

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Retrospektive Analyse bezüglich der Compliance von
BRCA1/2- und CHEK2-Mutationsträgerinnen am
Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
im Zeitraum 01.01.2011–31.12.2016**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Ribitsch, Alexandra

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

2. Berichterstatter: Professorin Dr. U. Krainick-Strobel

Tag der Disputation: 23.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungen	V
1 Einleitung	1
1.1 Familiärer Brustkrebs: Etablierung und Stellenwert der genetischen Testung	1
1.2 Die Risikogene <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> und <i>CHEK2</i> : Molekulargenetischer Hintergrund	3
1.3 Von der Risikoanalyse zur genetischen Testung	5
1.4 Erkrankungsrisiken	9
1.5 Tumorbilogie	10
1.6 Primär- und Sekundärprävention	11
1.6.1 Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie	11
1.6.2 Bilaterale prophylaktische Mastektomie	12
1.6.3 Kontralaterale prophylaktische Mastektomie	15
1.6.4 Intensivierte Früherkennung	16
1.7 Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit	17
2 Material und Methoden	21
2.1 Studienkonzept	21
2.2 Datenerhebung aus der Humangenetik	21
2.2.1 Genetische Beratungsgespräch	22
2.2.2 Genetische Testung	23
2.3 Datenerhebung aus dem Brustzentrum	24
2.4 Telefonische Befragung	26
2.5 Beobachtungszeitraum (Follow-up)	27
2.6 Ein- und Ausschluss	27
2.7 Definition der Subkollektive	29
2.8 Ein- und Ausschlusskriterien für die Inanspruchnahme prophylaktischer Operationen	30
2.9 Statistische Analysen der erhobenen Daten	31
2.10 Ethikvotum	31
3 Ergebnisse	32
3.1 Gesamtkollektiv	32
3.2 Mutationsträgerinnen mit Brustkrebserkrankung (Subkollektiv 1)	35
3.2.1 Allgemeine und tumorassoziierte Daten	35
3.2.2 Inanspruchnahme prophylaktisch-operativer Maßnahmen	42

3.3 Mutationsträgerinnen mit prädiktiver Testung (Subkollektiv 2)	44
3.3.1 Allgemeine Daten des Subkollektivs	44
3.3.2 Inanspruchnahme prophylaktisch-operativer Maßnahmen	45
3.3.3 Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme prophylaktisch-operativer Maßnahmen	47
4 Diskussion	54
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	54
4.2 Literaturabgleich der Inanspruchnahme prophylaktischer Brustdrüsenentfernungen	57
4.3 Literaturabgleich der Inanspruchnahme einer BPSO	59
4.4 Einflussfaktoren auf die Bereitschaft zur BPM	62
4.5 Einflussfaktoren auf die Bereitschaft zur BPSO	65
4.6 Stärken, Limitationen und Ausblick	67
5 Zusammenfassung	69
Literaturverzeichnis	71
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	85
Danksagung	86
Anhang	87
Anhang A: TNM-Klassifikation	87
Anhang B: Fragebogen <i>BRCA/CHEK2</i> prädiktive Testungen	90
Anhang C: Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Einschlusskriterien für eine genetische Testung

Tabelle 2. Die zwölf Core-Gene des Tru[®]Risk-Genpanels

Tabelle 3. IARC Klassifikationssystem

Tabelle 4. Tumorgröße nach TNM-Klassifikation

Tabelle 5. Lymphknotenbefall nach TNM-Klassifikation

Tabelle 6. Differenzierung des Tumorgewebes (Grading) nach Elston und Ellis (1991)

Tabelle 7. Proliferationsmarker Ki-67

Tabelle 8. Ereignisse an triple negative breast cancer (TNBC)

Tabelle 9. Vererbungslinie der Mutation im Subkollektiv 1

Tabelle 10. Vererbungslinie der Mutation im Subkollektiv 2

Tabelle 11. Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer bilateralen prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie (BPSO)

Tabelle 12. Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer bilateralen prophylaktischen Mastektomie (BPM)

Tabelle 13. Jüngstes familiäres Erkrankungsalter bei Erstdiagnose Brustkrebs von *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne BPM und *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit BPM

Tabelle 14. Mütterliches Alter bei Erstdiagnose Brustkrebs von *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne BPM und *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit BPM

Tabelle 15. T-Stadium: klinische Klassifikation des Primärtumors

Tabelle 16. N-Stadium: klinische Klassifikation der regionäre Lymphknoten

Tabelle 17. N-Stadium: pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten

Tabelle 18. M-Stadium: Fernmetastasen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Flussdiagramm: Zusammenstellung des Studienkollektivs nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien

Abbildung 2. Kreisdiagramm: Verteilung der Mutationen im Gesamtkollektiv

Abbildung 3. Flussdiagramm: Gesamtkollektivs nach Art der genetischen Testung (2. Ebene) und erfasster Tumorerkrankungen (3. Ebene)

Abbildung 4. Flussdiagramm: erfassten Tumorerkrankungen im Gesamtkollektiv

Abbildung 5. Hormonrezeptor-Status

Abbildung 6. Her2/neu-Status

Abbildung 7. Kreisdiagramm: Inanspruchnahme einer kontralateralen prophylaktischen Mastektomie (CPM) und Verteilung der Rekonstruktionsverfahren unter den *BRCA*-Mutationsträgerinnen

Abbildung 8. Kreisdiagramm: Inanspruchnahme einer bilateralen prophylaktischen Mastektomie (BPM) und Verteilung der Rekonstruktionsverfahren unter den *BRCA*-Mutationsträgerinnen

Abbildung 9. Boxplot: jüngstes familiäres Erkrankungsalter bei Erstdiagnose Brustkrebs von *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne BPM ($N = 53$) und *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit BPM ($N = 6$)

Abbildung 10. Boxplot: mütterliches Alter bei Erstdiagnose Brustkrebs von *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne BPM ($N = 28$) und *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit BPM ($N = 8$)

Abkürzungen

ATM	Ataxia teleangiectasia mutated
AP	Adenokarzinom des Peritoneums
BET	brusterhaltende Therapie
BPM	Bilaterale prophylaktische Mastektomie
bzw.	beziehungsweise
bspw.	beispielsweise
BPSO	Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
CA-125	Cancer-Antigen 125
CDH1	Cadherin-1
CHEK2	Checkpoint kinase 2
CPM	Kontralateral prophylaktische Mastektomie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DCIS	Ductales Carcinoma in Situ
d.h.	das heißt
DIEP	deep inferior epigastric perforator
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dt.	deutsch
EC	Endometriumkarzinom
eCLAUS	extended Claus model
ED	Erstdiagnose
engl.	englisch
ER	Östrogenrezeptor
et al.	et alii, et aliae, et alia
fam.	familiär

FCI	fascio-cutaner infraglutealer flap
G	Grading
GC-HBOC	German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer
gen.	genetisch
HBOC	Hereditary Breast and Ovarian Cancer
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBC	invasive breast cancer
IBIS	International Breast Cancer Intervention Study
iFE	intensivierte Früherkennung
J.	Jahre
k.A.	keine Angabe
Ki67	Kiel-Antigen Nr. 67 (Proliferationsmarker)
LADO	latissimus dorsi flap
M	Mittelwert
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
MC	Mammakarzinom
MLPA	multiplex ligation-dependent probe amplification
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH6	MutS Homolog 6
MX	keine Aussage über Fernmetastasen möglich
N	Größe der Grundgesamtheit
NBN	Nibrin
neg.	negativ
NGS	Next Generation Sequencing
n. n. bez.	nicht näher bezeichnet
NSM	nipple-sparing mastectomy

OC	Ovarialkarzinom
o.g.	oben genannt
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
pos.	positiv
PR	Progesteronrezeptor
prim.	primär
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
p53	p53-Protein
RAD51C	RAD51 Paralog C (Tumorsuppressorgen)
RAD51D	RAD51 Paralog D (Tumorsuppressorgen)
R1	mikroskopischer Residualtumor
s.	siehe
SD	Standardabweichung
sek.	sekundär
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SGAP	superior gluteal artery perforator
sog.	sogenannt
SSM	skin-sparing mastectomy
STK11	Serin/Threonin Kinase 11
TC	Tubenkarzinom
TF	Todesfälle
TNBC	triple negative breast cancer
TNM-Klassifikation	Tumour-Node-Metastasis-Klassifikation
TP53	tumor protein 53 (Gen)
TRAM	transverser rektus abdominis muscle flap
unvollst.	unvollständig
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

vgl.	vergleiche
vs.	versus
VUS	variant of unknown significance
Q1	unteres Quartil
Q3	oberes Quartil
z. B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional

1 Einleitung

1.1 Familiärer Brustkrebs: Etablierung und Stellenwert der genetischen Testung

Brustkrebs ist eine Erkrankung, an der weltweit viele Frauen im Laufe ihres Lebens selbst erkranken oder durch Erkrankungsfälle im Familien- oder Bekanntenkreis indirekt betroffen sind. In Deutschland beträgt das aktuelle Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu erkranken 12,2 % (Zentrum für Krebsregisterdaten 2019). In den meisten Fällen tritt die Erkrankung sporadisch auf. Mit der Erforschung der Risikofaktoren des sporadischen Brustkrebses hat sich die Wissenschaft in den letzten Jahrzehnten intensiv beschäftigt. Im Zentrum der Forschung stand aber auch zunehmend die Entwicklung und Verbesserung therapeutischer Ansatzpunkte, wodurch sich die 5-Jahresüberlebensrate und brustkrebsassoziierte Sterblichkeit in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat (Siegel et al. 2021; Zentrum für Krebsregisterdaten 2019).

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts nahm man an, dass aber auch eine familiäre Veranlagung für Tumorerkrankungen existieren muss, da bereits Familienstammbäume mit einer Häufung an Tumorerkrankungen dokumentiert wurden. In diesem Zusammenhang wurden neben verschiedenen Tumorentitäten auch auffällig viele Ereignisse an Brustkrebs innerhalb einer Familie beschrieben (Warthin 1913). Martynova (1937) fügte in den folgenden Jahren hinzu, dass dies womöglich auf eine dominante Form der Vererbung zurückzuführen sein, wobei der Grad der Ausprägung zu diesem Zeitpunkt unklar blieb. In den folgenden Jahren erhärteten sich die Hinweise auf eine stärkere erbliche Komponente für das Auftreten von beidseitigem Brustkrebs oder einem Erkrankungsbeginn in jungen Jahren (Anderson 1971; Cady 1970; Wood und Darling 1943).

Mit der Identifizierung der ersten Risikogene für den familiären Brustkrebs *Breast Cancer 1 (BRCA1)* und *Breast Cancer 2 (BRCA2)* in den 1990er Jahren wurde der monogene Erbgang gesichert (Miki et al. 1994; Wooster et al. 1995). In den

folgenden Jahren wurden nach und nach weitere mit Brust- und Eierstockkrebs assoziierte Risikogene detektiert. Dazu zählt auch das Risikogen *CHEK2*, welches erstmals 1999 im Zusammenhang mit Brustkrebs beschrieben wurde (Bell et al. 1999). Aktuell werden bei der Fragestellung nach einem erblich bedingtem Brust- und Eierstockkrebs zwölf Risikogene, auch sog. Core-Gene, am *Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik* des Universitätsklinikums Tübingen analysiert. Die Entwicklung neuer Hochdurchsatz-Methoden, die unter dem Begriff NGS-Technologien (*engl.* next generation sequencing) zusammengefasst werden, ermöglichen die massive Parallelsequenzierung zahlreicher relevanter Risikogene (Hahnen et al. 2018). Schätzungsweise sind ca. 10% aller Brustkrebserkrankungen auf einen monogenen Erbgang zurückzuführen (Cancer Genome Atlas Network 2012; Tung et al. 2016). Liegt bei einer Patientin beispielsweise eine pathogene *BRCA1*- oder *BRCA2*-Veränderung vor, so wird in der Literatur auch von *hereditary breast and ovarian cancer* (HBOC; *dt.* erblicher Brust- und Eierstockkrebs) gesprochen, da erhöhte Erkrankungsrisiken für beide Tumorentitäten vorliegen. Frauen mit diesem Tumorsyndrom haben gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken (Kuchenbaecker et al. 2017) (siehe Tabelle 2).

Es stellt sich nun die Frage, wie sich eine familiäre Häufung an Brustkrebserkrankungen auf das Erkrankungsrisiko anderer Familienmitglieder auswirkt. Zur Beantwortung dieser Frage muss vorweggenommen werden, dass Frauen mit einer familiären Häufung das größte Risiko haben, auch selbst an Brustkrebs zu erkranken. Diesbezüglich konnte eine Studie der *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (2001) zeigen, dass das relative Risiko für eine Brustkrebserkrankung mit steigender Anzahl erkrankter Familienmitglieder ersten Grades zunimmt. Lynch et al. (1988) wiesen außerdem darauf hin, dass Familienmitglieder signifikant häufiger an einem frühen Brustkrebs (*engl.* early onset breast cancer) erkrankten, wenn in dieser Familie bereits solch frühe Erkrankungsfälle aufgetreten waren. Darüber hinaus ist eine familiären Häufung mit einer Risikozunahme für eine beidseitige Brustkrebserkrankung (synchron oder metachron) assoziiert (Gogas et al. 1993;

Vaittinen und Hemminki 2000). Diese Zusammenhänge heben die Bedeutung einer systematischen Familienanamnese hervor, auf welcher anschließend die Empfehlung für eine genetische Beratung und Testung basiert. Die genetische Testung bereits erkrankter Frauen (diagnostische Testung) und die Testung gesunder Familienmitglieder (prädiktive Testung) bietet die Möglichkeit Risikopersonen bzw. -familien zu identifizieren. In diesem Kontext können Frauen mit positivem Mutationsnachweis in einem etablierten Risikogen, aber auch Frauen aus Hochrisikofamilien ohne Mutationsnachweis zur Risikoreduktion verschiedene Angebote der Primär- oder Sekundärprävention wahrnehmen.

1.2 Die Risikogene *BRCA1*, *BRCA2* und *CHEK2*: Molekulargenetischer Hintergrund

Die am längsten bekannten und am häufigsten mutierten Risikogene sind *Breast Cancer 1 (BRCA1)* und *Breast Cancer 2 (BRCA2)*. Der Genlocus von *BRCA1* befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 17 und der von *BRCA2* auf dem langen Arm von Chromosom 13 (Miki et al. 1994; Wooster et al. 1995). *CHEK2 (Checkpoint kinase 2)* ist auf dem langen Arm von Chromosom 22 (*CHEK2-Breast Cancer Consortium 2002*) lokalisiert und wurde primär bei Familien mit multiplen Tumorentitäten in Zusammenhang mit dem Li-Fraumeni Syndrom, welches in der Regel mit Mutationen im Tumorsuppressorgen *TP53* assoziiert ist, beschrieben (Bell et al. 1999). Eingeteilt werden die Risikogene nach ihrer Risikomodifikation in hochpenetrante (Lebenszeitrisiko > 50 %) und moderat penetrante Gene (Lebenszeitrisiko 20–50 %). *BRCA1* und *BRCA2* werden als hochpenetrante Risikogene klassifiziert. *CHEK2* zählt zu den moderat penetranten Risikogenen (Meindl et al. 2015).

Die Weitergabe der genannten Risikogene erfolgt nach dem autosomal dominanten Vererbungsmodus. Das heißt, dass die Weitergabe an die nächste Generation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % über die Keimbahn erfolgt. Da sich die Genmutation aber nicht immer zwingend auf den Phänotyp auswirkt, das

heißt, dass nicht alle Anlageträgerinnen auch tatsächlich erkranken, spricht man in der Genetik auch unvollständiger Penetranz (Meindl et al. 2011).

Beide *BRCA*-Gene erfüllen die Funktion eines Tumorsuppressorgens (Smith et al. 1992). Anders ausgedrückt spielen diese Gene eine wichtige Rolle bei der Reparatur von Doppelstrangbrüchen (homologe Rekombination), um die Integrität der DNA zu bewahren. Sie codieren für Teile eines Proteinkomplexes, welcher im sogenannten Fanconi Anämie-*BRCA*-Signalweg beteiligt ist und eine zentrale Rolle bei der DNA-Reparatur übernimmt. Mittlerweile sind noch weitere Gene bekannt, welche ebenfalls an diesem Proteinkomplex bzw. Signalweg beteiligt sind. Dazu zählen beispielsweise auch *CHEK2*, *RAD51C* und *PALB2* (Pennington und Swisher 2012). Liegt eine pathogene Veränderung in einem der *BRCA*-Gene vor, so findet ein alternativer DNA-Reparaturmechanismus statt, die sogenannte Nicht-homologe Endverknüpfung. Diese ist gekennzeichnet durch eine höhere Fehlerquote und führt deshalb eher zur Genominstabilität (Larsen et al. 2014). Das Risikogen *CHEK2* codiert für eine Kinase in der Zellzyklusregulation, welche im Falle eines DNA-Schadens (bspw. aufgrund ionisierender Strahlung) aktiviert wird (Matsuoka et al. 2000). Im aktivierten Zustand kommt es anschließend zur Interaktion mit *BRCA1* und zur Stabilisierung des Tumorsuppressorproteins p53, wodurch eine weitere Zellteilung verhindert wird. Bei einer Mutation im *CHEK2*-Gen ist dieser Regulationsmechanismus nicht mehr vollständig funktionsfähig und es kommt zur unkontrollierten Zellteilung (Chehab et al. 2000; Lee et al. 2000).

Letztlich ist zur malignen Transformation der Zelle neben der Mutation in einem Risikogen (angeborene Keimbahnvariante) auch noch der Ausfall des zweiten Allels notwendig. Meist geschieht dies durch eine anschließende somatische Mutation. Ein alternativer Mechanismus, welcher letztlich ebenfalls zur Zellentartung führen kann, ist der zusätzliche Ausfall eines anderen beteiligten Gens wie beispielsweise *TP53* oder *RAD51C* (Thomssen und Wand 2012).

1.3 Von der Risikoanalyse zur genetischen Testung

Zum strukturierten Screening auf erblichen Brust- oder Eierstockkrebs wurden bereits mehrere Fragebögen (z.B. Referral Screening Tool, Family History Screen 7) validiert. Dabei werden gezielt familiäre Risikokonstellationen erfragt, welche mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Mutation in einem Risikogen assoziiert sind. Solche Fragebögen werden generell von der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) als nützliche Hilfsmittel eingestuft, um das Patientenkollektiv für eine anschließende genetische Beratung zu erfassen (Moyer 2014). Im deutschsprachigen Raum hat sich die *Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs* etabliert (Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2020a). Ergibt sich anhand des errechneten Risiko-Scores (≥ 3) der Verdacht auf eine erbliche Brustkrebsdisposition, sollte der ratsuchenden Person eine genetische Beratung in einem ausgewiesenen Zentrum z. B. des *Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC)* angeboten werden. Der primäre Schritt des genetischen Beratungsgesprächs beinhaltet eine detaillierte Familienanamnese mit der Erstellung eines Familienstammbaums. Bei Verdacht auf eine familiäre Risikosituation hat das *GC-HBOC* Kriterien zur Empfehlung für eine genetische Testung, welche in der *Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms* verankert sind und fortlaufend aktualisiert werden, herausgegeben (siehe Tabelle 1). Erfüllt ein/e Ratsuchende/r eines dieser Kriterien, so kann von einer empirischen Mutationswahrscheinlichkeit von $\geq 10\%$ ausgegangen werden und eine genetische Testung empfohlen werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Mittlerweile berichten Rhiem und Schmutzler (2018) außerdem über eine Erweiterung der Einschlusskriterien für Frauen mit Rezeptor negativen Brustkrebs (*engl.* triple negative breast cancer = TNBC) unter 50 Jahren basierend auf einer Studie von Engel et al. (2018) und für Frauen mit Eierstockkrebs nach einer Untersuchung von Harter et al. (2017). Beide Studienergebnisse zeigten auch ohne familiäre Risikokonstellation eine Prävalenz von $\geq 10\%$ für eine Keimbahnmutation und erfüllen damit ebenfalls die Voraussetzungen für die Kostenübernahme einer genetischen Testung. Als

Grundlage der vorliegenden Arbeit dienten Genbefunde mit Nachweis einer pathogenen Veränderung aus den Jahren 2011–2016. Bei den erweiterten Einschlusskriterien (Einzelfall mit TNBC, Indexpatientin mit Eierstockkrebs), welche im Jahr 2018 ergänzt wurden, wurde deshalb keine Empfehlung zur genetischen Testung ausgesprochen.

Tabelle 1. Einschlusskriterien für eine genetische Testung

Dies trifft zu, wenn in einer Linie der Familie
<ul style="list-style-type: none">• mindestens drei Frauen an Brustkrebs erkrankt sind• mindestens zwei Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon eine vor dem 51. Lebensjahr• mindestens eine Frau an Brustkrebs und eine Frau an Eierstockkrebs erkrankt sind• mindestens zwei Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind• mindestens eine Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist• mindestens eine Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt ist• mindestens eine Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist• mindestens ein Mann an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie (2018)

Für die genetische Testung auf der Grundlage moderner NGS-Verfahren steht ein spezielles Genpanel (TruRisk®-Genpanel) zur Verfügung, welches alle bisher bekannten Risikogene einschließt (siehe Tabelle 2). Außerdem beinhaltet es weitere Verdachtsgene, für welche die klinische Bedeutung noch nicht abschließend geklärt ist und im Rahmen von Studien des *GC-HBOC* noch beurteilt werden muss (Hahnen et al. 2018).

Tabelle 2. Die zwölf Core-Gene des Tru[®]Risk-Genpanels

Gen	Risikomodifikation für MC (Lebenszeitrisiko)	Risikomodifikation für OC (Lebenszeitrisiko)
<i>ATM</i>	Moderat	nicht erhöht
<i>BRCA1 (bei Frauen)</i>	hoch (57–72%) ^{1,2,3,4}	hoch (40–59%) ^{1,2,3}
<i>BRCA2 (bei Frauen)</i>	hoch (49–69%) ^{1,2,3}	hoch (16,5–18%) ^{1,2,3}
<i>CDH1</i>	moderat bis hoch	nicht bekannt
<i>CHEK2</i>	moderat (20–44%) ⁵	nicht erhöht
<i>NBN</i>	nicht erhöht ⁶	keine Evidenz
<i>PALB2</i>	hoch	moderat
<i>PTEN</i>	hoch	nicht erhöht
<i>RAD51C</i>	moderat	hoch
<i>RAD51D</i>	moderat	hoch
<i>STK11</i>	hoch ⁷	hoch ⁷
<i>TP53</i>	hoch	nicht signifikant erhöht

MC = Mammakarzinom, OC = Ovarialkarzinom. *Quellen:* Hahnen et al. (2018), Risikomodifikation nach der Konsensusempfehlung 2020 (Version 2020.1) des GC-HBOC (Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2020b). ¹ Kuchenbaecker et al. (2017), ² Mavaddat et al. (2013), ³ Chen und Parmigiani (2007), ⁴ Metcalfe et al. (2010), ⁵ Cybulski et al. (2011), ⁶ Hauke et al. (2018), ⁷ Giardiello et al. (2000).

Die Detektionsrate einer Mutation in den *BRCA*-Genen variiert je nach familiärer Risikokonstellation. Durchschnittlich wird etwa in einer von vier Familien mit einer familiären Belastung an Brust- oder Eierstockkrebs eine *BRCA1/2*-Mutation detektiert (Díez et al. 2003; Kast et al. 2016; Larsen et al. 2014). Die weiteren Risikogene aus dem TruRisk[®]-Genpanel (u.a. *CHEK2*) sind zwar insgesamt weniger häufig mutiert, erklären aber laut Hahnen et al. (2018) immerhin 5 % aller familiären Fälle. Hohe Detektionsraten einer Mutation in den *BRCA*-Genen von jeweils 40 % zeigten sich insbesondere bei familiären Konstellationen mit mindestens einer Brust- und Eierstockkrebserkrankung oder bei zwei Ereignissen an Eierstockkrebs innerhalb einer Familie (Kast et al. 2016). In seltenen Fällen erkrankten auch Männer an Brustkrebs. Häufig ist dies mit einer Mutation im *BRCA2*-Gen assoziiert (Fentiman et al. 2006).

Dennoch kann in einigen Fällen trotz moderner NGS-Verfahren nicht immer eine genetische Veränderung detektiert werden (Hahnen et al. 2016; Tung et al. 2016). Dies ist zum einen auf noch nicht identifizierte Risikogene zurückzuführen. Zum anderen können genetische Veränderungen auch außerhalb der diagnostisch erfassten Bereiche liegen. Hier kann in der Zukunft eine wiederholte Testung indiziert sein.

Die anschließende Einschätzung der Pathogenität einer detektierten Mutation stellt in der klinischen Praxis oft eine Herausforderung dar. Neben eindeutig pathogenen Veränderungen oder harmlosen Normalvarianten gibt es in einigen Fällen aber auch Mutationen mit noch unklarer Datenlage. Man bezeichnet diese auch als Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS; *engl.* variant of unknown significance), welche im IARC (International Agency for Cancer Research) Klassifikationssystem der Gruppe 3 entsprechen (siehe Tabelle 3) (Jarhelle et al. 2017; Plon et al. 2008; Spearman et al. 2008). Da die *BRCA*-Risikogene schon länger bekannt und daher relativ gut erforscht sind, finden sich in nur etwa 2–5 % der Fälle solche unklaren Varianten. Bei den neuern Risikogenen im TruRisk®-Genpanel kommt dies allerdings häufiger vor (Kaleta et al. 2017; Rhiem und Schmutzler 2018). Eine Reevaluation kann zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen, sofern sich zwischenzeitlich eine neue wissenschaftliche Evidenz ergeben hat.

Tabelle 3. IARC Klassifikationssystem

Gruppe	Beschreibung
1	nicht pathogen oder ohne klinische Signifikanz
2	wahrscheinlich nicht pathogen oder mit geringer klinischer Signifikanz
3	unsicher (VUS)
4	wahrscheinlich pathogen
5	sicher pathogen

VUS = variant of unknown significance. *Quelle:* Plon et al. (2008)

1.4 Erkrankungsrisiken

Wie bereits erwähnt, erkranken Frauen mit dem Tumorsyndroms HBOC gegenüber der Normalbevölkerung häufiger an Brust- und Eierstockkrebs. Das jeweilige Erkrankungsrisiko ist aber abhängig von der detektierten Mutation. Kuchenbaecker et al. (2017) untersuchte hierzu in der aktuell größten bekannten prospektiven Studie das kumulative Risiko für *BRCA*-Mutationsträgerinnen an Brustkrebs zu erkranken. Die Autoren gaben ein Lebenszeitrisiko von 72 % für *BRCA1*- und 69 % für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen an. Die vorliegende Untersuchung zeigte außerdem, dass die Anzahl der Neuerkrankungen im jungen Erwachsenenalter ansteigt und ihr Maximum in den mittleren Altersdekaden (*BRCA1*: 41–50 Jahre; *BRCA2*: 51–60 Jahre) erreicht. Sowohl Kuchenbaecker et al. (2017) als auch Metcalfe et al. (2010) betonten, dass das Ausmaß der familiären Belastung einen Einfluss auf das Lebenszeitrisiko hat: je mehr Familienmitglieder erkrankt waren, desto höher war das persönliche Risiko für eine *BRCA*-Mutationsträgerin an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. Charakteristischerweise erkranken Patientinnen mit positiver Familiengeschichte und Mutationsnachweis früher (*BRCA1*: Median 40 Jahre; *BRCA2*: Median 43 Jahre) als Patientinnen mit sporadischem Brustkrebs (Mavaddat et al. 2012) und haben ein größeres Risiko ein Brustkrebs-Rezidiv zu entwickeln (Haffty et al. 2002). Im Vergleich zu Frauen mit sporadischem Brustkrebs haben *BRCA*-Mutationsträgerinnen zudem ein erhöhtes Risiko an bilateralem Brustkrebs zu erkranken (Robson et al. 1998; Verhoog et al. 1998). Graeser et al. (2009) untersuchte hierzu in einer retrospektiven Studie an 2000 *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit einseitigem Brustkrebs das Risiko für eine Brustkrebserkrankung der Gegenseite (kontralateraler Brustkrebs). Die Autoren errechneten ein 10-Jahres-Erkrankungsrisiko von etwa 16 % nach der Ersterkrankung. Darüber hinaus schätzen sie das kumulative Risiko bis zu einem Alter von 75 Jahren zu erkranken für Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation größer ein als für Frauen mit einer *BRCA2*-Mutation (30 % vs. 20 %). Für Frauen mit einer nachgewiesenen *CHEK2*-Mutation besteht ein moderates Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Das Lebenszeitrisiko liegt in Abhängigkeit der familiären Belastung bei 20-40 % (Cybulski et al. 2011).

Das Tumorrisiko für *BRCA*-Mutationsträgerinnen an Eierstockkrebs zu erkranken wird insgesamt als hoch eingestuft (Hahnen et al. 2018). Kuchenbaecker et al. (2017) geben insgesamt ein Lebenszeitrisiko für Eierstockkrebs von 44% für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen und 17% für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen an. Eine Studie von Norquist et al. (2016) lieferte keine Hinweise auf ein erhöhtes Eierstockkrebsrisiko für *CHEK2*-Mutationsträgerinnen. Die aktuelle Datenlage diesbezüglich ist aber limitiert.

Wie bereits erwähnt, erkranken in seltenen Fällen auch Männer an Brustkrebs. Das Lebenszeitrisiko für Männer mit einer nachgewiesenen *BRCA2*-Mutation liegt bei 6–7 % und 1 % bei einer *BRCA1*-Mutation (Tai et al. 2007; Thompson et al. 2001). Darüber hinaus sind Mutationen im *BRCA1*-Gen mit weiteren Tumorentitäten wie beispielsweise dem Hepatozellulären Karzinom oder dem Endometriumkarzinom assoziiert. Bei Mutationen im *BRCA2*-Gen wurden unter anderem Häufungen von Tumoren im Gastrointestinaltrakt (z.B. Pankreaskarzinom), maligne Melanome und Prostatakarzinome beschrieben (Lax 2017; The Breast Cancer Linkage Consortium 1999).

1.5 Tumorbilogie

Dabei zeigen invasive Tumore der Brust, welche im Rahmen eines HBOC auftreten, meist eine charakteristische Tumorbilogie. Häufig verhalten sich diese Tumore auf Grund ihrer unten genannten histopathologischen Eigenschaften aggressiver und benötigen daher angepasste Therapiekonzepte. Insbesondere Tumore von *BRCA1*-Mutationsträgerinnen zeigen im Gegensatz zu sporadischen Tumoren oder mit *BRCA2* assoziierten Tumoren oft ein höheres Tumorgrading (G3-Tumore), mehr zellulärer Pleomorphismus und eine größere mitotische Aktivität (Stratton 1997). Bezüglich der Expression von Östrogen-, Progesteron- und HER2/neu-Rezeptoren weisen sie häufiger dreifach negative Rezeptoreigenschaften auf (TNBC). Außerdem präsentieren sie sich vermehrt als medulläre oder atypische Karzinome. *BRCA2*-Tumore hingegen weisen mehr Ähnlichkeiten zu den sporadischen Tumoren auf und präsentieren sich häufig als lobuläre Karzinome (Atchley et al. 2008; Mavaddat et al. 2012; Stratton 1997).

1.6 Primär- und Sekundärprävention

Das Angebot präventiver Maßnahmen richtet sich hauptsächlich an Trägerinnen eines hochpenetranten Risikogens und an Frauen aus einer familiären Hochrisikosituation. Als Primärprävention stehen die vorsorgliche Entfernung beider Eierstöcke und Eileiter (bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie), die vorsorgliche beidseitige Brustdrüsenentfernung (bilaterale prophylaktische Mastektomie) und vorsorgliche Brustdrüsenentfernung der Gegenseite nach einer Brustkrebserkrankung (kontralateral prophylaktische Mastektomie) zur Verfügung. Die intensivierete Früherkennung, mit dem Ziel Brustkrebs im frühen Stadium zu erkennen, kann im Rahmen einer Sekundärprävention wahrgenommen werden. Die Teilnahme an der intensivierten Früherkennung bzw. die Inanspruchnahme eines operativen Eingriffs ist freiwillig. Die Wahl des passenden Angebots ist hierbei eine individuelle Entscheidung.

1.6.1 Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie

Da sich Früherkennungsmaßnahmen für Eierstockkrebs, wie die serologische Untersuchung von des Tumormarkers CA-125 und der transvaginale Ultraschall, als nicht effektiv erwiesen haben (Bosse et al. 2006; Olivier et al. 2006), wird für *BRCA*-Mutationsträgerinnen zur größtmöglichen Risikoreduktion die bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie (BPSO) empfohlen.

Die BPSO besitzt vor allem bei gesunden *BRCA*-Mutationsträgerinnen einen bedeutenden Stellenwert bei der Prävention von Brust- und Eierstockkrebs. Sie reduziert nicht nur die Erkrankungsrate, sondern auch die Sterblichkeit an Brust- und Eierstockkrebs (Domchek et al. 2010). In einer Metaanalyse konnten Rebbeck et al. (2009) eine Risikoreduktion von 80 % für Eierstockkrebs und 50% für Brustkrebs zeigen. Für *CHEK2*-Mutationsträgerinnen bestehen momentan keine generelle Empfehlung zur BPSO, da sich Mutationen im *CHEK2*-Gen bei Frauen mit Eierstockkrebs im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht häufiger nachweisen ließen (Norquist et al. 2016).

Der operative Eingriff sollte möglichst nach Abschluss der Kinderplanung und vor dem Einsetzen der natürlichen Menopause erfolgen (um das 40. Lebensjahr) (Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2020b) da sich nach einer Studie von Kurian et al. (2010) vor allem für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen zu diesem Zeitpunkt ein signifikanter Überlebensgewinn zeigte. Um den Folgeerscheinungen einer frühzeitigen Menopause entgegenzuwirken, ist eine passagere Hormonersatztherapie empfohlen. In Studien zeigte sich diesbezüglich kein erhöhtes Brustkrebsrisiko (Kotsopoulos et al. 2018; Rebbeck et al. 2005).

1.6.2 Bilaterale prophylaktische Mastektomie

Als weiterer risikoreduzierender Eingriff steht die bilaterale prophylaktische Mastektomie (*engl.* bilateral prophylactic mastectomy; BPM) zu Verfügung. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass *BRCA*-Mutationsträgerinnen von diesem Eingriff profitieren und somit ihr Risiko für eine Brustkrebserkrankung deutlich senken können (Domchek et al. 2010; Hartmann et al. 2001; Meijers-Heijboer et al. 2001). In Verbindung mit einer zeitgleichen oder vorausgegangenen BPSO reduziert sich das Risiko um etwa 95 % (Rebbeck et al. 2004).

Die Indikation zur BPM kann zusammen mit der ratsuchenden Person ab dem 25. Lebensjahr gestellt werden, da der Eingriff im jungen Erwachsenenalter (vs. im Alter von 40 Jahren) einen zusätzlichen Vorteil auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte (Kurian et al. 2010). Grundsätzlich sollte die Möglichkeit einer BPM aber spätestens fünf Jahre vor dem jüngsten familiären Erkrankungsalter diskutiert werden (Thomssen und Wand 2012). Seit wenigen Jahren existieren zudem Daten aus einer großen prospektiven Studie von Kuchenbaecker et al. (2017) zu altersspezifischen Erkrankungsrisiken. Dadurch lässt sich das absolute Erkrankungsrisiko einer ratsuchenden Person in einem greifbaren Zeitraum (bspw. innerhalb der nächsten zehn Jahre) besser abschätzen. Für *CHEK2*-Mutationsträgerinnen mit moderat erhöhten Brustkrebsrisiko besteht nach aktuellem Konsensus des *GC-HBOC* keine allgemeine

Empfehlung zur BPM, sondern stellt unter Berücksichtigung des familiären Risikoprofils eine Einzelfallentscheidung dar (Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2020b). Dies lässt sich dadurch erklären, dass das Brustkrebsrisiko bei nachgewiesener *CHEK2*-Mutation mit steigender Anzahl erkrankter Familienangehöriger zunimmt (Cybulski et al. 2011).

Für die BPM werden vorwiegend zwei Operationstechniken angewendet, die sog. *einfache Mastektomie* oder die *subkutane Mastektomie*. Bei der einfachen Mastektomie wird die komplette Brustdrüse mit Mamillen-Areola-Komplex (MAK) und angrenzender Haut entfernt. Bei der subkutanen Mastektomie wird durch eine Hautinzision nur die darunterliegende Brustdrüse entfernt. Der Haut-Fett-Mantel und das axilläre Gewebe werden aber belassen (Newman et al. 2000). Optional kann der MAK mitentfernt werden (*engl.* skin-sparing mastectomy; SSM). Bleibt der MAK hingegen erhalten, wird dies als brustwarzenerhaltende Mastektomie bezeichnet (*engl.* nipple-sparing mastectomy; NSM).

Aus Gründen der onkologischen Sicherheit sollte postoperativ möglichst kein Rest-Drüsengewebe zurückbleiben, da dies die Gefahr einer zukünftigen Tumorentstehung birgt. Die Wahl der optimalen Operationsmethode wird in Fachkreisen vielfach diskutiert, da bei allen Techniken der Mastektomie mit einer großen Wahrscheinlichkeit noch Rest-Drüsengewebe übrig bleibt (Griepsma et al. 2014). Bei den subkutanen Operationstechniken war dies in 20–50 % der Fall; bei der NSM häufiger als bei der SSM (Papassotiropoulos et al. 2019; Woitek et al. 2018). Daher setzen diese Operationstechniken eine sorgfältige chirurgische Präparation voraus, um die Brustdrüse möglichst vollständig zu entfernen. Als besonders kritisch gilt der Bereich hinter der Brustwarze (Alaofi et al. 2018). Gerade bei jungen Mutationsträgerinnen bestehen hier Bedenken bezüglich einer zukünftigen Tumorgenese oder bereits okkultem Tumorgewebe. Zu bedenken ist außerdem, dass es im Rahmen der NSM durch die ausgedehnte retroareoläre Gewebsentfernung zum Absterben der Brustwarze, bedingt durch eine Minderdurchblutung mit resultierender Nekrose, kommen kann (Krajewski et al. 2015). Hierbei gilt die Erfahrung des Operateurs als ein wichtiger Faktor, um die Qualität der vollständigen Brustdrüsenentfernung sicherzustellen

(Papassotiropoulos et al. 2019). Zur Evaluation des Rest-Drüsengewebes wird im postoperativen Verlauf eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust durchgeführt. Rückschlüsse auf das onkologische Risiko sind allerdings nur schwer möglich sind, da bis dato keine validierten Modelle zur Risikoabschätzung existieren (Thompson et al. 2009, zitiert nach Téoule et al. 2017). Nach einer Übersichtsarbeit van Verschuer et al. (2015), unter Berücksichtigung von 24 Studien mit insgesamt 6.000 durchgeführten BPM, betrug die Rate an zukünftigen Karzinomen etwa 0,7%. Die Autoren betonten, dass vor allem im axillären Ausläufer der Brustdrüse, an der Brustwand und bei der Ablösung des Haut-Fett-Mantels sowie des MAK auf eine sorgfältige Präparation geachtet werden muss.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekten galt die SSM in Fachkreisen deshalb lange Zeit als die onkologisch sicherere der beiden subkutane Operationstechniken, da durch die Entfernung des MAK weniger Rest-Drüsengewebe zurückbleibt (Newman et al. 2000). Diesbezüglich untersuchten Jakub et al. (2018) in einer multizentrischen Studie mehr als 300 *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit prophylaktischer NSM. Nach einem mittleren Follow-up von mindestens 2,8 Jahren war in dieser Studie kein inzidenten Mammakarzinom aufgetreten. Die Autoren konnten eine signifikante Reduktion an Brustkrebsereignissen zeigen und bewerteten die NSM als hoch präventive Maßnahme gegen Brustkrebs. Weitere Publikationen stützten diese Aussage (Manning et al. 2015; Peled et al. 2014; Yao et al. 2015).

Die Rekonstruktion der Brustdrüse kann entweder mittels Implantate oder Eigengewebe, als sog. autologe Rekonstruktion, erfolgen. Bei der Implantatrekonstruktion wird das Implantat entweder unterhalb (subpektoral) oder oberhalb des Brustmuskels (präpektoral) platziert. In der Regel erfolgen die Entfernung und die Rekonstruktion der Brust in einer Operationssitzung, als sog. Sofortrekonstruktion. Ein zweizeitiges Vorgehen mittels Expandereinlage im ersten Operationsschritt und späterem operativem Austausch durch Implantate ist nur in speziellen Fällen indiziert (Thill 2020). Bei der autologen Rekonstruktion mittels Eigengewebe wird je nach Konstitution das Gewebe vom Rücken (LADO:

engl. latissimus dorsi flap), Bauchdecke (TRAM: *engl.* transverser rektus abdominis muscle flap, DIEP: *engl.* deep inferior epigastric perforator) oder Gesäßbereich (bspw. SGAP: *engl.* superior gluteal artery perforator, FCI: *engl.* fascio-cutaner infraglutealer flap) entnommen (Gerber et al. 2015; Hahn et al. 2022). Zur Rekonstruktion des MAK stehen zahlreiche Optionen zur Verfügung. Häufig angewendete und miteinander kombinierte Verfahren sind lokale Lappenplastiken mit verschiedenen Schnittführungen, die Areolarekonstruktion mittels Spalthauttransplantat (bspw. aus der Leiste) und 3D-Tätowierungen (Kolberg et al. 2005).

Studien zufolge zeigte sich die überwiegende Anzahl der Patientinnen zufrieden mit dem Ergebnis nach einer prophylaktischen Mastektomie (Borgen et al. 1998; Frost et al. 2000). Als weiterer positiver Effekt war die Abnahme der allgemeine Sorge über eine zukünftige Brustkrebserkrankung zu vermerken (Frost et al. 2000). Eine vergleichende Studie bezüglich der Langzeit-Zufriedenheit mit der Brustrekonstruktion konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen mit SSM und NSM zeigen (Kelly et al. 2021). Zu einem ähnlich Ergebnis kam eine Studie von Santosa et al. (2021), welche ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Zufriedenheit zwischen Patientinnen nach NSM und SSM mit Brustwarzen-Rekonstruktion zeigte. Insgesamt ist die Wahl der passenden Operationstechnik unter Berücksichtigung der operativen und konstitutionellen Möglichkeiten eine persönliche Entscheidung. Gerade bei prophylaktischen Operationen sind die Ansprüche an das ästhetische Ergebnis besonders hoch.

1.6.3 Kontralaterale prophylaktische Mastektomie

Bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit der persönlichen Vorgeschichte einer Brustkrebserkrankung reduziert die kontralaterale prophylaktische Mastektomie (*engl.* contralateral prophylactic mastectomy, CPM) das Risiko einer Brustkrebserkrankung der Gegenseite um etwa 90 % (van Sprundel et al. 2005). Dabei steht es den Patientinnen frei, ob sie den Eingriff zeitgleich mit der Tumoroperation durchführen lassen oder zeitlich versetzt. Die zur Verfügung

stehenden Operations- und Rekonstruktionstechniken sind identisch zur BPM. Für *CHEK2*-Mutationsträgerinnen kann eine CPM je nach konkurrierenden Risikofaktoren in Betracht gezogen werden. Es besteht aber aktuell keine generelle Empfehlung (Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2020b).

1.6.4 Intensivierte Früherkennung

Bei Frauen mit einer gesicherten pathogenen Mutation in einem Risikogen besteht im Rahmen der Sekundärprävention die Möglichkeit an einem intensivierten Früherkennungsprogramm (iFE) des *GC-HBOC* teilzunehmen. Das Angebot zur Teilnahme richtet sich außerdem an Frauen aus Hochrisikofamilien ohne positiven Mutationsnachweis, aber rechnerisch erhöhtem Brustkrebsrisiko (Bick et al. 2019). Zur Evaluierung des individuellen Lebenszeitrisikos und Heterozygotenrisikos existieren verschiedene Berechnungsmodelle (bspw. eCLAUS, IBIS oder BRCAPRO™ Software). Als Berechnungsgrundlage werden Daten aus Familienstudien oder epidemiologischen Studien verwendet. Je nach Berechnungsmodell werden aber auch individuelle Risikofaktoren in den Berechnungen berücksichtigt (Engel et al. 2015; Quante et al. 2018). Bei einem errechneten Lebenszeitrisiko von > 30 % oder einer Wahrscheinlichkeit von > 20 % heterozygote Anlageträgerin für ein möglicherweise noch unerforschtes Risikogen zu sein, wird eine Teilnahme an der iFE empfohlen (Kiechle 2016; Meindl et al. 2011).

Die empfohlenen Untersuchungen des *GC-HBOC* zur iFE unterscheiden sich in einigen Gesichtspunkten (Altersempfehlung, Untersuchungsintervalle und ergänzende bildgebende Verfahren) vom Mammographie-Screening-Programm der Regelvorsorge. Für Mutationsträgerinnen in einem Hochrisikogen sind die halbjährliche ärztliche Tastuntersuchung und die Mammasonographie (ab dem 25. Lebensjahr), die Mammographie im ein- bis zweijährlichem Abstand (ab dem 40. Lebensjahr) und eine jährliche MRT der Brust (ab dem 25. Lebensjahr) vorgesehen. Für Frauen aus den sogenannten Hochrisikofamilien ohne Mutationsnachweis und Frauen mit Mutation in einem moderaten Risikogen

(z. B. *CHEK2*) sind die Empfehlungen sehr ähnlich, unterscheiden sich aber durch einen späteren Beginn der iFE (erst ab dem 30. Lebensjahr) und verlängerten Intervallen für die Mammasonographie (jährliche Untersuchung) von den oben genannten Empfehlungen. Ab einem Alter von 50 Jahren geht die intensivierete Früherkennung bei Frauen aus Hochrisikofamilien in die normale Regelvorsorge über, bei Mutationsträgerinnen sollte sie aber bis zum 70. Lebensjahr weitergeführt werden (Kiechle 2016; Schreer 2015). Der Beginn der iFE im jungen Erwachsenenalter ist darin begründet, dass *BRCA*-Mutationsträgerinnen im Durchschnitt deutlich früher an Brustkrebs erkranken als dies beim sporadischen Brustkrebs zu erwarten wäre (Kuchenbaecker et al. 2017). Bei sehr jung erkrankten Familienmitgliedern sollte die iFE bereits fünf Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter begonnen werden (Bick 2021). Durch die regelmäßige Teilnahme an der iFE besteht die Möglichkeit Brustkrebs in früheren Stadien zu detektieren. Vor allem die jährliche MRT der Brust gilt als ein sehr sensitives Verfahren zur Früherkennung (Sensitivität von 86 %) und ist der Mammographie (Sensitivität von 19 %) deutlich überlegen (Passaperuma et al. 2012). Werden beide Screeningverfahren in Kombination durchgeführt, bringt dies nochmals einen Mehrwert in Bezug auf die Sensitivität (Bick et al. 2019; Phi et al. 2016). Für *BRCA*-Mutationsträgerinnen verbesserte sich dadurch das metastasenfremie Überleben (Saadatmand et al. 2015). Der Effekt auf die allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit ist allerdings geringer als bei den prophylaktisch-operativen Maßnahmen (Kurian et al. 2010).

1.7 Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit

Die vorsorgliche Entfernung der Brustdrüse, aber auch die der Eierstöcke stellt einen nicht unerheblichen Eingriff in die körperliche Integrität der Frau dar. Die medizinische Empfehlung zu solch einem operativen Eingriff stellt betroffene Frauen deshalb oft vor eine schwierige Entscheidung. Zum Zeitpunkt dieser Studie existierten allerdings nur limitierte Daten bezüglich der Inanspruchnahme prophylaktisch-operativer Maßnahmen im deutschsprachigen Raum.

Die primäre Zielsetzung der vorliegenden Dissertation ist die Inanspruchnahme von Mutationsträgerinnen mit einer pathogenen Variante im *BRCA1*-, *BRCA2*- und/oder *CHEK2*-Gen, welche am *Institut für medizinische Genetik und Genomik* und der Universitäts-Frauenklinik Tübingen betreut wurden, für prophylaktisch-operative Maßnahmen zu erfassen. Hierzu wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse zwei Subkollektive definiert: *Mutationsträgerinnen mit Brustkrebserkrankung (Subkollektiv 1)* und *Mutationsträgerinnen mit prädiktiver Testung (Subkollektiv 2)*. Das erste Subkollektiv wurde auf die Inanspruchnahme einer BPSO und CPM und das zweite Subkollektiv auf die Inanspruchnahme einer BPSO und BPM untersucht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich außerdem mit der Klärung der Fragestellung, welche familienanamnestische Aspekte die Inanspruchnahme prophylaktisch operativer Maßnahmen beeinflussen. Unter der Annahme, dass eine stärkere familiäre Belastung den Entscheidungsprozess positiv beeinflussen könnte, sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Unterscheiden sich *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen bezüglich der Art der genetischen Mutation (*BRCA1* vs. *BRCA2*)?
2. Unterscheiden sich *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen bezüglich der Vererbungslinie (mütterlicherseits vs. väterlicherseits vs. beide Linien)?
3. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich der gesamt familiären Erkrankungsfälle an einem Mammakarzinom (< 2 vs. ≥ 2 Ereignisse)?
4. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich der

- gesamt familiären Erkrankungsfälle an Ovarial- und Unterleibskarzinomen (kein vs. ≥ 1 Ereignis)?
5. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich der gesamt familiären Todesfälle an einem Mammakarzinom ≤ 50 Jahren oder Ovarialkarzinom ≤ 60 Jahren (kein vs. ≥ 1 Ereignis)?
 6. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich einer Brustkrebs-Erkrankung der Mutter?
 7. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich einer Ovarial-/ Unterleibskarzinom-Erkrankung der Mutter?
 8. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich des Todes der Mutter < 50 Jahren?
 9. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich einer Brustkrebserkrankung der Schwester?
 10. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich einer Eierstockkrebserkrankung der Schwester?
 11. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich einer Brustkrebserkrankung der Tochter?

12. Zeigt sich ein Unterschied bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPSO/BPM durchführen ließen gegenüber *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPSO/BPM durchführen ließen hinsichtlich einer Eierstockkrebserkrankung der Tochter?
13. Besteht ein Unterschied im jüngsten familiären Erkrankungsalter zwischen *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPM durchführen ließen und *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPM durchführen ließen?
14. Besteht ein Unterschied im mütterlichen Alter bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms zwischen *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPM durchführen ließen und *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche keine BPM durchführen ließen?

Zur Beantwortung der Fragen wurde das Subkollektiv *Mutationsträgerinnen mit prädiktiver Testung (Subkollektiv 2)* nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien in jeweils eine Gruppe mit erfolgter Operation (BPSO oder BPM) und eine Gruppe ohne operativen Eingriff unterteilt. Es erfolgte anschließend eine Gegenüberstellung der Gruppen. Für das Subkollektiv *Mutationsträgerinnen mit Brustkrebs (Subkollektiv 1)* erfolgte keine Auswertungen der Fragestellungen, da auf Grund der eigenen Tumorerkrankung die Einflussfaktoren aus der Familienanamnese als untergeordnet erachtet wurden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkonzept

Im Rahmen des Projektes “Retrospektive Analyse bezüglich der Compliance von *BRCA1/2*- und *CHEK2*-Mutationsträgerinnen am Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen im Zeitraum 01.01.2011–31.12.2016” wurden alle Mutationsträgerinnen, welche im genannten Zeitraum am *Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik* in Tübingen positiv auf eine Anlageträgerschaft für eine pathogene Veränderung in einem der genannten Risikogene für HBOC getestet wurden, eingeschlossen. Es handelte sich hierbei um eine retrospektive Kohortenstudie, bei welcher Daten aus den digitalen Krankenakten des *Instituts für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik* und dem Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen entnommen wurden. Zur Komplettierung der Daten erfolgte anschließend eine telefonische Befragung mittels eines eigens erstellten Fragebogens (siehe Anhang B).

Frauen mit einer wahrscheinlich oder sicher pathogenen Varianten (Gruppe 4 und 5 nach IARC) in folgenden Genen wurden als Anlageträgerinnen in die Analyse eingeschlossen: *BRCA1*, *BRCA2* und/oder *CHEK2*. Varianten unklarer Signifikanz, welche der Gruppe 3 nach IARC entsprechen, wurden aus der Analyse ausgeschlossen (siehe Tabelle 3).

2.2 Datenerhebung aus der Humangenetik

Zur Erstellung des Studienkollektivs wurde zu Beginn eine abteilungsinterne Auflistung der DNA-Proben (mit freundlicher Bereitstellung von Fr. Dr. rer. nat. Ulrike Faust) herangezogen, welche im definierten Studienzeitraum positiv auf eine Anlageträgerschaft für HBOC getestet wurden. Anhand der DNA-Probe konnten patientenbezogene Daten mit Hilfe der Software *GenLAB8* ermittelt werden. Mit Hilfe dieser Software konnten anschließend weitere Familienangehörige mit positivem Genbefund ergänzt werden. Zur Erweiterung und Vervollständigung des Kollektivs erfolgte anschließend ein Datenabgleich mit den im *GC-HBOC* eingelesenen prädiktiv getesteten Mutationsträger/innen

für den genannten Studienzeitraum. Auf diese Weise konnten insgesamt 476 Mutationsträger/innen identifiziert werden. Folgende patientenbezogene Daten wurden den digitalen Patientenakten entnommen und in einer Excel®-Datei zusammengetragen:

- Geburtsdatum
- Datum der genetischen Beratung
- Datum der genetischen Testung (genetische Befunderstellung)
- Datum der genetischen Befundmitteilung
- Detektierte Mutation
- Art der genetischen Testung (prädiktive vs. diagnostische Testung)
- Art der Tumorerkrankung
- Geschlecht
- Alter bei Erstdiagnose (ED) eines Mamma- und/oder Ovarial-Ca

2.2.1 Genetische Beratungsgespräch

Die genetische Testung fand im Rahmen eines Beratungsgesprächs statt. Grundlage des Beratungsgesprächs war eine detaillierte Eigen- und Familienanamnese mit dem Fokus auf ein gehäuftes familiäres Auftreten von Brust- und Eierstockkrebs, sowie anderen assoziierten Tumorerkrankungen. Die erfassten Daten zur Art der Tumorerkrankung, Alter bei Erstdiagnose, Todesalter und detaillierte Angaben zur Tumorklassifikation und -biologie (falls bekannt) wurden in einem Familienstammbaum über mindestens drei Generationen festgehalten. Aus den Familienstammbäumen wurden folgende Variablen erfasst:

- Vererbungslinie (mütterlicherseits, väterlicherseits, beide Linien, unklare Linie, Adoption)
- Anzahl der gesamten familiären Erkrankungsfälle an Mammakarzinom
- Anzahl der gesamten familiären Erkrankungsfälle an Ovarialkarzinom
- Anzahl der gesamten familiären Erkrankungsfälle an Unterleibskarzinom
- Anzahl der gesamten familiären Todesfälle an Unterleibskarzinom \leq 60 Jahren

- Anzahl der gesamten familiären Todesfälle an Mammakarzinom \leq 50 Jahren und/oder Ovarialkarzinom \leq 60 Jahren
- Jüngstes familiäres Erkrankungsalter an Mammakarzinom
- Erkrankung der Mutter an Mamma-, Ovarial- und/oder Unterleibskarzinom
- Alter der Mutter bei der Erstdiagnose ihres Mammakarzinoms
- Tod der Mutter \leq 50 Jahren
- Erkrankung der Schwester an Mamma- und/oder Ovarialkarzinom
- Erkrankung der Tochter an Mamma- und/oder Ovarialkarzinom

Bei der Vererbungslinie wurde zwischen einer gesicherten und einer anamnestisch erfassten Vererbungslinie differenziert. Die Vererbungslinie galt als gesichert, sofern ein positiver Genbefund der Mutter bzw. des Vaters vorlag, andernfalls wurde sie aus dem Familienstammbaum ermittelt.

2.2.2 Genetische Testung

Die genetische Testung fand bei allen Ratsuchenden am *Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik* des Universitätsklinikums Tübingen statt. Es fanden diagnostische und prädiktive (vorhersagende) Testungen statt. Die genetische Testung erfolgte bei einem auffälligem Familienstammbaum in der Mehrzahl der Fälle zunächst an einer sogenannten *Indexperson*, d. h. einer an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten Person. Bei einem positiven Testergebnis bestand für weitere Familienangehörige die Möglichkeit sich auf die detektierte Mutation testen zu lassen (oftmals dann als sog. prädiktive Testung). War die direkte Testung einer Indexperson in der Familie nicht möglich, so konnte der ratsuchenden Person trotzdem eine prädiktive Testung angeboten werden, sofern sie die Einschlusskriterien für eine genetische Testung (vgl. Tabelle 1) erfüllte oder die errechnete Heterozygotenwahrscheinlichkeit \geq 20% (alternativ Lebenszeitrisiko \geq 30%) betrug, welche anhand der Familienstammbäume mit Hilfe der Software *Cyrillic 2.1* errechnet wurde.

Im Zeitraum 2011 bis Oktober 2014 wurde die genetische Abklärung mittels Sanger Sequenzierung, beschränkt auf die Hauptrisikogene *BRCA1* und *BRCA2*,

durchgeführt (Amplifizierung aller kodierenden Exone inklusive Exon-Intron Grenzen und direkter Sequenzierung, ABI3730xl). Zur Erfassung von Gendosisveränderungen erfolgte eine ergänzende MLPA-Analyse (*engl.* multiplex ligation-dependent probe amplification). Im Rahmen dieser wurden auch die hot-spot Mutationen des *CHEK2*-Gens (del ex 9+10, c.1100delC) detektiert. Ab Oktober 2014 wurden durch Target-Enrichment (HaloPlex Agilent) und Next-Generation-Sequencing (MiSeq 2 x 150bp Paired-End Sequencing; Illumina) die codierenden Sequenzen von HBOC-assoziierten Genen amplifiziert, sequenziert und zwölf Core-Gene ausgewertet (*ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, und TP53*).

Im Anschluss an die genetische Testung fand eine persönliche oder telefonische Befundmitteilung statt. Zusätzlich erhielt die ratsuchende Person einen persönlichen Beratungsbrief mit ausführlicher Information zum Ergebnis der genetischen Testung und dem Angebot an präventiven Maßnahmen.

2.3 Datenerhebung aus dem Brustzentrum

Nachfolgend an die Datenerhebung aus der Humangenetik fand die Erhebung von tumor- und therapiebezogenen Daten und Daten zur Inanspruchnahme prophylaktischer Maßnahmen aus dem Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen statt. Hierbei wurde die Excel[®]-Datei um folgende Variablen erweitert:

- Letzter Kontakt zur Universitäts-Frauenklinik Tübingen (Datum)
- Erkrankung der Brust (invasives Mammakarzinom, DCIS oder CUP-Syndrom)
- Erkrankung des Eierstocks (Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom, CUP-Syndrom oder Adenokarzinom des Peritoneums)
- Bilaterale prophylaktische Mastektomie (Datum, Operations- und Rekonstruktionsverfahren)
- Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie (Datum)
- Bilaterale prophylaktische Salpingektomie (Datum)
- Bilaterale Adnexektomie aus anderen medizinischen Gründen (Datum)

- Hysterektomie (Datum)
- Früherkennung (Teilnahme)

Beim Vorliegen einer Brust- oder Eierstockkrebserkrankung wurden folgende tumor- und therapieassoziierten Daten erhoben:

Erkrankung der Brust:

- Klassifikation der Erkrankung (invasives Mammakarzinom, DCIS oder CUP-Syndrom)
- Datum oder Alter bei Ersterkrankung
- Anzahl der prävalenten Mammakarzinome (jeweils mit Datum bei Diagnosestellung und erkrankter Seite)
- Ereignis an TNBC
- Tumorbiologie (TNM-Klassifikation, Rezeptorstatus, Her2/neu-Status, Grading, Ki67-Proliferationsmarker, Multifokalität, Multizentrität)
- Assoziiertes DCIS (Größe)
- Ipsilaterales Rezidiv
- Kontralaterales Mammakarzinom
- Lateralität (unilateral, bilateral)
- Synchronität (synchron, metachron)
- Verstorben (falls bekannt)
- Fernmetastasierung (M1-Situation)
- Datum der Tumoroperation
- Operationsort (in domo vs. ex domo)
- Tumorboard-Empfehlung (Operationsverfahren: brusterhaltend vs. ablativ; Rekonstruktion: primär vs. sekundär; Chemotherapie: adjuvant vs. neoadjuvant)
- Abgeschlossenes Operationsverfahren (brusterhaltend vs. ablativ, Rekonstruktion, spätere Konversion zu einem ablativen Verfahren)
- Abgeschlossene Chemotherapie (adjuvant vs. neoadjuvant)
- Abgeschlossene Bestrahlung

Erkrankung des Eierstocks:

- Klassifikation der Erkrankung (Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom, CUP-Syndrom, Adenokarzinom des Peritoneums)
- Datum oder Alter bei Erstdiagnose

Bei zwei oder mehreren prävalenten Erkrankungen der Brust wurde die am kürzesten zurückliegende Tumorerkrankung nach Seite, TNM-Klassifikation, Rezeptorstatus, Multifokalität, Multizentrität, assoziiertem DCIS, Grading, Ki67-Proliferationsmarker, Tumorboard-Empfehlung und abgeschlossener Therapie (Operationsverfahren, Chemotherapie und Bestrahlung) erfasst. Im Falle einer bilateralen synchronen Brustkrebserkrankung wurde der Tumor mit der höheren TNM-Klassifikation erfasst. Die Einsicht in die digitalen Krankenblätter erfolgte über die Software SAP®.

2.4 Telefonische Befragung

Im Anschluss an die Datenerhebung aus dem *Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik* und dem Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen erfolgt eine telefonische Befragung. Dem lag zu Grunde, dass zu einigen der Patienten, die in der Genetik vorstellig gewesen waren, kein Kontakt mit dem Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen bestand. Um die Datensätze für die spätere Datenauswertung zu komplettieren, wurde ergänzend eine telefonische Befragung durchgeführt. Für die telefonische Befragung wurden gezielt *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ausgewählt, welche eine prädiktive Testung durchführen ließen. Gleichzeitig bestand bei den kontaktierten Frauen kein Kontakt zum Brustzentrum oder der Kontakt war seit mindestens sechs Monaten abgebrochen. Die Kontaktaufnahme diente insbesondere dazu den aktuellen Gesundheitszustand in Erfahrung zu bringen, und ob die Patientinnen prophylaktisch-operative Maßnahmen wahrgenommen hatten. Voraussetzung für eine erfolgreiche Kontaktaufnahme war außerdem das Vorliegen der Kontaktdaten (Anschrift und Telefonnummer). 107 Patientinnen konnten somit ermittelt und im Vorfeld schriftlich über die telefonische Befragung informiert werden. Davon sind 18 Briefe an uns zurückgesendet worden, da die

kontaktierten Personen unbekannt verzogen waren. Eine weitere Patientin wünschte keine Teilnahme an der telefonischen Befragung. Der Fragebogen für die telefonische Befragung (s. Anhang B) wurde eigens für das Kollektiv *Mutationsträgerinnen mit prädiktiver Testung (Subkollektiv 2)* entworfen und beinhaltet Fragen zu Neuerkrankungen an Brust- und Eierstockkrebs, prophylaktisch-operativen Maßnahmen und der Teilnahme an der intensivierten Früherkennung. An der Befragung nahmen insgesamt 47 Patientinnen teil. Nach Sichtung des Datensatzes im Rahmen der Plausibilitätskontrolle wurde auf Grund eines Codierungsfehlers eine Person mit vorbekannter Brustkrebs-erkrankung kontaktiert. Der Fehler wurde im Datensatz korrigiert. Letztlich hatten 46 Mutationsträgerinnen, welche zum Zeitpunkt der genetischen Testung gesund waren, an der Befragung teilgenommen. Die Daten aus der Befragung und das Datum bei Durchführung der Befragung wurden anschließend in die Excel®-Datei übertragen.

2.5 Beobachtungszeitraum (Follow-up)

In die Analyse eingeschlossen wurden alle Mutationsträger/innen, welche im Zeitraum 01.01.2011–31.12.2016 am *Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik* als Anlageträgerinnen einer pathogenen Variante im *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *CHEK2*-Gen identifiziert wurden. Der Abschluss der Datenerfassung war am 03.08.2018. Zur Berechnung des Follow-up-Zeitraums betrachteten wir den Zeitpunkt der genetischen Testung (Datum der genetische Befunderstellung) als den ersten Kontakt. Die zeitlich am kürzesten zurückliegende Vorstellung an der Universitäts-Frauenklinik vor Abschluss der Datenerfassung oder die Teilnahme an der telefonischen Befragung definierten wir als den letzten Kontakt.

2.6 Ein- und Ausschluss

Am *Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik* konnten für den genannten Studienzeitraum insgesamt 476 Personen mit einem positiven Genbefund für ein HBOC-assoziiertes Risikogen ermittelt werden. Davon

mussten anschließend 28 Mutationsträger/innen ausgeschlossen werden, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten: 20 Personen waren Anlageträger einer anderen Mutation (*RAD51C*, *RAD1D*, *PALB2*, *ATM*, *PTEN*, *TP53* oder *MSH6*) als *BRCA1*, *BRCA2* oder *CHEK2*, bei drei Personen war der Genbefund nicht vorliegend, drei Personen waren doppelt angelegt, eine Person war bereits vor der genetischen Testung verstorben und bei einer weiteren Person war die genetische Testung auswertig erfolgt. Das Originalkollektiv umfasste anschließend 448 Mutationsträger/innen.

Die Zielsetzung dieser Arbeit war eine Versorgungsstudie von Frauen bezüglich der Inanspruchnahme prophylaktisch operativer Maßnahmen an der Brustdrüse oder der Eierstöcke als Folge eines positiven Mutationsnachweises. Da Männer keine Kandidaten für die genannten Operationen darstellten, wurden sie aus der Studie ausgeschlossen ($N = 62$). Nach Ausschluss umfasste das Studienkollektiv (= Gesamtkollektiv) insgesamt 386 Mutationsträgerinnen mit einer pathogenen Variante im *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *CHEK2*-Gen. In Abbildung 1 ist die Zusammenstellung des Studienkollektivs dargestellt.

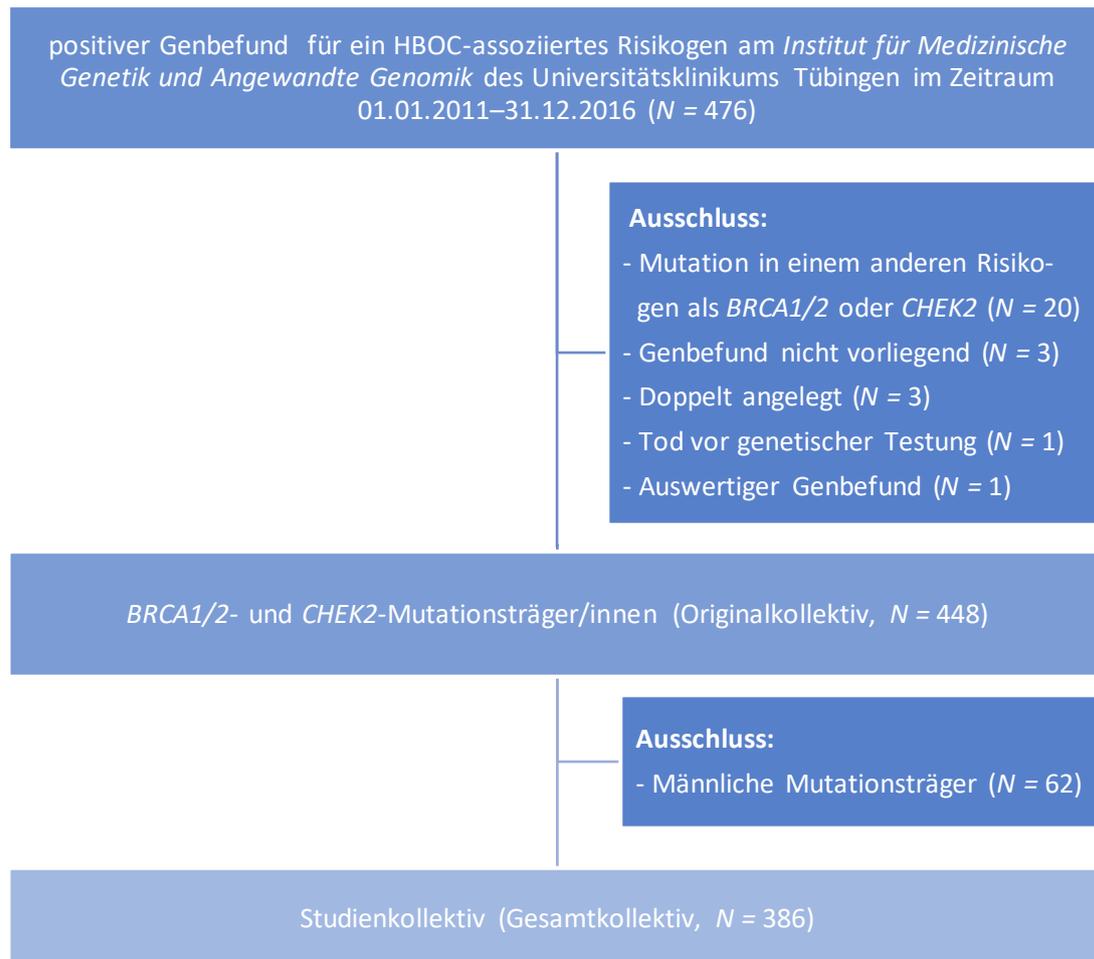


Abbildung 1. Flussdiagramm: Zusammenstellung des Studienkollektivs nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien. HBOC = hereditary breast and ovarian cancer.

2.7 Definition der Subkollektive

Mutationsträgerinnen mit Brustkrebserkrankung (Subkollektiv 1)

In die erste Subgruppenanalyse wurden *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *CHEK2*-Mutationsträgerinnen mit einer Brustkrebserkrankung (invasives Mammakarzinom oder DCIS), welche im Rahmen einer diagnostischen Testung identifiziert wurden, eingeschlossen ($N = 226$). 88 Mutationsträgerinnen ohne Anbindung an das Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen nach der

genetischen Testung wurden ausgeschlossen. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Daten von insgesamt 138 Mutationsträgerinnen berücksichtigt werden.

Mutationsträgerinnen mit prädiktiver Testung (Subkollektiv 2)

In die zweite Subgruppenanalyse wurden zum Zeitpunkt der genetischen Testung gesunde *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *CHEK2*-Mutationsträgerinnen, welche im Rahmen einer prädiktiven Testung identifiziert wurden, eingeschlossen ($N = 144$). 42 Mutationsträgerinnen ohne Anbindung an das Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen nach der genetischen Testung und ohne Teilnahme an der telefonischen Befragung wurden ausgeschlossen. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Daten von insgesamt 102 Mutationsträgerinnen berücksichtigt werden.

2.8 Ein- und Ausschlusskriterien für die Inanspruchnahme prophylaktischer Operationen

Zur Auswertung der Inanspruchnahme prophylaktischer Operationen wurden in Anlehnung an den aktuellen medizinischen Kenntnisstand und die Empfehlungen aus den Expertengremien Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Aus den jeweiligen Analysen wurden Mutationsträgerinnen ausgeschlossen, welche mindestens eines der genannten Ausschlusskriterien erfüllten.

Ausschlusskriterien für die Inanspruchnahme einer BPSO: Aktuelles Alter < 40 Jahre, Unterleibskarzinom (Ovarial-, Tuben-, Peritoneal- oder Endometriumkarzinom, CUP-Syndrom) oder beidseitige Adnexektomie aus anderen medizinischen Gründen.

Ausschlusskriterien für die Inanspruchnahme einer CPM: Bilaterale synchrone oder metachrone Brustkrebserkrankung, bekannte Fernmetastasierung oder Unterleibskarzinom (Ovarial-, Tuben-, Peritoneal- oder Endometriumkarzinom, CUP-Syndrom).

Ausschlusskriterien für die Inanspruchnahme einer BPM: Aktuelles Alter < 25 Jahre, Brustkrebserkrankung oder Unterleibskarzinom (Ovarial-, Tuben-, Peritoneal- oder Endometriumkarzinom, CUP-Syndrom).

2.9 Statistische Analysen der erhobenen Daten

Die Excel®-Datei wurde anschließend in das Statistikprogramm JMP14® eingelesen und ausgewertet. Zunächst erfolgte die Prüfung der Daten auf Plausibilität und nach zweifelsfreiem Abgleich mit den Originaldaten gegebenenfalls eine Fehlerkorrektur. Grafiken zur Veranschaulichung der Daten wurden mit den Programmen Excel® und JMP14® erstellt. Wurden Berechnungen der induktiven Statistik durchgeführt, so erfolgten diese unter einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Ein p -Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte unter Zuhilfenahme des Shapiro-Wilk-Tests. Zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge der aus dem Datensatz gewonnenen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exact Test, Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton und t-Test für unabhängige Stichproben angewendet.

Bei einer Stichprobengröße von $N \geq 100$ wurden Dezimalzahlen jeweils auf die erste Nachkommastelle gerundet. Bei kleineren Stichprobengrößen erfolgte die Rundung auf ganze Zahlen. Die p -Werte wurden einheitlich auf drei Dezimalstellen gerundet.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des *Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie* der Universität Tübingen in Anspruch genommen.

2.10 Ethikvotum

Für diese Untersuchung wurde ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen eingeholt (Projekt-Nummer: 504/2017BO2).

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Zwischen 2011 und 2016 konnten insgesamt 386 Frauen mit einer pathogenen Variante im *BRCA1*-, *BRCA2*- und/oder *CHEK2*-Gen ermittelt werden. Davon waren 204 Frauen *BRCA1*-, 141 Frauen *BRCA2*- und 39 Frauen *CHEK2*-Mutationsträgerinnen. In zwei Fällen wurde das Vorliegen zweier Mutationen detektiert (*BRCA1/CHEK2*; *BRCA2/CHEK2*). Siehe Abbildung 2. Das Durchschnittsalter bei Studienende betrug 49,8 Jahre ($SD = 13,7$; $Range = 20-96$).

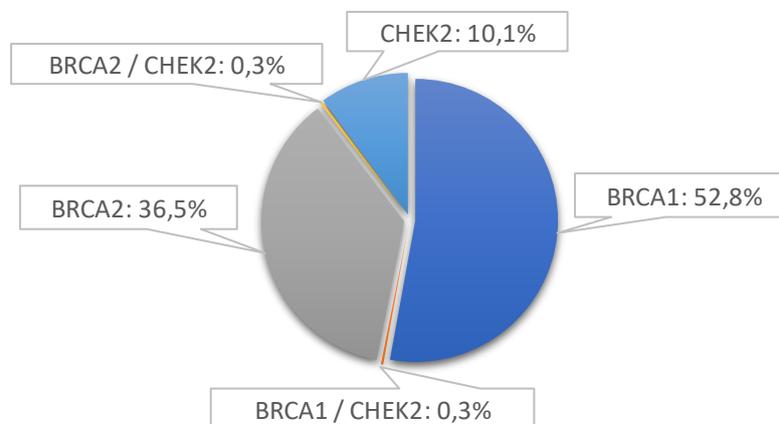


Abbildung 2. Kreisdiagramm: Verteilung der Mutationen im Gesamtkollektiv.

Anbindung ans Brustzentrum: Von 386 Mutationsträgerinnen waren nach genetischer Testung insgesamt 235 (60,9 %) am Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik angebunden bzw. vorstellig gewesen. Die übrigen 151 Mutationsträgerinnen (39,1 %) hatten nach der genetischen Testung keinen Kontakt zum Brustzentrum.

Follow-up-Zeitraum: Durch die Anbindung an das Brustzentrum und die Teilnahme an der telefonischen Befragung konnten insgesamt 249 Mutationsträgerinnen (64,5 %) nach genetischer Testung verfolgt werden. Das mittlere Follow-up betrug 35,9 Monate (*Range* = 0–103, *SD* = 21,0).

Genetische Testung: Im Gesamtkollektiv fanden insgesamt 144 prädiktive (32,1 %) und 242 diagnostische Testungen (62,7 %) statt (siehe Abbildung 3). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der genetischen Testung betrug 45,9 Jahre (*Range* = 18–92, *SD* = 13,7). Betrachtet man das mittlere Alter bei genetischer Testung unter den verschiedenen Mutationsträgerinnen, so lag der Altersdurchschnitt unter den *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen jeweils im fünften Lebensjahrzehnt (*BRCA1*: *M* = 45,1 Jahre; *BRCA2*: *M* = 47,5 Jahre). Bei Ratsuchenden mit einer nachgewiesenen *CHEK2*-Mutation erfolgte die Testung im Mittel im sechsten Lebensjahrzehnt (*M* = 51,9 Jahre). Frauen mit prädiktiver Testung waren zum Zeitpunkt der genetischen Testung im Durchschnitt etwa 10 Jahre jünger als Frauen mit diagnostischer Testung (39,4 vs. 49,8 Jahre).

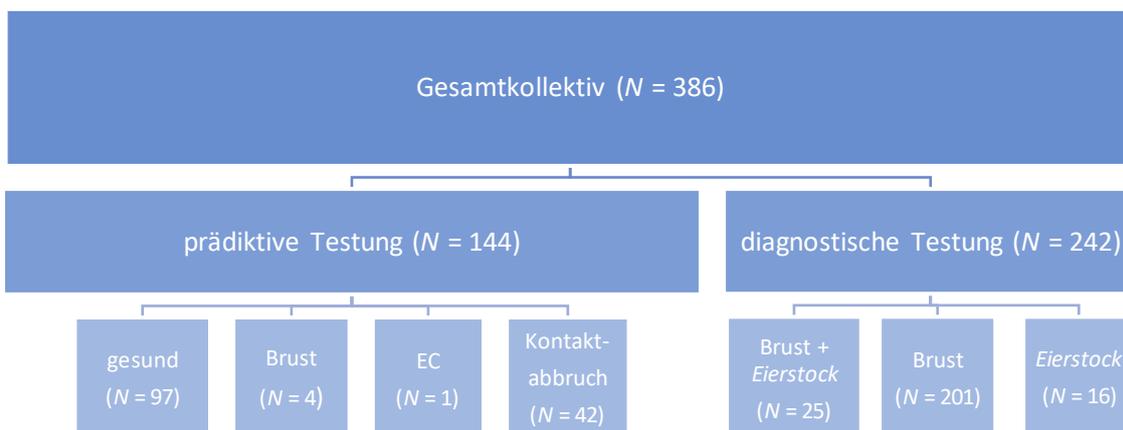


Abbildung 3. Flussdiagramm: Gesamtkollektivs nach Art der genetischen Testung (2. Ebene) und erfasster Tumorerkrankungen (3. Ebene). Das invasive Mammakarzinom, DCIS und CUP-Syndrom wurden als Brustkrebserkrankung zusammengefasst. Die Bezeichnung *Eierstock* umfasst das Ovarialkarzinom, CUP-Syndrom, Adenokarzinom des Peritoneums und Tubenkarzinom. EC = Endometriumkarzinom.

Tumorerkrankungen: Im Gesamtkollektiv wurden insgesamt 205 Mutationsträgerinnen mit mindestens einer Brustkrebserkrankung (invasives Mammakarzinom, DCIS und CUP-Syndrom) erfasst. Davon standen 201 Erkrankungen im Zusammenhang mit einer diagnostischen Testung und 4 Erkrankungen wurden im Rahmen der iFE bei gesicherten Mutationsträgerinnen diagnostiziert. Bei 25 Mutationsträgerinnen lag eine Brustkrebserkrankung und eine Tumorerkrankung ausgehend vom Eierstock (Ovarial-, Tuben- oder Adenokarzinom des Peritoneums) vor. 16 weitere Mutationsträgerinnen entwickelten ausschließlich eine Tumorerkrankung ausgehend vom Eierstock (Ovarial-, Tubenkarzinom oder CUP-Syndrom). In einem Fall wurde ein Endometriumkarzinom erfasst. Eine detaillierte Übersicht der Tumorerkrankungen ist in Abbildung 4 dargestellt.

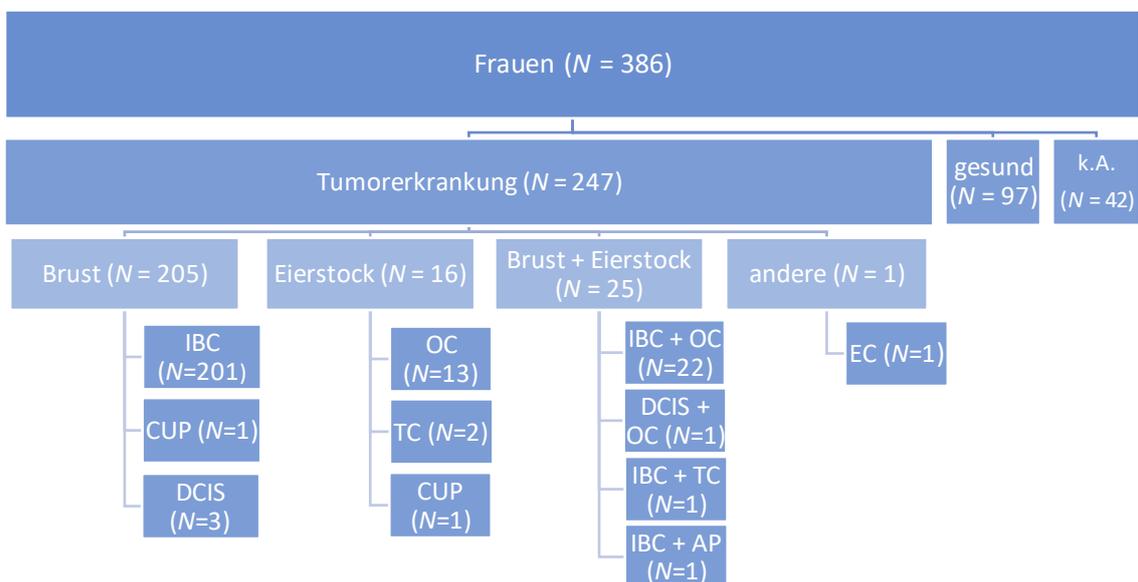


Abbildung 4. Flussdiagramm: erfassten Tumorerkrankungen im Gesamtkollektiv. Die 3. Ebene beschreibt die Lokalisation der Tumorerkrankung. Bei 25 Mutationsträgerin war eine Erkrankung der Brust und des Eierstocks erfasst. Wobei ein Tubenkarzinom, ein CUP-Syndrom oder ein Adenokarzinom des Peritoneums als eine vom Eierstock ausgehende Tumorerkrankung klassifiziert wurden. AP = Adenokarzinom des Peritoneums (primäres Peritonealkarzinom), CUP = cancer of unknown primary, DCIS = duktales carcinoma in situ, EC = Endometriumkarzinom, IBC = invasive breast cancer (dt. invasives Mammakarzinom), k.A. = keine Angabe, OC = Ovarialkarzinom, TC = Tubenkarzinom.

3.2 Mutationsträgerinnen mit Brustkrebserkrankung (Subkollektiv 1)

3.2.1 Allgemeine und tumorassoziierte Daten

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Daten von insgesamt 138 an Brustkrebs erkrankten Mutationsträgerinnen in die nachfolgenden Analysen einfließen. Der Altersdurchschnitt bei Studienende im vorliegenden Subkollektiv lag bei 51,4 Jahren (*Range* = 30–81, *SD* = 10,4). Bei 71 Frauen wurde eine *BRCA1*-, bei 48 Frauen eine *BRCA2*- und bei 18 Frauen *CHEK2*-Mutation detektiert. In einem Fall wurde das Vorliegen zweier Mutationen (*BRCA1/CHEK2*) erfasst. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 34,4 Monate (*Range* = 0–84 Monate, *SD* = 19,7).

Eierstockkrebs: Im vorliegenden Kollektiv waren 14 von 137 Mutationsträgerinnen außerdem an einem Ovarialkarzinom (10,1 %) erkrankt. Das Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms betrug im Median 50,5 Jahre (*Range* = 39–79, *Q1* = 46, *Q3* = 59,3). In einem weiteren Fall wurde ein Adenokarzinom des Peritoneums erfasst, welches im Alter von 56 diagnostiziert wurde.

Brustkrebsergebnisse: Im vorliegenden Kollektiv waren gemäß der Einschlusskriterien alle Mutationsträgerinnen an mindestens einem Brustkrebsergebnis erkrankt. Beim Vorliegen von zwei oder mehr Brustkrebsergebnissen wurde erfasst, ob mindestens eines davon ein invasives Mammakarzinom war. Bei insgesamt 134 Mutationsträgerinnen zeigte sich bis zum Studienende mindestens ein Ereignis eines invasiven Mammakarzinoms (97,1 %). Vier Mutationsträgerinnen zeigten lediglich mindestens ein Ereignis eines DCIS (2,9 %). Der Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose betrug 42,1 Jahre (*Range* = 22–79, *SD* = 9,7; 1 missing). Eine unilaterale Erkrankung der Brust wurde bei 107 Mutationsträgerinnen (77,5 %) erfasst, 23 Patientinnen waren bilateral metachron (16,7 %) und 8 Patientinnen (5,8 %) bilateral synchron erkrankt.

Tumoroperation: In 90 von 138 Fällen war die Tumoroperation an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen (65,2 %) und in 47 Fällen in einem anderen Krankenhaus (34,1 %) erfolgt. In einem Fall lag diesbezüglich keine Angabe vor. Insgesamt erhielten 57 von 138 Mutationsträgerinnen eine brusterhaltende Operation/Therapie (BET; 41,3 %), 68 eine primäre Ablatio mammae (49,3 %), 4 eine sekundäre Ablatio mammae (auf Grund einer R1-Resektion) (2,9 %) und 5 eine Exzision eines Rezidivs (Thoraxwandrezidiv; Rezidiv im abladiertem Restgewebe) (3,6 %). Bei einer Mutationsträgerin war auf Grund einer bekannten Fernmetastasierung keine Operation erfolgt (0,7 %). In drei weiteren Fällen lag diesbezüglich keine Angabe vor (2,2 %).

Kontralaterales Mammakarzinom: Wie bereits erwähnt waren insgesamt 23 Patientinnen (16,7 %) bilateral metachron an einem Mammakarzinom erkrankt. Der mediane Zeitabstand bis zum Auftreten des kontralateralen Zweitkarzinoms (invasives Mammakarzinom oder DCIS) betrug 8 Jahre (*Range* = 1–27, *Q1* = 5, *Q3* = 10).

Lokales/lokoregionäres Rezidiv: Bei insgesamt 19 Mutationsträgerinnen (13,8 %) war ein Rezidiv (invasives Mammakarzinom, DCIS oder Thoraxwandrezidiv) dokumentiert. Das durchschnittliche Zeitintervall bis zum Auftreten des Rezidivs betrug 10,2 Jahren (*Range* = 0,8–21,2; *Q1* = 6,4; *Q3* = 14,5).

Seite: In 53 Fällen war die rechte Brust (38,4 %), in 76 die linke Brust (55,1 %) erkrankt und in 8 Fällen war ein beidseitiges Mammakarzinom (5,8 %) dokumentiert. In einem weiteren Fall lag diesbezüglich keine Angabe vor (0,7 %).

Multifokalität: In 15 Fällen (10,9 %) fanden sich mindestens zwei Tumorherde innerhalb eines Quadranten (Bi- bzw. Multifokalität). 81 Tumore (58,7 %) zeigten eine unifokale Manifestation. In 42 Fällen lagen diesbezüglich keine Angaben vor (30,4 %).

Multizentrität: Ein unizentrischer Tumorbefall zeigte sich in 77 Fällen (55,8 %). Der Befall mehrerer Quadranten einer Brust (Multizentrität) trat in 19 Fällen auf (13,8 %). Bei 42 Patientinnen (30,4 %) lagen diesbezüglich keine Angaben vor.

Tumorgröße: Die Verteilung der Tumorgrößen nach der TNM-Klassifikation ist in Tabelle 4 dargestellt. Bei Erhebung der Daten wurde hier vorwiegend das postoperative Tumorstadium der aktuellen Brustkrebserkrankung erfasst, wobei *p* für pathologisches Stadium und *y* für neoadjuvante Therapie steht. In zwei Fällen wurde die klinische Tumorgröße (*c*) angegeben, da eine Patientin keine Tumoroperation wünschte und eine weitere Patientin zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes im Brustzentrum noch eine neoadjuvante Therapie erhielt.

Lymphknotenbefall: Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, konnten in mehr als der Hälfte der Fälle keine Tumorzellen in den untersuchten Lymphknoten nachgewiesen werden (N0-Stadium).

Tabelle 4. Tumorgröße nach TNM-Klassifikation.

Tumorgröße	p		y		c	
	N	%	N	%	N	%
T0	-		19	45	-	
Tis	8*	10	-		-	
T1mi	1	1	1	2	-	
T1a	3	4	3	7	-	
T1b	12	15	3	7	-	
T1c	31	37	8	19	-	
T2	19	23	5	12	1	50
T3	8	10	3	7	-	
T4b	-		-		1	50
Tx	1	1	-	-	-	
gesamt	83		42		2	

bei 11 Patientinnen keine Angabe zur TNM-Klassifikation

*c = klinisches Stadium, p = pathologisches Stadium, y = nach neoadjuvanter Therapie. TNM-Klassifikation siehe Anhang A. *Da sich diese tabellarische Auflistung auf die zuletzt festgestellte Tumorerkrankung bezieht, finden sich hier 8 Fälle eines Carcinoma in situ, wovon 4 Mutationsträgerinnen in der Vergangenheit bereits an einem invasiven Mammakarzinom erkrankt waren.*

Tabelle 5. Lymphknotenbefall nach TNM-Klassifikation.

Lymphknotenbefall	p		y		c	
	N	%	N	%	N	%
N0	47	57	27	64	1	50
N1mic	3	4	4	10	-	
N1	3	4	-		1	50
N1a	10	12	7	17	-	
N1b	1	1	-		-	
N2	1	1	-		-	
N2a	5	6	2	5	-	
N3a	1	1	1	2	-	
Nx	8	10	1	2	-	
keine Angabe	4	5	-		-	
gesamt	83		42		2	

bei 11 Patientinnen keine Angabe zur TNM-Klassifikation

c = klinisches Stadium, p = pathologisches Stadium, y = nach neoadjuvanter Therapie. TNM-Klassifikation siehe Anhang A.

Fernmetastasierung: Bei 112 Mutationsträgerinnen (81,2 %) war keine Fernmetastasierung dokumentiert. In 4 Fällen (2,9 %) lag eine gesicherte M1-Situation vor. In 5 weiteren Fällen (3,6 %) konnten eine Fernmetastasierung nicht sicher beurteilt werden (Mx). Bei 17 Mutationsträgerinnen (12,3 %) lagen diesbezüglich keine Angaben vor.

Hormonrezeptoren: *BRCA1*-Mutationsträgerinnen waren in Bezug auf den Nachweis des Östrogenrezeptors mehrheitlich hormonrezeptornegativ (55 %), während *BRCA2*- und *CHEK2*-Mutationsträgerinnen überwiegend hormonrezeptorpositiv waren (*BRCA2*: 75 %; *CHEK2*: 78 %). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Auswertung des Progesteronrezeptors: *BRCA1*-Mutationsträgerinnen waren in der Mehrzahl hormonrezeptornegativ (63 %), während bei *BRCA2*- und *CHEK2*-Mutationsträgerinnen überwiegend hormonrezeptorpositiv waren (*BRCA2*: 65 %, *CHEK2*: 72 %). Siehe Abbildung 5.

HER2/neu: Der Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2) war mehrheitlich bei den *BRCA1/2*- und den *CHEK2*-Mutationsträgerinnen nicht amplifiziert (*BRCA1*: 75 %; *BRCA2*: 73 %; *CHEK2*: 67 %). Siehe Abbildung 6.

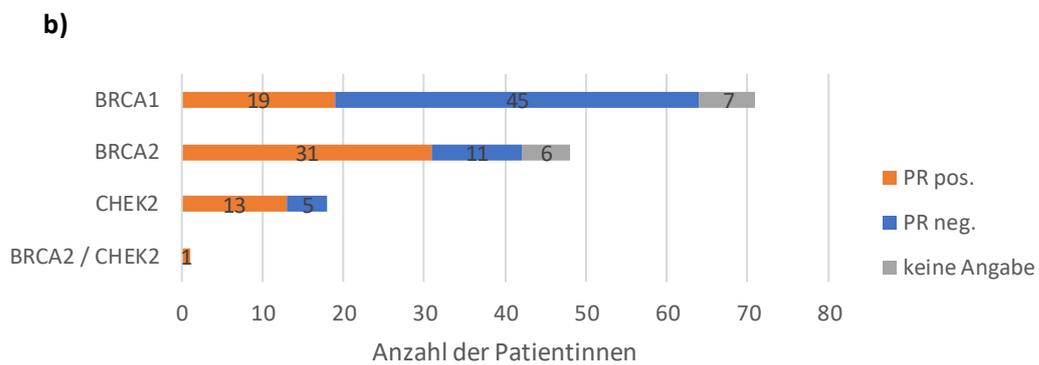
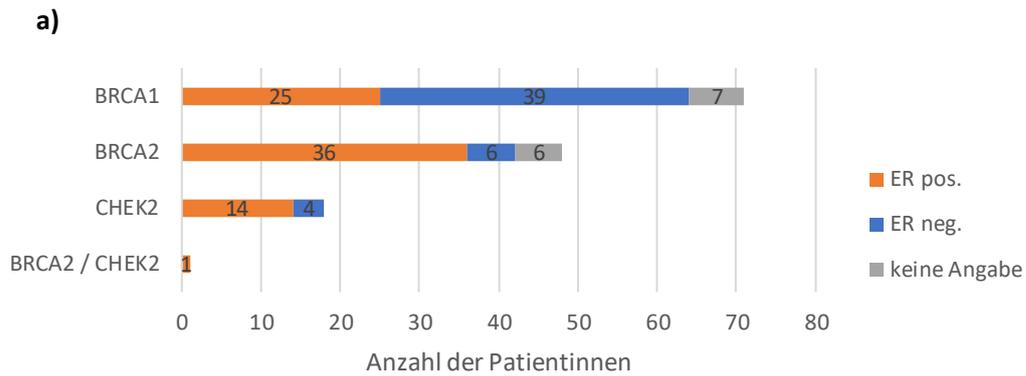


Abbildung 5. Hormonrezeptor-Status. a) Östrogen- und b) Progesteronrezeptor. ER = Östrogenrezeptor, neg. = negativ, pos. = positiv, PR = Progesteronrezeptor.

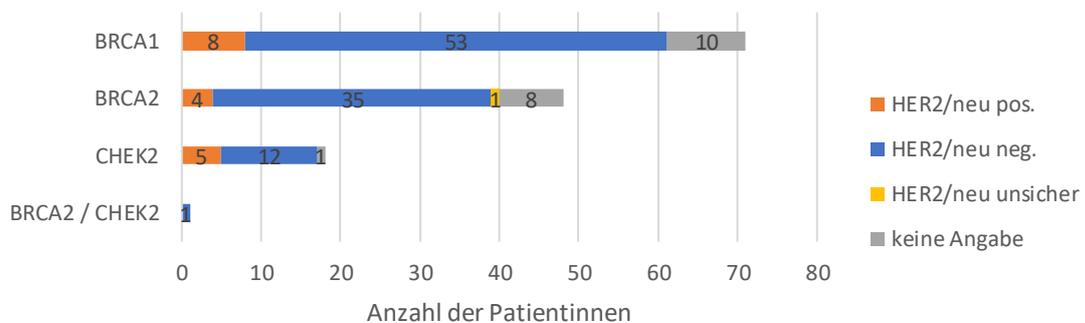


Abbildung 6. Her2/neu-Status. Her2/neu = human epidermal growth factor receptor 2, neg. = negativ, pos. = positiv.

Grading: Die Verteilung des Differenzierungsgrads ist Tabelle 6 zu entnehmen. Die Gruppierung erfolgte nach Elston und Ellis (1991) in gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2) und schlecht differenziert (G3).

Ki-67: Die Verteilung des Proliferationsmarkers Ki-67 im vorliegenden Kollektiv ist in Tabelle 7 dargestellt.

Triple negative breast cancer (TNBC): In dieser Auswertung wurden alle dokumentierten Brustkrebserkrankungen einer Mutationsträgerin auf das Vorliegen von mindestens einem Ereignis eines TNBC erfasst. Wie Tabelle 8 verdeutlicht, zeigten 55 % der *BRCA1*- und 17 % der *BRCA2*-Mutationsträgerinnen mindestens ein TNBC.

Tabelle 6. Differenzierung des Tumorgewebes (Grading) nach Elston und Ellis (1991). G1 = gut differenziert, G2 = mäßig differenziert, G3 = schlecht differenziert.

Grading	<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>		<i>CHEK2</i>		<i>BRCA2/</i> <i>CHEK2</i>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
G1	1	1	2	4	-		-	
G2	12	17	19	40	10	56	1	100
G3	46	65	18	38	7	39	-	
keine Angabe	12	17	9	19	1	6	-	
gesamt	71		48		18		1	

Tabelle 7. Proliferationsmarker Ki-67. < 5 % = geringe proliferative Aktivität, 5–20 % = mittlere proliferative Aktivität, > 20 % = hohe proliferative Aktivität.

Ki-67	<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>		<i>CHEK2</i>		<i>BRCA2/</i> <i>CHEK2</i>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 5 %	-	-	-	-	-	-	-	-
5–20 %	1	1	3	6	4	22	-	-
> 20%	12	17	5	10	2	11	-	-
keine Angabe	58	82	40	83	12	67	1	100
gesamt	71		48		18		1	

Tabelle 8. Ereignisse an triple negative breast cancer (TNBC).

TNBC- Ereignis	BRCA1		BRCA2		CHEK2		BRCA2/ CHEK2	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ja	39	55	8	17	2	11	-	
nein	23	32	30	62	15	83	1	100
Histologie unvollständig	9	13	10	21	1	6	-	
gesamt	71		48		18		1	

Vererbungslinie: Die Weitergabe der Mutation war in 64 Fällen durch die Mutter (46,3 %) und in 37 Fällen durch den Vater (26,8 %) erfolgt. Eine detaillierte Erfassung der Vererbungslinie ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9. Vererbungslinie der Mutation im Subkollektiv 1. Die Vererbungslinie galt als gesichert, sofern ein positives Testergebnis der Mutter bzw. des Vaters vorlag, andernfalls wurde sie aus dem Familienstammbaum ermittelt (anamnestisch). Gen. = genetisch.

	N	%
mütterlicherseits		
- gesichert durch gen. Testung	18	13,0
- anamnestisch aus Stammbaum	46	33,3
väterlicherseits		
- gesichert durch gen. Testung	17	12,3
- anamnestisch aus Stammbaum	20	14,5
mütterlicher- und väterlicherseits	7	5,1
Vererbungslinie unklar	18	13,0
Adoption	2	1,4
Stammbaum nicht vorliegend	10	7,2
gesamt	138	

3.2.2 Inanspruchnahme prophylaktisch-operativer Maßnahmen

Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie (BPSO): Nach Anwendung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien verblieb ein Kollektiv von insgesamt 73 an Brustkrebs erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Hiervon ließen 52 Mutationsträgerinnen eine BPSO (71 %) durchführen, wovon 41 der Eingriffe in domo und 11 ex domo erfolgt waren. Eine Mutationsträgerin ließ eine bilaterale prophylaktische Salpingektomie ohne Entfernung der Eierstöcke (BPS) durchführen (1 %). Bei 20 Mutationsträgerinnen war keine BPSO erfasst (27%). Die mediane Entscheidungszeit von der genetischen Testung bis zur Durchführung der BPSO lag bei 8 Monaten (*Range* = 0–53, *Q1* = 5, *Q3* = 14, *N* = 51), wobei eine Patientin exkludiert wurde, da aufgrund einer familiären Hochrisikosituation die BPSO bereits vor der genetischen Testung erfolgt war. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der BPSO lag bei 48,6 Jahren (*Range* = 38–72, *Q1* = 42, *Q3* = 54). Unter den Mutationsträgerinnen mit isolierter *CHEK2*-Mutation ließen drei von insgesamt 17 eingeschlossenen Mutationsträgerinnen eine BPSO (18%) durchführen. Alle Eingriffe waren in domo erfolgt.

Kontralaterale prophylaktische Mastektomie (CPM): Nach Anwendung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien verblieb ein Kollektiv von insgesamt 78 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit unilateralem Brustkrebs, bei welchen die Möglichkeit zur Durchführung einer CPM unter Berücksichtigung der konkurrierenden Risiken, Prognose der Ersterkrankung und kontralateralem Brustkrebsrisiko diskutiert wurde. Hiervon ließen 43 Mutationsträgerinnen eine CPM (55 %) durchführen, wovon 37 Eingriffe in domo und 6 Eingriffe ex domo erfolgte waren. Eine weitere CPM war zum Abschluss der Studie noch in Planung (1 %). Bei 44 Mutationsträgerinnen war keine CPM erfasst (44 %). Die mediane Entscheidungszeit von der genetischen Testung bis zur Durchführung der CPM betrug 7 Monate (*Range* = 0–67, *Q1* = 4, *Q3* = 16, *N* = 39), wobei vier Fälle aus der Auswertung genommen werden mussten, da in drei Fällen die CPM bereits vor der genetischen Testung erfolgte und in einem Fall keine Angabe bezüglich des Operationsdatums erfasst wurde. Der Altersmedian zum Zeitpunkt des Eingriffs lag bei 41 Jahren (*Range* = 28–62, *Q1* = 33, *Q3* = 47,3). Die

durchgeführten Operations- und Rekonstruktionsverfahren unter den *BRCA*-Mutationsträgerinnen sind in Abbildung 7 dargestellt. Unter den Mutationsträgerinnen mit isolierter *CHEK2*-Mutation ließ eine von insgesamt elf eingeschlossenen Mutationsträgerinnen eine CPM (9%) durchführen.

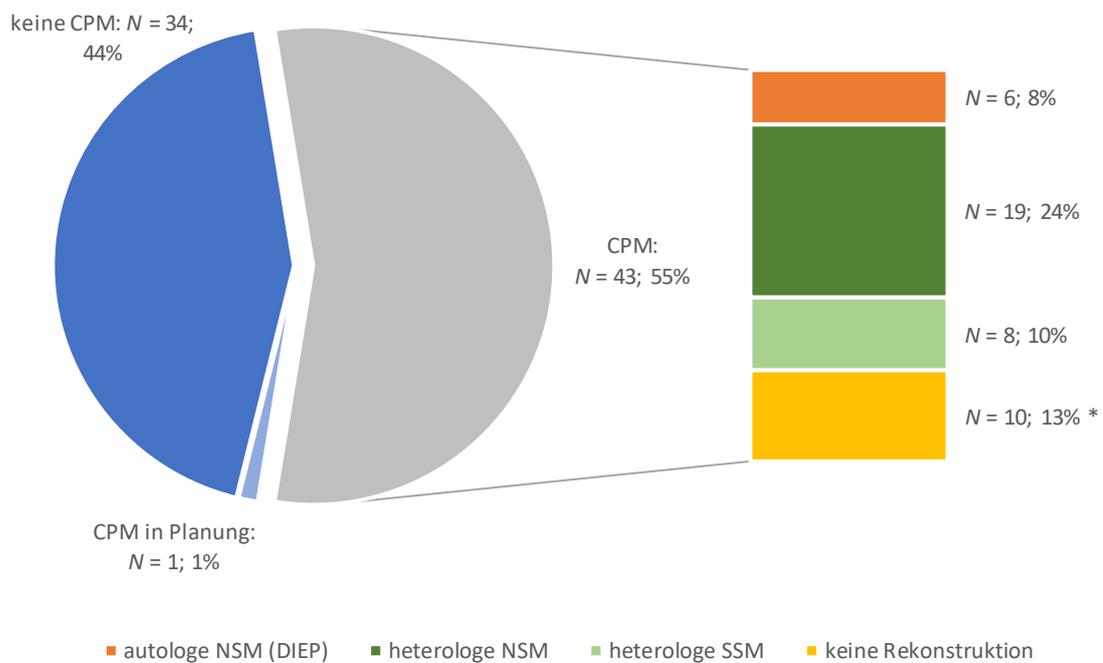


Abbildung 7. Kreisdiagramm: Inanspruchnahme einer kontralateralen prophylaktischen Mastektomie (CPM) und Verteilung der Rekonstruktionsverfahren unter den *BRCA*-Mutationsträgerinnen. * In 10 Fällen erfolgte ein ablatives Operationsverfahren ohne Primärrekonstruktion; in einem Fall wurde zu einem späteren Zeitpunkt eine implantatbasierte Sekundärrekonstruktion durchgeführt. DIEP = deep inferior epigastric perforator, NSM = nipple-sparing mastectomy, SSM = skin-sparing mastectomy

3.3 Mutationsträgerinnen mit prädiktiver Testung (Subkollektiv 2)

3.3.1 Allgemeine Daten des Subkollektivs

Nach Anwendung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Daten von insgesamt 102 prädiktiv getesteten Mutationsträgerinnen in die nachfolgenden Analysen einfließen. Der Altersmedian bei Studienende im vorliegenden Subkollektiv lag bei 41 Jahren (*Range* = 22–68, *Q1* = 33, *Q3* = 51). Bei 54 Frauen wurde eine *BRCA1*-, bei 41 Frauen eine *BRCA2*- und bei 7 Frauen eine *CHEK2*-Mutation detektiert. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 34,4 Monate (*Range* = 0–84 Monate, *SD* = 19,7).

Tumorerkrankungen: Im Follow-up-Zeitraum erkrankten insgesamt 4 Mutationsträgerinnen an Brustkrebs (3,9 %). Die Frauen waren im Alter von 32, 33, 34 und 56 Jahren erkrankt. Bei allen erkrankten Mutationsträgerinnen erfolgte die Tumoroperation an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Das mediane Zeitintervall zwischen genetischer Testung und Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung betrug 12,1 Monate (*Range* = 6,3–34,7, *Q1* = 7,1; *Q3* = 29,7). Eine Neuerkrankung an Eierstockkrebs trat im Follow-up bei keiner Mutationsträgerin auf. In einem Fall wurde ein Endometriumkarzinom diagnostiziert (Alter bei Erstdiagnose: 45 Jahre).

Vererbungslinie: Die Weitergabe der Mutation war in 61 Fällen durch die Mutter (59,8 %) und in 20 Fällen durch Vater (19,6 %) erfolgt. Eine detaillierte Erfassung der Vererbungslinie ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10. Vererbungslinie der Mutation im Subkollektiv 2. Die Vererbungslinie galt als gesichert, sofern ein positives Testergebnis der Mutter bzw. des Vaters vorlag, andernfalls wurde sie aus dem Familienstammbaum ermittelt (anamnestisch). Gen. = genetisch.

	<i>N</i>	%
mütterlicherseits		
- gesichert durch gen. Testung	31	30,4
- anamnestisch aus Stammbaum	30	29,4
väterlicherseits		
- gesichert durch gen. Testung	14	13,7
- anamnestisch aus Stammbaum	6	5,9
mütterlicher- und väterlicherseits	4	3,9
Vererbungslinie unklar	5	4,9
Stammbaum nicht vorliegend	12	11,8
gesamt	102	

3.3.2 Inanspruchnahme prophylaktisch-operativer Maßnahmen

Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie (BPSO): Nach Anwendung der Ausschlusskriterien nahmen 37 von insgesamt 43 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen eine BPSO in Anspruch (86 %), wovon 25 der Eingriffe in domo und 12 ex domo erfolgt waren. Bei 6 Mutationsträgerinnen (14 %) war keine BPSO erfasst. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der BPSO lag bei 47 Jahren (*Range* = 36–64, *Q1* = 44,5, *Q3* = 56, *N* = 36). Die mediane Entscheidungszeit von der genetischen Testung bis zur Durchführung der BPSO lag bei 6 Monaten (*Range* = 0–51, *Q1* = 4, *Q3* = 11,8), wobei eine Patientin aus der Analyse ausgeschlossen werden musste, da aufgrund einer familiären Hochrisikosituation (Ovarialkarzinomerkrankung der Mutter) die BPSO bereits vor der genetischen Testung stattfand. Bei 75 % der Mutationsträgerinnen fand der operative Eingriff innerhalb des ersten Jahres nach der genetischen Testung statt. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben insgesamt vier Frauen mit einer isolierten *CHEK2*-Mutation, wovon keine der Mutationsträgerinnen eine BPSO in Anspruch nahm.

Bilaterale prophylaktische Mastektomie (BPM): Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieb ein Kollektiv von insgesamt 90 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche im Anschluss an die genetische Befundmitteilung bezüglich einer bilateralen prophylaktischen Brustdrüsenentfernung beraten wurden. Hiervon ließen 19 Patientinnen eine BPM (21 %) durchführen, wovon 13 Eingriffe in domo und 6 Eingriffe ex domo erfolgt waren. 4 weitere operative Eingriffe (4 %) waren zum Abschluss der Studie in Planung. Bei 67 Mutationsträgerinnen (74 %) war keine BPM erfasst. Die mediane Entscheidungszeit von der genetischen Testung bis zur Durchführung der BPM lag bei 9,5 Monaten (*Range* = 2–52, *Q1* = 5, *Q3* = 21,3, *N* = 18), wobei ein Fall aus der Auswertung genommen werden musste, da hier die BPM bereits vor der genetischen Testung erfolgt war. Bei ca. 75 % der Patientinnen war der operative Eingriff innerhalb der ersten zwei Jahre nach der genetischen Testung erfolgt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der BPM lag bei 37,1 Jahren (*Range* = 20–55, *SD* = 9,8). Die durchgeführten Rekonstruktionsverfahren unter den *BRCA*-Mutationsträgerinnen sind in Abbildung 8 dargestellt. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben insgesamt 7 Frauen mit einer isolierten *CHEK2*-Mutation, wovon keine der Mutationsträgerinnen eine BPM in Anspruch nahm.

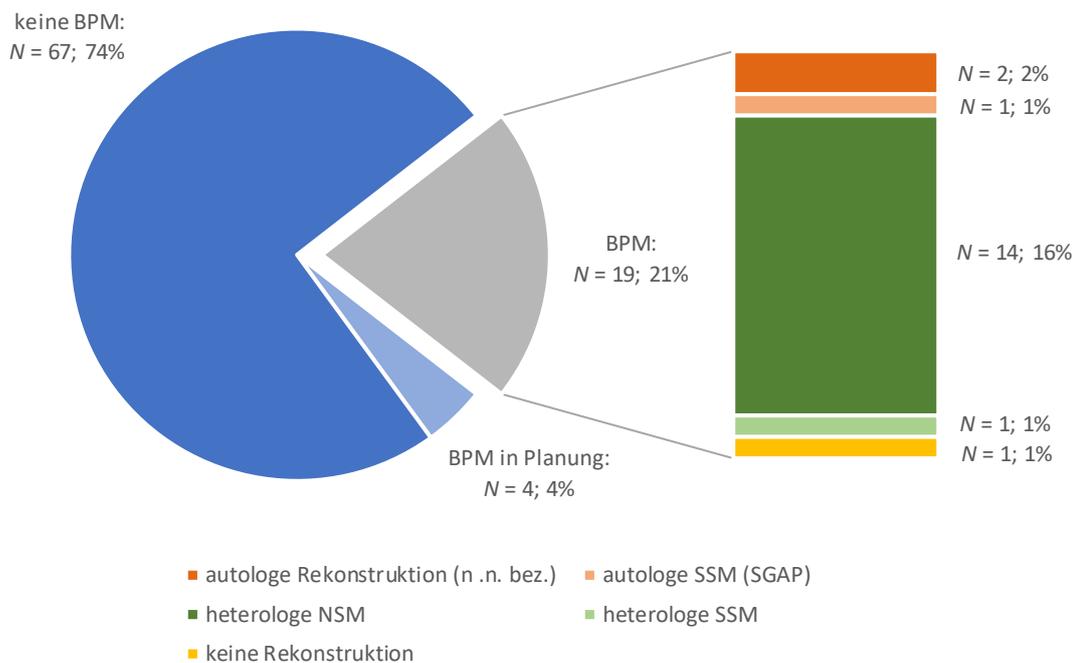


Abbildung 8. Kreisdiagramm: Inanspruchnahme einer bilateralen prophylaktischen Mastektomie (BPM) und Verteilung der Rekonstruktionsverfahren unter den *BRCA*-Mutationsträgerinnen. N. n. bez. = nicht näher bezeichnet, NSM = nipple-sparing mastectomy, SGAP = superior gluteal artery perforator, SSM = skin-sparing mastectomy

3.3.3 Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme prophylaktisch-operativer Maßnahmen

Bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie: Zur Beantwortung der gestellten Fragen wurden verschiedene Variablen aus den Familienstambäumen von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit stattgehabter BPSO ($N = 37$) und *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ohne BPSO ($N = 6$) analysiert. In Tabelle 11 sind die Auswertungen der Variablen, welche mittels Fisher's Exact Test und Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton erfolgt waren, gelistet.

Tabelle 11. Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer bilateralen prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie (BPSO). BRCA = Breast Cancer Tumorsuppressorgen, J. = Jahre, MC = Mammakarzinom, OC = Ovarialkarzinom.

Variable	BPSO (N = 37)		keine BPSO (N = 6)		p-Wert
	N	%	N	%	
Mutationsstatus					
BRCA1	24	65	1	17	0,067*
BRCA2	13	35	5	83	
Vererbungslinie					
mütterlicherseits	21	77	4	67	0,79**
väterlicherseits	7	23	2	33	
beide Linien	3	10	0	0	
	<i>in 2 Fällen unklare Vererbungslinie, in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
familiäre Erkrankungsfälle MC					
< 2	13	39	1	17	0,391*
≥ 2	20	61	5	83	
	<i>in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
familiäre Erkrankungsfälle an Ovarial-/Unterleibskarzinom					
keine	12	36	3	50	0,658*
≥ 1	21	64	3	50	
	<i>in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
familiäre Todesfälle an MC ≤ 50 J. oder OC ≤ 60 J.					
keine	21	68	3	60	1,000*
≥ 1	10	32	2	40	
	<i>in 3 Fällen keine Angabe, in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Mammakarzinom der Mutter					
nein	21	64	3	50	0,658*
ja	12	36	3	50	
	<i>in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Ovarial-/Unterleibskarzinom der Mutter					
nein	25	76	5	83	1,000*
ja	8	24	1	17	
	<i>in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Tod der Mutter < 50 J.					
nein	31	94	6	100	1,000*
ja	2	6	0	0	
	<i>in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Mammakarzinom der Schwester					
nein	9	35	4	67	0,194*
ja	17	65	2	33	
	<i>7 Frauen hatten keine Schwester, in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				

Ovarialkarzinom der Schwester						
nein	21	81	6	100		
ja	5	19	0	0	0,555*	
	<i>7 Frauen hatten keine Schwester, in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>					
Mammakarzinom der Tochter						
nein	18	75	3	100		
ja	6	25	0	0	1,000*	
	<i>12 Frauen hatten keine Töchter, in 4 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>					
Ovarialkarzinom der Tochter						
nein	<i>im Subkollektiv war keine Tochter an einem Ovarialkarzinom erkrankt.</i>					
ja	<i>im Subkollektiv war keine Tochter an einem Ovarialkarzinom erkrankt.</i>					

* Fisher's Exact Test

** Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton

Bilaterale prophylaktische Mastektomie: Zur Beantwortung der gestellten Fragen wurden verschiedene Variablen aus den Familienstammbäumen von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit stattgehabter BPM ($N = 19$) und *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ohne BPM ($N = 67$) analysiert. In Tabelle 12 sind die Auswertungen der Variablen, welche mittels Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exact Test und Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton erfolgt waren, gelistet.

Tabelle 12. Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer bilateralen prophylaktischen Mastektomie (BPM). BRCA = Breast Cancer Tumorsuppressorgen, ED = Erstdiagnose, J. = Jahre, MC = Mammakarzinom, OC = Ovarialkarzinom

Variable	BPM (N = 19)		keine BPM (N = 67)		p-Wert
	N	%	N	%	
Mutationsstatus					
BRCA1	10	53	40	60	0,581*
BRCA2	9	47	27	40	
Vererbungslinie					
mütterlicherseits	13	81	40	70	0,600***
väterlicherseits	2	13	14	25	
beide Linien	1	6	3	5	
	<i>in 3 Fällen unklare Vererbungslinie, in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
familiäre Erkrankungsfälle MC					
< 2	6	35	12	20	0,212**
≥ 2	11	65	47	80	
	<i>in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
familiäre Erkrankungsfälle an Ovarial-/Unterleibskarzinom					
keine	8	47	30	51	0,783*
≥ 1	9	53	29	49	
	<i>in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
familiäre Todesfälle an MC ≤ 50 J. oder OC ≤ 60 J.					
keine	9	53	33	66	0,336*
≥ 1	8	47	17	34	
	<i>in 9 Fällen keine Angabe, in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Mammakarzinom der Mutter					
nein	9	53	31	53	0,977*
ja	8	47	28	47	
	<i>in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Ovarial-/Unterleibskarzinom der Mutter					
nein	14	82	48	81	1,000**
ja	3	18	11	19	
	<i>in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Tod der Mutter < 50 J.					
nein	13	76	53	90	0,217**
ja	4	24	6	10	
	<i>in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Mammakarzinom der Schwester					
nein	5	36	27	66	0,048*
ja	9	64	14	34	
	<i>21 Frauen hatten keine Schwester, in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				

Ovarialkarzinom der Schwester					
nein	13	93	37	90	
ja	1	7	4	10	1,000**
	<i>21 Frauen hatten keine Schwester, in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Mammakarzinom der Tochter					
nein	8	89	21	81	
ja	1	11	5	19	1,000**
	<i>41 Frauen hatten keine Töchter, in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend</i>				
Ovarialkarzinom der Tochter					
nein	<i>im Subkollektiv war keine Tochter an einem Ovarialkarzinom erkrankt.</i>				
ja					

* Chi-Quadrat-Test

** Fisher's Exact Test

*** Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton

Tabelle 13 und Abbildung 9 zeigen das jüngste familiäre Erkrankungsalter bei Erstdiagnose einer Brustkrebserkrankung von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ohne BPM und Mutationsträgerinnen mit BPM ausgehend vom Mittelwert. Verglichen wurde die Differenz des jüngsten familiären Erkrankungsalters von Frauen ohne BPM ($M = 37,6$; $SD = 7,6$, $N = 53$) und Frauen mit BPM ($M = 35,9$; $SD = 7,8$; $N = 16$). Die Daten ergeben keine signifikanten Hinweise auf einen Unterschied im jüngsten familiären Erkrankungsalter bei Erstdiagnose einer Brustkrebserkrankung ($t(67) = -0,804$; $p = 0,425$).

Tabelle 13. Jüngstes familiäres Erkrankungsalter bei Erstdiagnose Brustkrebs von *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne BPM und *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit BPM. BPM = bilaterale prophylaktische Mastektomie, M = Mittelwert, N = Größe der Grundgesamtheit, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler des Mittelwerts.

	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>SEM</i>
keine BPM	53	37,6	7,6	1,0
BPM	16	35,9	7,8	2,0

In 7 Fällen keine Angabe oder kein weiterer Erkrankungsfall, in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend

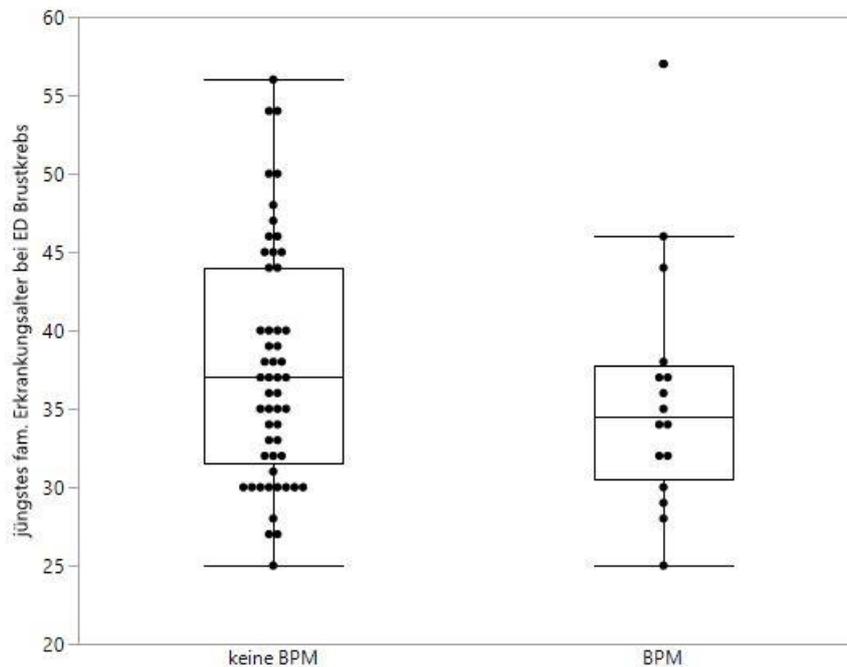


Abbildung 9. Boxplot: jüngstes familiäres Erkrankungsalter bei Erstdiagnose Brustkrebs von *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne BPM ($N = 53$) und *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit BPM ($N = 16$). BPM = bilaterale prophylaktische Mastektomie, ED = Erstdiagnose, fam. = familiär.

Tabelle 14 und Abbildung 10 zeigen das mütterliche Alter bei Erstdiagnose einer Brustkrebserkrankung von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ohne BPM und Mutationsträgerinnen mit BPM ausgehend vom Mittelwert. Verglichen wurde die Differenz des mütterlichen Alters bei Erstdiagnose einer Brustkrebserkrankung von Frauen ohne BPM ($M = 47,7$; $SD = 10,1$; $N = 28$) und Frauen mit BPM ($M = 44,1$; $SD = 6,9$; $N = 8$). Die Daten ergeben keine signifikanten Hinweise auf einen Unterschied im mütterlichen Alter bei Erstdiagnose einer Brustkrebserkrankung ($t(34) = -0,943$, $p = 0,352$).

Tabelle 14. Mütterliches Alter bei Erstdiagnose Brustkrebs von *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne BPM und *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit BPM. BPM = bilaterale prophylaktische Mastektomie, M = Mittelwert, N = Größe der Grundgesamtheit, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler des Mittelwerts.

	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>SEM</i>
keine BPM	28	47,7	10,1	1,9
BPM	8	44,1	6,9	2,5

40 Mütter waren nicht an einem Mammakarzinom erkrankt, in 10 Fällen kein Stammbaum vorliegend

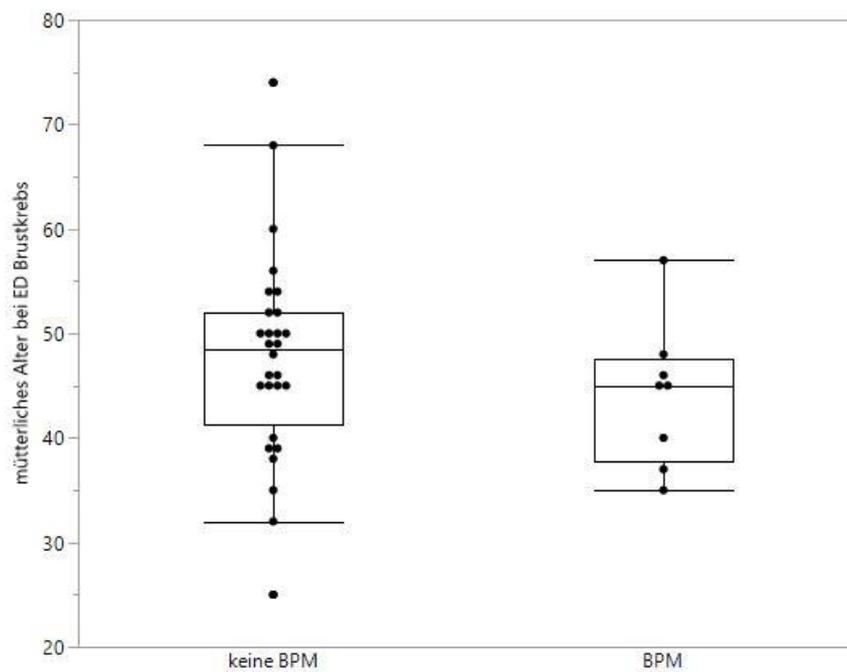


Abbildung 10. Boxplot: mütterliches Alter bei Erstdiagnose Brustkrebs von *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne BPM ($N = 28$) und *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit BPM ($N = 8$). BPM = bilaterale prophylaktische Mastektomie, ED = Erstdiagnose.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war erstens eine Erfassung der Inanspruchnahme prophylaktischer Operationen der identifizierten *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *CHEK2*-Mutationsträgerinnen im definierten Studienzeitraum und zweitens eine Analyse möglicher familienanamnestischer Einflussfaktoren auf die Entscheidungsfindung zur Inanspruchnahme dieser Operationen.

Nach aktuellem Kenntnisstand und Abgleich mit bereits publizierten Daten existieren bislang nur limitierte Angaben zur Inanspruchnahme prophylaktischer Brustdrüsenentfernungen und bilateraler prophylaktischer Salpingo-Oophorektomien unter den *BRCA*-Mutationsträgerinnen aus Deutschland. Daten aus einer internationalen multizentrischen Studie liefern Hinweise, dass weltweit aber auch innereuropäisch deutliche Unterschiede in der Inanspruchnahme dieser Eingriffe existieren. Die durchschnittliche Inanspruchnahme einer BPM unter gesunden *BRCA*-Mutationsträgerinnen betrug in dieser Studie 18 %. Wobei die größte Bereitschaft unter den teilnehmenden Zentren aus den USA (36 %) und den Niederlanden (32 %) bestand. In Polen hingegen ließen von insgesamt 339 gesunden Mutationsträgerinnen nur knapp 3 % eine BPM durchführen (Metcalf et al. 2008a). Daher lassen sich Daten aus anderen Ländern nur begrenzt auf die Inanspruchnahme prophylaktischer Operationen hierzulande übertragen.

Die Gründe für diese Unterschiede sind mannigfaltig. In erster Linie ist zu erwähnen, dass jedes Land über eine eigenständige Organisation seines Gesundheitswesens verfügt. Daher bestehen teils deutliche Unterschiede in der Finanzierung der Gesundheitssysteme, im Zugang zu Gesundheitsleistungen, der Kostenübernahme erbrachter Leistungen und in den nationalen Richtlinien (Metcalf et al. 2008a). Aber auch kulturelle Unterschiede wurden in der Literatur diskutiert. Wainberg und Husted (2004) erklärten dies beispielsweise durch ein unterschiedliches Weiblichkeitsempfinden und unterschiedliche Haltungen gegenüber der körperlichen Integrität zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen.

Unter all den genannten Aspekten stellt sich nun die Frage, wie sich die aktuelle Versorgungslage in Deutschland darstellt.

Dies nahmen wir zum Anlass und führten im Rahmen einer Versorgungsstudie eine retrospektive unizentrische Datenanalyse durch, um genauere Aussagen über die Versorgungssituation der *BRCA*-Mutationsträgerinnen am *Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs* in Tübingen treffen zu können. Aus den ermittelten Daten können anschließend Rückschlüsse auf die regionale Bedarfsplanung bezüglich des Beratungs- und Versorgungsangebots gezogen werden. Die vorliegende Arbeit umfasst zwei Subgruppenanalysen, da angenommen wurde, dass sich die Präventionsbereitschaft und der -bedarf von bereits erkrankten gegenüber gesunden Mutationsträgerinnen unterscheiden könnte. Ergänzend führten wir im Subkollektiv *Mutationsträgerinnen mit prädiktiver Testung* zwei Gegenüberstellungen durch, um die zu Beginn der Studie gestellten Fragen in Bezug auf mögliche familienanamnestische Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer BPSO oder BPM beantworten zu können.

In der ersten Subgruppenanalyse charakterisierten wir gezielt *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit Brustkrebserkrankung bezüglich ihrer Bereitschaft zur BPSO und CPM. Von insgesamt 73 eingeschlossenen Frauen nahmen 52 (71 %) eine BPSO in Anspruch. Für eine CPM hatten sich 43 (55 %) von insgesamt 78 eingeschlossenen Frauen entschieden. Diese Beobachtungen sprechen für eine größere Akzeptanz der BPSO gegenüber der CPM im untersuchten Subkollektiv.

In der zweiten Subgruppenanalyse charakterisierten wir zum Zeitpunkt der Testung (prädiktive Testung) gesunde *BRCA*-Mutationsträgerinnen bezüglich ihrer Bereitschaft zur BPSO und BPM. Von insgesamt 43 eingeschlossenen Frauen nahmen 37 (86 %) eine BPSO in Anspruch. Für eine BPM hatten sich 19 (21 %) von insgesamt 90 eingeschlossenen Frauen entschieden. Die Rate von 86 % für die Inanspruchnahme einer BPSO spricht für eine sehr gute Akzeptanz dieser Operation. Die Inanspruchnahme der BPM war im untersuchten Subkollektiv deutlich geringer.

In der ersten Gegenüberstellung wurde eine Gruppe *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit Inanspruchnahme einer BPSO und eine Gruppe *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne Inanspruchnahme einer BPSO bezüglich der erhobenen Variablen aus den Familienstammbäumen verglichen (vgl. Tabelle 11). Die durchgeführten Analysen zeigten bei keiner der erhobenen Variablen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es zeigte sich im vorliegenden Kollektiv aber ein Trend, dass Frauen mit BPSO häufiger Anlageträgerinnen einer *BRCA1* waren im Vergleich zu den Frauen ohne BPSO (65 % vs. 17 %, $p = 0,067$), allerdings ohne statistische Signifikanz.

In der zweiten Gegenüberstellung wurde ebenfalls eine Analyse der erhobenen Variablen aus den Familienstammbäumen durchgeführt. Diesmal verglichen wir eine Gruppe *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit Inanspruchnahme einer BPM und eine Gruppe *BRCA*-Mutationsträgerinnen ohne Inanspruchnahme einer BPM (vgl. Tabelle 12). Mutationsträgerinnen, welche eine BPM in Anspruch nahmen, hatten in der Familienanamnese signifikant häufiger eine an Brustkrebs erkrankte Schwester als Mutationsträgerinnen, welche diesen Eingriff nicht in Anspruch genommen hatten (64 % vs. 34 %, $p = 0,048$).

Die Fallzahlen von Frauen mit einer isolierten *CHEK2*-Mutation in den jeweiligen Subgruppen waren insgesamt sehr gering. Unter den eingeschlossenen *CHEK2*-Mutationsträgerinnen mit Brustkrebserkrankung nahmen 3 von insgesamt 17 (18%) Frauen eine BPSO und eine von insgesamt 11 Frauen (9%) eine CPM in Anspruch. Unter den gesunden *CHEK2*-Mutationsträgerinnen mit prädiktiver Testung war keine BPSO (0/4) und auch keine BPM (0/7) dokumentiert. Da in der Fachliteratur während des Studienzeitraums keine allgemeingültigen Empfehlungen für *CHEK2*-Mutationsträgerinnen bezüglich prophylaktischer Operationen existierten, sondern Einzelfallentscheidungen darstellten, sollte hier keine Gleichstellung mit den *BRCA*-Mutationsträgerinnen erfolgen.

4.2 Literaturabgleich der Inanspruchnahme prophylaktischer Brustdrüsenentfernungen

Vorausgegangene nordamerikanische Studien berichten durchschnittliche Raten von 23–46 % für die Inanspruchnahme prophylaktischer Brustdrüsenentfernungen unter den *BRCA*-Mutationsträgerinnen (Beattie et al. 2009; Chai et al. 2014; Garcia et al. 2014; Schwartz et al. 2012) . Die meisten dieser genannten Studien beinhalten in ihrem Studienkollektiv neben gesunden Mutationsträgerinnen aber auch Mutationsträgerinnen mit einer persönlichen Brustkrebsvorgeschichte und sind daher nur eingeschränkt mit der eigenen Studie vergleichbar. Eine methodisch vergleichbare Studie führte Flippo-Morton et al. (2016) in den Vereinigten Staaten durch. Die Autoren differenzierten dabei zwischen gesunden und an Brustkrebs vorerkrankten *BRCA*-Mutationsträgerinnen. Die Ergebnisse ergaben, dass insgesamt 38 von 87 gesunden Mutationsträgerinnen eine BPM (44 %) und 73 von 118 vorerkrankten Mutationsträgerinnen eine CPM (62 %) in Anspruch genommen hatten.

Für die Bewertung der eigenen Ergebnisse sind vor allem europäische Studien von Interessen. Eine niederländische Studie von van Driel et al. (2014) mit insgesamt 407 *BRCA*-Mutationsträgerinnen zeigte eine gesamte kumulative Rate von 35,6 % für die Inanspruchnahme einer risikoreduzierenden Brustdrüsenentfernung innerhalb der ersten fünf Jahre nach genetischer Testung. Die Autoren differenzierten außerdem zwischen Mutationsträgerinnen mit persönlicher Brustkrebsvorgeschichte ($N = 116$) und welcher ohne ($N = 291$). Eine Brustkrebsvorgeschichte war in dieser Studie mit einer höheren kumulativen 5-Jahres-Rate für die Inanspruchnahme einer CPM vs. einer BPM assoziiert (61,3 % vs. 26,3 %). Die jeweiligen Raten wurden durch Ereigniszeitanalysen berechnet. Eine weitere Studie aus Dänemark von Skytte et al. (2010) an insgesamt 306 gesunden *BRCA*-Mutationsträgerinnen berechnete eine geschätzte Langzeit-Rate von 50 % für die Inanspruchnahme einer BPM innerhalb der ersten zehn Jahre nach Erhalt des genetischen Testergebnisses. Die Daten stammen aus einem nationalen Datenregister und bilden laut der Autoren die nationale Versorgungssituation ab (multizentrische Studie). Eine

Studie vom Universitätsklinikum Heidelberg, die einzig mir bekannte Studie aus Deutschland, berichtet eine CPM-Rate von 27 % (14 von 54 *BRCA*-Mutationsträgerinnen) und eine BPM-Rate von 44 % (12 von 27 *BRCA*-Mutationsträgerinnen) (Schott et al. 2017). Die Autoren argumentieren dieses Ergebnis gegenüber anderen gegensätzlichen Berichten mit einer unzureichenden Evidenz für einen Überlebensvorteil durch eine CPM. Sie weisen außerdem darauf hin, dass sich ein Überlebensvorteil durch eine BPM in der Literatur bereits gut etabliert hat, und kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine bessere wissenschaftliche Evidenz mit einer größeren Inanspruchnahme assoziiert sein könnte.

Größere Studien, die sich ausschließlich mit der Inanspruchnahme einer CPM von *BRCA*-Mutationsträgerinnen nach unilateralem Brustkrebs beschäftigten, sind in der Literatur kaum verfügbar. Eine internationale, multizentrische Studie von Metcalfe et al. (2008b) an insgesamt 927 *BRCA*-Mutationsträgerinnen konnte diesbezüglich eine allgemeine Inanspruchnahme der CPM von 27,3 % zeigen. An der Studie waren 43 medizinische Zentren aus insgesamt 8 Ländern beteiligt. Die einzelnen Raten zeigten nationale Unterschiede. In den Vereinigten Staaten verzeichneten die Autoren beispielsweise eine Inanspruchnahme von knapp 50 %. Unter den 307 Studienteilnehmerinnen aus Europa (und Israel), nahmen mit insgesamt 14 (5 %) deutlich weniger Mutationsträgerinnen eine CPM in Anspruch als in den Vereinigten Staaten. Teilnehmende europäische Studienzentren waren in Österreich, Frankreich, Italien, Norwegen und Polen.

Die Hinweise aus der Fachliteratur, dass die Inanspruchnahme bilateraler prophylaktischer Brustdrüsenentfernungen hierzulande deutlich geringer sei als beispielsweise in den Vereinigten Staaten, können die Resultate der vorliegenden Arbeit bestätigen. Die CPM-Rate von etwa 55 % im eigenen Studienkollektiv ist aber durchaus kongruent mit den durchschnittlich berichteten Raten aus den Vereinigten Staaten. Die eigenen Beobachtungen stehen außerdem in Einklang damit, dass Frauen mit einer vorausgegangenen Brustkrebserkrankung eher dazu bereit sind eine risikoreduzierende Brustdrüsenentfernung in Anspruch zu nehmen als Frauen ohne diese

Krebserfahrung (Ray et al. 2005; Schott et al. 2017; Uyei et al. 2006; van Dijk et al. 2008). Im direkten Vergleich mit den publizierten Daten aus den Niederlanden und Dänemark zeigte sich im eigenen Studienkollektiv eine geringere Inanspruchnahme prophylaktischer Brustdrüsenentfernungen. Eine Erklärung wäre, dass die ärztliche Beratungsqualität einen relevanten Einfluss auf die persönliche Entscheidungsfindung für oder gegen einen chirurgischen Eingriff haben könnte. In diesem Kontext weist eine Studie von Den Heijer et al. (2013) darauf hin, dass innerhalb der europäischen Ärzteschaft deutliche Unterschiede in der Bewertung prophylaktischer Brustdrüsenentfernungen als Präventionsmaßnahme für Hochrisikopatientinnen bestehen. Beispielsweise zeigten Mediziner/innen aus den Niederlanden und Großbritannien gegenüber den deutschen Kollegen/innen diesbezüglich eine weitaus positivere Einstellung. Eine vorausgegangene Studie von Metcalfe et al. (2008a) konnte bereits darlegen, dass beidseitige prophylaktische Brustdrüsenentfernungen in den Niederlanden häufiger in Anspruch genommen werden als in vielen anderen europäischen Staaten.

Interessanterweise hatten 21 % der Frauen (9/43) im eigenen Studienkollektiv nach der CPM auf eine Rekonstruktion (Sofortrekonstruktion oder sekundäre Rekonstruktion) verzichtet. Vermutlich stand hier der Wunsch nach einer Vereinheitlichung des kosmetischen Ergebnisses im Vordergrund. Erkenntnisse aus anderen Studien konnten in einem ähnlichen Kontext zeigen, dass Frauen nach einer ablativen Tumoroperation vorzugsweise eine CPM in Anspruch nahmen (Metcalfe et al. 2008b; Van Dijk et al. 2003). An dieser Stelle wäre es interessant gewesen zu wissen, ob die betreffenden Frauen im eigenen Studienkollektiv auch eine ablativ Tumorthherapie erhalten hatten. Entsprechende Daten wurden im Rahmen dieser Studie nicht erhoben.

4.3 Literaturabgleich der Inanspruchnahme einer BPSO

Erwartungsgemäß zeigt sich auch bei den berichteten BPSO-Raten weltweit eine größere Bandbreite. Singh et al. (2013) untersuchte hierbei ein US-amerikanisches Studienkollektiv mit insgesamt 136 gesunden *BRCA*-

Mutationsträgerinnen und konnte eine BPSO-Rate von 52 % erheben. Eine andere, großangelegte Studie mit insgesamt 1499 *BRCA*-Mutationsträgerinnen aus 20 teilnehmenden Zentren (aus den USA und dem Vereinigten Königreich) und prospektiven Studiendesign, berichtet eine geschätzte kumulative BPSO-Rate von 86 % für *BRCA1*- und 71 % für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen bis zu einem Alter von 50 Jahren (Chai et al. 2014). Alle teilnehmenden Mutationsträgerinnen waren aber bereits an Brustkrebs vorerkrankt. Sidon et al. (2012) berichteten aus dem Vereinigten Königreich eine BPSO-Inanspruchnahme von etwa 55 % unter den *BRCA1*- und etwa 45 % unter den *BRCA2*-Mutationsträgerinnen. Die Autoren konnten außerdem zeigen, dass gesunde Mutationsträgerinnen signifikant häufiger eine BPSO in Anspruch nahmen als Mutationsträgerinnen mit einer Brustkrebserkrankung in der Anamnese. Die Autoren führen dies auf eine unterschiedliche Beratungsqualität zwischen den beiden Gruppen zurück. Gesunde Mutationsträgerinnen hatten insgesamt eine größere Anzahl an Beratungen zum Thema Risikomanagement erhalten als die vorerkrankten Mutationsträgerinnen. Eine andere Studie aus dem Vereinigten Königreich berichtet eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 55% für eine BPSO innerhalb von 5 Jahren und zeigte somit ähnliche Ergebnisse (Manchanda et al. 2012). Nach Skytte et al. (2010) beträgt die geschätzte 10-Jahres Inanspruchnahme in Dänemark etwa 75 %. Und Harmsen et al. (2016) berichten mit einer Rate von etwa 98 % beeindruckende Ergebnisse aus den Niederlanden. Die zuletzt genannte Rate stammt aus einer retrospektiven unizentrischen Untersuchung an insgesamt 580 *BRCA*-Mutationsträgerinnen, wovon 23 % der Studienteilnehmerinnen eine persönliche Brustkrebsvorgeschichte aufwiesen. Die Autoren führen diese überdurchschnittlich große Inanspruchnahme auf die direkte und einheitliche Beratungsqualität zurück, die alle Studienteilnehmerinnen im Hinblick auf diese prophylaktisch-operative Maßnahme erhalten hatten. In der einzig mir bekannten deutschen Studie aus Köln mit 306 *BRCA*-Mutationsträgerinnen als möglichen Kandidatinnen für eine BPSO, hatten sich anschließend 175 Frauen zu dieser Operation entschieden (BPSO-Rate: 57 %). Davon hatten wiederum 125 Frauen eine persönliche Brustkrebsvorgeschichte (Rhiem et al. 2011) .

Zusammenfassend lässt sich im vorliegenden Studienkollektiv eine sehr gute Akzeptanz der BPSO sowohl unter den gesunden als auch unter den Mutationsträgerinnen mit Brustkrebserkrankung festhalten. Die eigenen Ergebnisse sind insgesamt gut vereinbar mit den international durchschnittlich berichteten Raten. Im direkten Vergleich der eigenen BPSO-Raten lässt sich eine größere Inanspruchnahme unter den gesunden Mutationsträgerinnen als unter den vorerkrankten Mutationsträgerinnen beobachten. Diese Beobachtungen passen gut zu den berichteten Ergebnissen von Sidon et al. (2012). Sie erscheinen aber fraglich plausibel zu den Erkenntnissen von Manchanda et al. (2012) und Beattie et al. (2009), welche wiederum eine vorausgegangene Brustkrebserkrankung als positiven Einflussfaktor auf die Inanspruchnahme einer BPSO ermitteln konnte. Bradbury et al. (2008) hingegen fand in einer ähnlichen Untersuchung keine Evidenz für eine vorausgegangene Brustkrebserkrankung als möglichen Einflussfaktor. Angesichts einer anderen Methodik der genannten Studien sind Rückschlüsse auf die eigenen Beobachtungen aber nur bedingt möglich. Eine denkbare Erklärung für diese Gegensätzlichkeiten wäre aber, dass die gesunden Mutationsträgerinnen im eigenen Studienkollektiv zufälligerweise überdurchschnittlich häufig aus Risikofamilien mit Eierstockkrebsbelastung stammten als dies bei den erkrankten Mutationsträgerinnen der Fall sein könnte. Tatsächlich wiesen ca. 61 % der gesunden Mutationsträgerinnen eine positive Familienanamnese für Eierstockkrebs auf. Bei den vorerkrankten Mutationsträgerinnen war diesbezüglich keine Auswertung erfolgt, wäre an dieser Stelle aber sicherlich interessant gewesen. Eine stärkere familiäre Eierstockkrebsbelastung könnte wiederum zu einer größeren Inanspruchnahme einer BPSO geführt haben, worauf Studienergebnisse von Metcalfe et al. (2008) hinweisen.

Die sehr gute Inanspruchnahme einer BPSO gerade unter den gesunden Mutationsträgerinnen wurde auch schon durch andere Autoren diskutiert. Harmsen et al. (2016) sehen beispielsweise einen Zusammenhang zwischen einer größeren Akzeptanz und der Möglichkeit einer zeitlich begrenzten Hormonersatztherapie für gesunde Mutationsträgerinnen, um die Symptome und Folgen einer chirurgischen Menopause zu reduzieren. Bei vorerkrankten

Mutationsträgerinnen ist eine Hormonersatztherapie auf Grund des assoziierten erhöhten Rezidiv-/Brustkrebsrisikos in der Regel kontraindiziert (Marchetti et al. 2018). Es ließe sich demnach schlussfolgern, dass sich gesunde Mutationsträgerinnen aus diesem Grund leichter zu einer BPSO entscheiden könnten. Eine andere Erklärung wäre, dass gesunde Mutationsträgerinnen durch eine alleinige BPSO sekundär auch ihr Erkrankungsrisiko für Brustkrebs signifikant reduzieren können, um womöglich auf eine BPM verzichten zu können.

4.4 Einflussfaktoren auf die Bereitschaft zur BPM

Die Entscheidung zur einer prophylaktisch-operativen Maßnahme wird durch vielerlei Faktoren (interne und externe Faktoren) beeinflusst und unterliegt einem dynamischen Prozess. Vergleichbares gilt auch für das Erkrankungsrisiko einer Mutationsträgerin, welches nicht in jeder Altersdekade gleich groß ist, sondern sich im Laufe des Lebens verändert (Kuchenbaecker et al. 2017). Es ist daher naheliegend, dass Mutationsträgerinnen, welche sich in einer risikobehafteteren Lebensdekade befinden, solche Maßnahmen wahrscheinlich häufiger in Anspruch nehmen als Frauen in einer risikoärmeren Dekade. Darüber hinaus kann sich das subjektiv wahrgenommene Erkrankungsrisiko stark vom objektiven Erkrankungsrisiko unterscheiden. Beispielsweise kann Angst zu einer Überschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos führen, was Covelli et al. (2015) an Frauen mit unilateralem Brustkrebs untersucht und beschrieben hatte. Die Studienteilnehmerinnen nahmen an, dass sie ihre Krebserkrankung durch die Wahl eines ablativen Operationsverfahrens kontrollieren können, um dadurch länger zu leben.

In diesem Kontext hatten sich bereits einige Studien mit der Analyse psychosozialer und persönlicher Einflussfaktoren beschäftigt. Psychosoziale Einflussfaktoren, wie beispielsweise Schuldgefühle eine Mutation an die Kinder weitergegeben zu haben (Hesse-Biber und An 2016), eine größere Sorge um Kinder und Familienmitglieder, sowie eine größere Belastung innerhalb der Familie und der Partnerschaft scheinen eine entscheidende Rolle bei der

Entscheidung zu einer prophylaktischen Brustdüsentransplantation zu spielen (Schott et al. 2017). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Bewertung des persönlichen Erkrankungsrisikos mit der Inanspruchnahme einer prophylaktischen Brustdüsentransplantation assoziiert ist: laut Haroun et al. (2011) ist eine Frau, die ihr Risiko größer wahrnimmt oder einschätzt, auch eher zu einem operativen Eingriff bereit. Als häufig genannte Gründe für diese Entscheidung geben die Autoren Angst vor einer eigenen Krebserkrankung oder Sorgen um das Wohl der Kinder, wenn diese ohne Mutter aufwachsen müssten, an. Zu den eher persönlichen Einflussfaktoren zählen bspw. die Art der detektierten Mutation (*BRCA1* > *BRCA2*) (Gilbert et al. 2017) oder die Anzahl der Geburten (Segeer et al. 2020; Singh et al. 2013; Skytte et al. 2010). Ferner konnten Schott et al. (2017) eine signifikante Assoziation zwischen einer persönlichen Brustkrebsvorgeschichte und der Entscheidung zu einer prophylaktischen Brustdüsentransplantation zeigen.

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen psychosozialen und persönlichen Einflussfaktoren, lassen sich aber auch objektive Faktoren, beispielsweise aus der Familienanamnese, quantifizieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten zeigen, dass Mutationsträgerinnen, welche eine BPM in Anspruch nahmen, im Vergleich zu Mutationsträgerinnen ohne diesen Eingriff häufiger eine an Brustkrebs erkrankte Schwester hatten. Diese Beobachtung ist mit den Erkenntnissen aus anderen US-amerikanischen Studien von Gilbert et al. (2017) und Metcalfe et al. (2008) gut vereinbar. Dementgegen konnte eine prospektive Studie von Singh et al. (2013) eine an Brustkrebs erkrankten Schwester nicht als voraussagenden Faktor für die Inanspruchnahme einer BPM nachweisen. Die Daten dieser Studie stammen ebenfalls aus einem US-amerikanischen Studienkollektiv mit insgesamt 136 gesunden *BRCA*-Mutationsträgerinnen, von denen etwa 70 % einen aschkenasisch-jüdischen Hintergrund aufwiesen. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Kostenübernahme einer genetischen Testung für Frauen mit diesem ethnischen Hintergrund, welche eine größere Prävalenz von pathogenen *BRCA*-Veränderungen gegenüber der Normalbevölkerung aufweisen (Levy-Lahad et al. 1997), durch die staatliche Krankenversicherung deutlich liberaler als üblicherweise erfolgte. Sie kamen in

diesem Zusammenhang zu der Bewertung, dass viele dieser aschkenasisch-jüdischen Mutationsträgerinnen aufgrund der deutlich geringeren Penetranz der drei sog. Founder-Mutationen (*BRCA1*: 185delAG, 5382insC; *BRCA2*: 6174delT (Roa et al. 1996); dt. Gründermutationen) aus weniger stark belasteten Familien stammten. Dadurch ist anzunehmen, dass die assoziierten Erkrankungsrisiken im Untersuchungskollektiv von Singh et al. (2013) deutlich niedriger anzusiedeln sind als im eigenen Studienkollektiv. Andere vorausgegangenen Studien haben sich ebenfalls mit der Untersuchung objektiverer Einflussfaktoren aus der Familienanamnese befasst. Beispielsweise untersuchte Johns et al. (2017) in einer retrospektiven Studie insgesamt 106 gesunde *BRCA*-Mutationsträgerinnen auf familiäre Einflussfaktoren für eine BPM. Die Autoren konnten auf signifikantem Niveau zeigen, dass sowohl ein an Brustkrebs erkranktes Familienmitglied < 50 Jahren und auch ein krebsassoziiertes Versterben eines Familienmitglieds < 50 Jahren die Entscheidung zugunsten einer Operation beeinflussten. In der eigenen Studie konnten wir in einer ähnlichen Untergruppenanalyse weder einen signifikanten Effekt zwischen dem Versterben der Mutter < 50 Jahren noch zwischen der Anzahl familiärer Todesfälle an Brustkrebs \leq 50 Jahren oder Eierstockkrebs \leq 60 Jahren (keine vs. \geq 1) auf die Inanspruchnahme einer BPM nachweisen. Dies könnte auf eine zu geringe Fallzahl in den betreffenden Untergruppen zurückzuführen sein, da bei der Selektion der Variable im ersten Fall nur die Mutter betrachtet und im zweiten Fall das tumorassoziierte Versterben auf eine Brust- oder Eierstockkrebserkrankung eingeschränkt wurde. Die bereits erwähnte Studie von Gilbert et al. (2017) an insgesamt 455 *BRCA*-Mutationsträgerinnen konnte außerdem zeigen, dass Mutationsträgerinnen mit Inanspruchnahme einer BPM mehr Familienangehörige ersten Grades mit einer Brustkrebsvorgeschichte hatten und auch häufiger ein Familienmitglied mit Eierstockkrebs < 40 Jahren aufwies gegenüber jenen teilnehmenden Mutationsträgerinnen an intensivierten Früherkennungsuntersuchungen. Interessanterweise konnten van Driel et al. (2014) in ihrer Studie mit 407 *BRCA*-Mutationsträgerinnen zeigen, dass Frauen, welche eine an Brustkrebs erkrankte Mutter hatten, weniger Zeit für die

Entscheidung zur Inanspruchnahme einer prophylaktischen Brustdrüsenentfernung benötigten.

In Zusammenschau der eigenen Ergebnisse und der Ergebnisse aus anderen Studien, lässt sich rückschließen, dass besonders eine Erkrankung oder der Verlust sehr nahestehender Familienmitglieder ein starker Beweggrund für eine prophylaktische Brustdrüsenentfernung darstellen. Dabei scheint eine erkrankte Schwester eine entscheidende Rolle für die Entscheidungsfindung bezüglich einer BPM zu spielen. Eine Überlegung wäre, dass sich die Schwester aufgrund einer geringen Altersdifferenz in einer ähnlichen Lebensphase befindet. Folglich wäre anzunehmen, dass die Erkrankung der Schwester intensiver wahrgenommen und miterlebt wird. Befindet sich die ratsuchende Person zudem selbst in einer Lebensdekade mit einem höheren Erkrankungsrisiko, könnte dies die Entscheidungsfindung zusätzlich beeinflussen. Auch Hesse-Biber und An (2016) erachten die eigens wahrgenommene Vulnerabilität als einen psychosozialen Faktor für medizinische Entscheidungen.

4.5 Einflussfaktoren auf die Bereitschaft zur BPSO

Auf die Inanspruchnahme einer BPSO wurden in der Literatur bereits ähnliche Einflussfaktoren untersucht und beschrieben. Hierbei scheint vor allem das Alter eine entscheidende Rolle zu spielen: In der Regel sind Frauen, die eine BPSO wählten, älter (durchschnittlich mindestens 40 Jahre; in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen) als Frauen in der Früherkennung oder ohne chirurgischen Eingriff (Beattie et al. 2009; Friebel et al. 2007; Madalinska et al. 2007; Manchanda et al. 2012). Gerade Mutationsträgerinnen nach der Menopause (Madalinska et al. 2007; Manchanda et al. 2012) und Mutationsträgerinnen mit mindestens einer Geburt (Chai et al. 2014; Friebel et al. 2007; Singh et al. 2013) waren eher bereit eine BPSO in Anspruch zu nehmen. Wie bereits erwähnt und diskutiert, konnten Beattie et al. (2009) und Manchanda et al. (2012) eine vorausgegangene persönliche Brustkrebserkrankung als vorhersagenden Faktor ermittelten.

Die im Folgenden beschriebenen Studien beschäftigten sich hauptsächlich mit der Analyse familienanamnestischer Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme einer BPSO und konnten hierzu relevante Erkenntnisse gewinnen: Metcalfe et al. (2008) konnte in einer Studie mit insgesamt 517 *BRCA*-Mutationsträgerinnen beobachten, dass Frauen mit der Konstellation einer an Eierstockkrebs erkrankten Mutter oder Schwester signifikant häufiger eine BPSO in Anspruch nahmen. Das untersuchte Kollektiv beinhaltet aber auch Mutationsträgerinnen mit persönlicher Brustkrebsvorgeschichte. Ergänzende Erkenntnisse liefert Singh et al. (2013) in einer prospektiven Studie mit insgesamt 136 gesunden *BRCA*-Mutationsträgerinnen. Sie verglichen 71 Mutationsträgerinnen mit BPSO und 65 Mutationsträgerinnen ohne BPSO. Als vorhersagend für die Inanspruchnahme einer BPSO galt einerseits eine an Unterleibskrebs verstorbene Mutter und andererseits das Vorliegen an Brustkrebs verstorbener Familienmitglieder ersten und zweiten Grades. Die Ergebnisse der eigenen Studie konnten die bereits publizierten Daten von Singh et al. (2013) und Metcalfe et al. (2008), welche teilweise sehr ähnliche Variablen untersucht hatten, nicht bestätigen oder ergänzen. Diesbezüglich konnten die eigene Untergruppenanalyse keinen Zusammenhang zwischen den familiären Todesfällen an Brustkrebs ≤ 50 Jahren oder Eierstockkrebs ≤ 60 Jahren (keine vs. ≥ 1) auf die Inanspruchnahme einer BPSO nachweisen. Eine dokumentierte Eierstockkrebserkrankung der Schwester oder eine dokumentierte Eierstock-/Unterleibskrebserkrankung der Mutter waren in der eigenen Studie ebenfalls nicht mit der Inanspruchnahme einer BPSO assoziiert. Im Unterschied zu Metcalfe et al. (2008) wurden die Variablen aber getrennt voneinander erhoben und analysiert. Die Abweichungen zu den Ergebnissen der genannten Studien könnten außerdem auf eine zu geringe Fallzahl in der Untergruppenanalyse zurückzuführen sein. Aufgrund der eng gewählten Ein- und Ausschlusskriterien und der insgesamt guten Inanspruchnahme einer BPSO kam es in der Gegenüberstellung von Mutationsträgerinnen mit BPSO ($N = 37$) und derer ohne BPSO ($N = 6$), vor allem in der zweiten genannten Gruppe, zu einer starken Fallzahlreduktion.

4.6 Stärken, Limitationen und Ausblick

Die Stärke dieser Studie war sicherlich die Tatsache, dass die Analysen an zwei separaten Subkollektiven erfolgt waren. Dementgegen untersuchten zahlreiche andere Studien mögliche Einflussfaktoren auf die Entscheidungsfindung ohne eine Differenzierung, ob eine persönliche Krankheitserfahrung vorlag oder nicht. Vielmals wurden die CPM und die BPM gemeinsam als risikoreduzierende Brustdrüsenentfernungen zusammengefasst. Gerade bei der Untersuchung von familienanamnestischen Einflussfaktoren kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Außerdem beinhalteten einige Studienkollektive neben gesicherten Mutationsträgerinnen auch Frauen mit familiärer Brust-/Eierstockkrebsbelastung ohne positiven Mutationsnachweis.

Da die Daten dieser Studie an einem ausgewiesenen Zentrum des *GC-HBOC* ermittelt wurden, ist von einer einheitlichen Beratungsqualität bezüglich der individuelle Risikoanalyse und der präventiven Angebote (gemäß der nationalen Leitlinie) auszugehen. Alle in diese Studie eingeschlossene Mutationsträgerinnen wurden jeweils von einem/r Facharzt/-ärztin für Humangenetik und bei Kontakt mit der Universitäts-Frauenklinik Tübingen zusätzlich von einem/r Facharzt/-ärztin für Gynäkologie mit senologischem Schwerpunkt beraten. Durch die Kooperation mit der Universitäts-Frauenklinik Tübingen bestand die Möglichkeit alle Angebote der Primär- und Sekundärprävention am gleichen Ort wahrzunehmen. Dadurch war die regionale Versorgung an einem Zentrum vollständig gewährleistet. Was sich darin widerspiegelt, dass auch 60% der Mutationsträgerinnen am Brustzentrum angebunden waren. Bei den übrigen Frauen konnte keine Aussage zur Versorgung gemacht werden. Möglicherweise wählten sie eine heimatnahe Versorgung mit kürzerer Wegezeit.

Die Limitationen dieser Arbeit sind grundsätzlich auf das retrospektive Studiendesign zurückzuführen. Daten zum sozioökonomischen Status der Mutationsträgerinnen waren nicht verfügbar, obwohl dieser möglicherweise einen relevanten Einfluss auf die Entscheidungsfindung haben könnte. Da es sich bei dieser Studie außerdem um eine unizentrische Datenanalyse mit begrenzter Fallzahl und einem überwiegend homogenem Studienkollektiv handelte, wäre es

für nachfolgende Studien interessant weitere medizinischen Zentren (u.a. auch periphere Kliniken) hinzuzuziehen, um Rückschlüsse auf die regionale Versorgungslage ziehen zu können. In Bezug auf die Beantwortung der Fragestellungen nach familiären Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme von prophylaktisch-operativen Maßnahmen ist die kleine Fallzahl in den entsprechenden Analysen anzumerken. Dadurch war es nur schwer möglich eventuell vorhandene Unterschiede innerhalb der Untergruppen statistisch zu erfassen. Gerade durch die eng gewählten Ein- und Ausschlusskriterien kam es in den Untergruppen zu einer starken Fallzahlreduktion und stellenweise ungleichgroßen Vergleichsgruppen. Zur abschließenden Klärung der Frage nach familiären Einflussfaktoren wäre eine Erhebung subjektiver Variablen, beispielsweise durch eine systematische Patientenbefragung, wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Frauen mit einer Mutation im *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *CHEK2*-Gen haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Lebenszeitrisiko an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken (Chen und Parmigiani 2007; Cybulski et al. 2011; Kuchenbaecker et al. 2017; Mavaddat et al. 2013). Zur Risikoreduktion stehen verschiedene prophylaktische Operationen, welche die bilaterale prophylaktische Salpingo-Oophorektomie (BPSO), die bilaterale prophylaktische Mastektomie (BPM) und die kontralateral prophylaktische Mastektomie (CPM) umfassen, zu Verfügung. Bislang existieren in Deutschland allerdings nur limitierte Angaben zur Inanspruchnahme dieser Operationen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war erstens die Erfassung der Inanspruchnahme und zweitens eine Analyse möglicher familienanamnestischer Einflussfaktoren auf die Entscheidungsfindung zur Inanspruchnahme dieser Operationen.

In diese unizentrische retrospektive Datenanalyse konnten insgesamt 386 Frauen, welche zwischen 2011 und 2016 am *Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs* des Universitätsklinikums Tübingen positiv auf eine Anlageträgerschaft für eine pathogene Variante im *BRCA1*, *BRCA2*- oder *CHEK2*-Gen getestet wurden, eingeschlossen werden. Relevante Daten wurden den digitalen Krankenakten entnommen oder im Rahmen einer telefonischen Befragung ermittelt.

Unter den *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit vorausgegangener Brustkrebs-erkrankung lag die Inanspruchnahme einer BPSO bei 71 % (52/73) und die Inanspruchnahme einer CPM bei 55 % (43/78). Unter den gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen lag die Inanspruchnahme einer BPSO bei 86 % (37/43) und die Inanspruchnahme einer BPM bei 21 % (19/90). *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche eine BPM in Anspruch nahmen, hatten in der Familienanamnese signifikant häufiger eine an Brustkrebs erkrankte Schwester als Mutationsträgerinnen, welche diesen Eingriff nicht in Anspruch genommen hatten (64 % vs. 34 %, $p = 0,048$). Alle weiteren untersuchten Familienkonstellationen, wie die Anzahl der familiären Erkrankungsfälle bzw. Todesfälle an Brust- oder Eierstockkrebs, ein Brustkrebs der Mutter bzw. der Tochter, ein

Eierstockkrebs der Mutter bzw. der Tochter, ein Eierstockkrebs der Schwester, die Vererbungslinie als auch die Art der Mutation zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Inanspruchnahme einer BPM oder BPSO.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine sehr gute Akzeptanz der BPSO sowohl unter den gesunden als auch unter den *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit vorausgegangener Brustkrebserkrankung. Dementgegen fiel die Inanspruchnahme prophylaktischer Brustdrüsenentfernungen erwartungsgemäß geringer aus (Friebel et al. 2007; Metcalfe et al. 2008a; Skytte et al. 2010). Eine erkrankte Schwester scheint aber eine entscheidende Rolle für die Entscheidungsfindung bezüglich einer BPM zu spielen. Die eigenen Beobachtungen sprechen außerdem dafür, dass Frauen mit einer vorausgegangenen Brustkrebserkrankung eher bereit sind, eine prophylaktische Brustdrüsenentfernung in Anspruch zu nehmen als Frauen ohne diese Krebserfahrung.

Literaturverzeichnis

- Alaofi RK, Nassif MO and Al-Hajeili MR (2018) Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer: review of the literature. *Avicenna journal of medicine* 8: 67.
- Anderson DE (1971) Some characteristics of familial breast cancer. *Cancer* 28: 1500-1504.
- Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. (2008) Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26: 4282.
- Beattie MS, Crawford B, Lin F, Vittinghoff E and Ziegler J (2009) Uptake, time course, and predictors of risk-reducing surgeries in BRCA carriers. *Genetic testing and molecular biomarkers* 13: 51-56.
- Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, et al. (1999) Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 286: 2528-2531.
- Bick U (2021) Intensivierte Früherkennung mittels Magnetresonanztomographie in der Hochrisikosituation. *Der Radiologe* 61: 150-158.
- Bick U, Engel C, Krug B, et al. (2019) High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 175: 217-228.
- Borgen PI, Hill AD, Tran KN, et al. (1998) Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. *Annals of surgical oncology* 5: 603-606.
- Bosse K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al. (2006) Screening for ovarian cancer by transvaginal ultrasound and serum CA125 measurement in women with a familial predisposition: a prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 103: 1077-1082.
- Bradbury AR, Ibe CN, Dignam JJ, et al. (2008) Uptake and timing of bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Genetics in Medicine* 10: 161-166.

- Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (2017) *TNM classification of malignant tumours*. Eighth Edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 152-158.
- Cady B (1970) Familial bilateral cancer of the breast. *Ann Surg* 172: 264.
- Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490: 61-70.
- Chai X, Friebel TM, Singer CF, et al. (2014) Use of risk-reducing surgeries in a prospective cohort of 1,499 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 148: 397-406.
- Chehab NH, Malikzay A, Appel M and Halazonetis TD (2000) Chk2/hCds1 functions as a DNA damage checkpoint in G1 by stabilizing p53. *Genes & development* 14: 278-288.
- CHEK2-Breast Cancer Consortium (2002) Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2* 1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 31: 55.
- Chen S and Parmigiani G (2007) Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25: 1329-1333.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001) Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 358: 1389-1399.
- Covelli AM, Baxter NN, Fitch MI, McCreedy DR and Wright FC (2015) 'Taking control of cancer': understanding women's choice for mastectomy. *Annals of surgical oncology* 22: 383-391.
- Cybulski C, Wokołarczyk D, Jakubowska A, et al. (2011) Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29: 3747-3752.
- Den Heijer M, van Asperen C, Harris H, et al. (2013) International variation in physicians' attitudes towards prophylactic mastectomy—comparison between France, Germany, the Netherlands and the United Kingdom. *European Journal of Cancer* 49: 2798-2805.

- Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (2020a) Checkliste zur Erfassung einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/informative-links/> (Zugriff 02.12.2021)
- Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (2020b) Konsensusempfehlungen 2020. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/> (Zugriff 24.05.2022)
- Díez O, Osorio A, Durán M, et al. (2003) Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: A high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat* 22: 301-312.
- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. (2010) Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama* 304: 967-975.
- Elston CW and Ellis IO (1991) 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* 19: 403-410.
- Engel C, Rhiem K, Hahnen E, et al. (2018) Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC cancer* 18: 1-6.
- Engel C, Zachariae S and Fischer C (2015) Familiärer Brustkrebs – empirische Erkrankungsrisiken und Risikoberechnungsmodelle. *medizinische genetik* 27: 217-222.
- Fentiman IS, Fourquet A and Hortobagyi GN (2006) Male breast cancer. *The Lancet* 367: 595-604.
- Flippo-Morton T, Walsh K, Chambers K, et al. (2016) Surgical decision making in the BRCA-positive population: Institutional experience and comparison with recent literature. *The breast journal* 22: 35-44.
- Friebel TM, Domchek SM, Neuhausen SL, et al. (2007) Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clinical breast cancer* 7: 875-882.

- Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, et al. (2000) Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *Jama* 284: 319-324.
- Garcia C, Wendt J, Lyon L, et al. (2014) Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 132: 428-433.
- Gerber B, Marx M, Untch M and Faridi A (2015) Brustrekonstruktion nach Mammakarzinom. *Dtsch Arztebl Int* 112: 593-600.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. (2000) Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 119: 1447-1453.
- Gilbert E, Zabor EC, Stempel M, Mangino D, Heerdt A and Pilewskie M (2017) Differences among a modern cohort of BRCA mutation carriers choosing bilateral prophylactic mastectomies compared to breast surveillance. *Annals of surgical oncology* 24: 3048-3054.
- Gogas J, Markopoulos C, Skandalakis P and Gogas H (1993) Bilateral breast cancer. *The American Surgeon* 59: 733-735.
- Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. (2009) Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 27: 5887-5892.
- Griepsma M, van Zuidewijn DdR, Grond A, Siesling S, Groen H and De Bock G (2014) Residual breast tissue after mastectomy: how often and where is it located? *Annals of surgical oncology* 21: 1260-1266.
- Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al. (2002) Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *The Lancet* 359: 1471-1477.
- Hahn M, Buchen S and Marx M (2022) Moderne Brustchirurgie in der Frauenheilkunde. *Frauenarzt* 63: 377-384.
- Hahnen E, Rhiem K and Schmutzler R (2016) Genpanelanalysen: Spannungsfeld zwischen kommerziellem Interesse und Patientennutzen. *Dtsch Arztebl International* 113: 2028-2034.

- Hahnen E, Rhiem K and Schmutzler R (2018) Personalisierte Medizin in der Gynäko-Onkologie: Fortschritte bedingen neue Herausforderungen. *Dtsch Arztebl Int* 115: 291-294.
- Harmsen M, Arts-de Jong M, Horstik K, et al. (2016) Very high uptake of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers: a single-center experience. *Gynecol Oncol* 143: 113-119.
- Haroun I, Graham T, Poll A, et al. (2011) Reasons for risk-reducing mastectomy versus MRI-screening in a cohort of women at high hereditary risk of breast cancer. *The Breast* 20: 254-258.
- Harter P, Hauke J, Heitz F, et al. (2017) Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PloS one* 12: e0186043.
- Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. (2001) Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 93: 1633-1637.
- Hauke J, Horvath J, Groß E, et al. (2018) Gene panel testing of 5589 BRCA 1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer medicine* 7: 1349-1358.
- Hesse-Biber S and An C (2016) Genetic testing and post-testing decision making among BRCA-positive mutation women: A psychosocial approach. *Journal of Genetic Counseling* 25: 978-992.
- Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. (2018) Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: a multi-institutional study. *JAMA surgery* 153: 123-129.
- Jarhelle E, Riise Stensland HM, Mæhle L and Van Ghelue M (2017) Characterization of BRCA1 and BRCA2 variants found in a Norwegian breast or ovarian cancer cohort. *Fam Cancer* 16: 1-16.
- Johns D, Agarwal J, Anderson L, Ying J and Kohlmann W (2017) Breast cancer risk reduction decisions of the BRCA-positive patient: an observational study at a single institution. *Journal of Women's Health* 26: 702-706.

- Kaleta T, Niederacher D, Honisch E, et al. (2017) Multi-Genanalyse mit dem TruRisk™-Genpanel beim familiären Brust- und Eierstockkrebs. *Senologie 14*: 1-53.
- Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al. (2016) Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics 53*: 465-471.
- Kelly BN, Faulkner HR, Smith BL, et al. (2021) Nipple-Sparing Mastectomy versus Skin-Sparing Mastectomy: Does Saving the Nipple Impact Short- and Long-Term Patient Satisfaction? *Annals of surgical oncology* 1-8.
- Kiechle M (2016) Brustkrebsfrüherkennung: Zielgruppen, Methoden, Nutzen und Nebenwirkungen (Leitthema). *Der Onkologe 22*: 550-557.
- Kolberg H, Friedrich M, Schmolling J, Golz N and Diedrich K (2005) Techniken zur Rekonstruktion des Mamillen-Areola-Komplexes. *Der Gynäkologe 38*: 230-235.
- Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. (2018) Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA oncology 4*: 1059-1065.
- Krajewski AC, Boughey JC, Degnim AC, et al. (2015) Expanded indications and improved outcomes for nipple-sparing mastectomy over time. *Annals of surgical oncology 22*: 3317-3323.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. (2017) Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama 317*: 2402-2416.
- Kurian AW, Sigal BM and Plevritis SK (2010) Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology 28*: 222.
- Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM and Kruse TA (2014) Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. *Breast Cancer (Auckl)* 8: 145-155.
- Lax S (2017) Familiäres Mamma-und Ovarialkarzinom. *Der Pathologe 38*: 149-155.

- Lee J-S, Collins KM, Brown AL, Lee C-H and Chung JH (2000) hCds1-mediated phosphorylation of BRCA1 regulates the DNA damage response. *Nature* 404: 201-204.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2018) Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 4.1 – September 2018. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (Zugriff 04.10.2018)
- Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, et al. (1997) Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 60: 1059.
- Lynch HT, Watson P, Conway T, Fitzsimmons ML and Lynch J (1988) Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 11: 263-267.
- Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. (2007) Predictors of prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy compared with gynecologic screening use in BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 25: 301-307.
- Manchanda R, Burnell M, Abdelraheim A, et al. (2012) Factors influencing uptake and timing of risk reducing salpingo-oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: a competing risk time to event analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 119: 527-536.
- Manning A, Wood C, Eaton A, et al. (2015) Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *Journal of British Surgery* 102: 1354-1359.
- Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. (2018) Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology* 132: 111-115.
- Martynova R (1937) Studies in the Genetics of Human Neoplasms: Cancer of the Breast, Based upon 201 Family Histories. *The American Journal of Cancer* 29: 530-540.

- Matsuoka S, Rotman G, Ogawa A, Shiloh Y, Tamai K and Elledge SJ (2000) Ataxia telangiectasia-mutated phosphorylates Chk2 in vivo and in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97: 10389-10394.
- Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. (2012) Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 134-147.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. (2013) Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 105: 812-822.
- Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. (2001) Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *New England Journal of Medicine* 345: 159-164.
- Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K and Schmutzler RK (2011) Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int* 108: 323-330.
- Meindl A, Ramser J, Hauke J and Hahnen E (2015) Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses: Paneldiagnostik–Möglichkeiten und Grenzen. *medizinische genetik* 27: 202-210.
- Metcalf K, Foulkes W, Kim-Sing C, et al. (2008) Family history as a predictor of uptake of cancer preventive procedures by women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Clinical genetics* 73: 474-479.
- Metcalf K, Lubinski J, Lynch HT, et al. (2010) Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 102: 1874-1878.
- Metcalf KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, et al. (2008a) International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International journal of cancer* 122: 2017-2022.
- Metcalf KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. (2008b) Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 26: 1093-1097.

- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266: 66-71.
- Moyer VA (2014) Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 160: 271-281.
- Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. (2000) Prophylactic mastectomy. *Journal of the American College of Surgeons* 191: 322-330.
- Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. (2016) Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA oncology* 2: 482-490.
- Olivier R, Lubsen-Brandsma M, Verhoef S and Van Beurden M (2006) CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 100: 20-26.
- Papassotiropoulos B, Güth U, Chiesa F, et al. (2019) Prospective Evaluation of Residual Breast Tissue After Skin- or Nipple-Sparing Mastectomy: Results of the SKINI-Trial. *Annals of surgical oncology* 26: 1254-1262.
- Passaperuma K, Warner E, Causer P, et al. (2012) Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer* 107: 24-30.
- Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M and Esserman LJ (2014) Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Annals of surgical oncology* 21: 37-41.
- Pennington KP and Swisher EM (2012) Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 124: 347-353.
- Phi X-A, Saadatmand S, De Bock GH, et al. (2016) Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 114: 631-637.
- Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. (2008) Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29: 1282-1291.

- Quante AS, Strahwald B, Fischer C and Kiechle M (2018) Individualisiertes Brustkrebsrisiko – wie berechnen, wie bewerten und wie besprechen? *Der Gynäkologe* 51: 397-402.
- Ray JA, Loescher LJ and Brewer M (2005) Risk-reduction surgery decisions in high-risk women seen for genetic counseling. *Journal of Genetic Counseling* 14: 473-484.
- Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. (2004) Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 22: 1055-1062.
- Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. (2005) Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 23: 7804-7810.
- Rebbeck TR, Kauff ND and Domchek SM (2009) Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101: 80-87.
- Rhiem K, Foth D, Wappenschmidt B, et al. (2011) Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Archives of gynecology and obstetrics* 283: 623-627.
- Rhiem K and Schmutzler R (2018) Flächendeckende Versorgung von Familien mit erblichem Brust-und Eierstockkrebs. *Der Gynäkologe* 51: 403-408.
- Roa BB, Boyd AA, Volcik K and Richards CS (1996) Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 14: 185-187.
- Robson M, Gilewski T, Haas B, et al. (1998) BRCA-associated breast cancer in young women. *Journal of Clinical Oncology* 16: 1642-1649.
- Saadatmand S, Obdeijn IM, Rutgers EJ, et al. (2015) Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC). *International journal of cancer* 137: 1729-1738.

- Santosa KB, Qi J, Kim HM, et al. (2021) Comparing nipple-sparing mastectomy to secondary nipple reconstruction: a multi-institutional study. *Ann Surg* 274: 390-395.
- Schott S, Vetter L, Keller M, et al. (2017) Women at familial risk of breast cancer electing for prophylactic mastectomy: frequencies, procedures, and decision-making characteristics. *Archives of gynecology and obstetrics* 295: 1451-1458.
- Schreer I (2015) Intensivierte Früherkennung bei Frauen mit genetischer Brustkrebsdisposition. *Der Onkologe* 21: 211-219.
- Schwartz MD, Isaacs C, Graves KD, et al. (2012) Long-term outcomes of BRCA1/BRCA2 testing: Risk reduction and surveillance. *Cancer* 118: 510-517.
- Segeber R, Peschel C, Kämmerer U, Häussler S, Wöckel A and Segeber S (2020) Factors Impacting on Decision-Making towards Prophylactic Surgeries in BRCA Mutation Carriers and Women with Familial Predisposition. *Breast Care* 15: 253-259.
- Sidon L, Ingham S, Clancy T, et al. (2012) Uptake of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: evidence for lower uptake in women affected by breast cancer and older women. *Br J Cancer* 106: 775-779.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE and Jemal A (2021) Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71: 7-33.
- Singh K, Lester J, Karlan B, Bresee C, Geva T and Gordon O (2013) Impact of family history on choosing risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *American journal of obstetrics and gynecology* 208: 329. e321-329. e326.
- Skytte AB, Gerdes AM, Andersen M, et al. (2010) Risk-reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy in unaffected BRCA mutation carriers: uptake and timing. *Clinical genetics* 77: 342-349.
- Smith SA, Easton DF, Evans DG and Ponder BA (1992) Allele losses in the region 17q12-21 in familial breast and ovarian cancer involve the wild-type chromosome. *Nat Genet* 2: 128-131.

- Spearman AD, Sweet K, Zhou XP, McLennan J, Couch FJ and Toland AE (2008) Clinically applicable models to characterize BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance. *J Clin Oncol* 26: 5393-5400.
- Stratton MR (1997) Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *The Lancet* 349: 1505-1510.
- Tai YC, Domchek S, Parmigiani G and Chen S (2007) Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 99: 1811-1814.
- Téoule J, Harcos A, Sohn C, Heil J and Schott S (2017) Hochrisikopatientin mit BRCA-1-Mutation – Risikofaktor Restdrüsengewebe nach prophylaktischer Mastektomie. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 14: 16-17.
- The Breast Cancer Linkage Consortium (1999) Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91: 1310-1316.
- Thill M (2020) Prophylaktische subkutane Mastektomie mit subpektoraler Implantateinlage. *Journal für Ästhetische Chirurgie* 1-7.
- Thompson D, Easton D and Consortium BCL (2001) Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *The American Journal of Human Genetics* 68: 410-419.
- Thomssen C and Wand D (2012) Hereditärer Brustkrebs. *Der Onkologe* 18: 216-223.
- Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. (2016) Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 34: 1460.
- Uyei A, Peterson SK, Erlichman J, et al. (2006) Association between clinical characteristics and risk-reduction interventions in women who underwent BRCA1 and BRCA2 testing: a single-institution study. *Cancer* 107: 2745-2751.

- Vaittinen P and Hemminki K (2000) Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. *International journal of cancer* 88: 998-1002.
- Van Dijk S, Otten W, Zoetewij M, et al. (2003) Genetic counselling and the intention to undergo prophylactic mastectomy: effects of a breast cancer risk assessment. *Br J Cancer* 88: 1675-1681.
- van Dijk S, van Roosmalen MS, Otten W and Stalmeier PF (2008) Decision making regarding prophylactic mastectomy: stability of preferences and the impact of anticipated feelings of regret. *Journal of Clinical Oncology* 26: 2358-2363.
- van Driel CM, Eltahir Y, de Vries J, et al. (2014) Risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: Factors influencing uptake and timing. *Maturitas* 77: 180-184.
- van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. (2005) Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 93: 287-292.
- van Verschuer VM, Maijers MC, van Deurzen CH and Koppert LB (2015) Oncological safety of prophylactic breast surgery: skin-sparing and nipple-sparing versus total mastectomy. *Gland Surgery* 4: 467.
- Verhoog L, Brekelmans C, Seynaeve C, et al. (1998) Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *The Lancet* 351: 316-321.
- Wainberg S and Husted J (2004) Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 13: 1989-1995.
- Warthin AS (1913) Classics in oncology. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. By Aldred Scott Warthin. 1913. *CA Cancer J Clin* 35: 348-359.
- Woitek R, Pfeiler G, Farr A, et al. (2018) MRI-based quantification of residual fibroglandular tissue of the breast after conservative mastectomies. *European journal of radiology* 104: 1-7.

Wood DA and Darling H (1943) A cancer family manifesting multiple occurrences of bilateral carcinoma of the breast. *Cancer Res* 3: 509-514.

Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378: 789-792.

Yao K, Liederbach E, Tang R, et al. (2015) Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Annals of surgical oncology* 22: 370-376.

Zentrum für Krebsregisterdaten (2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile (Zugriff 05.03.2022)

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Diese Arbeit wurde an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Markus Hahn in Kooperation mit dem *Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik* des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Markus Hahn, Dr. med. Kristin Bosse, Dr. med. Ernst Oberlechner und mir.

Die Auflistung der positiv getesteten DNA-Proben innerhalb des definierten Studienzeitraums wurde von Frau Dr. rer. nat. Ulrike Faust bereitgestellt. Der Fragebogen für die telefonische Befragung wurde von mir mit Unterstützung von Dr. med. Kristin Bosse erstellt. Die telefonische Befragung und die Erhebung der Daten aus den digitalen Krankenakten erfolgten eigenständig durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Betreuung durch Dr. Gunnar Blumenstock vom *Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie* des Universitätsklinikums Tübingen durch mich. Bei der Vorbereitung erhalte ich Unterstützung von Dr. med. Kristin Bosse und Dr. med. Ernst Oberlechner.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Die darin enthaltenen Tabellen und Abbildungen wurden, soweit nicht anderweitig gekennzeichnet, von mir erstellt.

Ravensburg, den 31.10.2022

Alexandra Ribitsch

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Markus Hahn für die Ermöglichung und Betreuung des gesamten Projekts bedanken. Mein besonderer Dank gilt Dr. Kristin Bosse und Dr. Ernst Oberlechner für die hervorragende Betreuung.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinen Eltern Ulrike und Erich und meinem Mann Martin für jegliche Unterstützung und unermüdlichen Zusprüche während meines Studiums und der Promotion. Zusätzlich möchte ich mich bei meinem Bruder Thomas und meinen Schwiegereltern Gertraud und Volker für die Unterstützung und Motivation bedanken.

Anhang

Anhang A: TNM-Klassifikation

Tabelle 15. T-Stadium: klinische Klassifikation des Primärtumors*

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille, nicht verbunden mit einem invasiven Karzinom und/oder Carcinoma in situ (DCIS und/oder LCIS)
T1	Tumor 2cm oder weniger im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1cm bis maximal 0,5cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5cm bis maximal 1cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1cm bis maximal 2cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2cm bis maximal 5cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand und/oder Haut (Ulzeration oder Hautknötchen)
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand (ausschließlich der Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem, Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust oder Hautödem (einschließlich "peau d'orange")
T4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
T4d	entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

* die pT-Kategorien (pathologische Klassifikation) entsprechen der T-Kategorien der klinischen Klassifikation. *Quelle: Brierley et al. (2017).*

Tabelle 16. N-Stadium: klinische Klassifikation der regionäre Lymphknoten

cNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (da beispielsweise vorher entfernt)
cN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
cN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I-II
cN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I-II, welche untereinander oder an anderen Strukturen fixiert sind oder klinisch festgestellt in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
cN2a	Metastasen in axillären Lymphknoten, welche untereinander oder an anderen Strukturen fixiert sind
cN2b	lediglich Metastasen in klinisch festgestellten Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

cN3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären (Level III axillären) Lymphknoten mit oder ohne einer Beteiligung axillärer Lymphknoten der Level I-II; oder in klinisch festgestellten Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei gleichzeitig klinisch nachweisbaren axillären Lymphknotenmetastasen der Level I-II; oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung axillärer Lymphknoten oder Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
cN3a	Metastasen in infraklavikulären Lymphknoten
cN3b	Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna und in axillären Lymphknoten
cN3c	Metastase(n) in supraklavikulären Lymphknoten

Quelle: Brierley et al. (2017)

Tabelle 17. N-Stadium: pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten*

pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (da beispielsweise vorher entfernt oder nicht entfernt für eine pathologische Untersuchung)
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Mikrometastasen; oder Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten; und/oder Metastasen entlang der A. mammaria interna detektiert durch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie, aber klinisch nicht erkennbar
pN1mi	Mikrometastasen (größer als 0,2mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 2,0mm)
pN1a	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten, davon mindestens eine größer als 2mm in der größten Ausdehnung
pN1b	Metastasen entlang der A. mammaria interna
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna in Abwesenheit von axillären Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten, davon mindestens eine größer als 2mm in der größten Ausdehnung
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	wie folgt beschrieben:
pN3a	Metastasen in ≥ 1 ipsilateralen axillären Lymphknoten (davon mindestens eine größer als 2mm) oder Metastasen in infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna und in axillären Lymphknoten in Anwesenheit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und mikroskopisch oder makroskopische Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna detektiert durch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie, aber klinisch nicht erkennbar
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

* die ypN-Kategorien (nach einer neoadjuvanten Therapie) entsprechen den N-Kategorien der pathologischen Klassifikation. Quelle: Brierley et al. (2017)

Tabelle 18. M-Stadium: Fernmetastasen

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Quelle: Brierley et al. (2017)

Anhang B: Fragebogen *BRCA/CHEK2* prädiktive Testungen

Nachname, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Fragenkomplex 1. Erkrankung der Brust

1.1. Wurde bei Ihnen nach der genetischen Testung die Diagnose Brustkrebs gestellt?

- Ja → *weiter fortfahren, aber Fragenkomplex 3 bitte auslassen*
 DCIS → *weiter fortfahren, aber Fragenkomplex 3 bitte auslassen*
 Nein → *direkt bei Fragenkomplex 3 fortfahren*

1.2. Falls ja, wann sind sie erstmals an Brustkrebs erkrankt? _____ (Monat und Jahr)

1.3. Falls ja, welche Seite ist erkrankt?

- rechts links

1.4. Falls ja, wie wurde der Tumor entdeckt?

- Tastbefund (selbst/Arzt) Mammographie Ultraschalluntersuchung
 MRT

1.5. Falls ja, ist die andere Brust auch erkrankt?

- Ja, Datum _____ (Monat und Jahr) nein

1.6. Falls ja, sind sie ein weiteres Mal an Brustkrebs erkrankt? (Monat und Jahr)

	1. Rezidiv Datum:	2. Rezidiv Datum:
Rechte Brust		
Linke Brust		

1.7. Falls ja, sind bei Ihnen Fernmetastasen festgestellt worden?

- Ja nein unklar

1.8. Falls ja, welche Operation/en wurde/n durchgeführt?

rechte Brust: BET Ablatio (mit/ ohne Wiederaufbau)

Datum: _____

linke Brust: BET Ablatio (mit/ ohne Wiederaufbau)

Datum: _____

Fragenkomplex 2. Kontralaterale prophylaktische Operation

4.1. Haben sie bisher eine prophylaktische Operation der gegenseitigen nicht erkrankten Brust durchführen lassen?

- Ja Nein

Falls ja, Datum der Operation: _____

Falls ja, in welchem Krankenhaus fand die Operation statt? _____

- Falls ja, Art der Operation: Wiederaufbau der Brust mittels Implantat
 Wiederaufbau der Brust mittels Eigengewebe
 Zuerst Implantat, später Eigengewebe
 Komplette Entfernung der Brust ohne Wiederaufbau

Falls ja, wurde die Brustwarze erhalten? ja nein

Falls Eigengewebe, (1.) wo wurde dieses entnommen?

- Bauch (DIEP-FLAP oder TRAM-FLAP)
 Rücken
 Gesäß (S-GAP-, I-GAP- oder FCI-FLAP)

(2.) welche Art der Lappenplastik wurde angewendet?

- frei
 gestielt

Fragenkomplex 3. Beidseitige prophylaktische Operation

3.1. Haben Sie eine vorsorgliche (prophylaktische) Operation beider gesunden Brüste durchführen lassen?

Ja Nein

Falls ja, Datum der Operation: _____

Falls ja, in welchem Krankenhaus fand die Operation statt? _____

- Falls ja, Art des Verfahrens: Wiederaufbau beider Brüste mittels Implantat
 Wiederaufbau beider Brüste mittels Eigengewebe
 Zuerst Implantat, später Eigengewebe
 Komplette Entfernung beider Brüste ohne Wiederaufbau

Falls Eigengewebe, (1.) wo wurde dieses entnommen?

- Bauch (DIEP-FLAP oder TRAM-FLAP)
 Rücken
 Gesäß

(2.) welche Art der Lappenplastik wurde angewendet?

- frei
 gestielt

Fragenkomplex 4. Erkrankung der Eierstöcke

4.1. Wurde bei Ihnen bereits die Diagnose Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) gestellt?

- Ja Nein

Falls ja, Datum der (ersten) Tumor-Operation: _____ KH der OP: _____

Falls nein, haben Sie eine vorsorgliche Entfernung beider Eierstöcke vornehmen lassen?

Datum der Operation: _____ KH der OP: _____

4.2. Sind bei Ihnen Fernmetastasen (Tochtergeschwülste) festgestellt worden?

- Ja nein unklar

Fragenkomplex 5. Früherkennung

5.1. Wie regelmäßig nehmen sie an folgenden Früherkennungsuntersuchungen teil?

5.1.1. 1-2 jährliche Mammographie (Röntgenuntersuchung der Brust) ab dem 40. LJ

- ich habe bisher jede empfohlene Untersuchung wahrgenommen
 ich habe nicht jede empfohlene Untersuchung wahrgenommen (unregelmäßige Teilnahme)
 ich habe bisher noch keine Untersuchung wahrgenommen
 wurde mir von meinem Arzt nicht empfohlen

5.1.2. halbjährliche Ultraschalluntersuchung der Brust

- ich habe bisher jede empfohlene Untersuchung wahrgenommen
 ich habe nicht jede empfohlene Untersuchung wahrgenommen (unregelmäßige Teilnahme)
 ich habe bisher noch keine Untersuchung wahrgenommen
 wurde mir von meinem Arzt nicht empfohlen

5.1.3. jährliche Kernspintomographie (MRT) der Brust

- ich habe bisher jede empfohlene Untersuchung wahrgenommen
 ich habe nicht jede empfohlene Untersuchung wahrgenommen (unregelmäßige Teilnahme)
 ich habe bisher noch keine Untersuchung wahrgenommen
 wurde mir von meinem Arzt nicht empfohlen

5.2. Seit wann nehmen sie an den genannten Früherkennungsuntersuchungen teil?

- Ich habe sofort innerhalb eines Jahres seit dem Wissen über meine genetische Veränderung begonnen
 Ich habe mehr als ein Jahr später seit dem Wissen über meine genetische Veränderung begonnen

- Ich habe schon vor dem Wissen über meine genetische Veränderung an der intensivierten Früherkennung teilgenommen
- Keine Teilnahme, da ich eine prophylaktische Operation durchführen ließ

5.3. Wo findet die Früherkennungsuntersuchung statt? Mehrfachnennung möglich!

- Universitätsklinik
- Kreiskrankenhaus/ peripheres Krankenhaus
- Niedergelassener Facharzt
- Screening-Zentrum

Dürfen wir sie für erneute Fragen schriftlich oder telefonisch kontaktieren?

- ja
- nein

Telefonische Datenerhebung

Datum, Uhrzeit: _____

Befragung geführt von: _____

Vs001_180614

Anhang C: Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs

Name der Patientin:

Geburtsdatum:



A. Patient/in und deren Geschwister / Kinder

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ		1	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin		2	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei dem Patienten (mnl.)		2	0
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 50. LJ		1	0
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen		2	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms o. einer primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
Summe Patient/in und deren Geschwister / Kinder		A	0

B. weitere mütterliche Linie

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ		1	0
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen		2	0
Summe weitere mütterliche Linie		B	0

C. weitere väterliche Linie

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ		1	0
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie		C	0

D. Der höhere Wert aus B und C

D 0

E. Summe aus A und D = Risiko-Score

A+D 0

Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen.

Version: 30. März 2016 (C)
 Ärztekammer Westfalen-Lippe,
 Deutsche Krebsgesellschaft,
 Deutsche Gesellschaft für Senologie,
 Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Quelle: Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (2020a)