

Aus der Poliklinik und Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Campus Großhadern

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Frieze

BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger

–

eine vergleichende Untersuchung beider Gruppen.

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christina Babette Mohr

aus Erding

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. med. Klaus Frieze

Mitberichtersteller: Prof. Dr. Eva Grill
Prof. Dr. Reinhold Knitza
PD Dr. Harald Sittek

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Nina Ditsch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2014

1	Einleitung	1
2	Fragestellungen	3
3	Grundlagen	4
3.1	Molekulargenetische Grundlagen.....	4
3.2	Die genetische Testung	6
3.3	Grundlagen des Mamma- und Ovarialkarzinoms	7
3.3.1	Klassifikation des Mamma- und Ovarialkarzinoms	7
3.3.2	Therapie des Mamma- und Ovarialkarzinoms	13
3.3.3	Früherkennungs- und Prophylaxemaßnahmen bei Mutationsträgerinnen.....	18
4	Material und Methoden.....	22
4.1	Patientenkollektiv	22
4.1.1	Gesamtkollektiv.....	22
4.1.2	Kollektiv der Mutationsträger – Erhebung patientenbezogener Daten	23
4.2	Interdisziplinäre Beratung	23
4.3	Die genetische Testung	24
4.4	Erhebung tumorbezogener Daten	25
4.5	Erhebung therapiebezogener Daten	25
4.6	Früherkennungs- und Prophylaxemaßnahmen	26
4.7	Beschreibung der statistischen Auswertung.....	26
5	Ergebnisse	29
5.1	Kollektivbeschreibung	29
5.1.1	Allgemeine Daten des Kollektivs	30
5.1.2	Molekulargenetische Daten.....	33
5.1.3	Tumorbezogene Daten – Mamma- und Ovarialkarzinom	34
5.1.4	Therapiebezogene Daten – Mamma- und Ovarialkarzinom.....	38
5.1.5	Daten über Früherkennungsmaßnahmen.....	40
5.1.6	Daten über Prophylaxemaßnahmen.....	43

5.1.7	Neuerkrankungen im Nachbeobachtungszeitraum	44
5.1.8	Zufriedenheit mit der Beratung und der genetischen Testung	45
5.1.9	Männliche Mutationsträger und assoziierte Tumorerkrankungen.....	45
5.2	Einfluss bestimmter Variablen auf die Karzinomentstehung	46
5.2.1	BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen.....	46
5.2.2	BRCA1- vs. BRCA2-Mutationsträgerinnen	49
5.2.3	Risikofaktoren und risikoreduzierende Faktoren.....	52
5.3	Korrelation patienten- und tumorbezogener Parameter mit dem Gesamtüberleben	53
5.4	Überlebenskurven.....	54
5.4.1	Gesamtüberleben – Mammakarzinom und BRCA1/2-Mutation	56
5.4.2	Relapse-freie Überlebenszeit – Mammakarzinom und BRCA1/2-Mutation	57
6	Diskussion.....	58
6.1	Datenerhebung	58
6.2	Tumorcharakteristika	59
6.2.1	Tumorcharakteristika Mammakarzinom.....	59
6.2.2	Tumorcharakteristika Ovarialkarzinom	60
6.3	Einfluss von Risikofaktoren auf die Karzinomentstehung	61
6.3.1	Einfluss des Menarchealters	62
6.3.2	Zahl der Schwangerschaften und Geburten	62
6.3.3	Einfluss des Stillens	64
6.3.4	Einfluss hormonaler Kontrazeptiva	65
6.3.5	Einfluss des Menopausenstatus und einer Hormonersatztherapie	66
6.4	Therapie des BRCA-assoziierten Karzinoms	67
6.4.1	Operative Therapie (BET) und Strahlentherapie	68
6.4.2	Chemotherapie	68
6.4.3	Prophylaktische Maßnahmen.....	69
6.5	Prognose des sporadischen vs. hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms	72
6.5.1	Prognose des sporadischen vs. BRCA-assoziierten Mammakarzinoms.....	72

6.5.2	Prognose des sporadischen vs. BRCA assoziierten Ovarialkarzinoms.....	73
6.5.3	Vergleich des Krankheitsverlaufes des vorliegenden Kollektivs.....	75
6.6	Zukünftige Datenerhebung.....	75
7	Zusammenfassung und Ausblick.....	77
Anhang	79
Tabellen	94
Abbildungen	101
Literatur	103

- Tabelle 1 – Verteilungsmuster des Kollektivs [$N_{BRCA1} = 85$, $N_{BRCA2} = 36$]*
- Tabelle 2 – Verteilungsmuster der allgemeinen Daten im Kollektiv*
- Tabelle 3 – Verteilungsmuster der molekulargenetischen Daten [$N_{BRCA1} = 85$, $N_{BRCA2} = 36$]*
- Tabelle 4 – Tumorbezogene Daten des Mammakarzinom-Kollektivs*
- Tabelle 5 – Therapiebezogene Parameter beim Mammakarzinom*
- Tabelle 6 – Früherkennungsmaßnahmen bei Mutationsträgerinnen
[$N_{BRCA1} = 83$, $N_{BRCA2} = 34$]*
- Tabelle 7 – Prophylaxemaßnahmen bei Mutationsträgerinnen
[$N_{BRCA1} = 83$, $N_{BRCA2} = 34$]*
- Tabelle 8 – Einfluss patientenbezogener Parameter auf eine Mammakarzinomerkrankung
bei BRCA1-Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test [$N_{BRCA1} = 83$]*
- Tabelle 9 – Einfluss patientenbezogener Parameter auf eine Mammakarzinomerkrankung
bei BRCA1-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test [$N_{BRCA1} = 83$]*
- Tabelle 10 – Einfluss patientenbezogener Parameter auf eine Ovarialkarzinomerkrankung
bei BRCA1-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test [$N_{BRCA1} = 83$]*
- Tabelle 11 – Einfluss patientenbezogener Parameter auf eine Mammakarzinomerkrankung
bei BRCA2-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test
[$N_{BRCA2} = 34$]*
- Tabelle 12 – Einfluss des Menarchealters auf eine Mammakarzinomerkrankung bei
BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test*
- Tabelle 13 – Einfluss der Geburtenzahl auf eine Mammakarzinomerkrankung bei BRCA1/2-
Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test*
- Tabelle 14 – Einfluss der Stillzeit auf eine Mammakarzinomerkrankung bei BRCA1/2-
Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test*
- Tabelle 15 – Einfluss einer hormonalen Kontrazeption auf eine Mammakarzinomerkrankung
bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test*
- Tabelle 16 – Einfluss einer Hormonersatztherapie auf eine Mammakarzinomerkrankung bei
BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test*
- Tabelle 17 – Einfluss einer Brustbiopsie in der Eigenanamnese auf eine Mammakarzinom-
erkrankung bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test*
- Tabelle 18 – Korrelation patienten- und tumorbezogener Parameter mit dem Gesamt-
überleben*

Tabelle A 1 – TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

Tabelle A 2 – Kriterien des Gratings für das Mammakarzinom nach Elston und Ellis

Tabelle A 3 – Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegner

Tabelle A 4 – Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms: TNM- und FIGO-Klassifikation

Tabelle A 5 – Kriterien des Gratings für das Ovarialkarzinom nach Silverberg 1998

Tabelle A 6 – Mammakarzinomnachsorge: Empfehlungen für asymptomatische Frauen nach abgeschlossener Primärbehandlung einer Mammakarzinomerkrankung

Tabelle A 7 – Intensiviertes Früherkennungsprogramm für Hochrisikopatientinnen unter Studienbedingungen in den Zentren für Brust- und Eierstockkrebs

Tabelle A 8 – Empirische Mutationsraten in Abhängigkeit von familiären Konstellationen in Prozent

Tabelle A 9 – Beratungskonzept beim hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom

Abbildung 1 – Lokalisation der BRCA-Gene

Abbildung 2 – Schematische Darstellung der „second hit“-Theorie nach Knudson (1971)

Abbildung 3 – Schematische Darstellung der Homo- und Heteroduplex-Bildung

Abbildung 4 – Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Gesamtüberleben – Mammakarzinom

Abbildung 5 – Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Relapse-freies Überleben – Mammakarzinom

Abbildung A 1 – Schematische Darstellung der Rolle von BRCA1/2 bei der DNS-Reparatur

Abbildung A 2 – Beispiel eines Familienstammbaumes

BC:	Mammakarzinom / <u>B</u> reast <u>C</u> ancer
BET:	<u>B</u> ru <u>s</u> ter <u>h</u> altende <u>T</u> herapie
BRCA:	<u>B</u> reast and Ovarian <u>C</u> ancer Susceptibility Gene
CA12-5:	<u>C</u> ancer <u>A</u> ntigen 12-5
<i>Chemotherapeutika:</i>	
A:	<u>A</u> driamycin / Doxorubicin
C:	<u>C</u> yclophosphamid
E:	<u>E</u> pirubicin
F:	5- <u>F</u> luoruracil
M:	<u>M</u> ethotrexat
T:	<u>T</u> axotere / Docetaxel
DCIS/LCIS:	<u>D</u> uctales bzw. <u>L</u> obuläres <u>C</u> arcinoma <u>i</u> n <u>s</u> itu
DHPLC:	Denaturierende Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie / <u>d</u> enaturing <u>h</u> igh <u>p</u> ressure <u>l</u> iquid <u>c</u> hromatography
DNS:	<u>D</u> esoxyribo <u>n</u> ukleinsäure
ED:	<u>E</u> rst <u>d</u> iagnose
ER:	Östrogenrezeptor / <u>e</u> strogen <u>r</u> eceptor
FISH:	<u>F</u> luoreszenz- <u>i</u> n- <u>s</u> itu- <u>H</u> ybridisierung
G (1 - 3):	<u>G</u> rad <u>i</u> ng (1 - 3)
GnRH:	<u>G</u> onadotropin-releasing <u>H</u> ormon
HRT:	Hormonersatztherapie / <u>h</u> ormone <u>r</u> eplacement <u>t</u> herapy
IHC:	<u>I</u> mmun <u>h</u> isto <u>c</u> hemie
IRS:	<u>I</u> mmun <u>r</u> eaktiver <u>S</u> core
LK:	<u>L</u> ymph <u>k</u> noten
MRM:	<u>M</u> odifiziert <u>r</u> adikale <u>M</u> astektomie
OC:	Ovarialkarzinom / <u>O</u> varian <u>C</u> ancer
PR:	<u>P</u> rogesteron <u>r</u> ezeptor
RNS:	<u>R</u> ibo <u>n</u> ukleinsäure
SLNB:	<u>S</u> entinel <u>L</u> ymph <u>N</u> ode <u>B</u> iopsy
TRM:	<u>T</u> umor <u>r</u> egister <u>M</u> ünchen
WHO:	<u>W</u> orld <u>H</u> earth <u>O</u> rganisation

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. Weltweit treten über eine Million Neuerkrankungen pro Jahr auf.¹ In der Literatur gibt es Daten, dass, statistisch gesehen, jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an diesem Tumor erkrankt. Allein in Deutschland erkranken laut Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts ca. 72000 Frauen jährlich an diesem Tumor (jede achte Frau). Damit steht das Mammakarzinom an erster Stelle in der Rangfolge der Krebsinzidenz und Krebstodesursache (vor Kolon-, Bronchial-, Endometrium- und Ovarialkarzinom).²

Das Ovarialkarzinom stellt in Deutschland, nach dem Endometriumkarzinom, die zweithäufigste Genitalkrebserkrankung der Frau dar. In Deutschland geht man von 8000 - 9000 Neuerkrankungen pro Jahr aus.^{2 3} Damit zählen das Mamma- und Ovarialkarzinom zu den medizinisch und gesundheitspolitisch bedeutendsten malignen Erkrankungen der Frau. Bei den meisten dieser Erkrankungen ist von einem sporadischen Auftreten auszugehen. Bei lediglich 10 - 20 % der Fälle nimmt man einen genetischen Hintergrund als Ursache an.

Man vermutet, dass 50 % aller familiären Brustkrebsfälle, durch ein Zusammenspiel von moderat- und niedrig-penetranten Genvarianten im Sinne eines polygenen Erbgangs hervorgerufen werden. Hierbei sind unter anderem Mutationen in den Genen ATM, CHEK2, BRIP1 und PALB2 von Bedeutung, welche eine Risikoerhöhung von bis zu 40 % bewirken können.⁴

Hauptvertreter für einen monogenen Erbgang stellen die Mutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 (Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene) und BRCA2 dar. Diese liegen in etwa 30 - 50 % der genetisch bedingten Erkrankungsfälle vor. Es sind noch weitere hoch penetrante Gene bekannt, welche weitere 5 % der familiären Brustkrebserkrankungen verursachen und oft mit bestimmten Syndromen assoziiert sind. Hierunter fallen das Li-Fraumeni Syndrom mit einer Keimbahnmutation in dem tp53-Gen und das Cowden Syndrom mit der PTEN-Keimbahnmutation.⁴

Die beiden BRCA-Gene wurden erstmals 1994 (BRCA1) und 1995 (BRCA2) entdeckt.^{5 6} Es handelt sich hierbei um so genannte Tumorsuppressorgene, welche auf den Chromosomen 17 und 13 liegen. Liegt eine Mutation eines dieser Gene vor, so steigt das Entartungsrisiko der Zelle und somit die Wahrscheinlichkeit an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu erkranken deutlich an. In Abhängigkeit der jeweiligen Mutation liegt das Lebenszeitrisko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei bis zu 85 %. Die Wahrscheinlichkeit, bis zum 80. Lebensjahr ein Ovarialkarzinom zu entwickeln schwankt zwischen 40 - 45 % bei BRCA1- und 10 - 15 % bei BRCA2-Mutationsträgerinnen.⁴

Frauen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation, oder einem erhöhten Lebenszeit- und/oder Heterozygotenrisiko von 20 % bzw. 30 % wird ein spezielles Vorsorge- und Früherkennungsprogramm empfohlen. Seit 1996 existiert in Deutschland das Konsortium „Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom“. Im Rahmen dieses Verbundprojektes werden in insgesamt 16 universitären und interdisziplinären Zentren Hochrisikofamilien betreut.³ Finanziert wurde dieses Projekt ursprünglich von der Mildred-Scheel-Stiftung. Seit dem 01.01.2006 wird die Finanzierung von den Krankenkassen übernommen.

2 Fragestellungen

An der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Campus Großhadern, nahmen im Zeitraum von 1997 bis 2006, 596 Personen an einem anfangs von der Deutschen Krebshilfe finanzierten Projekt über familiären Brust- und Eierstockkrebs teil. Es handelte sich hierbei sowohl um Personen, welche selbst an einem Mamma- und oder Ovarialkarzinom erkrankt waren, als auch um ratsuchende Familienmitglieder. Insgesamt wurden 402 der Teilnehmer, welche ein erhöhtes Risiko für ein hereditäres Karzinom besaßen, auf eine genetische Mutation in einem der beiden BRCA-Gene untersucht. Bei 85 Personen konnte eine BRCA1-Mutation nachgewiesen werden. Insgesamt besaßen 36 Personen eine Mutation im BRCA2-Gen. Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich auf die Gruppe der Mutationsträger(innen).

Es erfolgte zum einen der Vergleich der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger hinsichtlich klinischer (z.B. Anzahl der Schwangerschaften, Menopausenstatus) und histopathologischer Parameter (z.B. Karzinomtyp, Differenzierungsgrad).

Zum anderen wurde überprüft, ob in den Gruppen der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger eine Assoziation zwischen verschiedenen Faktoren (z.B. Pilleneinnahme) und einer Karzinomentstehung nachweisbar war.

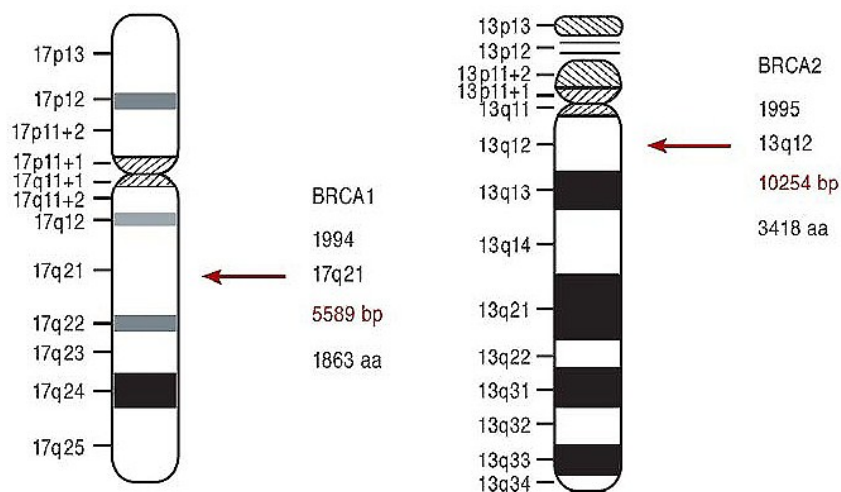
Zusätzlich wurde untersucht, ob die Mutationsträgerinnen das ihnen empfohlene spezielle Früherkennungsprogramm oder Prophylaxemaßnahmen annahmen. Es stellte sich die Frage, ob oder in wieweit es möglich war, mit Hilfe dieser Maßnahmen Neuerkrankungen zu verhindern bzw. den Tumor in einem früheren und somit prognostisch günstigerem Stadium zu entdecken.

3 Grundlagen

3.1 Molekulargenetische Grundlagen

Genlokalisierung und Aufbau

Das BRCA1-Gen liegt auf dem Chromosom 17 und besteht aus 24 Exons und kodiert ein Protein aus 1863 Aminosäuren (Gewicht 220 kD).⁵ Das BRCA2-Gen, auf Chromosom 13 lokalisiert, enthält 27 Exons. Das entsprechende Protein wiegt 384 kD und ist aus 3418 Aminosäuren aufgebaut.^{7 8} In **Abbildung 1** ist die Lokalisation der beiden BRCA-Gene auf dem entsprechenden Chromosom dargestellt.



Lokalisation des BRCA1-Gens: 17q21 (langer Arm von Chromosom 17, Bande 21)

Lokalisation des BRCA2-Gens: 13q12 (langer Arm von Chromosom 13, Bande 12)

Chromosom: Nucleinsäuremolekül, das als Speicher für die genetische Information dient

Abbildung 1 – Lokalisation der BRCA-Gene³

Tumorsuppressorgene und deren Funktion

Man vermutet, dass es sich bei den BRCA1- und BRCA2-Genen um so genannte Tumorsuppressorgene handelt. Die von den Genen kodierten Proteine befinden sich überwiegend im Zellkern (Nukleus) und sind bei verschiedenen wichtigen Zellprozessen beteiligt. Unter anderem wurde ein Einfluss auf die Kontrolle der Transkription, Genomintegrität und Zellwachstum sowie Zelldifferenzierung nachgewiesen. Die Proteine sind darüber hinaus sehr wahrscheinlich direkt an der DNS-Reparatur und Regulierung der Genexpression beteiligt. Es wurde bereits eine Interaktion mit verschiedenen anderen Proteinen, welche an der Rekombination homologer Chromosomen und Doppelstrangbruch-Reparaturmechanismen beteiligt sind, bestätigt.⁹ Eine schematische Darstellung der Rolle von BRCA1 und BRCA2 bei der DNS-Reparatur findet man im Anhang unter **Abbildung A 1**.

Autosomal-dominante Keimbahnmutation und second hit-Theorie

Bei den BRCA1- und BRCA2-Mutationen handelt es sich um autosomal-dominante Keimbahnmutationen. Man unterscheidet vererbte Mutationen der Keimzellen (Keimbahnmutationen) von somatischen Mutationen, welche im Laufe des Lebens erworben werden und Körperzellen betreffen. Kennzeichnend für den autosomal-dominanten Erbgang der BRCA1/2-Mutationen sind unter anderem ein frühes Erkrankungsalter, bilaterales Auftreten des Mammakarzinoms, eine vertikale Ausbreitung der Erkrankung durch die maternale und paternale Linie, sowie die familiäre Assoziation mit Tumoren anderer Organe.⁸

Normalerweise besitzt eine Zelle jeweils zwei Allele eines Tumorsuppressorgens, wobei in der Regel ein Allel ausreicht um eine Schutzwirkung aufrecht zu erhalten. Die Wahrscheinlichkeit, die Mutation von einem betroffenen Elternteil auf das Kind zu übertragen, beträgt 50 %. Bei den Betroffenen liegt nun jeweils nur ein funktionierendes Allel vor. Kommt es jedoch zu einem Funktionsverlust des zweiten Allels („loss of heterozygosity“), durch einen so genannten „second hit“, kann dies zu einer Akkumulation von Defekten und zu einer Chromosomeninstabilität führen und somit für eine Tumorentwicklung verantwortlich sein. In **Abbildung 2** ist die „second hit“-Theorie schematisch dargestellt. Die Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen führt zu einer erhöhten Anfälligkeit (hohes Lebenszeitrisko) für Mamma- und Ovarialkarzinom, ist aber selbst nicht direkt dafür verantwortlich. Meist handelt es sich bei diesem „second hit“ um ein multifaktorielles Geschehen. Dabei spielen unter anderen Faktoren wie Lebensführung und Ernährung aber auch Umwelteinflüsse wie Strahlung oder toxische Stoffe eine Rolle.^{10 8 11}

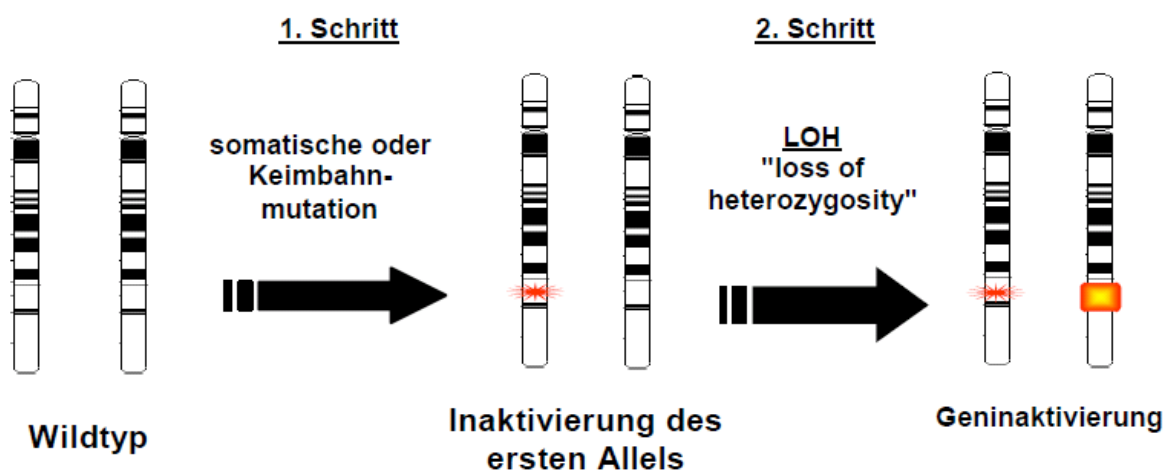


Abbildung 2 – Schematische Darstellung der „second hit“-Theorie nach Knudson (1971)¹²

Im Rahmen der Transkription wird die Information der DNS, die in Form einer Nukleotidsequenz gespeichert ist, mit Hilfe der RNA-Polymerasen in eine Aminosäuresequenz umge-

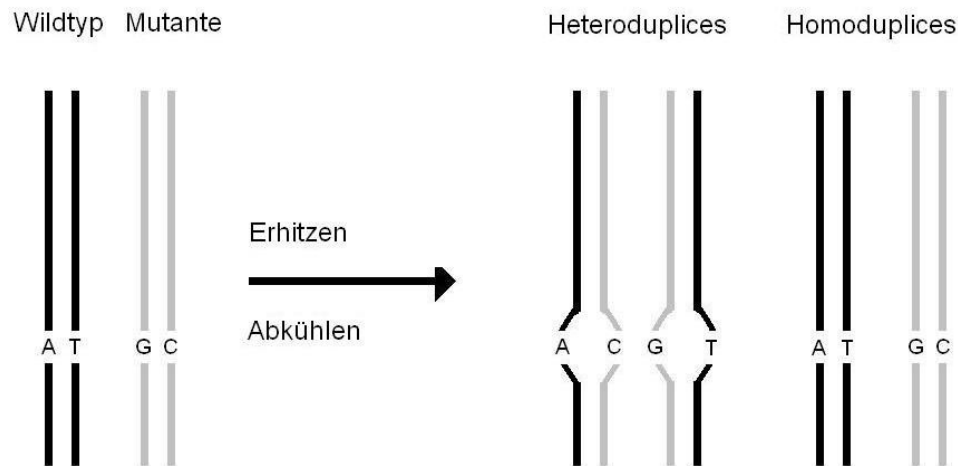
wandelt. Man vermutet, dass das Krebsrisiko dann erhöht wird, wenn eine Mutation im BRCA1/2-Gen das komplette Fehlen einer Proteinsequenz mit eingeschränkter Funktionsfähigkeit bewirkt, oder wenn das gebildete Protein komplett funktionsunfähig ist. Kommt es zum Verlust einer Aminosäure (Deletion) kann es zu einer so genannten Frameshift- und Nonsense-Mutation kommen. Bei der Frameshift-Mutation kommt es zu einer Verschiebung des „Leserasters“ im Rahmen der Proteinbiosynthese mit der Folge, dass eine andere Aminosäuresequenz, und somit ein komplett unterschiedliches Protein entstehen kann. Eine Nonsense-Mutation kann zu der Bildung eines Stop-Codons führen und so zu einem vorzeitigen Abbruch der Aminosäuresequenz mit verkürztem Protein führen. Es kann aber auch zu Fehlern beim Splicing führen. Beim sogenannten Splicing werden die Exons, welche die genetische Information enthalten von den nichtkodierenden Sequenzen (Introns) getrennt. Dadurch kann es zu einer fehlerhaften Proteinbiosynthese kommen. In selteneren Fällen kommt es zu Insertionen von Aminosäuren und dadurch zu Missense-Mutationen (Austausch einer Aminosäure durch eine andere). Die Suche nach den Chromosomenveränderungen ist sehr komplex und abhängig von der molekularen Sensitivität der Screeningmethode und der Interpretation der Ergebnisse.⁸

Beinahe 2000 unterschiedliche Sequenzvariationen wurden bereits in den BRCA1/2-Genen beschrieben (Breast Cancer Mutation Data) und das Muster der Mutationen ist sehr komplex und inhomogen.⁸ In beiden Genen können die Veränderungen sowohl in den gesamten Exon- (kodierenden) als auch Intronbereichen liegen.

3.2 Die genetische Testung

Der Nachweis einer Mutation in den BRCA-Genen ist technisch sehr aufwendig. Es stehen verschiedene technische Verfahren zum Mutationsnachweis auf molekularer Ebene zur Verfügung. Im Fall von BRCA1/2-Genmutationen bieten sich zum Nachweis vor allem Techniken wie die denaturierende Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (denaturing high pressure liquid chromatography = DHPLC) und die direkte Sequenzierung an.

Die denaturierende Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie ist ein Verfahren, welche bei einer Vielzahl von krankheits-assoziierten Genen eingesetzt wird. Bei diesem Verfahren werden chromosomale Fragmente mittels PCR amplifiziert und dann bei hohen Temperaturen denaturiert und anschließend abgekühlt. Liegt eine Mutation vor kommt es aufgrund nicht-komplementärer Basenpaarungen („mismatches“) zur Bildung von Heteroduplices, welche weniger thermostabil sind. Aufgrund eines unterschiedlichen Elutionsverhaltens können Homo- und Heteroduplices in der Chromatographie (mittels Säule und Fließmittel) getrennt werden.¹³ Eine schematische Darstellung der Homo- und Heteroduplices-Bildung findet sich in der folgenden **Abbildung 3**.



A: Adenin, T: Thymin, G: Guanin, C: Cytosin

Abbildung 3 – Schematische Darstellung der Homo- und Heteroduplex-Bildung¹⁴

Stellt sich in der denaturierenden Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie der Verdacht auf das Vorliegen einer Mutation, liefert die direkte Sequenzierung weitere Informationen. Mit diesem Verfahren kann die genaue Reihenfolge der einzelnen Basen aufgeschlüsselt werden und zeigt so bei Mutationen die Mutationsart und exakte Lokalisation im Intron- oder Exonbereich auf. Die direkte Sequenzierung ist eine sehr spezielle und zeitaufwendige Methode und daher als Screeningmethode derzeit noch nicht geeignet.^{15 13}

3.3 Grundlagen des Mamma- und Ovarialkarzinoms

Im folgenden Abschnitt wird zunächst eine Übersicht über die Klassifikation und Stadieneinteilung des Mamma- und Ovarialkarzinoms gegeben. Darüber hinaus werden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten sowie Früherkennungs- und Prophylaxemaßnahmen aufgezeigt.

3.3.1 Klassifikation des Mamma- und Ovarialkarzinoms

3.3.1.1 Klassifikation Mammakarzinom

Prognosefaktoren dienen dazu, den individuellen Krankheitsverlauf (Rezidivrate usw.) möglichst gut abschätzen zu können. Zu den prognostischen Faktoren des Mammakarzinoms zählen die Tumorausdehnung (TNM-Stadium), das Wachstumsmuster (histologischer Typ mit Grading) und weitere Kriterien wie z.B. der Hormonrezeptorstatus.

Das BRCA2-assoziierte Mammakarzinom weist ähnliche Charakteristika wie das sporadische Mammakarzinom auf. Im Gegensatz dazu lassen sich beim BRCA1-assoziierten Karzinom Unterschiede nachweisen, welche in dem folgenden Abschnitt aufgezeigt werden.

3.3.1.1.1 Histologische Klassifikation invasiver Mammakarzinome

Die histologische Typisierung invasiver Karzinome erfolgte an Hand der WHO-Klassifikation (World Health Organisation).¹⁶

BRCA1-positive Mammakarzinome haben im Vergleich zum sporadischen Mammakarzinom häufiger einen höheren Anteil an soliden Tumoranteilen und weisen oft einen „basalen epithelialen“ Phänotyp mit schlechterer Differenzierung und höherem Grading (siehe Kapitel 3.3.1.2.3 Histologisches Grading invasiver Mammakarzinome.) auf.¹⁷ Zusätzlich wird immunhistochemisch 10-mal häufiger ein medullärer Typ nachgewiesen.¹⁸

BRCA2-positive Mammakarzinome hingegen ähneln histologisch eher den sporadischen Karzinomen.¹⁹

3.3.1.1.2 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms richtet sich nach der TNM-Klassifikation. Erfolgt die Klassifikation postoperativ anhand eines histopathologisch aufgearbeiteten Präparates, so wird dies bei der Angabe des Stadiums mit einem vorangehenden kleinen „p“ gekennzeichnet. Es werden die Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen und eine Fernmetastasierung berücksichtigt.¹⁶ Ein voranstehendes „y“, gibt den Hinweis darauf, dass vor der histologischen Aufarbeitung bzw. Operation des Tumors eine neoadjuvanten Therapie wie Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt wurde.²⁰ Die TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms findet man im Anhang in der **Tabelle A 1**.¹⁶

3.3.1.1.2.1 Tumorgröße (T-Stadium)

Bei der pT-Klassifikation wird die Ausdehnung der invasiven Komponente des Tumors im Operationspräparat gemessen. Liegen gleichzeitig multiple Tumore vor wird der größte Herd klassifiziert und die Anzahl der Tumore in Klammern dahinter aufgeführt. Die T-Stadien reichen von pTis (Carcinoma in situ), über pT1 (≤ 2 cm) bis zum pT4-Stadium. Hierbei zeigt der Tumor eine direkte Ausdehnung auf die Haut oder Brustwand, unabhängig von der Tumorgröße.¹⁶

3.3.1.1.2.2 Metastasierung – lymphogen (N-Stadium)

Zu den regionären Lymphknoten (LK) zählen die axillären, die infra-/supraklavikulären Lymphknoten und die ipsilateralen LK entlang der Arteria mammaria interna. Im Rahmen der Sentinelnodebiopsie oder Axilladisektion entnommene axilläre Lymphknoten, werden ebenfalls histopathologisch untersucht und klassifiziert. Es erfolgt eine Unterteilung der axillären Lymphknoten, in drei verschiedene Level. Ein aussagekräftiges Ergebnis im Rahmen einer Axilladisektion erhält man, wenn zumindest zehn Lymphknoten aus den ersten

zwei Level entnommen werden. Eine Einteilung erfolgt dann von pN0 (keine Metastasen nachweisbar) bis pN3. Im Rahmen der Sentinelnodebiopsie entnommene Lymphknoten werden mittels „sn“ hinter der Anzahl der entnommenen Lymphknoten gekennzeichnet.¹⁶

3.3.1.1.2.3 Metastasierung – hämatogen (M-Stadium)

Besteht klinisch der Verdacht einer Fernmetastasierung sollten weitere Untersuchungen erfolgen. Neben der lymphogenen Metastasierung besteht die Möglichkeit einer hämatogenen Streuung des Tumors. Knochenmetastasen nehmen mit einer Häufigkeit von über 70 % den Großteil aller Metastasen ein. Hauptmetastasierungsorte sind das Becken, die Wirbelkörper (V.a. Lendenwirbelsäule), Schädelknochen und in selteneren Fällen Femura und Rippen. Es entwickeln ca. 20 % aller Patientinnen Knochenmetastasen. Zusätzlich können aufgrund einer hämatogenen Streuung auch Organfiliae auftreten. Hiervon am häufigsten betroffen sind Lunge (60 %) und Leber (50 %). Seltener treten Metastasen im Bereich des Gehirns, der Eierstöcke und der Gebärmutter auf.²¹ Bei Nachweis einer Metastasierung, wird dies mit einem M1-Stadium angegeben.

Insbesondere BRCA1-assoziierte Mammakarzinome scheinen überwiegend in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung bevorzugt hämatogen zu metastasieren.^{22 3}

3.3.1.1.3 Histologisches Grading invasiver Mammakarzinome

Das Grading (G) bezeichnet den Grad der Zelldifferenzierung eines Karzinoms und korreliert beim sporadischen Mammakarzinom eng mit dem Lymphknotenstatus, dem Rezeptorstatus, dem Auftreten von Rezidiven und der Mortalität. Bei allen invasiven Tumoren wird darum grundsätzlich eine Einstufung von G1 bis G3 durchgeführt. Die Einteilung erfolgt nach den Kriterien von Elston und Ellis.²³ Hierbei werden die Tubulusausbildung, die Kernpleomorphie und die Mitoserate berücksichtigt. Der Grad der Differenzierung sinkt von G1 bis G3 deutlich ab, während der Malignitätsgrad zunimmt. Die Kriterien des Gratings für das Mammakarzinom nach Elston und Ellis können in **Tabelle A 2** im Anhang nachgelesen werden.¹⁶

BRCA1-assoziierte Mammakarzinome besitzen im Vergleich zu sporadischen Tumoren häufiger ein höheres Grading (G3) mit schlechter Differenzierung. Es lässt sich in diesen Fällen eine hohe Mitoserate, erhöhte Kernpleomorphie sowie eine vermehrte Proliferationsrate nachweisen.²⁴ Mammakarzinome von BRCA2-Mutationsträgern unterschieden sich beim Grading nicht wesentlich von den sporadisch auftretenden Tumoren.

3.3.1.1.4 Residualtumor (R)-Komponente

Neben der TNM-Klassifikation wird nach Operationen die Residualtumor-Komponente angegeben. Es handelt sich hierbei um eine Angabe der histologischen Untersuchung der Resektionsränder. Ist intraoperativ ein Verbleiben von Resttumor im Patienten festzustellen (und dieser nicht zu vermeiden), spricht man von einem makroskopischen Tumorrest (R2). Ist ein positiver Befall des Resektionsrandes nur mit Hilfe eines Mikroskops erkennbar wird die Residualtumor-Komponente mit R1 angegeben. Ist der Resektionsrand mikroskopisch frei von invasiven oder intraduktalen Tumorzellen, erfolgte die Resektion in sano (R0).¹⁶

3.3.1.1.5 Rezeptorstatus

3.3.1.1.5.1 Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor)

Zusätzlich erfolgt eine Untersuchung des Hormonrezeptorstatus. Für die Bestimmung des Progesteron- und Östrogenrezeptors wird das gewonnene Material zunächst in Formalin fixiert (neutral gepuffert) und danach in Paraffin eingebettet. Anschließend folgen immunhistochemische Tests. Die Anzahl der positiven Tumorzellkerne kann in Prozent oder mittels immunreaktiven Score (IRS) nach Remmele und Stegner angegeben werden.²⁵ Hierbei wird der Score für die positiv gefärbten Tumorzellen (0 - 4) mit der Farbintensität (0 - 3) multipliziert. Daraus ergibt sich für den Östrogen- und Progesteronrezeptor jeweils ein IRS-Wert zwischen 0 bis 12 Punkten. Der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner befindet sich in **Tabelle A 3** im Anhang.¹⁶

Bei dem „sporadischen“ Mammakarzinom liegt die Rate an positiven Östrogenrezeptoren bei ca. 65 % der Fälle und bei Progesteronrezeptoren bei 59 % der Erkrankungen. Im Vergleich dazu weisen nur ca. 10 % der BRCA1-assoziierten Tumore einen positiven Östrogenrezeptor bzw. 21 % einen positiven Progesteronrezeptor auf. Die BRCA2-assoziierten Tumore sind hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus dem sporadischen Mammakarzinom sehr ähnlich.²⁶

Das „triple-negative“ Karzinom ist gekennzeichnet durch einen negativen Hormonrezeptorstatus für Östrogen und Progesteron und gleichzeitig fehlender Überexpression von HER2/neu und ist häufig mit dem Vorliegen einer BRCA1-Mutation assoziiert.¹⁶

3.3.1.1.5.2 HER2/neu-Onkoprotein

Eine spezielle Antikörpertherapie mittels Trastuzumab, einem humanisierten Antikörper (Herceptin®) gegen den HER2/neu-Rezeptor erfolgt bei Überexpression des HER2/neu-Onkoproteins oder nachgewiesener Amplifikation des HER2-Gens. Es existieren verschiedene standardisierte Tests zur immunhistochemischen Bestimmung (IHC) dieses Rezeptors. Mit Hilfe des HercepTest® z.B. wird ein Score zwischen 0 und 3+ bestimmt. Bei neg-

tivem Ergebnis (0/1+) oder stark positiven Test (3+) kann auf eine weitere Diagnostik verzichtet werden. Fällt der Test fraglich aus (2+), sollte eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) angeschlossen werden um das Ergebnis zu präzisieren.

Es liegen bereits mehrere internationale Studien zur Wirksamkeit von Trastuzumab (Herceptin®) vor.¹⁶ Für die Zulassung des Medikaments wurden die Ergebnisse der Hera-Studie, sowie der US-amerikanischen Studien NSABP B-31 und die NCCTG N9831 herangezogen.²⁷ In diesen Studien bestätigte sich die Wirksamkeit in der einjährigen adjuvanten Therapie nach primär systemischer oder adjuvanter Chemotherapie bei HER2/neu-positiven Mammakarzinomen (HER2/neu 3+ oder FISH positiv). In Übereinstimmung der Experten (St. Gallen 2009) wird die Gabe von Trastuzumab mittlerweile nicht nur zur adjuvanten, sondern zusätzlich auch zur neoadjuvanten Chemotherapie empfohlen.²⁸

Im Vergleich zum sporadischen Mammakarzinom, bei dem in 15 % der Fälle ein positiver HER2/neu-Rezeptor nachzuweisen ist, liegt die Rate an HER2/neu-Positivität bei BRCA1/2-Karzinomen bei nur 3 %.²⁶

3.3.1.2 Klassifikation des Ovarialkarzinoms

Auch beim Ovarialkarzinom gibt es verschiedene Prognosefaktoren, welche zur Abschätzung des Krankheitsverlaufes herangezogen werden. Die wichtigsten Faktoren stellen die Tumorausdehnung bei Erstdiagnose sowie der postoperativ vorhandene Tumorstadium dar. Darüber hinaus spielen verschiedene klinische und tumorbiologische Prognosefaktoren eine Rolle. Dazu zählen unter anderem das TNM/FIGO-Stadium, das histologische Grading, die Histopathologie, der präoperative Allgemeinzustand der Patientin, das Erkrankungsalter und die Höhe des Tumormarkers CA12-5. Biologische Prognosefaktoren wie z.B. Zellproliferation und Apoptose innerhalb des Tumors, welche Information über Proliferationsaktivität und Metastasierungsfähigkeit liefern, werden bisher nur im Rahmen von Studien untersucht.²⁹

Das hereditäre Ovarialkarzinom scheint ähnliche Charakteristika wie das sporadische Karzinom aufzuweisen. Wesentliche Unterschiede zwischen dem BRCA1- und BRCA2-assoziiertem Ovarialkarzinom konnten bisher nicht nachgewiesen werden.

3.3.1.2.1 Histologische Klassifikation maligner Ovarialtumore

Nach der WHO (World Health Organisation) werden maligne Ovarialtumore, je nach Ursprung des Gewebes, aus dem sie hervorgehen, eingeteilt. Bis zu 90 % aller Tumore gehören in die Gruppe der Oberflächenepithel-Stromatumore. Keimstrangstroma-Tumore machen 5 - 8 % aller Tumore aus, gefolgt von den Keimzelltumoren (3 - 5 %). Seltener liegen Gonadoblastome oder Keimzell-Keimstrangstroma-Tumore vor. Es existieren auch andere

Tumore, die aus dem Rete ovarii oder Mesothelium hervorgehen. Tumore anderer Genese, wie z.B. maligne Lymphome oder Metastasen (z.B. des Mammakarzinoms) können sich ebenfalls im Bereich der Ovarien manifestieren.²⁹

Beim hereditären Ovarialkarzinom zeigt sich im Vergleich zum sporadischen Ovarialkarzinom ein selteneres Auftreten muzinöser Karzinome (2 versus 12 %).²⁶

3.3.1.2.2 TNM- und FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinoms

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgt nach dem intraoperativ erhobenen makroskopischen Befund. Es existiert die Stadieneinteilung nach dem TNM-System und der UICC (International Union against Cancer) von 1997. Diese stimmt größtenteils mit der Einteilung nach FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) überein. Im Anhang befindet sich in **Tabelle A 4** die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms (TNM- und FIGO-Stadium).²⁹

Ist der Tumor auf das Ovar bzw. beide Ovarien begrenzt, handelt es sich um einen Tumor im pT1-Stadium (FIGO I). Breitet sich das Karzinom von den Ovarien auf das kleine Becken aus und infiltriert z.B. den Uterus, die Tuben und/oder das Peritoneum, ist bereits ein pT2-Stadium (FIGO II-Stadium) erreicht. Zusätzlich wird bei dem pT2-Stadium unterschieden, ob maligne Zellen in der Spülzytologie oder im Aszites nachweisbar sind. Von einem pT3- bzw. FIGO III-Stadium spricht man, wenn regionäre Lymphknotenmetastasen oder Peritonealmetastasen außerhalb des kleinen Beckens nachweisbar sind.

Liegen zusätzlich Fernmetastasen wie z.B. mediastinale Lymphknoten vor, ist ein FIGO IV-Stadium erreicht. Peritonealmetastasen zählen bei dem Ovarialkarzinom nicht zu den Fernmetastasen.²⁹

3.3.1.2.3 Differenzierungsgrad (Grading) des Ovarialkarzinoms

Je niedriger das Grading, desto höher differenziert sind die Tumorzellen. Die Einteilung in G1 bis G3 erfolgt nach Kriterien von Silverberg.³⁰ Hierbei werden jeweils die Zellarchitektur, Kernpleomorphie und Mitosezahl berücksichtigt. Ähnlich des Gradings beim Mammakarzinom werden auch hier für jedes Kriterium 1 bis 3 Punkte vergeben, welche aufsummiert das Grading ergeben. Die Kriterien des Gradings für das Ovarialkarzinom nach Silverberg können im Anhang in **Tabelle A 5** nachgelesen werden.²⁹

Wesentliche Unterschiede des Gradings zwischen dem sporadischen und hereditären Ovarialkarzinom konnten bisher nicht nachgewiesen werden.³¹

3.3.1.2.4 Residualtumor

Bei der Therapie des Ovarialkarzinoms besteht das Hauptziel darin, operativ eine Tumorfreiheit zu erreichen, um somit eine bestmögliche Prognose zu erzielen. Verbleiben intraoperativ keine makroskopischen Tumorreste wird dies mit R0 angegeben. Bei Tumorresten bis zu 1 cm spricht man von einer R1-Resektion. Einer R2-Resektion entsprechen makroskopische Tumorreste über 1 cm.³²

3.3.2 Therapie des Mamma- und Ovarialkarzinoms

3.3.2.1 Therapie des Mammakarzinoms

Je nach Tumor-, Rezeptor- und Menopausenstatus existieren verschiedene therapeutische Ansätze. Trotz nachgewiesener Unterschiede in den pathologischen Charakteristika zwischen sporadischen und BRCA(1)-assoziierten Mammakarzinomen, existieren aktuell noch keine spezifischen Therapierichtlinien für das hereditäre Karzinom. Die Therapie erfolgt analog zu der des sporadischen Karzinoms.³³

3.3.2.1.1 Operative Therapie

Prinzipiell existieren zwei verschiedene operative Methoden. Es gibt die Möglichkeit brusterhaltend zu operieren (BET: Brusterhaltende Therapie). Hierbei wird der Tumor mit einem gewissen Sicherheitsabstand exzidiert. Der Abstand der invasiven Tumorkomponente zum Resektionsrand sollte mindestens 1 mm und der Sicherheitsabstand zur intraduktalen Tumorkomponente mindestens 2 mm betragen.³⁴

Bei sehr großen Tumoren, ausgedehnten Mikroverkalkungen, multizentrischen Tumoren, ungünstigem Brust-Tumor-Verhältnis oder dem Vorliegen eines inflammatorischen Karzinoms ist eine brusterhaltende Therapie allgemein nicht empfohlen. In diesen Fällen verwendet man eine Mastektomie oder modifiziert radikale Mastektomie (MRM). Bei der MRM wird neben dem Brustdrüsenkörper die Pektoralisfaszie und Lymphknoten der Level I und II entfernt. Besteht keine Infiltration der Pektoralismuskeln, können diese erhalten bleiben. Vor jeder Operation wird mit der Patientin eingehend besprochen, welche der beiden Verfahren bei dem speziell vorliegenden Befund gewählt werden soll. Heute ist bekannt, dass eine brusterhaltende Therapie bei korrekter Indikation und Ausführung einer Mastektomie gleichwertig ist. Die brusterhaltende Therapie zählt zu den Standardverfahren und konnte in 76 % der Fälle (im epidemiologischen Einzugsgebiet des Tumorregisters München) eingesetzt werden.³⁴

Wird eine einfache Mastektomie durchgeführt besteht die Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion. Für den Wiederaufbau stehen verschiedene Techniken und

Materialien zur Verfügung. Zum einen können homologe Implantate u.a. aus Silikon oder Kochsalz verwendet werden. Zum anderen stehen Eigengewebsrekonstruktionen mittels gestielten oder muskulokutanen Lappen zur Verfügung.³⁴

Bei klinisch und sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten wird neben dem Karzinom der so genannte Sentinel Lymph Node entfernt (SLNB: Sentinel Lymph Node-Biopsy). Dieser so genannte Wächterlymphknoten entspricht dem potentiell ersten Metastasierungsort im Lymphabflussgebiet des Tumors. Sind bereits präoperativ suspekten Lymphknoten sonographisch bzw. klinisch nachweisbar, so erfolgt eine primäre Axilladisektion. Laut der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (www.senologie.org) ist das Verfahren der Sentinel Lymph Node-Biopsy eine Empfehlung der Konsensus-Konferenz Philadelphia 2001 und als Standardverfahren anzusehen.^{34 35} Konnten in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung des Sentinellymphknotens Tumorzellen nachgewiesen werden, wurde bisher eine sekundäre Axilladisektion in der gleichen Operation angeschlossen. Aktuell wird diskutiert, in welchen Fällen auch bei Befall von weniger als drei Wächterlymphknoten auf eine Axilladisektion verzichtet werden kann.³⁶

Das lokale Rezidivrisiko von BRCA-assoziierten Mammakarzinomen ist vergleichbar mit dem des sporadischen Mammakarzinoms. Eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Radiatio ist somit auch bei Mutationsträgerinnen vertretbar.³ Bei BRCA-assoziierten Karzinomen spielt im Gegensatz zum sporadischen Mammakarzinom das Risiko eines Zweitkarzinoms der Gegenseite eine bedeutende Rolle.

3.3.2.1.2 Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie ist bei brusterhaltender Therapie zur Minimierung des Rezidivrisikos obligat. Eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege muss individuell entschieden werden. Nach Angaben der S3-Leitlinie wird in bestimmten Fällen eine Radiatio der Axilla empfohlen. Indikationen für eine Bestrahlung der Lymphabflusswege sind zum einen das Vorliegen von mehr als 3 axillären Lymphknotenmetastasen, ein Befall von Level III-Lymphknoten oder ein postoperativ verbliebener Resttumor in der Axilla. Eine Radiatio der Thoraxwand nach Ablatio ist in einigen Situationen ebenfalls zu erwägen (siehe S3-Leitlinie, www.senologie.org). Die Strahlentherapie des BRCA-assoziierten Mammakarzinoms unterscheidet sich nicht von der Therapie des sporadischen Karzinoms.³⁷

3.3.2.1.3 Systemische Therapie

Im Allgemeinen besteht die Möglichkeit der neoadjuvanten (primären) oder adjuvanten Systemtherapie. Die Empfehlung zur Therapie orientiert sich an der Risikoabschätzung des Patienten und der Hormonempfindlichkeit des Tumors. Zur Risikoabschätzung werden un-

ter anderem das Tumorstadium, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status und Alter bei Erstdiagnose berücksichtigt. Je nach Risiko und Tumoreigenschaften wird eine systemische Therapie mittels einer Chemo-, Antikörpertherapie und/oder endokrinen Therapie empfohlen.^{38 27}

3.3.2.1.3.1 Chemotherapie

Eine Chemotherapie ist meistens bei „triple-negativen“ Tumoren, bei denen weder ein positiver Hormonrezeptorstatus noch eine HER2/neu-Überexpression vorliegt, indiziert. Bei bestimmten Konstellationen wie z.B. sehr großen Tumoren mit Lymphknotenbefall, Gefäß-einbruch, HER2/neu-Überexpression, fraglicher Hormonsensibilität, Befall mehrerer Lymphknoten (≥ 4) oder sehr jungem Erkrankungsalter (< 35 . Lebensjahr, ggf. < 40 . Lebensjahr), kann eine Chemotherapie diskutiert oder empfohlen werden. Bei sehr günstigen Voraussetzungen (kleiner Tumor, kein Lymphknoten-Befall usw.) kann gegebenenfalls auf eine Chemotherapie verzichtet werden. Die Entscheidung wann und welche Chemotherapie durchgeführt werden soll, muss bei jeder Patientin neu diskutiert und individuell angepasst werden. Die Therapientscheidung sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt werden. Standardschemata sind Taxan- und Epi-/Doxorubicinhaltig. Im Rahmen von Studien können die eingesetzten Schemata jedoch variieren.²⁷

Neue Therapieschemata finden aktuell Eingang bei der Behandlung des BRCA-assozierten Mammakarzinoms. In-vitro-Analysen zeigten, dass BRCA-assozierte Zellen ein geringeres Ansprechen vor allem auf Taxane aufweisen. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein erhöhtes Ansprechen auf Platinderivate.³⁹

3.3.2.1.3.2 Antikörpertherapie

Seit Mai 2006 ist die adjuvante Antikörpertherapie mit Trastuzumab bei HER2/neu-Überexpression (HER2/neu 3+) oder einer nachgewiesenen Genamplifikation (positiver FISH-Test) in Kombination mit einer neo-/adjuvanten Chemotherapie zugelassen. Der humanisierte Antikörper Herceptin® (Trastuzumab) kann entweder wöchentlich oder alle drei Wochen intravenös verabreicht werden.²⁷

Eine Trastuzumabtherapie des BRCA-assozierten Mammakarzinoms wird analog der Therapie des sporadischen Karzinoms eingesetzt (HER2/neu 3+ oder positivem FISH-Test).

3.3.2.1.3.3 Endokrine Therapie

Lange Zeit war die 5-jährige Tamoxifen-Gabe bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonempfindlichen Tumoren die endokrine Therapie der Wahl. Heute zählen auch Aromataseinhibitoren zu den Standardmedikamenten. Mittlerweile zählt die sogenannte „Switchthe-

rapie“, das heißt der Wechsel der antihormonellen Therapie von Tamoxifen auf einen Aromataseinhibitor (z.B. Letrozol, Anastrozol oder Exemestan) oder umgekehrt, zu den etablierten Therapieformen. Zusätzlich existiert die Möglichkeit der primären adjuvanten („up-front“-) Therapie mit einem Aromataseinhibitor.²⁷

Bei Patientinnen, die sich in der Prämenopause befinden, ist ein anderes Vorgehen bei der antihormonellen Therapie indiziert. Wird keine Chemotherapie durchgeführt, sollte bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren bei Frauen unter 40 Jahren zusätzlich zur Tamoxifengabe eine Art der „Ovarablation“ erfolgen. Dies kann in Form einer Operation oder üblicherweise (reversibel) mit Hilfe von Gonadotropin-releasing-Hormonen (= GnRH) durchgeführt werden. Wird eine Chemotherapie benötigt, sollte die endokrine Therapie erst im Anschluss daran beginnen. Erfolgt bei einer prämenopausalen Frau auf Grund einer Unverträglichkeit gegenüber Tamoxifen ein Wechsel auf Aromatasehemmer, müssen zusätzlich GnRH-Analoga eingesetzt werden, da Aromataseinhibitoren alleine den Östrogenspiegel nicht effektiv genug senken.²⁷

3.3.2.2 Therapie des Ovarialkarzinoms

Die Behandlung des Ovarialkarzinoms besteht in der Regel aus einer operativen und systemischen (Chemo-)Therapie. Die Überlebenszeit, das rezidiv-/progressionsfreie Überleben und die Lebensqualität der Patientin hängt hierbei entscheidend von dem postoperativ verbleibenden Tumorrest ab. Das Ziel jeder operativen Therapie eines Ovarialkarzinoms ist es deshalb eine makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen oder zumindest so wenig Resttumor in situ zu belassen wie möglich. Die Effektivität einer angeschlossenen Chemotherapie nimmt exponentiell mit der Reduktion des Tumors zu.³²

Präoperativ können mit verschiedenen Untersuchungsmethoden Informationen über eine mögliche Tumorausdehnung gesammelt werden. Neben der Tastuntersuchung kann der transvaginale Ultraschall Auskunft über Ausdehnung und Beschaffenheit der Raumforderung im kleinen Becken liefern. Raumforderungen mit zystisch-soliden Anteilen, mehrkammrigen Zysten mit intrazystischen Prozessen und Aszites werden hierbei als suspekt eingestuft. Darüber hinaus kann eine sonographische Untersuchung des Oberbauches zum Ausschluss oder Nachweis von Aszites, einer Peritonealkarzinose oder Pleuraergüssen beitragen. Besteht der Verdacht auf eine Infiltration von Darm und/oder Blase oder liegt ein Harnaufstau vor, kann eine weiterführende Diagnostik mittels Koloskopie, Zystoskopie oder Ausscheidungsurogramm Informationen liefern. Als weiteres bildgebendes Verfahren steht die Computertomographie zur Verfügung.³²

Vor jeder Operation oder Chemotherapie sollte zusätzlich der Tumormarker bestimmt werden. Ist der Serumspiegel anfangs erhöht kann ein Absinken bzw. Wiederaufsteigen des Wertes hinweisend auf ein Therapieansprechen bzw. ein Rezidiv des Tumors sein. Als Tumormarker kommen je nach Tumorphistologie verschiedene Marker in Betracht. Meist wird das CA12-5 (Cancer Antigen 12-5) bestimmt.^{40 41}

Die Therapie des hereditären Ovarialkarzinoms unterscheidet sich nicht von der des sporadischen Karzinoms.

3.3.2.2.1 Operative Therapie

Als operativer Zugang wird eine Längslaparotomie gewählt. Intraoperativ wird durch ausführliche Inspektion der gesamten Bauchhöhle ein Staging des Ovarialkarzinoms durchgeführt. Es erfolgt dann neben der Adnexektomie beidseits, eine Hysterektomie und infragastrale Omentektomie. Ist eine intraoperative Tumorfreiheit erzielbar, wird zusätzlich eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt. Falls erforderlich werden zusätzlich tumorinfiltrierte Teile des Darms und der Blase entfernt. Zur zytologischen Diagnostik wird Aszites, falls nachweisbar, aspiriert oder eine Spülzytologie gewonnen. Darüber hinaus werden von mehreren Stellen des Peritoneums Proben zur Untersuchung entnommen. Bei sichtbarem Befall wird das Peritoneum des kleinen Beckens und der Blase oder weitere verdächtige Stellen entfernt.³²

3.3.2.2.2 Chemotherapie

Nur bei sehr frühen, hochdifferenzierten, auf das Ovar begrenzte und nicht die Ovaroberfläche infiltrierenden Karzinomen (pT1a/b und G1) kann theoretisch auf eine postoperative systemische Therapie verzichtet werden. In allen anderen Fällen wird eine zusätzliche Chemotherapie empfohlen. Man unterscheidet hier adjuvante Chemotherapien, Chemotherapie mit kurativem Ansatz, primäre (Induktions-) Chemotherapien und palliative Chemotherapien. In der Regel wird bei der Erstdiagnose eine kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 und Taxol über sechs Zyklen in 3-wöchentlichen Abständen appliziert.⁴²

3.3.2.3 PARP1-Inhibitoren als spezifische Therapie bei BRCA-Mutationsträgern

PARP-Moleküle spielen eine wichtige Rolle bei der DNS-Reparatur und sind bei der Reparatur von Einzelstrangdefekten beteiligt. Einen weiteren Reparaturweg stellt die homologe Rekombination im Rahmen der Doppelstrangreparatur dar. BRCA1- und BRCA2-Moleküle sind wichtige Bestandteile für den erfolgreichen Ablauf von Doppelstrangreparaturmechanismen.⁴³ Bei einem BRCA-assoziierten Tumor sind die reparaturbedürftigen Zellen auf einen alternativen Reparaturmechanismus angewiesen. Werden die PARP-Moleküle mittels

Inhibitoren beeinflusst, sind die Zellen nicht mehr in der Lage Defekte in der DNS zu reparieren und gehen in die Apoptose über. In den letzten Jahren wurde viel über PARP1-Inhibitoren geforscht.^{44 45} PARP1-Inhibitoren wurden bereits zur systemischen Therapie des metastasierten Mamma- und Ovarialkarzinoms eingesetzt. Bisherige Beobachtungen zeigten bei mehrfach vorbehandelten Mamma- und Ovarialkarzinomen bei hoher Verträglichkeit ein gutes Ansprechen.³

3.3.3 Früherkennungs- und Prophylaxemaßnahmen bei Mutationsträgerinnen

Frauen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation wird ein spezielles Früherkennungsprogramm empfohlen. Diese Früherkennungsmaßnahmen werden aber auch Frauen aus Hochrisikofamilien ohne Mutationsnachweis, welche ein Lebenszeitrisiko von mindestens 30 % oder einem Heterozygotenrisiko von über 20 % besitzen, angeboten. Das intensivierete Früherkennungsprogramm sollte ab dem 25. Lebensjahr oder gegebenenfalls fünf Jahre vor dem Erkrankungsalter der jüngsten Betroffenen der Familie beginnen.³ Mutationsträgerinnen mit Karzinomerkrankung wurde ergänzend zur regulären Nachsorge analog zum intensivierten Früherkennungsprogramm eine Sonographie und MR-Mammographie angeboten. Eine Auflistung der im Rahmen der Mammakarzinomnachsorge und des intensivierten Früherkennungsprogramms empfohlenen Untersuchungen befindet sich im Anhang unter **Tabelle A 6** und **Tabelle A 7**.^{46 22}

3.3.3.1 Früherkennung des Mammakarzinoms bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen

Allen Frauen wird empfohlen, regelmäßig einmal im Monat eine Tastuntersuchung der Brust, nach ärztlicher Anweisung, selbst durchzuführen. Diese Untersuchung kann in einigen Fällen zu einer Frühentdeckung oberflächlicher kleiner Knoten führen.⁴⁷

Die zum Teil schnelle Wachstumsrate von BRCA-assoziierten Mammakarzinomen spielte eine Rolle bei der Wahl der Untersuchungsintervalle. Es konnten Tumorverdopplungsraten von 45 Tagen nachgewiesen werden. Die hohe Wachstumsrate und die oft benignen Aspekte in der Bildgebung führten zu dem intensivierten Früherkennungsprogramm mit Screening-Intervallen von sechs Monaten.⁴⁸

3.3.3.2 Früherkennung des Ovarialkarzinoms bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen

Da das Ovarialkarzinom in den Frühstadien selten Beschwerden macht wird der Tumor meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Der Tumor kann sich zum einen durch eine Bauchumfangszunahme (z.B. Aszites), Schmerzen und Zyklusstörungen bemerkbar machen oder relativ spät zu einer Verdrängung anderer Organe führen. Dies kann sich z.B. als Miktionsstörungen (Stress-Inkontinenz, erschwerte Miktion usw.) oder Defäka-

tionsschmerzen äußern. Oft liegt bei der Erstdiagnose des Tumors bereits eine Peritonealkarzinose mit Aszitesbildung vor.⁴⁹

In langjährigen Untersuchungen innerhalb des Konsortiums zeigte sich, dass die transvaginale Sonographie und die Bestimmung des Tumormarkers CA12-5 nur eine unzureichende Sensitivität und Spezifität zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms aufweisen. Eine regelmäßige transvaginale Sonographie und Bestimmung des Tumormarkers CA12-5, zählt deshalb heute nicht mehr zu dem standardmäßigen Früherkennungsprogramm.²²

3.3.3.3 Primäre Prävention – Prophylaktische Operationen

Die prophylaktischen Operationen sind die bis dato einzigen evidenzbasierten Maßnahmen, welche zu einer maximal möglichen Senkung des Tumorrisikos führen. Bei der Entscheidungsfindung, für oder gegen einen dieser Eingriffe wird eine psychoonkologische Betreuung angeboten. Das so genannte Manchester-Protokoll sieht zwei Beratungsgespräche durch einen Genetiker und/oder Onko-/Gynäkologen, mindestens ein Beratungsgespräch durch einen Psychoonkologen, sowie zwei Beratungsgespräche zur Festlegung des operativen Procedere vor.⁵⁰

3.3.3.3.1 Prophylaktische Mastektomie

Die prophylaktische Mastektomie bei gesunden Mutationsträgerinnen zählt zu den primären Präventionsmaßnahmen, weil eine Karzinomentstehung und damit zusammenhängende Mortalität verhindert werden soll. Es existieren verschiedene Operationstechniken. Man unterscheidet die komplette Mastektomie (prophylactic bilateral mastectomy) von der hautsparenden Mastektomie (skin-sparing mastectomy). Es gibt noch weitere Varianten mit Erhalt der Mamille oder des gesamten Areolakomplexes.⁴ Bleibt der Nippel-Areola-Komplex erhalten besteht ein Restrisiko für eine Tumorentstehung, da ca. 10 % aller Mammakarzinomerkrankungen aus diesem Gebiet hervorgehen.⁵¹ Diese Operation wird von einigen Patientinnen als weniger traumatisierend empfunden und daher trotz der medizinischen Bedenken bevorzugt. Präoperativ müssen die verschiedenen Möglichkeiten der Sofortrekonstruktion mit der Patientin besprochen werden.³

Die bilaterale prophylaktische Mastektomie kann das Mammakarzinomrisiko um 90 - 97 % senken.^{52 53 54 55} Eine damit zusammenhängende brustkrebsspezifische Letalität kann um 90 % gesenkt werden.³

Im Falle der Erkrankung an einem Mammakarzinom spielt bei BRCA-assoziierten Karzinomen das Risiko eines Zweitkarzinoms der kontralateralen Seite eine bedeutende Rolle. Das Risiko variiert bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen, je nachdem welches der beiden BRCA-Gene betroffen ist und in welchem Alter die Erstdiagnose des Mammakarzinoms gestellt

wurde. Das kumulative Risiko, innerhalb von 25 Jahren nach Erstdiagnose ein kontralaterales Zweitkarzinom zu entwickeln, liegt für beide Gruppen gemeinsam, bei 47,4 %. BRCA1-Mutationsträgerinnen zeigen im Vergleich jedoch ein 1,6-fach höheres Risiko als Frauen mit BRCA2-Mutation. Vergleicht man BRCA1-Mutationsträgerinnen, die vor dem 40. Lebensjahr erkrankt sind, mit Frauen (BRCA1-Mutationsträgerinnen), bei denen erst nach dem 50. Lebensjahr erstmalig ein Mammakarzinom entdeckt wurde miteinander, zeigt sich ein deutlich erhöhtes Zweitkarzinomrisiko für die bei Erstdiagnose jüngeren Patientinnen.⁵⁶

³ In Abhängigkeit der vorliegenden Mutation und dem Ersterkrankungsalter kann deshalb mit den Mammakarzinompatientinnen eine sekundär prophylaktische Mastektomie der (gesunden) kontralateralen Seite diskutiert werden.

3.3.3.3.2 Prophylaktische Adnexektomie

Werden die Tuben und Ovarien einer gesunden Frau entfernt spricht man von einer primär prophylaktischen Adnexektomie. Liegt bei der Mutationsträgerin bereits ein Mammakarzinom vor, so kann dieser Eingriff auch therapeutisch durchgeführt werden (sekundär prophylaktische Adnexektomie). Im Gegensatz zur Mastektomie wird die Entfernung der Adnexe deutlich besser akzeptiert. Dieser Eingriff besitzt einen geringeren Einfluss auf das Körperbild und wird somit als deutlich weniger traumatisierend empfunden. Die Adnexektomie sollte erst ab dem 40. Lebensjahr und nach abgeschlossener Familienplanung durchgeführt werden. Die Operation wird in der Regel laparoskopisch durchgeführt. Wie auch bei der Mastektomie sollte eine interdisziplinäre Beratung der Operation vorausgehen.³

Eine prophylaktische beidseitige Adnexektomie senkt bei BRCA1-Mutationsträgerinnen nicht nur das Ovarialkarzinomrisiko um bis zu 97 %, sondern auch das Risiko für ein Mammakarzinom um die 50 %. Das Risiko eines kontralateralen Zweitkarzinoms der Mamma kann ebenfalls um die 30 - 50 % reduziert werden.

Die Gesamtmortalität kann mit der prophylaktischen Adnexektomie um ca. 75 % reduziert werden.^{3 57}

3.3.3.3.3 Primäre Prävention – medikamentöse Prophylaxe

Die Prävention einer Tumorentstehung mit Hilfe unterschiedlicher Medikamente (z.B. Tamoxifen) wurde in verschiedenen Studien untersucht. So wurde in der NSABP-P1-Studie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1) bei gesunden Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko die präventive Wirksamkeit von Tamoxifen im Vergleich zu einem Placebo getestet.^{58 59} Es zeigte sich in dieser amerikanischen Studie, dass die Inzidenz von Brustkrebs durch den Einsatz von Tamoxifen um bis zu 50 % reduziert werden konnte. Eine Metaanalyse von vier internationalen Tamoxifen-Präventionsstudien (NSABP-P1, IBIS-I, Royal Marsden, Italian) zeigte eine Reduktion der Mammakarzinominzidenz von

38 %. Ein Einfluss auf die Ovarialkarzinomentstehung konnte nicht nachgewiesen werden. Andere Studiengruppen widerlegten diese Ergebnisse und zeigten, dass Tamoxifen keinen protektiven Einfluss auf die Karzinomentstehung hatte.⁶⁰

Aufgrund der nicht zu unterschätzenden Risiken und Nebenwirkungen (z.B. thrombembolische Ereignisse und Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos) ist der Einsatz bei gesunden Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko aktuell in Deutschland nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung im Rahmen von Studien zugelassen. Welchen Einfluss Tamoxifen in der Prävention auf BRCA1/2-Mutationsträgerinnen besitzt ist aktuell noch unklar. Es scheint auch hier aufgrund der unterschiedlichen Tumorbilogie ein unterschiedliches Ansprechen auf Tamoxifen vorzuliegen.⁵⁹

In Deutschland läuft aktuell noch die IBIS II-Studie (International Breast Intervention Study), an der postmenopausale Frauen mit einem erhöhtem Brustkrebsrisiko mit Anastrozol (vs. Placebo) behandelt werden können.⁴⁷

4 Material und Methoden

In dieser Arbeit werden die Gruppen der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger miteinander verglichen. Zunächst wird das untersuchte Kollektiv näher dargestellt. Im Anschluss daran werden die zur Datenerhebung und Analyse verwendeten Methoden beschrieben.

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Gesamtkollektiv

Im Rahmen des Projektes „familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ wurden an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, Campus Großhadern im Zeitraum von 1997 bis 2006 insgesamt 596 Personen genetisch und gynäkologisch beraten. Insgesamt wurden 402 der Teilnehmer, welche ein erhöhtes Risiko für ein hereditäres Karzinom besaßen, auf eine genetische Mutation in einem der beiden BRCA-Gene untersucht. Bei 85 der Personen konnte eine BRCA1-Mutation nachgewiesen werden. Eine BRCA2-Mutation lag bei 36 Personen vor.

Bei den Personen handelte es sich sowohl um Patientinnen (und einen Mann mit BRCA2-Mutation), welche selbst an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankt waren, als auch um Ratsuchende mit einem gehäuften familiären Auftreten dieser Tumorerkrankungen. Eine Abschätzung der empirischen Mutationswahrscheinlichkeit in den BRCA-Genen erfolgte anhand der familiären Konstellation (**Tabelle A 8 – Empirische Mutationsraten in Abhängigkeit von familiären Konstellationen** siehe Anhang). Zu Beginn jeder Beratung wurde bei erhöhtem Risiko zunächst ein Familienstammbaum erstellt. In dem Stammbaum wurden die wichtigsten Daten (z.B. erkrankte Person, Geschlecht, Tumorart, Erkrankungsalter) erfasst (**Abbildung A 2 – Beispiel eines Familienstammbaumes** siehe Anhang). Mit Hilfe des Computerprogramms Cyrillic 2.1 (www.cyrillicsoftware.com) konnte dann für die einzelnen Personen das Heterozygotenrisiko (Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA-Mutation), als auch das Risiko im Verlauf des Lebens ein Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu entwickeln (Lebenszeitrisiko) berechnet werden. Die Patient(inn)en und Ratsuchenden, welche bei Erstkontakt das Einverständnis zur erneuten Kontaktierung gegeben hatten, wurden nach schriftlicher Ankündigung erneut telefonisch befragt und Daten mit Hilfe eines für diese Untersuchung entworfenen, standardisierten Follow-up Fragebogens für „Ratsuchende“ bzw. „Betroffene“ erhoben (Fragebogen: **Telefoninterview familiäres Brust- und Eierstockkrebsrisiko, Follow-up – Betroffene** siehe Anhang). Es erfolgte unter anderem die Erhebung von Daten wie Menarchealter, Menopausenstatus, Schwangerschaften, Vorsorgeverhalten, Vorliegen einer bösartigen Erkrankung mit Krankheitsver-

lauf und Neuerkrankungen. Diese Untersuchung beinhaltete somit sowohl retrospektiv, als auch prospektiv erhobene Daten.

4.1.2 Kollektiv der Mutationsträger – Erhebung patientenbezogener Daten

Die folgende Untersuchung fokussiert sich auf die 121 Personen mit nachgewiesener BRCA1- und BRCA2-Mutation (85 BRCA1- und 36 BRCA2-Mutationsträger). Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich der erhobenen klinischen, molekulargenetischen als auch histopathologischen Daten verglichen.

4.2 Interdisziplinäre Beratung

Im Rahmen der von der Deutschen Krebshilfe geförderten Studie über familiären Brust- und Eierstockkrebs erfolgte, bei Vorliegen einer familiären Risikokonstellation (**Tabelle A8 – Empirische Mutationsraten in Abhängigkeit von familiären Konstellationen** siehe Anhang), die Vorstellung der ratsuchenden Personen in der „Sprechstunde für erblichen Brust- und Eierstockkrebs“. Es fand dann eine genetische und gynäkologische Beratung statt. Unter anderem wurde der Vererbungsmodus der BRCA1/2-Mutationen erklärt und die entsprechende Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation, welche aus den anamnestisch erhobenen Daten berechnet wurde, erläutert. Zusätzlich erfolgte eine klinische Beratung über Voraussetzungen für eine genetische Testung, Durchführung einer Mutationsdiagnostik, Risiken bei vorliegender Mutation für eine Mamma- und/oder Ovarialkarzinomerkrankung oder Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom und entsprechende Folgen wie z.B. Früherkennungsprogramm und Präventionsmöglichkeiten.⁶¹ Darüber hinaus wurde jeder Patientin eine psychoonkologische Betreuung angeboten.⁶² Eine Übersicht über das **Beratungskonzept beim hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom** befindet sich in der **Tabelle A 9** im Anhang.

Lag in einer Familie der Verdacht auf eine BRCA1/2-Mutation vor und war eine Testung erwünscht, wurde zunächst eine erkrankte Person, der so genannte Indexpatient, auf eine genetische Veränderung hin untersucht. Für den Test benötigte man, nach ausführlicher Aufklärung und neben der schriftlichen Einwilligung, 5 - 10 ml EDTA-Blut. Aus den Lymphozyten wurde dann die DNS gewonnen und mittels der denaturierenden Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (denaturing high pressure liquid chromatography = DHPLC) und ggf. anschließender direkter Sequenzierung untersucht. Erfolgte bei dem/der Indexpatienten/in der Nachweis einer Mutation, bedeutete dies ein erhöhtes Rezidiv- bzw. Erkrankungsrisiko für Mamma- und/oder Ovarialkarzinom. Ein entsprechendes intensiviertes Nachsorge- bzw. Früherkennungsprogramm wurde angeboten und prophylaktische Maßnahmen besprochen (siehe Kapitel 3.3.3 Früherkennungs- und Prophylaxemaßnahmen bei

Mutationsträgerinnen).⁴ Ratsuchende dieser Familie konnten sich dann speziell auf diese krankheitsverursachende Veränderung hin konfirmativ bzw. prädiktiv testen lassen. Je nach Untersuchungsergebnis hatte dies für die Ratsuchenden folgende Bedeutungen.

Hatte die ratsuchende Person die beim Indexpatienten nachgewiesene Mutation nicht geerbt, so stellte dies eine Entlastung des Ratsuchenden dar. Man ging davon aus, dass diese Frau das gleiche Brustkrebsrisiko wie die Normalbevölkerung besaß, welches bei ca. 8 % bis 10 % liegt. Weitere spezielle Vorsorgemaßnahmen waren nicht erforderlich.

Lag bei der ratsuchenden Person der Nachweis einer BRCA1/2-Mutation vor, empfahl man ein intensiviertes Früherkennungsprogramm und prophylaktische Maßnahmen wurden besprochen.

Konnte allerdings bei der Indexperson keine Mutation nachgewiesen werden erfolgte die Risikoabschätzung der ratsuchenden Person an Hand des Stammbaumes. Je nach Höhe des Risikos wurde auch in diesen Fällen ein intensiviertes Früherkennungsprogramm empfohlen.

War kein lebender Indexpatient vorhanden, konnte die gesunde ratsuchende Frau selbst untersucht werden. Richtwerte für die genetische Testung lagen bei einem Heterozygotenrisiko gesunder Ratsuchender bei $\geq 20\%$ (nach Cyrillic) oder einem Lebenszeitrisiko von $\geq 30\%$. Wurde bei der ratsuchenden Person keine Mutation im BRCA1- und BRCA2-Gen nachgewiesen, schloss dies das Vorliegen einer Mutation in einem anderen Gen als BRCA1/2 oder die Möglichkeit eines oligo- oder polygenen Vererbungsmodus bei der ursprünglich erkrankten Indexpatientin jedoch nicht sicher aus. Das Testergebnis ohne Indexpatientin war somit nur bedingt aussagekräftig.⁴

4.3 Die genetische Testung

Am Tumorzentrum München wird die genetische Untersuchung unter der Leitung des Humangenetiklers Prof. Dr. Alfons Meindl durchgeführt. Die Methode, die hierbei verwendet wird, ist die DHPLC-Methode mit einer Sensitivität von ca. 95 %. Wird eine Mutation mit dieser Methode entdeckt, erfolgt anschließend eine doppelsträngige direkte Sequenzierung zur genauen Identifizierung. Liegt das genetische Ergebnis vor, wird die betroffene Patientin bzw. die ratsuchende Person erneut zu einem Gespräch zur Befundmitteilung eingeladen und kann sich dann nochmals entscheiden, ob sie das Ergebnis erfahren will.

Bei allen Personen des vorliegenden Kollektivs mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation wurden verschiedene Parameter erhoben. Es wurde zum einen unterschieden, in welchem der BRCA-Gene die Mutation vorlag. Zum anderen wurde angegeben, an welcher Nukleotidposition des jeweiligen Intron- oder Exonbereiches sich die Mutation befand. Zusätzlich

wurde aufgeschlüsselt um welche Art der Genveränderung es sich handelte (z.B. Frame-shift-, Missense- und Nonsense-Mutationen).

4.4 Erhebung tumorbezogener Daten

War eine Mutationsträgerin bereits zu Beginn an einem Karzinom erkrankt, beziehungsweise in der Zwischenzeit neu erkrankt, wurden mit Hilfe der vorliegenden Akte und des Fragebogens, folgende tumorbezogene Daten erhoben:

Mammakarzinom

- Alter bei Erstdiagnose
- Histologie (z.B. invasiv-duktral, invasiv-lobulär, invasiv-medullär)
- TNM-Stadium und Residualtumor
- Grading
- Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor)
- HER2/neu-Status
- Metastasierung (Ort und Zeitpunkt des Auftretens nach Erstdiagnose)
- Rezidiverkrankung ipsilateral oder Karzinom der Gegenseite (Zeitpunkt des Auftretens nach Erstdiagnose, TNM-Stadium usw.)

Ovarialkarzinom

- Alter bei Erstdiagnose
- TNM-/FIGO-Stadium
- Residualtumor
- Metastasen (Ort und Zeitpunkt des Auftretens nach Erstdiagnose)
- Rezidiv (Zeitpunkt des Auftretens nach Erstdiagnose)

4.5 Erhebung therapiebezogener Daten

Lag bei einem Mutationsträger ein Mamma- und/oder Ovarialkarzinom vor, interessierten folgende therapiebezogene Daten:

Mammakarzinom

- operative Therapie (Segmentresektion, Ablatio simplex, erweiterte Mastektomie mit/ohne Wiederaufbau, Lymphknotenexzision)
- Chemotherapie (neoadjuvant/adjuvant)
- Bestrahlung (Zielvolumen: Restbrust, Lymphabflussgebiete)
- Antihormontherapie
- Trastuzumabtherapie

Ovarialkarzinom

- Operative Therapie (Residualtumor)

- Chemotherapie

4.6 Früherkennungs- und Prophylaxemaßnahmen

Alle BRCA1/2-Mutationsträgerinnen, sowohl Ratsuchende als auch Karzinompatientinnen, wurden über ihr Früherkennungs- bzw. Nachsorgeverhalten seit Mitteilung des Testergebnisses, befragt. Folgende Daten wurden erhoben:

Regelmäßigkeit der Durchführung der Früherkennungs- bzw. Nachsorgeuntersuchungen

- Selbstuntersuchung der Brust
- Tastuntersuchung der Brust durch den Frauenarzt
- Mammasonographie
- Mammographie
- Kernspintomographie der Mamma (MRT bzw. MR-Mammographie)
- Tastuntersuchung des Unterleibes*
- Sonographie des Unterleibes*

Durchführung prophylaktischer Maßnahmen

- Prophylaktische Operationen (Mastektomie und/oder Adnexektomie)
- Chemoprävention

Veränderung des Vorsorgeverhaltens seit der Beratung

*Die vaginale Untersuchung inklusive Ultraschalluntersuchung wurde in dem vorliegenden Kollektiv im Rahmen des Früherkennungsprogramms durchgeführt. Diese Untersuchungen zählen jedoch nicht mehr zu den aktuell empfohlenen Früherkennungsmaßnahmen und werden deshalb nicht mehr in dieser Form durchgeführt.

4.7 Beschreibung der statistischen Auswertung

Die im Telefoninterview und aus den Akten gewonnenen Daten wurden in einer Datei des SPSS-Programmes Version 5.0 festgehalten. Um eine Assoziation verschiedener klinischer und histopathologischer Parameter mit dem Vorliegen eines Karzinoms (Mamma- oder Ovarialkarzinom) zu untersuchen, wurde folgende statistische Methode verwendet. Für den Vergleich zweier Stichprobenmittelwerte bezüglich ihrer Parameter wurde als Verneinung der eigentlichen Arbeitshypothese die Nullhypothese aufgestellt. Dann wurden die Variablen formuliert und die entsprechenden Werte aus der SPSS-Datei in ein online-Statistikprogramm eingegeben. Die Werte wurden dort in definierte Felder eingetragen, wobei nur zuvor festgelegte Wertebereiche eingegeben werden konnten. Somit wurde die Eingabe von Fehlern gering gehalten. Es erfolgten regelmäßige Plausibilitäts- und Konsistenzkontrollen.

Zur Prüfung der Beziehung zwischen den einzelnen Variablen und dem Vorliegen eines Mamma- bzw. Ovarialkarzinoms wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Hierbei bleiben Zeitangaben unberücksichtigt. Bei zu geringer Fallzahl (Gesamtzahl $n < 20$) oder im Fall, dass mindestens 20 % der Felder einen Wert kleiner als fünf enthielten, wurde der Fisher's Exact Test verwendet. Zur statistischen Auswertung wurden die Variablen zuvor nach cut-off Festlegung dichotomisiert (in zwei verschiedene Gruppen).

Die statistischen Berechnungen wurden dann mit Hilfe von online-Statistikprogrammen durchgeführt.

www.ibe.med.uni-muenchen.de/services/statres/stattest/kontingenz/index.html

Es wurde zum einen eine Assoziation von patientenbezogenen Daten und dem Vorliegen eines Mammakarzinoms in der Gruppe der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen gesondert und im direkten Vergleich untersucht. Zum anderen wurde eine Assoziation von patientenbezogenen Daten und dem Vorliegen eines Ovarialkarzinoms in der Gruppe der BRCA1-Mutationsträgerinnen untersucht. Hier konnte kein Vergleich mit der Gruppe der BRCA2-Mutationsträgerinnen erfolgen, da zu dem Zeitpunkt der Befragung keine dieser Frauen an einem Ovarialkarzinom erkrankt war.

Mit der Kaplan-Meier-Berechnung wurde zum einen die univariate Analyse des Gesamtüberlebens (Mamma- und Ovarialkarzinom) und bestimmten patienten- und tumorbezogenen Variablen wie z.B. Tumorstadium durchgeführt. Weiterhin wurden das Gesamtüberleben und relapse-freie Überleben der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen miteinander verglichen. Die Kaplan-Meier-Methode ist geeignet, den Anteil der Beobachtungseinheiten zu schätzen, die unter den Bedingungen der Studie einen bestimmten Zeitpunkt (z.B. relapse-Freiheit) überleben. Durch den log-rank Test wurde geprüft, ob die beobachteten Unterschiede in den Überlebenszeitkurven der gleichen Verteilung folgen. Im log-rank Test wird die Nullhypothese aufgestellt, der zufolge die beobachtete Differenz zufallsbedingt ist und beide Gruppen Stichproben aus derselben Grundgesamtheit darstellen.

Der p-Wert gibt an, auf welchem Niveau sich ein signifikantes Ergebnis eingestellt hätte, wenn man unter der zweiseitigen Fragestellung ein statistisches Testverfahren durchgeführt hätte. Beim p-Wert spricht man häufig von Überschreitungswahrscheinlichkeit, weil er die Wahrscheinlichkeit angibt, mit der sich unter der Nullhypothese die gefundenen oder noch extremere Ergebnisse einstellen. Daher ist der p-Wert für die explorative Datenanalyse sehr nützlich. Signifikanz ergibt sich bei den Werten von $p \leq 0,05$. Eine Variable wurde als signifikant eingestuft, wenn die Wahrscheinlichkeit einer nicht zufälligen Abhängigkeit von mindestens 95 % vorlag. Das heißt, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ war, wurde die Nullhypo-

these verworfen und bei den entsprechenden Merkmalen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % eine Abhängigkeit bzw. ein Zusammenhang postuliert.⁶³

5 Ergebnisse

5.1 Kollektivbeschreibung

In die prospektive Datenerhebung gingen 121 BRCA1/2-Mutationsträger ein. Dabei handelt es sich um 85 BRCA1-Mutationsträger [$N_{BRCA1} = 85$; 83 Frauen und 2 Männer] und 36 BRCA2-Mutationsträger [$N_{BRCA2} = 36$; 34 Frauen und 2 Männer]. Keine der untersuchten Personen wies beide Mutationen auf. Zur Charakterisierung des Kollektivs wurden allgemeine, patienten-, tumor-, therapie- und mutationsbezogene Daten erhoben.

Bei bestimmten Fragestellungen konnte die Fallzahl in den Tabellen von der oben genannten Gesamtzahl abweichen. Bei Betrachtung des Menopausenstatus beispielsweise wurden die männlichen Mutationsträger aus der Gruppe ausgeschlossen. Falls die jeweilige Fallzahl je nach Fragestellung von der Gesamtzahl von 85 bzw. 36 Personen abwich, wurde dies in der Tabelle entsprechend vermerkt. In den nachfolgenden Tabellen wurden diejenigen Parameter, bei denen keine Angabe vorlag, als „unbekannt“ mit einbezogen. Bei den Prozentangaben in den Tabellen wurde auf die erste Stelle nach dem Komma gerundet.

Tabelle 1 – Verteilungsmuster des Kollektivs [$N_{BRCA1} = 85$, $N_{BRCA2} = 36$]

Parameter	BRCA1- Mutations- träger/Innen $N_{BRCA1} = 85$	Patienten- zahl in %	BRCA2- Mutations- träger/Innen $N_{BRCA2} = 36$	Patienten- zahl in %
Gesamtzahl	85		36	
♀	83	97,6	34	94,4
♂	2	2,4	2	5,6
Person lebt	65	76,5	31	86,1
Person ist verstorben	14	16,5	4	11,1
unbekannt	6	7,1	1	2,8
Todesalter Median in Jahren	41		51	
Person ist gesund	34	40	16	44,4
Person ist erkrankt	51	60	20	55,6
BC- einseitig	33	-	14 (davon 1 Mann)	-
BC- beidseitig	6	-	6	-
OC-Erkrankung	5	-	-	-
BC einseitig und OC	6	-	-	-
BC beidseitig und OC	1	-	-	-

Personen mit BC	46	-	20 (davon 1 Mann)	-
Personen mit OC	12	-	-	-
Seit Erstberatung erkrankt:°				
- nein	57	67,1	22	61,1
- ja, BC	5*	5,9	4*	11,1
- ja, OC	2	2,4	0	-
- unbekannt	21	24,7	10	27,8
Teilnahme:				
- ja	39	45,9	16	44,4
- nein	46	54,1	20	55,6
Grund, falls nicht:				
- verstorben	14	30,4	4	20,0
- psych. Belastung	3	6,5	1	5,0
- sonstiges°°	29	63	15	75,0

BC: Breast cancer/Mammakarzinom, OC: Ovarian Cancer/Ovarialkarzinom

°In jeweils einem Fall handelt es hierbei um eine Neuerkrankung einer zuvor ratsuchenden Person.

°°z.B. unbekannt verzogen

Teilnahme am Follow-up

Insgesamt nahmen 39 der 85 BRCA1-Mutationsträger (45,9 %) und 16 der 36 BRCA2-Mutationsträger (44,4 %) an der Befragung teil. Es waren 14 BRCA1-Mutationsträger und vier BRCA2-Mutationsträger in der Zwischenzeit verstorben und konnten folglich nicht an der klinischen Folgerhebung teilnehmen. (BRCA1: 16,5 %, $N_{BRCA1} = 85$; BRCA2: 11,1 %, $N_{BRCA2} = 36$). Vier Patienten lehnten die Befragung ab, da sie das Interview als eine zu große psychische Belastung ansahen. Andere Personen wiederum konnten nicht mehr kontaktiert werden, da sie z.B. unbekannt verzogen waren. Für diese Fälle wurde der letzte mögliche Kontakt in die Auswertung mit einbezogen.

5.1.1 Allgemeine Daten des Kollektivs

Bei der Auswertung des Kollektivs wurden je nach Fragestellung Untergruppen gebildet. So wurden bei Fragestellungen wie beispielweise der Anzahl der Schwangerschaften oder dem Menopausenstatus die männlichen Mutationsträger ausgeschlossen. Die Gesamtzahl der Mutationsträger, auf die sich die Auswertung bezieht, wird in den folgenden Tabellen in der Überschrift angegeben. Weicht bei bestimmten Auswertungen die Fallzahl davon ab, wird dies an der entsprechenden Stelle in der Tabelle vermerkt. Die folgende Tabellen beziehen sich auf die 83 BRCA1- bzw. 34 BRCA2-Mutationsträgerinnen.

Tabelle 2 – Verteilungsmuster der allgemeinen Daten im Kollektiv
[$N_{BRCA1} = 83$, $N_{BRCA2} = 34$]

Parameter	Unterteilung der Parameter	BRCA1-Mutations-trägerinnen $N_{BRCA1} = 83$	%	BRCA2-Mutations-trägerinnen $N_{BRCA1} = 34$	%
aktuelles Alter der lebenden Personen° $N_{BRCA1} = 69$ $N_{BRCA2} = 30$	≤ 35 Jahre	18	26,1	4	13,3
	35 Jahre < x ≤ 55 Jahre	45	65,2	18	60
	> 55 Jahre	6	8,7	8	26,7
	Median	42		46	
Menarchealter	Median (in Jahren)	13		13	
Menopausenstatus $N_{BRCA1} = 83$ $N_{BRCA2} = 34$	prämenopausal	41	49,4	14	41,2
	postmenopausal	33	39,8	16	47,1
	perimenopausal	1	1,2	1	2,9
	unbekannt	8	9,6	3	8,8
Anzahl der Schwangerschaften G = Gravida P = Para	G0	17	20,5	9	26,5
	G1 – 2	45	54,2	16	47,1
	G ≥ 3	20	24,0	9	26,5
	unbekannt	1	1,2	-	-
Anzahl der Frauen, die Kinder geboren haben P > 0 $N_{BRCA1} = 61$ $N_{BRCA2} = 23$	P0	21	25,3	11	32,4
	P1 - 2	49	59,0	20	58,9
	P ≥ 3	12	14,5	3	8,9
	unbekannt	1	1,2	-	-
Stillzeit $N_{BRCA1} = 61$ $N_{BRCA2} = 23$	gestillt	39	63,9	16	69,6
	nicht gestillt	13	21,3	5	21,7
	unbekannt	9	14,8	2	8,7
	≤ 6 Monate gestillt	15	38,5	12	75
	> 6 Monate gestillt	24	61,5	4	25
	$N_{BRCA1} = 39$, $N_{BRCA2} = 16$				
Hormonale Kontrazeptiva	nein	3	3,6	2	5,9
	ja	73	88	28	82,4
	unbekannt	7	8,4	4	11,8
	≤ 5 Jahre Einnahme	23	31,5	12	42,9
	> 5 Jahre Einnahme	47	64,4	15	53,6
	unbekannt	3	4,1	1	3,6
	$N_{BRCA1} = 73$, $N_{BRCA2} = 28$				

	Median (in Jahren)	9		7	
Hormonersatz- therapie bei post- menopausalen Mutations- trägerinnen N_{BRCA1} = 33 N_{BRCA2} = 16	ja	7	21,2	7	43,8
	nein	21	63,6	7	43,8
	unbekannt	5	15,2	2	12,5
	Median (in Jahren)	0,5		3	

^oZwischenzeitlich waren 14 BRCA1- und 4 BRCA2-Mutationsträgerinnen verstorben.

5.1.1.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter (der Median) der Mutationsträgerinnen bei Befragung im Rahmen des Follow-up lag bei 42 Jahren (BRCA1-Mutation) bzw. 46 Jahren (BRCA2-Mutation). Die jüngste Mutationsträgerin war 22 (BRCA1) bzw. 25 (BRCA2) Jahre und die älteste Mutationsträgerin 64 (BRCA1) bzw. 67 (BRCA2) Jahre alt. Bei beiden Gruppen lagen ca. zwei Drittel der Patienten (45 BRCA1-Mutationsträgerinnen: 65,2 %, N_{BRCA1} = 69; 18 BRCA2-Mutationsträgerinnen: 18/30 = 60 %) in der Altersgruppe zwischen 35 und 55 Jahren.

5.1.1.2 Menarche

Der Median des Menarchealters lag in beiden Gruppen bei 13 Jahren.

5.1.1.3 Menopause

Hier wurde der Begriff der Perimenopause mitgeführt. Eine Patientin wurde dann als perimenopausal eingestuft, wenn die Menstruation noch nicht kontinuierlich ausgeblieben war und sich in unregelmäßigen Abständen seltener als zuvor einstellte. Jeweils eine Patientin beider Gruppen war perimenopausal. In der Gruppe der BRCA1-Mutationsträgerinnen waren 41 Frauen prämenopausal (49,4 %, N_{BRCA1} = 83) und 33 Frauen postmenopausal (39,8 %, N_{BRCA1} = 83). Im Gegensatz dazu waren in der Gruppe der BRCA2-Mutationsträgerinnen mehr Frauen postmenopausal (16 postmenopausal: 47,1 %; 14 prämenopausal: 41,2 %, N_{BRCA2} = 34).

5.1.1.4 Schwangerschaften und Stillzeit

Bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen haben 61 Frauen (73,5 %, N_{BRCA1} = 83) mindestens ein Kind geboren. In der Gruppe der BRCA2-Mutationsträgerinnen waren es insgesamt 23 Frauen, welche mindestens einmal geboren haben (67,6 %, N_{BRCA2} = 34). Von diesen Frauen haben 63,9 % (39 BRCA1-Mutationsträgerinnen, N_{BRCA1} = 61) bzw. 69,6 % (16 BRCA2-Mutationsträgerinnen, N_{BRCA2} = 23) ihr(e) Kind(er) gestillt. Die Dauer der Stillzeit lag bei 24 BRCA1-Trägerinnen (61,5 %, N_{BRCA1} = 39) über 6 Monate und bei 15 Frauen bei

maximal 6 Monaten (38,5 %, $N_{BRCA1} = 39$). Bei 75 % der BRCA2-Trägerinnen (12 BRCA2-Mutationsträgerinnen, $N_{BRCA2} = 16$) lag die Stilldauer bei maximal 6 Monaten (vs. 25 % bei Stilldauer > 6 Monate; 4 BRCA2-Mutationsträgerinnen, $N_{BRCA2} = 16$). Vergleicht man beide Gruppen miteinander, zeigt sich ein ähnlicher prozentualer Anteil von Mutationsträgerinnen, die Kinder geboren haben und sich dann für das Stillen entschieden haben. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Dauer der Stillzeit bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen (Stillzeit \leq vs. > 6 Monate; $p = 0,014$). In der Gruppe der BRCA2-Mutationsträger haben die Frauen im Vergleich kürzer gestillt.

5.1.1.5 Hormonale Kontrazeptiva

Insgesamt verwendeten 88 % aller BRCA1-Mutationsträgerinnen (73 BRCA1-Mutationsträgerinnen; $N_{BRCA1} = 83$) und 82,4 % der BRCA2-Mutationsträgerinnen (28 BRCA2-Mutationsträgerinnen, $N_{BRCA2} = 34$) in ihrem Leben ein hormonales Kontrazeptivum. Die durchschnittliche Einnahmedauer lag zum Zeitpunkt der Befragung bei neun (BRCA1) bzw. sieben (BRCA2) Jahren.

5.1.1.6 Hormonersatztherapie (HRT)

Von den 33 Frauen aus der Gruppe der BRCA1-Trägerinnen, die sich zum Zeitpunkt der Befragung in der Postmenopause befanden, erhielten sieben Frauen (21,2 %, $N_{BRCA1} = 33$) eine Hormonersatztherapie für die durchschnittliche Dauer von einem halben Jahr. In der Gruppe der BRCA2-Mutationsträgerinnen substituierten ebenfalls sieben aller befragten postmenopausalen Frauen Hormone für einen Zeitraum von durchschnittlich 3 Jahren (43,8 %, $N_{BRCA2} = 16$).

5.1.2 Molekulargenetische Daten

Bei dem vorliegenden Kollektiv wurde eine Mutation in einem der BRCA-Gene molekulargenetisch nachgewiesen. Insgesamt waren es 85 BRCA1-Mutationsträger (davon 2 männliche Ratsuchende) und 36 BRCA2-Mutationsträger (davon ebenfalls 2 Männer: 1 Ratsuchender, ein Mann mit Mammakarzinom). Keine der Personen zeigte eine Mutation in beiden Genen. In vereinzelten Fällen waren die Patientinnen in einem auswärtigen Labor molekulargenetisch untersucht worden und stellten sich erst zur klinisch gynäkologischen Beratung an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Campus Großhadern vor. Auf den externen Befunden wurde z.T. die genaue Bezeichnung der Genveränderung nicht vermerkt.

Tabelle 3 – Verteilungsmuster der molekulargenetischen Daten
[$N_{BRCA1} = 85$, $N_{BRCA2} = 36$]

Parameter	Unterteilung der Parameter	BRCA1-Mutations-träger/innen $N_{BRCA1} = 85$	%	BRCA2-Mutations-träger/innen $N_{BRCA2} = 36$	%
Genveränderung	Frameshift-Mutation	19	22,4	4	11,1
	Stopcodon	28	32,9	21	58,3
	Missense-Mutation	2	2,4	-	-
	splice variant	4	4,7	2	5,6
	sonstiges°	28	32,9	8	22,2
	unbekannt	4	4,7	1	2,8

°Unter „sonstiges“ fallen Veränderungen, die nicht in die anderen Untergruppen eingeteilt oder zum Zeitpunkt der Auswertung nicht genauer klassifiziert werden konnten.

Mutation und Genveränderung

Im vorhandenen Kollektiv besaßen 85 der insgesamt 121 Mutationsträger eine BRCA1-Mutation (70,2 %, $N_{BRCA_gesamt} = 121$) und 36 Personen eine Mutation im BRCA2-Gen (29,8 %, $N_{BRCA_gesamt} = 121$).

Neben der Art der Genveränderung wurde sowohl das betroffene Exon als auch Intron und die jeweilige Nukleotidposition molekulargenetisch bestimmt. Die häufigsten Veränderungen, die gefunden wurden, sind Frameshift-Mutationen. Bei den BRCA1-Mutationsträgern machten diese beiden Veränderungen 55,3 % (47 BRCA1-Mutationsträger, $N_{BRCA1} = 85$) aller Fälle aus. Bei den BRCA2-Mutationsträgern waren es 69,4 % (25 BRCA2-Träger, $N_{BRCA2} = 36$). Vereinzelt wurden auch Missense-Mutationen, mit Einbau falscher Nukleotide oder Mutationen die zu einem fehlerhaften Splicing führen („splice variant“) gefunden. Auf eine genaue Auflistung, in welchem Exon oder Intron und an welcher Nukleotidposition die Mutation lokalisiert war, wurde aufgrund der zu geringen Fallzahl für statistisch valide Aussagen verzichtet.

5.1.3 Tumorbezogene Daten – Mamma- und Ovarialkarzinom

5.1.3.1 Mammakarzinom

In der Gruppe der BRCA1-Trägerinnen waren insgesamt 46 Frauen (55,4 %, $N_{BRCA1} = 83$) an einem Mammakarzinom erkrankt. In 33 dieser Fälle handelte es sich um eine unilaterale Mammakarzinomerkrankung. In sechs Fällen lag neben einer einseitigen Brustkrebserkrankung zusätzlich ein Ovarialkarzinom vor. Ein bilaterales Mammakarzinom mit und ohne begleitendem Ovarialkarzinom war in einem bzw. in sechs Fällen nachweisbar. Bei den BRCA2-Mutationsträgern waren 19 Frauen (55,9 %, $N_{BRCA2} = 34$; sechs Frauen davon

beidseits) und ein Mann an einem Mammakarzinom erkrankt. Zusätzlich gaben einige der Patientinnen im Rahmen der Befragung an, im Lauf ihres Lebens an einem oder mehreren Mammakarzinomrezidiven erkrankt zu sein. Insgesamt lag somit die Gesamtzahl der untersuchten Mammakarzinomfälle bei Patientinnen (inklusive Rezidiven und Tumoren der Gegenseite) bei 69 (BRCA1) bzw. 37 (BRCA2) Fällen. Es wurden sämtliche Informationen zu den vorliegenden Mammakarzinomkrankungen erhoben. Zum Teil erfolgte die tumorspezifische Therapie (Operation, systemische Therapie usw.) extern. Von manchen der externen Daten lagen keine schriftlichen Befunde vor. In den nachfolgenden Tabellen wurden diejenigen Parameter, bei denen keine Angabe vorlag, als „unbekannt“ mit einbezogen.

Tabelle 4 – Verteilungsmuster tumorbezogener Daten des Kollektivs – Mammakarzinom [$N_{BC_BRCA1} = 69$, $N_{BC_BRCA2} = 37$]

Parameter	Unterteilung der Parameter	Mammakarzinomfälle und BRCA1-Mutation $N_{BC_BRCA1} = 69$	%	Mammakarzinomfälle und BRCA2-Mutation $N_{BC_BRCA2} = 37$	%
pT-Stadium°	pT1a	3	4,3	2	5,4
	pT1b	7	10,1	6	16,2
	pT1c	22	31,9	11	29,7
	pT2	20	29	7	18,9
	pT3	2	2,9	3	8,1
	pT4a	2	2,9	1	2,7
	pT4b	1	1,4	-	-
	pT4c	-	-	2	5,4
	ypT0	1	1,4	-	-
	unbekannt	11	15,9	5	13,5
pN-Stadium°	pN0	29	42,0	16	43,2
	pN1mic	3	4,3	3	8,1
	pN1	7	10,1	1	2,7
	pN1a	5	7,2	1	2,7
	pN2	3	4,3	4	10,8
	pN2a	4	5,8	3	8,1
	pN3	1	1,4	1	2,7
	pN3a	3	4,3	2	5,4
	unbekannt	14	20,2	6	16,2
M-Stadium (bei ED) $N_{BRCA1} = 46$ $N_{BRCA2} = 19$	M0	40	87	18	94,7
	M1	2	4,3	1	5,3
	unbekannt	4	8,7	-	-

Karzinomtyp	invasiv-dukta	38	55,1	21	56,8
	invasiv-lobulär	1	1,4	7	18,9
	medullär	6	8,7	-	-
	inv.-lobulär&dukta	3	4,3	-	-
	sonstiges	2	2,9	-	-
	unbekannt	19	27,5	9	24,3
Grading	G1	-	-	1	2,7
	G2	12	17,4	20	54,1
	G3	38	55,1	10	27,0
	unbekannt	19	27,5	6	16,2
Hormon-rezeptor-status	positiv	20	28,9	20	54,1
	negativ	30	43,5	10	27
	unbekannt	19	27,5	7	18,9
	ER positiv	6	30	8	40
	PR positiv	3	15	3	15
	ER & PR positiv	10	50	7	35
	unbekannt	1	5	2	10
	unbekannt	1	5	2	10
HER2/neu-Rezeptor-status	positiv (3+ / FISH+)	2	2,9	2	5,4
	negativ (0 / 1+)	21	30,4	18	48,6
	unbekannt	46	66,7	17	45,9
Alter bei Erstdiagnose	Median in Jahren	36		44	

ED: Erstdiagnose; ER: Östrogenrezeptor; PR: Progesteronrezeptor

° siehe Tabelle A 1– pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (Stadien, welche in dem Kollektiv nicht vertreten waren wurden in der Tabelle nicht aufgeführt.)

5.1.3.1.1 Tumorstadien

Bei den Brustkrebserkrankungen lag sowohl bei den BRCA1- als auch den BRCA2-Mutationsträgerinnen eine Häufung der Stadien pT1c (22 BRCA1-Mutationsträgerinnen: 31,9 %, $N_{BRCA1} = 69$; 11 BRCA2-Mutationsträgerinnen: 29,7 %, $N_{BRCA2} = 37$) und pT2 (20 BRCA1-Mutationsträgerinnen: 29 %, $N_{BRCA1} = 69$; 7 BRCA2-Mutationsträgerinnen: 18,9 %, $N_{BRCA2} = 37$) vor. Bei 29 BRCA1-Mutationsträgerinnen (42,0 %, $N_{BRCA1} = 69$) und 16 BRCA2-Mutationsträgerinnen (43,2 %, $N_{BRCA2} = 37$) war keiner der untersuchten Lymphknoten betroffen (pN0). Bei zwei BRCA1-Mutationsträgerinnen und einer BRCA2-Mutationsträgerin lag bereits bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms eine Fernmetastasierung vor (M1).

5.1.3.1.2 Tumorhistologie

Insgesamt wurde bei 38 BRCA1-Mutationsträgerinnen (55,1 %, $N_{BRCA1} = 69$) und 21 BRCA2-Mutationsträgerinnen (56,8%, $N_{BRCA2} = 37$) ein Karzinom vom invasiv-duktalem Typ nachgewiesen. Dieser Histologietyp war somit am häufigsten vertreten. Der medulläre Typ war bei sechs Patientinnen mit BRCA1-Mutation nachweisbar (8,7 %, $N_{BRCA1} = 69$). Keine der BRCA2-Mutationsträgerinnen wies ein Karzinom mit medullärer Differenzierung auf.

5.1.3.1.3 Grading

Bei den BRCA1-Trägerinnen wiesen 55,1 % (38 Fälle, $N_{BRCA1} = 69$) der Brustkrebserkrankungen einen schlechten Differenzierungsgrad (G3) auf. Insgesamt waren 17,4 % der BRCA1-assoziierten Mammakarzinomfälle (12 Fälle, $N_{BRCA2} = 69$) mäßig differenziert (G2). In der Gruppe der BRCA2-Trägerinnen hingegen wurden über die Hälfte der Tumore als mäßig differenziert (G2) eingestuft (20 Fälle: 54,1 %, $N_{BRCA2} = 37$). Im Vergleich zu der Gruppe der BRCA1-Mutationsträgerinnen, lag bei den BRCA2-Mutationsträgerinnen, nur in 27 % der Mammakarzinomerkrankungen (10 Fälle, $N_{BRCA2} = 37$) eine schlechte Differenzierung (G3) des Tumors vor.

5.1.3.1.4 Hormonrezeptorstatus

Ein Unterschied der zwei Gruppen zeigte sich auch bei der Untersuchung des Hormonrezeptorstatus. In 54,1 % der Mammakarzinomfälle konnte bei BRCA2-Trägerinnen (20 Fälle, $N_{BRCA2} = 37$) ein positiver Rezeptor nachgewiesen werden. In 35 % dieser Fälle (7 Fälle, $N_{BRCA2_Rezeptor_positiv} = 20$) waren sowohl der Östrogen- als auch der Progesteronrezeptor positiv. Bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen war im Gegensatz dazu in 43,5 % der Fälle ein negativer Rezeptorstatus nachweisbar (30 Fälle, $N_{BRCA1} = 69$). In 29 % aller BRCA1-assoziierten Mammakarzinomerkrankungen (20 Fälle, $N_{BRCA1} = 69$) war nur einer oder beide Rezeptoren positiv.

5.1.3.1.5 Alter bei Erstdiagnose

Das mittlere Erkrankungsalter lag bei den BRCA1-Trägerinnen mit 36 Jahren deutlich unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter der BRCA2-Trägerinnen (44 Jahre).

Liegt in einer Familie eine Mutation vor, erkrankt die nachfolgende Generation oft früher an einem Karzinom, als die vorherige. In unserem Kollektiv war dies bei 54 BRCA1-Mutationsträger/Innen (63,5 %, $N_{BRCA1} = 85$) und 26 der BRCA2-Mutationsträger/Innen (72,2 %, $N_{BRCA2} = 36$) der Fall. Der mittlere Altersunterschied bei Erstdiagnose zwischen den Generationen lag in diesen Fällen, in beiden Gruppen, bei 13 Jahren.

5.1.3.1.6 Rezidiverkrankung oder Mammakarzinom der Gegenseite

Es wurde die rezidivfreie Zeit in der Gruppe der Mammakarzinompatientinnen mit Mutationsnachweis in dem vorliegenden Kollektiv untersucht. Sowohl in der Gruppe der BRCA1- als auch der BRCA2-Mutationsträgerinnen trat ein Rezidiv im Mittel 2 Jahre nach Erstdiagnose eines Mammakarzinoms auf. Das mittlere Erkrankungsalter bei Rezidiverkrankung und/oder Mammakarzinom der Gegenseite lag somit in der Gruppe der BRCA1-Mutationsträgerinnen bei 38 Jahren. Im Vergleich dazu lag es bei BRCA2-Mutationsträgerinnen bei 46 Jahren.

5.1.3.2 Ovarialkarzinom

Insgesamt waren 12 BRCA1-Mutationsträgerinnen an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Die folgenden Daten beziehen sich auf die Gruppe der erkrankten BRCA1-Mutationsträgerinnen, da bei keiner der kontaktierten BRCA2-Mutationsträgerinnen zum Zeitpunkt der Befragung ein Ovarialkarzinom vorlag.

5.1.3.2.1 Tumorstadium

Das Ovarialkarzinom wurde bei sechs BRCA1-Mutationsträgerinnen im Stadium pT3c entdeckt (50 %, $N_{BRCA1} = 12$). Bei drei bzw. zwei Frauen lag bei Erstdiagnose ein Stadium pT1c (25 %, $N_{BRCA1} = 12$) bzw. pT2b (16,7 %, $N_{BRCA1} = 12$) vor. Nur in einem Fall konnte die Erkrankung in einem sehr frühen Stadium pT1a entdeckt werden.

In jeweils zwei Fällen lag das pN-Stadium pN0 bzw. pN1 vor. In einem Drittel der Fälle wurde der Lymphknotenstatus nicht bestimmt, weil keine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte. Bei weiteren vier Patientinnen war der Lymphknotenstatus unbekannt (33,3 %, $N_{BRCA1} = 12$).

5.1.3.2.2 Alter bei Erstdiagnose

Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 45 Jahren. Die jüngste Patientin erkrankte im Alter von 38 Jahren und die älteste im Alter von 62 Jahren.

5.1.4 Therapiebezogene Daten – Mamma- und Ovarialkarzinom

5.1.4.1 Mammakarzinom

Bei der Erhebung der therapiebezogenen Daten wurden nur diejenigen Mutationsträgerinnen einbezogen, welche an einem Mammakarzinom erkrankt sind. Es wurden die zuvor beschriebenen 69 Mammakarzinomfälle bei BRCA1-Mutationsträgerinnen und 37 BRCA2-assoziierte Karzinomfälle einbezogen.

Tabelle 5 – Verteilungsmuster therapiebezogener Parameter – Mammakarzinom
[N_{BRCA1} = 69, N_{BRCA2} = 37]

Parameter	Unterteilung der Parameter	Mamma- karzinom- erkrankungen BRCA1 N _{BRCA1} = 69	%	Mamma- karzinom- erkrankungen BRCA2 N _{BRCA2} = 37	%
operative Primärtherapie	BET	37	53,6	17	45,9
	Ablatio simplex	5	7,2	2	5,4
	erweiterte Mastektomie	22	31,9	14	37,8
	unbekannt	5	7,2	4	10,8
Radiatio	adjuvante Radiatio	48	69,6	22	59,5
	keine Radiatio	14	20,3	10	27,0
	unbekannt	7	10,1	5	13,5
Systemische Therapie					
Chemo- therapie	ja	53	76,8	20	54,1
	nein	6	8,7	7	18,9
	unbekannt	10	14,5	10	27
Chemo- therapie- schema ° N _{BRCA1} = 53 N _{BRCA2} = 20	EC	15	28,3	6	30
	FEC	4	7,5	4	20
	CMF	16	30,2	2	10
	EC>T/ETC	4	7,5	2	10
	sonstiges/unbekannt	14	26,4	6	30
Trastuzumab- therapie	ja	2	2,9	2	5,4
	nein	51	73,9	29	78,4
	unbekannt	16	23,2	6	16,2
Antihormon- therapie	ja	20	29	20	54,1
	nein	40	58	10	27,0
	unbekannt	9	13,0	7	18,9

°C: Cyclophosphamid, E: Epirubicin, F: 5-Fluoruracil, M: Methotrexat, T: Docetaxel

BET: Brusterhaltende Therapie

5.1.4.1.1 Operative Therapie

In 53,6 % der BRCA1-assoziierten Mammakarzinomfälle konnte eine brusterhaltende Therapie (BET) durchgeführt werden (37 Fälle, N_{BRCA1} = 69). In der Gruppe der BRCA2-Mutationsträgerinnen lag der Anteil bei 45,9 % (17 Fälle, N_{BRCA2} = 37). Eine erweiterte Mastektomie wurde in 31,9 % (BRCA1: 22 Fälle, N_{BRCA1} = 69) bzw. 37,8 % (BRCA2: 14 Fälle, N_{BRCA2} = 37) der Erkrankungsfälle durchgeführt.

5.1.4.1.2 Strahlentherapie

Eine adjuvante Strahlentherapie wurde bei 69,6 % der Mammakarzinomerkrankungen der BRCA1-Mutationsträgerinnen (48 Fälle, $N_{BRCA1} = 69$) und 59,5 % der BRCA2-Mutationsträgerinnen (22 Fälle, $N_{BRCA2} = 37$) durchgeführt. Hierbei wurde eine Radiatio der betroffenen Mamma, der Thoraxwand und/oder der Lymphabflussgebiete zusammengefasst.

5.1.4.1.3 Systemische Therapie

Patientinnen mit BRCA1-assoziiertem Mammakarzinom erhielten im Vergleich zu den Frauen mit BRCA2-assoziierten Mammakarzinom häufiger eine *Chemotherapie* (BRCA1: 53 Fälle, 76,8 %, $N_{BRCA1} = 69$ vs. BRCA2: 20 Fälle, 54,1 %, $N_{BRCA2} = 37$). Aufgrund der z.T. bestehenden Divergenz zwischen den damaligen und heute gängigen Schemata wurde auf eine Auswertung verzichtet.

Es gaben jeweils zwei Patientinnen an bei Vorliegen einer HER2/neu-Überexpression eine *Trastuzumabtherapie* erhalten zu haben (BRCA1: 2 Fälle, 2,9 %, $N_{BRCA1} = 69$ vs. BRCA2: 2 Fälle, 5,4 %, $N_{BRCA2} = 37$).

Eine *antihormonelle Therapie* wurde bei 54,1 % der BRCA2-assoziierten Karzinome (20 Fälle, $N_{BRCA2} = 37$) und 29 % der BRCA1-assoziierten Mammakarzinomerkrankungen (20 Fälle, $N_{BRCA1} = 69$) durchgeführt.

5.1.4.2 Therapie des Ovarialkarzinoms

In dem untersuchten Kollektiv von 12 Ovarialkarzinomen bei BRCA1-Mutationsträgerinnen konnte bei drei Frauen (25 %, $N_{BRCA1} = 12$) eine postoperative Tumorfreiheit (R0-Resektion) erzielt werden. In einem Fall verblieben Tumorreste über 2 cm Durchmesser in situ und in zwei Fällen Tumorreste unter 2 cm. Bei den restlichen sechs Patientinnen fehlte eine Angabe über den Residualtumor. In 11 Fällen (91,7 %, $N_{BRCA1} = 12$) wurde zusätzlich eine taxanhaltige Chemotherapie durchgeführt. Bei vier Patientinnen war ein Rezidiv der Tumorerkrankung bekannt (33,3 %, $N_{BRCA1} = 12$). Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug hierbei 25 Monate (Minimum: 11 Monate, Maximum: 36 Monate). Eine Patientin war zu dem Zeitpunkt der Befragung rezidivfrei.

5.1.5 Daten über Früherkennungsmaßnahmen

Allen 83 BRCA1- und 34 BRCA2-Mutationsträgerinnen wurde im Rahmen der Beratung und Betreuung ein entsprechendes Früherkennungs- und Vorsorgeprogramm empfohlen. In dem Follow-up wurden die Patientinnen befragt, ob und in wieweit sie diese Untersuchungen angenommen haben. Falls keine Informationen vorlagen, wurden diese Patientinnen in der folgenden Tabelle unter „unbekannt“ aufgenommen.

Tabelle 6 – Annahme der Früherkennungsmaßnahmen bei Mutationsträgerinnen
[$N_{BRCA1} = 83$, $N_{BRCA2} = 34$]

Parameter	Unterteilung der Parameter	BRCA1-Mutations-trägerinnen $N_{BRCA1} = 83$	%	BRCA2-Mutations-trägerinnen $N_{BRCA2} = 34$	%
Selbst-untersuchung der Brust	nie	4	4,8	2	5,9
	unregelmäßig	18	21,7	5	14,7
	regelmäßig (monatlich)	41	49,4	18	52,9
	unbekannt	20	24,1	9	26,5
Tast-untersuchung der Brust	unregelmäßig	2	2,5	1	2,9
	regelmäßig (halbjährlich)	61	73,5	27	79,4
	unbekannt	20	24,1	6	17,6
Tast-untersuchung des Unterleibs	nie	1	1,2	1	2,9
	unregelmäßig	4	4,8	1	2,9
	regelmäßig (halbjährlich)	58	69,9	25	73,5
	unbekannt	20	24,1	7	20,6
Mammographie	nie	6	7,2	-	-
	unregelmäßig	10	12	-	-
	regelmäßig (jährlich)	42	50,6	24	70,6
	unbekannt	25	30,1	10	29,4
Mamma-MRT	nie	10	12	4	11,8
	unregelmäßig	15	18,1	4	11,8
	regelmäßig (jährlich)	26	31,3	17	50
	unbekannt	32	38,6	9	26,5
Sonographie Brust	nie	4	4,8	1	2,9
	unregelmäßig	7	8,4	3	8,8
	regelmäßig (halbjährlich)	50	60,2	23	67,6
	unbekannt	22	26,5	7	20,6
Sonographie transvaginal	nie	3	3,6	-	-
	unregelmäßig	13	15,7	2	5,9
	regelmäßig (jährlich)	44	53	21	61,8
	unbekannt	23	27,7	11	32,4
Änderung des Vorsorge-verhaltens seit der Beratung	nein	20	24,1	9	26,5
	ja, regelmäßig	41	49,4	15	44,1
	unbekannt	22	26,5	10	29,4

regelmäßige Vorsorge bei Facharzt	11	26,8	3	20
regelmäßige Vorsorge in einem Zentrum	30	73,2	12	80
$N_{BRCA1} = 41, N_{BRCA2} = 15$				

Vorsorge- bzw. Nachsorgemaßnahmen

Die Frauen wurden befragt, ob sich ihr Vorsorge- bzw. Nachsorgeverhalten seit der Beratung und dem Nachweis einer Mutation verändert habe. In dem vorliegenden Kollektiv waren 46 BRCA1-Mutationsträgerinnen (55,4 %, $N_{BRCA1} = 83$) an einem Mammakarzinom erkrankt. Bei sieben Frauen aus dieser Gruppe lag zusätzlich neben dem Mammakarzinom ein Ovarialkarzinom vor. Ein „alleiniges“ Ovarialkarzinom wurde bei fünf BRCA1-Mutationsträgerinnen nachgewiesen. Zum Zeitpunkt der Befragung waren es insgesamt 32 gesunde ratsuchende Frauen mit BRCA1-Mutation (38,6 %, $N_{BRCA1} = 83$).

In der Gruppe der BRCA2-Mutationsträgerinnen waren 19 Frauen an einem Mammakarzinom erkrankt (55,9 %, $N_{BRCA2} = 34$). Ein Ovarialkarzinom lag bei keiner der befragten Frauen vor. Somit waren es 15 gesunde ratsuchende BRCA2-Mutationsträgerinnen (44,1 %, $N_{BRCA2} = 34$).

Das Früherkennungsprogramm ratsuchender Frauen unterschied sich nicht von dem Nachsorgeprogramm bereits erkrankter Mutationsträgerinnen, da neben den „regulären“ Nachsorgeuntersuchungen (Tastuntersuchung, Sonographie und Mammographie) ebenfalls MRT-Untersuchungen angeboten wurden.

Insgesamt gaben 49,4 % der BRCA1-Mutationsträgerinnen (41 Frauen, $N_{BRCA1} = 83$) und 44,1 % der BRCA2-Mutationsträgerinnen (15 Frauen, $N_{BRCA2} = 34$) an, seit der Beratung und Testung regelmäßig an Untersuchungen teilzunehmen. Der Großteil dieser Patientinnen ging hierzu in ein entsprechendes Zentrum (BRCA1: 30 Frauen, 73,2 %, $N_{BRCA1} = 41$; BRCA2: 12 Frauen, 80 %, $N_{BRCA2} = 15$).

Insgesamt untersuchten 49,4 % bzw. 52,9 % der BRCA1- bzw. BRCA2-Mutationsträgerinnen regelmäßig einmal im Monat ihre Brust selbst (BRCA1: 41 Frauen, $N_{BRCA1} = 83$; BRCA2: 18 Frauen, $N_{BRCA2} = 34$). Über 70 % der Frauen beider Gruppen ließen eine Tastuntersuchung der Brust (BRCA1: 61 Frauen, 73,5 %, $N_{BRCA1} = 83$; BRCA2: 27 Frauen, 79,4 %, $N_{BRCA2} = 34$) und eine vaginale Untersuchung (BRCA1: 62 Frauen, 74,7 %, $N_{BRCA1} = 83$; BRCA2: 26 Frauen 76, %, $N_{BRCA2} = 34$) bei einem Frauenarzt durchführen. Die Mammæ wurden bei 57 (BRCA1: 68,6 %) bzw. 26 (BRCA2: 76,4 %) Frauen beider Grup-

pen mittels Ultraschallgerät in (un-/)regelmäßigen Abständen untersucht. Eine transvaginale Sonographie wurde in der Gruppe der BRCA1-Mutationsträgerinnen bei 57 Frauen (68,7 %) durchgeführt (vs. BRCA2: 23 Frauen, 67,7 %). Eine regelmäßige oder sporadische MRT-Untersuchung ließen insgesamt 49,4 % bzw. 61,8 % der Frauen (BRCA1: 41, BRCA2: 21) durchführen. Nur bei der jährlichen Durchführung einer Mammographie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die BRCA2-Mutationsträgerinnen nahmen diese Untersuchungen häufiger wahr als Frauen mit einer Veränderung im BRCA1-Gen. Die Teilnahme an einer regelmäßigen Mammographie der Brust lag bei den BRCA2-Trägerinnen bei 70,6 % und bei BRCA1-Mutationsträgerinnen bei 50,6 % ($p = 0,035$).

5.1.6 Daten über Prophylaxemaßnahmen

Tabelle 7 – Annahme von Prophylaxemaßnahmen bei Mutationsträgerinnen
 $[N_{BRCA1} = 83, N_{BRCA2} = 34]$

Parameter	Unterteilung der Parameter	BRCA1-Mutations-trägerinnen $N_{BRCA1} = 83$	%	BRCA2-Mutations-trägerinnen $N_{BRCA2} = 34$	%
prophylaktische Operationen	nein	37	44,6	18	52,9
	ja	22	26,5	6	17,6
	unbekannt	24	28,9	10	29,4
	primäre ME beidseits	2	9,1	1	16,7
	primäre AE beidseits	6	27,3	1	16,7
	primäre AE & ME	2	9,1	-	-
	sekundäre ME beidseits	1	4,5	1	16,7
	sekundäre ME einseitig	2	9,1	1	16,7
	sekundäre AE beidseits	8	36,4	2	33,3
	sekundäre AE & ME bds.	1	4,5	-	-

ME: Mastektomie, AE: Adnexektomie

Es entschieden sich 22 BRCA1-Mutationsträgerinnen (26,5 %, $N_{BRCA1} = 83$) und sechs BRCA2-Mutationsträgerinnen (17,6 %, $N_{BRCA2} = 34$) für einen prophylaktischen operativen Eingriff. Für eine primäre prophylaktische Operation (primäre Mastektomie und/oder Adnexektomie) entschieden sich bei den BRCA1-Trägerinnen insgesamt zehn gesunde ratsuchende Frauen. Bei den BRCA2-Trägerinnen waren es zwei Frauen.

Keine der befragten Patientinnen führte eine medikamentöse Prophylaxe im Rahmen einer Studie durch.

Einfluss der Prophylaxemaßnahmen auf die Rate der Neuerkrankungen

Das Kollektiv umfasste 32 bzw. 15 gesunde ratsuchende BRCA1- und BRCA2-Mutationsrägerinnen. Im Mittel waren diese Frauen 38 Jahre (BRCA1 Minimum: 22 Jahre, Maximum: 64 Jahre) und 44 Jahre (BRCA2 Minimum: 25 Jahre, Maximum: 63 Jahre) alt. Von diesen Frauen ließen sich in der Gruppe der BRCA1-Mutationsträgerinnen acht Frauen prophylaktisch die Adnexe (25 %, $N_{\text{BRCA1_gesund}} = 32$); und vier Frauen (12,5 %, $N_{\text{BRCA1_gesund}} = 32$) prophylaktisch beide Mammæ entfernen. Bei den BRCA2-Mutationsträgerinnen hatte sich jeweils eine Frau für diesen Eingriff entschieden (6,7 %, $N_{\text{BRCA2_gesund}} = 15$). Keine der Frauen, die sich für eine primär prophylaktische Operation entschieden hatte, war in dem Nachbeobachtungszeitraum an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt. Bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen lag der Median des Nachbeobachtungszeitraums nach prophylaktischer Mastektomie bei 3,8 Jahren (Maximum: 9 Jahre) und nach prophylaktischer Adnexektomie bei 4,8 Jahren (Minimum: 2 Jahre, Maximum: 12 Jahre). In der Gruppe der BRCA2-Mutationsträgerinnen lag der Nachbeobachtungszeitraum nach prophylaktischer Operation bei 2 (Mastektomie) bzw. 4 Jahren (Adnexektomie).

5.1.7 Neuerkrankungen im Nachbeobachtungszeitraum

5.1.7.1 Mammakarzinom

Insgesamt waren bei dem durchgeführten Follow-up fünf BRCA1- und vier BRCA2-Mutationsträgerinnen in der Zwischenzeit an einem Brustkrebs erkrankt. Dabei handelte es sich in jeweils einem Fall um eine Neuerkrankung einer zuvor ratsuchenden Person.

Es wurde das aktuelle Tumorstadium der erneut erkrankten vier BRCA1-Mutationsträgerinnen mit dem Tumorstadium bei Ersterkrankung verglichen. Bei zwei Frauen handelte es sich um ein Achselhöhlenrezidiv (ohne Bestimmung des TNM-Stadiums). In jeweils einem weiteren Fall wurde die Neuerkrankung in einem früheren bzw. späteren Stadium als die Ersterkrankung entdeckt. Das mittlere rezidivfreie Überleben lag in der vorliegenden Gruppe im Durchschnitt bei 3 Jahren (Minimum: 1 Jahr, Maximum: 6 Jahre). Bei der Patientin mit der neu aufgetretenen Erstdiagnose eines Mammakarzinoms wurde der Tumor erst in einem pT3-Stadium entdeckt. Bei der Befragung stellte sich heraus, dass sich die Patientin zwar regelmäßig die Brust selbst abtastete, ansonsten aber keine weiteren Untersuchungen wahrgenommen hatte. Erst nach der Entdeckung des Brustkrebses nahm sie an einem engmaschigen Nachsorgeprogramm teil.

Bei den vier BRCA2-Mutationsträgerinnen, die zwischenzeitlich an einem Mammakarzinom erkrankten, wurde ebenfalls das aktuelle Tumorstadium mit dem Stadium der Ersterkrankung verglichen. In allen drei Fällen konnte der Zweittumor aufgrund der regelmäßigen

Vorsorge bzw. Nachsorge in einem früheren Stadium entdeckt werden. Hier lag die rezidivfreie Überlebenszeit durchschnittlich bei 4,3 Jahren (Minimum: 3 Jahre, Maximum: 7 Jahre). Bei der BRCA2-Mutationsträgerin mit der neu aufgetretenen Ersterkrankung konnte das Mammakarzinom in einem frühen Stadium entdeckt (pT1b) werden.

5.1.7.2 Ovarialkarzinom

Keine der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen war zwischenzeitlich neu an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Von den 12 BRCA1-Mutationsträgerinnen mit Ovarialkarzinom gaben zwei Frauen im Rahmen des follow-up an in der Zwischenzeit an einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms erkrankt zu sein. Die Diagnose der Rezidiverkrankung wurde 2 bzw. 3 Jahre nach Erstdiagnose gestellt.

5.1.8 Zufriedenheit mit der Beratung und der genetischen Testung

In dem Telefoninterview wurde zusätzlich nach der Zufriedenheit der Personen mit der angebotenen Beratung und der Durchführung des genetischen Testes gefragt. Darüber hinaus wurden die Mutationsträger gefragt, ob sie sich mit dem heutigen Wissen erneut für eine Testung entscheiden würden.

Die Befragung ergab, dass ca. 90 % der befragten Personen mit der angebotenen Beratung sehr zufrieden oder zufrieden waren. Der Großteil der Mutationsträger gab darüber hinaus an, mit der Entscheidung für eine Testung (sehr) zufrieden zu sein (BRCA1-Mutationsträger: 38 Personen, 95,0 %, $N_{BRCA1} = 49$; BRCA2-Mutationsträger: 13 Personen, 86,7 %, $N_{BRCA2} = 15$). In den meisten Fällen würden sich die befragten Personen erneut für eine genetische Testung entscheiden (BRCA1: 33 Personen, 80,5 %, $N_{BRCA1} = 41$; BRCA2: 11 Personen, 73,3 %, $N_{BRCA2} = 15$).

5.1.9 Männliche Mutationsträger und assoziierte Tumorerkrankungen

In dem vorliegenden Kollektiv handelte es sich um jeweils zwei männliche BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger. Bei einem Mann wurde, aufgrund einer bei ihm selbst aufgetretenen Mammakarzinomerkrankung, eine genetische Untersuchung durchgeführt und eine BRCA2-Mutation nachgewiesen.

Männer haben vor allem bei vorliegender BRCA2-Mutation ein erhöhtes Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken. In diesen Fällen lässt sich ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Mammakarzinomrisiko nachweisen. Das Lebenszeitrisiko für BRCA2-Mutationsträger liegt mit 10 % deutlich höher als das der restlichen Bevölkerung (1‰). Die Inzidenz des Mammakarzinoms bei Männern in Deutschland liegt bei 1/100000 pro Jahr. ⁴

Eine BRCA2-Mutation ist in 4 - 21 % dieser Fälle ursächlich. Nur in vereinzelten Fällen ließ sich eine BRCA1-Mutation nachweisen. Das Mammakarzinom bei Männern wird oft in einem späteren und damit prognostisch ungünstigerem Stadium entdeckt. Aktuell erfolgt die Therapie analog zu der Mammakarzinomtherapie bei Frauen.^{4 64} Bis heute gibt es noch keine eindeutigen Richtlinien für Vorsorgemaßnahmen bei männlichen Mutationsträgern. Eine Tastuntersuchung der Mammæ und ggf. Sonographie wird den Männern angeboten.

Bei der Beratung wird auf das mögliche Auftreten so genannter assoziierter Tumore bei BRCA-Mutationsträgern hingewiesen. So ist das Risiko, an einem Prostata-, Kolon-, Pankreas- und Magenkarzinom oder malignen Melanom zu erkranken im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht.⁶⁵ Aktuell existieren noch keine Richtlinien für Vorsorgemaßnahmen der BRCA-assozierten Tumorerkrankungen.

Bei BRCA2-Mutationsträgern unter 65 Jahren scheint das Prostatakarzinomrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung bis zu siebenfach erhöht zu sein. Bei BRCA1-Mutationsträgern zeigte sich nahezu eine Risikoverdopplung. Im Rahmen der internationalen „Prostata-Screening“ Studie IMPACT („Identification of Men With a Genetic Predisposition to Prostate Cancer“) wurde gezeigt, dass jährliche PSA-Untersuchungen bei Mutationsträgern zwischen 40 und 69 Jahren einen hohen positiven prädiktiven Wert besitzen (47,6 %) und zu einer signifikant erhöhten Detektionsrate führten.³ Bezüglich des BRCA-assozierten Kolonkarzinoms existieren noch keine ausreichenden Daten, auf deren Grundlage ein Früherkennungsprogramm erstellt werden könnte. Eine Vorsorge mittels Hämo-cult-Test oder Koloskopie kann mit den Mutationsträgern besprochen werden. Eine Studie des BCLC (Breast Cancer Linkage Consortium) zeigte, dass BRCA-Mutationsträger ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome aufweisen.⁶⁶ Insgesamt sollen rund 10 % aller Pankreaskarzinome einen genetischen Hintergrund besitzen. Das relative Risiko (RR), an einem Pankreaskarzinom zu erkranken scheint bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgern mit 2,26 und 3,55 erhöht zu sein.³

5.2 Einfluss bestimmter Variablen auf die Karzinomentstehung

5.2.1 BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen

Eine Korrelation bestimmter Variablen mit dem Vorliegen einer Karzinomerkkrankung bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. bei geringer Fallzahl mit dem Fisher's Exact Test untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang wurde bei p-Werten von $\leq 0,05$ angenommen.

Von den 83 BRCA1-Mutationsträgerinnen waren 46 an einem Mammakarzinom und 12 Frauen an einem Ovarialkarzinom erkrankt. In den Tabellen 8 bis 10 ist eine Korrelation zwischen patientenbezogenen Parametern, wie z.B. Geburtenzahl mit dem Vorliegen einer Mammakarzinom- bzw. Ovarialkarzinomerkrankung bei BRCA1-Mutationsträgerinnen dargestellt. In der Tabelle 8 und 9 wurde unterschieden mit welchem Test die Untersuchung durchgeführt wurde (Chi-Quadrat-Test oder Fisher's Exact Test). Lagen bei Patientinnen keine Angabe zu dem untersuchten Parameter vor, wurden sie von der Untersuchung ausgeschlossen.

Tabelle 8 – Einfluss patientenbezogener Parameter auf eine Mammakarzinom-erkrankung bei BRCA1-Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test
[N_{BRCA1} = 83]

Parameter	Anzahl der Patientinnen	Mammakarzinom N _{BC} = 46	%	Kein Mammakarzinom N _{kein_BC} = 37	%	P
Menarche						
< 12 Jahre	17	10	58,8	7	41,2	0,642
≥ 12 Jahre	61	32	52,4	29	47,6	
gesamt	78	42		36		
Geburtenzahl						
P ≥ 1	59	34	57,6	25	42,4	0,172
P0	20	8	40,0	12	60,0	
gesamt	82	42		37		
Stillzeit						
≥ 6 Monate	30	16	53,3	14	46,7	0,929
< 6 Monate	44	23	52,3	21	47,7	
gesamt	74	39		35		
Hormonale Kontrazeption						
≥ 5 Jahre	55	33	60	22	40	0,049*
< 5 Jahre	18	6	33,3	12	66,7	
gesamt	73	39		34		
Brust-Biopsien						
ja	15	9	60	6	40	C 0,491
nein	56	28	50	28	50	
gesamt	71	37		34		

BC: Mammakarzinom, P: Parität

*signifikanter Einfluss der Variable (Chi-Quadrat-Test: $p \leq 0,05$)

Tabelle 9 – Einfluss patientenbezogener Parameter auf eine Mammakarzinom-erkrankung bei BRCA1-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test
[N_{BRCA1} = 83]

Parameter	Anzahl der Patientinnen	Mammakarzinom N _{BC} = 46	%	Kein Mammakarzinom N _{kein_BC} = 37	%	P
Hormonersatztherapie°						
ja	7	1	14,3	6	85,7	0,003*
nein	21	17	81	4	19	
gesamt	28	18		10		

°Insgesamt waren 33 BRCA1-Mutationsträger bei Befragung postmenopausal.

*signifikanter Einfluss der Variable (Fisher's Exact Test: $p \leq 0,05$)

Tabelle 10 – Einfluss patientenbezogener Parameter auf eine Ovarialkarzinom-erkrankung bei BRCA1-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test
[N_{BRCA1} = 83]

Parameter	Anzahl der Patientinnen	Ovarialkarzinom N _{OC} = 12	%	Kein Ovarialkarzinom N _{kein_OC} = 71	%	P
Geburtenzahl						
P0	20	2	10	18	90	0,721
P ≥ 1	62	10	16,1	52	83,9	
gesamt	82	12		70		
Hormonale Kontrazeption						
< 5 Jahre	18	2	11,1	16	88,9	1
≥ 5 Jahre	55	7	12,7	48	87,3	
gesamt	73	9		64		
Stillzeit						
≥ 6 Monate	30	7	23,3	23	76,7	0,108
< 6 Monate	44	4	9,1	40	90,1	
gesamt	74	11		63		

OC: Ovarialkarzinom, P: Parität

*signifikanter Einfluss der Variable (Fisher's Exact Test: $p \leq 0,05$)

Von den insgesamt 34 BRCA2-Mutationsträgerinnen wiesen 19 Frauen eine Mammakarzinom-erkrankung auf. Bei keiner der BRCA2-Mutationsträgerinnen lag bei Befragung ein Ovarialkarzinom vor. In der folgenden Tabelle 11 wird (analog zu Tabelle 8 - 9) die Korrelation verschiedener Parameter mit dem Vorliegen einer Mammakarzinom-erkrankung bei BRCA2-Mutationsträgerinnen dargestellt.

Tabelle 11 – Einfluss patientenbezogener Parameter auf eine Mammakarzinom-erkrankung bei BRCA2-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test
[N_{BRCA2} = 34]

Parameter	Anzahl der Patientinnen	Mamma-karzinom N _{BC} = 19	%	Kein Mamma-karzinom N _{kein_BC} = 15	%	P
Menarche						
< 12 Jahre	2	1	50	1	50	1
≥ 12 Jahre	30	18	60	12	40	
gesamt	32	19		13		
Geburtenzahl						
P ≥ 1	22	14	63,6	8	36,4	0,459
P0	11	5	45,5	6	54,5	
gesamt	33	19		14		
Stillzeit						
≥ 6 Monate	8	5	62,5	3	37,5	1
< 6 Monate	24	13	54,2	11	45,8	
gesamt	32	18		14		
Hormonale Kontrazeption						
≥ 5 Jahre	18	12	66,7	6	33,3	0,143
< 5 Jahre	11	4	36,4	7	63,6	
gesamt	29	16		13		
Hormonersatz-therapie°						
ja	7	5	71,4	2	28,6	1
nein	7	6	85,7	1	14,3	
gesamt	14	11		3		
Brust-Biopsien						
ja	9	4	44,4	5	55,6	0,699
nein	20	11	55	9	45	
gesamt	29	15		14		

BC: Mammakarzinom, P: Parität

°Insgesamt waren 16 BRCA2-Mutationsträgerinnen bei der Befragung postmenopausal.

*signifikanter Einfluss der Variable (Fisher's Exact Test: $p \leq 0,05$)

5.2.2 BRCA1- vs. BRCA2-Mutationsträgerinnen

In dem folgenden Abschnitt wurde eine Korrelation von bestimmten Faktoren mit dem Vorliegen einer Mammakarzinom-erkrankung im direkten Vergleich von BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen untersucht. Wie bereits oben erwähnt waren 46 der (insgesamt 83)

BRCA1-Mutationsträgerinnen und 19 (von 34) BRCA2-Mutationsträgerinnen an einem Mammakarzinom erkrankt. Ein Zusammenhang verschiedener Parameter wie u.a. Geburtenzahl und einer Mammakarzinomerkrankung wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. bei geringer Fallzahl mit dem Fisher's Exact Test untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang wurde bei p-Werten von $\leq 0,05$ angenommen. Lagen bei Patientinnen keine Angabe zu dem untersuchten Parameter vor wurden diese von der Untersuchung ausgeschlossen.

In den Tabellen 12 - 17 ist die Korrelation zwischen dem Vorliegen eines Mammakarzinoms bei BRCA1- vs. BRCA2-Mutationsträgerinnen und folgenden Parametern dargestellt:

- Menarchealter (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)
- Geburtenzahl (Parität = 0 vs. Parität ≥ 1)
- Stillzeit (≥ 6 Monate vs. < 6 Monate)
- Hormonale Kontrazeption (≥ 5 Jahre vs. < 5 Jahre)
- Einnahme einer Hormonersatztherapie (ja vs. nein)
- Brustbiopsie in der Eigenanamnese (ja vs. nein)

Tabelle 12 – Einfluss des Menarchealters auf eine Mammakarzinomerkrankung bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test

Parameter	Menarchealter < 12 Jahre	Menarchealter ≥ 12 Jahre	P
BRCA1-Mutation und Mammakarzinom	10	32	
BRCA1-Mutation ohne Mammakarzinom	7	29	
BRCA2-Mutation und Mammakarzinom	1	18	
BRCA2-Mutation ohne Mammakarzinom	1	12	
			0,287

*signifikanter Einfluss der Variable (Fisher's Exact Test: $p \leq 0,05$)

Tabelle 13 – Einfluss der Geburtenzahl auf eine Mammakarzinomerkkrankung bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test

Parameter	P ≥ 1	P = 0	P
BRCA1-Mutation und Mammakarzinom	34	8	
BRCA1-Mutation ohne Mammakarzinom	25	12	
BRCA2-Mutation und Mammakarzinom	14	5	
BRCA2-Mutation ohne Mammakarzinom	8	6	
			0,307

P:Parität

*signifikanter Einfluss der Variable (Chi-Quadrat-Test: $p \leq 0,05$)

Tabelle 14 – Einfluss der Stillzeit auf eine Mammakarzinomerkkrankung bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test

Parameter	Stillzeit ≥ 6 Monate	Stillzeit < 6 Monate	P
BRCA1-Mutation und Mammakarzinom	16	23	
BRCA1-Mutation ohne Mammakarzinom	14	21	
BRCA2-Mutation und Mammakarzinom	5	13	
BRCA2-Mutation ohne Mammakarzinom	3	11	
			0,477

*signifikanter Einfluss der Variable (Chi-Quadrat-Test: $p \leq 0,05$)

Tabelle 15 – Einfluss einer hormonalen Kontrazeption auf eine Mammakarzinom-erkrankung bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test

Parameter	Hormonale Kontrazeption ≥ 5 Jahre	Hormonale Kontrazeption < 5 Jahre	P
BRCA1-Mutation und Mammakarzinom	33	6	
BRCA1-Mutation ohne Mammakarzinom	22	12	
BRCA2-Mutation und Mammakarzinom	12	4	
BRCA2-Mutation ohne Mammakarzinom	6	7	
			0,041*

*signifikanter Einfluss der Variable (Chi-Quadrat-Test: $p \leq 0,05$)

**Tabelle 16 – Einfluss einer Hormonersatztherapie (HRT) auf eine Mammakarzinom-
krankung bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Fisher's Exact Test**

Parameter	HRT ja	HRT nein	P
BRCA1-Mutation und Mammakarzinom	1	17	
BRCA1-Mutation ohne Mammakarzinom	6	4	
BRCA2-Mutation und Mammakarzinom	5	6	
BRCA2-Mutation ohne Mammakarzinom	2	1	
			0,003*

*Insgesamt waren 33 BRCA1- und 16 BRCA2-Mutationsträgerinnen bei Befragung postmenopausal

*signifikanter Einfluss der Variable (Fisher's Exact Test: $p \leq 0,05$)

**Tabelle 17 – Einfluss einer Brustbiopsie in der Eigenanamnese auf eine Mammakarzinom-
krankung bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen – Chi-Quadrat-Test**

Parameter	Ja	Nein	P
BRCA1-Mutation und Mammakarzinom	9	28	
BRCA1-Mutation ohne Mammakarzinom	6	28	
BRCA2-Mutation und Mammakarzinom	4	11	
BRCA2-Mutation ohne Mammakarzinom	5	9	
			0,601

*signifikanter Einfluss der Variable (Chi-Quadrat-Test: $p \leq 0,05$)

5.2.3 Risikofaktoren und risikoreduzierende Faktoren

5.2.3.1 Mammakarzinom

Bei der univariaten Analyse wurde eine Korrelation von Risikofaktoren und risikoreduzierender Faktoren mit dem Auftreten eines Mammakarzinoms bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen untersucht. Die Berechnungen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes oder bei geringer Fallzahl mit dem Fisher's Exact Test durchgeführt.

Die Analysen ergaben bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen einen Zusammenhang zwischen einer hormonalen Kontrazeption mittels Pille von weniger oder mehr als fünf Jahren mit dem Auftreten eines Mammakarzinoms ($p = 0,049$). Zusätzlich zeigte sich bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen eine Korrelation zwischen einer Hormonersatztherapie mit

dem Auftreten eines Mammakarzinoms ($p = 0,003$). In dem vorliegenden Kollektiv waren insgesamt 33 der BRCA1-Mutationsträgerinnen (39,7 %, $N_{\text{BRCA1}} = 83$) zum Zeitpunkt der Befragung postmenopausal. Bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Menarchealter (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre), der Geburtenzahl ($P0$ vs. $P \geq 1$), der Stillzeit (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate) oder einer Brustbiopsie (bei gutartiger Brusterkrankung) und einem vorliegendem Mammakarzinom festgestellt werden ($p > 0,05$).

In dem vorliegenden Kollektiv waren 16 der BRCA2-Mutationsträgerinnen (47,1 %, $N_{\text{BRCA2}} = 34$) postmenopausal. Es konnte keine Korrelation zwischen einer Hormonersatztherapie mit dem Auftreten eines BRCA2-assoziierten Karzinoms nachgewiesen werden ($p = 1$). Bei den BRCA2-Mutationsträgerinnen ließ sich auch bei keinem der weiteren untersuchten Risikofaktoren ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Mammakarzinoms feststellen ($p > 0,05$).

Im direkten Vergleich von BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen zeigte sich zum einen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer hormonalen Kontrazeption von mehr oder weniger als 5 Jahre mit dem Vorliegen eines Mammakarzinoms ($p = 0,041$). Zum anderen zeigte sich eine Korrelation zwischen einer Hormonersatztherapie und dem BRCA1/2-assoziierten Mammakarzinom ($p = 0,003$).

5.2.3.2 Ovarialkarzinom

Bei der univariaten Analyse wurde eine Korrelation von Risikofaktoren und risikoreduzierender Faktoren mit dem Auftreten eines Ovarialkarzinoms bei BRCA1-Trägerinnen untersucht. Die Berechnungen wurden aufgrund der geringen Fallzahl mit dem Fisher's Exact Test durchgeführt.

Bei den BRCA1-Trägerinnen konnte bei keinem der untersuchten Faktoren (hormonale Kontrazeption, Geburtenzahl und Stillzeit) eine signifikante Korrelation mit einer Ovarialkarzinomerkrankung nachgewiesen werden.

5.3 Korrelation patienten- und tumorbezogener Parameter mit dem Gesamtüberleben

Es wurde der Einfluss bestimmter patienten- bzw. tumorbezogener Parameter bei BRCA1/2-Trägerinnen mit Mammakarzinom- bzw. Ovarialkarzinomerkrankung auf das Gesamtüberleben untersucht. Insgesamt waren 46 (BRCA1) bzw. 19 (BRCA2) Patientinnen, an einem Mammakarzinom erkrankt. In der univariaten Analyse wurde das Verteilungsmuster der klinisch-pathologischen Faktoren und deren Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit

geprüft. Die Patientinnen, zu denen die entsprechenden Daten nicht vorlagen, wurden für die Berechnung ausgeschlossen. Die Daten wurden für die statistische Auswertung dichotomisiert. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich im Kaplan-Meier-Schätzverfahren beziehungsweise den log-rank Test. Bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang angenommen.

Tabelle 18 – Korrelation patienten- und tumorbezogener Parameter mit dem Gesamtüberleben bei Mammakarzinompatientinnen mit BRCA1/2-Mutation

Parameter	BRCA1-Patientin-nenzahl	%	p	BRCA2-Patientin-nenzahl	%	P
pT-Stadium						
≤ pT1c	21	50	0,122	11	68,8	0,328
≥ pT2	21	50		5	31,3	
gesamt	42			16		
pN-Stadium						
pN0	22	55	0,878	9	56,3	0,860
≥ pN1	18	45		7	43,8	
gesamt	40			16		
Grading						
G1 und G2	7	21,2	0,050*	13	86,7	0,890
G3	26	78,8		2	13,3	
gesamt	33			15		
Hormon-rezeptorstatus						
positiv	11	32,4	0,048*	9	64,3	0,072
negativ	23	67,6		5	35,7	
gesamt	34			14		

*signifikanter Einfluss der Variable (Kaplan-Meier-Schätzverfahren, bzw. log-rank Test: $p \leq 0,05$)

In beiden Gruppen zeigte sich weder bei dem Tumorstadium ($pT \leq 1c$ vs. $pT \geq 2$) noch dem Nodalstatus ($pN0$ vs. $pN \geq 1$) eine Korrelation der Variable mit dem Gesamtüberleben. Nur in der Gruppe der BRCA1-Mutationsträger war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Grading ($p = 0,05$) und dem Hormonrezeptorstatus ($p = 0,048$) mit dem Gesamtüberleben nachweisbar. Keiner der untersuchten Faktoren zeigte in der Gruppe der BRCA2-Mutationsträger eine statistisch signifikante Korrelation.

5.4 Überlebenskurven

Das Kollektiv setzt sich aus 83 BRCA1- und 34 BRCA2-Mutationsträgerinnen zusammen. Insgesamt sind 46 BRCA1- (55,4 % $N_{BRCA1} = 83$) und 19 BRCA2-Mutationsträgerinnen (55,9 %, $N_{BRCA2} = 34$) an einem Brustkrebs erkrankt, wobei sieben Frauen mit BRCA1-

Mutation (8,4 %, $N_{BRCA1} = 83$) bzw. sechs Frauen mit BRCA2-Mutation (16,7 %, $N_{BRCA2} = 34$) ein bilaterales Mammakarzinom aufwiesen. Sieben Patientinnen mit nachgewiesener BRCA1-Mutation erkrankten im Laufe ihres Lebens sowohl an einem Mamma- (uni- und bilateral), als auch an einem Ovarialkarzinom (8,4 %, $N_{BRCA1} = 83$). Fünf BRCA1-Mutationsträgerinnen erkrankten „allein“ an einem Ovarialkarzinom. Insgesamt handelte es sich damit um 12 Frauen, die an einem Karzinom der Ovarien erkrankt waren (14,5 %, $N_{BRCA1} = 83$).

Bei den Patientinnen mit Brustkrebserkrankung wurde zum einen das Gesamtüberleben (in Monaten) untersucht. Es stellte sich die Frage, ob ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Überlebenskurven der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen erkennbar war. Zum anderen wurde das relapse-freie Überleben (in Monaten) untersucht. Zu einem Relapse wurden Rezidiverkrankungen, Mammakarzinome der Gegenseite und eine neu aufgetretene Metastasierung gezählt. Auch hier wurden die beiden Gruppen der BRCA1/2-Mutationsträgerinnen miteinander verglichen. Auf eine Darstellung der rezidivfreien Überlebenszeit des BRCA1-assoziierten Ovarialkarzinoms wurde aufgrund der Fallzahl verzichtet.

Die Untersuchung erfolgte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Ein Zusammenhang zwischen den Überlebenskurven und einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation wurde mittels log-rank Test ermittelt. Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ wurde, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, ein Zusammenhang als signifikant angesehen.

Der Nachbeobachtungszeitraum variierte in Abhängigkeit der Erstdiagnose der Karzinomerkrankung und der Vorstellung im Rahmen der Sprechstunde für familiären Brust- und Eierstockkrebs, bzw. dem Telefoninterview. Der Zeitraum lag deshalb zwischen einigen Monaten und zum Teil Jahrzehnten.

5.4.1 Gesamtüberleben – Mammakarzinom und BRCA1/2-Mutation

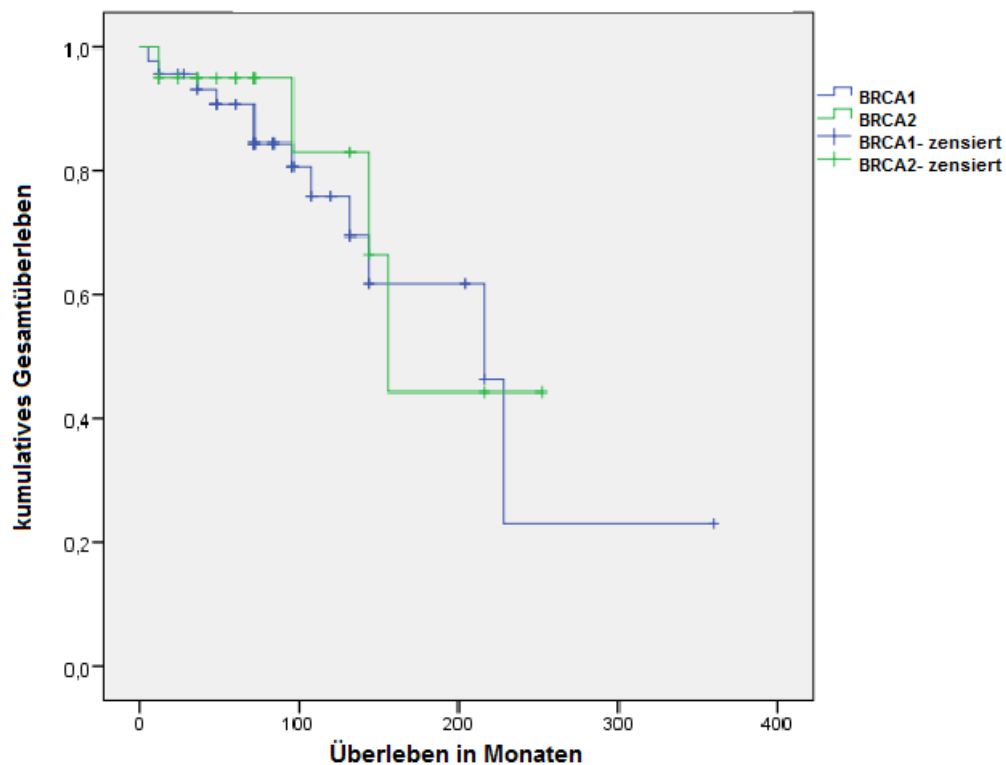


Abbildung 4 – Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Gesamtüberleben – Mammakarzinom

Die Abbildung 4 zeigt das kumulative Gesamtüberleben (in Monaten) bei Brustkrebspatientinnen mit vorliegender BRCA1- (blaue Kurve) oder BRCA2-Mutation (grüne Kurve). Es zeigte sich ein ähnlicher Abfall der beiden Überlebenskurven. Im log-rank Test ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen ($p = 0,627$).

5.4.2 Relapse-freie Überlebenszeit – Mammakarzinom und BRCA1/2-Mutation

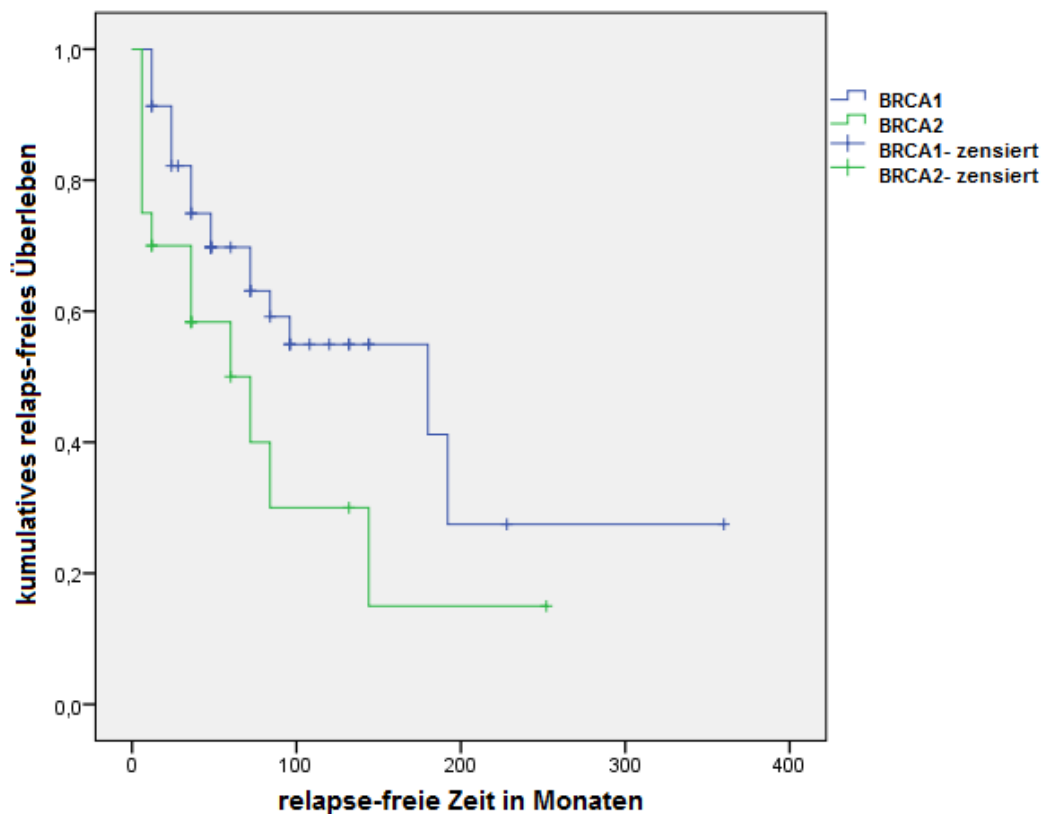


Abbildung 5 – Kaplan-Meier-Überlebenskurve: relapse-freie Überlebenszeit – Mammakarzinom

Das kumulative relapse-freie Gesamtüberleben (in Monaten) der Mammakarzinompatientinnen mit BRCA1- (blaue Kurve) oder BRCA2-Mutation (grüne Kurve) wurde in Abbildung 5 dargestellt. Wie bereits erwähnt zählten Rezidive, Karzinome der Gegenseite und eine neu aufgetretene Metastasierung zu den Relapse-Erkrankungen. In der Abbildung sah man, dass die beiden Kurven der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen zu Beginn und am Ende nahezu parallel verliefen und in dem Nachbeobachtungszeitraum zwischen 90 und 200 Monaten auseinanderwichen. Mit einem p-Wert von 0,048 im log-rank Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied der beiden relapse-freien Überlebenskurven bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen.

6 Diskussion

6.1 Datenerhebung

Im Zentrum des Interesses stand die Frage, inwieweit sich das Kollektiv der BRCA1-Mutationsträger von dem Kollektiv der BRCA2-Mutationsträger unterscheidet. Es wurden nicht nur allgemeine, tumorspezifische und molekulargenetische Daten gesammelt, sondern auch weitergehende Informationen über das Vorsorgeverhalten oder die Zufriedenheit mit der Beratung. Anhand der gesammelten Daten wurden verschiedene Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und einer Assoziation mit einer vorliegenden Karzinomerkrankung bei nachgewiesener BRCA1- und BRCA2-Mutation untersucht. Zusätzlich wurden die beiden Gruppen hinsichtlich ihres relapse-freien Überlebens und Gesamtüberlebens bei vorliegender Karzinomerkrankung verglichen. Darüber hinaus wurde untersucht, in wieweit die Mutationsträgerinnen die empfohlenen intensivierten Früherkennungs- und/oder Prophylaxemaßnahmen annahmen, und ob dies die Prognose bei nachgewiesener Mutation verbessern kann. Zu diesem Zweck wurde nach dem Vorsorgeverhalten und nach prophylaktischen Maßnahmen gefragt. Es interessierte darüber hinaus, ob in dem Nachbeobachtungszeitraum Rezidive, Metastasen oder Neuerkrankungen aufgetreten waren. Im Fall einer Neuerkrankung wurde auf die Frage fokussiert, ob der Tumor in einem früheren und somit prognostisch günstigeren Stadium entdeckt werden konnte.

Das zum Zeitpunkt der Arbeit bestehende Gesamtkollektiv setzte sich aus 650 Personen zusammen. In 402 Fällen war eine Testung des Indexpatienten und/oder eine prädiktive Testung der ratsuchenden Person bei entsprechender Risikokonstellation durchgeführt worden. Insgesamt wiesen 30,1% der getesteten Personen eine Mutation in dem BRCA1- oder BRCA2-Gen (121 Mutationsträger) auf. Das in dieser Arbeit beschriebene und untersuchte Kollektiv setzt sich aus den 85 BRCA1- (70,2 %; $N_{BRCA1/2} = 121$) und 36 BRCA2-Mutationsträgern (29,8 %; $N_{BRCA1/2} = 121$) zusammen. In beiden Gruppen waren jeweils zwei Männer vertreten.

Man geht davon aus, dass ca. 10 % aller Brustkrebserkrankungen durch eine Mutation in einem hochpenetranten Gen verursacht werden. In etwa der Hälfte dieser Fälle liegt eine Mutation in einem der BRCA-Gene zugrunde.⁴ Eine BRCA-Mutation besitzt in der allgemeinen Bevölkerung eine Prävalenz von ca. 0,1 % bis 0,2 %. Bei den Ashkenazi-Juden ist diese Genveränderung häufiger anzutreffen.^{67 68}

Die vorliegende Arbeit gibt repräsentative Daten wieder. In anderen Studien waren die Fallzahlen ähnlich. Vergleichbar ist eine Studie an der Universität von Texas (M. D. Anderson Cancer Center).⁶⁹ Hier wurden in einem Kollektiv von 554 Frauen insgesamt 78 Frauen als

BRCA1- und 54 als BRCA2-Mutationsträgerinnen identifiziert. Es wurde in dieser Studie untersucht, inwieweit diese Frauen risikoreduzierende Maßnahmen, wie prophylaktische Operationen annahmen.

6.2 Tumorcharakteristika

6.2.1 Tumorcharakteristika Mammakarzinom

Bei vielen Studien zeigte sich, dass das Mammakarzinom bei BRCA2-Mutationsträgern dem sporadischen Tumor in seinen Eigenschaften sehr ähnlich war, während sich der Tumor der BRCA1-Mutationsträger in bestimmten Punkten wie z.B. Alter bei Erstdiagnose und Tumorbiologie von diesem unterschied.³

In der Literatur fand man Daten, dass die Erstdiagnose eines Mammakarzinoms bei BRCA2-Mutationsträgerinnen durchschnittlich in höherem Lebensalter gestellt wurde. BRCA1-Mutationsträgerinnen erkrankten im Gegensatz dazu ca. eine Dekade früher, im Mittel Mitte bis Ende des 40. Lebensjahres.^{70 71} Im Vergleich mit anderen Studien bestätigte sich in dem vorliegenden Kollektiv das frühere Erkrankungsalter in der Gruppe der BRCA1-Trägerinnen. In dem Kollektiv lag das Erkrankungsalter bei BRCA1-Mutationsträgerinnen im Median bei 36 Jahren. BRCA-2 Mutationsträgerinnen erkrankten durchschnittlich 8 Jahre später, mit einem Alter von 44 Jahren (Median). Insgesamt lag das Alter der Mutationsträger zum Zeitpunkt der Befragung bei 42 (BRCA1) bzw. 46 (BRCA2) Jahren.

Die Mammakarzinome bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen wiesen in der Literatur zusätzlich Unterschiede in der Tumorbiologie auf. Zum einen besaßen Tumore bei BRCA1-Trägerinnen häufiger ein schlechteres Grading. Dies wurde unter anderem durch eine höhere Mitoserate und dem Auftreten von Kernpleomorphien verursacht.⁴ Neben dem invasiv-duktalem Typ als häufigste Form wurden zusätzlich vermehrt medulläre Karzinome entdeckt. Bei einem sporadischen Tumor trat dieser Histotyp nur sehr selten in 1 - 7 % der Fälle auf.¹⁶ Diese in der Literatur beschriebenen Unterschiede zeigten sich auch in dem vorliegenden Kollektiv. In 55,1 % der Karzinomfälle (38 Fälle, $N_{BRCA1} = 69$) der BRCA1-assoziierten Mammakarzinome wies der Tumor eine sehr schlechte Differenzierung auf (G3), und wie erwartet waren die meisten Tumore vom invasiv-duktalem Typ (38 Fälle, 55,1 %, $N_{BRCA1} = 69$). Zusätzlich konnte bei sechs BRCA1-Mutationsträgerinnen ein medulläres Karzinom nachgewiesen werden (8,7 %, $N_{BRCA1} = 69$). Im Gegensatz dazu waren die Mammakarzinome der BRCA2-Träger zu 56,8 % (21 Fälle, $N_{BRCA2} = 37$) gut bis sehr gut differenziert. Wie bei den sporadischen Tumoren wurden hier sowohl Karzinome vom lobulären als auch duktalem Typ gefunden.

In Studien wurde der Hormonrezeptorstatus bei Mammakarzinomen von BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen verglichen. Es zeigte sich hierbei ebenfalls ein deutlicher Unterschied. Bei den BRCA2-Trägerinnen wiesen ca. zwei Drittel aller Mammakarzinome positive Hormonrezeptoren für Progesteron und Östrogen auf. Im Gegensatz dazu war der Rezeptorstatus bei Patientinnen mit nachgewiesener BRCA1-Mutation meist negativ.⁷² Dieser in der Literatur beschriebene Unterschied konnte in dem vorliegenden Kollektiv bestätigt werden. Mammakarzinome von BRCA2-Trägerinnen wiesen in 54,1 % der Fälle (20 Fälle, $N_{\text{BRCA2_BC}} = 37$) positive Hormonezeptoren auf. Im Gegensatz dazu war dies bei den BRCA1-Trägerinnen nur in 29 % der Karzinome der Fall (20 Fälle, $N_{\text{BRCA1_BC}} = 69$). Bei 43,5 % der BRCA1-assoziierten Mammakarzinome (30 Fälle, $N_{\text{BRCA1_BC}} = 69$) waren beide Hormonrezeptoren negativ.

In der Literatur wurde zusätzlich eine Häufung einer HER2/neu-Rezeptor-Negativität bei BRCA1-Trägerinnen beschrieben.⁷³ Bei den meisten Mutationsträgerinnen des vorliegenden Kollektivs war der HER2/neu-Status unbekannt. Dies kann unter anderem daran gelegen haben, dass eine Bestimmung des HER2/neu-Status vor dem Jahr 2001 noch nicht routinemäßig durchgeführt wurde. In dem vorliegenden Kollektiv ließ sich im Vergleich der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen in Hinblick des HER2/neu-Status kein signifikanter Unterschied erkennen. In 28,9% bzw. 35,1% der Fälle war der Status eindeutig negativ (HER2/neu 0 und 1+; BRCA1: 20 Fälle, $N_{\text{BRCA1}} = 69$; BRCA2: 13 Fälle, $N_{\text{BRCA2}} = 37$).

6.2.2 Tumorcharakteristika Ovarialkarzinom

Das hereditäre Ovarialkarzinom unterscheidet sich hinsichtlich der Tumorhistologie und dem Grading nicht wesentlich von dem sporadischen Ovarialkarzinom.^{74 75} Es gibt Hinweise, dass das hereditäre Karzinom eine höhere Proliferationsrate und vermehrt p53-Mutationen aufweist. Dies könnten Erklärungen für eine höhere Aggressivität aber auch für ein besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie und daraus resultierendem längerem rezidivfreien Überleben sein. Es zeigten sich bisher keine ausgeprägten Unterschiede zwischen BRCA1- und BRCA2-assoziierten Ovarialkarzinomen.²⁶

Patientinnen mit sporadischem und hereditärem Ovarialkarzinom weisen ein unterschiedliches Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung auf. Das sporadische Ovarialkarzinom tritt vor allem bei Frauen auf, die älter als 60 Jahre sind.⁷⁶ Im Vergleich dazu erkranken vor allem BRCA1-Mutationsträgerinnen früher. Eine Studie zeigte, dass BRCA1-Mutationsträgerinnen im Mittel in einem Alter von 54 Jahren und BRCA2-Mutationsträgerinnen mit 62 Jahren erkranken.⁷⁴

In dem vorliegenden Kollektiv waren insgesamt 12 BRCA1-Mutationsträgerinnen an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Im Gegensatz dazu wurde bei keiner BRCA2-Mutationsträgerin zum Zeitpunkt der Befragung diese Erkrankung nachgewiesen. Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms lag bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen bei 45 Jahren. Insgesamt lag das Alter zum Zeitpunkt der Befragung bei 42 (BRCA1) bzw. 46 (BRCA2) Jahren. Dies erklärt, warum in unserem Kollektiv das Ersterkrankungsalter etwas unterhalb der in der Literatur angegebenen Werte liegt.

Eine Studie von Pharoah et al. (1999) zeigt, dass das hereditäre Ovarialkarzinom im Vergleich zu den sporadischen Erkrankungen oft in einem fortgeschrittenem Stadium entdeckt wird. So wird bei Mutationsträgerinnen die Erkrankung in 83 % der Fälle in einem FIGO III/IV-Stadium diagnostiziert. Im Gegensatz dazu lag die Rate bei sporadischen Karzinomen bei 56 %.⁷⁵

In dem betrachteten Kollektiv wurde bei 50 % der BRCA1-Mutationsträgerinnen (6 Frauen, $N_{\text{BRCA1}} = 12$) die Erstdiagnose in einem pT3b-Stadium (FIGO III-Stadium) entdeckt.

6.3 Einfluss von Risikofaktoren auf die Karzinomentstehung

Bei der Frau sind die hormonsensiblen Gewebe durch zyklusabhängig wechselnde Hormonspiegel deutlichen Veränderungen unterworfen. Hiervon sind vor allem das Brustdrüsengewebe und die Ovarien betroffen. Dies birgt das Risiko für die Entwicklung von Zellveränderungen, welche zu einer Karzinomentstehung führen können.⁷⁷ Dies ist eine Erklärungstheorie, warum bestimmte Faktoren, welche die lebenslange Zykluszahl einer Frau beeinflussen auch eine Rolle bei der Karzinomentstehung besitzen. So zählen ein frühes Einsetzen der Menarche oder ein spätes Menopausenalter zu den Risikofaktoren des sporadischen Mammakarzinoms, da hierbei die reproduktive Phase einer Frau verlängert wird. Schwangerschaften oder Stillzeit hingegen wirken eher protektiv, da sie die Zahl der Zyklen reduzieren.⁷⁸

Der Einfluss endokriner Faktoren auf die Karzinomentstehung bei Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation ist noch nicht eindeutig geklärt. Es existieren aktuell noch z.T. kontroverse Vorstellungen, ob und wie weit das Karzinomrisiko moduliert wird. In dem folgenden Abschnitt wird auf verschiedenen endokrine Faktoren und das Risiko der Entwicklung eines sporadischen und BRCA-assoziierten Mamma- bzw. Ovarialkarzinoms eingegangen.

6.3.1 Einfluss des Menarchealters

6.3.1.1 Mammakarzinom

Das frühe Einsetzen der Menstruation zählt zu den etablierten Risikofaktoren des sporadischen Mammakarzinoms. So wird das relative Risiko für ein sporadisches Mammakarzinom bei einem Menarchealter unter 12 Jahren (vs. ≥ 12 Jahre) um das 1,2 - 1,5 fache erhöht.⁷⁹

Das Menarchealter scheint bei BRCA1-Mutationsträgerinnen ebenfalls einen Einfluss auf das Mammakarzinomrisiko zu besitzen. Auch hier zeigt sich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, wenn die Menarche in einem jüngeren Alter einsetzt. In einer Studie von Kotsopoulos et al. (2005) wurden BRCA1-Mutationsträgerinnen mit einem Menarchealter von 11 Jahren bzw. 14 Jahren und älter miteinander verglichen. In der Gruppe, in der die Periodenblutung später einsetzte, zeigte sich eine Reduktion des Mammakarzinomrisikos um 54 % [Odds ratio (OR) = 0,46; 95 %-Konfidenzintervall (CI): 0,3 - 0,69].^{80 81}

Das mittlere Menarchealter in der Gruppe der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen lag bei jeweils 13 Jahren. In der univariaten Analyse mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bei BRCA1-Mutationsträgerinnen bzw. Fisher's Exact Test bei BRCA2-Mutationsträgerinnen konnte in beiden Gruppen keine signifikante Korrelation des Menarchealters mit dem Auftreten eines Mammakarzinoms nachgewiesen werden. Dieser Risikofaktor scheint somit bei relativ spätem Einsetzen der Menarche, mit jeweils 13 Jahren in beiden Gruppen, für das vorliegende Kollektiv keine Bedeutung zu besitzen.

6.3.1.2 Ovarialkarzinom

Das Menarchealter scheint keinen Einfluss auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms zu besitzen.^{82 83}

6.3.2 Zahl der Schwangerschaften und Geburten

6.3.2.1 Mammakarzinom

Beim sporadischen Mammakarzinom zeigte sich in Studien eine protektive Wirkung von Schwangerschaften in Abhängigkeit von der Anzahl der Geburten und dem Alter bei der ersten Schwangerschaft. Der Einfluss von Schwangerschaften und Geburten im Zusammenhang mit der Erkrankung an einem hereditären Mammakarzinom ist noch nicht abschließend geklärt. Es existieren zu diesem Thema widersprüchliche Ergebnisse.

Eine Studie von Narod et al. (2006) zeigte, dass bei BRCA1-Mutationsträgerinnen ab einer Geburtenzahl von mehr als vier Kindern eine (moderate) Reduktion des Mammakarzinom-

risikos eintrat. Das Alter der Erstgebärenden besaß bei BRCA1-Mutationsträgerinnen keinen Einfluss auf das Karzinomrisiko. Im Gegensatz dazu schien bei BRCA2-Mutationsträgerinnen das Brustkrebsrisiko mit der Anzahl der Geburten sogar zu steigen.⁸⁰ Eine Studie von Andrieu et al. (2006) konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nulliparae (BRCA1/2-Mutationsträgerinnen) und Mutationsträgerinnen, welche Kinder geboren haben zeigen. Diese Studie verglich zusätzlich Frauen, die ein oder mehrere Kinder geboren haben, miteinander. Es zeigte sich eine Reduktion des Mammakarzinomrisikos von 14 % für jede ausgetragene Schwangerschaft. Dieses Phänomen konnte sowohl bei BRCA1- als auch bei BRCA2-Mutationsträgerinnen nachgewiesen werden, war aber auf die Gruppe der über 40-jährigen Frauen beschränkt.⁸⁴

In dem vorliegenden Kollektiv, ließ sich weder bei den BRCA1- noch bei den BRCA2-Mutationsträgerinnen im Rahmen der univariaten Analyse mittels Chi-Quadrat-Test (BRCA1) bzw. Fisher's exact Test (BRCA2) ein Unterschied zwischen Nulliparae ($P = 0$) und Frauen, die ein oder mehrere Kinder geboren haben ($P \geq 1$) feststellen. In keiner der beiden Gruppen konnte eine statistisch signifikante protektive noch risikoerhöhende Wirkung, zwischen Geburtenzahl und Mammakarzinomerkrankung, gezeigt werden ($p_{BRCA1} = 0,172$, $p_{BRCA2} = 0,459$).

6.3.2.2 Ovarialkarzinom

Der protektive Einfluss von Schwangerschaften auf das Risiko, ein sporadisches Ovarialkarzinom zu entwickeln, konnte in Studien nachgewiesen werden. Vergleicht man Nulliparae mit Frauen, welche geboren haben, zeigte sich ein um 28 % erniedrigtes Risiko bei Frauen mit Kindern [Hazard Ratio (HR) = 0,55; 95 %-Konfidenzintervall (CI): 0,41 - 0,75]. Bei jeder zusätzlichen Schwangerschaft sank das Risiko um weitere 8 %. Das Alter bei der Geburt des ersten Kindes hatte anscheinend keinen Einfluss auf das Karzinomrisiko.⁸³ Schwangerschaften beeinflussen bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen das Karzinomrisiko unterschiedlich. Bei BRCA1-Mutationsträgerinnen wirken Schwangerschaften eher protektiv. Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer Fall-Kontroll-Studie für BRCA2-Mutationsträgerinnen, welche geboren haben, ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko.⁸⁵ In dem untersuchten Kollektiv zeigte sich bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen im Fisher's Exact Test keine Korrelation zwischen Schwangerschaften ($P = 0$ vs. $P \geq 1$) und dem Vorliegen eines Ovarialkarzinoms ($p = 0,721$).

6.3.3 Einfluss des Stillens

6.3.3.1 Mammakarzinom

Der Einfluss des Stillens auf die Mammakarzinomentstehung wird kontrovers diskutiert. In einer Studie von Antoniou et al. (2006) wurde gezeigt, dass das Stillen keinen signifikanten Effekt auf das Erkrankungsrisiko besaß.⁸⁴ Eine andere Studie zeigte jedoch, dass BRCA1-Mutationsträgerinnen, die insgesamt länger als ein Jahr gestillt haben, im Gegensatz zu Frauen, die nie gestillt hatten, ein um 40 % reduziertes Mammakarzinomrisiko hätten ($p = 0,001$). Diese Beobachtung galt nur für BRCA1- und nicht für BRCA2-Mutationsträgerinnen.^{86 80}

In dem vorliegenden Kollektiv konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Stillen (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate) und dem Auftreten eines Mammakarzinoms festgestellt werden ($p_{BRCA1} = 0,929$, $p_{BRCA2} = 1$ im Fisher's Exact Test). Damit war bei diesen Patientinnen eine schützende Wirkung des (6-monatigen) Stillens nicht nachweisbar.

6.3.3.2 Ovarialkarzinom

Der Einfluss des Stillens auf die Ovarialkarzinomentstehung ist ebenfalls nicht vollständig geklärt. Verschiedene Studien zeigten, dass das Stillen eine Auswirkung auf die Karzinomentstehung (sporadisches Ovarialkarzinom) besaß. Während des Stillens kam es zu einer Unterdrückung des Eisprunges, und somit wurde die Zahl der Zyklen reduziert. Darum wurde dem Stillen auch eine schützende Wirkung vor Eierstockkrebs zugeschrieben.⁸⁷

Eine Studie der Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group (2007) zeigte, dass Stillen bei BRCA1-Mutationsträgerinnen zu einer Risikoreduktion führte. Ein ähnlicher Effekt, welcher jedoch nicht signifikant war, fand sich in dieser Studie auch bei BRCA2-Mutationsträgerinnen.⁸⁵

Der Fisher's Exact Test ergab kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,108$) für die Korrelation zwischen Stillen (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate) und dem Auftreten eines Ovarialkarzinoms bei BRCA1-Mutationsträgerinnen. Eventuell könnte bei einer höheren Fallzahl von Patientinnen mit Eierstockkrebs oder einer längeren Stillzeit ein Zusammenhang zwischen Laktation und Tumorentstehung gefunden werden.

6.3.4 Einfluss hormonaler Kontrazeptiva

6.3.4.1 Mammakarzinom

Früher galt die Einnahme oraler Kontrazeptiva als zusätzlicher Risikofaktor für die Mammakarzinomentstehung. Eine Studie von Narod et al. (2006) verglich BRCA1-Mutationsträgerinnen mit und ohne Pilleneinnahme in der Eigenanamnese. Es zeigte sich im Vergleich ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko für BRCA1-Mutationsträgerinnen, welche die Pille für mindestens 5 Jahre oder vor dem 30. Lebensjahr eingenommen haben. Zusätzlich zeigte sich eine Risikoerhöhung für Frauen, welche erstmalig vor 1975 mittels Pille verhütet hatten.⁸⁰

Seit der Entwicklung neuer Präparate mit niedrigeren Dosierungen konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden. Bei BRCA2-Trägern scheint die Einnahme oraler Kontrazeptiva weder Vor- noch Nachteile auf die Tumorentstehung zu besitzen. Bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen zeigte sich kein erhöhtes Risiko für die Mammakarzinomentwicklung durch Einnahme aktuell eingesetzter Kontrazeptiva.^{4 88}

An dem vorliegenden Kollektiv wurde ein Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Mammakarzinom- und Ovarialkarzinomentstehung in der univariaten Analyse untersucht. Nur bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen ließ sich ein Zusammenhang zwischen Pilleneinnahme und einer Brustkrebserkrankung feststellen. Bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen lag der p-Wert im Chi-Quadrat-Test bei 0,049. Im Fisher's Exact Test betrug der p-Wert bei den BRCA2-Mutationsträgerinnen 0,143. Im direkten Vergleich von BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer hormonalen Kontrazeption, von mehr oder weniger als 5 Jahre mit dem Vorliegen eines Mammakarzinoms ($p = 0,041$). In der Tabelle 8 – Einfluss patientenbezogener Parameter auf die Mammakarzinomerkrankung bei BRCA1-Mutationsträgerinnen erkennt man, dass 60 % der Frauen, die mehr als 5 Jahre die Pille eingenommen hatten, ein Mammakarzinom aufwiesen. Im Gegensatz dazu waren nur 33,3 % der Frauen, welche weniger als 5 Jahre eine orale Kontrazeption verwendeten an einem Mammakarzinom erkrankt.

Der Altersmedian bei BRCA1-Mutationsträgerinnen lag bei 42 Jahren. Eine Erklärung für den Einfluss der hormonalen Kontrazeption auf die Karzinomentstehung könnte an der Verwendung älterer Kontrazeptiva mit höherer Hormondosierung liegen.

6.3.4.2 Ovarialkarzinom

In mehreren Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva von mindestens 5 Jahren zu einer Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos (sporadisches Ovarialkarzinom) um 30 % führt.⁸³ Bei BRCA1/2-Trägern konnte eine Risikoreduktion bis zu 56 % gezeigt werden.^{89 90 91}

Bei den BRCA1-Trägern war im Fisher's Exact Test keine Korrelation zwischen Pilleneinnahme und Ovarialkarzinom feststellbar ($p = 1$). Im Schnitt lag die Kontrazeption mittels Pille bei den Patientinnen mit Eierstockkrebs bei 10,6 Jahren (Minimum: 0 Jahre, Maximum: 20 Jahre). Insgesamt waren erst 12 BRCA1-Mutationsträgerinnen an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft wahrscheinlich eingeschränkt. Möglicherweise lässt sich bei einer zukünftigen Folgeerhebung mit erwartungsgemäß mehr Erkrankungsfällen ein Zusammenhang nachweisen.

6.3.5 Einfluss des Menopausenstatus und einer Hormonersatztherapie

6.3.5.1 Mammakarzinom

Das Risiko, an einem sporadischen Mammakarzinom zu erkranken, steigt in der Normalbevölkerung ab einem Menopausenalter größer als 55 Jahre an.⁹² BRCA1-Mutationsträgerinnen erkranken in der Regel früher als Frauen mit sporadischem Mammakarzinom.

Die Hormonersatztherapie (HRT) bei postmenopausalen Frauen ist in den letzten Jahren sehr in Kritik geraten, da einige Studiendaten zeigten, dass die langfristige Einnahme von Hormonen das Risiko des sporadischen Mammakarzinoms erhöhen soll. Eine Hormonersatztherapie bei einem Mammakarzinom in der Eigenanamnese sollte nicht durchgeführt werden.⁴ Die Frage, in wieweit eine Hormonersatztherapie bei Mutationsträgerinnen angewendet werden darf, ist noch nicht sicher geklärt. Eine Fall-Kontroll-Studie von Eisen et al. (2008) untersuchte den Einfluss einer Hormonersatztherapie auf das Risiko einer Mammakarzinomentstehung bei vorliegender BRCA1-Mutation. Diese Studie konnte den Verdacht einer Risikoerhöhung widerlegen und zeigte sogar eher einen positiven Effekt.⁹³

In dem vorliegenden Kollektiv waren insgesamt 33 der BRCA1-Mutationsträgerinnen (39,8 %, $N_{BRCA1} = 83$) bzw. 16 der BRCA2-Mutationsträgerinnen (47,1 %, $N_{BRCA2} = 34$) postmenopausal. Von den postmenopausalen BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nahmen jeweils sieben Frauen ein Menopausenpräparat ein (BRCA1: 7 Frauen, 21,2 %, $N_{BRCA1\text{-postmenopausal}} = 33$); BRCA2: 7 Frauen, 43,8 %, $N_{BRCA2\text{-postmenopausal}} = 16$). Bei der Befragung wurde bei einer dieser BRCA1-Mutationsträgerinnen mit Hormonsubstitution ein

Mammakarzinom in der Postmenopause diagnostiziert. In der Gruppe der BRCA2-Mutationsträgerinnen waren zwei Frauen unter Substitution von Hormonen postmenopausal an Brustkrebs erkrankt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hormonersatztherapie und einer Brustkrebserkrankung konnte nur bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen nachgewiesen werden. In dieser Gruppe waren 17 Patientinnen, die keine Hormonersatztherapie verwendeten (von insgesamt 21 Frauen ohne HRT; 81 %), an einem Mammakarzinom erkrankt ($p = 0,003$) (BRCA2-Mutationsträgerinnen: $p = 1$). Im direkten Vergleich der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Hormonersatztherapie und dem Auftreten eines Mammakarzinoms nachgewiesen werden ($p = 0,003$). Aufgrund der geringen Fallzahl wurde für diese Untersuchung der Fisher's Exact Test verwendet. Es wäre sinnvoll im Rahmen einer zukünftigen Folgerhebung, wenn erwartungsgemäß mehr Frauen postmenopausal sind, erneut den Einfluss einer Hormonersatztherapie auf das Mammakarzinomrisiko zu untersuchen.

Bis neuere Erkenntnisse vorliegen, wird der Einsatz weiterhin kritisch betrachtet.

6.3.5.2 Ovarialkarzinom

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 68 Jahren. Deshalb ist der Einfluss einer Hormonersatztherapie auf das Ovarialkarzinomrisiko von Interesse. Frauen, welche eine Hormonersatztherapie verwendeten, schienen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom zu besitzen. Nach Absetzen der Medikation sank dieses erhöhte Risiko doch rasch wieder ab.¹

Studien haben gezeigt, dass der positive Einfluss der Adnexektomie auf das Brustkrebsrisiko durch den Einsatz einer Hormonersatztherapie nicht beeinträchtigt wird.⁹⁴ Die meisten Experten empfehlen weiterhin, bis weitere Langzeitdaten ausgewertet sind, ganz auf eine Hormonsubstitution bei nachgewiesener Mutation zu verzichten oder die Dauer der Einnahme so kurz wie möglich zu halten.⁹⁵

6.4 Therapie des BRCA-assozierten Karzinoms

Das BRCA-assozierte Karzinom wird aktuell noch analog zum sporadischen Karzinom behandelt. Das operative Vorgehen und die systemische Therapie unterscheiden sich bisher nicht. Studien weisen unter anderem auf ein unterschiedliches Ansprechen des hereditären und sporadischen Karzinoms gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika hin. Es wird darüber hinaus der Einsatz von Chemotherapie z.B. mittels Platinderivaten oder einer adjuvanten Therapie unabhängig von „etablierten Indikationen“ diskutiert.⁴ Der Einsatz von

PARP1-Inhibitoren, wie sie bereits beschrieben worden ist, stellt bisher die erste Therapie speziell für BRCA-Mutationsträger dar.

6.4.1 Operative Therapie (BET) und Strahlentherapie

Früher wurde Mutationsträgerinnen eher von einer brusterhaltenden Therapie mit anschließender Radiatio der betroffenen Brust abgeraten. Man ging davon aus, dass BRCA-assoziierte Tumore aufgrund der gestörten DNS-Reparaturmechanismen gegenüber ionisierender Strahlung empfindlicher seien und somit das Risiko, Schäden durch die Bestrahlung hervorzurufen, erhöht sei. In vivo konnten sich diese Befürchtungen bisher jedoch nicht bestätigen. Mittlerweile wurde nachgewiesen, dass Mutationsträgerinnen, welche brusterhaltend operiert wurden und anschließend eine Strahlentherapie erhielten, ein genauso hohes Lokalrezidivrisiko besaßen wie sporadische Mammakarzinome mit gleicher Therapie. Es wurde sogar diskutiert, ob nicht auch eine möglicherweise erhöhte Strahlenempfindlichkeit des Gewebes zu den guten Ergebnissen der brusterhaltenden Therapie beigetragen hat.⁹⁶

Das lokale Rezidivrisiko von BRCA-assoziierten Mammakarzinomen ist vergleichbar mit dem des sporadischen Mammakarzinoms. Eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Radiatio ist somit bei Mutationsträgerinnen vertretbar.²²

In dem vorliegenden Kollektiv wurden über die Hälfte der Patientinnen brusterhaltend operiert (BRCA1: 37 Fälle, 53,6 %, $N_{BRCA1} = 69$; BRCA2: 17 Fälle, 45,9 %, $N_{BRCA2} = 37$). Im Gegensatz dazu betrug die Rate an brusterhaltenden Therapien im Tumorregister München 76 %.³⁴ Dieses Phänomen kann möglicherweise durch den Wunsch der Patientinnen nach einer Ablatio zustande kommen.

Alle Patienten erhielten bei gegebener Indikation die Radiatio. Eine adjuvante Radiatio erfolgte bei 48 Fällen der BRCA1-assoziierten Mammakarzinome (69,6 %, $N_{BRCA1_BC} = 69$) und bei 59,5 % der BRCA2-assoziierten Karzinome (22 Fälle, $N_{BRCA2_BC} = 37$).

6.4.2 Chemotherapie

Das BRCA-assoziierte Mammakarzinom scheint sich bezüglich der Chemosensitivität von den sporadischen Formen zu unterscheiden. In-vitro-Analysen zeigten, dass BRCA-assoziierte Zellen ein geringeres Ansprechen auf Taxane aufweisen. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein erhöhtes Ansprechen auf Platinderivate.³⁹ Cisplatin verursacht eine Schädigung der DNS, was zu einem erhöhten Ansprechen von Zellen mit gestörten DNS-Reparaturmechanismen führt.⁹⁷

Eine Studie von Goffin et al. (2003) zeigte, dass das Gesamtüberleben nach einem Mammakarzinom (follow-up von 10 Jahren) in der Gruppe der BRCA1-Mutationsträgerinnen, welche keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, deutlich verkürzt war. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Reduktion des Gesamtüberlebens in der Untergruppe der BRCA1-Mutationsträgerinnen ohne lymphogene Metastasierung (RR = 5,6 [p < 0,001]). Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus seltener eine adjuvante Chemotherapie erhielten als Frauen mit Lymphknotenmetastasen.⁹⁸ Es ergibt sich nun die Überlegung ob eine adjuvante Chemotherapie auch bei BRCA-assoziierten Mammakarzinomen und negativem Lymphknotenstatus durchgeführt werden sollte. Hierzu werden weitere Studien benötigt.^{33 98}

6.4.3 Prophylaktische Maßnahmen

6.4.3.1 Prophylaktische Operationen (primär und sekundär)

Die primäre bilaterale prophylaktische Mastektomie kann das Mammakarzinomrisiko um 90 - 97 % senken.^{99 54 55} Eine damit zusammenhängende brustkrebsspezifische Letalität kann um 90 % gesenkt werden.³ Eine prophylaktische beidseitige Adnexektomie senkt bei BRCA1-Mutationsträgerinnen nicht nur das Ovarialkarzinomrisiko um bis zu 97 %, sondern auch das Risiko für ein Mammakarzinom um die 50 - 53 %. Das Risiko eines kontralateralen Zweitkarzinoms kann dadurch ebenfalls um die 30 - 50 % reduziert werden. Die Gesamtmortalität kann mit der prophylaktischen Adnexektomie bis ca. 75 % reduziert werden.^{100 3 57} Laut Kauf et al. (2008) scheint die prophylaktische Adnexektomie in den beiden Gruppen der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen unterschiedlich zu wirken. Hierzu müssen noch weitere Erkenntnisse gewonnen werden.¹⁰¹

Eine Studie von Kotsopoulos et al. (2012) zeigte einen risikoreduzierenden Effekt der prophylaktischen Adnexektomie auf das Brustkrebsrisiko auch bei der postmenopausalen Frau. Dies könnte entweder durch eine karzinogene Aktivität der Androgene des Ovars bedingt sein oder mit einer Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen zusammenhängen. Der genaue Mechanismus der zu diesem Phänomen führt muss noch geklärt werden.¹⁰²

In dem vorliegenden Kollektiv nahmen 32 (BRCA1) bzw. 15 (BRCA2) ratsuchende, gesunde Mutationsträgerinnen an der Untersuchung teil. Im Median waren diese Frauen 38 Jahre (BRCA1 Minimum: 22 Jahre, Maximum: 64 Jahre) und 44 Jahre (BRCA2 Minimum: 25 Jahre, Maximum: 63 Jahre) alt. Von den BRCA1-Trägerinnen ließen sich vier Frauen prophylaktisch die Brüste und acht Frauen die Eierstöcke entfernen. Bei den BRCA2-Mutationsträgerinnen entschied sich jeweils eine Frau für diese Eingriffe. Keine der Frauen,

welche sich für solch einen Eingriff entschieden hatte, ist im Nachbeobachtungszeitraum an einem Brustkrebs erkrankt. Im Gegensatz dazu erkrankten in der Vergleichsgruppe der gesunden ratsuchenden Mutationsträger, die sich gegen solch einen Eingriff entschieden hatten, jeweils eine BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerin an einem Mammakarzinom. Im direkten Vergleich der Gruppen lässt sich eine protektive Wirkung dieser operativen Maßnahmen vermuten. Die Fallzahlen waren bis zum Zeitpunkt der Befragung noch zu gering um eine statistisch valide Aussage zu treffen.

Für eine sekundär prophylaktische Mastektomie beidseits entschieden sich zwei BRCA1-Mutationsträgerinnen und eine BRCA2-Mutationsträgerin. Eine dieser Frauen mit BRCA1-Mutation ließ sich zusätzlich die Adnexe sekundär prophylaktisch entfernen. Für eine alleinige Adnexektomie entschieden sich acht (BRCA1-) bzw. zwei (BRCA2-) Mutationsträgerinnen. Keine der Frauen mit sekundär prophylaktischem Eingriff war in dem Nachbeobachtungszeitraum erneut erkrankt.

6.4.3.2 Risiko des kontralateralen Mammakarzinoms

Das hereditäre und sporadische Mammakarzinom besitzen ein vergleichbares Risiko, ein ipsilaterales Rezidiv zu entwickeln. Bei BRCA-assoziierten Karzinomen spielt jedoch das Risiko eines Zweitkarzinoms der kontralateralen Seite eine bedeutende Rolle. Das Risiko variiert bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen, je nachdem welches der beiden BRCA-Gene betroffen ist und in welchem Alter die Erstdiagnose des Mammakarzinoms gestellt wird. Das kumulative Risiko, innerhalb von 25 Jahren nach Erstdiagnose ein kontralaterales Zweitkarzinom zu entwickeln, liegt für beide Gruppen zusammen bei 47,4 %. BRCA1-Mutationsträgerinnen zeigen im Vergleich jedoch ein 1,6-fach höheres Risiko als Frauen mit BRCA2-Mutation. BRCA1-Mutationsträgerinnen, die vor dem 40. Lebensjahr erkrankt sind, wurden mit Frauen (BRCA1-Mutationsträgerinnen), bei denen erst nach dem 50. Lebensjahr erstmalig ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, verglichen. Es zeigte sich ein deutlich erhöhtes Zweitkarzinomrisiko für Patientinnen mit früherem Erkrankungsalter.^{56 103 104}

Es gibt verschiedene Studien, die das krankheitsfreie Überleben nach einer sekundär prophylaktischen Mastektomie der kontralateralen gesunden Seite untersuchten. Peralta et al. (2000) untersuchten das Überleben einer Gruppe mit kontralateraler prophylaktischer Operation nach 15 Jahren. Hierbei zeigte sich, dass das erkrankungsfreie Überleben in der Gruppe mit Operation bei 55 % [95 %-Konfidenzintervall (CI): 38 % - 69 %] und in der Kontrollgruppe bei 28 % lag [95 %-Konfidenzintervall (CI): 19 - 36 %]. Der Unterschied in diesen Gruppen war signifikant ($p = 0,01$).¹⁰⁵ Das Ergebnis der Studie von Babiera et al. (2004) zeigte ein anderes Ergebnis. Hier war das krankheitsfreie 5-Jahresüberleben zweier

untersuchter Gruppen (mit und ohne Operation) nicht signifikant ($p = 0,98$). Das Überleben für Patienten mit Operation betrug 89 % und in der Vergleichsgruppe 90 %.¹⁰⁶

In dem vorliegenden Kollektiv entschieden sich zwei BRCA1-Mutationsträgerinnen und eine BRCA2-Mutationsträgerin für eine sekundär prophylaktische Mastektomie der gesunden Gegenseite. Die BRCA1-Trägerinnen sind nach 7 bzw. 4 Jahren immer noch erkrankungsfrei. Bei der BRCA2-Trägerin sind seit 3 Jahren weder Rezidiv noch Neuerkrankung der Gegenseite aufgetreten.

6.4.3.3 Medikamentöse Prophylaxe

Bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen wird in der adjuvanten Situation eine antihormonelle Therapie durchgeführt. Beim BRCA-assoziierten Karzinom spielt das Risiko eines kontralateralen Karzinoms im Vergleich zum sporadischen Karzinom eine wichtige Rolle. Eine Studie von Narod et al. (2002) verglich den Einfluss der Tamoxifentherapie in der adjuvanten Situation auf die Risikoreduktion des kontralateralen Mammakarzinoms. Insgesamt nahmen 476 BRCA1- und 117 BRCA2-Mutationsträgerinnen daran teil. Von diesen Patientinnen erhielten 64 (BRCA1: 64 Frauen, 13,4 %, $N_{BRCA1} = 476$) bzw. 39 Frauen (BRCA2: 39 Frauen, 33,3 %, $N_{BRCA1} = 117$) Tamoxifen. Das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms konnte dadurch in beiden Gruppen signifikant gesenkt werden [BRCA1: Odds Ratio (OR) = 0,38, 95 %-Konfidenzintervall (CI): 0,19 - 0,74; BRCA2: Odds Ratio (OR) = 0,63, 95 %-Konfidenzintervall (CI): 0,20 - 1,59]. Mit einer Anwendungsdauer von 4 Jahren, stieg der protektive Effekt kontinuierlich an. Es wird vermutet, dass das Risiko eines Mammakarzinoms der Gegenseite dadurch um 50 % reduziert werden konnte.¹⁰⁷

Ähnliche Daten wurden in anderen Studien ebenfalls bestätigt. Diese Studien zeigten, dass Tamoxifen unabhängig von dem Hormonrezeptorstatus des Erstkarzinoms ein Karzinom der Gegenseite verhindern kann.¹⁰⁸

In dem vorliegenden Kollektiv erhielten 28,9 % der BRCA1-Mutationsträgerinnen mit Mammakarzinom (20 Fälle, $N_{BRCA1} = 69$) und 54,1 % der BRCA2-Mutationsträgerinnen (20 Fälle, $N_{BRCA2} = 37$) bei positivem Hormonrezeptorstatus eine antihormonelle Therapie. Auf eine getrennte Auswertung zwischen Tamoxifen und Aromataseinhibitor wurde verzichtet.

Keine der befragten BRCA-Mutationsträgerinnen erhielt im Rahmen von Studien eine prophylaktische medikamentöse Therapie. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass sich die Patientinnen erst zu einem späteren Zeitpunkt an einem Zentrum für Hochrisikofamilien vorgestellt haben.

6.5 Prognose des sporadischen vs. hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms

6.5.1 Prognose des sporadischen vs. BRCA-assoziierten Mammakarzinoms

Aktuell ist noch nicht geklärt, ob ein Prognoseunterschied zwischen dem sporadischen und erblichen Mammakarzinom existiert. Zum einen existiert die Theorie, dass das hereditäre Karzinom aufgrund der unterschiedlichen Histologie, wie z.B. dem gehäuftem Auftreten einer „triple“-Negativität, zu einer ungünstigeren Prognose führen kann. Andererseits gibt es Daten, dass das BRCA1-assoziierte Karzinom eventuell besser auf eine Chemotherapie anspricht und somit eine günstigere Prognose aufweist.⁴ Im Vergleich dazu herrscht Einigkeit, dass das Vorliegen einer BRCA2-Mutation keinen Einfluss auf das brustkrebsspezifische Gesamtüberleben aufweist.²²

Verschiedene Prognosefaktoren sollen helfen den individuellen Krankheitsverlauf abschätzen zu können. Zu den prognostischen Faktoren des sporadischen Mammakarzinoms zählen unter anderem die Tumorausdehnung (TNM-Stadium), das Grading und weitere Kriterien wie z.B. Hormonrezeptorstatus und HER2/neu-Überexpression. Die folgenden Überlebensraten des sporadischen Mammakarzinoms beziehen sich auf Daten des Tumorregisters München (www.tumorregister-muenchen.de).¹

Bei dem sporadischen Mammakarzinom zählt der Lymphknotenstatus zu dem wichtigsten Prognosefaktor. So kann bei negativem Lymphknotenstatus von einem Fünf- und Zehnjahresüberleben von 97,7 % und 93,5 % ausgegangen werden. Die Überlebensrate fällt bei zehn und mehr Lymphknoten auf 51,1 % bzw. 34,0 % (5- und 10-Jahresüberleben) ab.¹ Ein weiterer Prognosefaktor ist die Größe des Tumors bei Erstdiagnose (T-Stadium). So sinkt auch hier mit einer zunehmenden Ausdehnung des Karzinoms das relative Überleben ab. Die 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate sinkt z.B. von 99,8 % und 95,5 % bei pT1a-Tumoren auf 44,3 % bzw. 28,0 % bei pT4-Tumoren.

Im Gegensatz dazu scheint die lymphogene Metastasierung bei den BRCA-assoziierten Karzinomen keine entsprechende Stellung bei der Prognose zu besitzen.¹⁰⁹ Eine andere Studie konnte darüber hinaus zeigen, dass bei BRCA1-assoziierten Mammakarzinomen (im Gegensatz zum sporadischen und BRCA2-assoziierten Karzinom) keine signifikante positive Korrelation zwischen Tumorgröße und dem Auftreten von axillären Lymphknotenmetastasen besteht.¹⁰⁹

Der Hormonrezeptorstatus spielt bei den sporadischen Mammakarzinomen für das relative Überleben ebenfalls eine Rolle. So zeigen Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus im Vergleich zu Frauen mit positiven Hormonrezeptoren schlechtere Überlebensraten

(69,9 % nach 5 Jahren; vs. 91,2 %). Es zeigt sich zusätzlich noch ein Unterschied bei Frauen, bei denen jeweils nur ein Hormonrezeptor positiv ist. So zeigt sich ein Vorteil der Frauen mit positivem Östrogenrezeptor und negativem Progesteronrezeptor (ER+ und PR-) im Vergleich zu Patientinnen, bei denen es sich umgekehrt verhält (5-Jahresüberleben: 79,8 % vs. 74,1 % bei ER- und PR+). Der HER2/neu-Status zeigt ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf die Überlebensraten. So unterscheidet sich die relative 5-Jahresüberlebensrate bei negativem HER2/neu-Status mit 90,4 % deutlich von den 79,1 % bei 3-fach positivem Rezeptorstatus. Auch beim Grading zeigen sich Unterschiede. So liegt die relative 10-Jahresüberlebensrate bei G1-Tumoren mit 99,2 % deutlich höher als die 64,1 % bei G3 (G4)-Tumoren.¹

Eine Meta-Analyse, welche insgesamt 17 Studien bezüglich Gesamtüberleben und progressionsfreien Überlebens des BRCA-assoziierten und sporadischen Mammakarzinoms miteinander verglich, kam zu folgenden Ergebnissen. Das „short“- und „long-term“ Gesamtüberleben bei Vorliegen einer BRCA1-Mutation im Vergleich zum sporadischen Mammakarzinom scheint erniedrigt zu sein. Hierbei wurde das 5 Jahre-Gesamtüberleben und das 10 Jahre-Gesamtüberleben im Vergleich beider Gruppen (hereditär vs. sporadisch) untersucht. Das „short-term“ progressionsfreie Überleben (5 Jahre und weniger) von BRCA1-Mutationsträgerinnen zeigte sich im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgerinnen signifikant niedriger. Im Vergleich des „long-term“ progressionsfreien Überlebens (10 Jahre und mehr) konnte zwischen den beiden Gruppen (BRCA1-assoziiert vs. sporadisch) kein Unterschied gezeigt werden. BRCA2-Mutationsträgerinnen hingegen scheinen sowohl im progressionsfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben den Nicht-Mutationsträgerinnen zu ähneln.¹¹⁰

6.5.2 Prognose des sporadischen vs. BRCA assoziierten Ovarialkarzinoms

Im Vergleich zum hereditären Mammakarzinom wurde das hereditäre Ovarialkarzinom, dessen Histopathologie und Prognose bzw. Überlebensraten bisher weniger gut untersucht. Die Aussagen hinsichtlich der Prognose des BRCA-assoziierten Ovarialkarzinoms im Vergleich zum sporadischen Ovarialkarzinom sind widersprüchlich.¹¹¹

Die Prognose des sporadischen Ovarialkarzinoms hängt von verschiedenen klinischen Faktoren ab. Unter anderem beeinflusste die Tumorausdehnung bei Erstdiagnose (Tumorstadium/TNM-Stadium), das Grading (v.a. bei frühen Stadien) und der histologische Typ des Karzinoms die Prognose. Das Tumorstadium und der postoperative Tumorrest zählen dabei zu den entscheidenden Faktoren. Im Stadium FIGO I beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 80 - 90 %. Im Stadium FIGO II liegt diese bei 67 – 70 %. Im Stadium FIGO III liegt die 5-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit des Tumorrestes bei 29 - 59 %.

Im Stadium FIGO IV liegt diese nur noch bei ca. 17 %.¹¹² Der postoperativ verbliebene Tumorstadium hat sich bei den fortgeschrittenen Tumorstadien als stärkster, unabhängiger prognostischer Faktor gezeigt. Patientinnen, die tumorfrei operiert wurden, profitieren von der Operation am meisten. Tumorstadien kleiner als 1 cm haben im Vergleich zu Tumorstadien größer 1 cm ebenfalls einen Überlebensvorteil. Ovarialkarzinome vom klarzelligen und muzinösen Typ haben im Vergleich zum serös-papillären Ovarialkarzinom eine schlechtere Prognose. Das Grading spielt vor allem bei den frühen Stadien (FIGO I und II) eine Rolle. Ein höheres Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms (> 60 Jahre) korreliert mit einem schlechteren Überleben. Ein reduzierter präoperativer Allgemeinzustand (Karnofsky-Index unter 70 %) und positiver Lymphknotenstatus führten ebenfalls zu einem schlechteren outcome.²⁹

Eine Studie von Pharoah et al. (1999) berichtet über eine schlechtere Prognose bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen. So lag in dieser Studie die 5-Jahresüberlebensrate bei BRCA1-Mutationsträgerinnen und BRCA2-Mutationsträgerinnen bei 21 % bzw. 25 %.⁷⁵ Im Gegensatz dazu gehen andere Untersuchungen von einer besseren Prognose und besserem Gesamtüberleben bei Vorliegen eines hereditären Ovarialkarzinoms aus.^{113 114 115 116} Eine Studie von Boyd et al. (2000) zeigte, dass trotz früheren Erkrankungsalters von einem längeren rezidivfreien Intervall nach Chemotherapie auszugehen sei. Insgesamt zeigte sich auch eine bessere Prognose bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Karzinom. So wurde das mittlere rezidivfreie Überleben nach Chemotherapie bei Mutationsträgerinnen mit 14 Monaten, bei Patientinnen mit sporadischen Tumoren mit 7 Monaten, angegeben. Es existieren verschiedene Theorien für dieses Phänomen. Es wird vermutet, dass trotz ähnlicher pathologischer Charakteristika, noch ungeklärte biologische Unterschiede existieren. Eine niedrigere Zellteilungsrate wäre eine Erklärungsmöglichkeit.⁷⁴

Die unterschiedlichen Wirkmechanismen verschiedener Chemotherapeutika könnten ebenfalls einen Erklärungsansatz für die unterschiedliche Effektivität bei BRCA-assoziierten Karzinomen liefern. Taxane wie z.B. Paclitaxel wirken auf die Tubulin-Formationen der Krebszellen und stören so die Zellteilung. Ein geringerer Anteil von Tubulin-Formationen bei BRCA1-, und im geringeren Ausmaß auch bei BRCA2-assoziierten Karzinomen könnte ein vermindertes Ansprechen auf diese Substanzen erklären. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine höhere Effektivität bei der Verwendung von Platinderivaten. Diese Substanzen führen zu DNS-Crosslinks und Doppelstrangbrüchen. Dies führt zu einem höheren Ansprechen bei BRCA-Mutationsträgern mit gestörten DNS-Reparaturmechanismen.⁴

Weitere Studien werden derzeit im Rahmen des Konsortiums für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom durchgeführt.

6.5.3 Vergleich des Krankheitsverlaufes des vorliegenden Kollektivs

Die BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen des vorliegenden Kollektivs wurden hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufes miteinander verglichen. Zum einen interessierte das relapse-freie Überleben bei vorliegender Brustkrebserkrankung. Zum anderen wurde das Gesamtüberleben bei Mammakarzinom und Mutationsnachweis verglichen. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit an einem Mammakarzinom und einem Zweitkarzinom zu erkranken, bei einer vorliegenden BRCA1-Mutation größer ist, als bei einer BRCA2-Mutation.^{4 117}

Dies bestätigt sich auch in den unterschiedlichen Kurven der relapse-Erkrankungen bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen des vorliegenden Kollektivs. Im Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigte sich im log-rank Test ein signifikanter Zusammenhang zwischen relapse-Erkrankung und Vorliegen einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation ($p = 0,048$). Auf das Gesamtüberleben scheint dies jedoch keinen Einfluss zu besitzen. Im Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gesamtüberleben und BRCA1/2-Mutation ($p = 0,627$).

Das rezidivfreie Überleben bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen mit Ovarialkarzinom betrug im Median 25 Monate (Minimum: 11 Monate, Maximum: 36 Monate). Da keine BRCA2-Mutationsträgerin an einem Ovarialkarzinom erkrankt ist, kann kein Vergleich der Gruppen erfolgen.

Ein Vergleich des BRCA-assoziierten Karzinoms mit dem sporadischen Karzinom an Hand des vorliegenden Kollektivs war aufgrund des fehlenden Vergleichskollektivs (mit sporadischem Karzinom) nicht möglich. Die Literatur zu dieser Fragestellung ist in Kapitel 6.5 Prognose des sporadischen vs. hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms aufgeführt.

6.6 Zukünftige Datenerhebung

Seit der Entdeckung des BRCA1- und BRCA2-Gens 1994 und 1995 wurden bereits viele neue Erkenntnisse gewonnen. Bis heute konnte erst eine gewisse Zahl von Veränderungen als nachweislich pathogen identifiziert werden. Immer wieder werden so genannte „unklare Varianten“ oder Polymorphismen, deren Dignität noch nicht eindeutig geklärt sind, entdeckt. Darum werden neue Erkenntnisse benötigt um eine Einstufung dieser Veränderungen in pathogen oder harmlos zu ermöglichen. Frauen, bei denen eine „unklare Genvariante“ nachgewiesen wurde, können nach heutigem Wissensstand nicht vollständig entlastet werden und bekommen ebenfalls ein intensiviertes Früherkennungsprogramm angeboten. Es ist sicherlich empfehlenswert, diese Gruppe im Rahmen von Studienbedingungen ge-

sondert zu betrachten.

Man vermutet, dass 50 % aller familiären Brustkrebsfälle, durch ein Zusammenspiel von moderat- und niedrig-penetranten Genvarianten im Sinne eines polygenen Erbgangs hervorgerufen werden. Hierbei sind unter anderem Mutationen in den Genen ATM, CHEK2, BRIP1 und PALB2 von Bedeutung, welche eine Risikoerhöhung von bis zu 40 % bewirken können.⁴

Das dritte hochpenetrante Gen für Mamma- und Ovarialkarzinom wurde im Sommer 2010 entdeckt. Es handelt sich um das Tumorsuppressorgen RAD51C. Eine Mutation in diesem Gen soll für ca. 1,5 - 4 % aller Fälle der hereditären Erkrankungen verantwortlich sein. Wie auch BRCA-1 und BRCA-2 besitzt RAD51C eine wichtige Rolle in der DNS-Doppelstrangreparatur.^{3 118}

7 Zusammenfassung und Ausblick

An der LMU München, Campus Großhadern nahmen im Zeitraum von 1997 bis 2006, 596 Personen (sowohl an einem Tumor erkrankte als auch Ratsuchende Personen) an einem, anfangs von der Deutschen Krebshilfe finanzierten, Projekt über familiären Brust- und Eierstockkrebs teil. Seitdem ist die Beratung, Untersuchung und Früherkennung in die Regelversorgung der Krankenkassen übernommen worden. Insgesamt wurden 402 der Teilnehmer mit erhöhtem Risiko für ein hereditäres Karzinom, auf eine genetische Mutation in einem der beiden Tumorsuppressorgene BRCA1 (Chromosom 17) und BRCA2 (Chromosom 13) hin untersucht. Insgesamt zeigten sich in dem Kollektiv 85 BRCA1- und 36 BRCA2-Mutationsträger. An Hand des Kollektivs konnten die in der Literatur beschriebenen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Mutationsträger größtenteils bestätigt werden. Zum einen zeigten sich in dem vorliegenden Kollektiv mehr BRCA1- als BRCA2-Mutationsträger, und zum anderen Unterschiede zwischen BRCA1- und BRCA2-assoziierten Mammakarzinomen. So ähnelte das BRCA2-assoziierte Mammakarzinom dem sporadischen Karzinom. Im Gegensatz dazu zeigte sich beim BRCA1-assoziierten Karzinom vermehrt ein medullärer histologischer Typ, mit schlechterem Grading und einem häufigeren Auftreten einer Hormonrezeptornegativität und einem negativen HER2/neu-Status.

Anhand des vorliegenden Kollektivs wurde darüber hinaus der Einfluss von Risikofaktoren auf die Tumorentstehung bei Mutationsträgern untersucht. Der Einfluss von Risikofaktoren, wie zum Beispiel Geburtenzahl, Stillzeit und Pilleneinnahme ist in der Gruppe der BRCA-assoziierten Karzinome nicht eindeutig geklärt. Häufig liegen sogar widersprüchliche Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen vor. In unserem Kollektiv ließ sich nur bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen ein signifikanter Zusammenhang sowohl zwischen einer hormonalen Kontrazeption, als auch einer Hormonersatztherapie und dem Auftreten eines Mammakarzinoms nachweisen. Im direkten Vergleich der Gruppen der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen zeigte sich eine Korrelation zwischen einer hormonalen Kontrazeption von mehr als 5 Jahren und einer Brustkrebserkrankung.

Es zeigte sich nur bei BRCA1-Mutationsträgerinnen mit Mammakarzinom eine Korrelation zwischen dem Grading und Hormonrezeptorstatus und dem Gesamtüberleben.

Ein Unterschied des Überlebens bei Mammakarzinompatientinnen in Abhängigkeit der Mutation konnte nur für das relapse-freie Überleben, aber nicht dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Ein intensiviertes Früherkennungsprogramm und das Angebot der operativen prophylaktischen Maßnahmen zählen heute zu den Standardverfahren im Rahmen der Betreuung von Mutationsträgern. In der Studie zeigte sich, dass Frauen die beraten und getestet wurden,

ein hohes Bewusstsein für ihr Risiko, an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu erkranken, entwickelten. Dies zeigte sich in der regelmäßigen Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen, die an einem speziellen Zentrum durchgeführt wurde. Darüber hinaus ließen 22 BRCA1- und sechs BRCA2-Mutationsträgerinnen einen prophylaktischen operativen Eingriff durchführen. In dem Nachbeobachtungszeitraum war im Vergleich zu den ratsuchenden Personen, die sich gegen eine Operation entschieden, keine erneut oder neu erkrankt. In der Vergleichsgruppe der ratsuchenden Personen ohne prophylaktische Operation kam es bei jeweils einer BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerin zu Neuerkrankungen. Fast alle Personen waren mit der Beratung und der Gentestung sehr zufrieden und würden sich erneut für eine Testung entscheiden. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich noch keine eindeutige statistische Aussage über die Langzeitprognose bei Mutationsträgern (mit und ohne prophylaktische Maßnahmen) ableiten. Hierfür werden weitere prospektive Untersuchungen (des vorliegenden Kollektivs), eine Kollektiverweiterung und eine Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraumes benötigt.

Die Therapie des BRCA-assoziierten Karzinoms kann aktuell (z.B. mit Platinderivaten) modifiziert werden. Weitere Studien sind erforderlich um eine gezielte Therapie mit verbesserter Prognose etablieren zu können. Der Einsatz von PARP1-Inhibitoren (derzeit in der metastasierten Situation) ist ein erster Schritt in Richtung BRCA-spezifischer Therapie.

Der Nachweis weiterer Mutationen mit unterschiedlicher Penetranz wird die Modifikation der Therapie von Mutationsträgern im Falle einer Mamma- und oder Ovarialkarzinom-erkrankung ermöglichen.

Anhang

Telefoninterview familiäres Brust- und Eierstockkrebsrisiko

Follow-up – Betroffene

Interviewer: _____

Datum: _____

1. Patientendaten

- Nachname (aktuell): _____
- Name bei Erstberatung: _____
- Vorname: _____
- Geburtsname: _____
- Geburtsdatum: _____
- Straße: _____
- Ort: _____
- Telefon: _____
- Postleitzahl: _____
- Patient/in lebt ☐ verstorben ☐ unbekannt ☐
- Teilnahme am Follow-up: ja ☐ nein ☐
- Grund für Ablehnung einer Teilnahme am Interview: da kein Test angeboten wurde ☐
 aufgrund psychischer Belastung ☐ mit Beratungsgespräch unzufrieden ☐ zu viele
 psychologische Fragebögen ☐ sonstiges ☐ _____ unbekannt ☐

Falls verstorben:

- Todesursache: BC ☐ OC ☐ BC und OC ☐ anderer Tumor-
 erkrankung ☐ Unfall ☐ altersbedingt ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Todesdatum: _____ unbekannt ☐
- Todesalter: _____ unbekannt ☐
- Wo ist die Patientin verstorben? zu Hause ☐ im Krankenhaus ☐
 in einem Zentrum ☐ in einem Hospiz ☐

Adresse:

2. allgemeine Fragen und klinische Daten

- Wie geht es Ihnen? :

- Aktuelles Alter: _____ Jahre
- Körpergröße in cm: _____

- Gewicht in kg: _____
- Menarche: _____
- Menopausenstatus: prämenopausal ☐ postmenopausal ☐ perimenopausal ☐
unbekannt ☐
- Gravida:

Zahl der Schwangerschaften:

0	1	2	3	4	>4
---	---	---	---	---	----

Para - Zahl der Schwangerschaften mit Geburt:

0	1	2	3	4	>4
---	---	---	---	---	----

davon Spontangeburt:

0	1	2	3	4	>4
---	---	---	---	---	----

davon Sectiones:

0	1	2	3	4	>4
---	---	---	---	---	----

- Stillzeit in Monaten insgesamt: _____ unbekannt ☐
- Haben Sie jemals die Antibabypille genommen? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
Präparate: 1. _____ - 2. _____
3. _____
- Alter bei erster Pillen-Einnahme: _____ unbekannt ☐
- Pilleneinnahme gesamt in Jahren: _____ unbekannt ☐
- aktuelle Kontrazeption: keine ☐ Pille ☐ Minipille ☐ Spritze ☐ Spirale ☐
natürlich ☐ sonstiges ☐
Präparat: _____ unbekannt ☐
- Haben Sie jemals ein Menopausenpräparat eingenommen? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
Präparate: 1. _____ 2. _____ 3. _____
- Menopausenpräparat Beginn der Einnahme/Anwendung Alter (anamnestisch): _____ unbekannt ☐
- Menopausenpräparat Einnahmedauer in Jahren (anamnestisch): _____
unbekannt ☐
- aktuelle Hormontherapie: ja ☐ nein ☐
- aktuelle antihormonelle Therapie aufgrund der Krebserkrankung: ja ☐ nein ☐
Präparat: _____ unbekannt ☐
- vergeblicher Versuch schwanger zu werden?: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Gründe für die Unfruchtbarkeit: Gebärmutter ☐ Eileiter ☐ Hormone ☐ andere Gründe ☐
Ehemann/Partner ☐ kein Arztbesuch ☐ unbekannt ☐
- Sterilitätstherapie (anamnestisch): ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Sterilitätstherapie: Alter bei Therapiebeginn: _____ unbekannt ☐
- Wurde eine Hormonstimulation durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wie viele Stimulationszyklen? _____ unbekannt ☐
- War die Sterilitätstherapie erfolgreich? ja ☐ nein ☐

3. Behandelnde Ärzte

Haben Sie einen behandelnden Hausarzt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

Hausarzt:

- Titel: ☐ Dr. med. ☐ Prof. Dr. med. ☐ PD Dr. med. ☐ Dipl.-med.
- Name des Hausarztes: _____

- Vorname: _____
- Straße: _____
- Postleitzahl: _____
- Ort: _____
- Bundesland: _____
- Telefon: _____

Haben Sie einen Frauenarzt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

Frauenarzt (FA):

- Titel: ☐ Dr. med. ☐ Prof. Dr. med. ☐ PD Dr. med. ☐ Dipl.-med.
- Name des Frauenarztes: _____
- Vorname des Frauenarztes: _____
- Straße: _____
- Postleitzahl: _____
- Ort: _____
- Bundesland: _____
- Telefon: _____

(Falls alleinige Erkrankung an Ovarial-Ca weiter S. 13)

4. Erkrankungsstatus des Mammakarzinoms

Historie der 1. BC-Erkrankung

- Wodurch wurde der Verdacht geäußert?
selbst zufällig getastet ☐ selbst gezielt getastet ☐ vom FA getastet ☐ durch Routine-Mammographie (MX) ☐ durch Routine-Sono ☐ MRT ☐ Schmerzsymptomatik ☐ Mamil-lensekretion ☐ unbekannt ☐
- Alter bei ED: _____ unbekannt ☐
- Wie groß war das Zeitintervall zur vorherigen (unauffälligen) Mammographie (Mx)?
_____ Monate
Es wurde vorher noch keine Mx durchgeführt ☐ unbekannt ☐
Welche Seite war betroffen? links ☐ rechts ☐ beidseits ☐ unbekannt ☐
Wie groß war der Tumor in der bildgebenden Diagnostik (MRT, Sono, Mx) bei Diagnose?
_____ cm (v.a. wichtig bei neoadjuvanter Therapie) unbekannt ☐
Ist ein occultes Ca (nur LK befallen) aufgetreten? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
Um welchen Histologietyp handelt es sich?
invasiv-dukta ☐ invasiv-lobulär ☐ medullär ☐ invasiv-dukta mit in situ-Komponente ☐
„in situ“ (nicht genauer bezeichnet) ☐ DCIS ☐ LCIS ☐ Sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Histopathologische Tumorgöße: pTis ☐ pT1a ☐ pT1b ☐ pT1c ☐ pT2 ☐ pT3 ☐ pT4a ☐
pT4b ☐ pT4c ☐ pT4d ☐ pTx ☐ unbekannt ☐
- Lymphknotenstatus? positiv ☐ negativ ☐ unbekannt ☐
- Falls positiv, wie viele von wie vielen sind befallen? _____ unbekannt ☐
- Histopathologische Klassifikation: pN0 ☐ pN1mi ☐ pN1 ☐ pN1a ☐ pN1b ☐ pN1bi ☐
pN1bii ☐ pN1biii ☐ pN1biv ☐ pN2 ☐ pN3 ☐ pNX ☐ unbekannt ☐
- Grading: G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐ GX ☐ unbekannt ☐
- Wurde in der Histologie eine Lymphangiosis carcinomatosa entdeckt? ja ☐ nein ☐
unbekannt ☐
- Wie war der Hormonrezeptorstatus? positiv ☐ negativ ☐ unbekannt ☐

- Welcher Hormonrezeptor war positiv? Östrogenrezeptor ☐ Progesteronrezeptor ☐
beide ☐ keiner ☐
Falls bekannt: Östrogenrezeptorwert _____ Progesteronrezeptorwert _____
- Wachstumsmuster: unifokal ☐ multifokal ☐ multizentrisch ☐
bizentrisch ☐ unbekannt ☐
- Wie war der HER2/neu Status? 0 ☐ 1+ ☐ 2+ ☐ 3+ ☐ unbekannt ☐
- FISH (Fluoreszenz In Situ Hybridisierung) ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Stanzbiopsie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Welche Form der operativen Therapie wurde durchgeführt? Tumorektomie ☐
erweiterte Mastektomie ☐ Ablatio simplex ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Wiederaufbauplastik durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann mittels Silikonprothese ☐ mittels lat.-dorsi-Lappen ☐ mittels Tram-Flap ☐
Prothese und Latissimus dorsi Lappen ☐ Prothese und Tram Flap ☐ sonstiges ☐
unbekannt ☐
- Waren primär schon Metastasen vorhanden? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Ort der Metastasenbildung: Lunge ☐ Leber ☐ Knochen ☐ ZNS ☐
mehrere Lokalisationen ☐ andere Lokalisationen ☐ unbekannt ☐
- Waren zum Zeitpunkt der Erstberatung Metastasen bekannt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Ort der Metastasenbildung: Lunge ☐ Leber ☐ Knochen ☐ ZNS ☐
mehrere Lokalisationen ☐ andere Lokalisationen ☐ unbekannt ☐
- Wie viele Jahre nach der ED wurden die Metastasen bekannt? _____
unbekannt ☐
- Wurde Chemotherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ palliativ ☐ unbekannt ☐
- Falls ja, welches Schema? EC ☐ FEC ☐ ETC ☐ EC→T ☐ EC-Doc ☐
CMF ☐ TAC ☐ EC→TH ☐ E→T→CMF ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Bestrahlung durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Antihormontherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
Tamoxifen ☐ Aromatasehemmer ☐ Tam > Aromatasehemmer ☐
- Wurde eine Trastuzumabtherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ neo- und adjuvant ☐ palliativ ☐
Wie lange wurde die Trastuzumabtherapie durchgeführt? _____ Monate unbekannt ☐
- Sonstige Therapien: keine ☐ andere Antikörper ☐ Mistel ☐ Hyperthermie ☐
Remifemin ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

• **Follow-up Mamma-Ca:**

- Sind Sie seit der Erstdiagnose erneut erkrankt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
(--> Falls „nein“ weiter S. 14)
- Wenn ja, dann an einseitigem BC ☐ an beidseitigem BC ☐ an OC ☐ BC + OC ☐
DCIS ☐ LCIS ☐
Wie oft wurde bei einem Karzinom (einschließlich Carcinoma in situ) eine Stanzbiopsie
durchgeführt? Anzahl: _____ unbekannt ☐
Hatten sich Metastasen gebildet? nein ☐ Leber ☐ Lunge ☐ Knochen ☐
Gehirn ☐ Haut ☐ andere Lokalisation ☐ mehrere Lokalisationen ☐

(Falls Ov-Ca weiter S. 13)

1. Relapse-Erkrankung:

1a: Rezidiv oder Karzinom der Gegenseite:

Ist bei Ihnen ein Rezidiv bzw. ein Mammakarzinom der Gegenseite aufgetreten?

ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

Wenn ja, dann ein Rezidiv nach BET ☐ ein Rezidiv nach Mastektomie ☐

ein BC der Gegenseite ☐

Alter: _____ unbekannt ☐

- Wodurch wurde der Verdacht geäußert?
selbst zufällig getastet ☐ selbst gezielt getastet ☐ vom FA getastet ☐ durch Routine-Mx ☐
☐ durch Routine-Sono ☐ MRT ☐ Schmerzsymptomatik ☐ Mamillensekretion ☐
unbekannt ☐
- Alter bei ED: _____ unbekannt ☐
- Wie groß war das Zeitintervall zur vorherigen (unauffälligen) Mx? _____ Monate
Es wurde vorher noch keine Mx durchgeführt ☐ unbekannt ☐
- Welche Seite war betroffen? links ☐ rechts ☐ beidseits ☐ unbekannt ☐
- Wie groß war der Tumor in der bildgebenden Diagnostik (MRT, Sono, Mx) bei Diagnose?
_____cm (v.a. wichtig bei neoadjuvanter Therapie) unbekannt ☐
- Ist ein occultes Ca (nur LK befallen) aufgetreten? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Um welchen Histologietyp handelt es sich? invasiv-dukta ☐ invasiv-lobulär ☐
medullär ☐ invasiv-dukta mit in situ-Komponente ☐ „in situ“ (nicht genauer bezeichnet) ☐
DCIS ☐ LCIS ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Histopathologische Tumorgroße: pTis ☐ pT1a ☐ pT1b ☐ pT1c ☐ pT2 ☐ pT3 ☐ pT4a ☐
pT4b ☐ pT4c ☐ pT4d ☐ pTx ☐ unbekannt ☐
- Lymphknotenstatus? positiv ☐ negativ ☐ unbekannt ☐
- Falls positiv, wie viele von wie vielen sind befallen? _____
unbekannt ☐
- Histopathologische Klassifikation: pN0 ☐ pN1mi ☐ pN1 ☐ pN1a ☐ pN1b ☐ pN1bi ☐
pN1bii ☐ pN1biii ☐ pN1biv ☐ pN2 ☐ pN3 ☐ pNx ☐ unbekannt ☐
- Grading: G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐ GX ☐ unbekannt ☐
- Wurde in der Histologie eine Lymphangiosis carcinomatosa entdeckt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde der Hormonrezeptorstatus bestimmt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wie war der Hormonrezeptorstatus? positiv ☐ negativ ☐ unbekannt ☐
- Welcher Hormonrezeptor war positiv? Östrogenrezeptor ☐ Progesteronrezeptor ☐
beide ☐ keiner ☐
- Falls bekannt: Östrogenrezeptorwert _____ Progesteronrezeptorwert _____
- Wachstumsmuster: unifokal ☐ multifokal ☐ multizentrisch ☐ bizentrisch ☐ unbekannt ☐
- Wie war der HER2/neu-Status? 0 ☐ 1+ ☐ 2+ ☐ 3+ ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) durchgeführt?
ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Stanzbiopsie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Welche Form der operativen Therapie wurde durchgeführt? Tumorektomie ☐
erweiterte Mastektomie ☐ Ablatio simplex ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Wiederaufbauplastik durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann mittels Silikonprothese ☐ mittels lat.-dorsi-Lappen ☐ mittels Tram-Flap ☐
Prothese und Latissimus dorsi Lappen ☐ Prothese und Tram Flap ☐ sonstiges ☐
unbekannt ☐
- Wurde Chemotherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ palliativ ☐ unbekannt ☐
- Falls ja, welches Schema? EC ☐ FEC ☐ ETC ☐ EC→T ☐ EC-Doc ☐
CMF ☐ TAC ☐ EC→TH ☐ E→T→CMF ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Bestrahlung durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Antihormontherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
Tamoxifen ☐ Aromatasehemmer ☐ Tam > Aromatasehemmer ☐

- Wurde eine Trastuzumabtherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ ja, neo- und adjuvant ☐ palliativ ☐
- Wie lange wurde die Trastuzumabtherapie durchgeführt? _____ Monate unbekannt ☐
- Sonstige Therapien: andere Antikörper ☐ Mistel ☐ Hyperthermie ☐ Remifemin ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

1b: Metastasierung

- Ist seit der Ersterkrankung eine Metastasierung aufgetreten? ja ☐ nein ☐
Alter: _____ unbekannt ☐
- Ort der Metastasenbildung: Lunge ☐ Leber ☐ Knochen ☐ ZNS ☐
mehrere Lokalisationen ☐ sonstige ☐ unbekannt ☐
- Waren zum Zeitpunkt der Erstberatung Metastasen bekannt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Ort der Metastasenbildung: Lunge ☐ Leber ☐ Knochen ☐ ZNS ☐ mehrere Lokalisationen ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wie viele Jahre nach der ED wurden die Metastasen bekannt? _____ unbekannt ☐
- Wurde Chemotherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ palliativ ☐ unbekannt ☐
- Falls ja, welche? EC ☐ FEC ☐ ETC ☐ EC→T ☐ EC-Doc ☐ CMF ☐ TAC ☐ EC→TH ☐ E→T→CMF ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Bestrahlung durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Antihormontherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Trastuzumabtherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ ja, neo- und adjuvant ☐ palliativ ☐
- Wie lange wurde die Trastuzumabtherapie durchgeführt? _____ Monate unbekannt ☐
- Sonstige Therapien: andere Antikörper ☐ Mistel ☐ Hyperthermie ☐ Remifemin ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

2. Relapse-Erkrankung:

2a: Rezidiv oder Karzinom der Gegenseite:

Ist bei Ihnen ein Rezidiv bzw. ein Mamma-Ca der Gegenseite aufgetreten? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

Wenn ja, dann ein Rezidiv nach BET ☐ ein Rezidiv nach Mastektomie ☐ ein BC der Gegenseite ☐

Alter: _____ unbekannt ☐

- Wodurch wurde der Verdacht geäußert?
selbst zufällig getastet ☐ selbst gezielt getastet ☐ vom FA getastet ☐ durch Routine-Mx ☐ durch Routine-Sono ☐ MRT ☐ Schmerzsymptomatik ☐ Mamillensekretion ☐ unbekannt ☐
- Alter bei ED: _____ unbekannt ☐
- Wie groß war das Zeitintervall zur vorherigen (unauffälligen) Mx? _____ Monate unbekannt ☐
Welche Seite war betroffen? links ☐ rechts ☐ beidseits ☐ unbekannt ☐
- Wie groß war der Tumor in der bildgebenden Diagnostik (MRT, Sono, Mx) bei Diagnose? _____ cm (v.a. wichtig bei neoadjuvanter Therapie) unbekannt ☐
- Ist ein occultes Ca (nur LK befallen) aufgetreten? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Um welchen Histologietyp handelt es sich? invasiv-duktral ☐ invasiv-lobulär ☐ medullär ☐ invasiv-duktral mit in situ-Komponente ☐ „in situ“ (nicht genauer bezeichnet) ☐ DCIS ☐ LCIS ☐ Sonstiges ☐ unbekannt ☐

- Histopathologische Tumorgroße: pTis ☐ pT1a ☐ pT1b ☐ pT1c ☐ pT2 ☐ pT3 ☐ pT4a ☐ pT4b ☐ pT4c ☐ pT4d ☐ pTx ☐ unbekannt ☐
- Lymphknotenstatus? positiv ☐ negativ ☐ unbekannt ☐
- Falls positiv, wie viele von wie vielen sind befallen? _____
unbekannt ☐
- Histopathologische Klassifikation: pN0 ☐ pN1mi ☐ pN1 ☐ pN1a ☐ pN1b ☐ pN1bi ☐ pN1bii ☐ pN1biii ☐ pN1biv ☐ pN2 ☐ pN3 ☐ pNX ☐ unbekannt ☐
- Grading: G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐ GX ☐ unbekannt ☐
- Wurde in der Histologie eine Lymphangiosis carcinomatosa entdeckt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde der Hormonrezeptorstatus bestimmt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wie war der Hormonrezeptorstatus? positiv ☐ negativ ☐ unbekannt ☐
- Welcher Hormonrezeptor war positiv? Östrogenrezeptor ☐ Progesteronrezeptor ☐ beide ☐ keiner ☐
- Falls bekannt: Östrogenrezeptorwert _____ Progesteronrezeptorwert _____
- Wachstumsmuster: unifokal ☐ multifokal ☐ multizentrisch ☐ bizentrisch ☐ unbekannt ☐
- Wie war der HER2/neu-Status? 0 ☐ 1+ ☐ 2+ ☐ 3+ ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) durchgeführt?
ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Stanzbiopsie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Welche Form der operativen Therapie wurde durchgeführt? Tumorektomie ☐ erweiterte Mastektomie ☐ Ablatio simplex ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Wiederaufbauplastik durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann mittels Silikonprothese ☐ mittels lat.-dorsi-Lappen ☐ mittels Tram-Flap ☐ Prothese und Latissimus dorsi Lappen ☐ Prothese und Tram Flap ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde Chemotherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ palliativ ☐ unbekannt ☐
- Falls ja, welches Schema? EC ☐ FEC ☐ ETC ☐ EC→T ☐ EC-Doc ☐ CMF ☐ TAC ☐ EC→TH ☐ E→T→CMF ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Bestrahlung durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Antihormontherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Tamoxifen ☐ Aromatasehemmer ☐ Tam > Aromatasehemmer ☐
- Wurde eine Trastuzumabtherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ neo- und + adjuvant ☐ palliativ ☐
- Wie lange wurde die Trastuzumabtherapie durchgeführt? _____ Monate unbekannt ☐
- Sonstige Therapien: andere Antikörper ☐ Mistel ☐ Hyperthermie ☐ Remifemin ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

2b: Metastasierung

- Ist seit der Ersterkrankung eine Metastasierung aufgetreten? ja ☐ nein ☐
- Alter: _____ unbekannt ☐
- Ort der Metastasenbildung: Lunge ☐ Leber ☐ Knochen ☐ ZNS ☐ mehrere Lokalisationen ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Waren zum Zeitpunkt der Erstberatung Metastasen bekannt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Ort der Metastasenbildung: Lunge ☐ Leber ☐ Knochen ☐ ZNS ☐ mehrere Lokalisationen ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wie viele Jahre nach der ED wurden die Metastasen bekannt? _____
unbekannt ☐
- Wurde Chemotherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ palliativ ☐ unbekannt ☐
- Falls ja, welche? EC ☐ FEC ☐ ETC ☐ EC→T ☐ EC-Doc ☐ CMF ☐ TAC ☐ EC→TH ☐ E→T→CMF ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

- Wurde eine Bestrahlung durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Antihormontherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
Tamoxifen ☐ Aromatasehemmer ☐ Tam > Aromatasehemmer ☐
- Wurde eine Trastuzumabtherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ ja, neo- und adjuvant ☐ palliativ ☐
- Wie lange wurde die Trastuzumabtherapie durchgeführt? _____ Monate unbekannt ☐
- Sonstige Therapien: andere Antikörper ☐ Mistel ☐ Hyperthermie ☐ Remifemin ☐
sonstiges ☐ unbekannt ☐

3. Relapse-Erkrankung:

3a: Rezidiv oder Karzinom der Gegenseite:

Ist bei Ihnen ein Rezidiv bzw. ein Mammakarzinom der Gegenseite aufgetreten?

ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

Wenn ja, dann ein Rezidiv nach BET ☐ ein Rezidiv nach Mastektomie ☐ ein BC der Gegenseite ☐

Alter: _____ unbekannt ☐

- Wodurch wurde der Verdacht geäußert?
selbst zufällig getastet ☐ selbst gezielt getastet ☐ vom FA getastet ☐ durch Routine-Mx ☐
durch Routine-Sono ☐ MRT ☐ Schmerzsymptomatik ☐ Mamillensekretion ☐ unbekannt ☐
- Alter bei ED: _____ unbekannt ☐
- Wie groß war das Zeitintervall zur vorherigen (unauffälligen) Mx ? _____ Monate
unbekannt ☐
Welche Seite war betroffen? links ☐ rechts ☐ beidseits ☐ unbekannt ☐
Wie groß war der Tumor in der bildgebenden Diagnostik (MRT, Sono, Mx) bei Diagnose?
_____cm (v.a. wichtig bei neoadjuvanter Therapie) unbekannt ☐
Ist ein occultes Ca (nur LK befallen) aufgetreten? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
Um welchen Histologietyp handelt es sich? invasiv-dukta ☐ invasiv-lobulär ☐ medullär ☐
invasiv-dukta mit in situ-Komponente ☐ „in situ“ (nicht genauer bezeichnet) ☐ DCIS ☐
LCIS ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Histopathologische Tumorgroße: pTis ☐ pT1a ☐ pT1b ☐ pT1c ☐ pT2 ☐ pT3 ☐ pT4a ☐
pT4b ☐ pT4c ☐ pT4d ☐ pTx ☐ unbekannt ☐
- Lymphknotenstatus? positiv ☐ negativ ☐ unbekannt ☐
- Falls positiv, wie viele von wie vielen sind befallen? _____ unbekannt ☐
- Histopathologische Klassifikation: pN0 ☐ pN1mi ☐ pN1 ☐ pN1a ☐ pN1b ☐ pN1bi ☐
pN1bii ☐ pN1biii ☐ pN1biv ☐ pN2 ☐ pN3 ☐ pNx ☐ unbekannt ☐
- Grading: G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐ Gx ☐ unbekannt ☐
- Wurde in der Histologie eine Lymphangiosis carcinomatosa entdeckt? ja ☐ nein ☐
unbekannt ☐
- Wurde der Hormonrezeptorstatus bestimmt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wie war der Hormonrezeptorstatus? positiv ☐ negativ ☐ unbekannt ☐
- Welcher Hormonrezeptor war positiv? Östrogenrezeptor ☐ Progesteronrezeptor ☐
beide ☐ keiner ☐
Falls bekannt: Östrogenrezeptorwert _____ Progesteronrezeptorwert _____
- Wachstumsmuster: unifokal ☐ multifokal ☐ multizentrisch ☐ bizentrisch ☐ unbekannt ☐
- Wie war der HER2/neu-Status? 0 ☐ 1+ ☐ 2+ ☐ 3+ ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) durchgeführt?
ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Stanzbiopsie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Welche Form der operativen Therapie wurde durchgeführt? Tumorektomie ☐ erweiterte
Mastektomie ☐ Ablatio simplex ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

- Wurde eine Wiederaufbauplastik durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann mittels Silikonprothese ☐ mittels lat.-dorsi-Lappen ☐ mittels Tram-Flap ☐ Prothese und Latissimus dorsi Lappen ☐ Prothese und Tram Flap ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde Chemotherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ palliativ ☐ unbekannt ☐
- Falls ja, welches Schema? EC ☐ FEC ☐ ETC ☐ EC→T ☐ EC-Doc ☐ CMF ☐ TAC ☐ EC→TH ☐ E→T→CMF ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Bestrahlung durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Antihormontherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Tamoxifen ☐ Aromatasehemmer ☐ Tam > Aromatasehemmer ☐
- Wurde eine Trastuzumabtherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ ja, neo- und adjuvant ☐ palliativ ☐
- Wie lange wurde die Trastuzumabtherapie durchgeführt? _____ Monate unbekannt ☐
- Sonstige Therapien: andere Antikörper ☐ Mistel ☐ Hyperthermie ☐ Remifemin ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

3b: Metastasierung

- Ist seit der Ersterkrankung eine Metastasierung aufgetreten? ja ☐ nein ☐
- Alter: _____ unbekannt ☐
- Ort der Metastasenbildung: Lunge ☐ Leber ☐ Knochen ☐ ZNS ☐ mehrere Lokalisationen ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Waren zum Zeitpunkt der Erstberatung Metastasen bekannt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Ort der Metastasenbildung: Lunge ☐ Leber ☐ Knochen ☐ ZNS ☐ mehrere Lokalisationen ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wie viele Jahre nach der ED wurden die Metastasen bekannt? _____ unbekannt ☐
- Wurde Chemotherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ palliativ ☐ unbekannt ☐
- Falls ja, welches Schema? EC ☐ FEC ☐ ETC ☐ EC→T ☐ EC-Doc ☐ CMF ☐ TAC ☐ EC→TH ☐ E→T→CMF ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Bestrahlung durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Antihormontherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Tamoxifen ☐ Aromatasehemmer ☐ Tam > Aromatasehemmer ☐
- Wurde eine Trastuzumabtherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, dann adjuvant ☐ neoadjuvant ☐ ja, neo- und adjuvant ☐ palliativ ☐
- Wie lange wurde die Trastuzumabtherapie durchgeführt? _____ Monate unbekannt ☐
- Sonstige Therapien: andere Antikörper ☐ Mistel ☐ Hyperthermie ☐ Remifemin ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

5. Benigne Brusterkrankungen

- Liegt/lag bei Ihnen eine Veränderung der Brust vor, die nicht durch Biopsie untersucht wurde (festgestellt in Mammographie (Mx), Sono, MRT)? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, Art der Veränderung? Mastitis ja ☐ Mastopathie ☐ Zysten ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, in welchem Alter? _____ unbekannt ☐
- Hatten Sie jemals eine Brust-Op bzw. eine Brust-Biopsie bei einem gutartigen Befund? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wie oft sind Sie bei gutartigen Befunden insgesamt gestanzt worden? Anzahl der Stanzbiopsien: _____ unbekannt ☐

1. Eingriff:

- Art des Eingriffs: Gewebeentnahme mit einer Nadel ☐ Entfernung eines Knotens ☐ teilweise Entfernung der Brust ☐ subkutane Mastektomie ☐ einfache Mastektomie ☐ unbekannt ☐
- Diagnose (Histologische Klassifizierung): Atypische Duktale Hyperplasie (ADH) ☐ Eingriff war prophylaktisch ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Alter zum Zeitpunkt der OP: _____ unbekannt ☐
- Welche Seite? rechts ☐ links ☐ beidseits ☐ unbekannt ☐
- War der Befund tastbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- War der Befund in der Mammographie sichtbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- War der Befund in der MRT darstellbar? ja ☐ nein ☐ wurde nicht durchgeführt ☐ unbekannt ☐
- War der Befund in der Sonographie sichtbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

2. Eingriff:

- Art des Eingriffs: Gewebeentnahme mit einer Nadel ☐ Entfernung eines Knotens ☐ teilweise Entfernung der Brust ☐ subkutane Mastektomie ☐ einfache Mastektomie ☐ unbekannt ☐
- Diagnose (Histologische Klassifizierung): ADH ☐ Eingriff war prophylaktisch ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Alter zum Zeitpunkt der OP: _____ unbekannt ☐
- Welche Seite? rechts ☐ links ☐ beidseits ☐ unbekannt ☐
- War der Befund tastbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- War der Befund in der Mammographie sichtbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- War der Befund in der MRT darstellbar? ja ☐ nein ☐ wurde nicht durchgeführt ☐ unbekannt ☐
- War der Befund in der Sonographie sichtbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

3. Eingriff:

- Art des Eingriffs: Gewebeentnahme mit einer Nadel ☐ Entfernung eines Knotens ☐ teilweise Entfernung der Brust ☐ subkutane Mastektomie ☐ einfache Mastektomie ☐ unbekannt ☐
- Diagnose (Histologische Klassifizierung): ADH ☐ Eingriff war prophylaktisch ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Alter zum Zeitpunkt der OP: _____ unbekannt ☐
- Welche Seite? rechts ☐ links ☐ beidseits ☐ unbekannt ☐
- War der Befund tastbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- War der Befund in der Mammographie sichtbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- War der Befund in der MRT darstellbar? ja ☐ nein ☐ wurde nicht durchgeführt ☐ unbekannt ☐
- War der Befund in der Sonographie sichtbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

4. Eingriff:

- Wurden bei Ihnen mehr als 3 Eingriffe an der Brust durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Alter: _____ unbekannt ☐
- Diagnose beim 4. Eingriff: gutartig ☐ prophylaktisch ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Histologische Klassifizierung: ADH ☐ Eingriff war prophylaktisch ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

6. Erkrankung an einem Ovarial-Ca

Sind Sie an einem Ovarial-Ca erkrankt? ja ☐ nein ☐

- Alter bei Erstdiagnose: _____ unbekannt ☐
- Wodurch ergab sich der primäre Verdacht eines OC? Schmerzen ☐ Bauchumfangs-
zunahme ☐ Routine-VU ☐ Routine-US ☐ CT ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- War das OC im Sono sichtbar? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Explorativ-Laparatomie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Tumorstadium: pT1a ☐ pT1b ☐ pT1c ☐ pT2a ☐ pT2b ☐ pT2c ☐ pT3a ☐ pT3b ☐ pT3c ☐
pTx ☐ unbekannt ☐
- Lymphknotenbefall: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Histopathologische Klassifikation LK: pN0 ☐ pN1 ☐ pNX ☐ unbekannt ☐
- FIGO-Stadium: Ia ☐ Ib ☐ Ic ☐ IIa ☐ IIb ☐ IIc ☐ IIIa ☐ IIIb ☐ IIIc ☐ IVa ☐ IVb ☐
unbekannt ☐
- Konnte der Tumor komplett entfernt werden?
R0 (keine makroskopisch sichtbarer TU-Rest) ☐
R1 (TU-Rest < 1cm) ☐ R2 (TU-Rest > 2 cm) ☐ unbekannt ☐
- Wurde eine Chemotherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Schema: ? taxanhaltig ☐ nicht taxanhaltig ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Exaktes Schema: _____
- Wurde eine Antikörpertherapie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, Schema: _____
- Rezidivkrankung:
Ist ein Rezidiv aufgetreten? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Nach welchem Zeitintervall ist das Rezidiv aufgetreten? _____ Monate ? unbekannt ☐
- Alter: _____ unbekannt ☐
- Therapie?: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja: Chemotherapie, taxanhaltig ☐ Chemotherapie, nicht taxanhaltig ☐
Antikörper ☐ Sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Liegen Fernmetastasen vor (ausschließlich Peritonealmetastasen)?
ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Alter des Auftretens: _____ unbekannt ☐
- Therapie?: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, Chemotherapie, taxanhaltig ☐ Chemotherapie, nicht taxanhaltig ☐
Antikörper ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐

Erlauben Sie uns, wenn Sie sich nicht in Großhadern haben behandeln lassen, die Unterlagen zur Histologie bei dem jeweiligen Krankenhaus anzufordern? ☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

Adresse/Ansprechpartner:

7. Andere Unterleibserkrankungen und Unterleibsoperationen

- Liegt eine andere Unterleibserkrankung vor? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, welche? Zysten der Ovarien ☐ Dermoid ☐ polyzystisches Ovar ☐
Uterus myomatosus ☐ Pap III-V ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Sind sie jemals am Unterleib operiert worden? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

1. Eingriff

- Operation am Unterleib: Entfernung der Gebärmutter ☐ Entfernung des rechten Eier-
stocks ☐ Entfernung des linken Eierstocks ☐ prophylaktische Entfernung der Eierstöcke
☐ Kürettagen ☐ Sterilisierung ☐ Konisation ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Histologie: gutartig ☐ bösartig ☐ borderline ☐ unbekannt ☐
- Endgültiger histologischer Befund: _____

- Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs: _____ unbekannt ☐
 - Beschwerden, Grund, Diagnostik: unbekannt ☐
-
-

2. Eingriff

- Operation am Unterleib: Entfernung der Gebärmutter ☐ Entfernung des rechten Eierstocks ☐ Entfernung des linken Eierstocks ☐ prophylaktische Entfernung der Eierstöcke ☐ Kürettagen ☐ Sterilisierung ☐ Konisation ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
 - Histologie: gutartig ☐ bösartig ☐ borderline ☐ unbekannt ☐
 - Endgültiger histologischer Befund: _____
 - Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs: _____ unbekannt ☐
 - Beschwerden, Grund, Diagnostik: unbekannt ☐
-
-

3. Eingriff

- Hatten Sie mehr als 3 Eingriffe am Unterleib? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

8. Andere Erkrankungen und Medikamente

- Gab es bei Ihnen andere/weitere Tumorerkrankungen? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, Art der Tumorerkrankung: Cervixkarzinom ☐ Endometriumkarzinom ☐ Melanom ☐ Kolonkarzinom ☐ Schilddrüsenkarzinom ☐ Leukämie ☐ Lymphom ☐ Sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Liegen Herzkreislauferkrankungen vor?: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Liegen Stoffwechselerkrankungen vor?: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Sonstige Erkrankung: _____
keine weiteren Erkrankungen ☐
- Liegt eine Schilddrüsenüber/unterfunktion vor? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, eine Unterfunktion ☐ eine Überfunktion ☐ sonstiges ☐ unbekannt ☐
- Nehmen Sie Schilddrüsenhormone ein? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Leiden Sie an einer immunsuppressiven Erkrankung? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Nehmen Sie immunsuppressive Medikamente ein? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

9. Gentest

- Wann waren Sie zur Erstberatung in Großhadern? Datum: _____
unbekannt ☐
- Wurde Ihnen ein Gentest angeboten? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn nein, wissen Sie warum? keine Indexpatientin vorhanden ☐ Indexpatientin stellte kein Blut zur Verfügung ☐ Mutationsrisiko zu gering ☐ Einschlusskriterien nicht erfüllt ☐ unbekannt ☐
- Hat Ihre Familie die Einschlusskriterien bei Beratung erfüllt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Risikokategorie: _____
- Werden nach aktuellen Kriterien die Einschlusskriterien erfüllt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Risikokategorie: _____
- Wie viele Familienmitglieder sind an BC erkrankt? _____ mütterlicherseits (ms.)
unbekannt ☐ _____ väterlicherseits (vs.) unbekannt ☐
- Wie viele davon sind prämenopausal erkrankt? (Haupterkrankungslinie) _____ unbekannt ☐
- Wie viele Familienmitglieder sind an OC erkrankt? _____ (ms.) unbekannt ☐
_____ (vs.) unbekannt ☐
- Mit wie vielen Jahren ist die Jüngste an BC erkrankt? _____ unbekannt ☐
- Mit wie vielen Jahren ist die Jüngste an OV-Ca erkrankt? _____ unbekannt ☐

- Wie viele Jahre Unterschied zur Generation davor? _____ unbekannt ☐
- Sind die in der letzten Generation Erkrankten jünger erkrankt als in der vorherigen Generation? ja ☐ nein ☐ gleich ☐ es ist nur eine Generation erkrankt ☐ unbekannt ☐
- Wer ist die Indexpatient/in in Ihrer Familie? selbst ☐ Mutter ☐ Schwester ☐ Tochter ☐ Tante ☐ Cousine ☐ Großmutter ☐ Großtante ☐ Vater ☐ Onkel ☐ Großvater ☐ sonstige ☐
- Hat die/ der Indexpatient/ in ihr Blut eingeschickt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Haben Sie ihr Blut eingeschickt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
Falls nicht, Grund: Ablehnung aus Angst vor Ergebnis ☐ Pat. würde keine Konsequenzen daraus ziehen ☐ keine Nachkommen ☐ Indexpatient wurde negativ getestet ☐
Sonstiges _____

-
- Kennen Sie das Ergebnis? ja ☐ nein ☐ abgelehnt ☐ unbekannt ☐
Befundmitteilung hat noch nicht stattgefunden ☐
 - Sind Sie Mutationsträgerin? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
 - Ist die Indexpatientin Mutationsträgerin? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
Falls ja: BRCA1 ☐ BRCA2 ☐ BRCA1/2 ☐ UV ☐ Polymorphismus ☐
 - Datum der Befundmitteilung: _____ unbekannt ☐
 - Art der Genveränderung: frameshift ☐ missense ☐ nonsense ☐ splice variant ☐ unclassified variant ☐ sonstiges ☐
 - Welches Exon ist betroffen? _____
 - Von welchem Nukleotid? _____
 - Welches Codon? _____
 - Wie zufrieden sind Sie, dass Sie den Test durchgeführt haben?
0 - 1 - 2 - 3 (0 bedeutet hier ‚überhaupt nicht‘, 3 bedeutet ‚sehr‘)
 - Würden Sie den Test wieder machen? 0 - 1 - 2 - 3
(0 bedeutet hier ‚auf keinen Fall‘, 3 bedeutet ‚auf jeden Fall‘)
 - Wurde Ihnen das Thema erblicher Brust- und Eierstockkrebs in der Beratung ausreichend erklärt?
0 - 1 - 2 - 3 (0 bedeutet hier ‚überhaupt nicht‘, 3 bedeutet ‚sehr‘)
 - Haben Sie andere Familienmitglieder über die Möglichkeit einen solchen Gentest durchführen zu lassen informiert? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
 - Wie offen wird in Ihrer Familie mit dem Thema „erbliche Tumorerkrankungen“ umgegangen?
0 - 1 - 2 - 3 (0 bedeutet hier ‚überhaupt nicht‘, 3 bedeutet ‚sehr‘)
 - Kennen Sie Ihr Risiko für das Vorliegen einer Erblichkeit der Tumorerkrankung in Ihrer Familie? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
 - Wie hoch liegt das Heterozygotenrisiko? _____ % (aus Stammbaum) unbekannt ☐
 - Kennen Sie Ihr Lebenszeitrisiko bis zum 85. Lebensjahr selbst (erneut) zu erkranken? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
 - Wie hoch ist das Lebenszeitrisiko (erneut) zu erkranken? _____ % (aus Stammbaum) unbekannt ☐
 - Hat bei Ihnen eine psychologische Beratung stattgefunden? ja ☐ nein ☐ abgelehnt ☐ kein Angebot ☐ unbekannt ☐
 - Waren Sie alleine oder in Begleitung bei der Befundmitteilung? alleine ☐ in Begleitung von Familienangehörigen ☐ in Begleitung des Partners ☐ in Begleitung von Freunden ☐ unbekannt ☐
 - Haben Sie professionelle psychologische Hilfe in Anspruch genommen?
ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

10. Früherkennungs- und Vorsorgeverhalten

- Selbstuntersuchung der Brust? nie ☐ unregelmäßig ☐ regelmäßig ☐ unbekannt ☐
- Seit wann Selbstuntersuchung? Alter: _____ unbekannt ☐

- Wie oft gehen Sie zum Frauenarzt? nie ☐ unregelmäßig ☐ regelmäßig ☐ unbekannt ☐
- Tastuntersuchung der Brust seit welchem Alter? _____ unbekannt ☐
- Tastuntersuchung der Brust wie oft? nie ☐ unregelmäßig ☐ regelmäßig ☐ unbekannt ☐
- Tastuntersuchungen des Unterleibs seit welchem Alter? _____ unbekannt ☐
- Frequenz der Tastuntersuchungen des Unterleibs: nie ☐ unregelmäßig ☐ regelmäßig ☐ unbekannt ☐
- Sonographie der Mamma seit welchem Alter? _____ unbekannt ☐
- Frequenz der Sonographie: nie ☐ unregelmäßig ☐ regelmäßig ☐ unbekannt ☐
- Sonographie der Mamma hier im Haus? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Ultraschall des Unterleibs seit welchem Alter? _____ unbekannt ☐
- Frequenz des Ultraschalls des Unterleibs: nie ☐ regelmäßig ☐ unregelmäßig ☐ unbekannt ☐
- Ist vor der Erstberatung bereits eine Mammographie durchgeführt worden? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Alter bei der ersten Mammographie? _____ unbekannt ☐
- Frequenz der Mammographien: nie ☐ regelmäßig ☐ unregelmäßig ☐ unbekannt ☐
- Wurde hier im Haus eine Mammographie durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wurde vor der Erstberatung bereits ein Mamma-MRT durchgeführt? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Mamma-MRT seit welchem Alter? _____ unbekannt ☐
- Frequenz des Mamma-MRT: nie ☐ regelmäßig ☐ unregelmäßig ☐ unbekannt ☐
- Mamma-MRT hier im Haus? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Diagnostik hier im Haus? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Regelmäßige Vorsorge hier im Haus? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

11. Veränderung des Früherkennungs- und Vorsorgeverhaltens seit der Erstberatung

- Hat sich Ihr Vorsorgeverhalten seit der Beratung verändert? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, regelmäßiger, Zentrum ☐ regelmäßiger, Facharzt ☐ seltenere Besuche ☐ unbekannt ☐
- Gibt Ihnen die Früherkennung ein Sicherheitsgefühl?
0 - 1 - 2 - 3 (0 bedeutet hier ‚überhaupt nicht‘, 3 bedeutet ‚sehr‘)
- Haben Sie Angst (erneut) an BC/OC zu erkranken?
0 - 1 - 2 - 3 (0 bedeutet hier ‚überhaupt nicht‘, 3 bedeutet ‚sehr‘)
- Haben sie seit der Beratung mehr Angst zu erkranken?
0 - 1 - 2 - 3 (0 bedeutet hier ‚überhaupt nicht‘, 3 bedeutet ‚sehr‘)
- Wie hoch schätzen Sie Ihr Risiko ein an BC zu erkranken? _____(%) unbekannt ☐
- Wie hoch schätzen Sie Ihr Risiko ein an OC zu erkranken? _____(%) unbekannt ☐
- Haben sie eine prophylaktische OP durchführen lassen? ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Wenn ja, welcher Art? beidseitige Mastektomie (ME) ☐ einseitige ME ☐ beidseitige Ad-nexecktomie (AE) ☐ einseitige AE ☐ ME und AE ☐
- Haben sie schon mal darüber nachgedacht eine prophylaktische OP durchführen zu lassen?
ja ☐ nein ☐ dagegen entschieden ☐ unbekannt ☐
- Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie in Ihrem Leben eine proph. ME durchführen lassen? _____ % unbekannt ☐
- Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie in Ihrem Leben eine proph. AE durchführen lassen? _____ % unbekannt ☐
- (bei jungen Patienten) Beeinflusst die genetische. Beratung Ihre Familienplanung?
0 - 1 - 2 - 3 (0 bedeutet hier ‚überhaupt nicht‘, 3 bedeutet sehr)

12. assoziierte Tumorerkrankungen in der Familie

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1) Kolonkarzinom (Anzahl insgesamt)_____ | <input type="checkbox"/> 12) Gallenblasenkarzinom _____ |
| <input type="checkbox"/> 2) Pankreaskarzinom_____ | <input type="checkbox"/> 13) Melanom _____ |

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 3) Prostatakarzinom ____ | <input type="checkbox"/> 14) Schilddrüsenkarzinom ____ |
| <input type="checkbox"/> 4) Cervixkarzinom ____ | <input type="checkbox"/> 15) Leukämie ____ |
| <input type="checkbox"/> 5) Endometriumkarzinom (Corpuskarzinom) ____ | <input type="checkbox"/> 16) Knochentumor ____ |
| <input type="checkbox"/> 6) Hepatozelluläres Karzinom ____ | <input type="checkbox"/> 17) Lymphom ____ |
| <input type="checkbox"/> 7) Bronchialkarzinom ____ | <input type="checkbox"/> 18) Hirntumor ____ |
| <input type="checkbox"/> 8) Larynxkarzinom ____ | <input type="checkbox"/> 19) Magenkarzinom ____ |
| <input type="checkbox"/> 9) Hodenkarzinom ____ | <input type="checkbox"/> 20) Ösophaguskarzinom ____ |
| <input type="checkbox"/> 10) Prostatakarzinom ____ | <input type="checkbox"/> 21) Peniskarzinom ____ |
| <input type="checkbox"/> 11) Urogenitalkarzinom ____ | <input type="checkbox"/> _____ |

• Verwandtschaftsgrad des Erkrankten (Nummer der Tumorerkrankung/Anzahl/ Alter):

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Mutter ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Vater ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Tante ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Tante vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Onkel ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Onkel vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Schwester ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Bruder ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Tochter ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Sohn ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Cousine ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Cousine vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Cousin ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Cousin vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Großvater ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Großvater vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Großmutter ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Großmutter vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Großcousine ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Großcousine vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Großcousin ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Großcousin vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Nichte ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Neffe ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Großtante ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Großtante vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> Großonkel ms ____/____/____ | <input type="checkbox"/> Großonkel vs ____/____/____ |
| <input type="checkbox"/> _____/____/____ | <input type="checkbox"/> _____/____/____ |

- Jüngste/r Erkrankte/r: _____
- Lebt der jüngste Erkrankte noch?: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐
- Falls ja, in welchem Alter verstorben? _____ unbekannt ☐

Notizen:

Falls eine Klassifizierung nicht möglich ist, dann in Datei unter „nicht relevant“ eingeben, z.B.: Pat. lebt, dann unter der Rubrik „Falls verstorben“ bei Todesursache, Todesalter und Ort des Versterbens „nicht relevant“ eingeben, da es weder eine Todesursache, noch –alter und –ort in diesem Fall geben kann. Dasselbe gilt bei Pilleneinnahme usw.

Der „Fragebogen für Ratsuchende“ stimmt von den Fragen mit dem „Fragebogen für Betroffene“ überein.

Tabellen

Tabelle A 1 – pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms¹⁶

pT-Primärtumor

pTX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT0 kein Anhalt für Primärtumor

pTis Carcinoma in situ

pTis (DCIS) duktales Carcinoma in situ

pTis (LCIS) lobuläres Carcinoma in situ

pTis (Paget) Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor

Anmerkung: Die Paget-Erkrankung kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.

pT1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pTmic Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pT1a mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung

pT1b mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung

pT1c mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung

pT2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

Anmerkung: Die Brustwand schließt die Rippen, die interkostalen Muskeln und den vorderen Ser-ratusmuskel mit ein, nicht aber die Pectoralis-Muskulatur.

pT4a mit Ausdehnung auf die Brustwand

pT4b mit Ödem (einschließlich „peau d'orange“), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust

pT4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam

pT4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

pN- Regionäre Lymphknoten

pNX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht ent-nommen oder früher entfernt)

pN0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen *

pN1mic Mikrometastase (größer als 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm in maximaler Aus-dehnung).

pN1 Metastase(n) in 1 - 3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metasta-se(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht kli-nisch erkennbar** waren.

pN1a Metastase(n) in 1 - 3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung.

pN1b Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metasta-se(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht kli-nisch erkennbar waren.

pN1c	Metastasen in 1 - 3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren.
pN2	Metastase(n) in 4 - 9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren *** ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen.
pN2a	Metastasen in 4 - 9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung
pN2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen.
pN3	Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten.
pN3a	Metastase(n) in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten.
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbarem(en) Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Sentinellymphknoten-Dissektion, aber nicht klinisch erkennbar.
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten.

Anmerkungen:

*Fälle, bei denen nur isolierte Tumorzellen in regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden, werden als pN0(i+) klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Ansammlungen von Zellen, die in ihrer größten Ausdehnung 0,2 mm nicht überschreiten und gewöhnlich mittels Immunhistochemie oder molekularen Methoden entdeckt werden. Manchmal können sie mittels H&E-Färbung verifiziert werden. Isolierte Tumorzellen zeigen typischerweise keine Hinweise auf eine metastatische Aktivität, d. h. Proliferation oder Stromareaktion.

**Nicht klinisch erkennbar = nicht entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie).

***klinisch erkennbar = entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie) oder makroskopisch vom Pathologen erkannt.

pM-Fernmetastasen

pMX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tabelle A 2 – Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom nach Elston und Ellis¹⁶

Merkmale	Kriterien	Scorewerte
Tubulusausbildung	> 75 %	1
	10 - 75 %	2
	< 10 %	3
Kernpleomorphie	gering	1
	mittelgradig	2
	stark	3
Mitoserate	0 - 5/10 HPF°	1
	6 - 11/10 HPF	2
	≥ 12/10 HPF	3
Summenscore:		3 – 9

°HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung des Scorewerte entsprechend Elston und Ellis. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4 , 5	Gering	G1	gut differenziert
6, 7	Mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	Hoch	G3	schlecht differenziert

Tabelle A 3 – Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegner¹⁶

Prozentsatz positiver Tumorzellen	Punkte	× Färbeintensität	Punkte	= IRS
Keine positiven Kerne	0	keine Färbereaktion	0	
< 10 % positive Kerne	1	schwache Färbereaktion	1	
10 – 50 % positive Kerne	2	mäßige Färbereaktion	2	
51 – 80 % positive Kerne	3	starke Färbereaktion	3	
> 80 % positive Kerne	4			
				0 - 12 Punkte

**Tabelle A 4 – Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms:
TNM- und FIGO-Klassifikation²⁹**

TNM		FIGO		Befundssituation
T1		I		Tumor begrenzt auf Ovarien
	T1a		IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
	T1b			Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
	T1c			Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur und/oder Tumor an Ovarialoberfläche und/oder maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T2		II		Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
	T2a		IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n); keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
	T2b		IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
	T2c		IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3		III		Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit histologisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
	T3a		IIIA	Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
	T3b		IIIB	Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung < 2 cm
	T3c		IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
	M1	IV		Fernmetastasen (ausgeschl. Peritonealmetastasen)
	NX			regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0			keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1			regionäre Lymphknotenmetastasen

Tabelle A 5 – Kriterien des Gradings für das Ovarialkarzinom nach Silverberg 1998¹⁶

Punktwert	1	2	3
Architektur	glandulär	papillär	solide
Kernpleomorphie	relativ uniforme vesikuläre Kerne; Kerngrößenvariation < 2 : 1; keine prominenten Nukleolen	Kerngrößenvariation zwischen 2 : 1 und 4 : 1; kleine Nukleolen; keine bizarren Kerne	Kerngrößenvariation 4 : 1, große eosinophile Nukleolen, evtl. bizarre Kerne
Mitosezahl			
Sehfeldzahl 20	0 – 7	8 - 18	> 19
Sehfeldzahl 26	0 – 9	10 - 24	> 25

Grad 1	3 - 5 Punkte	hoch differenziert
Grad 2	6 - 7 Punkte	mäßig differenziert
Grad 3	8 - 9 Punkte	gering differenziert

Tabelle A 6 – Mammarkarzinomnachsorge: Empfehlungen für asymptomatische Frauen nach abgeschlossener Primärbehandlung einer Mammarkarzinomkrankung⁴⁶

a) Klinische Nachsorge					
	Nachsorge				
Jahre nach Primärtherapie	1	2	3	4 + 5	6 – 10
Anamnese	alle 3 Monate			alle 6 Monate	alle 12 Monate
Körperliche Untersuchung					
Information					
Selbstuntersuchung	monatlich				
Alle anderen technischen Untersuchungen einschließlich Tumormarker (ohne Mammographie)	nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastase				
b) Mammographie (ggf. ergänzt durch Sonographie bei dichtem Drüsenkörper, bei mammographisch unklarem Befund und zur Darstellung der Axilla)					
	Nachsorge			Früherkennung	
Jahre nach Primärtherapie	1	2	3	4 und weitere	
Nach brusterhaltender Therapie	alle 6 Monate alle 12 Monate			alle 12 Monate alle 12 Monate	
- ipsilaterale Brust					
- kontralaterale Brust					
Nach Mastektomie	alle 12 Monate			alle 12 Monate	
kontralaterale Brust					

Tabelle A 7 – Intensiviertes Früherkennungsprogramm für Hochrisikopatientinnen unter Studienbedingungen in den Zentren für Brust- und Eierstockkrebs²²

- monatliche Selbstuntersuchung der Brust
(nach ärztlicher Anweisung, ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, lebenslang)
- spezielle Mammadiagnostik
 - Tastuntersuchung der Brust durch den Frauenarzt alle 6 Monate
 - Mamasonographie (min. 7,5 MHz) alle 6 Monate (ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, lebenslang)
 - Mammographie alle 12 Monate (ab dem 30. Lebensjahr, je nach Brustdrüsen-dichte ab dem 35. Lebensjahr)
 - Mamma-MRT alle 12 Monate (zyklusabhängig bei prämenopausalen Frauen, ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, bis ca. 55. Lebensjahr bzw. Involution des Drüsenparenchyms)

Tabelle A 8 – Empirische Mutationsraten in Abhängigkeit von familiären Konstellationen in Prozent

(Quelle: Deutsches Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs 2011)³

Familiäre Konstellation und empirische Wahrscheinlichkeiten pathogener Mutationen in den BRCA-Genen (Anteil in Prozent der Indexpatientinnen mit Nachweis einer pathogenen Mutation in Abhängigkeit von der familiären Konstellation; Abweichungen +/- 2 %)

Familiäre Konstellation	Empirische Mutationswahrscheinlichkeit (in%)
Familie mit genau 2 an Mammakarzinom erkrankten Frauen; eine davon vor dem 51. Lebensjahr erkrankt	9,2
Familie mit genau 2 an Mammakarzinom erkrankten Frauen; beide vor dem 51. Lebensjahr erkrankt	19,3
Familie mit 3 oder mehr an Mammakarzinom erkrankten Frauen, 2 davon vor dem 51. Lebensjahr erkrankt;	30,7
Familie mit 3 oder mehr an Mammakarzinom erkrankten Frauen; unabhängig vom Alter bei Erstdiagnose	22,4
Familie mit 1 oder mehr an Mammakarzinom erkrankten Frauen <u>und</u> 1 oder mehr an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen; unabhängig vom Alter bei Erstdiagnose	48,4
Familie mit genau einer Frau mit bilateralem Mammakarzinom, davon eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr	24,8
Familie mit 2 oder mehr Frauen mit Ovarialkarzinom; unabhängig vom Alter; keine Person mit Mammakarzinom	45,0
Familie mit 1 oder mehr an Mammakarzinom erkrankten Mann/Männer und 1 oder mehr an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankten Frauen	42,1
Familie mit genau einer Frau die vor dem 36. Lebensjahr an einem Mammakarzinom erkrankt ist	10,1

BC: Mammakarzinom; OC: Ovarialkarzinom

Tabelle A9 – Beratungskonzept beim hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom

Humangenetische Beratung:

- Erstellung eines Stammbaums
- Berechnung des individuellen genetischen Risikos
- ggf. Angebot einer molekulargenetischen Untersuchung

Gynäkologische Beratung und Aufklärung über:

- intensiviertes Früherkennungsprogramm
- Präventionsmöglichkeiten
- Lebensführung

Psychoonkologische Beratung:

- Beurteilung der psychosozialen Situation
- Hilfestellung bei der Entscheidungsfindung (Testung ja/nein)

Abbildungen

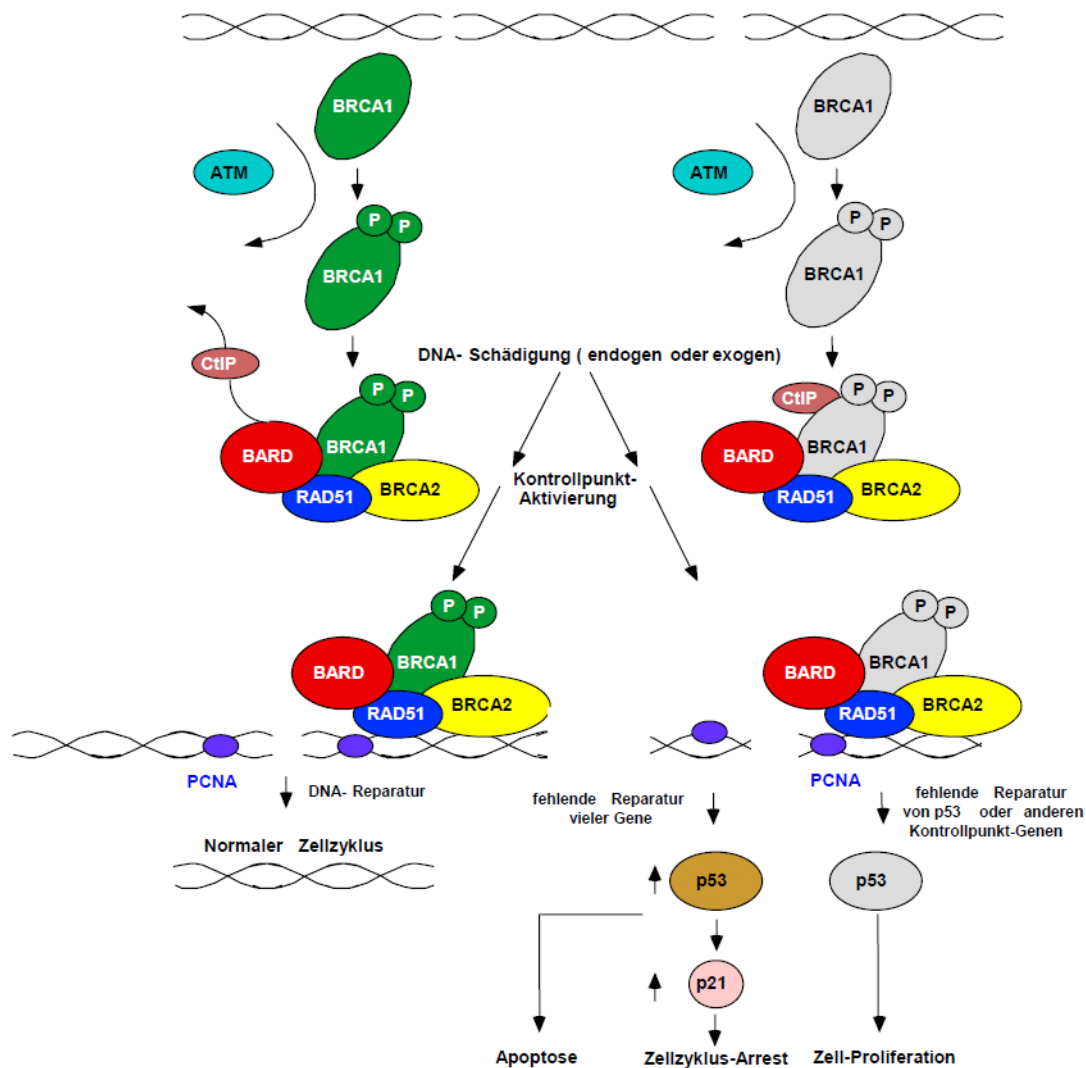


Abbildung A 1 – Schematische Darstellung der Rolle von BRCA1/2 bei der DNS-Reparatur¹¹⁹

Das Modell in Abbildung A 1 zeigt einen makromolekularen Komplex aus BRCA1 und BRCA2, BARD und RAD51, welche an DNS-Reparaturmechanismen beteiligt sind. Liegt ein Defekt in dem BRCA1- oder BRCA2-Gen vor (hier im Modell die grau unterlegten Felder) kann es z.B. durch Hochregulierung von p53 und p21 zur Apoptose der betroffenen Zelle kommen oder zu einem Zellzyklus-Arrest führen. Durch fehlerhafte Reparaturmechanismen kann es auf der anderen Seite jedoch auch zu einer Zellproliferation kommen.

PCNA: proliferating cell nuclear antigen, CtIP: CTBP-interacting protein, BARD: BRCA1-associated ring domain

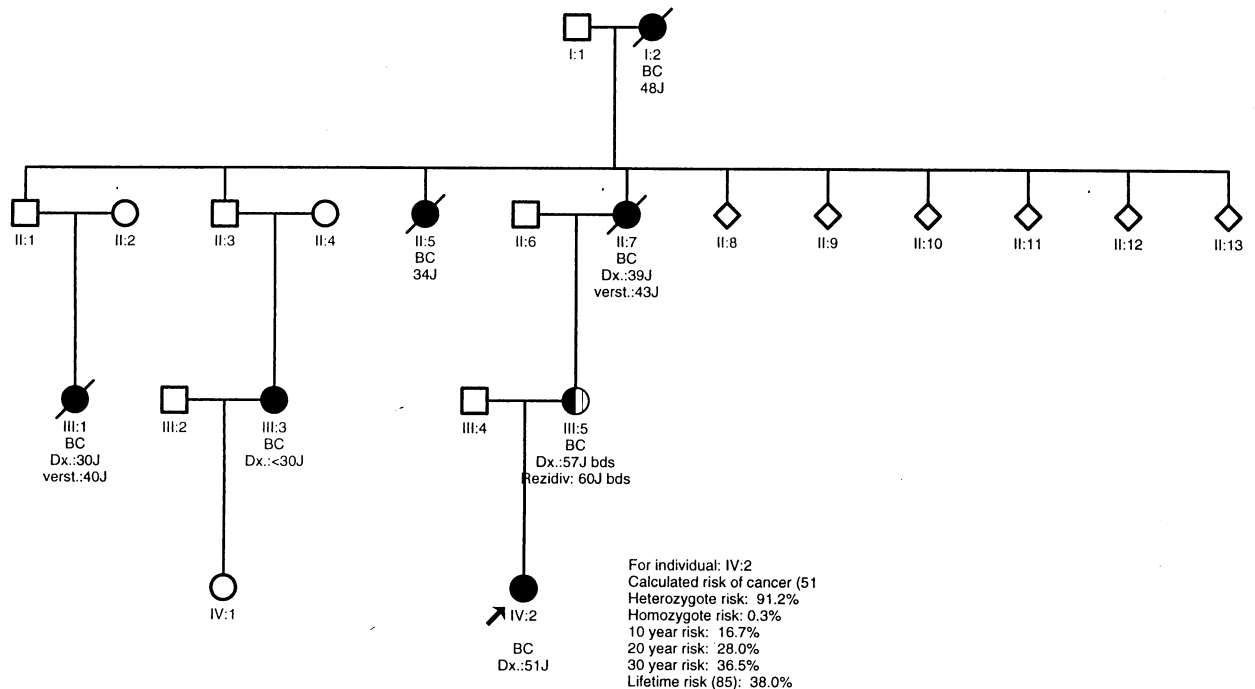


Abbildung A 2 – Beispiel eines Familienstammbaumes

Symbolerklärung

Kreis: Frau

Quadrat: Mann

Raute: keine genauen Angaben eruierbar

ausgefülltes Symbol: Erkrankung der betroffenen Person (z.B. Mammakarzinom/BC)

gestricheltes Symbol: Vorliegen einer weiteren Erkrankung (z.B. Mammakarzinom kontralateral oder Rezidiv)

geteiltes Symbol: Vorliegen mehrerer Erkrankungen (z.B. bilaterales Mammakarzinom)

Symbol durchgestrichen: Person verstorben

Literatur

- ¹ Schrodi S., Engel J., Heywang-Köbrunner S. H., Schubert-Fritschle G.
Epidemiologie
MANUAL Mammakarzinome 2011 (13. Auflage): 1 - 11
- ² Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html
- ³ Meindl A., Ditsch N., Kast K., Rhiem K., Schmutzler R. K.
Hereditary breast and ovarian cancer - new genes, new treatments, new concepts.
Deutsches Ärzteblatt 2011; 108 (19): 323 - 330
- ⁴ Meindl A., Baumgärtner A.-K., Ditsch N., Heitmann C., Heywang-Köbrunner S. H., Maurer S., Meyer P., Rjosk-Dendorfer D., Rühl I.
Das hereditäre Mammakarzinom.
MANUAL Mammakarzinom 2011 (13. Auflage): 100 - 120
- ⁵ Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P. A., Harshman, K., Tavtigian S., Liu Q., Cochran C., Bennett L. M., Ding W., Bell R., Rosenthal J., Hussey C., Tran T., Melody M., Frye C., Hattier T., et al.
A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.
Science 1994; 266: 66 - 71
- ⁶ Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J., Collins N., Gregory S., Gumbs C., Micklem G., Barfoot R., Hamoudi R., Patel S., Rices C., Biggs P., Hashim Y., Smith A., Connor F., Arason A., Gudmundsson J., Ficenec D., Kelsell D., Fordtonin D. P., Bishop T., Spurr N., Ponder B. A., Eeles R., Peto J., Devilee P., Cornelisse C., Lynch H., Narod S., Le-noir G., Egilsson V., Barkadottir R. B., Easton D. F., Bentley D., Futreal A., Ashworth A., Stratton M.R.
Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2.
Nature 1995; 378: 789 - 792
- ⁷ Bertwistle D., Swift S., Marston N. J., Jackson L. E., Crossland S., Crompton M. R., Marshall C. J., Ashworth A.
Nuclear location and cell cycle regulation of the BRCA2 protein.
Cancer Research 1997; 57: 5485 - 5488
- ⁸ Cipollini G., Tommasi S., Paradiso A., Aretini P., Bonatti F., Brunetti I., Bruno M., Lombardi G., Schittulli F., Sensi E., Tancredi M., Bevilacqua G., Caligo M. A.
Genetic alterations in hereditary breast cancer.
Annals of Oncology 2004; 15 (1): 7 - 13
- ⁹ R. Henderson B. R.
The BRCA1 Breast Cancer Suppressor: Regulation of Transport, Dynamics and Function at Multiple Subcellular Locations
Scientifica 2012 (Article ID 796808): 1 - 15
- ¹⁰ Levy-Lahad E., Plon S.E.
A Risky Business - Assessing Breast Cancer Risk
Science 2003 ; 302 (5645): 574 - 575
- ¹¹ Ganten D., Ruckpaul K.
Molekularmedizinische Grundlagen von nicht-hereditären Tumorerkrankungen
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002 (1. Auflage): 300 - 301
- ¹² Knudson, A. G., JR.
Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA 1971; 68 (4): 820 - 823.

- ¹³ Gross E., Arnold N., Goette J., Schwarz-Boeger U., Kiechle M.
A comparison of BRCA1 mutation analysis by direct sequencing, SSCP and DHPLC
Human Genetics 1999; 105: 72 - 78
- ¹⁴ Schwarzer S.
DHPLC spürt DNA-Mutationen auf
Labor Praxis 2000; 24 (10): 28 - 30
- ¹⁵ Schmutzler R., Schlegelberger B., Meindl A., Gerber W.-D., Kiechle M.
Beratung, Genetische Testung und Prävention von Frauen mit einer familiären Belastung für das Mamma- und Ovarialkarzinom
Interdisziplinäre Empfehlungen des Konsortiums „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe
Zentralblatt für Gynäkologie 2003; 125: 494 - 506
- ¹⁶ Mayr D., Dettmar P., Högel B., Nährig J., Sotlar K.
Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferation der Mamma
MANUAL Mammakarzinome 2011 (13. Auflage): 56 - 83
- ¹⁷ Foulkes W., Sefansson I., Chappuis P., Bégin L., Goffin J., Wong N., Trudel M., Akslen L.
Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer.
Journal of the National Cancer Institute 2003; 95 (19): 1482 - 1485
- ¹⁸ Gadzicki D., Schlegelberger B.
Histopathological criteria and selection algorithms for BRCA1 genetic testing.
Cancer Genetics and Cytogenetics 2009; 189 (2): 105 - 111
- ¹⁹ Honrado E., Palacios J.
The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. (Review)
Modern Pathology 2005; 18 (10): 1305 - 1320
- ²⁰ Brierly J., Greene F., Sobin L., Wittekind C.
The „y“ Symbol: An Important Classification Tool for Neoadjuvant Cancer Treatment
In American Cancer Society 2006
Published online 4 April 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)
- ²¹ Böcker W.
Pathologie der Mamma.
In: Duda V., Schulz-Wendtland R.
Mammadiagnostik - Komplementärer Einsatz aller Verfahren
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2004: 146 - 163
- ²² Kast K., Distler W., Schmutzler R.
Aktuelle Empfehlung zur Prävention und Therapie des familiären Mammakarzinoms
Current Recommendations for the Prevention and Treatment of Hereditary Breast Cancer
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2010; 70: 634 - 639
- ²³ Eston C., Ellis I.
Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.
Histopathology 1991; 19 (5): 403 - 410
- ²⁴ Uhm J. E., Im Y. H.
Treatment outcomes and clinicopathologic characteristics of triple-negative breast cancer who received platinum-containing chemotherapy.
International Journal of Cancer 2009; 124 (6): 1457 - 1462
- ²⁵ Remmele W., Stegner H. E.
Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue.
Pathologe 1987; 8: 138 - 140

- ²⁶ Fasching P. A., Lux M. P., Bani M., Beckmann M. W.
Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom - ein Update Teil I - molekulare Grundlagen, Tumorrisikoberatung und Risikoberechnung
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2004; 64: 900 - 911
- ²⁷ Wolf C., Anthuber C., Ataseven B., Braun M., Eiermann W., Hamann M., Hanusch C. A., Michl G., Petrides P., Pihusch R., Rack B., Salat C., Sattler D.
Adjuvante Systemtherapie
MANUAL Mammakarzinome 2011 (13. Auflage): 154 - 177
- ²⁸ Beckmann M. W., Blohmer J. U., Costa S. D., Diedrich K., Diel I., Eiermann W., Friese K., Gerber B., Harbeck N., Hilfrich J., Janni W., Jänicke F., Jonat W., Kaufmann M., Kiechle M., Köhler U., Kreienberg R., von Minckwitz G., Möbus V., Nitz U., Schneeweiss A., Thomssen C., Wallwiener D. und Panel-Mitglieder
St.-Gallen-Konferenz 2009 zum primären Mammakarzinom
Meinungsbild deutscher Experten
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2009; 69: 377 - 383
- ²⁹ Mayr D., Dettmar P., Schmalfeldt B., Schwarz-Böger U.
Histologische Klassifikation maligner und potentiell maligner Ovarialtumoren, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren
MANUAL Maligne Ovarialtumoren 2010 (9. Auflage): 19 - 26
- ³⁰ Shimizu Y., Kamoi S., Amada S., Akiyama F., Silverberg S. G.
Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: Testing of a proposed system in series of 461 patients with uniform treatment and follow-up.
Cancer 1998; 82: 893 - 901
- ³¹ Pharoah P. D., Easton D. F., Stochton D. L., Gayther S., Ponder B. A.
Survival in familial, BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer.
Cancer Research 1999; 59: 868 - 871
- ³² Schmalfeldt B., Anthuber C., Ataseven B., Bauerfeind I., Burges A., Höß C., Kaiser C., Kolben M., Oberlechner E., Rehbock J., Schwoerer M.
Operative Primärtherapie
MANUAL Maligne Ovarialtumoren 2010 (9. Auflage): 35 - 45
- ³³ Lux M. P., Fasching P. A., Bani M., Beckmann M. W.
Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom - ein Update, Teil II - Früherkennung, Prävention und Therapie
Hereditary Breast and Ovarian Cancer- an Update, Part II- Early Cancer Detection, Prevention and Therapy
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2004; 64: 1037 - 1051
- ³⁴ Dian D., Anthuber C., Bauerfeind I., Beyreuther H. J., Braun M., Bubbs C. F., De Waal J. C., Drinovac V., Edler von Koch F., Engel J., Funke I., Gabka C., Hamann U., Heitmann C., Himsel I., Kaiser C., Kolben M., Löhns B., Mosner M., Paepke S., Schwoerer M., Taskov C., Weiß E., Widschwendtner P.
Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren
MANUAL Mammakarzinom 2011 (13. Auflage): 121 - 131
- ³⁵ Schwartz G. F. and Consensus Conference Committee.
Proceedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19 - 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
Cancer 2002; 94 (10): 2542 - 2551
- ³⁶ Untch M., Gerber B., Möbus V., Schneeweiss A., Thomssen C., von Minckwitz G.
St. Gallen-Konferenz 2011 zum primären Mammakarzinom
Meinungsbild deutscher Experten (Zürich 2011)
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2011; 71: 381 - 390

- ³⁷ Scheithauer H., Hellemann H.-P., Lindner H., Lück A., Nikolajek K., Pigorsch S., Riepl M., Rosskopf B. R., Schaffer P., Schuck A., Sommer H., Stadler P., Wypior J.
Radioonkologische Behandlung
MANUAL Mammakarzinom 2011 (13. Auflage): 132 - 143
- ³⁸ Hanusch C. A., Bauerfeind I., Eiermann W., Hasmmüller S., Keim S., Lang N., Mosner M., Paepke S., Rack B., Rühl I., Salat C., Wolf C.
Primär systemische Therapie
MANUAL Mammakarzinome 2011 (13. Auflage): 144 - 153
- ³⁹ Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A., Blotta S., Quaresima B., Martelli M. L., Goel A., Barbieri V., Costanzo F., Boland C. R., Venuta S.
BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells
British Journal of Cancer 2003; 88: 1285 - 1291
- ⁴⁰ Menon U., Jacobs I. J.
Recent developments in ovarian cancer screening.
Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2000; 12 (1): 39 - 42
- ⁴¹ Burges A., Anthuber C., Schelling M., Stieber P.
Früherkennung und Diagnostik
MANUAL Maligne Ovarialtumoren 2010 (9. Auflage): 11 - 18
- ⁴² Burges A., Ataseven B., Beyreuther H., Lutz L., Seck K., Späthe K., Schmalfeldt B.
Systemische Primärtherapie einschließlich molekular-biologischer Therapieansätze
MANUAL Maligne Ovarialtumoren 2010 (9. Auflage): 46 - 56
- ⁴³ Moynahan M. E., Pierce A. J., Jasin M.
BRCA2 is required for homology directed repair of chromosomal breaks.
Molecular Cell 2001; 7: 263 - 272
- ⁴⁴ Bryant H. E., Schultz N., Thomas H. D., Parker K. M., Flower D., Lopez E., Kyle S., Meuth M., Curtin N. J., Helleday T.
Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase.
Nature 2005; 434: 913 - 917
- ⁴⁵ Farmer H., McCabe N., Lord C. J. et al.
Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy.
Nature 2005; 434: 917 - 921
- ⁴⁶ Abenhardt W., Artmann A., Astner S., Bastert G., Bojko P., de Waal J. C., Eiermann W., Engel J., Heinemann V., Janni W., Kessler M., Lutz L., Rauthe G., Sommer H., Stieber P., Wolf M.
Nachsorge
MANUAL Mammakarzinome 2011 (13. Auflage): 178 - 195
- ⁴⁷ Hellemann H. P., Wolf C.
Mammakarzinom-Prävention
MANUAL Mammakarzinom 2011 (13. Auflage): 12 - 30
- ⁴⁸ Bosse K., Gossmann A., Rhiem K., Wappenschmidt B., Mallmann P., Schmutzler R.
Wachstumsrate des familiären Mammakarzinoms – wie engmaschig sollten die Vorsorgeintervalle sein?
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2006; 67 DOI: 10.1055/s-2006-952535
- ⁴⁹ Stauber M., Weyerstahl T.
In Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe
Thieme-Verlag Stuttgart 2007 (3. Auflage): 279 - 309
- ⁵⁰ Lalloo F., Baildam A., Brain A., Hopwood P. Evans D. G., Howell A.
A protocol for preventative mastectomy in women with an increased lifetime risk of breast cancer.
European Journal of Surgical Oncology. 2000; 26 (7): 711 - 713

- ⁵¹ Lagios M. D., Gates E. A., Westdahl P. R., Richards V., Alpert B. S.
A Guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer.
The American Journal of Surgery 1979; 138: 135 - 140
- ⁵² Rebbeck T. R., Friebel T., Lynch H. T., Neuhausen S. L., van't Veer L., Garber J. E., Evans G. R., Narod S. A., Isaacs C., Matloff E., Daly M. B., Olopade O. I., Weber B. L.
Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group.
Journal of Clinical Oncology 2004; 22 (6): 1055 - 1062
- ⁵³ Hartmann L. C., Schaid D. J., Woods J. E., Crotty T. P., Myers J. L., Arnold P. G., Petty P. M., Sellers T. A., Johnson J. L., McDonnell S. K., Frost M., H., Jenkins R. B.
Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer.
The New England Journal of Medicine 1999, 340 (2): 77 - 84
- ⁵⁴ Meijers-Heijboer H., van Geel B., van Putten W. L., Henzen-Logmans S. C., Seynaeve C., Menke-Pluymers M. B., Bartels C. C., Verhoog L. C., van den Ouweland A. M., Niermeijer M. F., Brekelmans C. T., Klijn J. G.
Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.
The New England Journal of Medicine 2001; 345: 159 - 164.
- ⁵⁵ Hartmann L. C., Sellers T. A., Schaid D. J., Frank T. S., Soderberg C. L., Sitta D. L., Frost M. H., Grant C. S., Donohue J. H., Woods J. E., McDonnell S. K., Walsh Vockley C., Deffenbaugh A., Couch F. J., Jenkins R. B.
Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers.
Journal of the National Cancer Institute 2001; 93: 1633 - 1637
- ⁵⁶ Graeser M., Engel C., Rhiem K., Gadzicki D., Bick U., Kast K., Forster U., Schlehe B., Bechthold A., Arnold N., Preisler-Adams S., Nestle-Kraemling C., Zaino M., Loeffler M., Kiechle M., Meindl A., Varga D., Schmutzler R.
Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers
Journal of Clinical Oncology 2009; 27 (35): 5887 - 5892
- ⁵⁷ Eisen A, Lubinski J, Klijn J., Moller P, Lynch H. T., Offit K., Weber B., Rebbeck T., Neuhausen S. L., Ghadirian P., Foulkes W. D., Gershoni-Baruch R., Friedman E., Rennert G., Wagner T., Isaacs C., Kim-Sing C., Ainsworth P., Sun P., Narod S. A.
Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: An international case-control study.
Journal of Clinical Oncology 2005; 23 (30): 7491 - 7496
- ⁵⁸ Marchetti P., Di Rocco C. Z., Ricevuto E., Bisegna R., Cianci G., Calista F., Sidoni T., Porzio G., Ficarella C. et al
Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama.
Annals of Oncology 2004; 15 (1): 15 - 16
- ⁵⁹ Paepke S., v. Minckwitz G., Kaufmann M., Schwarz-Boeger U., Jacobs V. R., Aigner M., Pfeifer K., Ehmer M., Hüttner C., Blohmer J. U., Kiechle M.
Medikamentöse Prävention des Mammakarzinoms: eine Übersicht über die Literatur und den Stand in Deutschland
Zentralblatt für Gynäkologie 2003; 125: 338 - 345
- ⁶⁰ Goldberg J. I., Borgen P. I.
Breast cancer susceptibility testing: past, present and future.
Expert Review of Anticancer Therapy 2006; 6 (8): 1205 - 1214
- ⁶¹ Ripperger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B.
Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling.
European Journal of Human Genetics 2009; 17 (6): 722 - 731

- ⁶² Schmutzler R., Meindl A.
Hereditäres Mamma-Karzinom – Beratung, Gendiagnostik und Betreuung betroffener Familien.
Onkologie 2005; 2: 10 - 15
- ⁶³ Ditsch N.
Prognostische Relevanz disseminierter CK18-positiver Zellen im Knochenmark nodal-negativer Mammakarzinom-Patientinnen und Nachweis des Östrogenrezeptors (ÖR) auf disseminierten CK18-positiven Zellen im Knochenmark von Mammakarzinom-Patientinnen
Dissertation LMU München 2003
- ⁶⁴ Stadler P., Hamann U., Lück A., Schröder K., Stötzer O.
Sonderfälle
MANUAL Mammakarzinome 2011 (13. Auflage): 303 - 311
- ⁶⁵ Liede A., Karlan B. Y., Narod S. A.
Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature.
Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 735 - 742
- ⁶⁶ Breast Cancer Linkage Consortium
Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Linkage Consortium.
Journal of National Cancer Institution 1999; 91: 1310 - 1316
- ⁶⁷ Irving M., Elmslie F., Berg J.
Genetics of breast cancer.
International Journal of Clinical Practice 2002; 56: 677 - 682
- ⁶⁸ Scheuer L., Kauff N., Robson M., Kelly B., Barakat R., Satagopan J., Ellis N., Hensley M., Boyd J., Borgen P., Norton L., Offit K.
Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers.
Journal of Clinical Oncology 2002; 25: 1260 - 1268
- ⁶⁹ Uyei A., Peterson S., Erlichman J., Broglio K., Yekell S., Schmeler K., Lu K., Meric-Bernstam F., Amos C., Strong L., Arun B.
Association between clinical characteristics and risk-reduction interventions in women who underwent BRCA1 and BRCA2 testing
Cancer 2006; 107 (12): 2745 - 2751
- ⁷⁰ King M. C., Marks J. H., Mandell J.B.
Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2.
Science 2003; 302 (5645): 643 - 646
- ⁷¹ Antoniou A. C., Pharoah P. D., Narod S., Risch H. A., Eyfjord J. E., Hopper J. L., Loman N., Olsson H., Johansson O., Borg Å., Pasini B., Radice P., Manoukian S., Eccles D. M., Tang N., Olah E., Anton-Culver H., Warner E., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Tulinius H., Thorlacius S., Eerola H., Nevanlinna H., Syrjäkos K., Kallioniemi O.-P., Thompson D., Evans C., Peto J., Lalloo F., Evans D. G., Easton D. F.
Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.
The American Journal of Human Genetics 2003; 72 (5):1117 - 1130
- ⁷² Chappuis P. O., Nethercot V., Foulkes W. D.
Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer.
Seminars in Surgical Oncology 2000;18 (4): 287 - 295
- ⁷³ Foulkes W. D., Stefansson I. M., Chappuis P. O., Begin L. R., Goffin J. R., Wong N., Trudel M., Akslen L. A.
Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer.
Journal of the National Cancer Institute 2003; 95 (19): 1482 - 1485

- ⁷⁴ Boyd J., Sonoda Y., Federici M. G., Bogomolnii F., Rhei E., Maresco D. L., Saigo P. E., Almadrones L. A., Barakat R. R., Brown C. L., Chi D. S., Curtin J. P., Poynor E. A., Hoskins W. J.
Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer.
Journal of the American Medical Association 2000; 283 (17): 2260 - 2265
- ⁷⁵ Pharoah P. D., Easton D. F., Stockton D. L., Gayther S., Ponder B. A.
Survival in familial, BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer.
United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR)
Familial Ovarian Cancer Study Group.
Cancer Research 1999; 59 (4): 868 - 871
- ⁷⁶ Engel J., Schlesinger-Raab A., Schubert-Fritschle G., Schmalfeldt B.
Epidemiologie
MANUAL Maligne Ovarialtumoren 2010 (9. Auflage): 1 - 10
- ⁷⁷ Travis R., Key T.
Review: Oestrogen exposure and breast cancer risk
Breast Cancer Research 2003; 5: 239 - 247
- ⁷⁸ Welsh P., King M.-C.
BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer
Human Molecular Genetics 2001; 10 (7): 705 - 713
- ⁷⁹ Scheich D., Artmann A., Braun M., de Waal J. C., Difilipp C., Hellerhoff K., Heywang-Köbrunner S. H., Perlet C., Rjosk D., Wolf C.
Bildgebende und interventionelle Diagnostik
MANUAL Mammakarzinome 2011 (13. Auflage): 31 - 55
- ⁸⁰ Narod S. A.
Review Modifiers of risk of hereditary breast cancer
Oncogene 2006; 25: 5832 - 5836
- ⁸¹ Kotsopoulos J., Lubinski J., Lynch H. T., Neuhausen S. L., Ghadirian P., Isaacs C., Weber B., Kim-Sing C., Foulkes W. D., Gershoni-Baruch R., Ainsworth P., Friedman E., Daly M., Garber J. E., Karlan B., Olopade O. I., Tung N., Saal H. M., Eisen A., Osborne M., Olsson H., Gilchrist D., Sun P., Narod S. A.
Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.
Cancer Causes and Control 2005; 16: 667 - 674
- ⁸² Tsilidis K. K., Allen N. E., Key T. J., Dossus L., Lukanova A., Bakken K., Lund E., Fournier A., Overvad K., Hansen L., Tjønneland A., Fedirko V., Rinaldi S., Romieu I., Clavel-Chapelon F., Engel P., Kaas R., Schütze M., Steffen A., Bamia B., Trichopoulou A., Zylis D., Masalan G., Pala V., Galasso R., Tumino R., Sacerdote C., Bueno-de-Mesquita H.-B., van Duynhoven F. J. B., Braem M. G., Onland-Moret N. C., Gram I. T., Rodríguez L., Travier N., Sánchez M.-J., Huerta J., Ardanaz E., Larrañaga N., Jirström K., Manjer J., Idahl A., Ohlson N., Khaw K.-T., Wareham N., Mouw T., Norat T., Riboli E.
Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
British Journal of Cancer 2011; 105: 1436 - 1442
- ⁸³ Braem M. G., Onland-Moret N. C., van den Brandt P. A., Goldbohm R. A., Peeters P. H. M., Kruitwagen R. F., Schouten L. J.
Reproductive and Hormonal Factors in Association With Ovarian Cancer in the Netherlands cohort Study
American Journal of Epidemiology 2010; 172 (10): 1181 - 1189
- ⁸⁴ Andrieu N., Goldgar D. E., Easton D. F., Rookus M., Brohet R., Antoniou A. C., Peock S., Evans G., Eccles D., Douglas F., EMBRACE, Noguès C., Gauthier-Villars M., Chompret A., GENESPO, Van Leeuwen F. E., Kluij I., GEO-HEBON, Benitez J., Arver B., Olah E. IBCCS Collaborators Group, Chnag.-Claude J.
Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA 1/2 Carrier Co-

- hort Study (IBCCS).
Journal of National Cancer Institute 2006; 98 (8): 535 - 544.
- ⁸⁵ Mc Laughlin J. R., Risch H. A., Lubinski J., Moller P., Ghadirian P., Lynch H., Karlan B., Fishman D., Rosen B., Neuhausen S. L., Offit K., Kauff N., Domchek S., Tung N., Friedman E., Foulkes W., Sun P., Narod S.A.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group
Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: case-control study.
The Lancet Oncology. 2007; 8 (1): 26 - 34
- ⁸⁶ Jernström H., Lubinski J., Lynch H. T., Ghadirian P., Neuhausen S., Isaacs C., Weber B. L., Horsman D., Rosen B., Foulkes W. D., Friedman E., Gershoni-Baruch R., Ainsworth P., Daly M., Garber J., Olsson H., Sun P., Narod S. A.
Breast-feeding and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Journal of the National Cancer Institute 2004; 96 (14): 1094 - 1098
- ⁸⁷ Parkin D. M.
15. Cancers attributable to reproductive factors in the UK in 2010
British Journal of Cancer 2011; 105: 73 - 76
- ⁸⁸ Milne R. L., Knight J. A., John E. M., Dite G. S., Balbuena R., Ziogas A., Andrulis I. L., West D. W., Li F. P., Southey M. C., Giles G. C., McCredie M. R., Hopper J. R., Whittemore A. S.
Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2005; 14 (2): 350 - 356
- ⁸⁹ Narod S. A., Risch H., Moslehi R., Dørum A., Neuhausen S., Olsson H., Provencher D., Radice P., Evans G., Bishop S., Brunet J.-S., Ponder B. A., Klijn J. G. for Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group
Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer..
The New England Journal of Medicine 1998; 339: 424 - 428
- ⁹⁰ Narod S. A., Sun P., Ghadirian P., Lynch H., Isaacs C., Garber J., Weber B., Karlan B., Fishman D., Rosen B., Tung N., Neuhausen S. L. the Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group
Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control stud.
The Lancet 2001; 357: 1467 - 1470
- ⁹¹ Narod S. A., Sun P., Risch H. A.
Ovarian cancer, oral contraceptives and BRCA mutations.
The New England Journal of Medicine 2001; 345: 1706 - 1707
- ⁹² Ortmann O., Treck O.
Tumoren und Endokrinum
In Klinische Endokrinologie für Frauenärzte
Springer-Verlag 2009 (4. Auflage): 600 - 606
- ⁹³ Eisen A., Lubinski J., Gilbert L., Ghadirian P., Manoukian S., Rennert G., Freidman E., Isaacs C., Rosen E., Daly M., Sun P., Narod S. A. and the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group
Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers.
Journal of the National Cancer Institute 2008; 100 (19): 1361 - 1367
- ⁹⁴ Kotsopoulos J., Lubinski L.J., Neuhausen L., Lynch H. T., Rosen B., Ainsworth P., Moller P., Ghadirian P., RIsaacs C., Karlan B., Sun P., Narod S. A.
Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.
Gynecologic Oncology 2006; 100 (1): 83 - 88
- ⁹⁵ Rouleau I., Chiquette J., Plante M., Simard J., Dorval M.
Changes in health-related behaviours following BRCA1/2 genetic testing: the case of hormone

- replacement therapy.
Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2004; 26 (12): 1509 - 1566
- ⁹⁶ Kuhl C. K.
Familiäre Brustkrebserkrankung: klinische Grundlagen und Früherkennung
Familial Breast Cancer: What the Radiologist Needs to Know
Senologie 2007; 4: 185 - 191
- ⁹⁷ Lafarge S., Sylvain V., Ferrara M., Bignon Y. F.
Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway.
Oncogene 2001; 20: 6597 - 6606
- ⁹⁸ Goffin J. R., Chappuis P. O., Bégin L. R., Wong N., Brunet J. S., Hamel N., Paradis A. J., Boyd J., Foulkes W. D.
Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma. 10-year -follow-up data.
Cancer 2003; 97: 527 - 536
- ⁹⁹ Rebbeck T. R., Friebel T., Lynch H.T., Neuhausen S. L., van't Veer L., Garber J. L., Evans G. R., Narod S. A., Isaacs C., Metloff E., Daly M. B., Olopade O. I., Weber B. L.
Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group.
Journal of Clinical Oncology 2004; 22 (6): 1055 - 1062
- ¹⁰⁰ Olopade O., Artoli G.
Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations
The Breast Journal 2004; 10 (1): 5 - 9
- ¹⁰¹ Kauff N. D., Domchek S. M., Friebel T. M., Robson M. E., Lee J., Garber J. E., Isaacs C., Evans D. G., Lynch H., Eeles R. A., Neuhausen S. L., Daly M. B., Matloff E., Blum J. L., Sabbatini P., Barakat R. R., Hudis C., Norton L., Offit K., Rebbeck T. R.
Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study.
Journal of Clinical Oncology 2008; 26 (8): 1331 - 1337
- ¹⁰² Kotsopoulos J., Lubinski J., Lynch H. T., Kim-Sing C., Neuhausen S., Demsky R., Foulkes W. D., Ghadirian P., Tung N., Ainsworth P., Senter L., Karlan B., Eisen A., Eng C., Weitzel J., Gilchrist W. M., Blum J. L., Zakalik D., Singer C., Fallen T., Ginsburg O., Huzarski T., Sun P., Narod S. A.
Oophorectomy after Menopause and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers
Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2012; 21 (7): 1089 - 1096
- ¹⁰³ Robson M. E., Svahn T., McCornick B., Borgen P., Hudis C. A., Norton L., Offit K.
Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series.
Cancer 2005; 103: 44 - 51
- ¹⁰⁴ Metcalfe K. A., Lynch H. T., Ghadirian P., Tung N., Olivetto I., Warner E., Olopade O. I., Eisen A., Weber B., McLennan J., Sun P., Foulkes W. D., Narod S. A.
Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers.
Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 2328 - 2335
- ¹⁰⁵ Peralta E., Ellenhorn J., Wagman L., Dagis A., Andersen J., Chu D.
Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer
The American Journal of Surgery 2000; 180 (6): 439 - 445

- ¹⁰⁶ Lostumbo L., Carbine B., Wallace J., Ezzo J.
Prophylactic mastectomy for prevention of breast cancer
Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 Issue 4
- ¹⁰⁷ Narod S. A., Brunet J. S., Ghadirian P., Robson M., Heimdal K., Neuhausen S. L., Stoppa-Lyonett D., Lerman C., Pasini B., de los Rios P., Weber B., Lynch H.
for the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group.
Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study.
The Lancet 2002; 356:1876 - 1881
- ¹⁰⁸ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group.
Tamoxifen for breast cancer: an overview of the randomized trials.
The Lancet 1998; 351: 1451 - 1467
- ¹⁰⁹ Foulkes W. D., Metcalfe K., Hanna W., Lynch H. T., Ghadirian P., Tung N., Olopade P. O., Weber B., McLennan L., Olivetto I. A., Sun P., Chappuis P. O., Bégin L. R., Brunet L.-S., Narod S. A.
Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRC A1-related breast carcinoma.
Cancer 2003; 98: 1569 - 1577
- ¹¹⁰ Lee E.-H., Park S., Park B., Kim S.-W., Lee M. H., Ahn S. H., Ho Son B., Yoo K.-Y., Kang D.
KOHBRA Research Group, Korean Breast Cancer Society
Effect of BRCA1/2 on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis
Breast Cancer Research and Treatment 2010; 122 (1): 11 - 25
- ¹¹¹ Schwarz-Boeger U., Meindl A., Kiechle M., Anthuber C.
Hereditäres Ovarialkarzinom
MANUAL Maligne Ovarialtumore 2010 (9. Auflage): 27 - 34
- ¹¹² Fischer D., Thill M., Diedrich K., Friedrich M.
Gynäkologische Onkologie
Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms
Frauenarzt 2008; 49 (2): 116 - 122
- ¹¹³ Rubin S. C., Benjamin I., Behbakht K., Takahashi H., Morgan M. A., LiVolsi V. A., Berchuck A., Muto M. G., Garber J. E., Weber B. L., Lynch H. T., Boyd J.
Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1.
The New England Journal of Medicine 1996; 335: 1413 - 1416
- ¹¹⁴ Pharoah P. D., Easton D. F., Stockton D. L., Gayther S., Ponder B. A.
Survival in familial BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer.
United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR)
Familial Ovarian Cancer Study Group
Cancer Research 1998; 59: 868 - 871
- ¹¹⁵ Cass I., Baldwin R. L., Varkey T., Moslehi R., Narod S. A., Karlan B. Y.
Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma.
Cancer 2003; 97: 2187 - 2195
- ¹¹⁶ Boyd J., Sonoda Y., Federici M. G., Bogomolny F., Rhei E., Maresco D. L., Saigo P., Almadrones L. A., Barakat R. R., Brown C. L., Chi D. S., Curtin J. P., Poyner E. A., Hoskins W. J.
Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer.
The Journal of the American Medical Association 2000; 283: 2260 - 2265
- ¹¹⁷ Rhiem K., Pfeifer K., Schmutzler R. K., Kiechle M.
Risk-reducing Surgery in Women at Risk for Familial Breast or Ovarian Cancer
Prophylaktische Operationen bei familiären Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko
Geburthilfe und Frauenheilkunde 2012; 72: 833 - 839

- ¹¹⁸ Meindl A., Hellebrand H., Wiek C., Erven K. Wappenschmidt B., Niederacker D., Freund M., Lichtner P., Hartmann L., Schaal H., Ramser J., Honisch E., Kubisch C., Wichmann H. E., Kast K., Deissler H., Engel C., Müller-Myhsok B., Neveling K., Kiechle M., Mathew C. G., Schindler D., Schmutzler R. K., Hanenberg H.
Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene.
Nature Genetics 2010; 42 (5): 410 - 414
- ¹¹⁹ Welcsh P., Owens K., King M.-C.
Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2
Trends in Genetics 2000;16 (2): 69 - 74

Eidesstattliche Versicherung

Mohr Christina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger - eine vergleichende Untersuchung beider Gruppen.

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand