abzielen.

Literaturverzeichnis

1. Marchetti P, Di Rocco CZ, Ricevuto E, Bisegna R, Cianci G, Calista F, Sidoni T, Porzio G, Ficorella C. Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama. *Ann. Oncol.* 2004, 15 Suppl 1:127-134
2. Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer, 2009
3. Schmalfeldt B. *Maligne Ovarialtumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 8. Aufl. München: Zuckschwerdt, 2007
4. Kuhl CK. Familial breast cancer: what the radiologist needs to know. *RoFo* 2006, 178:680–687
5. Bauerfeind I. *Mammakarzinome*. 12., überarb. Aufl. München: Zuckschwerdt, 2009
6. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348:2339–2347
7. Schlehe B, Schmutzler R. Hereditary breast cancer. *Chirurg* 2008, 79:1047–1054
8. Genetics Home Reference – BRCA1, Quelle: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene=brca1>, letzter Zugriff: 17.02.2010
9. Genetics Home Reference – BRCA2, Quelle: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene=brca2>, letzter Zugriff: 17.02.2010
10. Boulton SJ. Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins. *Biochem. Soc. Trans.* 2006, 34:633–645
11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994, 266:66–71
12. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995, 378:789–792
13. Ahrens P, Kreipe HH. BRCA1- and BRCA2- associated breast carcinomas. *Pathologe* 2009, 30 Suppl 2:207-9
14. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann HE, Kast K, Deissler H, Engel C, Müller-Myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew CG, Schindler D, Schmutzler RK, Hanenberg H. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat. Genet.* 2010, 42:410–414
15. Thompson D, Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2004, 9:221–236
16. Tariverdian G, Buselmaier W. *Humangenetik*. Berlin: Springer; 2004
17. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002, 108:171–182
18. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4:665–676
19. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1971, 68:820–823
20. Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2001, 1:157–162
21. Meric-Bernstam F. Heterogenic loss of BRCA in breast cancer: the "two-hit" hypothesis takes a hit. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, 14:2428–2429

22. Crohns C MC. Das hereditäre Mammakarzinom. *Gynäkologe* 2009, 665–670
23. Top 20 Mutation Frequencies by Designation (BRCA2), Quelle:
http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/Member/cgi-bin/mutation_frequency.cgi?table=brca2_exons&by=type_, letzter Zugriff: 01.03.2010
24. Top 20 Mutation Frequencies by Designation (BRCA1), Quelle:
http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/Member/cgi-bin/mutation_frequency.cgi?table=brca1_exons&by=type_, letzter Zugriff: 01.03.2010
25. Gerhardus A, Schleberger H, Schlegelberger B, Schwartz FH. *BRCA – Erblicher Brust- und Eierstockkrebs*. Heidelberg: Springer, 2005
26. Roukos DH, Briasoulis E. Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome. *Nature clinical practice. Oncology* 2007, 4:578–590
27. Hamel N, Kotar K, Foulkes WD. Founder mutations in BRCA1/2 are not frequent in Canadian Ashkenazi Jewish men with prostate cancer. *BMC Med. Genet.* 2003, 4:7
28. Lux MP, Bani MR, Fasching PA, Beckmann MW. Prophylactic surgery of mammary and ovarian carcinoma. *Chirurg* 2005, 76:1145–1154
29. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi O, Thompson D, Evans C, Peto J 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, 72:1117–1130
30. Janni W: *Mammakarzinome*. 11., überarb. Aufl. München: Zuckschwerdt, 2007
31. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010, 119(1):13-24
32. Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struewing JP, Wacholder S. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *PLoS ONE* 2009, 4:e4812
33. Kiechle M, Arnold N, Schlegelberger B. Hereditäres Ovariakarzinom. *Der Onkologe* 2008, 1120–1129
34. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br. J. Cancer* 2007, 96:11–15
35. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HFA, Ausems MGEM, Menko FH, Gomez Garcia EB, Klijn JGM, Hogervorst FBL, van Houwelingen JC, van't Veer LJ, Rookus MA, van Leeuwen FE. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J. Med. Genet.* 2005, 42:711–719
36. Liede A, Karlan BY, Narod SA: Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22:735–742
37. Statistik Austria – Brust, Quelle:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html, letzter Zugriff: 17.02.2010
38. The Human Gene Mutation Database, Quelle: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, letzter Zugriff: 16.04.2010
39. Palmero EI, Achatz MI, Ashton-Prolla P, Olivier M, Hainaut P. Tumor protein 53 mutations and inherited cancer: beyond Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol* 2010, 22(1):64-9.

40. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009, 17:722–731
41. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, Liaw D, Caron S, Duboué B, Lin AY, Richardson AL, Bonnetblanc JM, Bressieux JM, Cabarrot-Moreau A, Chompret A, Demange L, Eeles RA, Yahanda AM, Fearon ER, Fricker JP, Gorlin RJ, Hodgson SV, Huson S, Lacombe D, Eng C. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum. Mol. Genet.* 1998, 7:507–515
42. Jong MM de, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WTA, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, Schaapveld M, Vries EGE de. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J. Med. Genet.* 2002, 39:225–242
43. Mehenni H, Resta N, Park J, Miyaki M, Guanti G, Costanza MC. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. *Gut* 2006, 55:984–990
44. Jensen UB, Sunde L, Timshel S, Halvarsson B, Nissen A, Bernstein I, Nilbert M. Mismatch repair defective breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010, 120(3):777–82
45. Rosa-Rosa JM, Pita G, Urioste M, Llort G, Brunet J, Lázaro C, Blanco I, Ramón y Cajal T, Díez O, La Hoya M de, Caldés T, Tejada M, González-Neira A, Benítez J. Genome-wide linkage scan reveals three putative breast-cancer-susceptibility loci. *Am. J. Hum. Genet.* 2009, 84:115–122
46. Milne RL. Variants in the ATM gene and breast cancer susceptibility. *Genome Med* 2009, 1:12
47. Bell DW, Kim SH, Godwin AK, Schiripo TA, Harris PL, Haserlat SM, Wahrer DCR, Haiman CA, Daly MB, Niendorf KB, Smith MR, Sgroi DC, Garber JE, Olopade OI, Le Marchand L, Henderson BE, Altshuler D, Haber DA, Freedman ML. Genetic and functional analysis of CHEK2 (CHK2) variants in multiethnic cohorts. *Int. J. Cancer* 2007, 121:2661–2667
48. Sehl ME, Langer LR, Papp JC, Kwan L, Seldon JL, Arellano G, Reiss J, Reed EF, Dandekar S, Korin Y, Sinsheimer JS, Zhang Z, Ganz PA. Associations between single nucleotide polymorphisms in double-stranded DNA repair pathway genes and familial breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15:2192–2203
49. Meindl A. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int. J. Cancer* 2002, 97:472–480
50. Scheufler O, Fritschen U von. Prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: indications and options. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2008, 40:239–247
51. BRCA1 und BRCA2: Genetische Grundlagen und Vererbung, Quelle: http://www.bruststiftung.at/fileadmin/template/main/images/brca_gruen.pdf, letzter Zugriff: 17.02.2010
52. MRC-Holland: MLPA-an introduction, Quelle: <http://www.mrc-holland.com/WebForms/WebFormMain.aspx?Tag=zjCZBtdOUyAt3KF3EwRZhNWLtcfv9pVI/tHJIM\fa9FWO8KMqctOGIoqYwxaGF9Y>, letzter Zugriff: 13.03.2010
53. MRC-Holland: MLPA-Graphik, Quelle: <http://www.mrc-holland.com/WebForms/WebFormDBData.aspx?FileOID=scD753cYSb8>, letzter Zugriff: 13.03.2010
54. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28:222–231
55. AGO-Leitlinien: Brustkrebsrisiko und Prävention, Quelle: http://www.ago-online.de/_download/unprotected/g_mamma_10_1_0_d_16_bc_risk_prevention.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2010

56. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, Antoniou AC, Wagner T, Simard J, Evans G, Peock S, Fricker J, Nogues C, Van't Veer L, van Leeuwen FE, Goldgar DE. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24:3361–3366
57. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van Veer L 't, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22:1055–1062
58. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, Frost MH, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, McDonnell SK, Vockley CW, Deffenbaugh A, Couch FJ, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001, 93:1633–1637
59. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345:159–164
60. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346:1616–1622
61. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001, 286:2251–2256
62. Blaha P, Dubsky P, Fitzal F, Bachleitner-Hofmann T, Jakesz R, Gnant M, Steger G. Breast cancer chemoprevention - a vision not yet realized. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009, 18:438–446
63. Tutt A et al. ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2009, 27 (18S suppl):abstract # 501
64. Meijers-Heijboer H, Brekelmans CTM, Menke-Pluymers M, Seynaeve C, Baalbergen A, Burger C, Crepin E, van den Ouweland AWM, van Geel B, Klijn JGM. 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, 21:1675–1681
65. Breast Cancer Information Core, Quelle: <http://research.nhgri.nih.gov/bic>, letzter Zugriff: 12.05.2010
66. Kroiss R, Winkler V, Bikas D, Fleischmann E, Mainau C, Frommlet F, Muhr D, Fuerhauser C, Tea M, Bittner B, Kubista E, Oefner PJ, Bauer P, Wagner TMU. Younger birth cohort correlates with higher breast and ovarian cancer risk in European BRCA1 mutation carriers. *Hum. Mutat.* 2005, 26:583–589

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name Katharina Simon
Geburtsdatum 17.04.1986
Geburtsort Graz
Staatsbürgerschaft Österreich
Familienstand ledig
Kontakt katharina.simon@gmx.at

Arbeitserfahrung

Famulaturen 2006: HNO Universitätsklinik Graz (2 Wochen)
Dermatologie Universitätsklinik Graz (2 Wochen)
2007: Transplantationschirurgie Universitätsklinik Graz
(2 Wochen)
Orthopädie Universitätsklinik Graz (3 Wochen)
2008: Innere Medizin LKH West Graz (2 Wochen)
Gynäkologie und Geburtshilfe Universitätsklinik Heidelberg
(4 Wochen)
2009: Gynäkologie Barmherzige Brüder Graz (3 Wochen)

6.Studienjahr (PJ) 2009: Neurologie Barmherzige Brüder Graz-Eggenberg
(10 Wochen)
Allgemeinmedizin Dr. Albert Sacherer Kapfenberg
(5 Wochen)
2010: Gynäkologie Universitätsklinik Graz (5 Wochen)
Chirurgie Barmherzige Brüder Graz (10 Wochen)

Schulbildung/	1992 – 1996 Volksschule Mariagrün Graz
Berufsbildung	1996 – 2004 Gymnasium der Ursulinen Graz
	Juni 2004 Reifeprüfung mit Gutem Erfolg
	2004 – 2010 Diplomstudium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
Wissenschaftliche Tätigkeit	Epidermal inclusion cysts in bone – a series of seven patients. Simon K, Leithner A, Bodo K, Windhager R. 21 st EMSOS meeting, 2008, Warsaw, Poland. (Poster, published)
	Epidermal inclusion cysts in bone – a series of seven patients. Simon K, Leithner A, Bodo K, Windhager R. Ortop Traumatol Rehabil 2008;10(S1):71.
Fremdsprachen	Englisch (8 Jahre): First English Certificate Französisch (4 Jahre) Italienisch (2 Jahre) Latein (6 Jahre)
Persönliche Interessen	Kochen, Lesen, Wandern, Zucht heimischer und exotischer Pflanzen, Österreichischer Film und Kabarett