

Diplomarbeit

***BRCA1/BRCA2*-Keimbahnmutationen bei Mammakarzinom: Eine retrospektive monozentrische Studie**

eingereicht von

Dalila Avdibegović

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Onkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Nadia Dandachi

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Marija Balic

Graz, 10.08.2022

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 10.08.2022

Dalila Avdibegović eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich vielmals bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Nadia Dandachi für die Unterstützung, die Geduld und die große Hilfe bei der Erstellung meiner Abschlussarbeit bedanken. Sie war stetig bemüht und stand mir mit Rat und Tat immer zur Seite. Ein großes Dankeschön gilt auch Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Marija Balic. Ihre fachliche Expertise, ihre Ratschläge und ihre Unterstützung waren eine große Hilfe und ein wichtiger Leitfaden in der Erstellung dieser Arbeit.

Weiters möchte ich mich herzlich für die Hilfsbereitschaft zur Vervollständigung in der Datensammlung bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Bernd Geigl und Dr. med. univ. Eva Valentina Klockner bedanken.

Das allergrößte Dankeschön gilt meinen Eltern für die Unterstützung und die Liebe, die sie mir seit meiner Kindheit schenken. Hvala što ste bili, a i dalje jeste, moj najveći oslonac. Meiner Schwester und meinem Schwager, die mir immer zu Seite gestanden sind und mich in meinem Vorhaben tatkräftig unterstützt haben, möchte ich auch ein riesiges Dankeschön aussprechen.

Dankbar bin ich auch für meine Freunde, mit denen ich viele glückliche Momente im Studium erlebt habe und die immer zur gegenseitigen Motivation zur Stelle waren.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	III
Abstract	XII
Zusammenfassung	XIV
1. Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Klassifikation	1
1.2.1 Carcinoma <i>in situ</i>	1
1.2.1.1 Duktales carcinoma <i>in situ</i> (DCIS)	1
1.2.1.2 Lobuläres carcinoma <i>in situ</i> (LCIS)	2
1.2.2 Invasiver Brustkrebs	2
1.2.2.1 Immunhistochemie und Biomarker	2
1.2.2.2 Hormonrezeptoren	3
1.2.2.3 Ki-67	3
1.2.2.4 HER2	3
1.2.2.5 Molekulare Subtypen	4
1.2.2.6 TNM	5
1.2.2.7 Metastasen	5
1.3 Risikofaktoren	6
1.4 Männliches Mammakarzinom	7
1.5 Das hereditäre Mammakarzinom/HBOC	8
1.5.1 <i>BRCA</i> -Gene	8
1.5.1.1 Tumorsuppressorgene	8
1.5.1.2 <i>BRCA1</i>	9
1.5.1.3 <i>BRCA2</i>	9
1.5.1.4 <i>BRCA1/2</i> -Keimbahnmutationen	9
1.5.1.5 Charakteristika von <i>BRCA</i> -positivem Brustkrebs	10

1.5.1.6	<i>BRCA1</i> -assoziierte Mammakarzinome.....	10
1.5.1.7	<i>BRCA2</i> -assoziierte Mammakarzinome.....	10
1.5.2	High-risk und moderate-risk Gene.....	11
1.5.3	UV.....	11
1.6	Genetische Beratung und Testung.....	12
1.7	Diagnostik.....	13
1.8	Therapie.....	14
1.8.1	<i>BRCA1/2</i> -assoziiierter Brustkrebs und PARP-Inhibitoren.....	16
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Studienaufbau und Patient:innen.....	18
2.2	Datensammlung und erhobene Daten.....	18
2.3	Kernfragen.....	19
2.4	Statistische Auswertung.....	20
3	Ergebnisse.....	20
3.1	Patient:innenkollektiv.....	20
3.2	Anzahl durchgeführter Beratungen und Testungen.....	21
3.2.1	Anzahl der jährlich durchgeführten Testungen.....	22
3.3	Geschlechtsverteilung in der Gesamtkohorte.....	23
3.4	Genetisch getestete versus nicht-getestete Patient:innen.....	24
3.5	<i>BRCA</i> -Keimbahnmutationen.....	27
3.6	Vergleich der Brustkrebs-Charakteristika der getesteten Patient:innen mit und ohne <i>BRCA1/2</i> -Keimbahnmutation.....	28
3.7	Häufigste <i>BRCA1</i> - und <i>BRCA2</i> -Mutationstypen.....	32
3.8	<i>BRCA1</i> - und <i>BRCA2</i> -assoziiierter Brustkrebs.....	32
3.9	Andere Brustkrebs-Risikogene.....	35
3.10	Metastasierter, triple-negativer Brustkrebs.....	36
4	Diskussion.....	37

4.1	Anzahl der durchgeführten Beratungen und Testungen.....	38
4.2	Charakteristika von genetisch getestetem und nicht-getesteten Patient:innen und Unterschiede zwischen diesen Gruppen	38
4.3	Unterschiede zwischen der Gruppe von Getesteten ohne <i>BRCA1/2</i> - Keimbahnmutation und der Gruppe von Getesteten mit <i>BRCA1/2</i> - Keimbahnmutation	39
4.4	Unterschiede zwischen <i>BRCA1</i> - und <i>BRCA2</i> -assoziiertem Brustkrebs .	40
4.5	Häufigste <i>BRCA1</i> - und <i>BRCA2</i> -Mutationstypen und Keimbahnmutationen in anderen Brustkrebs-Genen	40
4.6	Genetische Testungen bei potenziellen PARP-Inhibitor-Therapie- Kandidat:innen	41
4.7	Genetische Testung auf andere Brustkrebs-Risikogene	41
4.8	Gentechnikgesetz	42
5	Ausblick	42
6	Literaturverzeichnis.....	44

Abkürzungsverzeichnis

AR	Androgen-Rezeptor
ATM	<i>Ataxia telangiectasia mutated</i>
ATR	Ataxia-telangiectasia-mutated and Rad3-related
BARD1	BRCA1 Associated Ring Domain 1
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1	<i>BReast CAncer gene 1</i> , Breast cancer related antigen 1
BRCA2	<i>BReast CAncer gene 2</i> , Breast cancer related antigen 2
BRCT	BRCA1 C-terminus
BRIP1	BRCA1 interacting protein 1
CDK4/6	Cyclin-dependent kinases 4 and 6
CEP17	Chromosome 17 centromere
CHEK2	<i>Checkpoint kinase 2</i>
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CT	Computertomographie
DCIS	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
DDR	DNA Damage Response
DNA	Deoxyribonucleic acid
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
ER	Estrogen-Rezeptor
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization
GTG	Gentechnikgesetz
HBOC	Hereditary breast–ovarian cancer syndrome
HER2	Human epidermal growth factor receptor-2
HR	Homologe Rekombination
HRR	Homologous recombination repair
IDC	Invasiv ductal carcinoma
IHC	Immunohistochemistry
ILC	Invasive lobular carcinoma

LCIS	Lobular carcinoma <i>in situ</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NAD+	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NBS1	Nijmegen Breakage Syndrome 1
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHEJ	Non-homologous end joining
<i>PALB2</i>	<i>Partner and localizer of BRCA2</i>
PARP	Polyadenosine diphosphate-ribose polymerase
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	Progesteron-Rezeptor
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
RedCap	Research Electronic Data Capture
RING	Really Interesting New Gene
RR	Relative Risk
SSA	Single-strand annealing
<i>STK11</i>	<i>Serine/threonine kinase 11</i>
TNBC	Triple-negative breast cancer
TNM	Tumor, node, metastasis
<i>TP53</i>	<i>Tumor protein 53</i>
TR2	Testicular nuclear receptor 2
USA	United States of America
UV	Unclassified variants

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Synthetische Letalität durch PARP-Inhibitoren in HRR-defizienten Krebszellen, Cortesi L., Rugo H. S. und Jackisch C., unverändert übernommen, Creative Commons — Attribution-NonCommercial 4.0 International — CC BY-NC 4.0(60).....	18
Abbildung 2: Consort-Flussdiagramm der eingeschlossenen Patient:innen.....	21
Abbildung 3: Anzahl genetisch beratener Patient:innen.....	22
Abbildung 4: Anzahl genetisch getesteter Patient:innen.....	22
Abbildung 5: Anzahl der genetischen Testungen pro Jahr.....	23
Abbildung 6: Geschlechtsverteilung bei Brustkrebserkrankten.....	24
Abbildung 7: Unterschiede im Alter zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen genetisch getesteten und nicht-getesteten Patient:innen.....	26
Abbildung 8: Verteilung der molekularen Subtypen in der Gruppe der genetisch getesteten Patient:innen.....	27
Abbildung 9: Verteilung der molekularen Subtypen in der Gruppe der nicht-getesteten Patient:innen.....	27
Abbildung 10: Nachgewiesene <i>BRCA</i> -Keimbahnmutationen.....	28
Abbildung 11: <i>BRCA1</i> - und <i>BRCA2</i> -Keimbahnmutationen.....	28
Abbildung 12: Unterschiede im Alter zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen getesteten Patient:innen mit und ohne <i>BRCA1/2</i> -Keimbahnmutation.....	31
Abbildung 13: Molekulare Subtypen bei getesteten Patient:innen ohne <i>BRCA1/2</i> -Keimbahnmutation.....	31
Abbildung 14: Molekulare Subtypen bei getesteten Patient:innen mit <i>BRCA1/2</i> -Keimbahnmutation.....	32
Abbildung 15: Verteilung molekularer Subtypen bei <i>BRCA1</i> -assoziiertem Brustkrebs.....	34
Abbildung 16: Verteilung molekularer Subtypen bei <i>BRCA2</i> -assoziiertem Brustkrebs.....	35
Abbildung 17: Keimbahnmutationen in <i>BRCA1/2</i> - und anderen Brustkrebs-Risikogenen.....	36
Abbildung 18: Patient:innen mit primär-metastasiertem/lokal-fortgeschrittenem, triple-negativem Brustkrebs.....	37

Abbildung 19: Genetische Testungen bei primär-metastasiertem/lokal-
fortgeschrittenem, triple-negativem Brustkrebs 37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der genetischen Testungen pro Jahr	23
Tabelle 2: Charakteristika der genetisch getesteten und nicht-getesteten Patient:innen	26
Tabelle 3: Charakteristika genetisch Getesteter mit und ohne <i>BRCA1/2</i> - Keimbahnmutation	30
Tabelle 4: Verteilung der Mammakarzinom-Charakteristika in den Gruppen der <i>BRCA1</i> - und <i>BRCA2</i> - assoziierten Brustkrebserkrankungen	34

Abstract

Introduction: Germline mutations in the *BRCA1* or *BRCA2* genes are responsible for approximately 5–7 % of all breast cancers. If detected, these mutations imply a risk for other malignancies, but are also predictive for targeted therapies such as PARP inhibitors. This thesis aims to systemically assess the frequency of detected *BRCA1/BRCA2* germline mutations at the Division of Oncology in Graz, Austria.

Material and methods: Patients were eligible when having invasive breast cancer and when treated for breast cancer at our institution between 2015 and 2020. Demographic and clinicopathological data were collected from the electronic patient record system (“openMedocs”). Data regarding counseling and testing for *BRCA* germline mutations were collected from the genetic findings available at the department. Subsequently, all collected data were entered into a “RedCap” database.

Results: Of 1429 patients, 218 (15 %) received genetic counseling and 185 (13 %) underwent genetic testing. The number of yearly tests performed increased continuously, with a 2.7-fold increase in the specified period. Only 2 % of all breast cancer patients were men and 98 % of cases were women. 17 patients had primary metastatic/locally advanced, triple-negative breast carcinoma and five of these (29 %) were genetically tested. There was a significant clustering of the triple-negative subtype in the group of tested patients (39 %) compared with non-tested patients (9 %), as well as low-differentiated breast carcinoma (53 % in tested and 27 % in non-tested). Compared to patients without a *BRCA* germline mutation, patients with a *BRCA* germline mutation were significantly younger at the time of the diagnosis (median age 47a in patients with *BRCA* germline mutation and 51a in the other group), and significantly more likely to have been diagnosed with triple-negative (69 % and 33 %, respectively) and low-differentiation (74 % and 48 %, respectively) breast cancer. While *BRCA1*-associated breast cancer was more often triple-negative, *BRCA2*-associated breast cancer was more often hormone receptor positive (82 % and 36 %, respectively; 14 % and 64 %, respectively).

Conclusion: Although an increase in testing for *BRCA* germline mutation was observed, further steps will have to be taken in the future to help increase the

frequency of testing, detect the mutations present, and initiate appropriate treatment.

Zusammenfassung

Einleitung: Für circa 5–7 % aller Brustkrebserkrankungen sind Keimbahnmutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen verantwortlich. Wenn nachgewiesen, bedeuten diese Keimbahnmutationen ein Risiko für weitere Malignome, sind aber auch prädiktiv für den Einsatz von zielgerichteten Therapien wie der PARP-Inhibitoren. Ziel dieser Arbeit ist es, die Häufigkeit der nachgewiesenen *BRCA1/BRCA2*-Keimbahnmutationen an der Klinischen Abteilung für Onkologie in Graz systemisch zu erfassen.

Material und Methoden: Berücksichtigt wurden Brustkrebspatient:innen, die an der Klinischen Abteilung für Onkologie im Zeitraum von 2015 bis 2020 behandelt und wegen gestellter Indikation genetisch beraten und getestet wurden. Demographische und klinisch-pathologische Daten wurden aus dem elektronischen Patientendatensystem („openMedocs“) erhoben. Daten bezüglich der Beratung und der Testung auf *BRCA*-Keimbahnmutationen wurden aus den an der Abteilung vorliegenden genetischen Befunden erfasst. Anschließend wurden alle erhobenen Daten in der „RedCap“-Datenbank eingegeben.

Ergebnisse: Von 1429 Patient:innen wurden 218 (15 %) genetisch beraten und 185 (13 %) genetisch getestet. Die Anzahl der durchgeführten Testungen pro Jahr ist kontinuierlich gestiegen, mit einer 2,7-fachen Erhöhung im angegebenen Zeitraum. Nur 2 % aller Brustkrebs-Erkrankten waren Männer, in 98 % der Fälle waren Frauen betroffen. 17 Patient:innen hatten ein primär-metastasiertes/lokal-fortgeschrittenes, triple-negatives Mammakarzinom und fünf davon (29 %) wurden genetisch getestet. In der Gruppe der getesteten Patient:innen zeigte sich eine signifikante Häufung des triple-negativen Subtyps (39 %) im Vergleich zu Nicht-Getesteten (9 %) sowie des niedrig-differenzierten Mammakarzinoms (53 % bei Getesteten und 27 % bei Nicht-Getesteten). Im Vergleich zu Patient:innen ohne *BRCA*-Keimbahnmutation, waren Patient:innen mit einer *BRCA*-Keimbahnmutation zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant jünger (medianes Lebensalter 47a bei Patient:innen mit *BRCA*-Keimbahnmutation und 51a in der anderen Gruppe) und wurden signifikant häufiger mit einem triple-negativen (69 % bzw. 33 %) und niedrig-differenzierten (74 % bzw. 48 %) Brustkrebs diagnostiziert. Während *BRCA1*-assoziierter Brustkrebs häufiger

triple-negativ war, war *BRCA2*-assoziierter Brustkrebs häufiger hormonrezeptorpositiv (82 % und 36 % bzw. 14 % und 64 %).

Fazit: Obwohl ein Anstieg an durchgeführten Testungen auf *BRCA*-Keimbahnmutationen beobachtet wurde, müssen in Zukunft weitere Schritte unternommen werden, um die Häufung der Testungen und damit die Anzahl der entdeckten *BRCA*-Keimbahnmutationen weiter zu erhöhen, damit eine entsprechende zielgerichtete Behandlung eingeleitet werden kann.

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Brustkrebs ist sowohl weltweit als auch in europäischen Ländern die am häufigsten diagnostizierte invasive Krebserkrankung und global die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen.(1,2) Trotz der Tatsache, dass die Brustkrebs-Mortalitätsrate dank der derzeit verfügbaren Behandlungen mäßig gesunken ist, sterben weltweit mehr als 450.000 Personen pro Jahr an Brustkrebs.(3) Während circa 90 % der Fälle durch erworbene (somatische) genetische und epigenetische Veränderungen verursacht werden, sind 5–10 % der Brustkrebserkrankungen durch vererbte DNA-Mutationen bedingt.(4,5) In über 90 % aller erblichen Brustkrebserkrankungen werden pathogene Varianten in *BRCA1*- und *BRCA2* Genen nachgewiesen und dieselben autosomal dominant vererbt.(6) In den letzten zehn Jahren hat sich der Nutzen einer genetischen Testung auf Keimbahnmutationen vom Risikomanagement auf das Therapiemanagement ausgeweitet.(7) Und Obwohl die Verfügbarkeit und Kosten von genetischen Tests gesunken sind, werden nur 30 % der pathogenen *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen entdeckt.(8)

1.2 Klassifikation

Bei Brustkrebs wird zwischen Carcinoma *in situ* (duktal und lobulär) und invasivem Krebs unterschieden.(9)

1.2.1 Carcinoma *in situ*

1.2.1.1 Duktales carcinoma *in situ* (DCIS)

DCIS entsteht in duktal-lobulärem System und ist eine intraepitheliale Proliferation duktaler Zellen.(10) Im Unterschied zu invasivem Brustkrebs bleibt die Basalmembran intakt und es kommt zu keiner Stromainvasion.(11) Heutzutage wird DCIS mit Hilfe von Mammographie detektiert und wird in der Regel mit Mikrokalzifikationen assoziiert.(11)

1.2.1.2 Lobuläres carcinoma *in situ* (LCIS)

Das klassische LCIS wird meistens als Zufallsbefund entdeckt und erfordert in der Regel keine chirurgische Exzision.(12) In 70 % der Fälle kommt das LCIS multizentrisch und in 60 % der Fälle bilateral vor.(11) Nach der Diagnose eines klassischen LCIS ist das relative Risiko eines invasiven Karzinoms etwa 9- bis 10-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung.(12)

1.2.2 Invasiver Brustkrebs

Beim invasiven Brustkrebs breiten sich Tumorzellen über die duktal-lobuläre Einheit in das umgebende Gewebe hinaus.(13) Der häufigste histologische Typ des Mammakarzinoms ist das invasiv-duktales Karzinom (IDC),(10) neuerlich als „No Special Type“ (NST) definiert. 70–80 % aller Brustkrebsfälle sind invasiv-duktales Karzinome, die keine einheitliche Entität darstellen, sondern eine ausgeprägte Heterogenität in Bezug auf die Tumormorphologie, die zugrunde liegende Molekularbiologie und die Prognose zeigen.(14) Mammakarzinome werden in Grad 1 (gut differenziert) mit hoher Homologie zur normalen lobulären Einheit des Milchganges der Brust, Tubulusbildung > 75 %, geringem Grad an Kernpleomorphismus und geringer Mitosezahl, Grad 2 (mäßig differenziert) und Grad 3 (schlecht differenziert) mit ausgeprägter Zellpleomorphie, häufigen Mitosen und keiner Tubulusbildung < 10 %, unterteilt.(15)

1.2.2.1 Immunhistochemie und Biomarker

Die Beschreibung der intrinsischen Brustkrebs-Subtypen mit Hilfe von Microarray-basierter Genexpressionsprofilierung war eine der wichtigsten Entdeckungen in der Brustkrebsforschung in den letzten 20 Jahren.(9) Aufgrund der hohen Kosten und dem zeitlichen Aufwand wurde die Immunhistochemie als Surrogatverfahren eingeführt.(9) Die Immunhistochemie basiert auf Antikörpern die gegen bestimmte Antigene in bestimmten Geweben und Zellen gerichtet sind und wird am häufigsten an formalinfixierten, paraffineingebetteten Geweben durchgeführt.(16) Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR), humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (HER2) und Ki-67 sind die gebräuchlichsten Biomarker,

die zur Bestimmung der Prognose von Brustkrebs und zur Festlegung der therapeutischen Strategie verwendet werden.(17)

1.2.2.2 Hormonrezeptoren

Etwa 70 % der menschlichen Brusttumore sind hormonrezeptorpositiv – sie exprimieren den Östrogenrezeptor und/oder den Progesteronrezeptor.(18) Diese sind die primären Transkriptionsfaktoren, die die Onkogenese bei hormonrezeptorpositiven Brustkrebsarten antreiben.(18) Die beiden Hormonrezeptoren sind Ziele und Prädiktoren für das Ansprechen auf die Anti-Östrogen-Therapie.(18) Die Östrogen-Signalübertragung kann auf mehreren Wegen beeinflusst werden: Antagonisierung der Bindung von Östrogenen an den Östrogenrezeptor mit Tamoxifen, Blockierung der Östrogenbiosynthese mit Aromataseinhibitoren und Agonisten des luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormons und die Herunterregulierung des Östrogenrezeptors mit Fulvestrant.(18)

1.2.2.3 Ki-67

Am häufigsten wird Zellproliferation mit immunhistochemischen Tests zur Bestimmung von Ki-67, einem Kernmarker, der in allen Phasen des Zellzyklus außer der G0-Phase exprimiert wird, gemessen.(19) Zellproliferation ist der Hauptunterschied zwischen den beiden luminalen Subtypen der Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebskrankung, nämlich Luminal A und Luminal B und ein unabhängiger prognostischer Marker für Patient:innen mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs.(20) Ki-67 wird aufgrund der fraglichen analytischen Validität in der klinischen Praxis nur in begrenztem Umfang eingesetzt und in den nationalen Leitlinien für die Behandlung von Brustkrebspatient:innen nicht empfohlen.(19,20)

1.2.2.4 HER2

HER2-Positivität macht etwa 15–20 % der Brustkrebskrankungen aus und ist definiert als Nachweis einer Überexpression des HER2-Proteins, gemessen durch Immunhistochemie und/oder Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung, wobei eine HER2-Gen-Kopienzahl von sechs oder mehr oder ein HER2/CEP17-Verhältnis von 2 oder mehr gemessen wird.(21) Der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 gehört zur Familie von vier Transmembranrezeptoren, die an

Signaltransduktionswegen beteiligt sind, die das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung regulieren.(22) Vor der Einführung der HER2-gerichteten Therapien wurde HER2-positiver Brustkrebs mit einem aggressiven Phänotyp in Verbindung gebracht, der mit hohen Rezidivraten und schlechteren Überlebensaussichten einherging.(23) Der erste monoklonale Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab hat 2001 zuerst als Zusatz zur Chemotherapie zu besserem Gesamtüberleben bei Frauen mit HER2-positivem metastasierenden Brustkrebs und 2005 zu positiven Ergebnissen bei Verwendung als adjuvante Therapie in der frühen Erkrankung geführt.(24) Daher ist Trastuzumab seit über einem Jahrzehnt eine Standardbehandlung, sowohl für metastasierten als auch für HER2-positiven Brustkrebs im Frühstadium.(24) Eine Reihe von Wirkstoffen, darunter Pertuzumab, Lapatinib, Neratinib und Trastuzumab Emtansin, sind ebenso für die Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs zugelassen.(24)

1.2.2.5 Molekulare Subtypen

Brustkrebs ist eine heterogene Krankheit mit molekularen Subtypen, die sich in epidemiologischen Risikofaktoren, Krankheitsverläufen und dem Ansprechen auf systemische und lokale Therapien unterscheiden.(25,26) Die großen Vorteile sind die Identifikation der Patient:innen, bei denen der Nutzen einer neoadjuvanten Therapie die Risiken überwiegt, sowie Patient:innen bei denen eine aggressive Behandlungsstrategie oder eine verstärkte Überwachung aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos entwickelt werden soll.(3) Laut dem St. Gallen Konsensus aus dem Jahr 2011 kann Brustkrebs in folgende molekulare Subtypen eingeteilt werden:

- Luminal-A (ER+/PR+/HER2-/Ki-67 niedrig),
- Luminal-B (ER+/PR+/HER2-+/Ki-67 hoch),
- HER2-Überexpression (ER-/PR-/HER2+) und
- Triple-negatives Mammakarzinom/TNBC (ER-/PR-/HER2-).(3)

Luminal-A sind typischerweise niedriggradig und haben eine sehr gute Prognose, während Luminal-B höhergradig sind und mit einer schlechteren Prognose einhergehen.(14) Trotz der Fortschritte in der Behandlung der HER2-positiven Brustkrebserkrankung kommt es bei etwa 16–22 % der Patient:innen im Frühstadium zu einem Rückfall und bei 22–25 % der Patient:innen mit HER2-positivem metastasierten Brustkrebs zu einer primären (z. B. *de novo*) oder

sekundären (z. B. erworbenen) Resistenz gegenüber HER2-gerichteten Therapien. (23) Triple-negativer Brustkrebs ist durch eine hohe Invasivität, ein hohes Metastasierungspotenzial, eine Neigung zu Rezidiven und eine schlechte Prognose charakterisiert.(27) Da triple-negative Mammakarzinome keine Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Expression aufweisen, sind sie unempfindlich gegenüber einer endokrinen Therapie oder einer HER2-gerichteten Behandlung, und es gibt noch keine standardisierten TNBC-Behandlungsschemata.(27)

1.2.2.6 TNM

Die TNM-Klassifikation wird weltweit zur Beschreibung der anatomischen Ausdehnung und Bestimmung des Stadiums von Karzinomen eingesetzt.(28) Mit Hilfe der TNM-Klassifikation werden Merkmale des Primärtumors (häufig die Größe, aber auch andere Aspekte wie etwa das Verhältnis zu den umgebenden Strukturen), der Lymphknotenstatus (häufig die Anzahl und/oder Lage der befallenen Knoten, aber auch andere Aspekte wie die Größe des Knotenbefalls oder das Vorhandensein einer extrakapsulären Ausdehnung) und das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen erfasst.(28) Das klinische Stadium wird anhand der körperlichen Untersuchung und der bildgebenden Untersuchungen bestimmt, während das pathologische Stadium nach der Operation festgelegt wird.(29) Die TNM-Klassifikation hat große prognostische Bedeutung, dient als Grundlage für Therapieplanung und erleichtert den Informationsaustausch zwischen verschiedenen Behandlungszentren.(11,28,29)

1.2.2.7 Metastasen

Etwa 90 % der Brustkrebs-Todesfälle sind nicht auf den Primärtumor selbst zurückzuführen, sondern auf Fernmetastasen in anderen Organen des Körpers.(30) Die Metastasierung beginnt mit der lokalen Invasion von Zellen, die vom Primärtumor stammen, in das umgebende Gewebe und setzt sich fort, bis die Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäße eindringen.(30) Patient:innen mit metastasierendem Brustkrebs haben in 30–60 % der Fälle Metastasen in den Knochen, in 21–32 % in der Lunge, in 15–32 % in der Leber und in 4–10% im Gehirn.(31) Derzeit stützt sich der Nachweis von Brustkrebsmetastasen auf

klinische Manifestationen der Ausbreitung auf Organe, Biopsien betroffener Organe, bildgebende Verfahren und Serumentumormarker.(30)

1.3 Risikofaktoren

Die meisten Brustkrebserkrankungen treten bei Frauen auf und die Zahl der Brustkrebserkrankungen ist bei Frauen 100-mal höher als bei Männern.(32) Somit ist das weibliche Geschlecht der wichtigste Risikofaktor bei der Entstehung des Mammakarzinoms. Neben dem Geschlecht ist das Alter einer der wichtigsten Risikofaktoren, da die Inzidenz von Brustkrebs in hohem Maße mit dem zunehmenden Alter zusammenhängt.(32) Brustkrebs ist eine hormonell vermittelte Krankheit und wird durch wiederholte Exposition der Brustzellen gegenüber zirkulierenden Eierstockhormonen verursacht.(33) Reproduktive Faktoren wie eine frühe Menarche, eine späte Menopause, ein fortgeschrittenes Alter bei der ersten Schwangerschaft und eine geringe Parität beeinflussen den Hormonstatus oder sind Marker für Veränderungen von ebendiesem und deswegen weitere Risikofaktoren.(32,33) Neben endogen produziertem Östrogen erhöht auch exogenes, durch orale Kontrazeption oder Hormonersatztherapie zugeführtes Östrogen das Risiko für Brustkrebs.(32) Ernährungsgewohnheiten, die zu Fettleibigkeit führen können, sind ein weiterer Risikofaktor und vor allem in Industrieländern von großer Bedeutung.(34) Postmenopausale Frauen haben durch Übergewicht oder Adipositas ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko an postmenopausalem Brustkrebs zu erkranken, wobei ein hohes Risiko insbesondere für Östrogenrezeptor-positiven (ER+) und Progesteronrezeptor-positiven (PR+) Brustkrebs besteht sowie für eine fortgeschrittene Erkrankung oder den Tod daran.(35) Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Brustkrebs ist bei postmenopausalen Frauen, Frauen mit negativer Familienanamnese bezüglich Brustkrebs, Frauen mit normalem Körpergewicht sowie Frauen, die zumindest ein gesundes Kind geboren haben, signifikanter.(36) Die Intensität der körperlichen Übungen, von mäßig bis energetisch, senkt das Brustkrebsrisiko im Vergleich zu inaktiven Frauen um etwa 10–25 %.(36) Alkoholkonsum kann Östrogene im Blut erhöhen sowie Östrogenrezeptorwege auslösen.(32) Ein Konsum von 35–44 Gramm Alkohol pro Tag kann das Brustkrebsrisiko um 32 % erhöhen, wobei der Blutdruck für alle weiteren 10 Gramm Alkohol pro Tag um 7,1 % steigt.(32)

Ungesunde Ernährung, die reich an Transfettsäuren sowie Produkten mit hohem glykämischen Index ist, hat ebenfalls einen erheblichen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko.(36) Ein Risikofaktor, der mit einem erhöhten Risiko für alle Subtypen verbunden ist, ist eine positive Familienanamnese in Bezug auf Brustkrebs.(37) Frauen mit zwei oder mehr Verwandten, die an Brustkrebs erkrankt sind, haben ein 2,5-fach erhöhtes Risiko ebenfalls an Brustkrebs zu erkranken.(38) Circa 10–30 % der Brustkrebserkrankungen sind auf hereditäre Faktoren zurückzuführen, bei ca. 5–10 % sind Mutationen in bekannten Brustkrebs-Suszeptibilitätsgenen zu finden, davon nur 4–5 % in Brustkrebs-Hochrisikogenen in autosomal-dominantem Zustand.(39) Mutationen in bekanntesten Brustkrebs-Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* sind mit einem Brustkrebsrisiko von 41–90 % assoziiert, jedoch tragen mehr als 50 % der Personen mit einer pathogenen Variante, die die Testkriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) für erblichen Brust- und Eierstockkrebs erfüllen, Mutationen in anderen Genen.(39)

1.4 Männliches Mammakarzinom

Männlicher Brustkrebs ist selten und macht etwa 1 % aller Krebserkrankungen bei Männern und etwa 1 % aller Brustkrebserkrankungen weltweit aus.(40) Brustkrebs bei Männern und Brustkrebs bei Frauen unterscheiden sich in ihren molekularen und klinisch-pathologischen Merkmalen.(40) Das mediane Lebensalter bei der Erstdiagnose von invasivem Brustkrebs ist bei Männern in der Regel höher als bei Frauen (68 Jahre versus 62 Jahre).(40) Die Erstdiagnose des Brustkrebses bei Männern erfolgt häufig in einem späteren Stadium als bei Frauen und der Brustkrebs bei Männern weist zum Zeitpunkt der Diagnose häufig fortgeschrittenere Krankheitsmerkmale auf, wie z. B. eine größere Tumorgöße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen.(40) Brustkrebs bei Männern exprimiert in der Regel den Östrogenrezeptor (ER), den Progesteronrezeptor (PR) und den Androgenrezeptor (AR); sie reagieren auf eine Hormontherapie und treten meist unilateral auf.(40) In einer kürzlich durchgeführten Studie an männlichen Brustkrebspatienten, die sich einem Test mit einem Multigen-Panel von acht oder mehr häufigen krebsbedingten Mutationen unterzogen, zeigte sich, dass mehr als 13,3 % der Männer positiv auf eine oder mehrere der Mutationen getestet wurden.(40) Die häufigsten Mutationen

in dieser Untergruppe von Patienten waren in *BRCA2* (47 %), gefolgt von *CHEK2* (31 %), *PALB2* (7 %), *BRCA1* (9 %) und *ATM* (4 %).(40)

1.5 Das hereditäre Mammakarzinom/HBOC

1.5.1 BRCA-Gene

BRCA steht für „BReast CAncer gene“, was auf die Bedeutung bei der Entstehung von Brustkrebs hinweist.(6) Sowohl *BRCA1*- als auch *BRCA2*-Proteine unterdrücken die Bildung von Tumoren, indem sie die DNA-Reparatur durch homologe Rekombination erleichtern, was wiederum die genomische Stabilität gewährleistet.(41) Der Schutz des Genoms durch homologe Rekombination umfasst die Erkennung von Schäden durch die Kinasen *ATM* und ataxia telangiectasia und Rad3-related (*ATR*), die Vermittlung von Signalen durch *CHEK2* und *BRCA1* und die Einleitung der Reparatur durch die Effektoren *BRCA2* und *RAD51*.(42) Beide Gene spielen eine wichtige Rolle bei Erkennung und Korrektur von DNA-Doppelstrangbrüchen, Transkriptionsregulation, Kontrolle des Zellwachstums und der Erhaltung der genomischen Integrität,(43) jedoch wirken sie in unterschiedlichen Phasen der DNA-Damage-Response.(42)

1.5.1.1 Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene kodieren für Proteine, deren normale Funktion darin besteht, die Zelltransformation zu hemmen.(44) Die Funktionen der Tumorsuppressoren lassen sich in zwei große Kategorien einteilen: Gatekeepers und Caretakers.(44) Gatekeeper-Tumorsuppressoren hemmen das Tumorstadium direkt oder fördern den Tumortod.(44) Die Inaktivierung dieser Gene trägt direkt zur Entstehung und zum Fortschreiten von Krebs bei.(44) Unter ihnen ist das *p53*-Gen das Bekannteste.(44) Caretaker-Tumorsuppressoren sind Gene, deren Funktionsverlust nicht direkt für die Tumorentwicklung verantwortlich ist.(44) Stattdessen führt ihre Inaktivierung zu einem vermehrten Auftreten von genomischen Mutationen, die wiederum Gatekeeper-Tumorsuppressoren inaktivieren können.(44) Einige Tumorsuppressoren, z. B. *BRCA1* und *BRCA2*, sind sowohl Gatekeepers als auch Caretakers.(44)

1.5.1.2 BRCA 1

BRCA1 befindet sich auf 17q21 in der Nähe des Zentromers des langen Arms von Chromosom 17 und hat 24 Exons.(5) Es kodiert für ein sehr großes Proteinmolekül, das aus 1863 Aminosäuren besteht.(45) *BRCA1* enthält eine aminoternale RING-Domäne mit E3-Ubiquitin-Ligase-Aktivität (die die Ubiquitinisierung von Proteinen katalysiert) und eine BRCT-Domäne, die die Bindung von Phospho-Proteinen erleichtert.(42) Die Aktivität der E3-Ubiquitin-Ligase von *BRCA1* wird verstärkt, wenn sie mit der RING-Domäne ihres Partnerproteins, dem *BRCA1*-assoziierten RING-Domänen-Protein 1 (*BARD1*), assoziiert wird.(42) *BRCA1* ist direkt an der HR-vermittelten Reparatur von Doppelstrangbrüchen beteiligt und ist möglicherweise auch an anderen DNA-Reparaturwegen beteiligt, darunter NHEJ und SSA.(42)

1.5.1.3 BRCA2

BRCA2 befindet sich auf Chromosom 13q12 und besteht aus 26 Exons, die für ein aus 3418 Aminosäuren bestehendes Proteinmolekül kodieren.(45) Exon 11 kodiert für die BRC-Domäne, die sich im zentralen Drittel des *BRCA2*-Proteins befindet und als Bindungsstelle für *RAD51* dient.(45) Punktmutationen innerhalb der BRC-Domäne, die die Interaktion mit *RAD51* beeinträchtigen, werden bei Personen mit HBOC-Syndrom gefunden.(42) Während *TR2* eine weitere Bindungsstelle für *RAD51* darstellt, interagiert *PALB2* mit dem Aminoterminus und führt zu einer erhöhten Stabilität von *BRCA2* in Kernstrukturen.(45) Die Hauptfunktion des *BRCA2* liegt in der homologen Rekombination.(42) *BRCA2* vermittelt die Rekrutierung der Rekombinase *RAD51* an Doppelstrangbrüchen, die nicht nur für die HR wesentlich ist, sondern auch für die tumorsuppressive Funktion dieses Reparaturprozesses.(42)

1.5.1.4 BRCA1/2-Keimbahnmutationen

BRCA-Mutationen können vererbt werden oder sie entstehen *de novo* als Ergebnis einer Kombination von genetischen und Umweltfaktoren (somatisch).(46) Es gibt mehr als 1600 bzw. 1800 bekannte Varianten in *BRCA1* und *BRCA2* Genen.(6) Pathogene *BRCA1*-Varianten erhöhen nicht nur das Risiko für Brustkrebs, sondern auch für ein Ovarialkarzinom bei Frauen und ein Prostatakarzinom bei Männern,

während pathogene *BRCA2*-Varianten das Risiko für Cholangiokarzinome, Magenkrebs und Melanome erhöhen.(6) Im Vergleich zur restlichen Bevölkerung sind Menschen mit diagnostiziertem triple-negativem Brustkrebs, Menschen mit dunkler Hautfarbe und aschkenasische Juden öfter von *BRCA*-Keimbahnmutationen betroffen.(46) Die Häufigkeit der pathogenen *BRCA1/2*-Varianten in der Allgemeinbevölkerung, mit Ausnahme aschkenasischer Juden, wird auf 1/400–500 Personen geschätzt.(5) *BRCA1/2*-Mutationsretentionsrate unter Patient:innen mit Brustkrebs ohne Selektionsbias beträgt 4,2–6,1 % (*BRCA1*: 1,45–3,7 %, *BRCA2*: 2,4–3,5 %).(5)

1.5.1.5 Charakteristika von *BRCA*-positivem Brustkrebs

Aus pathologischer Sicht unterscheiden sich *BRCA1*- und *BRCA2*-assoziierte Brusttumore sowohl auf morphologischer als auch auf molekularer Ebene.(47) *BRCA1*-assoziierte Tumore sind bei mammographischen Untersuchungen schwieriger zu erkennen als *BRCA2*-assoziierte Tumore, die häufiger Mikroverkalkungen und/oder isolierte duktales Karzinome *in situ* aufweisen.(47)

1.5.1.6 *BRCA1*-assoziierte Mammakarzinome

Das typische Erkrankungsalter der *BRCA1*-positiven Patient:innen liegt zwischen 30–50 Jahren.(10) Bei vielen findet sich zusätzlich eine auffällige Familienanamnese.(10) Es handelt sich bei *BRCA1*-assoziierten Mammakarzinomen meistens um hochgradige invasive duktales Karzinome (IDC) die nur eine minimale Tubulus- oder Drüsenbildung, ausgeprägt pleomorphe, blastische Kerne, hohe mitotische Aktivität und zonale Tumornekrosen sowie lymphoplasmazelluläre Stromainfiltration aufweisen.(10,47) Medulläre Merkmale finden sich bei 5–20 % der *BRCA1*-assoziierten Mammakarzinome.(10) Der häufigste molekulare Subtyp ist triple-negativ, der ER-, PR- und HER2-negativ ist und durch Expression von basalen Keratinen 5/14, Wachstumsfaktor EGFR und Adhäsionsmolekül P-Cadherin gekennzeichnet ist.(10)

1.5.1.7 *BRCA2*-assoziierte Mammakarzinome

Das Erkrankungsalter der betroffenen Frauen liegt meistens vor dem 50. Lebensjahr.(10) Morphologisch gesehen sind *BRCA2*-assoziierte

Mammakarzinome in meisten Fällen invasiv-duktral und haben unterschiedliche Differenzierungsgrade, obwohl auch invasiv-lobuläre Karzinome mit größerer Wahrscheinlichkeit mit *BRCA2*-Mutationen in Verbindung gebracht werden.(47) Die meisten weisen eine ER- und PR-Positivität sowie keine HER2-Überexpression auf.(10,47)

1.5.2 High-risk und moderate-risk Gene

Seit der Entdeckung der hochpenetranten, autosomal-dominanten Brustkrebs-Gene *BRCA1* und *BRCA2* in den 1990er-Jahren wurden mehrere weitere Brustkrebs-Gene identifiziert, die ein mäßiges bis hohes Brustkrebsrisiko mit sich bringen.(48) Das Li-Fraumeni-Syndrom wurde erstmals 1969 als seltenes klinisches Syndrom mit einer hohen Penetranz für prämenopausalen Brustkrebs und Sarkome, Hirntumore und Nebennierenrindenzinome in sehr jungem Alter beschrieben.(48) Als ursächlicher Faktor konnten Keimbahnmutationen des Tumorsuppressorgens *TP53* identifiziert werden.(48) Keimbahnmutationen in den Hochrisiko-Genen *TP53*, *PTEN* und *STK11* werden in weniger als 1 % der Brustkrebsfamilien identifiziert und in der Regel nur im Zusammenhang mit den seltenen Krebsyndromen beobachtet, mit denen sie in Verbindung gebracht werden, etwa Li-Fraumeni-Syndrom, Cowden-Krankheit bzw. Peutz-Jeghers-Syndrom.(49) Bislang wurden fünf Gene mit moderatem Brustkrebsrisiko identifiziert: *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *PALB2* und *NBS1*.(49) Im Gegensatz zu den Hochrisiko-Genen *BRCA1* und *BRCA2* weisen Gene mit mittlerem Risiko in der Regel eine begrenzte Anzahl von Varianten auf, die ein Brustkrebsrisiko bedingen.(49) Die Prävalenz der Varianten variiert in der Regel stark zwischen verschiedenen geografischen oder ethnischen Populationen und reicht von praktisch nicht vorhanden bis zu 1,5 %.(49)

1.5.3 UV

Etwa ein Drittel der *BRCA1*-Varianten und 50 % der *BRCA2*-Varianten gelten als genetische Varianten mit unbekannter klinischer Bedeutung, die auch als sogenannte “unclassified variants” (UV) bezeichnet werden, weil ihr Krebsrisiko unklar ist.(50) In der Regel sind das Missense-Varianten mit unbestimmter

Auswirkung auf Funktion oder Risiko, kleine Insertionen oder Deletionen oder Veränderungen in der nichtkodierenden Sequenz.(51)

1.6 Genetische Beratung und Testung

Beim Vorhandensein von gewissen Merkmalen der betroffenen Patient:innen sowie der diagnostizierten Mammakarzinome, welche die Wahrscheinlichkeit einer Keimbahnmutation deutlich erhöhen, wird eine genetische Beratung mit anschließender genetischen Testung in Erwägung gezogen. In Österreich ist die genetische Testung bei Feststellung eines möglichen erblichen Risikos kostenfrei.(52) Die interdisziplinäre S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms empfiehlt eine genetische Untersuchung im Fall einer 10 %-igen Mutationswahrscheinlichkeit und diese wird bei folgenden Situationen innerhalb einer Familienlinie gegeben:

- Mammakarzinom bei drei Frauen oder mehr,
- mindestens eine Frau mit ≤ 35 an Mammakarzinom erkrankt,
- Mammakarzinom bei zwei Frauen, von denen eine < 51 Jahre alt ist,
- bilaterales Mammakarzinom bei mindestens einer Frau im Alter von 50 oder jünger,
- Ovarialkarzinom bei mindestens zwei Frauen diagnostiziert,
- Mammakarzinom bei zumindest einer Frau und Ovarialkarzinom bei einer Frau,
- mindestens eine Frau an beiden Krebsarten, Mamma- und Ovarialkarzinom, erkrankt,
- eine Frau vom Mammakarzinom- oder Ovarialkarzinom betroffen und mindestens ein Mann vom Mammakarzinom betroffen. (53)

Auch bei Vorhandensein von für *BRCA1*-assoziierten Brustkrebs charakteristischen Merkmalen wie medulläre Eigenschaften, G3-Stadium, Östrogen-, Progesteron- und HER2-Negativität sollte eine erbliche Ursache angedacht werden.(53) An der Abteilung für Onkologie LKH Graz erfolgt vor jeder genetischen Untersuchung eine genetische Beratung, die in Zusammenarbeit mit der Humangenetik durchgeführt wird. Bei der genetischen Beratung sollte auf folgende Punkte geachtet werden:

- Mutationswahrscheinlichkeit,

- Erkrankungsrisiken bei einem positiven Ergebnis,
- Erwägung von Nutzen und Schaden des präventiven und therapeutischen Vorgehens,
- Nutzen und Schaden der Nichts-tun-Option sowie
- die Fragen: „Mit welcher Wahrscheinlichkeit wird der Befund falsch negativ sein?“ und
- „Wie beeinflusst eine durchgeführte genetische Testung andere Familienmitglieder?“ (53)

Die Untersuchung erfolgt aus einer Blutprobe. Das Ergebnis muss aus einer zweiten, unabhängigen Blutprobe bestätigt werden. Auf das Ergebnis wird normalerweise mehrere Wochen gewartet.(52)

Die Durchführung und Umsetzung der genetischen Analysen wird durch das Gentechnikgesetz (GTG) reguliert. Die genauen Bestimmungen werden in §§64–73 angegeben. So soll die Beratung vor der Durchführung der genetischen Testung „über das Wesen, die Tragweite und die Aussagekraft der Analyse durch den diese genetische Analyse veranlassenden in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharzt bzw. den für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt“ informieren (§69 Abs. 3 S. 1 GTG). Anschließend an eine genetische Testung erfolgt die zweite Beratung, die „sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen“ umfasst (§69 Abs. 4 S. 1 GTG). Weiters besagt das Gentechnikgesetz: „Wer genetische Analysen durchführt, veranlasst oder die daraus gewonnenen personenbezogenen Daten verarbeitet, hat diese Daten geheim zu halten.“ (§71 Abs. 1 S. 1 GTG) Auf das Zitieren der weiteren Paragraphen wird an dieser Stelle verzichtet, da dies im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen würde.

1.7 Diagnostik

Neben einer klinischen Untersuchung (Inspektion und Palpation), kann die weibliche Brust mit Hilfe von bildgebenden Verfahren wie einer Sonographie, Mammographie und Magnetresonanztomographie untersucht werden.(11) Die Befunde werden mittels BI-RADS-Klassifikation folgendermaßen eingeteilt:

unauffälliger Befund bei BI-RADS I und II, kontrollbedürftiger Befund bei BI-RADS III, Indikation zur minimalinvasiven Mammadiagnostik bei BI-RADS IV und operative Abklärung/minimalinvasive Diagnostik bei BI-RADS V.(11) Brustkrebs wird meistens durch ein Screening oder ein Symptom (z. B. Schmerzen oder eine tastbare Masse), das zu einer diagnostischen Untersuchung führt, entdeckt.(54) Die Mammographie ist die einzige Screening-Methode, die nachweislich eine Brustkrebs-Mortalität um insgesamt 19 % senkt, wobei Frauen im Alter von 40 Jahren weniger (15 %) und Frauen im Alter von 60 Jahren mehr (32 %) von einem Mammographie-Screening profitieren.(54) Daher empfiehlt die American Cancer Society das Mammographie-Screening ab einem Alter von 45 Jahren.(54) Bei Frauen die ein Lebenszeitrisiko von > 20 % haben, wie z.B. Frauen mit Keimbahnmutationen, wird eine Magnetresonanztomographie (MRT) als Ergänzung zur Mammographie empfohlen.(54) Bei Hochrisikopatient:innen, bei denen keine MRT-Untersuchung möglich ist und bei Frauen mit mittlerem Risiko, wie z. B. einer dichten Brust, ist eine Sonographie als eine weitere Screening-Option geeignet.(54) In der Praxis wird malignes Gewebe im Rahmen einer Feinnadelpunktion, Kernbiopsie oder chirurgischer Exzision untersucht.(54) Ein Thorax-Röntgen und eine Blutkontrolle sind für das Staging bei Patient:innen mit Brustkrebs im klinischen Stadium I oder II und ohne spezifische Symptome einer metastasierten Erkrankung ausreichend.(54) Bei Verdacht auf eine fortgeschrittene Erkrankung (Stadium IIIB/C oder IV) empfehlen die Richtlinien des National Comprehensive Cancer Network (Version 1.2015) entweder eine CT der Brust, des Abdomens und des Beckens oder eine CT der Brust mit MRT des Abdomens und des Beckens sowie Knochen-Scan oder Natriumfluorid-PET /CT.(54)

1.8 Therapie

In der frühen Brustkrebserkrankung und im lokal fortgeschrittenen Stadium ist das Ziel der Behandlung die Heilung (kurativer Ansatz), während bei Vorhandensein von Metastasen eine Verbesserung des klinischen Krankheitsbildes und der Lebensqualität im Vordergrund steht (palliativer Ansatz).(55) Eine personalisierte Medizin mit genauer Bestimmung der Patientenprognose mittels Tumorbilogie sowie die Möglichkeit einer gezielten Behandlung, basierend auf zugrunde liegenden molekularen Aberrationen, ist das ultimative Ziel der modernen

onkologischen Behandlung.(14) Eine kurative Behandlung kann mit folgenden Therapieansätzen durchgeführt werden: neoadjuvante Therapie, adjuvante Therapie, operative Tumorentfernung (brusterhaltend oder Mastektomie) und Radiotherapie. Eine Tumorresektion *in sano* ist die standardisierte Basistherapie bei allen nicht-fortgeschrittenen Mammakarzinomen.(11) Eine brusterhaltende Tumorresektion im Gesunden mit nachfolgender Radiotherapie weist die gleichen Überlebenschancen auf wie eine Mastektomie.(53) Bei inkompletter Entfernung des Tumors (auch nach der Nachresektion), inflammatorischem Brustkrebs, Kontraindikationen für Nachbestrahlung (wenn Radiotherapie indiziert ist) und bei bestehendem Patientenwunsch wird eine Mastektomie durchgeführt.(53) Bei sowohl palpatorisch, als auch sonographisch unauffälligen Lymphknoten wird ein axilläres Staging mit Hilfe von Sentinellymphknoten-Entfernung durchgeführt.(53) Eine Axilladisektion wird bei Patient:innen mit einem stanzbiologisch positiven (prätherapeutisch nachgewiesen) Lymphknotenstatus durchgeführt, auch wenn sie nach der primär systemischen Therapie einen klinisch negativen Lymphknotenstatus aufweisen.(53) Die wichtigste Maßnahme zur Senkung des Rezidivrisikos ist die postoperative Bestrahlung der betroffenen Brust oder der Brustwand nach Mastektomie bei lokal fortgeschrittenem und nodal-positivem Mammakarzinom.(53) Eine neoadjuvante Therapie ist hauptsächlich eine Chemotherapie mit zielgerichteten Wirkstoffen und wird meistens bei HER2-positiven sowie triple-negativen Brustkrebserkrankungen angewandt, selbst wenn diese operabel sind.(55) Eine primäre endokrine Therapie wird bei ER-positivem Brustkrebs eingesetzt, wenn eine primäre Operation aufgrund von Komorbiditäten kontraindiziert ist, oder bei Patient:innen mit HR-positiven Tumoren mit dem Wunsch der Brusterhaltung mittels Downstaging.(55) Eine adjuvante Therapie des Mammakarzinoms ist von Alter und Menopausenstatus, Größe des Tumors, Lymphknotenbefall, Differenzierungsgrad sowie Hormonrezeptor- und HER2-Status, abhängig.(53) Bei Feststellung einer Chemotherapieindikation ist es wichtig, dass der Nutzen dergleichen höher als mögliche Nebenwirkungen ist.(53) Bei ER- und PR-negativen, fraglich endokrin sensitiven Tumoren, jungen Patient:innen (< 35a), niedrigdifferenzierten Tumoren, Lymphknoten-positiven Tumoren sowie bei HER2-positiven Tumoren (in diesem Fall erfolgt in der Regel eine Kombination aus Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über einem Jahr und einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie) ist die Indikation zur Chemotherapie

gegeben.(53) Bei Patient:innen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs sollte eine endokrine Therapie im Anschluss an Chemotherapie eingeleitet werden.(53) Die adjuvante endokrine Therapie sollte bei prämenopausalen Patient:innen mittels Tamoxifen und bei postmenopausalen Frauen mittels Aromatasehemmer erfolgen.(53) Eine Standard-Chemotherapie enthält ein Taxan und ein Anthrazyklin und dauert 18 bis 24 Wochen.(53) Eine Therapie mit Antikörpern sollte bei Patient:innen mit HER2-Überexpression und einem Tumordurchmesser ≥ 1 cm erfolgen.(53) Einer adjuvanten Behandlung mit Anthrazyklin folgt eine Verabreichung von Taxan in Kombination mit Trastuzumab.(53) Bei metastasiertem, hormonrezeptorpositivem Brustkrebs gilt eine endokrine Therapie als Therapie der ersten Wahl.(55) Eine Chemotherapie ist nur dann indiziert, wenn ein schnelles Ansprechen notwendig ist.(55) Ein CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einer endokrinen Therapie sollte als Standardbehandlung für Patient:innen mit ER-positivem, HER2-negativem, metastasierendem Brustkrebs sein.(55)

1.8.1 BRCA1/2-assoziiertes Brustkrebs und PARP-Inhibitoren

Gesunde Zellen verteidigen sich gegen DNA-Schäden durch fünf wichtige DDR - Wege und bewahren so ihre genomische Integrität.(4) Mindestens 450 Proteine sind an den DDR-Wege beteiligt, darunter PARP1 und PARP2.(4) PARP1 heftet sich an den geschädigten DNA-Strang und ermöglicht die Bindung von Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD⁺) an seine aktive Stelle.(4) Tumorzellen mit HRR - Genmutationen werden durch einen Mechanismus, der als synthetische Letalität bekannt ist, von PARP-Inhibitor-Therapien erfasst.(4) PARP-Inhibitoren binden an PARP, hemmen die PARylierung und binden inaktiviertes PARP an die DNA, wodurch Replikationsgabeln blockiert werden, was zu deren Zusammenbruch und zur Entstehung von Doppelstrangbrüchen führt.(4) **(Abbildung 1)** Wenn PARP-Enzyme in Zellen ohne funktionelle HRR-Proteine (z. B. BRCA1, BRCA2) gehemmt werden, können Doppelstrangbrüche durch den nicht-homologen Endverbindungswege repariert werden.(4) Die Fehleranfälligkeit dieses Reparaturweges führt jedoch letztlich zum Tod der Tumorzellen, während gesunde Zellen verschont werden.(4) Die Monotherapien mit Olaparib und Talazoparib sind für die Behandlung von Patient:innen mit *BRCA*-assoziiertem, HER2-negativem Brustkrebs zugelassen und bieten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber

Standardtherapien.(4,56) Olaparib wurde von der FDA zuerst für metastasierten Brustkrebs und von der EMA für lokal fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zugelassen; Talazoparib ist von der FDA und der EMA für lokal fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zugelassen.(4) Im Frühjahr 2022 wurde Lynparza (Olaparib) von AstraZeneca und MSD in den USA für die adjuvante Behandlung von Patient:innen mit germline *BRCA*-mutiertem, HER2-negativem, Hochrisiko-Brustkrebs im Frühstadium zugelassen, die bereits vor oder nach einer Operation mit einer Chemotherapie behandelt wurden.(57) Die Zulassung durch die US- Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) stützt sich auf die Ergebnisse der Phase-III-Studie OlympiA, die zeigte, dass eine einjährige adjuvante Olaparib-Behandlung bei Patient:innen mit HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko und pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnvarianten das Rezidivrisiko deutlich senken und das Fortschreiten der Erkrankung in Richtung Metastasen verhindern kann und zwar bei einem geringen Toxizitätsprofil.(57,58) Am 23. Juni 2022 erhielt Lynparza ein positives Gutachten des CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) und eine neue Indikation für die adjuvante Behandlung erwachsener Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen, die an HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko leiden und zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden.(59) Die Therapie mit Lynparza (Olaparib) soll bei diesen Patient:innen als Monotherapie oder in Kombination mit endokriner Therapie erfolgen. (59)

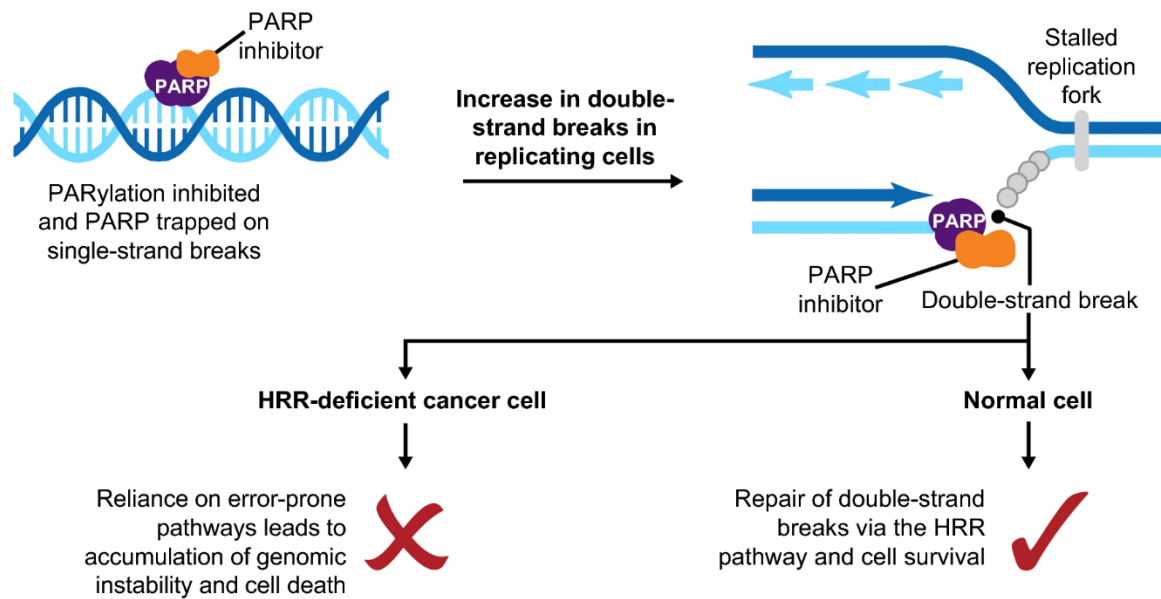


Abbildung 1: Synthetische Letalität durch PARP-Inhibitoren in HRR-defizienten Krebszellen, Cortesi L., Rugo H. S. und Jackisch C., unverändert übernommen, [Creative Commons — Attribution-NonCommercial 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) — CC BY-NC 4.0(4)

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau und Patient:innen

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde an der Klinischen Abteilung für Onkologie im Landeskrankenhaus Graz eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse von Brustkrebspatient:innen, die bei bestehender Indikation genetisch beraten und getestet worden sind, durchgeführt. 1429 Patient:innen, die im Zeitraum von 2015 bis 2020 an der Abteilung mit Brustkrebs diagnostiziert und behandelt wurden, wurden in diese Analyse eingeschlossen. Für die Aufnahme in die Studie wurde das Datum der Erstvorstellung der Brustkrebspatient:innen sowie das Datum der Durchführung der genetischen Testung berücksichtigt. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigte die Studie (Ethikkommissions-Votum Nr. 31-212 ex 18/19).

2.2 Datensammlung und erhobene Daten

Demographische und klinisch-pathologische Daten, wie das Datum der Erstvorstellung und Karzinomdiagnose, Primärtumordaten, d. h. histologischer Subtyp, Grading, Hormonrezeptoren, HER2 Immunhistochemie(ICH) -Score und

HER2 FISH -Ergebnisse, Therapie, d. h. neoadjuvante Therapie, Operation und adjuvante Therapie wurden aus dem elektronischen Patientendatensystem der Steiermärkischen Krankengesellschaft „openMedocs“ sowie aus der internen Datenbank der Klinischen Abteilung für Onkologie („ORACLE“) erhoben und anschließend in der Webanwendung Research Electronic Data Capture („REDCap“) eingegeben. Daten bezüglich der Beratung und der Testung auf Keimbahnmutationen, d. h. Datum und Ort der Beratung und Testung, die Analysemethoden, nachgewiesene Mutationen sowie Veränderungen unbekannter Signifikanz wurden aus den an der Abteilung vorliegenden genetischen Befunden erhoben. Unvollständige Befunde wurden mit Hilfe des Instituts für Humangenetik an der Medizinischen Universität Graz vervollständigt. Anschließend erfolgte eine erneute Datenerfassung in der Webanwendung „REDCap“.

2.3 Kernfragen

Ziel dieser Studie war es, die genetischen Beratungen und Testungen bei Brustkrebspatient:innen an der Klinischen Abteilung für Onkologie LKH Graz hinsichtlich Durchführungshäufigkeit und Testergebnissen zu analysieren. Folgende Fragestellungen standen dabei im Fokus:

- Wie viele Brustkrebspatient:innen ließen sich genetisch beraten?
- Wie viele genetische Untersuchungen wurden bei Patient:innen mit Brustkrebs durchgeführt?
- Wie alt waren die getesteten und nicht-getesteten Patient:innen?
- Welche molekularen Subtypen wurden bei getesteten und nicht-getesteten Patient:innen gefunden?
- Wie hoch ist die Häufigkeit der *BRCA1*- und *BRCA2*-Keimbahnmutationen bei Patient:innen mit Brustkrebs an der Klinischen Abteilung für Onkologie im LKH Graz?
- Welche *BRCA1*-Keimbahnmutationen konnten nachgewiesen werden?
- Welche *BRCA2*-Keimbahnmutationen konnten nachgewiesen werden?
- Wie alt waren *BRCA1*- bzw. *BRCA2*-positive Patient:innen?
- Wie war die Verteilung der molekularen Subtypen bei *BRCA*-positiven Patient:innen?
- Wie viele andere Mutationen wurden nachgewiesen?

2.4 Statistische Auswertung

Die in zwei Datenbanken der Webanwendung „REDCap“ erfassten Daten wurden extrahiert und in einer gemeinsamen Excel-Tabelle dargestellt. Dafür wurde „Microsoft Office Excel 2016“ verwendet. Die deskriptive statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte ebenfalls mittels „Microsoft Office Excel 2016“. Kontinuierliche Variablen, wie zum Beispiel das Alter der Patient:innen wurden als Mediane inklusive 25. und 75. Perzentil angegeben. Kategorielle Variablen wurden hingegen als absolute Häufigkeiten (%) angegeben. Die Assoziation zwischen zwei kategorialen Variablen wurden mit den χ^2 und Fisher's Exact Test untersucht. Die Verteilung kontinuierlicher Variablen zwischen zwei Gruppen wurden mittels Wilcoxon's Rank-Sum-Tests evaluiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patient:innenkollektiv

1466 Patient:innen waren wegen einer invasiven Brustkrebserkrankung im Zeitraum von 2015 bis 2020 an der Abteilung für Onkologie LKH Graz in Behandlung. Eine Erstvorstellung an der Klinischen Abteilung für Onkologie musste für den Einschluss im oben angegebenen Zeitraum erfolgt sein, deswegen wurden 19 Patient:innen mit Erstvorstellung im Jahr 2021 ausgeschlossen. Es wurden nur genetische Testungen berücksichtigt, die in diesem Zeitraum erfolgten. Aus diesem Grund wurden weitere 11 Patient:innen mit einer genetischen Testung außerhalb des angegebenen Zeitraums ausgeschlossen. 7 weitere Patient:innen mit unbekanntem Datum der genetischen Testung wurden ausgeschlossen. **(Abbildung 2)**

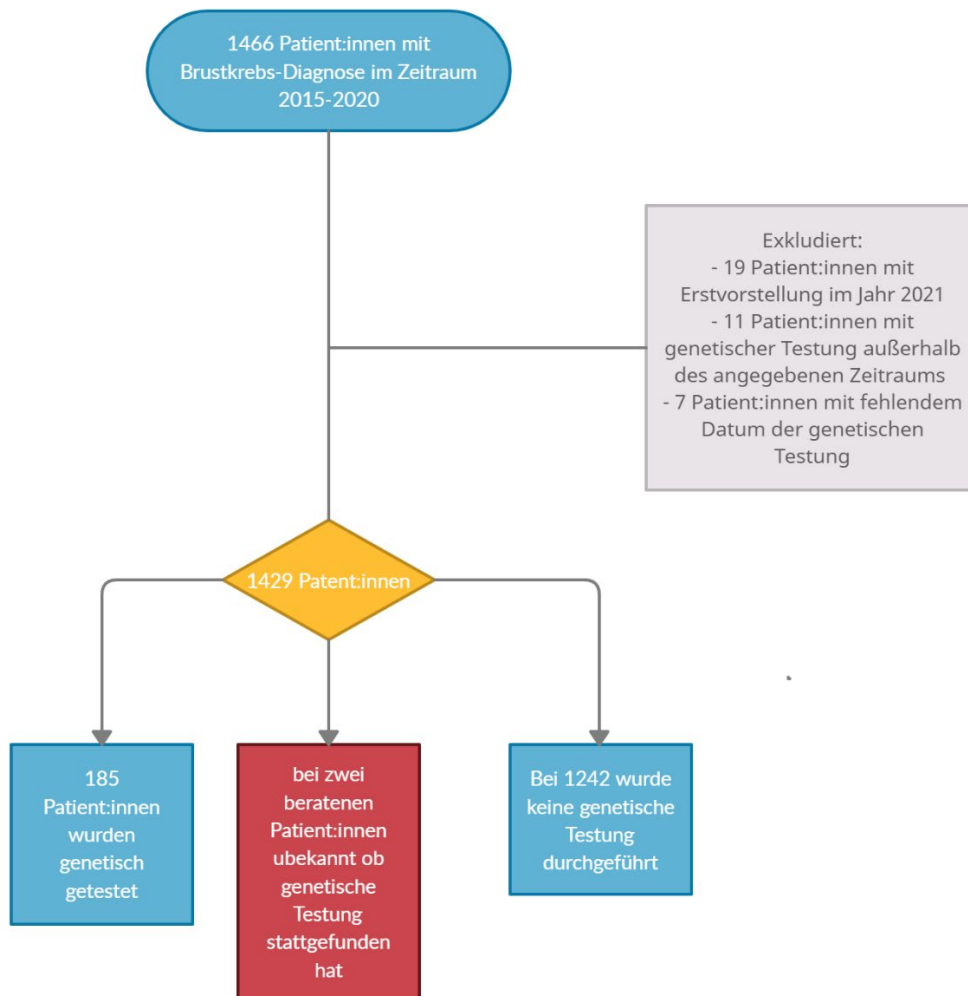


Abbildung 2: Consort-Flussdiagramm der eingeschlossenen Patient:innen

3.2 Anzahl durchgeführter Beratungen und Testungen

Letztendlich wurden 1429 Patient:innen in die Analyse eingeschlossen. Bei Vorhandensein von Merkmalen, die für hereditären Brustkrebs sprechen, wurde bei 218 (15 %) Patient:innen eine genetische Beratung durchgeführt. **(Abbildung 3)** Davon wurde bei 185 (13 %) Patient:innen, bei bestehender Indikation, eine genetische Testung durchgeführt. **(Abbildung 4)** Bei zwei beratenen Patient:innen war unbekannt, ob eine genetische Testung stattgefunden hatte. Diese zwei Patient:innen wurden in der Geschlechtsverteilung in der Gesamtkohorte

berücksichtigt und aus den nachfolgenden Analysen zwischen verschiedenen Gruppen ausgeschlossen.

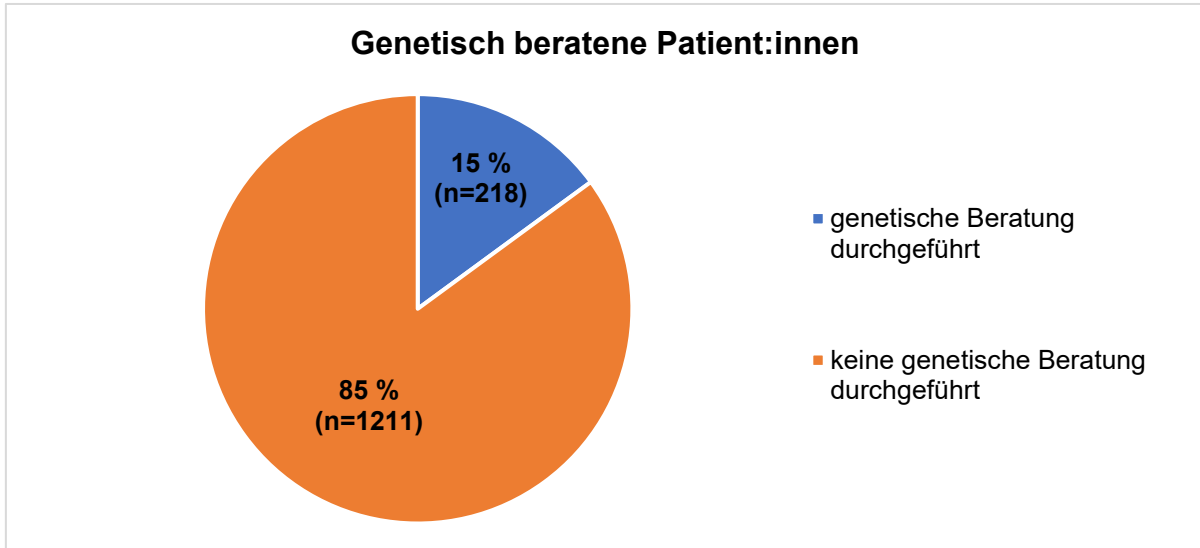


Abbildung 3: Anzahl genetisch beratener Patient:innen

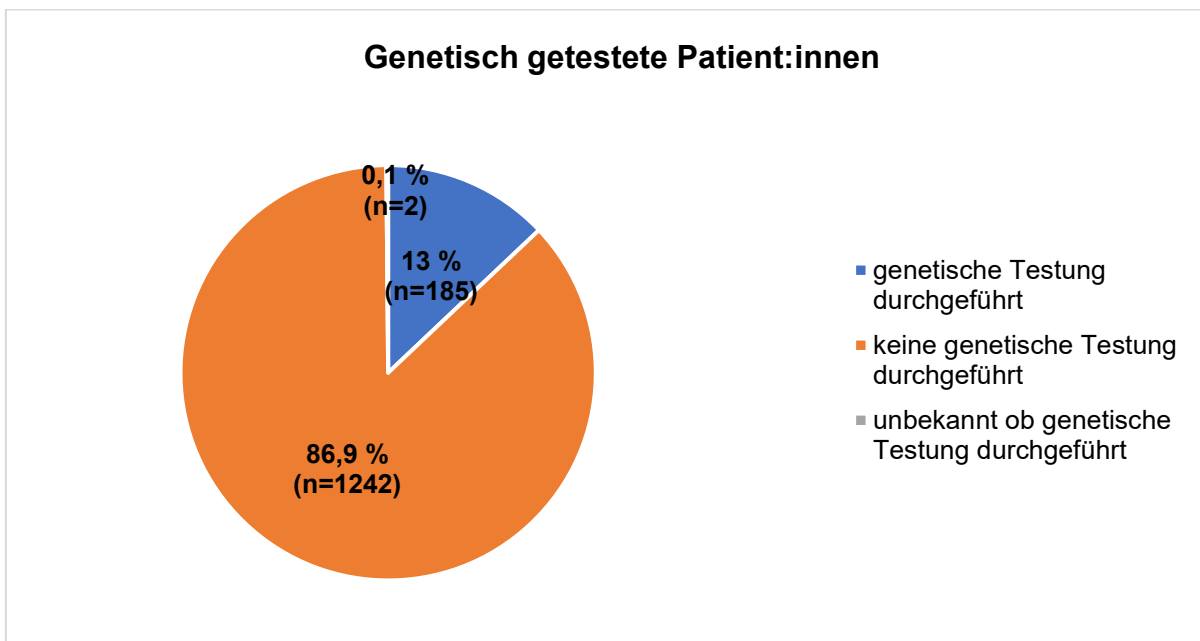


Abbildung 4: Anzahl genetisch getesteter Patient:innen

3.2.1 Anzahl der jährlich durchgeführten Testungen

Die Anzahl der durchgeführten genetischen Testungen ist im Zeitraum von 2015 bis 2020 stetig gestiegen. (**Tabelle 1, Abbildung 5**) Im Jahr 2015 wurden insgesamt 17 Patient:innen genetisch getestet, während im Jahr 2020 46 Patient:innen auf

Keimbahnmutationen getestet worden sind. Dies entspricht im ausgewählten Zeitraum einem prozentuellen Anstieg an genetischen Testungen von 270 %, in anderen Worten gesagt kam es zu einer 2,7-fachen Erhöhung an durchgeführten genetischen Testungen.

Jahr	Anzahl der genetischen Testungen
2015	17
2016	26
2017	26
2018	32
2019	38
2020	46

Tabella 1: Anzahl der genetischen Testungen pro Jahr

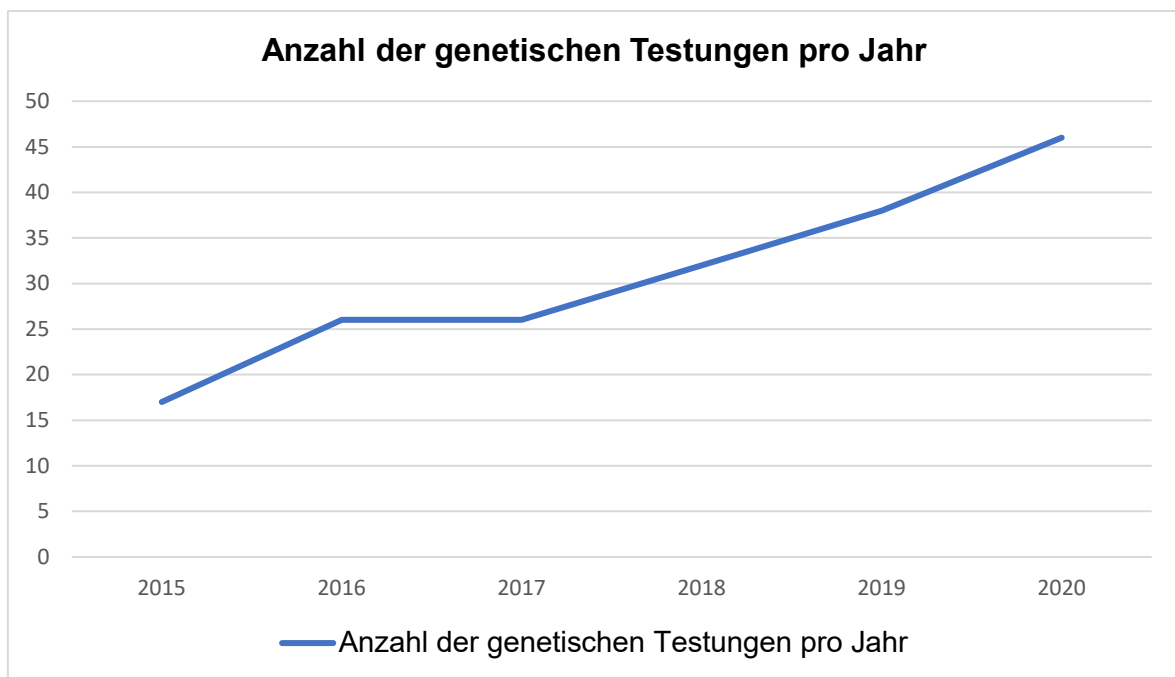


Abbildung 5: Anzahl der genetischen Testungen pro Jahr

3.3 Geschlechtsverteilung in der Gesamtkohorte

Von 1429 Patient:innen waren 24 Männer (2 %) und 1405 (98 %) Frauen. **(Abbildung 6)** Eine genetische Untersuchung wurde bei acht männlichen Patienten durchgeführt, bei vier konnte eine *BRCA1/2*-Keimbahnmutation nachgewiesen werden. Von diesen vier *BRCA*-Keimbahnmutationen gab es drei *BRCA2*-Keimbahnmutationen und eine *BRCA1*-Keimbahnmutation.

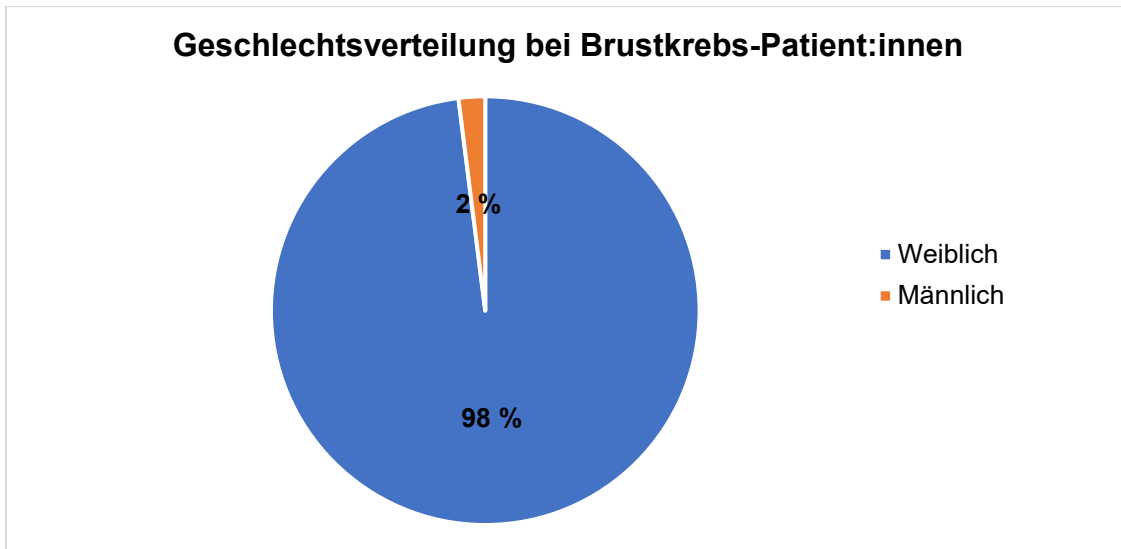


Abbildung 6: Geschlechtsverteilung bei Brustkrebserkrankten

3.4 Genetisch getestete versus nicht-getestete Patient:innen

Die Gruppe der genetisch getesteten Patient:innen wurde mit der Gruppe der nicht-getesteten Patient:innen in Bezug auf Alter, molekulare Subtypen, Differenzierungsgrade, histologische Subtypen und Lokalisation des Primums verglichen. **(Tabelle 2)** Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei Patient:innen, die nicht genetisch getestet wurden, war 66 Jahre (25–75 % Perzentile: 54–75). Patient:innen, die genetisch getestet wurden, waren zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant jünger, mit einem medianen Lebensalter von 49 Jahren (**p<0,001**). In beiden Gruppen war die/der jüngste mit Brustkrebs diagnostizierte Patient:in 26 Jahre alt, während die/der Älteste in der Gruppe der genetisch getesteten Patient:innen 78 Jahre alt war, in der zweiten Gruppe war die/der älteste Patient:in 98 Jahre alt. **(Abbildung 7)** Signifikante Unterschiede konnten ebenfalls in der Verteilung der molekularen Subtypen beobachtet werden (**p<0,001**). **(Abbildung 8, Abbildung 9)** Triple-negativer Brustkrebs kam bei 39 % der getesteten Patient:innen und somit signifikant häufiger im Vergleich zu 9 % der nicht-getesteten vor. Andererseits konnte ein hormonrezeptorpositiver Brustkrebs in der Gruppe der Nicht-Getesteten, mit 69 % der Fälle, häufiger als in der Gruppe der Getesteten (52 %) beobachtet werden. Der HER2-positive Subtyp war bei Nicht-Getesteten (17 %) im Vergleich zu Getesteten (6 %) häufiger vertreten. Die Mehrheit (53%) der getesteten Patient:innen erkrankte an einem niedrig-differenzierten (G3)

Brustkrebs, was einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Nicht-Getesteten (27 %) ausmachte. Bei nicht-getesteten Patient:innen war der mäßig-differenzierte Brustkrebs (G2) mit 52 % der häufigste Differenzierungsgrad. Dieser konnte bei 37 % der Getesteten nachgewiesen werden. Ein gut-differenzierter Brustkrebs (G1) konnte bei 17 % der Nicht-Getesteten und bei 9 % der Getesteten nachgewiesen werden. Insgesamt konnte eine signifikante Differenz in Bezug auf dieses Merkmal zwischen den beiden Gruppen mit $p < 0,001$ nachgewiesen werden. Signifikant unterschiedlich ($p < 0,003$) waren die beiden Gruppen auch in Bezug auf histologische Subtypen. Während IDC-Subtyp in beiden Gruppen, 75 % bei Getesteten und 72 % bei Nicht-Getesteten, der häufigste war, war der ILC-Subtyp bei Nicht-Getesteten mit 14 % im Vergleich zu Getesteten mit 6 % signifikant häufiger. Andere histologischen Subtypen waren bei 17 % der Getesteten und bei 11 % der Nicht-Getesteten vertreten. Eine linksseitige Lokalisation war in beiden Gruppen (54 % bei Getesteten und 50 % bei Nicht-Getesteten) die häufigste Lokalisation. Brustkrebs in der rechten Brust hatten 43 % der Getesteten und 48 % der Nicht-Getesteten und an bilateralem Brustkrebs erkrankten 4 % der getesteten und 2 % der nicht-getesteten Patient:innen.

	N (Daten vorhanden) (% fehlend)	Genetisch getestete Gruppe	Nicht-getestete Gruppe	p-value
Patient:innen	1427	185	1242	
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose	1427 (0 %)			P<0,001
Minimum		26a	26a	
25 % Perzentile		44a	54a	
Median		49a	66a	
Mittelwert		51a	65a	
75 % Perzentile		59a	75a	
Maximum		78a	98a	
Molekulare Subtypen	1360 (5 %)			P<0,001
HR+		96 (52 %)	856 (69 %)	
Triple-negativ		73 (39 %)	117 (9 %)	
HER2+		11 (6 %)	207 (17 %)	

Grading	1370 (4 %)		P<0,001
G1	16 (9 %)	207 (17 %)	
G2	68 (37 %)	649 (52 %)	
G3/G4	98 (53 %)	332 (27 %)	
Histologische Subtypen	1384 (3 %)		P<0,003
IDC	138 (75 %)	891 (72 %)	
ILC	11 (6 %)	171 (14 %)	
Andere Histologie	31 (17 %)	142 (11 %)	
Lokalisation	1427 (0 %)		p=0.214
Links	99 (54 %)	621 (50 %)	
Rechts	79 (43 %)	594 (48 %)	
Bilateral	7 (4 %)	27 (2 %)	

Tabelle 2: Charakteristika der genetisch getesteten und nicht-getesteten Patient:innen

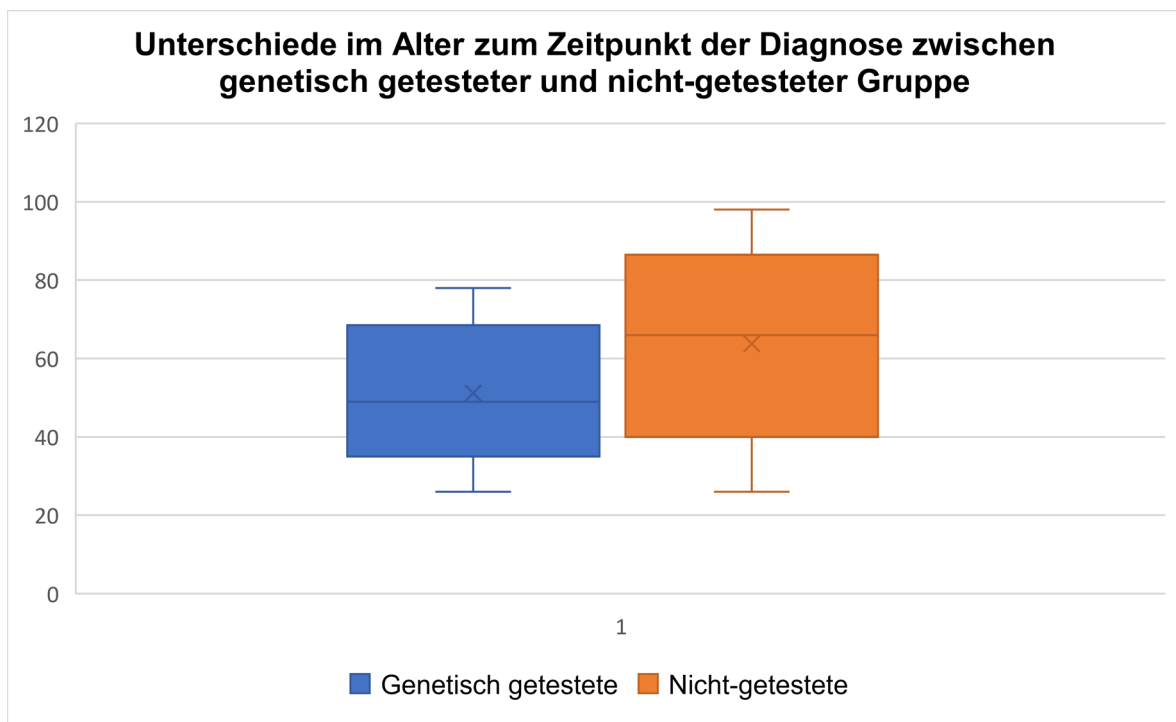


Abbildung 7: Unterschiede im Alter zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen genetisch getesteten und nicht-getesteten Patient:innen

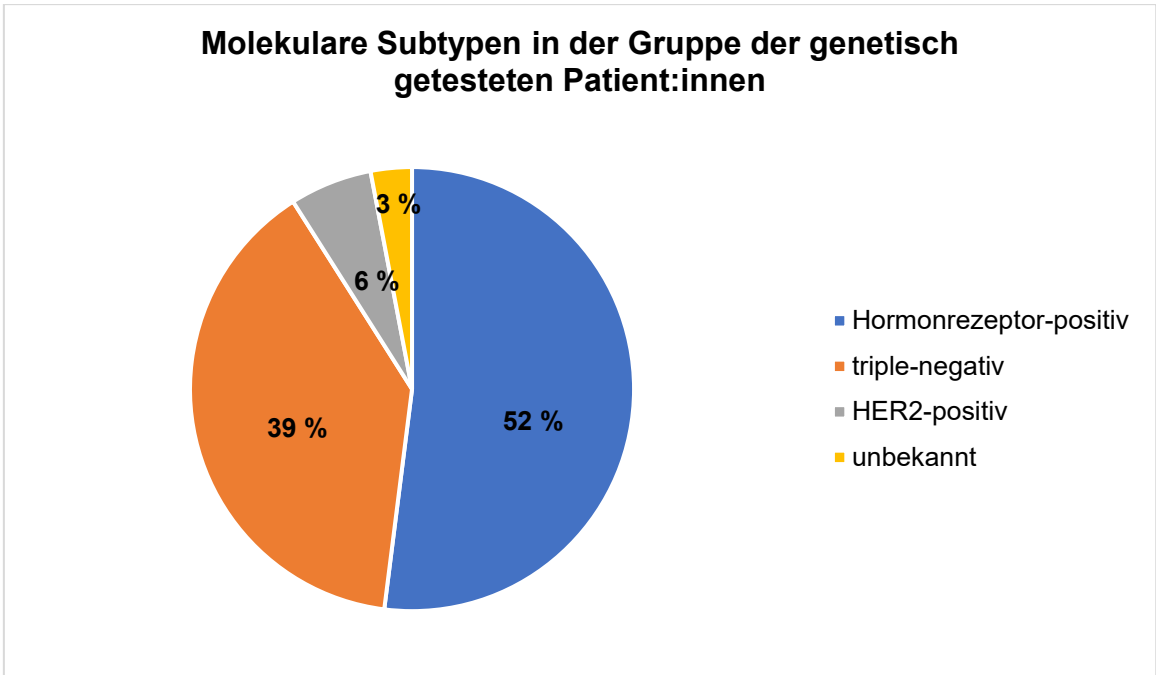


Abbildung 8: Verteilung der molekularen Subtypen in der Gruppe der genetisch getesteten Patient:innen

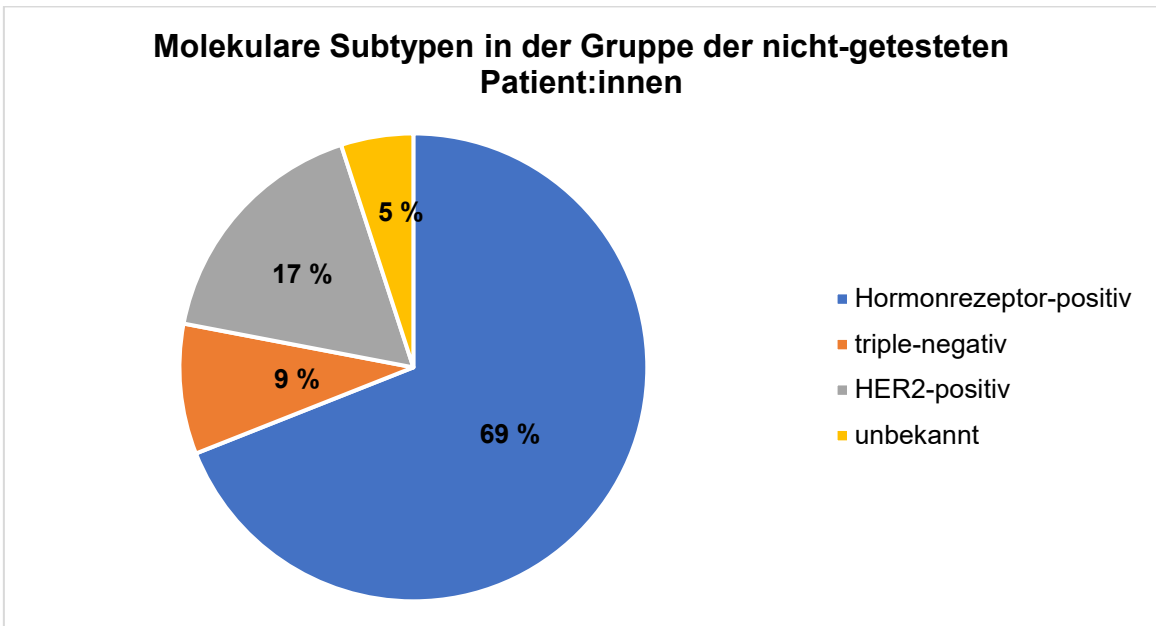


Abbildung 9: Verteilung der molekularen Subtypen in der Gruppe der nicht-getesteten Patient:innen

3.5 BRCA-Keimbahnmutationen

Bei 21 % (39/185) der genetisch getesteten Patient:innen wurde eine *BRCA1/2*-Keimbahnmutation nachgewiesen. (**Abbildung 10**) 72 % (28/39) von den nachgewiesenen *BRCA*-Keimbahnmutationen waren *BRCA1*-

Keimbahnmutationen, während 28 % (11/39) *BRCA2*-Keimbahnmutationen waren. (Abbildung 11)

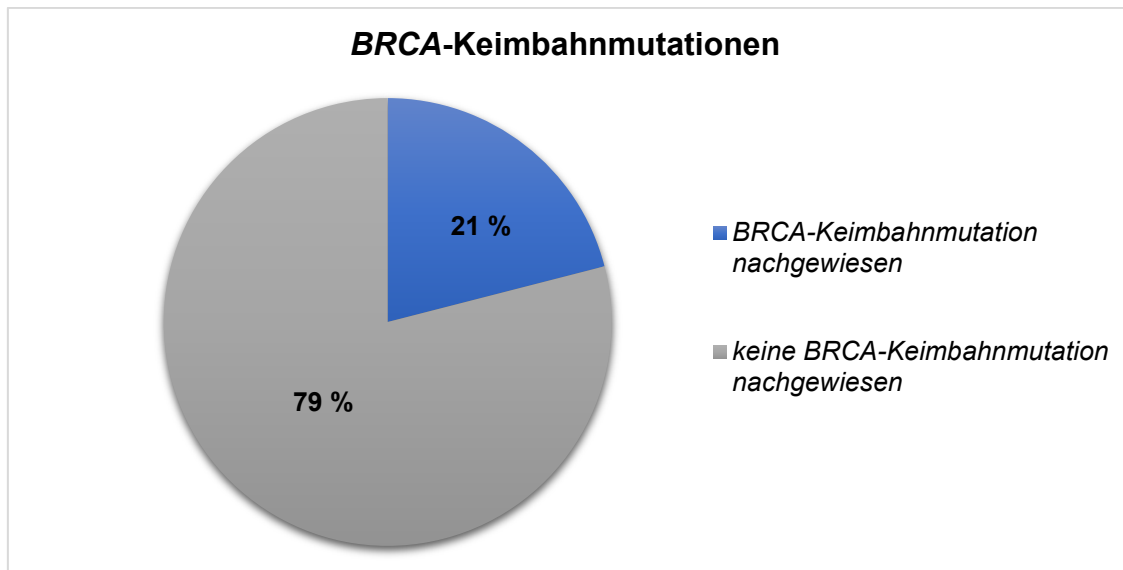


Abbildung 10: Nachgewiesene BRCA-Keimbahnmutationen

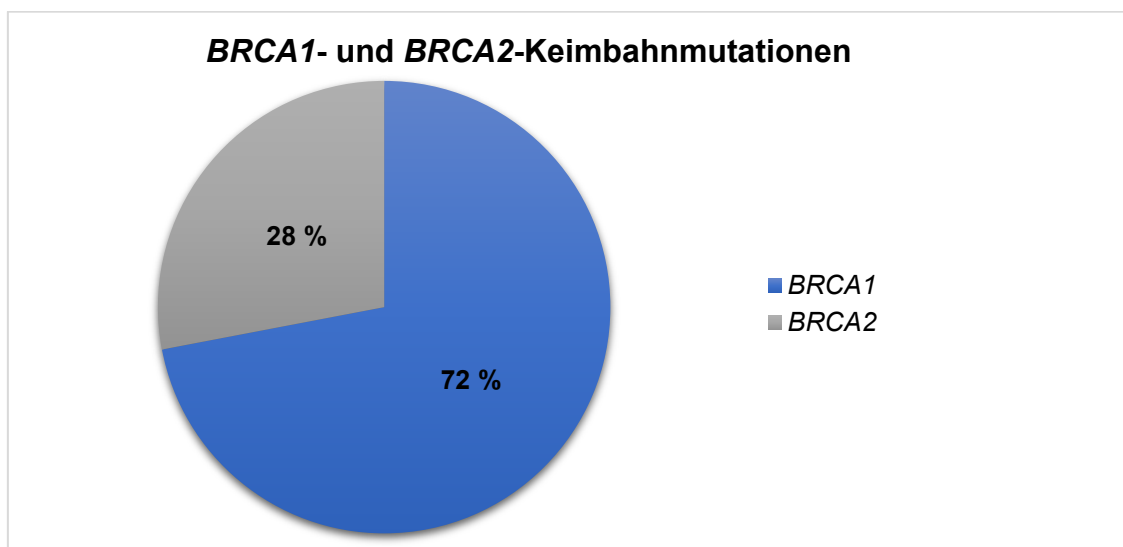


Abbildung 11: BRCA1- und BRCA2-Keimbahnmutationen

3.6 Vergleich der Brustkrebs-Charakteristika der getesteten Patient:innen mit und ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation

Verglichen wurde auch die Gruppe der getesteten Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation mit der Gruppe der getesteten Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation. (Tabelle 3) Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation waren zum Zeitpunkt der Diagnose mit medianem Alter von 47 Jahren im Vergleich

zu Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (51a) signifikant jünger (**p=0,012**). (**Abbildung 12**) 69 % (n=27) von den getesteten Patient:innen mit einer nachgewiesenen *BRCA1/2*-Keimbahnmutation erkrankten an triple-negativem Brustkrebs. Somit war der triple-negative Subtyp nicht nur der häufigste nachgewiesene Subtyp in dieser Gruppe, sondern kam auch signifikant häufiger bei Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation im Vergleich zu Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (33 %) vor. Andererseits war hormonrezeptorpositiver Brustkrebs mit 28 % der Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation signifikant seltener vertreten als bei Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation, bei denen dieser molekulare Subtyp der häufigste war (60 %). HER2-positiver Brustkrebs war häufiger bei Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (7 %) als bei Patient:innen mit einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (3 %). Somit konnten signifikante Unterschiede in der Verteilung der molekularen Subtypen zwischen beiden verglichenen Gruppen nachgewiesen werden (**p<0,001**). (**Abbildung 13**, **Abbildung 14**) Auch in Differenzierungsgraden konnten signifikante Unterschiede beobachtet werden (**p=0,014**). Gut-differenzierter Brustkrebs kam häufiger bei Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation vor als in der Vergleichsgruppe mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (11 % bzw. 3 %). Mäßig-differenzierter Brustkrebs konnte bei 41 % der Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation und bei 23 % der Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation festgestellt werden. Der niedrig-differenzierte Brustkrebs (G3) wurde in beiden Gruppen am häufigsten diagnostiziert, jedoch in der Gruppe der Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (74 %) häufiger als in der Gruppe ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (48 %). In beiden Gruppen war IDC mit 77 % gleich häufig, während ILC bei 7 % der Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation und bei 3 % der Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation nachgewiesen wurde. Andere Histologien wurden bei 16 % der Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation und bei 20 % der Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation beobachtet. Ein **p-value=0,567** deutete auf keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der histologischen Subtypen in beiden beobachteten Gruppen. 52 % der Patient:innen ohne *BRCA*-Keimbahnmutation und 59 % der Patient:innen mit *BRCA*-Keimbahnmutation erkrankten an einem linksseitigen Mammakarzinom, während 45 % der Patient:innen ohne *BRCA*-Keimbahnmutation und 33 % der Patient:innen mit *BRCA*-Keimbahnmutation an einem rechtsseitigen

Mammakarzinom erkrankten. An einem bilateralen Mammakarzinom erkrankten 3 % der Patient:innen ohne *BRCA*-Keimbahnmutation und 8 % der Patient:innen mit *BRCA*-Keimbahnmutation ($p=0,160$).

	N (Daten vorhanden) (% fehlend)	Getestete ohne <i>BRCA</i>1/2-Mutation	Getestete mit <i>BRCA</i>1/2-Mutation	p-value
Patient:innen		146	39	
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose				P=0,012
Minimum		29a	26a	
25. Perzentile		44a	39a	
Median		51a	47a	
Mittelwert		52a	47a	
75 % Perzentile		60a	51a	
Maximum		78a	69a	
Molekulare Subtypen	180 (3 %)			P<0,001
HR+		85 (60 %)	11 (28 %)	
Triple-negativ		46 (33 %)	27 (69 %)	
HER2+		10 (7 %)	1 (3 %)	
Grading	182 (2 %)			P=0,014
G1		15 (11 %)	1 (3 %)	
G2		59 (41 %)	9 (23 %)	
G3		69 (48 %)	29 (74 %)	
Histologische Subtypen	180 (3 %)			P=0,567
IDC		108 (77 %)	30 (77 %)	
ILC		10 (7 %)	1 (3 %)	
Andere Histologie		23 (16 %)	8 (20 %)	
Lokalisation	185			P=0,160
Links		76 (52 %)	23 (59 %)	
Rechts		66 (45 %)	13 (33 %)	
Beidseits		4 (3 %)	3 (8 %)	

Tabelle 3: Charakteristika genetisch Getesteter mit und ohne *BRCA*1/2-Keimbahnmutation

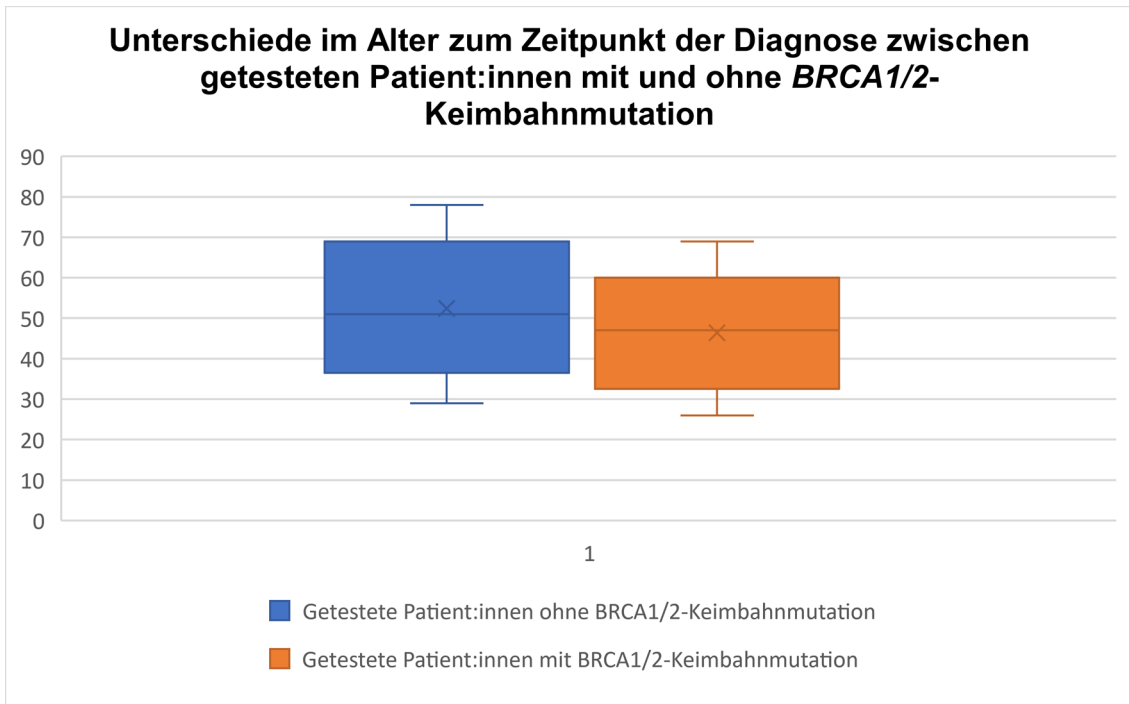


Abbildung 12: Unterschiede im Alter zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen getesteten Patient:innen mit und ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation

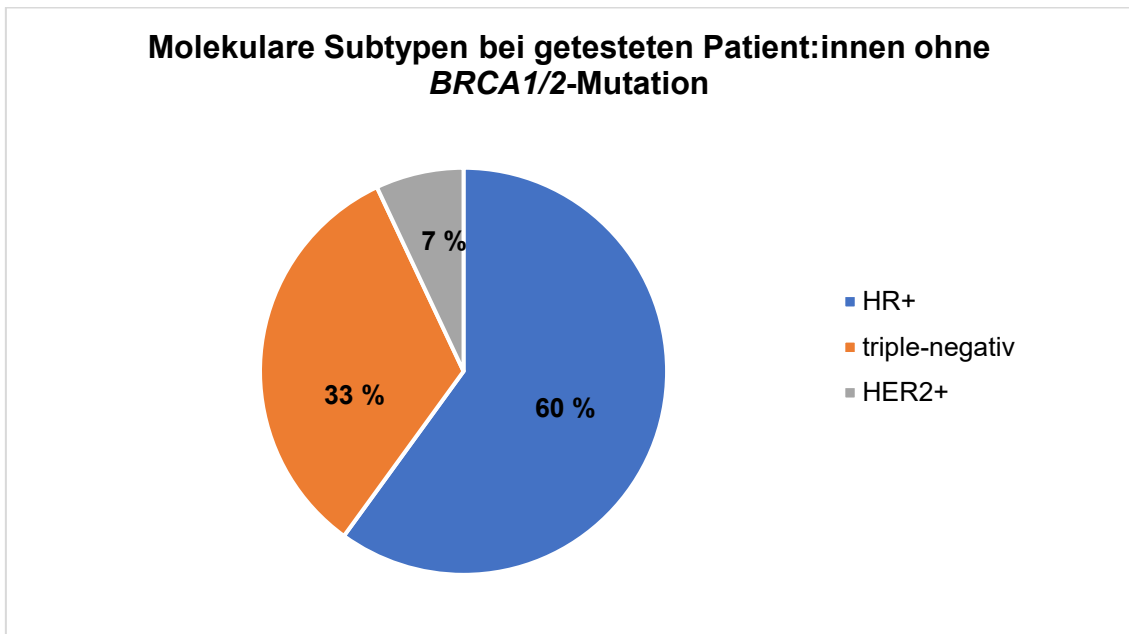


Abbildung 13: Molekulare Subtypen bei getesteten Patient:innen ohne *BRCA1/2*-Keimbahnmutation

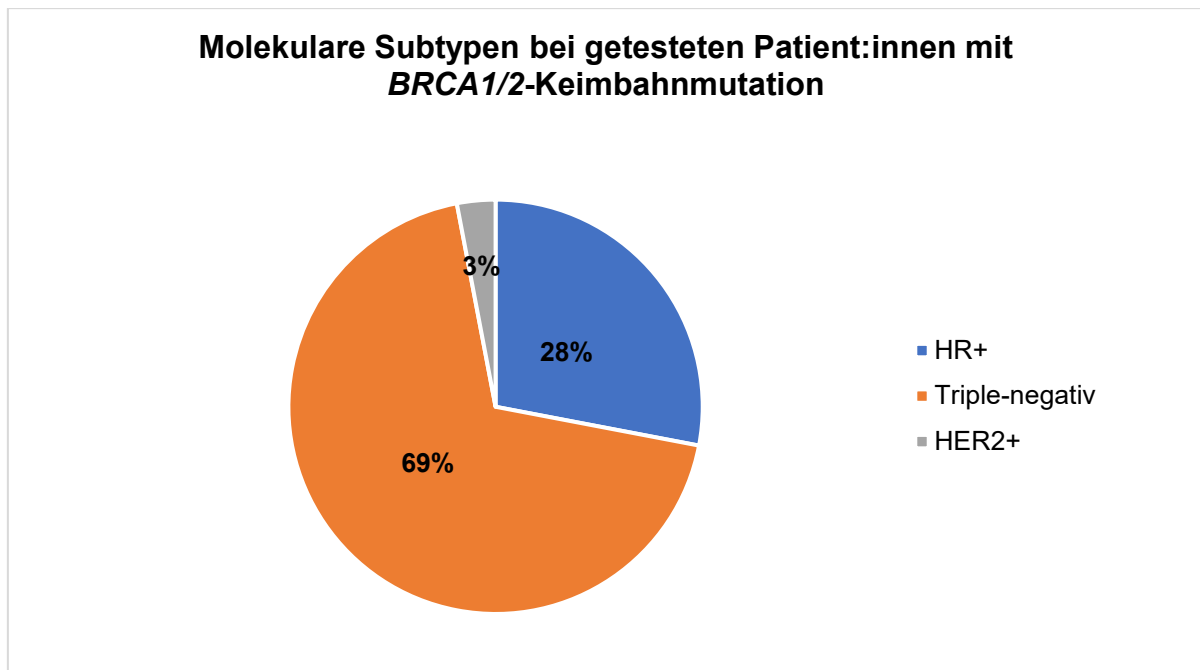


Abbildung 14: Molekulare Subtypen bei getesteten Patient:innen mit BRCA1/2-Keimbahnmutation

3.7 Häufigste BRCA1- und BRCA2-Mutationstypen

Die zwei häufigsten BRCA1-Mutationstypen waren **c.181T>G, p.Cys61Gly** mit einer Häufigkeit von 21 % (n=6) und **c.5251C>T, p.(Arg1751*)** mit Häufigkeit von 14 % (n=4). Die zwei häufigsten BRCA2-Mutationstypen waren **c.2743_2747delACTTG, p.Thr915Cysfs*19** mit einer Häufigkeit von 27 % und **c.1832C>G, p.Ser611*** mit Häufigkeit von 18 %.

3.8 BRCA1- und BRCA2-assoziiierter Brustkrebs

Mit Hilfe der gesammelten Daten konnten Tumorcharakteristika von BRCA1- und BRCA2-assoziierten Mammakarzinomen beschrieben werden. **(Tabelle 4) (Abbildung 15, Abbildung 16)** Es gab keine signifikanten Unterschiede im medianen Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in beiden Gruppen (**p=0,160**). In beiden Gruppen war das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose 47 Jahre. 82 % (n=23) der Patient:innen, bei denen eine BRCA1-Keimbahnmutation nachgewiesen wurde, wiesen einen triple-negativen Brustkrebs auf, was im Vergleich zu 36 % (n=4) der Patient:innen mit einer BRCA2-Keimbahnmutation signifikant mehr ist. Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs kam bei 64 % der BRCA2-assoziierten

Mammakarzinome und damit häufiger als bei *BRCA1*-assoziierten Mammakarzinomen (14 %) vor. 4 % (n=1) der Patient:innen mit *BRCA1*-Keimbahnmutation und keine von den Patient:innen mit *BRCA2*-Keimbahnmutation erkrankten an HER2-positivem Brustkrebs. Somit konnte ein signifikanter Unterschied in Verteilung der molekularen Subtypen nachgewiesen werden (**p=0,004**). Keinen signifikanten Unterschied (**p=0,253**) gab es hinsichtlich der Differenzierungsgrade. Gut-differenzierter (G1) Brustkrebs wurde nur bei einem/-r *BRCA2* Patient:in diagnostiziert. Mäßig-differenzierter Brustkrebs kam bei 21 % (n=6) der *BRCA1*-positiven Patient:innen und bei 27 % (n=3) der *BRCA2*-positiven Patient:innen vor. Niedrig-differenzierter Subtyp war in beiden Gruppen der häufigste histologische Subtyp. 79 % der (n=22) der *BRCA1*-Patient:innen und 64 % (n=7) der *BRCA2*-Patient:innen wiesen niedrig-differenzierten Brustkrebs auf. Auch in Hinsicht auf histologische Subtypen konnten keine signifikanten Unterschiede beschrieben werden (**p=0,565**). Invasiv duktaler Brustkrebs wurde bei 71 % (n=20) der *BRCA1*-Patient:innen und bei 91 % (n=10) der *BRCA2*-Patient:innen nachgewiesen. Ein invasiv lobuläres Mammakarzinom konnte nur bei einer/-m (4 %) *BRCA1*-Patient:in diagnostiziert werden. Bei 25 % (n=7) der *BRCA1*-Patient:innen und 9 % (n=1) der *BRCA2*-Patient:innen wurden Mammakarzinome anderer Histologie gefunden. Beide Gruppen der Patient:innen erkrankten am häufigsten an einem linksseitigen Mammakarzinom (54 % der *BRCA1*-Patient:innen bzw. 73 % der *BRCA2*-Patient:innen). Am rechtsseitigen Mammakarzinom erkrankten 36 % der *BRCA1*- und 27 % der *BRCA2*-Patient:innen. Drei (11 %) der *BRCA1*-Patient:innen erkrankten an bilateralem Brustkrebs. Somit konnte zwischen den beiden Gruppe auch in dieser Hinsicht kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (**p=0,641**).

	BRCA1	BRCA2	p-value
Patient:innen	28	11	
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose			P=0,160
Minimum	26a	28a	
25. Perzentile	38a	46a	
Median	47a	47a	
Mittelwert	45a	51a	
75. Perzentile	50a	63a	
Maximum	61a	69a	
Molekulare Subtypen			P=0,004

HR+	4 (14 %)	7 (64 %)
Triple-negativ	23 (82 %)	4 (36 %)
HER2+	1 (4 %)	0
Grading P=0,253		
G1	0	1 (9 %)
G2	6 (21 %)	3 (27 %)
G3	22 (79 %)	7 (64 %)
Histologische Subtypen P=0,565		
IDC	20 (71 %)	10 (91 %)
ILC	1 (4 %)	0
Andere Histologie	7 (25 %)	1 (9 %)
Lokalisation P=0,641		
Links	15 (54 %)	8 (73 %)
Rechts	10 (36 %)	3 (27 %)
Beidseits	3 (11 %)	0

Tabelle 4: Verteilung der Mammakarzinom-Charakteristika in den Gruppen der BRCA1- und BRCA2-assoziierten Brustkrebserkrankungen

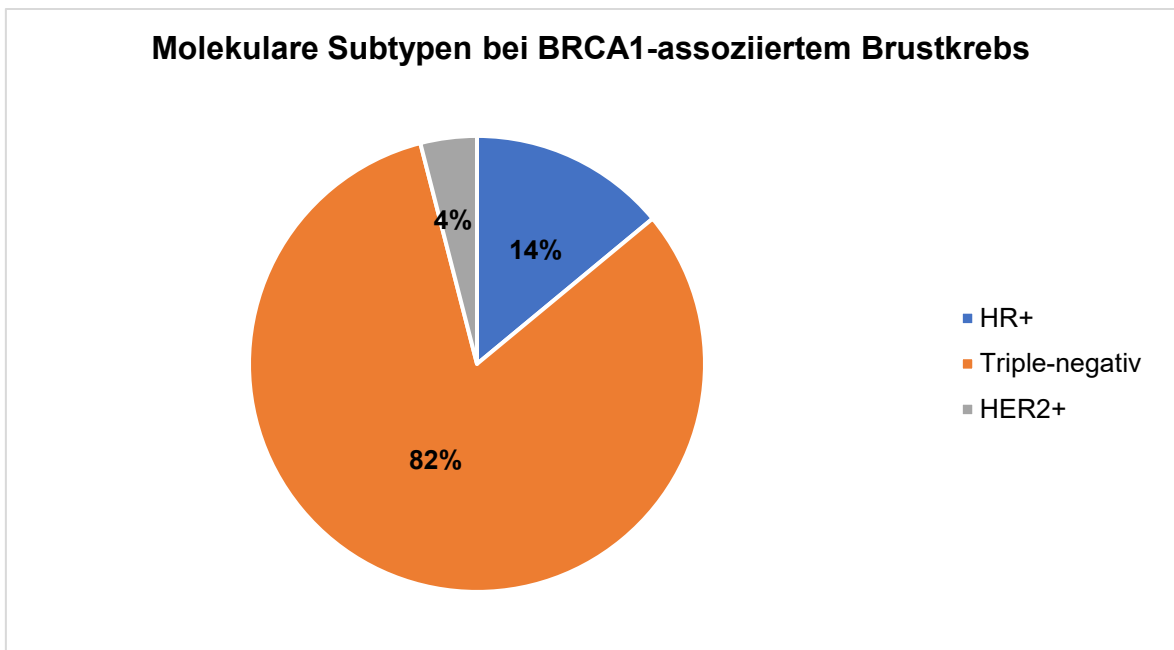


Abbildung 15: Verteilung molekularer Subtypen bei BRCA1-assoziiertem Brustkrebs

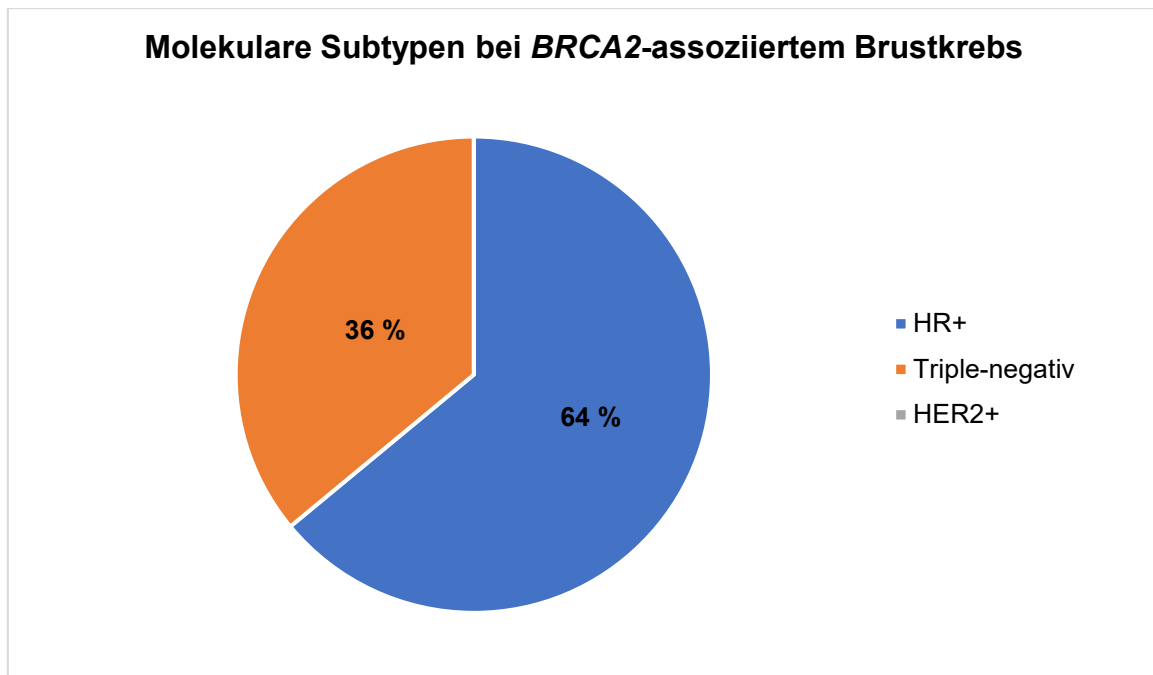


Abbildung 16: Verteilung molekularer Subtypen bei *BRCA2*-assoziiertem Brustkrebs

3.9 Andere Brustkrebs-Risikogene

Bei allen 185 genetisch getesteten Patient:innen wurde eine Testung auf eine *BRCA1/BRCA2*-Keimbahnmutation durchgeführt. Die genetische Testung wurde bei 49 % (n=91) auf das Zusatzpanel Brustkrebs erweitert. Dieses enthält folgende Gene: *PALB2*, *CHECK2*, *PTEN*, *ATM*, *TP53*, *NBN*. Bei 24 % (n=45) wurde die genetische Testung auf das Eierstockkrebs-Zusatzpanel (*BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) erweitert. Letztendlich wurden 20 % (n=38) der Patient:innen auf sonstige Brustkrebs-Risikogene getestet, am häufigsten auf *EPCAM* 13 % (n=25) und 14 % (n=26) auf *PMS2*.

Von 185 getesteten Patient:innen konnte bei 48 eine für Brustkrebs verantwortliche Keimbahnmutation entdeckt werden. In der Mehrheit dieser Fälle handelte es sich um eine *BRCA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnmutation (81 %, n=39). In den restlichen 19 % der Fälle (n=9) wurde eine Keimbahnmutation in einem anderen Brustkrebs-Risikogen nachgewiesen. (**Abbildung 17**) Bei drei Patient:innen (2 %) wurde eine *ATM*-Keimbahnmutation nachgewiesen, bei zwei Patient:innen (1 %) eine *CHEK2*-Keimbahnmutation. Bei jeweils eine:r Patient:in in der getesteten Gruppe wurden folgende Keimbahnmutationen nachgewiesen: *PALB2*, *NBN*, *BRIP*, *MUTYH*.

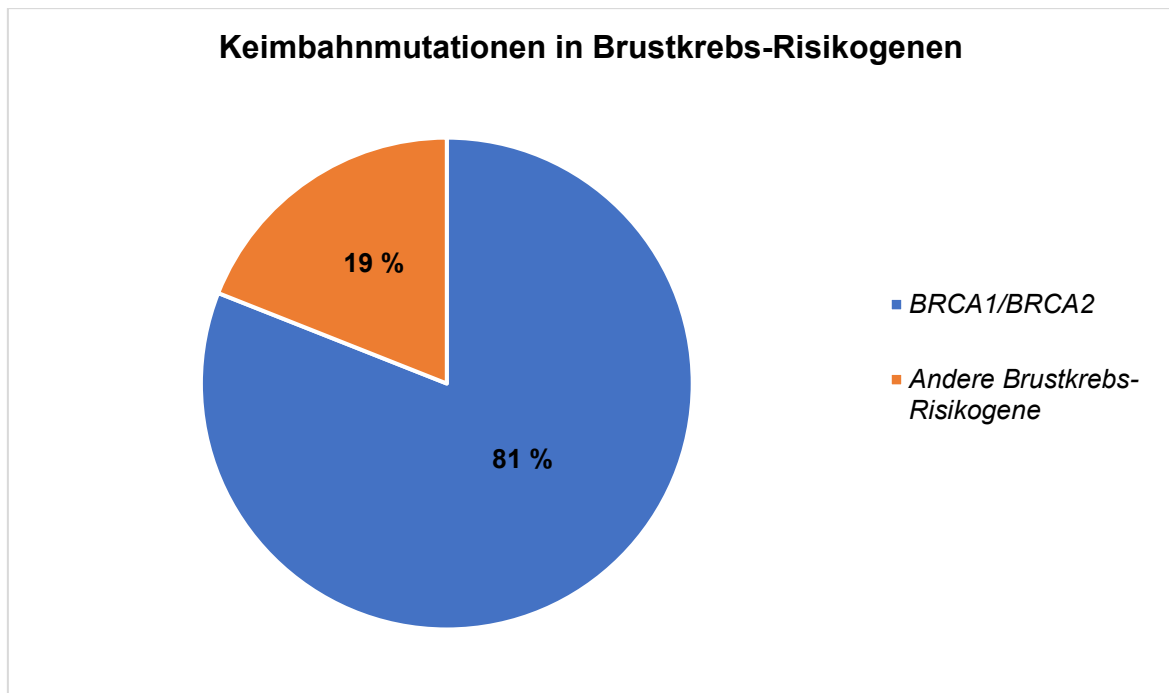


Abbildung 17: Keimbahnmutationen in BRCA1/2- und anderen Brustkrebs-Risikogenen

3.10 Metastasierter, triple-negativer Brustkrebs

Eine Therapie mit PARP-Inhibitoren ist seit April 2019 in EU auch in der Behandlung des Mammakarzinoms möglich. Jedoch musste Folgendes beachtet werden:

- Eine Behandlung kann bei *BRCA*-Mutationsträger:innen mit metastasiertem oder lokal-fortgeschrittenem, HER2-negativem Brustkrebs erfolgen,
- Olaparib (PARP-Inhibitor) wird als Monotherapie eingeleitet,
- Es erfolgte bereits eine Anthrazyklin/Taxan-basierte Chemotherapie und gegebenenfalls eine endokrine Therapie, wenn keine medizinischen Gründe dagegengesprochen haben. (60)

In dem Patient:innenkollektiv waren 109 Patient:innen primär-metastasiert und 44 lokal-fortgeschritten; insgesamt waren es 153 Personen. 13 primär-metastasierte und 4 lokal-fortgeschrittene Mammakarzinome waren triple-negativ; insgesamt waren es 17. **(Abbildung 18)** Vier aus der ersten Gruppe und eine:r aus der zweiten wurden auch tatsächlich getestet; insgesamt fünf. Zusammengefasst wurde bei 29 % (n=5) von insgesamt 17 Kandidat:innen für eine PARP-Inhibitor-Therapie, eine genetische Testung, vorgenommen. **(Abbildung 19)**

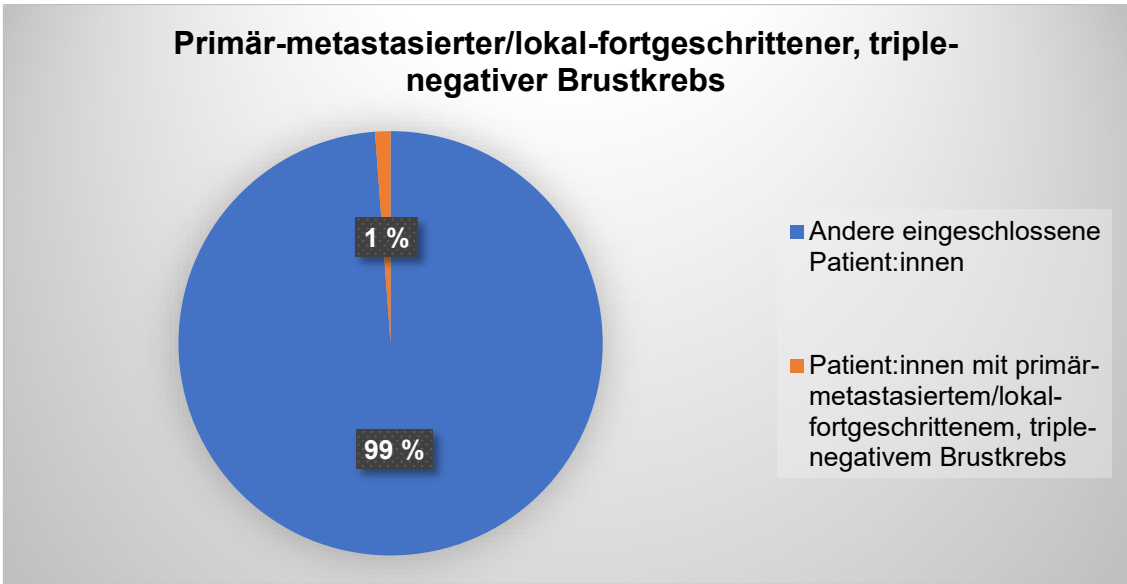


Abbildung 18: Patient:innen mit primär-metastasierter/lokal-fortgeschrittenem, triple-negativem Brustkrebs

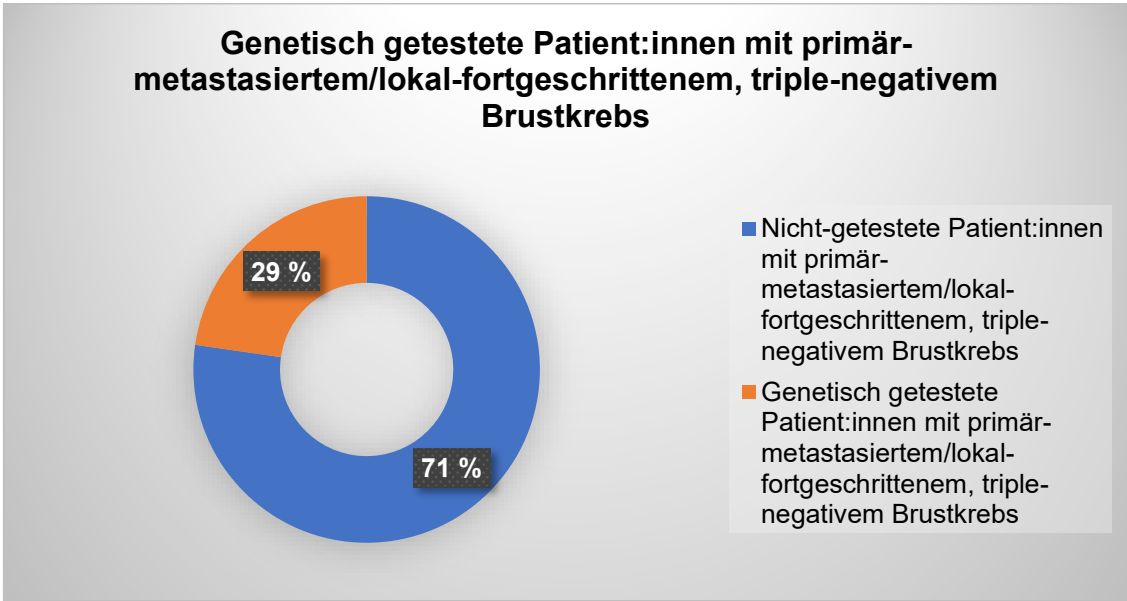


Abbildung 19: Genetische Testungen bei primär-metastasierter/lokal-fortgeschrittenem, triple-negativem Brustkrebs

4 Diskussion

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde ein Patient:innenkollektiv untersucht, welches im Zeitraum von 2015–2020 an der Klinischen Abteilung für Onkologie an der Universitätsklinik in Graz mit Diagnose eines Mammakarzinoms in Behandlung war.

4.1 Anzahl der durchgeführten Beratungen und Testungen

In der Arbeit von Beitsch P. D. et al. wird darauf hingewiesen, dass weniger als 10 % aller *BRCA*-Keimbahnmutationen tatsächlich auch entdeckt werden, was laut dieser Studie im Zusammenhang mit den derzeitigen Leitlinien für genetische Testung steht, die fast die Hälfte der Brustkrebspatient:innen mit einer *BRCA*-Keimbahnmutation nicht erfassen.(8) In dem bereits angegebenen Zeitraum von fünf Jahren wurden an der Klinischen Abteilung für Onkologie im LKH Graz von 1429 behandelten und eingeschlossenen Brustkrebspatient:innen 15 % (n=218) genetisch beraten und 13 % (n=185) genetisch getestet. Die Anzahl der durchgeführten Testungen war nicht in jedem Jahr gleich, sondern ist im Laufe der Jahre kontinuierlich gestiegen. Somit konnte eine 2,7-fache Erhöhung an durchgeführten genetischen Testungen beobachtet werden.(**Tabelle 1, Abbildung 5**) Diese Steigerung an durchgeführten Testungen ist unter anderem der Anwendung von „Next Generation Sequencing“ zu verdanken. Diese Methode hat die Testung auf genetische Mutationen deutlich vereinfacht und verkürzt. Eine Studie von Lee J. et al. zeigte, dass es nach der öffentlichen Ankündigung von Angelina Jolie im Jahr 2013 über eine *BRCA1*-Keimbahnmutation, die der Schauspieler:in vererbt hat und ihrer Entscheidung zur bilateralen Mastektomie mit dem Ziel der Risikoreduktion, zu positiven Veränderungen in der HBOC-Praxis in Korea kam, z. B. zu mehr Empfehlungen für eine genetische Testung und zu einer akzeptableren Haltung gegenüber Krebsüberwachung und Chemoprävention.(61) Eine weitere Studie aus Deutschland von Evers C. et al. weist ebenfalls auf eine Erhöhung der Anzahl an genetisch getesteten Personen aufgrund des „Angelina Jolie-Effects“.(62)

4.2 Charakteristika von genetisch getesteten und nicht-getesteten Patient:innen und Unterschiede zwischen diesen Gruppen

Bei Patient:innen, die auf eine Keimbahnmutation getestet wurden, war der triple-negative Subtyp des Mammakarzinoms signifikant häufiger im Vergleich zu der Gruppe von nicht-getesteten Patient:innen. Ebenso konnte ein signifikanter Unterschied im Grading beobachtet werden. Bei genetisch getesteten Patient:innen

war ein niedrig-differenzierter Brustkrebs (G3/G4) häufiger als bei nicht-getesteten Patient:innen. In Hinsicht auf histologische Subtypen konnte eine signifikante Häufung des ILC-Subtyps bei nicht-getesteten Patient:innen beobachtet werden sowie eine ähnliche Verteilung von anderen histologischen Subtypen zwischen den beiden verglichenen Gruppen. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Lokalisation des Brustkrebses nachgewiesen werden. **(Tabelle 2)**

4.3 Unterschiede zwischen der Gruppe von Getesteten ohne *BRCA1/2*-Mutation und der Gruppe von Getesteten mit *BRCA1/2*-Mutation

Auch beim Vergleich der Tumorcharakteristika dieser zwei Gruppen wurden signifikante Unterschiede beobachtet. **(Tabelle 3)** Ein signifikanter Unterschied (**p=0,012**) konnte in Hinblick auf das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose festgestellt werden. Die getesteten Patient:innen mit einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation waren signifikant jünger zum Zeitpunkt der Diagnose der invasiven Brustkrebserkrankung. Weiters erkrankten die getesteten Patient:innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation signifikant häufiger an einem triple-negativen sowie niedrig-differenzierten Brustkrebs (**p<0,001 bzw. p=0,014**). Keinen signifikanten Unterschied gab es in Bezug auf histologische Subtypen oder die Lokalisation des Mammakarzinoms. In der Studie von De Talhouet S. et al. wurde ebenfalls eine signifikante Häufung des triple-negativen und niedrig-differenzierten Mammakarzinoms bei *BRCA1*-Träger:innen beschrieben, jedoch waren die *BRCA*-Keimbahnmutation-Träger:innen nicht signifikant jünger und die HER2-Überexpression zeigte sich häufiger bei Nicht-Träger:innen der *BRCA*-Keimbahnmutation als bei *BRCA*-Keimbahnmutation-Träger:innen.(63) Auch in dieser Studie der Klinischen Abteilung für Onkologie Graz waren *BRCA*-Keimbahnmutation-Träger:innen im Vergleich zu Nicht-Träger:innen weniger häufig an HER2-positivem Brustkrebs erkrankt. In einer anderen Studie von Okano M. et al. konnte ein Zusammenhang zwischen jungem Erkrankungsalter sowie einem triple-negativen molekularen Subtyp des Brustkrebses und *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen nachgewiesen werden.(64)

4.4 Unterschiede zwischen *BRCA1*- und *BRCA2*-assoziiertem Brustkrebs

Zwischen den beiden verglichenen Gruppen konnte nur ein signifikanter Unterschied in molekularen Subtypen beschrieben werden (**p=0,004**). Bei *BRCA1*-positiven Patient:innen war der triple-negative Brustkrebs häufiger vertreten im Vergleich zu Gruppe der *BRCA2*-positiven Patient:innen, während bei *BRCA2*-positiven Patient:innen ein hormonrezeptorpositiver Brustkrebs signifikant häufiger beschrieben worden ist. (**Tabelle 4**) Auch in der Literatur wird die gleiche Verteilung der molekularen Subtypen beschrieben, wie z. B. in der Studie von Cortesi L. et al.(4) In allen anderen Merkmalen (Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, histologische Subtypen, Grading und Lokalisation) unterschieden sich die Patient:innen der zwei beschriebenen Gruppen nicht signifikant.

4.5 Häufigste *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationstypen und Keimbahnmutationen in anderen Brustkrebs-Genen

Es gibt ein heterogenes Spektrum von *BRCA1*-Mutationen in verschiedenen ethnischen Gruppen.(65) Laut der Arbeit von Janavičius R. sind **c.181T>G**, **c.5266dupC** und **c.1687C>T** *BRCA1*-Gründermutationen in der österreichischen Bevölkerung.(66) **c.181T>G** ist auch in dieser Studie der häufigste *BRCA1*-Mutationstyp. Der zweithäufigste *BRCA1*-Mutationstyp, der dabei beschrieben wurde, war **c.5251C>T**. Dieser wurde in der Arbeit von Kowalik A. et al. über *BRCA1*-Mutationstypen in der polnischen Bevölkerung als einer der drei häufigsten *BRCA1*-Mutationstypen (67) und in der Arbeit von Sokolenko Anna P. et al. als einer der wiederholenden *BRCA1*-Mutationstypen bei russischen Brustkrebspatient:innen gefunden.(68) In der Arbeit von Janavičius R. sind in der österreichischen Bevölkerung **c.8363G>A**, **c.8754+1G>A** und **c.3860delA** am häufigsten vorkommenden *BRCA2*-Mutationstypen.(66) An der Abteilung am LKH Graz wurden andere *BRCA2*-Mutationstypen, **c.2743_2747delACTTG** und **c.1832C>G**, als häufigste beschrieben. Dass es bei *BRCA2*-Mutationstypen zu keiner Übereinstimmung mit der oben erwähnten Studie (66) kam, kann jedoch auch

daran liegen, dass in der Studie am LKH Graz nur bei einer kleinen Zahl von 11 Patient:innen eine *BRCA2*-Keimbahnmutation entdeckt wurde.

Abgesehen von Keimbahnmutationen in *BRCA1/2*-Genen, werden Keimbahnmutationen bei Brustkrebserkrankten häufiger in Genen mit mäßiger oder geringer Penetranz, wie *CHEK2*, *ATM*, *PALB2* und *BRIP1* als in Genen mit hoher Penetranz, wie *TP53*, *STK11* und *PTEN*, festgestellt.(69,70) In der Arbeit von Tung N. et al. wurden bei Brustkrebserkrankten, abgesehen von *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen, die häufigsten Keimbahnmutationen in *CHEK2*-, *ATM*- und *BRIP1*-Genen gefunden.(71) Von Keimbahnmutationen, die sich nicht in *BRCA*-Genen befanden, konnten wir die meisten im *ATM*-Gen (n=3; 2 %) sowie *CHEK2*-Gen (n=2; 1 %) nachweisen. Somit kam die Abteilung am LKH Graz zu ähnlichen Ergebnissen, wie die oben erwähnten Studien.(69-71)

4.6 Genetische Testungen bei potenziellen PARP-Inhibitor-Therapie-Kandidat:innen

Im Zeitraum von 2015–2020 wurden insgesamt 17 Patient:innen mit primärmetastasiertem/lokal-fortgeschrittenem, triple-negativem Brustkrebs an der Abteilung für Onkologie im LKH Graz behandelt. 29 % dieser Personen (n=5) wurde auf eine Brustkrebs-assoziierte Keimbahnmutation getestet, bei der Mehrheit (71 %, n=12) wurde aber keine genetische Testung durchgeführt.

4.7 Genetische Testung auf andere Brustkrebs-Risikogene

Bei der großen Mehrheit (81 %) der nachgewiesenen Mutationen handelte es sich um eine *BRCA1/BRCA2*-Keimbahnmutation, was durch die Tatsache, dass etwa über die Hälfte der getesteten Patient:innen ausschließlich auf eine *BRCA1/2*-Keimbahnmutation getestet wurde, erklärt werden könnte. Die restlichen 19 % der Keimbahnmutationen wurden in anderen Brustkrebs-Risikogenen nachgewiesen. Im Fall einer Erweiterung der genetischen Testung auf andere Zusatzpanels mit Brustkrebs-Risikogenen könnte man mit einem häufigeren Auftreten von anderen Brustkrebs-Risikogenen-Mutationen rechnen.

4.8 Gentechnikgesetz

Im Gentechnikgesetz werden Fälle, bei denen prophylaktische Schritte wegen einer hereditären Erkrankung durchgeführt werden könnten, nicht konkret erwähnt und eine Ergänzung diesbezüglich sollte angedacht werden.(72) Durch die neuen Therapieansätze könnte in der Zukunft bei einer großen Zahl an onkologischen Patient:innen eine genetische Analyse notwendig sein. Um allen Getesteten keine Verzögerung der einzuleitenden Therapie gewährleisten zu können, wird in der Zukunft an der Adaptierung des Gentechnikgesetzes und aktueller Leitlinien für eine Testung in kürzerem Zeitraum, jedoch ohne Gefährdung der Ablaufqualität, Datenschutzes und der Selbstbestimmung der Betroffenen gearbeitet werden müssen.

5 Ausblick

Mit dieser Studie konnte ein positiver Trend bei genetischen Testungen der Brustkrebspatient:innen an der Klinischen Abteilung für Onkologie in Graz nachgewiesen werden. Dennoch ist die Häufigkeit der Testung von 13 % aller Brustkrebserkrankten in den letzten fünf Jahren und die damit verbundene niedrige Rate an entdeckten *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen in Hinblick auf prophylaktische und therapeutische Maßnahmen, die eine Entdeckung einer *BRCA*-Keimbahnmutation ermöglichen könnte, ungenügend.

Zu den potenziellen Hindernissen für die Inanspruchnahme einer *BRCA*-Testung und genetischen Beratung für in Frage kommende Personen mit oder ohne Brustkrebs-Diagnose gehören unter anderem mangelndes Verständnis und Wissen über diese genetische Beratung und Testung.(4) Dies liegt mitunter daran, dass es auf Seiten der Ärzt:innen als auch seitens der Patient:innen eine mangelnde Wahrnehmung im Hinblick auf die Vorteile einer Beratung gibt, als auch eine mangelnde Wahrnehmung des Risikos, eine Mutation zu haben sowie der Tatsache, dass hohe Testkosten nicht von der Krankenkasse übernommen werden.(4)

Die Frage der Erweiterung und Aktualisierung der aktuellen Leitlinien für genetische Testungen der Brustkrebspatient:innen wird nach wie vor in vielen Studien

diskutiert. Bereits mehrere durchgeführten Studien raten zu häufigerem Testen, vor allem auf vorhandene *BRCA*-Mutationen sowie zu deutlich weniger einschränkenden Regeln bezüglich der Indikationen. In der Arbeit von Beitsch P.D. et al. wird eine genetische Testung mit Erweiterung auf Brust- und Ovarialkarzinom-Panel bei allen Brustkrebs-Erkrankten empfohlen.(8) Eine Erweiterung der Leitlinien würde einer größeren Zahl an Patient:innen eine kostenlose genetische Testung ermöglichen, was direkt für ein häufigeres Testen sorgen würde.

Ein weiterer Schritt zur Entdeckung vorhandener *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen ist eine verbesserte Aufklärung und Sensibilisierung der Öffentlichkeit und damit verbundener höherer Akzeptanz gegenüber genetischen Testungen und Früherkennungsmaßnahmen.

Einen wichtigen Punkt stellt heutzutage auch die Therapie der metastasierten-, aber seit Kurzem auch frühen HER2-negativen-, *BRCA*-assoziierten Mammakarzinome mit PARP-Inhibitoren dar. Die Ergebnisse der Studie OlympiA bezüglich einem gesunkenen Rezidivrisiko sowie Verhindern des Fortschreitens der Brustkrebserkrankung in einem frühen Stadium (58), zeigen die Notwendigkeit, möglichst alle betroffenen Patient:innen zunehmend zu erfassen, um möglichst vielen diese Therapieansätze ermöglichen zu können.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Zielonke N, Kregting LM, Heijnsdijk EAM, Veerus P, Heinävaara S, McKee M, et al. The potential of breast cancer screening in Europe. *Int J Cancer* 2021 Jan 15;148(2):406-418.
- (2) Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021 May;30(5):822-844.
- (3) Al-thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg* 2020;49:44-48.
- (4) Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Targeted Oncology* 2021;16(3):255-282.
- (5) Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer* 2021 Nov;28(6):1167-1180.
- (6) Lee A, Moon BI, Kim TH. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med* 2020 Mar;40(2):114-121.
- (7) Padmanabhan H, Hassan NT, Wong SW, Lee YQ, Lim J, Hasan SN, et al. Psychosocial outcome and health behaviour intent of breast cancer patients with BRCA1/2 and PALB2 pathogenic variants unselected by a priori risk. *PLoS One* 2022 Feb 15;17(2):e0263675.
- (8) Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol* 2019 Feb 20;37(6):453-460.
- (9) Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch* 2014 Jul;465(1):1-14.
- (10) Klöppel G, Dietel M, Remmele W, Kreipe H. *Pathologie Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen*. 3. Aufl. 2013. ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. S. 129-163.
- (11) Petru E, Fink D, Jonat W, Köchli O. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 3. Aufl. ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. S. 6-13.
- (12) Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin* 2018 Mar;11(1):123-145.
- (13) Araújo T, Aresta G, Castro E, Rouco J, Aguiar P, Eloy C, et al. Classification of breast cancer histology images using convolutional neural networks. *PLoS one* 2017;12(6):e0177544.
- (14) Provenzano E, Ulaner GA, Chin S. Molecular classification of breast cancer. *PET clinics* 2018;13(3):325-338.

- (15) Rakha EA, Reis-Filho J, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res* 2010;12(4):207.
- (16) Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol* 2019;1897:289-298.
- (17) Sechel G, Rogozea LM, Roman NA, Ciurescu D, Cocuz ME, Manea RM. Analysis of breast cancer subtypes and their correlations with receptors and ultrasound. *Rom J Morphol Embryol* 2021;62(1):269-278.
- (18) Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012 Aug;26(8):688-94, 696.
- (19) Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2020;113(7):808-819.
- (20) Reis-Filho JS, Davidson NE. Ki67 Assessment in Breast Cancer: Are We There Yet? *J Natl Cancer Inst* 2020;113(7):797-798.
- (21) Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet* 2017;389(10087):2415-2429.
- (22) Yarden Y. Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer. *Oncology* 2001;61(suppl 2):1-13.
- (23) Choong GM, Cullen GD, O'Sullivan CC. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2020;70(5):355-374.
- (24) Oh D, Bang Y. HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(1):33-48.
- (25) Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015 Jul 1;8(7):8500-8505.
- (26) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011 Aug;22(8):1736-1747.
- (27) Yin L, Duan J, Bian X, Yu S. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):1-13.
- (28) Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch* 2018;472(5):697-703.

- (29) Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Jpn J Clin Oncol* 2018;49(3):228-231.
- (30) Scully OJ, Bay B, Yip G, Yu Y. Breast Cancer Metastasis. *Cancer Genomics Proteomics* 2012;9(5):311-320.
- (31) Wang L, Zhang S, Wang X. The Metabolic Mechanisms of Breast Cancer Metastasis. *Front Oncol* 2021 Jan 7;10:602416.
- (32) Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397.
- (33) Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, Singh P, Dwivedi SN. Reproductive factors and risk of breast cancer: A Review. *Indian J Cancer* 2014;51(4):571-576.
- (34) Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny* 2015 Sep;14(3):196-202.
- (35) Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight Management and Physical Activity for Breast Cancer Prevention and Control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019 Jan;39:e22-e33.
- (36) Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukiełka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med* 2017 Dec 23;24(4):549-553.
- (37) Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta* 2015 Aug;1856(1):73-85.
- (38) Liu L, Hao X, Song Z, Zhi X, Zhang S, Zhang J. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Sci Rep* 2021 Mar 18;11(1):6360-8.
- (39) Rostami P, Zendejdel K, Shirkoohi R, Ebrahimi E, Ataei M, Imanian H, et al. Gene Panel Testing in Hereditary Breast Cancer. *Arch Iran Med* 2020 Mar 1;23(3):155-162.
- (40) Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019 Jan;173(1):37-48.
- (41) Kraus JJ, Johnson N. BRCA1 Mutations in Cancer: Coordinating Deficiencies in Homologous Recombination with Tumorigenesis. *Cancer Res* 2020 Nov 1;80(21):4601-4609.
- (42) Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2011 Dec 23;12(1):68-78.
- (43) Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Aktas S, et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J BUON* 2018;23(4):862-866.

- (44) Oliveira AM, Ross JS, Fletcher JA. Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: The Gatekeepers and the Caretakers. *Pathol Patterns Rev* 2005;124(suppl_1):S16-S28.
- (45) Sheikh A, Hussain SA, Ghorri Q, Naeem N, Fazil A, Giri S, et al. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(6):2177-2185.
- (46) Forbes C, Fayer D, de Kock S, Quek RG. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Cancer Manag Res* 2019 Mar 22;11:2321-2337.
- (47) Hodgson A, Turashvili G. Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2020 Sep 29;10:531790.
- (48) Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol* 2019;58(2):135-146.
- (49) Hollestelle A, Wasielewski M, Martens JW, Schutte M. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes. *Curr Opin Genet Dev* 2010;20(3):268-276.
- (50) Gómez García EB, Oosterwijk JC, Timmermans M, van Asperen CJ, Hogervorst FBL, Hoogerbrugge N, et al. A method to assess the clinical significance of unclassified variants in the BRCA1 and BRCA2 genes based on cancer family history. *Breast Cancer Res* 2009;11(1):R8.
- (51) Flower KJ, Shenker NS, El-Bahrawy M, Goldgar DE, Parsons MT, Spurdle AB, et al. DNA methylation profiling to assess pathogenicity of BRCA1 unclassified variants in breast cancer. *Epigenetics* 2015;10(12):1121-1132.
- (52) Homepage [Internet]. Brustgenberatung | ZENTRUM für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Brustgenberatung; 2015]. Verfügbar unter: <https://www.brustgenberatung.at/> Abgerufen am 23.07.,2022
- (53) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [Internet]. Awmf.org. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf Abgerufen am 23.07.,2022
- (54) McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *J Nucl Med* 2016;57(Supplement 1):9S-16S.
- (55) Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *The Lancet* 2021;397(10286):1750-1769.
- (56) Robson M, Im S, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523-533.

- (57) Lynparza approved in the US as adjuvant treatment for patients with germline BRCA-mutated HER2-negative high-risk early breast cancer [Internet]. Astrazeneca.com. 2022. Verfügbar unter: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/lynparza-approved-in-the-us-as-adjuvant-treatment-for-patients-with-germline-brca-mutated-her2-negative-high-risk-early-breast-cancer.html> Abgerufen am 26.07.,2022
- (58) Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.
- (59) EMA. Lynparza [Internet]. European Medicines Agency. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lynparza-1> Abgerufen am 26.07.,2022
- (60) Deutsches Krebsforschungszentrum. Olaparib bei BRCA-abhängigem Brustkrebs, EU-Zulassung des PARP-Hemmers erweitert. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2019/fk10-zulassung-olaparib-lynparza-brustkrebs-brca.php>. Abgerufen am 19.06., 2022.
- (61) Lee J, Kim S, Kang E, Park S, Kim Z, Lee MH, et al. Influence of the Angelina Jolie Announcement and Insurance Reimbursement on Practice Patterns for Hereditary Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2017 Jun;20(2):203-207.
- (62) Evers C, Fischer C, Dikow N, Schott S. Familial breast cancer: Genetic counseling over time, including patients' expectations and initiators considering the Angelina Jolie effect. *PLoS One* 2017 May 25;12(5):e0177893.
- (63) De Talhouet S, Peron J, Vuilleumier A, Friedlaender A, Viassolo V, Ayme A, et al. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep* 2020;10(1):7073.
- (64) Okano M, Nomizu T, Tachibana K, Nagatsuka M, Matsuzaki M, Katagata N, et al. The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. *J Hum Genet* 2021;66(3):307-314.
- (65) Sharma B, Preet Kaur R, Raut S, Munshi A. BRCA1 mutation spectrum, functions, and therapeutic strategies: The story so far. *Curr Probl Cancer* 2018;42(2):189-207.
- (66) Janavičius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J* 2010;1(3):397-412.
- (67) Kowalik A, Siołek M, Kopczyński J, Krawiec K, Kalisz J, Zięba S, et al. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. *PLoS One* 2018 Jul 24;13(7):e0201086.

(68) Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI, Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Aleksakhina SN, et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2020;184(1):229-235.

(69) Sheikh A, Hussain SA, Ghorri Q, Naeem N, Fazil A, Giri S, et al. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(6):2177-2185.

(70) Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013;2013:747318.

(71) Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016 May 1;34(13):1460-1468.

(72) Duba H-C, Speicher M. Exptertengutachten. Beratung bei genetischen Analysen [Internet]. *Verbrauchergesundheit.gv.at*. 2013. Verfügbar unter: https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/gentechnik/humanm/genetischeanalysen_20130320.pdf?7i561h. Abgerufen am 27.07.,2022