

Thomas Michael Zimmermann

**Hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinomfamilien:  
genetische, phänotypische und epidemiologische Analyse**

Geboren am 09.10.1969 in Rastatt

Reifeprüfung am 28.04.1989 in Rastatt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1996

Physikum am 26.03.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 27.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg  
Abteilung Epidemiologie

Doktorvater: Prof. Dr. sc. math. J. Wahrendorf

Betreuerin: PD Dr. Jenny Chang-Claude

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Durchschnitt erkrankt eine von zehn deutschen Frauen an Brustkrebs. Ein Drittel aller Brustkrebs-Patientinnen haben in ihren Familien eine oder mehrere Verwandte ersten oder zweiten Grades mit einer Brustkrebserkrankung. Diese familiäre Häufung kann Ausdruck eines einzelnen Gens, aber auch ein multifaktorielles Geschehen unter Beteiligung exogener Faktoren und/oder mehrerer noch nicht bekannter Gene sein. Etwa 5% aller Frauen, die an Brustkrebs erkranken, tragen ein dominant wirksames und hochpenetrantes Brustkrebsgen.

Das BRCA1-Gen wurde im Jahre 1994 durch Miki et al. als erstes Brustkrebsgen kloniert. Genträgerinnen einer Mutation im BRCA1-Gen auf Chromosom 17q haben bis zum Alter von 70 Jahren ein Risiko von 85%, an Brustkrebs zu erkranken und von 63%

an Ovarialkrebs zu erkranken. Segregationsanalysen berichten von einer unvollständigen altersabhängigen Penetranz des BRCA1-Gens. Das BRCA1-Gen gehört der Gruppe der Tumorsuppressorgene an. Aufgrund der Natur dieser Gene können exogene Faktoren den Ausfall des verbliebenen Wildtyp-Allels und damit die Penetranz des suszeptiblen Genotyps beeinflussen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Identifikation deutscher Familien, in denen die familiäre Brustkrebserkrankung auf das BRCA1-Gen zurückgeführt werden kann. Dies geschieht durch die indirekte Genanalyse (genetische Kopplungsanalyse). Die Zuordnung der entsprechenden Krankheitshaplotypen gewährleistet die Identifikation von BRCA1-Mutationsträgerinnen in den gekoppelten Familien. Desweiteren soll die Penetranz des BRCA1-Gens untersucht werden. Der Einfluß bestimmter bekannter Risikofaktoren wie das Alter bei der ersten, bzw. letzten Geburt, die Anzahl der Lebendgeburten oder das Alter der ersten Regelblutung auf das Erkrankungsalter an Brustkrebs wird in der Gruppe der identifizierten Genträgerinnen dargestellt.

In die Studie wurden Familien mit mindestens drei Brust- oder Eierstockkrebsfällen, darunter mindestens zwei Frauen, die zum Zeitpunkt der Erkrankung an Brustkrebs jünger als 60 Jahre waren, aufgenommen. Alle für die Kopplungsanalyse relevanten Familienmitglieder wurden für mindestens drei BRCA1-flankierende hochpolymorphe DNA-Sonden genotypisiert. Die weiblichen Familienmitglieder füllten einen von uns erstellten Fragebogen aus, der Informationen über Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit einer Brustkrebs-erkrankung diskutiert werden, beinhaltete. Pathologische Befunde bestätigten die Diagnose von Brust- und Eierstockkrebs. Weiterhin erhielten wir von den pathologischen Instituten Parafinblöcke, falls diese vorhanden waren.

In 43 Familien (33 Brustkrebsfamilien, 10 Brust-Eierstockkrebs-Familien) wurden *Multipoint-LOD-Scores* nach dem genetischen Modell von Easton et al. (1993) und Narod et al.(1995) berechnet. Die Ergebnisse der *Multipoint-Heterogenitäts-Analyse* zeigten, daß in 50% der untersuchten Familien, in 75% der Brust-Eierstockkrebs-Familien und in 35% der Brustkrebs-Familien die genetische Disposition an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken auf das BRCA1-Gen zurückgeführt werden kann. In zehn Familien konnten wir eine a posteriori Wahrscheinlichkeit der Kopplung mit BRCA1 von über 90% nachweisen. Hiervon traten in vier Familien nur Brustkrebsfälle auf, in sechs Familien sowohl Brust- als auch Eierstockkrebs.

Frauen, die den Krankheitshaplotyp trugen, wurden als Genträgerinnen identifiziert. Aus den 10 untersuchten Familien gingen insgesamt 46 BRCA1-Genträgerinnen hervor. Von diesen waren 30 an Brustkrebs und 5 an Eierstockkrebs erkrankt.

Auf der Basis von Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier wurde untersucht, ob bekannte Brustkrebsrisikofaktoren wie das Alter bei Menarche, die Anzahl der Lebendgeburten und das Alter bei erster und letzter Lebendgeburt das Brustkrebsrisiko bei BRCA1-Mutationsträgern beeinflussen.

Der Logranktest wies bezüglich des reproduktiven Faktors "Alter bei erster Regelblutung" einen statistisch signifikanten Einfluß auf das Erkrankungsalter der BRCA1-Genträgerinnen auf ( $p < 0,05$ ). Es zeigte sich, daß Genträgerinnen mit erster Regelblutung vor dem 14. Lebensjahr in einem jüngeren Lebensalter an Brustkrebs erkranken, als die mit einem Menarchealter von 14 Jahre und älter. Für das Alter bei erster und letzter Lebendgeburt sowie für die Anzahl der Lebendgeburten konnte kein eindeutiger Einfluß auf das Brustkrebserkrankungsalter nachgewiesen werden. Der Kohorteneffekt zeigte einen starken Einfluß auf das Erkrankungsalter an Brustkrebs der

BRCA1-Genträgerinnen. Trägerinnen einer BRCA1-Mutation, die nach 1940 geboren sind, wiesen im Vergleich zu Genträgerinnen, die vor 1940 geboren sind, ein jüngeres Erkrankungsalter an Brustkrebs auf.

Die Daten geben erste Hinweise auf den Einfluß von reproduktiven Faktoren auf das Erkrankungsalter deutscher BRCA1-Genträgerinnen. Ein größerer Stichprobenumfang ist notwendig, um zuverlässigere Aussagen über die Zusammenhänge zwischen den Suszeptibilitäts-Allelen von BRCA1 und nicht genetischen Faktoren machen zu können. Die Mutationsanalyse kann in kleineren Familien bei bekannten BRCA1-Mutationen Genträger direkt identifizieren und so die Anzahl wesentlich steigern. Die Zusammenarbeit verschiedener Arbeitsgruppen in Deutschland und dem Ausland können durch eine enge Zusammenarbeit im Rahmen internationaler Projekte den Stichprobenumfang ebenfalls zusätzlich erhöhen.