

Aus der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H. G. Bender

Effektivität und psychosoziale Konsequenzen prophylaktischer Operationen
im Rahmen des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Katharina Anusic, geb. Kleszcz

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. H. G. Bender

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. C. Poremba

INHALTSVERZEICHNIS

1	<i>EINLEITUNG</i>	1
1.1	Das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Risikofaktoren	2
1.1.3	Die Gene BRCA1 und BRCA2	4
1.1.4	Präventive Strategien	6
1.1.4.1	Veränderung des Bewusstseins und des Lebensstils	6
1.1.4.2	Chemoprävention	6
1.1.4.3	Früherkennung für das Mamma- und Ovarialkarzinom	9
1.1.4.4	Prophylaktische Operationen	15
1.2	Das Verbundprojekt Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und Zielsetzung der Tumorrisikosprechstunde	27
2	<i>MATERIAL UND METHODEN</i>	31
2.1	Untersuchungskollektiv	31
2.2	Tumorrisikosprechstunde: Humangenetische Beratung	32
2.3	Tumorrisikosprechstunde: Gynäkologische Beratung	34
2.3.1	Fragebögen (Follow-up-Studie).....	35
2.4	Statistische Auswertung	38
3	<i>ERGEBNISSE</i>	39
3.1	Up-date / Untersuchungskollektiv und Charakteristika	39
3.2	Prophylaktische Operationen	41
3.3	Effektivität prophylaktischer Mastektomie und Adnexektomie	44
3.4	Fragebögen	47
3.4.1	Fragebogen Teil 1. Beurteilung vorgenommener prophylaktischer Brust- / Eierstockentfernung	47
3.4.2	Fragebogen Teil 2. Gründe für das Ablehnen von prophylaktischer Brust- und Eierstockentfernung	52
4	<i>DISKUSSION</i>	58
5	<i>ZUSAMMENFASSUNG</i>	73
6	<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	75
7	<i>ANHANG</i>	98
A.1	Abkürzungsverzeichnis	98
A.2	Fragebögen	100
A.3	Diagramme	102
A.4	Photographien	109
A.5	Curriculum vitae	113

1 EINLEITUNG

1.1 Das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom nimmt einen Anteil von 25% unter allen bösartigen Neubildungen ein und ist damit der häufigste bösartige Tumor der Frau in der westlichen Welt. In Deutschland erkranken jährlich etwa 47.500 Frauen neu daran (Robert-Koch-Institut, Berlin, 2005). Jede neunte bis zehnte Frau ist im Laufe ihres Lebens betroffen. Mindestens 20 Prozent der Betroffenen sind unter 50 Jahre alt. Das Durchschnittsalter bei Diagnose ist 62 Jahre. Auch Männer können, allerdings sehr selten, an Mammakarzinom erkranken. Die Prävalenz in Deutschland beträgt etwa 500 jährlich (Robert-Koch-Institut, Berlin, 2005). Obwohl die Inzidenz des Mammakarzinoms eine steigende Tendenz zeigt, ist seit 1997 die Brustkrebsmortalität leicht rückläufig. Es ist davon auszugehen, dass diese Wende auf einer verbesserten Früherkennung - immer mehr Tumore werden im kurativem Stadium erkannt - und verbesserten Therapie beruht (Pakrin et al., 2000).

Es wird geschätzt, dass in Deutschland jährlich etwa 9.900 Frauen an einem Ovarialkarzinom erkranken. Ihr durchschnittliches Alter beträgt zu diesem Zeitpunkt ca. 65 Jahre (Robert-Koch-Institut, Berlin, 2005, 2007). Damit steht das Ovarialkarzinom an 5. Stelle unter allen bösartigen Tumoren bei der Frau. Seine Inzidenz ist am höchsten in Europa, Israel und den USA und am geringsten in Japan und in den Entwicklungsländern (Coleman et al., 1993). Das Ovarialkarzinom zeichnet sich durch eine äußerst schlechte Prognose aus. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 30% fordert es die meisten Todesfälle, gleich nach dem Bronchialkarzinom (Greenlee et al., 2000).

1.1.2 Risikofaktoren

Die Karzinogenese des malignen Brusttumors ist ein hormonell gesteuerter Prozess. So wirken die meisten Risikofaktoren durch Veränderung des hormonellen Levels, hauptsächlich von Östrogen, auf die Proliferation von Brustdrüsenepithelien (Brekelmans, 2003).

Der wichtigste Risikofaktor für das Mammakarzinom ist die familiäre Belastung.

Etwa 5%-10% aller Mammakarzinome werden mit einer genetischen Prädisposition in Verbindung gebracht. Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 sind für ca. 3-8% aller Mammakarzinome verantwortlich (Wooster et al., 1995; Yang und Lippmann, 1999). Weitere 1% werden verursacht durch das CHEK-2 Gen, das von britischen und niederländischen Forschern als DNA-Reparatur-Gen erkannt wurde. Es wird vermutet, dass Mutationen in diesem Gen nur in Kombination mit anderen, noch unbekanntem Genmutationen auftreten (The CHEK-2-Breast Cancer Consortium, 2002). Die Tumorsuppressorgene p53 und PTEN sowie das Ataxia Telangiectasia-Gen (AT) sind weitere für Mammakarzinom prädisponierende Gene (Wooster et al., 1995; Beckmann et al., 1998).

Weitere Einflussfaktoren, welche mit dem Diagnosealter streng variieren, sind Alter bei der Menarche und bei der Geburt des ersten Lebendgeborenen, Parität sowie Menopausenstatus (Tryggvadottir et al., 2002). Stillen wirkt protektiv. Für jedes gestillte Jahr wird das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, um 4,3% gesenkt (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002).

Ob die Anwendung von oralen Kontrazeptiva das Erkrankungsrisiko moduliert, wurde länger kontrovers diskutiert. Ältere Studien zeigen, dass langjährige Einnahme von oralen Kontrazeptiva, vor allem im jungen Alter, mit einem leicht erhöhten Risiko einhergeht (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1996, 1997). Anders als ihre Vorgänger zeigten Marchbanks und Mitarbeiter (2002) in einer der größten Studien auf diesem Gebiet mit 4.575 Frauen mit Mammakarzinom und 4.682 gesunden Frauen, dass kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von oralen Kontrazeptiva und dem Mammakarzinom besteht. Die Studienpopulation war groß genug, um Untergruppen zu bilden, dabei konnte weder für die Einnahmedauer noch für die Höhe der Östrogendosis oder das Alter, in dem begonnen wird, ein Zusammenhang mit dem Mammakarzinom nachgewiesen werden (Marchbanks et al., 2002). Östrogensubstitution hingegen, im Rahmen der Hormonersatztherapie (HRT), stellt, insbesondere bei längerer Einnahmezeit (> 5 Jahre), einen Risikofaktor dar (Hulley et al., 2002; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002).

Es ist schon lange bekannt, dass das Körpergewicht einen Einfluss auf die Entstehung von Mammakarzinom hat (Friedenreich et al., 2002). Der Einfluss variiert je nach Menopausenstatus

und zeigt eine positive Korrelation von Übergewicht und Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen (Friedenreich et al., 2002; Swerdlow et al., 2002).

Auch gutartige Erkrankungen der Brustdrüse können mit einer erhöhten Mammakarzinomwahrscheinlichkeit einhergehen. So gelten atypische und proliferative Veränderung sowie das Carcinoma in situ als anatomische Indikatoren für die Entwicklung von Mammakarzinom (Dupont et al., 1985). Sie sind mit einem 4 bis 12fach erhöhtem Risiko für Mammakarzinom assoziiert (Rosai et al., 1991; Page et al., 2000).

Weiterhin stehen Ernährung sowie Alkohol- und Nikotinkonsum unter dem Verdacht, durch ihre cytotoxische Eigenschaften das Brustkrebsrisiko zu steigern (Brekelmans, 2003). Aktives Rauchen kann das Erkrankungsrisiko erhöhen, insbesondere wenn es vor dem 17. Lebensjahr begonnen wird (Egan et al., 2002). Eine protektive Wirkung wird Karotinoiden sowie Folaten zugesprochen, wohingegen fleisch- und fettreiche Ernährung sich ungünstig auswirkt (Toniolo et al., 2001; Shrubsole et al., 2001). Weiterhin bestehen Indizien, dass hohe körperliche Aktivität mit niedrigerem Mammakarzinomrisiko assoziiert ist (Lee et al., 2001; Moradi et al., 2002).

Die meisten Ovarialkarzinome treten sporadisch auf. Nur ca. 5% bis 10% sind hereditären Ursprungs. Das Lebenszeitrisiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt zwischen 1,4% bis 1,8% (Robert-Koch-Institut, Berlin, 2005). Dieses Risiko variiert von 0,6% für Frauen ohne familiäre Belastung, mit mindestens drei ausgetragenen Schwangerschaften und einer Einnahmedauer von oralen Kontrazeptiva von mindestens vier Jahren, bis 3,4% für kinderlose Frauen ohne die Anwendung von oralen Kontrazeptiva. Für Frauen mit familiärer Belastung wurde ein Lebenszeitrisiko von 9,4% berechnet, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Hartge et al., 1994). Damit stellt die familiäre Krebsdisposition auch im Falle des Ovarialkarzinoms den wichtigsten Risikofaktor dar. Das familiäre Risiko ist abhängig von der Anzahl der erkrankten Familienmitglieder ersten und zweiten Grades, sowie von dem Diagnosealter bei Mamma- oder Ovarialkarzinom.

Stammbaumanalysen haben ergeben, dass es vor allem zwei große Untergruppen des hereditären Ovarialkarzinoms gibt.

In beiden Fällen handelt es sich um einen autosomal dominant Erbgang mit unterschiedlicher Penetranz (Boyd et al., 1997). Das Lynch II Syndrom, eine spezielle Form des hereditären nicht polypösen kolorektalen Karzinoms, HNPCC, wird durch eine Mutation in einem DNA-Reparaturgen verursacht. Neben kolorektalen Karzinomen treten in etwa 10% der Fälle Ovarialkarzinome und Endometriumkarzinome auf (Aarnio et al., 1995). Der größere Anteil von hereditären Ovarialkarzinomen ist jedoch auf BRCA1- und BRCA2-Mutationen zurückzuführen. Dabei beträgt das Lebenszeitrisiko für einen BRCA1-Mutationsträger, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, zwischen 16% und 63% und für einen BRCA2-Mutationsträger zwischen 10% und

20% (Easton et al., 1995; Struewing et al., 1997; Ford et al., 1998; Thorlacius et al., 1998; Anglian Breast Cancer Study Group, 2000).

Nach dem heutigen Wissensstand wird die Pathogenese des Ovarialkarzinoms durch die zunehmende Anzahl stattgehabter Ovulationen im fortgeschrittenen Alter erklärt. Bei der Ovulation freiwerdende Sauerstoffradikale schädigen die DNA des ovariellen Oberflächenepithels. Ihr genotoxische Potential wird dann manifest, wenn zusätzliche Dysfunktionen der DNA-Reparaturmechanismen sowie der Tumor-Suppressorgene auftreten (Tan et al., 2004; Murdoch, 2005; Tunk et al., 2005).

Orale Kontrazeptiva, Graviddität und Laktation senken die Ovulationsrate und haben deshalb einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von Ovarialkarzinom (Schildkraut et al., 2001; Royal et al., 2001; Modan et al., 2001; Rodriguez et al., 2001). So wurde für jede Entbindung eine Risikoreduktion von 16% - 22% errechnet (Risch et al., 1994; Hankinson et al., 1995). Spontane oder induzierte Aborte zeigen keinen signifikanten, höchstens minimalen Einfluss auf das Ovarialkarzinom (Negri et al., 1991; Risch et al., 1994). Infertilität mehr als Stimulationstherapie beeinflusst das Erkrankungsrisiko ungünstig (Ness et al., 2002).

Unter den benignen Erkrankungen, die mit erhöhtem Karzinomrisiko einhergehen, sind pelvic inflammatory disease, das Syndrom der polyzystischen Ovarien sowie die Endometriose bekannt (Risch et al., 1995; Schildkraut et al., 1996; Brinton et al., 1997). Weiterhin zweifelhaft bleibt, inwiefern die Ernährung, der Genussmittelkonsum sowie der Leistungssport die Ovarialkarzinomentwicklung beeinflussen.

1.1.3 Die Gene BRCA1 und BRCA2

Mit dem technischen Fortschritt in der molekulargenetischen Diagnostik, am Anfang der 90er Jahre, konnten neue Erkenntnisse über die Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 gewonnen werden. Das BRCA1-Gen wurde im Jahre 1990 auf Chromosom 17q21 lokalisiert (Hall et al., 1990; Narod et al., 1991). Es setzt sich aus 24 Exons zusammen, welche 81 kb des Chromosoms 17 einnehmen. Das größte Exon 11 besteht aus 3.427 bp und umfasst mehr als die Hälfte der kodierenden Abschnitte des BRCA1-Gens. Es liegt die komplette Sequenz des BRCA1-Gens vor (Smith et al., 1996). Das 1994 auf Chromosom 13q12-13 lokalisierte und 1996 in seiner Gesamtsequenz publizierte BRCA2-Gen besteht aus 27 Exons und etwa 80 kb (Miki et al., 1994; Wooster et al., 1994, 1995; Tavtigian et al. 1996). Wie das BRCA1-Gen enthält es große kodierende Exons. Beide Gene kodieren relativ große Proteine. Zum Beispiel ist das BRCA1-Protein ein Polypeptid, bestehend aus 3.418 Aminosäuren mit einer Masse von 384 kDa (BIC, 2005).

Die Expression und Regulation dieser zwei Gene ist vermutlich vergleichbar. Marquis et al. haben 1995 bei Versuchen an Mäusen aufgezeigt, dass die höchste Expression des BRCA1-Gens in

schnell teilenden Geweben erreicht wird. Dies bestätigt die Annahme, dass die BRCA1/2-Gene eine wesentliche Rolle im Wachstum und Differenzierung spielen. Beide Gene zeigen sich in Brustdrüsengewebe von Mäusen aktiviert und werden im Falle einer Schwangerschaft hoch reguliert (Connor et al., 1997). Im Menschen lässt sich die Expression in fast allen Geweben nachweisen, dabei werden die höchsten mRNA-Spiegel im Thymus erreicht (Tatvigian et al., 1996).

Die genetische Prädisposition wird bei Vorliegen einer Keimbahnmutation in autosomal dominantem Erbgang vererbt, wobei das prädisponierende Allel wie ein rezessives Allel in einer somatischen Zelle fungiert (Holschneider et al., 2000). Die vererbte Kopie des mutierten Allels ist verantwortlich für die Prädisposition, der Verlust bzw. die Inaktivierung des Wildtypallels in der somatischen Zelle führt zur Ausprägung des malignen Phänotyps. Dieser ist charakterisiert durch das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom-Syndrom.

Nach Kopplungsuntersuchungen ist in 45% aller betroffenen Familien mit signifikant häufigerem Auftreten von early-onset Mammakarzinomen und in mindestens 75% der Familien mit signifikant häufigerem Auftreten von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen eine Inaktivierung des BRCA1-Gens für die Tumorentstehung verantwortlich (Kuschel et al., 2000). Das kumulative Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, für Trägerinnen des BRCA1-Gendefekts beträgt nach dem heutigen Wissenstand bis zum 70 Lj. 82% (Normalpopulation: 9% bis zum 70 Lj.). Hiervon erkranken mehr als 60% der Patientinnen vor dem 50 Lj. Das Risiko der Patientinnen, bis zum 70 Lj. an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt bei 44%, für BRCA2-Mutationsträgerinnen bei 27% (Normalpopulation: 0,63% bis zum 70 Lj.). Weitere signifikante Ko-Inzidenzen sind für Endometrium-, Prostata-, Kolon- und Pankreaskarzinome in diesen Familien beschrieben (Ford et al., 1994; Shattuck-Eidens et al., 1995; Langston et al., 1996). Nicht in allen Familien wurde eine Kopplung mit dem BRCA1- oder BRCA2-Lokus gefunden, was für das Vorhandensein von weiteren Suszeptibilitätsgenen, BRCAX, spricht (Ford et al., 1998).

1.1.4 Präventive Strategien

Prävention bezeichnet das Ergreifen von Maßnahmen zur Verhinderung von Erkrankungen beziehungsweise Verletzungen mit dem Ziel der Gesundheitsförderung. Sie beinhaltet weiterhin das Ziel, Krankheiten so früh wie möglich zu erkennen und schnell wirksam zu behandeln. Eine Dreiteilung in primäre, sekundäre und tertiäre Prävention ist üblich (www.gesundheit.de, 2006).

1.1.4.1 Veränderung des Bewusstseins und des Lebensstils

Die Prävention von Krebs beginnt mit Veränderung des Bewusstseins. Das Wissen um eine potentielle Erkrankung steigert die Aufmerksamkeit hinsichtlich des zentralen Themas und bestimmt zum Teil auch unsere Handlungen.

Durch Meiden von Risikofaktoren wird das Erkrankungsrisiko günstig beeinflusst. Obwohl Einflussfaktoren wie Ernährung (Vitamine, Kohlenhydrate, Fette, Ballaststoffe), Genussmittel (Alkohol, Nikotin) oder Lebensgewohnheiten (Sonnenexposition, Strahlenexposition) auf das Mammakarzinomrisiko nicht exakt quantifizierbar sind, existieren Indizien dafür, dass diese das Erkrankungsrisiko modulieren. So führt eine Fetteinschränkung bei hohem Obst- und Gemüsekonsum über mehrere Jahre nachweislich zur Senkung des Östrogenspiegels bei postmenopausalen Frauen (Prentice et al., 1990; Rose et al., 1992). Weiterhin zeigen Boyd et al. (1997), dass gesunde Ernährungsweise mit einer geringeren Brustdrüsendichte (Kriterium dient auch als Marker für Mammakarzinomrisiko, Boyd et al., 1999) in der Mammographie korreliert.

Zusätzlich kann der Einsatz protektiver Einflussfaktoren die Prävention unterstützen. Hohe körperliche Aktivität sowie die Anwendung von Phytoestrogenen können das Mammakarzinomrisiko senken. Unter dem Sammelbegriff Phytoestrogene werden pflanzliche Wirkstoffe, zum Beispiel der Sojabohne, mit einer partiell östrogenantagonistischen Wirkung zusammengefasst. Der regelmäßige Konsum soll die Inzidenz der Östrogen-/Progesteronrezeptor positiven Tumore (ER/PR-Rezeptoren) senken (Wade et al., 1999; Dai et al., 2001). Dieser Effekt scheint bei Europäern jedoch nur minimal zu sein (Horn-Ross et al., 2001).

1.1.4.2 Chemoprävention

Chemopräventive Agens bewirken durch ihren speziellen Wirkungsmechanismus eine Reduktion des Erkrankungsrisikos. Da das Mammakarzinomrisiko abhängig von endogenem und exogenem Hormonlevel ist, wirken die meisten durch Beeinflussung des hormonellen Spiegels. Erfahrungen

aus der Therapie des invasiven Mammakarzinoms lassen darauf schließen, dass diese Substanzen auch in der Prävention erfolgreich sein könnten.

Tamoxifen

Tamoxifen und Raloxifene sind Östrogen-Rezeptor-Modulatoren mit östrogen-antagonistischer Wirkung. Tamoxifen wird in der adjuvanten Therapie des invasiven Mammakarzinoms eingesetzt. Die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) hat 1998 aufgezeigt, dass die Behandlung mit Tamoxifen über fünf Jahre sowohl die jährliche Rezidivrate als auch das Risiko des kontralateralen Mammakarzinoms um etwa 47% senkt. Forschungsgruppen haben postuliert, dass Tamoxifen auch das Risiko des Primärtumors senken könnte (Cuzick et al., 1985; et al., 1989; Powels et al., 1989; EBCTG, 1998).

Seit 1998 sind die Indikationen für Tamoxifen in den St.Gallen Therapieempfehlungen mit der Möglichkeit zur Mammakarzinomprävention, der DCIS-Behandlung (ductales carcinoma in situ) oder der Behandlung von prämenopausalen Frauen erweitert worden (Gerber et al., 2000).

Tamoxifen wird im Allgemeinen gut toleriert. Eine Dosis von 20 mg/d sollte zur Prävention nicht unterschritten werden; die Dauer der Anwendung ist noch nicht klar (Gerber et al., 2000). Symptome des relativen Östrogenmangels treten in 5% bis 20% auf und sind häufiger bei prämenopausalen Frauen (Osborne et al., 1998; Fisher et al., 1998; Day et al., 1999). Vaskuläre Ereignisse treten in Abhängigkeit von Alter in etwa 1% der Fälle auf. Dabei ist das Risiko für zerebrale Durchblutungsstörung zwei Mal und für Thromboembolien drei Mal so hoch wie bei Personen ohne Tamoxifentherapie (Fisher et al., 1998; Gail et al., 2000). Tamoxifen senkt den Cholesterinspiegel um 13% und die LDL-Fraktion um 19% (Bilimoria et al., 1996). Ein Einfluss auf die Herzkranzgefäße konnte bis heute nicht nachgewiesen werden (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998; et al., 1998). Zahlreich untersucht ist die Wirkung von Tamoxifen auf den Uterus. Studien zeigen, dass nach längerer Tamoxifeneinnahmedauer das Risiko eines Endometriumkarzinoms drei- bis vierfach erhöht ist (Fisher et al., 1998). Bestehen weitere Risikofaktoren wie Übergewicht oder frühere Östrogeneinnahme, wird das Risiko zusätzlich potenziert. Die Mortalitätsrate von Endometriumkarzinom erhöht sich nach Tamoxifentherapie um 1 bis 2 pro 1000 Frauen (Bernstein et al., 1999). Weiterhin sind gehäuft benigne ovarielle Zysten sowie Verlust der Knochenmasse bei prämenopausalen Frauen beobachtet worden. Ophthalmologische Probleme wie Kataraktbildung sowie kognitive Störungen, vor allem in Kombination mit Chemotherapie, können auftreten (Shushan et al., 1996; Powles et al., 1996; Nayfield et al., 1996; McEwen et al., 1999).

Aufgrund der Nutzen-Risiko-Abwägung kann noch keine generelle Empfehlung zur Tamoxifengabe außerhalb von Studien gegeben werden, zumal eine Senkung der Mammakarzinom bedingten Mortalitätsrate noch nicht nachgewiesen wurde (Gerber et al., 2000). Bei

Risikopatientinnen wird man eine individuelle Entscheidung in Konsens mit der Patientin finden müssen. Dabei ist zu bedenken, dass der Effekt von Tamoxifen bei einem genetisch bedingtem Mammakarzinom fraglich ist.

Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM)

Raloxifen als nichtsteroidales Antiöstrogen, für die Prävention und Therapie der Osteoporose zugelassen, unterscheidet sich von Tamoxifen durch seine intrinsische Aktivität. Studien zeigen, dass auch mit Raloxifen eine Risikoreduktion für das Mammakarzinom von 54% bis 76% erreicht werden kann ($p < 0.001$) (Delmas et al., 1997; Khovidhunkit et al., 1999).

Zurzeit ist Raloxifen nur für postmenopausale Frauen zur Behandlung der Osteoporose zugelassen. Es wird mit einer Tagesdosis von 60 mg gut vertragen und verursacht seltener Östrogenmangelsymptome als Tamoxifen (Delmas et al., 1997; Khovidhunkit et al., 1999). Eine Risikoerhöhung für das Endometriumkarzinom konnte bis heute in keiner der Studien gezeigt werden. Bisher nachgewiesen sind ein ca. 4fach erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse, insbesondere Lungenembolie und Tiefebeinvenenthrombose, sowie eine günstige Beeinflussung des Cholesterin- und LDL-Spiegels (Cummings et al., 1999; Walsh et al., 1998).

Ebenfalls in Erprobung sind eine Monotherapie mit den selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) EM-652 und LY353381 sowie eine Kombinationstherapie aus Tamoxifen und Fenretiniden (Labrie et al., 1999; Fabian et al., 2000; Conley et al., 2000). Das Retinoid Fenretinid, oder N-(4-hydroxyphenyl)-retinamid, soll in einer von Veronesi et al. präsentierten Studie zur Senkung der kontralateralen Mammakarzinome bei prämenopausalen Frauen geführt haben (Veronesi et al., 1999).

Da für alle diese Substanzen widersprüchliche Ergebnisse vorliegen, sind weitere Untersuchungen notwendig, bis sie in der Prävention eingesetzt werden können. Weiterhin muss geklärt werden, ob diese Substanzen auch in der Prävention von hereditären Karzinomen wirksam sind.

Zukünftige chemopräventive Agens

Aromatasehemmer (Arimidex®) und GnRH-Analoga (Gonadotropin Releasing Hormone) werden in der adjuvanten Therapie des invasiven Mammakarzinoms eingesetzt. Beide Substanzen wirken durch die Reduktion des Östrogenspiegels auf einen postmenopausalen Level (Brekelmans, 2003).

Es gibt Indizien, die zeigen, dass diese Substanzen nicht nur das Tumorstadium, sondern auch das Erkrankungsrisiko positiv beeinflussen (Santern et al., 1999; Kalidas et al., 2005; Ingle, 2005). So führt eine Kombinationstherapie aus GnRH-Agonisten und geringer Dosis Östrogenen zur Abnahme der Brustdrüsendichte in der Mammographie (Spicer et al., 1994; Chengalvala et al., 2003).

1.1.4.3 Früherkennung für das Mamma- und Ovarialkarzinom

Über die Teilnahme an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen gibt es keine genauen Erkenntnisse, die Zahlen können nur geschätzt werden. Dies erschwert detaillierte Aussagen über die Wirkungsweise der Früherkennung. Laut Schätzungen des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung (2001) nahmen im Jahr 2000 durchschnittlich 48,1% der weiblichen Versicherten eine Krebsfrüherkennung wahr.

Rosenstock erklärte schon 1974 in seinem Modell, dass vor allem das Bewusstsein der Schwere einer Brustkrebserkrankung und die Wahrnehmung des eigenen Risikos mit der Teilnahme am Screening assoziiert sind (Rosenstock, 1975). Weiterhin zeigen Studien, dass vor allem Angsteffekte wie zum Beispiel hypochondrische Vorstellung und Karzinophobie zu einer reduzierten Beteiligung führen (Lostao et al., 2001; Austin et al., 2002). Bequemlichkeit, Vergesslichkeit, Verunsicherung über die Art der Untersuchung, mangelndes Gesundheitsbewusstsein und medizinkritische Einstellung sind weitere mögliche Gründe. Will man die Inanspruchnahme steigern, so müssen diese Gründe berücksichtigt werden.

Für Frauen mit einer erblichen Belastung für Brustkrebs liegen internationale Untersuchungen vor, die den Nutzen einer intensiven Früherkennung bereits vor dem 50. Lebensjahr belegen (Lallo et al., 1998; Kuhl et al., 2000; Gui et al., 2001; Warner et al., 2001; Brekelmans et al., 2001). In diesen Studien wurden neben der Mammographie die Selbstuntersuchung, die klinische Untersuchung und die Sonographie angewandt. Alle Untersuchungen belegen eine niedrige Sensitivität der Mammographie in diesem jungen Risikokollektiv. In den neueren Untersuchungen kam daher die Kernspintomographie der Brust als zusätzliches bildgebendes Verfahren zum Einsatz, das zu einer verbesserten Detektionsrate der Mammakarzinome führte (Kuhl et al., 2000).

Das strukturierte Früherkennungsprogramm des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs wurde auf der Grundlage der besten Evidenz erarbeitet (Schmutzler et al., 2003). Es wurde den Ratsuchenden in der Tumorrisikosprechstunde präsentiert und erläutert. Tabellen 1. und 2. geben einen Überblick über die empfohlenen Maßnahmen.

Tabelle 1. Empfehlungen zum Früherkennungsprogramm für Brustkrebs bei Risikopersonen

<i>Alter</i>	<i>Untersuchung</i>	<i>Häufigkeit</i>
Ab dem 25. Lebensjahr	Selbstuntersuchung der Brust	monatlich
	Tastuntersuchung durch Frauenarzt	halbjährlich
	Brustultraschall	halbjährlich
Ab dem 30. Lebensjahr (oder ab dem 35. Lebensjahr abhängig von der Brustdichte)	Mammographie	jährlich
Ab dem 40. Lebensjahr	Eventuell Brustultraschall	jährlich
	Mammographie in 2 Ebenen	jährlich
Zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr bei Mitgliedern von Hochrisikofamilien oder bei unklaren Ultraschall-/Mammo- graphie-Befunden	Kernspinmammographie	jährlich

Zusammengestellt vom Konsortium für das Familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom der Deutschen Krebshilfe e.V.

Tabelle 2. Damalige Empfehlungen zum Früherkennungsprogramm für Eierstockkrebs bei Risikopersonen, heute obsolet

<i>Alter</i>	<i>Untersuchung</i>	<i>Häufigkeit</i>
ab dem 25. Lebensjahr	Vaginale Untersuchung durch Frauenarzt	halbjährlich
	Transvaginale Sonographie	halbjährlich

Intensivierte Früherkennung für das hereditäre Mammakarziom

Selbstuntersuchung der Brust

Als Früherkennungsmaßnahme ist die Selbstuntersuchung der Brust von großer Bedeutung, denn ein Großteil der Tumore wird von den Patientinnen selbst entdeckt (Baines et al., 1992). Deshalb wird generell empfohlen, die Brust einmal im Monat selbst zu untersuchen. Ob die Selbstuntersuchung optimal durchgeführt wird und wie viele Frauen diese Methode anwenden, ist nicht bekannt. Zwar ist die Anleitung zur Selbstuntersuchung ab dem 30. Lebensjahr Bestandteil der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchung, jedoch wird dieses zu selten in die Realität umgesetzt. Die Deutsche Krebshilfe fordert deshalb, dass sowohl für Frauen als auch für MultiplikatorInnen (ÄrztInnen, Pflegepersonal, LehrerInnen) Kurse zur Selbstuntersuchung der Brust seitens der Krankenkasse angeboten werden. Die Gynäkologen müssen für das gezielte (zeitaufwendige) Anleiten zur Selbstuntersuchung eine zusätzliche Gebühr mit den Krankenkassen abrechnen können. Die Frau müsste die Anleitung schriftlich bestätigen. Damit verfolgt die Deutsche Krebshilfe e.V. das Ziel, die Früherkennung zur selbstverständlichen Lebensroutine werden zu lassen (Deutsche Krebshilfe e.V., 2003).

Engel et al. zeigten 2000 auf, dass die Selbstuntersuchung der Brust eine effektive Methode der Früherkennung darstellt. Ihre Ergebnisse ergaben, dass durch die Brustselbstuntersuchung eine Senkung der fortgeschrittenen Mammakarzinome sowie Lymphknoten positiver Befunde erzielt werden konnte. Sie berechneten für die ausschließliche Brustselbstuntersuchung eine Senkung der mammakarzinombedingten Sterblichkeit um 7,5%.

Die Teilnahmeraten an dieser Untersuchung unterscheiden sich für die verschiedenen Risikogruppen. Semiglazov et al. (1992) zeigten in einer Studie mit 120.000 Frauen aus der Allgemeinbevölkerung, dass nur 55,8% diese Maßnahme nutzen und nur 17,9% der Frauen die eigene Brust im monatlichen Intervall untersuchen. Im Vergleich dazu lag bei Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde die Teilnahmerate an der Brustselbstuntersuchung bei 59,3% vor dem Erstgespräch und stieg nach der Beratung auf 65,9% an (Lux et al., 2003). Der Anteil an Ratsuchenden, welche nie die Maßnahme nutzten, lag vor der Beratung bei 12,8% und nach ihr bei 6,9%.

Brustuntersuchung durch den Frauenarzt

Neben der Selbstuntersuchung haben alle Frauen in Deutschland ab dem 20. Lebensjahr einmal jährlich die Möglichkeit, beim Gynäkologen eine kostenlose Früherkennungsuntersuchung durchführen zu lassen. Wir empfehlen Ratsuchenden mit familiärer Krebsbelastung, die Frequenz der gynäkologischen Konsultationen zur Brustexamination auf zweimal jährlich zu erhöhen. Das erschien sinnvoll, da verschiedene Studienergebnisse zur Tumorbiologie hereditärer Mamma-

karzinome ein aggressiveres Wachstum und Verhalten im Vergleich zu sporadischen Fällen aufzeigten (Foulkes et al., 1997; Breast Cancer Linkage Consortium, 1997).

Durch eine Kombination aus ärztlicher Palpation und Brustselbstuntersuchung konnte in Studien eine Reduktion der pT3-4 Tumore um 81% erreicht werden (Engel et al., 2000). Zusätzlich berechneten Engel et al. eine Senkung der mammakarzinombedingten Mortalitätsrate um mindestens 25% nur durch die ärztliche Untersuchung. Ihre Sensitivität ist, je nach Untersucher, sehr unterschiedlich, sie korreliert positiv mit der Erfahrung des Arztes sowie zunehmender Tumorgöße und Tumorstadium (Campbell et al., 1991; Fletcher et al., 1993).

Mammographie

Seit 2003 gehört die regelmäßige Mammographie im Abstand von zwei Jahren bei allen Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr zu den vom Bundesministerium für Gesundheit empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen (Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung, 2005). Anders als bei sporadischen Fällen ist bei familiärer Krebsbelastung die Mammographie bereits ab dem 30. Lebensjahr zu beginnen und sollte jährlich wiederholt werden (Deutsche Krebshilfe, 2003).

Entscheidender Vorteil der Mammographie besteht in der Detektion von Tumorstufe wie DCIS. Ihre Anwendung ist jedoch bei Risikopersonen nicht unproblematisch. Zum Beispiel nimmt die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode mit jüngerem Untersuchungsalter und höherer Brustdrüsendichte ab, berücksichtigend dass etwa 19% der BRCA1/2-Mutationsträger bereits im Alter von 40 Jahren an Mammakarzinom erkranken (Easton et al., 1993, 1995; Ford et al., 1994, 1995). Außerdem könnten durch die frühe und wiederholte Strahlenbelastung weitere genetische Schäden provoziert werden. Gerade bei jungen Frauen mit dichtem Brustdrüsenengewebe werden dabei höhere Strahlendosen verwendet. Zwei Studien, die das Risiko einer malignen Zelltransformation nach Mammographie untersuchten, zeigten dabei auf, dass die Wahrscheinlichkeit des strahleninduzierten Karzinoms bei ca. 1-36 auf 100.000 Frauen liegt (Krome et al., 2001). Auch Mutationen im Ataxia teleangiectasie (AT)-Gen innerhalb brustkrebsbelasteter Familien sind hinsichtlich erhöhter Strahlensensitivität problematisch. In-vitro-Studien von Fibroblasten aus AT-Mutationsträgerinnen ergaben, dass nach der Strahlenbelastung die DNA-Reparatur eingeschränkt ist (Savitsky et al., 1995).

Spratt et al. haben herausgefunden, dass durch ein kleineres diagnostisches Fenster bei der Mammographie die Zeitspanne, in der Tumore in einem frühen, noch nicht palpablen Stadium erkannt werden, verkürzt und somit die Aussicht auf Heilung reduziert ist. Da bei familiären Karzinomen die errechnete Tumorverdopplungszeit mit 50 bis 64 Tagen deutlich kürzer ist als bei sporadischen Fällen mit einer Verdopplungszeit von 103 bis 191 Tagen ist das diagnostische Fenster kleiner (Spratt et al., 1995, 1996).

Spratt et al. gingen davon aus, falls in der Mammographie Tumore erst ab einer kritischen Tumorgöße von 1 mm erkannt werden, durch die Palpation sogar erst ab einer Dimension von 1 cm, sind bis zur mammographischen bzw. klinischen Nachweisbarkeitsschwelle 20 bzw. 30 Tumorverdopplungszeiten notwendig. Das bedeutet im Falle sporadischer Mammakarzinome, dass bis zur mammographischen Tumoridentifizierung zunächst 6,8 Jahre vergehen müssen und die Zeitspanne zwischen mammographischer und klinischer Tumordetektion ca. 3,4 Jahre umfasst. Hereditäre Karzinome hingegen erreichen durch ein aggressiveres Wachstum schon nach 2,7 Jahren die mammographische Detektionsschwelle und nach weiteren 1,35 Jahre eine palpable Größe. Autoren vermuten deshalb, dass ca. 33,3% der Mammakarzinome bei Risikopersonen und einem diagnostischen Fenster von ca. 1 Jahr mittels der Mammographie nicht erkannt werden (Spratt et al., 1996; Hughes et al., 1999).

Der Nutzen der Mammographie in Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen ist nur für postmenopausale Frauen mit durchschnittlichem Risiko in Studien belegt. Sie ist in der Lage, die Mammakarzinommortalität um 30% bis 40% zu senken (Kerlikowske et al., 1995; Schreer et al., 1998; Paquette et al., 2000). Coughlin et al. (2002) zeigten in einer amerikanischen Studie mit 108.326 Frauen, dass in Großstädten 75,4% und in ländlichen Gebieten 66,7% aller Frauen die Mammographie mindestens einmal in den vergangenen zwei Jahren durchführen ließen. Im Luxemburger Mammographie Programm wurden Teilnehmeraten von 50% erreicht (Autier et al., 2002). Dem entsprechend haben auch Ratsuchende der Tumorrisikosprechstunde die Mammographie im hohen Maße genutzt (Lux et al., 2003). Während die anfängliche Teilnehmerate noch bei 77,0% lag, konnte diese nach der Beratung in der Risikosprechstunde auf 78,6% gesteigert werden. Dabei zeigte die Statistik mit 94% Teilnehmern unter den betroffenen (=erkrankten) Ratsuchenden, dass die regelmäßige Teilnahme an mammographischen Kontrolluntersuchungen vom persönlichen Erkrankungsstatus abhängt.

Mammasonographie

Den Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde wurde der Brustultraschall als komplementäres Verfahren zur Krebsfrüherkennung empfohlen. Bei Risikopersonen ab dem 25. Lebensjahr sollte diese Maßnahme als Kontrolluntersuchung in halbjährlichen Abständen erfolgen sowie weiterhin der Abklärung suspekter Befunde dienen.

Als komplementäre Mammasonographie beschreiben Autoren ihren größten Nutzen im Falle des Mammographie-Versagens, so z. B. bei einer jungen gewebdichten Brust oder im Falle einer AT-Mutation (Jellins, 1994; Madjar et al., 1995). Eine Kombination von Hochauflösenden-Sonographie und farbkodierter Doppler-Ultraschall kann dabei zur Steigerung der Sensitivität führen, wie die Ergebnisse von Braun et al. zeigen. In ihrer prospektiven Studie erhöhte die kombinierte Anwendung beider Ultraschalltechniken, bei 128 Frauen mit Brusttumoren einer

unklarer Dignität, die Treffsicherheit von 79% auf 87% ($p < 0.05$) (Braun et al., 2001). Der Brustultraschall zur Krebsfrüherkennung wurde unter den Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde in 59,9% bereits vor der Erstberatung genutzt (Lux et al., 2003). Nach Beratung waren es 67,7%. Die Teilnahmerate der Ratsuchenden an dieser Untersuchung in halbjährlichen Intervallen lag bei 26,7% (bzw. 39,2% nach Beratung).

Kernspinmammographie

Die Kernspinmammographie als Screeninguntersuchung ist im Januar 2000 ins intensivierete Früherkennungsprogramm der Tumorrisikosprechstunde aufgenommen worden, nachdem Studienergebnisse zunehmend Vorteile dieser Untersuchungsmethode in der Krebsfrüherkennung versprochen. Noch bevor der Kernspinmammographie eine Berechtigung in der Früherkennung zugestanden wurde, fand sie ihre Anwendung in der Diagnosesicherung maligner Brusttumoren, wo sie die höchste Sensitivität (92%) in der Detektion von lokalen Rezidiven im dichten Brustdrüsengewebe erreicht (Schulz-Wendtland et al., 2001). Im Falle von Tumorangiogenese ist der Nachweis von kleinen Herden sowie Multizentrität wie auch der Einsatz von MR-gesteuerten Tumorinterventionen möglich (Gilles et al., 1994; Vosshenrich et al., 1996). In der Diagnostik von Krebsvorstufen und nicht invasiven Tumoren hingegen ist die Kernspinmammographie nicht effektiv (Heywang et al., 1989; Kaiser, 1996). Die Übernahme der Kernspinmammographie in standardisierte Früherkennungsprogramme wurde erschwert durch mangelnde Erfahrung sowie hohe Kosten. So ist auch über potentielle Nebenwirkungen, insbesondere bei regelmäßiger Anwendung, wenig bekannt ist.

Die Teilnahmerate an der Kernspinmammographie lag unter den Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde vor der humangenetischen Beratung bei 11-13%. Nach der Beratung erreichte die Teilnehmerquote 18-21% (Lux et al., 2003).

Intensivierte Früherkennung für das hereditäre Ovarialkarzinom

Das Verbundprojekt Familiärer Brust- und Eierstockkrebs hat es sich zur Aufgabe gemacht für Risikopersonen und BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen ein intensiviertes Früherkennungsprogramm für Eierstockkrebs zu konzipieren. Wir empfehlen den Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde im Abstand von sechs Monaten gynäkologische Tastuntersuchung und Ultraschall der Genitale durch den Gynäkologen durchführen zu lassen, in speziellen Fällen, zum Beispiel bei bereits an Eierstockkrebs erkrankten Frauen, diene der Tumormarker CA-125 zur Verlaufskontrolle.

Da jedoch bis heute für keine der Screeningmethoden eine ausreichend frühe Tumordetektion nachgewiesen werden konnte, existieren weder allgemeinen Richtlinien zur Eierstockkrebsfrüherkennung noch war es verantwortbar an dem intensivierten Früherkennungsprogramm

festzuhalten. Deshalb wird den Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde das intensivierte Früherkennungsprogramm für Eierstockkrebs nicht mehr empfohlen.

1.1.4.4 Prophylaktische Operationen

Seit der Entdeckung der BRCA1- und BRCA2-Gene und der Möglichkeit der Selektion von Personen mit hohem Erkrankungsrisiko ist das Interesse an prophylaktischen Operationen verstärkt. Optimierung der Operationstechniken, insbesondere von Brustrekonstruktion mit autologem Gewebe, fördern zusätzlich ihre Akzeptanz. Entscheidend ist jedoch die hohe Effektivität prophylaktischer Mastektomie und Adnexektomie, welche durch aktuelle Studien bestätigt wird.

Demgegenüber werden die Grenzen (Rezeptorabhängigkeit, fraglich bei hereditären Karzinomen) der Chemoprävention deutlich. Auch die Früherkennung ist bei familiären Mammakarzinomen erschwert. Denn familiäre Formen zeichnen sich durch ein aggressives und schnelles Wachstum aus (Breast Cancer Linkage Consortium, 1997). Foulkes et al. fanden heraus, dass Ashkenazi Juden mit BRCA1/2-Mutationen eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, einen G3 Tumor zu entwickeln, häufiger einen positiven Lymphknotenstatus aufweisen und die Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose größer sind (Foulkes et al., 1997).

Und obwohl prophylaktische Operationen die am meisten invasive Präventionsoption darstellen, bleibt, bis zur Erlangung neuer Studienerkenntnisse, anzuerkennen, dass durch sie die größte Risikoreduktion für die Entwicklung von Mamma- oder Ovarialkarzinom zu erzielen ist. Allgemein sind die Voraussetzungen für die Indikationsstellung zu einer präventiven Organresektion eine annähernd 100-prozentige Penetranz der Erkrankung, eine präzise Genotyp-Phänotyp-Korrelation und eine schlechte Prognose des zu erwartenden malignen Tumors (Saeger et al., 2002).

Prophylaktische Mastektomie

Die Mastektomie beinhaltet verschiedene Techniken der Brustdrüsenentfernung, von denen besonders zwei in der Mammakarzinomprävention eine Rolle spielen. Das optimale Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass es besonders schonend ist und gleichzeitig die höchste Effektivität erreicht.

Dabei zeigen Studienergebnisse, dass der Grad der Risikoreduktion direkt mit der Menge des herausgenommenen Drüsengewebes korreliert (Boice et al., 1997; Brown et al., 1999; Boice et al., 2000; Brinton et al., 2001). Der Nippel-Areolar-Komplex enthält Brustdrüsengewebe und sollte deshalb bei der Mastektomie entfernt werden (Simmons et al., 2001). Trotz längerer Debatte, ob der Nippel-Areolar-Komplex zu Gunsten der Ästhetik erhalten werden darf, wird heute davon abgeraten. Denn in 5,6% bis 43% der Karzinomfälle sind Nippel und Areole vom Tumor betroffen

(Quinn et al., 1981; Kissin et al., 1987; Vyas et al., 1998; Laronga et al., 1999). Besonders zentral wachsende und diffus infiltrierende Karzinome neigen dazu, den Nippel-Areolar-Komplex zu infiltrieren, wohingegen peripher wachsende Tumore signifikant seltener mit Mamillenbeteiligung einhergehen (Simmons et al., 2001). Eine Lymphadenektomie führt zur keiner Steigerung der Effektivität, erhöht jedoch die Morbiditätsrate. Deshalb wird eine Axilladisektion im Rahmen prophylaktischer Mastektomie nicht empfohlen.

Die zwei am häufigsten angewandten Methoden zur Brustdrüsenentfernung in präventiver Absicht, welche die hier genannten Voraussetzungen weit gehend erfüllen, sind die totale und die subkutane Mastektomie. Sie unterscheiden sich voneinander durch ihre Radikalität sowie im kosmetischen Endresultat. Die totale Mastektomie ist weniger gewebeschonend als die subkutane Methode, dafür ist eine nahezu vollständige Brustdrüsenentfernung möglich, wohingegen die subkutane Mastektomie größere Mengen an Brustgewebe belässt, jedoch zu besseren kosmetischen Ergebnissen führt.

Trotz der theoretischen Unterlegenheit der subkutanen Mastektomie in der Risikoreduktion, durch Belassen größerer Mengen potentiell gefährdeten Gewebes in situ, konnte bis heute in keiner Studie ein signifikanter Unterschied in der postoperativen Mammakarzinominzidenz zwischen beiden Methoden nachgewiesen werden. In einer von Hartmann et al. beschriebenen großen Studie mit 639 Probandinnen mit familiärer Krebsbelastung und bilateraler prophylaktischer Mastektomie sind sieben Mammakarzinome bei 575 Frauen mit subkutaner und null Karzinome bei 64 Frauen mit totaler Mastektomie aufgetreten (Hartmann et al., 1999). Die Differenz weist keine statistische Signifikanz auf und entspricht damit den Ergebnissen von McDonnell et al.. McDonnell zeigte, dass auch nach kontralateraler prophylaktischer Mastektomie kein Unterschied in der Effektivität zwischen beiden Methoden besteht (McDonnell et al., 2001). Von 745 Frauen mit familiärer Krebsdisposition hatten 41% eine subkutane und 59% eine totale Mastektomie. Davon entwickelten jeweils vier Frauen, im Durchschnitt von zwei Jahren nach Operation, ein Mammakarzinom.

Für die Entscheidung zwischen subkutaner und totaler Mastektomie ist es bedeutsam, individuell die geeignete Methode zu finden. So müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden, um ein gutes Gesamtergebnis zu erhalten. Dazu zählen die natürliche Brustgröße und der Ptosegrad sowie vorhandene Narben (siehe auch Tabelle 3.). Die Entscheidung zur Brustrekonstruktion und über das gewünschte Brustvolumen sollte zusammen mit der Wahl der Mastektomietechnik getroffen werden. Kriterien mit Einfluss auf die perioperative Morbiditätsrate sind der Allgemeinzustand und das Körpergewicht (Schusterman et al., 1994; Watterson et al., 1995).

Tabelle 3. Subkutane versus totale Mastektomie (Spear et al., 2005)

Ptosegrad Brustgröße	Klein, A/B Cup	Medium, B/C Cup	Groß, D Cup	Sehr groß, DD od. DD+ Cup
Keine Ptose	SuMe ist empfehlenswert	SuMe ist empfehlenswert	SuMe ist möglich	SuMe ist nicht möglich
Minimale Ptose 1.°	SuMe ist empfehlenswert	SuMe ist empfehlenswert	SuMe ist möglich	SuMe ist nicht möglich
Mittlere Ptose 2. °	SuMe ist möglich	SuMe ist möglich	SuMe ist nicht möglich	SuMe ist nicht möglich
Starke Ptose 3.°	SuMe ist nicht möglich	SuMe ist nicht möglich	SuMe ist nicht möglich	SuMe ist nicht möglich

*Cup: Körbchengröße

**SuMe: Subkutane Mastektomie

Totale oder einfache Mastektomie

Bei der totalen Mastektomie wird ein spindelförmiger, leicht nach axillär ansteigender Schnitt durchgeführt. Dadurch werden der Nippel-Areolar-Komplex sowie die umgebende Haut entfernt. Unter Belassung der Pektoral Muskeln sowie Mitnahme ihrer Faszie sollte der Brustdrüsenkörper möglichst vollständig abpräpariert werden. Auf diese Weise können 90-95% des Brustdrüsen-gewebes entfernt werden (Hughes et al., 1999).

Die totale bilaterale Mastektomie ohne Brustrekonstruktion beansprucht ca. 1-2 Stunden Operationszeit. Die fehlende Brustform macht das ästhetische Ergebnis eher mangelhaft, erlaubt jedoch die Anwendung externer Prothesen. Die initiale Morbidität ist relativ gering und ist abhängig von der Menge des entnommenen Gewebes (Hughes et al., 1999). Häufigere Komplikationen sind vor allem durch Devaskularisation verursachte Wundinfektionen und Hautnekrosen. Diese können, jedoch auf Kosten der Effektivität, durch Belassung größerer Mengen subkutanen Fettgewebes verhindert werden.

Auf der nationalen Krebskonferenz ‚American Cancer Society Second National Conference on Cancer Genetics‘ 1999 wurden Empfehlungen für die nachfolgende Früherkennung ausgesprochen. Demzufolge besteht die Früherkennungsuntersuchung aus regelmäßiger Selbstuntersuchung der Brust sowie fachärztlicher Examination. Bei insgesamt weniger subkutanem Fettgewebe und dadurch, dass das verbliebene Brustdrüsen-gewebe direkt dem Pektoral-muskel anliegt, ist die Mammalpalpation vereinfacht. Mammographische Untersuchungen sind nicht notwendig.

Subkutane Mastektomie

Die Brustdrüsenentfernung bei der subkutanen Mastektomie erfolgt überwiegend durch einen inframammären Schnitt (siehe Tabelle 4.). Möglich ist minimal invasives Vorgehen unter Verwendung eines Endoskops. Im Unterschied zur totalen Mastektomie bleiben bei der subkutanen Mastektomie die Haut, der Nippel-Areolar-Komplex, sowie die Pektoralisfaszie erhalten. Eine nahezu vollständige Brustdrüsenentfernung ist nicht möglich, da größere Mengen des Brustdrüsenorgans, insbesondere hinter dem Nippel-Areolar-Komplex und der Pektoralisfaszie, zurück bleiben (Hughes et al., 1999). Durch den kleineren Schnitt ist die Entfernung des subkutanen Fettgewebes erschwert.

Eine für die Krebsprävention verwendete modifizierte Form der Mastektomietechnik stellt die Hautsparende Mastektomie (SSM) dar. Für sie typisch sind der Erhalt eines möglichst großen gesunden Hautmantels bei gleichzeitiger Entfernung des Nippel-Areola-Komplexes sowie der Erhalt der Submammarfalte (Toth et al., 1991). Mögliche Schnittführungen hierbei sind z. B. spindelförmig, periareolär oder partiell periareolär (siehe auch Tabelle 4).

In der Regel wird die subkutane Mastektomie mit primärem Brustaufbau, unter Verwendung von Implantaten, kombiniert. Dabei beträgt die Operationszeit ca. 3-5 Stunden. Das kosmetische Ergebnis ist gut, jedoch treten gehäuft Veränderung oder Verlust der Nippelsensation auf. Störung der Vaskularisation kann Nekrose mit Verlust des Nippel-Areolar-Komplexes verursachen. Durch Belassen von mehr Gewebe hinter dem Nippel-Areolar-Komplex können solche Komplikationen, auf Kosten der Risikoreduktion, verhindert werden.

Infolge größerer Mengen an residualem Brustdrüsenorgans sind regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen, einschließlich Mammographie, notwendig. Dabei können Operationsnarben und Kalzifikationen zu falsch-positiven Ergebnissen in der Mammographie führen. Die Mammopalpation ist durch die Weichteilreduktion einfacher, kann jedoch in Anwesenheit von Implantaten aufgrund des weichen Hintergrunds erschwert sein (American Cancer Society. Second National Conference on Cancer Genetics, 1999).

Tabelle 4. Schnittoptionen für die prophylaktische Mastektomie (Spear et al., 2005)

Periareoläre Inzision
Periareoläre Inzision mit Mamillenresektion
Inframammäre Inzision
Inframammäre Inzision mit Mamillenresektion
Cirkumareoläre, hautsparende Inzision
Cirkumareoläre, hautsparende Inzision mit Nippel/Areola-Transplantation
Andere Hautsparende Inzision mit Nippel/Areola-Transplantation
Andere Hautsparende Inzision ohne Nippel/Areola-Transplantation
Elliptische Inzision

Brustrekonstruktionen

Eine Beratung über prophylaktische Mastektomie ist nur dann vollständig, wenn sie die Aufklärung zur Brustrekonstruktion einschließt. Dabei sollen die einzelnen Methoden der Brustrekonstruktion durch Darstellung ihrer Vor- und Nachteilen erörtert werden.

Entscheidend bei der Planung der Brustrekonstruktion ist die Wahl des geeigneten Zeitpunktes für den Brustaufbau (Sofort- versus Sekundäraufbau) sowie die Wahl des zu verwendenden Materials (Implantate versus autologes Gewebe). Alter und Allgemeinzustand des Patienten müssen berücksichtigt werden. Denn besonders Brustrekonstruktionen mit Eigengewebe beanspruchen lange Operationszeiten und gehen mit höheren Morbiditätsraten einher (Bostwick et al., 1994). Die Rekonstruktion des Nippel-Areolar-Komplexes erfordert wenige Monate später einen weiteren Eingriff.

Vorteilhaft bei Brustrekonstruktionen nach prophylaktischer Mastektomie ist, dass die vorangehende Brustdrüsenentfernung adäquat an den Brustaufbau angepasst werden kann. So müssen zum Beispiel keine Sicherheitsabstände zum Tumor eingehalten werden. Günstig für den Heilungsprozess ist das Fehlen adjuvanter Therapie. Postoperative Chemotherapie und Bestrahlung können die Komplikationsgefahr erhöhen und damit auch das ästhetische Ergebnis gefährden.

Sofort- und Sekundärrekonstruktion mit Expander/Prothese

Die Brustrekonstruktion mit Expander/Prothese stellt ein zweizeitiges Verfahren dar, bei dem zunächst ein Expander zur Vordehnung des Gewebes eingesetzt wird. Die Positionierung des Expanders erfolgt entweder zum Zeitpunkt der Mastektomie (Sofortrekonstruktion) oder zum späteren Zeitpunkt (Sekundärrekonstruktion) und sollte submuskulär (M. pectoralis major) erfolgen.

Der Vorteil von Sofortrekonstruktionen ist, dass durch Vermeiden zusätzlicher postoperativer Gewebsretraktionen und Narbenbildung der Großteil des gesunden Hautmantels erhalten bleibt (Hughes et al., 1999). Dadurch werden größere Brustvolumina erreicht. Weiterhin ist die submuskuläre Lage zu bevorzugen. Die ungünstigere subkutane Lage geht mit einer hohen Komplikationsrate von etwa 25-50% einher, mit häufigem Auftreten von Infektionen, kapsulären Kontrakturen sowie Formasymmetrie (Slade et al., 1984; Horton et al., 1988). Submuskulär eingesetzt, liegt der Expander in einer von Pektoralmuskeln und im inferiorlateralen Bereich von M. serratus anterior und der Rektusfaszie gebildeten Tasche (Jarrett et al., 1982; Jarrett et al., 1989). Die schrittweise Gewebsvordehnung erfolgt in mehreren ambulanten Sitzungen, durch Instillation einer Kochsalz-lösung in den Expander. Dabei hängt die Anzahl der Expansionschritte von der Größe des zu verwendenden Implantates ab (Hughes et al., 1999). Nach Erreichen des gewünschten Volumens wird in einem zweiten kurzen Eingriff der Expander gegen Brustimplantate ersetzt.

Der zweizeitige Brustaufbau mit Expander/Prothese ist die sicherste Art der Brustrekonstruktion (Spear et al., 1998).

Spear hat in einer retrospektiven Studie mit 101 Frauen die Morbiditätsrate nach Rekonstruktionen mit Expander/Prothese untersucht. Er zeigte, dass bei etwa 1% der Patienten Wundinfektionen, bei 1,2% Hämatome und bei 5,3% Hautnekrosen auftreten. Obwohl die initiale Morbidität relativ gering ist, können Infektionen oder Lageveränderungen der Implantate zusätzliche Operationen notwendig machen (Slade et al., 1984). Langzeitkomplikationen stören besonders die Ästhetik. Dabei treten Formveränderung und Faltenbildung, Narbenbildung, Kapselkontrakturen sowie Implantatrupturen auf (Bostwick et al., 1995; Gabriel et al., 1997). Nicht selten kommt es in diesem Zusammenhang zu Verhärtungen der Brust bis hin zur völligen Verunstaltung. Reoperationen werden notwendig bei ausgeprägter Kapselfibrose oder Implantatdefekten, mit denen vor allem ab dem 10. Jahr postoperativ zunehmend zu rechnen ist.

Sofortrekonstruktion mit Implantaten

Eine Sofortrekonstruktion mit Implantaten wird als einzeitige Operation, zum Zeitpunkt prophylaktischer Mastektomie, durchgeführt. Sie beansprucht 1-2 Stunden Operationszeit und ist für Frauen mit kleiner Brust und ohne signifikante Ptose geeignet. Bei fehlender Gewebsvordehnung können Implantate nur bis zu einer bestimmten Größe verwendet werden. Damit ist die Sofortrekonstruktion mit Implantaten für Frauen reserviert, die eine kleine Brust akzeptieren. Nicht empfohlen wird diese Methode nach unilateraler Mastektomie (Hughes et al., 1999). Durch eingeschränkte Möglichkeit der Brustform- und Größenvariation ist die Einhaltung der Symmetrie erschwert.

Brustrekonstruktion mit autologem Gewebe

Die Popularität von Brustrekonstruktionen mit autologem Gewebe hat in den letzten 20 Jahren immer mehr zugenommen. Bostwick zeigt, dass insbesondere Verbesserung der Operationstechniken und Unzufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis nach der Verwendung von Implantaten dafür verantwortlich sind (Bostwick et al., 1994). Hinzu kommt, dass typische Implantat assoziierten Komplikationen wie Kapselkontrakturen und Implantatrupturen vermieden werden. Wiederholte Operationen zum Implantatwechsel fallen weg.

Die bei Eigengewebsaufbau verwendeten myokutanen Lappen werden von Rücken, Abdomen sowie Hüfte/Gesäß und Oberschenkel gewonnen (Elliott et al., 1994). Voraussetzung für den Eigengewebsaufbau ist ein guter Allgemeinzustand des Patienten, denn Rekonstruktionen mit Eigengewebe beanspruchen im Vergleich zu Rekonstruktionen mit Implantaten signifikant längere Operationszeiten (Bostwick et al., 1994). Durch größeres Operations- und Wundgebiet ist die Frühmorbidity erhöht. Spät komplikationen treten seltener auf.

Ein enormer Vorteil bei Verwendung von autologem Gewebe ist das exzellente kosmetische Ergebnis. Die Brust kann mit einer leichten Ptose geformt werden und gewinnt dadurch ein natürlicheres Aussehen. Kroll und Baldwin haben im Rahmen von Studien das kosmetische Ergebnis nach verschiedenen Rekonstruktionstechniken von vier unabhängigen Gutachtern beurteilen lassen (Kroll und Baldwin, 1992). Es wurden Noten von eins bis vier vergeben, mit Eins = sehr gut und Vier = durchgefallen. 173 Brustrekonstruktionen mit TRAM (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous)-Lappen erreichten dabei eine Durchschnitts-note von 1,89. Eine Vier wurde in 3% der Fälle vergeben. Im Nachfolgenden soll auf die häufigsten Methoden der Brustrekonstruktion mit Eigengewebe eingegangen werden.

Brustrekonstruktion mit gestieltem TRAM-Lappen (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous)

Die 1982 von Hartrampf et al. eingeführte Brustrekonstruktionsmethode mit gestieltem TRAM-Lappen ist die am häufigsten angewandte Methode des Eigengewebsaufbaus (Hughes et al., 1999). Dabei wird der durch Mastektomie entstandene Defekt mit einem myokutanen Lappen aus dem Abdomen verschlossen. Der zu transplantierende Lappen enthält Haut, subkutanes Fettgewebe sowie Anteile des M. rectus abdominis und ist gestielt. Die Blutversorgung erfolgt über einen Gefäßstiel aus der A. epigastrica superior (Hartrampf et al., 1982).

Zur Gewinnung des Transplantates ist ein querer Bauchschnitt notwendig. Der M. rectus abdominis wird im unteren Bereich knapp oberhalb der Pubis durchtrennt und im oberen Bereich, nach Tunnelung des Gewebes, unter leichter Rotation zur Mastektomie Wunde hochgeschlagen (Beasley et al., 1994). Haut und subkutanes Fettgewebe werden in ähnlicher Weise wie bei der

Abdominoplastik („tummy tuck“) reseziert. So schreibt Bostwick, dass Frauen zusätzlich durch Straffung und Verbesserung der Bauchkontur profitieren (Bostwick et al., 1994).

Verglichen mit Implantat Rekonstruktionen ist nach Verwendung autologen Gewebes sowohl mit verlängerter Hospitalisierungsdauer (>5 Tage) als auch mit verlängerter Rekonvaleszenzzeit (>4-6 Wochen) zu rechnen (Wickmann et al., 2001). Komplikationen wie Fettnekrose und partieller bis totaler Verlust des TRAM-Lappens treten in bis zu 30% der Fälle auf und werden durch perioperativen Nikotinabusus und Adipositas begünstigt (Schusterman et al., 1994; Watterson et al., 1995). In der von Spear et al. (1998) veröffentlichten Studie traten nach TRAM-Lappen Rekonstruktionen in 33% der Fälle Serome, in 5,2% Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen sowie in 2,6% Bauchwandhernien auf. Fettnekrosen wurden bei 12,1% und partieller oder totaler Lappenverlust in 9,9% der Fälle beobachtet. Weiterhin ist durch die Verwendung von autologem Gewebe die finale Brustgröße begrenzt. Diese ist abhängig vom Körperbau der Patientin sowie dem Vorhandensein von Narben am Abdomen.

Der wichtigste limitierende Faktor ist jedoch eine adäquate Blutversorgung (Hartrampf et al., 1982).

Die Krebsfrüherkennung ist durch den TRAM-Lappen erschwert und sollte von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. Die Pektoralisfaszie sollte bei der Mastektomie entfernt worden sein, da sie der Tastuntersuchung entgeht (American Cancer Society. Second National Conference on Cancer Genetics, 1999). Außerdem können Narben und Fettnekrosen gehäuft zu falsch-positiven Ergebnissen mit unnötigen Biopsien führen. Eine Mammographie wird deshalb nicht empfohlen (Noone et al., 1994; Slavin et al., 1994).

Brustrekonstruktion mit freiem TRAM-Lappen

Der entscheidende und limitierende Faktor bei der Eigengewebsrekonstruktion ist die adäquate Blutversorgung. Brustrekonstruktionen mit gestieltem TRAM-Lappen liefern exzellente kosmetische Ergebnisse, sind jedoch mit einer hohen Komplikationsrate verbunden. Um dem entgegen zu wirken, sind zwei Methoden zur Verbesserung der Durchblutung im Wundgebiet und Transplantat beschrieben. Zum einen sollen mikrochirurgische Anastomosen zwischen der unteren und oberen epigastrischen Arterie die Blutflussrate in der A. epigastrica superior zur Versorgung des TRAM-Lappens erhöhen (Yamamoto et al., 1996). Zum andern kann als ein modifiziertes Verfahren eine komplette mikrochirurgische Transplantation des abdominalen Gewebes als so genannter freier TRAM-Lappen erfolgen (Grotting et al., 1989). Dabei wird die Blutversorgung von der tiefen inferioren epigastrischen Arterie übernommen.

Brustrekonstruktion mit Latissimus-Lappen

Rekonstruktionen mit Latissimus-Lappen werden heute hauptsächlich als alternative Methode durchgeführt, wenn kein TRAM-Lappen, zum Beispiel infolge voran gegangener Operationen am Abdomen, verfügbar ist. Der Latissimus-Lappen gehört zum Versorgungsgebiet der A. thoracodorsalis und setzt sich zusammen aus Haut, subkutanem Fettgewebe und dem M. latissimus dorsi. Bevorzugt unilateral durchgeführt, wird die Rekonstruktion gerne mit Implantaten kombiniert. Der Grund dafür ist, dass nur kleine Transplantatmengen gewonnen werden können, die für größere Brustvolumina nicht ausreichen. Weiterhin ist bei beidseitigem Vorgehen eine intraoperative Umlagerung des Patienten erforderlich, was die Operation zusätzlich erschwert (Hughes et al., 1999).

Da es sich in der Regel um ein kombiniertes Verfahren handelt, bei dem sowohl Eigengewebe als auch Implantate verwendet werden, ist mit einer erhöhten Komplikationsrate zu rechnen (Bostwick et al., 1995). In einer von Moore und Farrell veröffentlichten Studie mit Latissimus dorsi Rekonstruktionen traten in 21% der Fälle Probleme, vor allem in der frühen Hospitalisierungsphase, auf (Moore et al., 1992). Diese beinhalteten 5% Infektionen, 0,6% Hämatome und 9% Serome. Partielle Transplantatnekrosen traten in 3% und totale Lappennekrosen in 0,6% der Fälle auf. Spätkomplikationen waren vor allem mit Implantaten assoziiert, wobei in 2% Implantatrupturen und 10,6% Kapselkontrakturen beobachtet wurden.

Tabelle 5. Brustrekonstruktionen nach prophylaktischer Mastektomie (Hughes et al., 1999)

	<i>*pME und Implantate</i>	<i>pME und gestielter **TRAM</i>	<i>pME und freier TRAM</i>
Operationszeit	4-6 Std.	6-8 Std.	6-12 Std.
Kosmet. Resultat	gut	sehr gut	exzellent
Follow-up	Tastuntersuchung	Tastuntersuchung	Tastuntersuchung
Falsch-negativ Rate	gering	hoch	moderat
Falsch-positiv Rate	gering	am höchsten	moderat
Frühmorbidity	moderat	hoch	sehr hoch
Spätmorbidity	hoch	moderat	klein

*pME: prophylaktische Mastektomie als totale oder einfache Mastektomie

**TRAM: transverse rectus abdominis myocutaneus

Prophylaktische Adnexektomie

Die prophylaktische Eierstockentfernung erfolgt als ein eigenständiger Eingriff oder in Kombination mit gynäkologischen und nicht-gynäkologischen Operationen. Prophylaktische Adnexektomie per se wird durchgeführt als minimal invasiver Eingriff, endoskopisch, oder per

Laparotomie. Beide Techniken sind mit einer Morbiditätsrate von 4%-10% assoziiert (Tamussino et al., 1998; Meltoma et al., 1999; Kauff et al., 2002).

Adnexektomie in präventiver Zielsetzung erfordert besonders schonendes, aber vor allem auch ein gründliches Vorgehen. Genaue Inspektion der Bauchhöhle zu Beginn der Operation gehört zum Standardvorgehen, so wie die Anfertigung einer Spülzytologie und Peritonealbiopsien an allen vier Quadranten. Die Verwendung eines Bergungsbeutels, des so genannten Endobags, bei der Laparoskopie soll weitere Sicherheit verschaffen. Endobag zur Bergung der Adnexe verhindert den Oberflächenkontakt von Ovarien und Peritonealhöhle und damit die Verschleppung potentiell maligner Zellen (Leminen et al., 1999). Besteht Karzinomverdacht zur Zeit des prophylaktischen Eingriffs, ist nach den allgemeinen Richtlinien für das Ovarialkarzinom vorzugehen. Bereits präoperativ sollte Einverständnis zur Durchführung von Staging und Tumordebulking vorliegen.

Die Entfernung der Eierstöcke sollte als Salpingo-Oophorektomie erfolgen, da auch Tubenkarzinome gehäuft in krebsbelasteten Familien auftreten können (Aziz et al., 2001). Einige Autoren empfehlen zusätzlich den Uterus zu entfernen (Hammond et al., 1994; Karakoc et al., 1998; Aziz et al., 2001). Denn um die komplette Tube mitsamt isthmischem Teil zu entfernen, bedarf es der Hysterektomie. Ein weiterer Vorteil von Hysterektomie ist, dass im Falle einer Tamoxifen Therapie die uterusbedingten Komplikationen wie die Entartung des Endometriums vermieden werden. Außerdem können bei der Notwendigkeit einer Hormonersatztherapie (HRT) nur Östrogene ohne Progesteronzusatz gegeben werden (Hammond et al., 1994; Karakoc et al., 1998). Damit wird das Risiko der Proliferation und des Brustdrüsenumbaus unter dem Einfluss von Progesteron umgangen. Uterine Blutungen, welche die häufigste Ursache des HRT Abbruchs darstellen, sind nicht möglich.

Sowohl für die Hysterektomie als auch für die Tubensterilisation ist eine Risikoreduktion für die Ovarialkarzinomkrankung gezeigt worden. In einer großen prospektiven dänischen Kohortenstudie mit 22.135 Frauen, die eine Hysterektomie ohne Adnexektomie hatten, betrug das Lebenszeitrisiko für eine Ovarialkarzinomkrankung 2.1% im Vergleich zu 2.7% bei der Durchschnittspopulation (Loft et al., 1997). Die Multicenter-Studie aus Kanada, Großbritannien und den USA mit 500 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen ergab, dass in der Gruppe Ovarialkarzinom erkrankter Frauen Tubenligaturen signifikant seltener waren als in der Kontrollgruppe mit gesunden Probandinnen. Dies ist vereinbar mit einem protektiven Effekt. Der Unterschied war auch noch nachweisbar, wenn der Einfluss anderer bekannter Faktoren (ethnische Gruppe, Kontrazeption, Mammakarzinom) berücksichtigt wurde. Außerdem wurde für Frauen, welche eine Tubenligatur hatten und orale Kontrazeptiva einnehmen, ein additiv niedriges Risiko ausgerechnet (Narod et al., 2001).

Eine erhöhte Inzidenz in krebsbelasteten Familien zeigt auch das primär papilläre seröse Peritonealkarzinom (PSCP). Aus dem Zölomepithel hervorgegangen, stellt PSCP eine Sonderform

mit ähnlichem histologischen Aufbau und klinischem Verhalten wie die maligne Verlaufsform des serösen Ovarialkarzinoms dar. Da allerdings die Ovarien nicht oder nur wenig betroffen sind, wird hierbei von extraovariellem Ovarialkarzinom gesprochen.

Bereits 1994 zeigten die ersten Studien, dass die Peritonealkarzinose einen multifokalen Ursprung hat und sich deshalb grundlegend von monoklonalen sporadischen Eierstockstumoren unterscheidet (Gotlieb et al., 1994; Muto et al., 1995; Karlan et al., 1999). Vier Jahre später zeigten Bandera und Schrage, dass die im Allgemeinen seltene Peritonealkarzinose überwiegend in krebsbelasteten Familien und bei BRCA1/2-Mutationsträgern auftritt. Sie haben deshalb schlussgefolgert, dass das PSCP eine Ausprägungsform eines bestimmten genetischen Mutationsmusters ist (Bandera et al., 1998; Schorge et al., 1998).

Die Prävalenz von PSCP unter allen Ovarialtumoren beträgt etwa 5%. Die Prognose ist, mit einer höheren Mortalitätsrate als bei den sporadischen Fällen, schlecht (Roosmalen et al., 2002). Studien, welche die Effektivität prophylaktischer Adnexektomie bei Personen mit familiärer Krebsdisposition untersuchten, ergaben, dass PSCP mit einer Frequenz von 2% bis 5% nach prophylaktischer Adnexektomie auftritt (Kemp et al., 1992; Struewing et al., 1995; Kauff et al., 2002; Rebbeck et al., 2002). Karlan et al. zeigten, dass sieben von acht invasiven Karzinomen, die bei 1.261 Frauen nach prophylaktischer Adnexektomie auftraten, PSCP waren (Karlan et al., 1999).

Die prophylaktische Adnexektomie senkt die Ovarial- und Mammakarzinomraten und führt zur Erhöhung der Lebenserwartung (Schrag et al., 1997; Grann et al., 2002; Kauff et al., 2002; Rebbeck et al., 2002). Trotz dieser Erfolge sind negative Konsequenzen nach Adnexektomie möglich, welche gegen die Risikoreduktion für das Ovarial- und Mammakarzinom abgewogen werden müssen. Neben der Operation assoziierten Morbidität ist mit Problemen, die Infolge von Hormondeprivation entstehen, zu rechnen. Besonders prämenopausale Frauen entwickeln klimakterische Symptome wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, verstärkte Nervosität und kognitive Störungen. Verminderte Libido sowie Veränderungen im Urogenitaltrakt können zusätzlich die Lebensqualität einschränken. Außerdem sind erhöhte Raten an Osteoporose sowie an kardiovaskulären Ereignissen beschrieben (Colditz et al., 1987; Prior et al., 1997).

Eine Hormonersatztherapie kann solche klimakterische Symptome bessern. Ihr Einsatz ist jedoch bei Hochrisikopatientinnen mit großer Unsicherheit behaftet, da HRT als Risikofaktor für die Entstehung von Mammakarzinom aufgezeigt wurde (Hulley et al., 2002; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). Rebbeck et al. haben erstmalig 1999 bei BRCA1-Mutationsträgerinnen den Einfluss von HRT auf das Mammakarzinomrisiko untersucht. Dabei berechneten sie für Frauen mit prophylaktischer Adnexektomie und HRT ein vergleichbar hohes Brustkrebsrisiko wie bei operierten Frauen ohne HRT. Damit waren Rebbeck und seine Mitarbeiter die ersten, die zeigten, dass HRT die Risikosenkung durch prophylaktische Adnexektomie bei Risikopersonen nicht ungünstig beeinflusst.

Über die operationsbedingten Komplikationen nach prophylaktischer Adnexektomie berichteten ausführlich Kauff et al. 2002 im New England Journal. Demnach traten in ihrer Studie bei 4 von 98 Adnexektomierten Frauen (4%) Komplikationen auf. Alle vier Frauen wurden laparoskopisch operiert. Bei der ersten Patientin wurde während des Einsetzens des Trokars die Harnblase verletzt. Bei Zweiter wurde aufgrund multipler Adhäsionen nach Versorgung einer Umbilikalhernie von der Laparoskopie zu Laparotomie konvertiert. Zusätzlich trat postoperativ eine Wundinfektion auf. Die Dritte entwickelte acht Wochen nach Operation einen Obstruktionsileus, welcher ohne Darmresektion mit Adhäsiolyse behandelt werden konnte. Und bei der Vierten musste eine Uterusperforation laparoskopisch durch Uterusnaht versorgt werden. Im Vergleich dazu liegt die Komplikationsrate, assoziiert mit abdominaler Hysterektomie und Adnexektomie, zwischen 8% und 17% (Kovak et al., 2000; Makinen et al., 2001).

Die Prognose von Eierstockkrebs im zurückgebliebenen ovariellen Gewebe bei Personen nach Adnexektomie entspricht der bei Personen ohne solche Operation (Slightler et al., 1991; Fine et al., 1991; Yaegashi et al., 1998). Sie ist im Allgemeinen schlecht, denn die meisten Ovarialkarzinome bleiben lange asymptomatisch. Im fortgeschrittenen Stadium, viele werden erst im Stadium III und IV diagnostiziert, ist die therapeutische Ansprechrate gering und die Heilungsaussicht folglich schlecht (Gotlieb et al., 2000; Werness et al., 2001).

1.2 Das Verbundprojekt Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und Zielsetzung der Tumorrisikosprechstunde

Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer ist eine angemessene Beratung und Betreuung von Patienten und Personen mit erhöhtem Risiko aus Familien mit genetischer Krebsdisposition nur durch ein interdisziplinäres Vorgehen gewährleistet. „In der Beratung müssen ein mit dem jeweiligen Krankheitsbild vertrauter Facharzt sowie ein Facharzt für Humangenetik einbezogen sein“ (Bundesärztekammer, 1998).

Im August 1994 wurde als Pilotprojekt an der Heinrich-Heine-Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf die interdisziplinäre Tumorrisikosprechstunde gegründet, in der betroffene Familien statistisch erfasst und individuell beraten werden sollten. Der Zusammenschluss der Tumorrisikosprechstunde und weiterer 11 universitärer Zentren (siehe Tabelle 6.) 1996 führte zur Gründung des überregionalen und flächendeckenden Verbundprojekts Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, innerhalb dessen ein Konzept zur Betreuung von Frauen mit einem familiären Risiko für Brust- und Eierstockkrebs erarbeitet werden sollte. Genaue Zielsetzungen dieses Projekts waren die Etablierung einer standardisierten interdisziplinären Beratung vor einer prädiktiven Gendiagnostik, die Durchführung einer qualitätsgesicherten molekulargenetischen Analyse der Gene BRCA1 und BRCA2 und die Etablierung einer strukturierten Prävention des familiären Brust- und Eierstockkrebses. Dabei basiert die Versorgung von Risikopersonen auf den Forschungsergebnissen des Verbundprojektes Familiärer Brust- und Eierstockkrebs im Auftrag der Deutschen Krebshilfe (Schmutzler et al., 2003).

Tabelle 6. Zwölf universitäre Zentren des Verbundprojekts Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Berlin	Köln/Bonn
Dresden	Leipzig (seit 1998)
Düsseldorf	München
Frankfurt	Münster
Heidelberg	Ulm
Kiel	Würzburg

Bei der Erstberatung wurde neben der allgemeinen und gynäkologischen Anamnese und der Evaluation bisher durchgeführter Früherkennungsmaßnahmen die Familiengeschichte erhoben. Durch die Stammbaum-Analyse wurde das a priori Risiko bestimmt sowie Einschlusskriterien (EK) für die Durchführung der molekulargenetischen Analyse auf Mutationen in den Genen

BRCA1 und BRCA2 festgestellt. Eine Aufklärung über die genetischen Grundlagen des Mamma- und Ovarialkarzinoms erfolgte unabhängig von den Einschlusskriterien. Diese, die im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde aufgestellt und etabliert wurden, basieren auf der Möglichkeit, mit Hilfe der Familienanamnese eine Risikokalkulation auf das Vorliegen einer Mutation vorzunehmen. Es mussten leicht verständliche, adaptierte Einschlusskriterien definiert werden, da in Deutschland die Familien häufiger kleiner sind als diejenigen, auf denen internationale Studien basierten, und da kein einheitliches Programm zur Berechnung des Risikos zum Vorliegen einer Mutation als auch zur Entstehung einer Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankung vorlag.

Die Identifizierung von Ratsuchenden als Mutationsträger ist wahrscheinlich, wenn folgende Kriterien (EK) erfüllt sind (Deutsche Krebshilfe, 2001):

- ✓ Mindestens zwei Frauen der Familie (z. B. Mutter, Schwester, Tochter oder selbst erkrankt) mit Brust- und /oder Eierstockkrebs, wobei mindestens eine Frau zum Zeitpunkt der Erkrankung unter 50 Jahre alt gewesen ist.
- ✓ Eine Frau der Familie (Mutter, Schwester, Tochter oder selbst erkrankt) mit einseitigem Brustkrebs, wobei die Erkrankung im Alter von 30 Jahren oder früher aufgetreten ist.
- ✓ Eine Frau der Familie (Mutter, Schwester, Tochter oder selbst erkrankt) mit beidseitigem Brustkrebs, wobei die Erkrankung im Alter von 40 Jahren oder früher aufgetreten ist.
- ✓ Eine Frau der Familie (Mutter, Schwester, Tochter oder selbst erkrankt) mit Eierstockkrebs, wobei die Erkrankung im Alter von 40 Jahren oder früher aufgetreten ist.
- ✓ Eine Frau der Familie (Mutter, Schwester, Tante oder selbst erkrankt), bei der Brust- und Eierstockkrebs aufgetreten sind.
- ✓ Ein männlicher Verwandter mit Brustkrebs.

Erfüllte der Ratsuchende diese Kriterien, wurde seiner Familie eine Genanalyse angeboten. Jeder Ratsuchende erhielt eine Bedenkzeit von mindestens vier Wochen, nach Ablauf derer die Teilnahme an der molekulargenetischen Analyse und die Einschlusskriterien durch die Anforderung von Befunden und histologischen Präparaten bestätigt wurde. Erst dann wurden Blutproben der Ratsuchenden sowie betroffener Familienmitglieder angefordert. Eine definitive Aussage nach molekulargenetischer Diagnostik erforderte dabei, dass zuerst eine an Brust- oder Eierstockkrebs Erkrankte aus der Familie untersucht wird. Denn nur der Nachweis einer Mutation bei einer Betroffenen in der Familie ermöglichte eine eindeutige prädiktive Genanalyse bei den gesunden Ratsuchenden aus dieser Familie.

Im Rahmen der BRCA1/2-Genanalyse war zudem ein einmaliges psychotherapeutisches Gespräch Voraussetzung. Während der psychoonkologischen Beratung wurde in erster Linie geprüft, ob die betreffende Ratsuchende psychisch in der Lage ist, die eventuelle ungünstige Ergebnismitteilung zu verkraften. Gleichzeitig wurde der soziale Hintergrund geprüft und gegebenenfalls auch

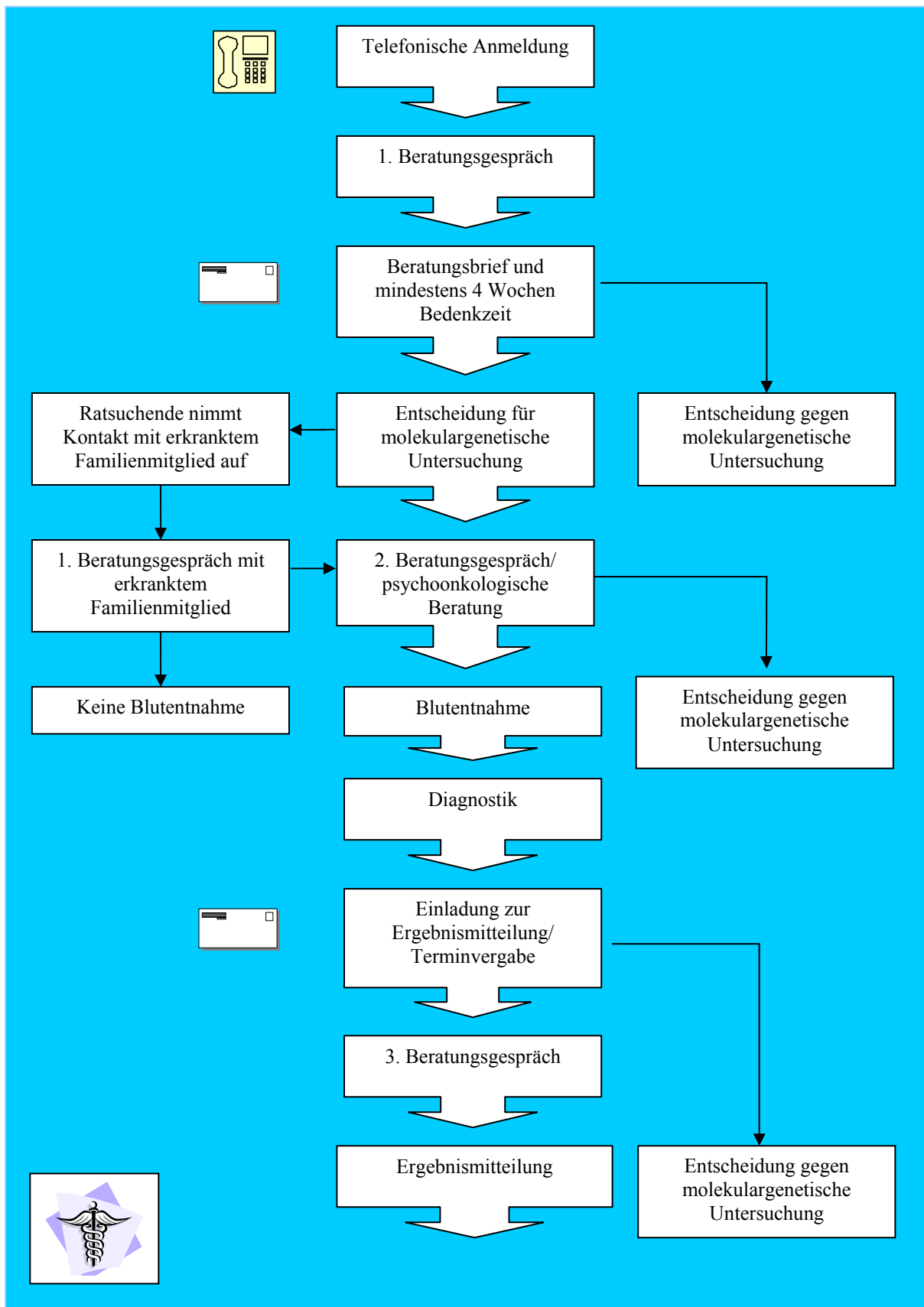
Familienangehörige mit einbezogen. Auf Wunsch der Ratsuchenden wurde eine psychologische Behandlung eingeleitet. In Einzelfällen führte die psychoonkologische Beratung zu der Empfehlung, trotz eines erhöhten genetischen Risikos von der molekulargenetischen Diagnostik abzusehen.

Folgende Ergebnisse der Genanalyse sind denkbar:

- ⇒ Sollte sich durch die Untersuchung der Betroffenen herausstellen, dass eine Veränderung in einem der beiden bekannten Brustkrebsgene vorliegt, lässt sich im zweiten Schritt prüfen, ob die Ratsuchende diese Veränderung geerbt hat. In einem solchen Fall bestünde für die Ratsuchende ein Risiko von bis zu 90%, an Brustkrebs zu erkranken. Hätte sie die Veränderung nicht geerbt, bestünde für sie das Brustkrebsrisiko von bis zu 10%, das jede Frau hat.
- ⇒ Wird bei der Untersuchung der Betroffenen keine Veränderung in einem der beiden bekannten Brustkrebsgene gefunden, ist dann nicht auszuschließen, dass eine Veränderung in einer anderen bisher nicht bekannten Erbanlage für die Entstehung des Brustkrebses verantwortlich ist. Eine prädiktive Genanalyse ist nicht möglich. In einem solchen Fall werden der Ratsuchenden spezielle Präventionsmaßnahmen entsprechend dem a priori Risiko empfohlen.
- ⇒ Man findet eine unklare Veränderung (unklassifizierte Variante, UV) in einem Brustkrebsgen, von der man zum jetzigen Zeitpunkt nicht sagen kann, ob sie mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht. Auch dann ist eine prädiktive Genanalyse nicht möglich und die Präventionsmaßnahmen richten sich nach dem a priori Risiko.
- ⇒ Falls kein Index-Patient (Erkrankte /Erkrankter) untersucht werden kann, ist der Ausschluss eines erhöhten Erkrankungsrisikos für Brust- und Eierstockkrebs nicht möglich. Ein unauffälliges Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung kann darauf beruhen, dass die Ratsuchende eine mögliche Mutation in BRCA1- und BRCA2-Gen nicht geerbt hat oder dass eine Veränderung in einer anderen, bisher nicht bekannten Erbanlage, für die gehäuften Brustkrebserkrankungen in der Familie verantwortlich ist. Auch in diesem Fall kann der Gentest nicht für die klinische Entscheidung herangezogen werden. Das a priori Risiko ist entscheidend.

Eine Einladung zur Ergebnismitteilung erhielten Ratsuchende etwa drei bis sechs Monate nach der Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde. Die Ergebnismitteilung fand, außer bei besonderen Umständen wie im Krankheitsfall, persönlich und in Anwesenheit von Gynäkologen, Humangenetikern und Psychotherapeuten statt. Das Testergebnis bildete dabei die Grundlage, mit den Ratsuchenden eine tragfähige Entscheidung über Früherkennungsmaßnahmen und präventive Optionen, z.B. prophylaktische Operationen, zu treffen.

Abbildung 1. Aufbau der Beratung



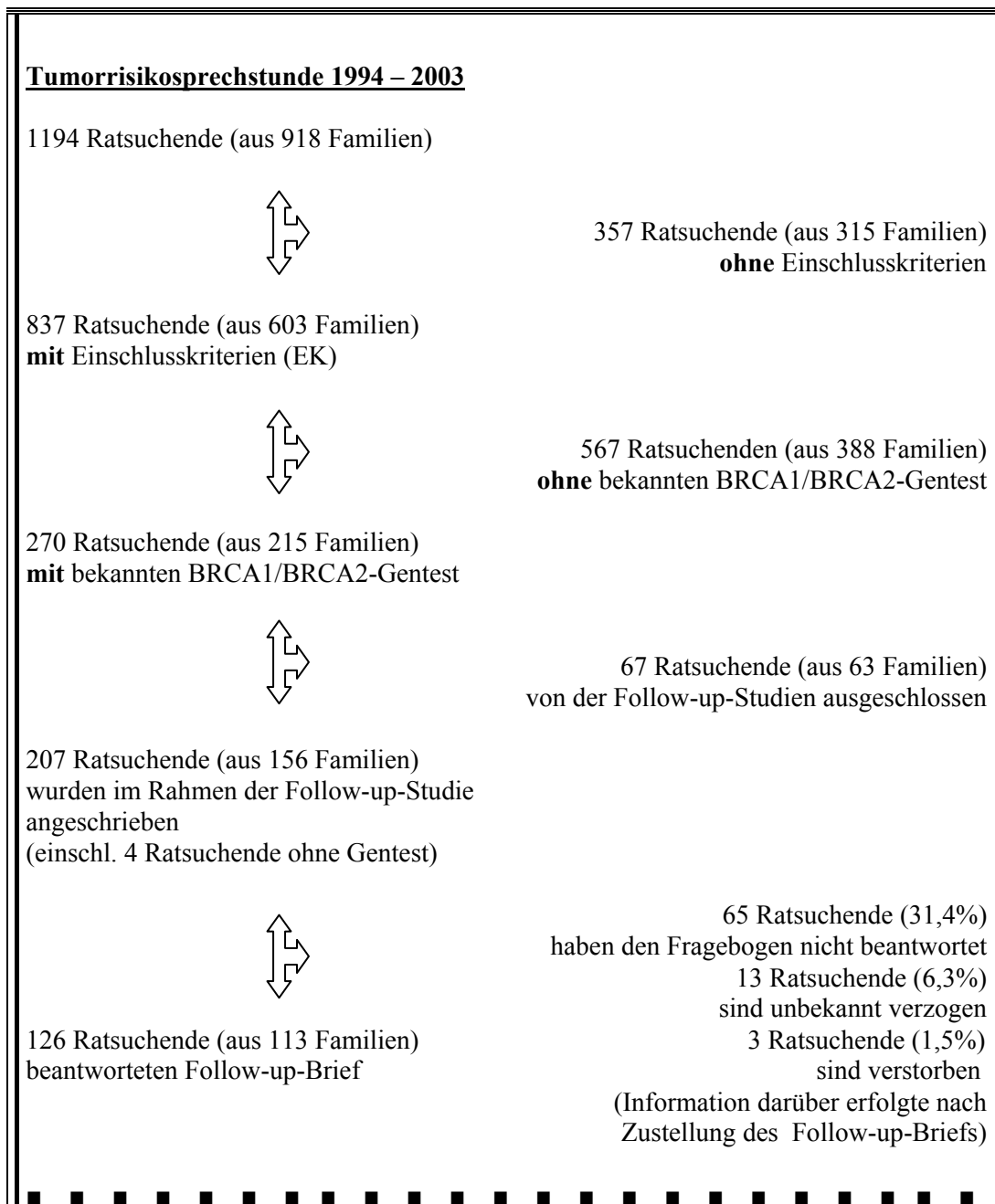
2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 *Untersuchungskollektiv*

1194 Frauen aus 918 Familien wurden in einem Zeitraum zwischen Januar 1994 und Dezember 2003 in der Tumorrisikosprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf beraten. Bei 837 Ratsuchenden aus 603 Familien lagen Einschlusskriterien für die Durchführung der molekulargenetischen Analyse auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 vor. 357 Frauen aus 315 Familien erfüllten die Kriterien nicht. Bis Ende 2003 war bei 270 Ratsuchenden (aus 215 Familien) das Ergebnis der genetischen Analyse bekannt. Ratsuchende mit bekanntem Testergebnis wurden im Rahmen der Follow-up-Studie zwischen August 2002 und Oktober 2003 angeschrieben und um Beantwortung des Schreibens mit dem beigefügten Fragenbogen zur Beurteilung von prophylaktischer Mastektomie und Adnexektomie gebeten. Von 270 Ratsuchenden mit bekanntem Testergebnis wurden 203 Frauen aus 152 Familien angeschrieben. Vier weitere Ratsuchende, welche die Genanalyse abgelehnt haben, jedoch ein familiäres Krebsrisiko aufweisen sowie eine prophylaktische Operation (1 x Mastektomie, 2x Adnexektomie, 1 x Mastektomie + Adnexektomie) haben durchführen lassen, wurden in die Follow-up-Studie eingeschleust. Dieses Kollektiv von insgesamt 207 Ratsuchenden wurde bis zu drei Mal angeschrieben. 67 der Ratsuchenden erhielten keinen Follow-up-Brief. Gründe für den Ausschluss aus der Follow-up-Studie waren: (1) Ratsuchender ist verstorben, (2) fehlende Adresse bei unvollständiger Akte (insbesondere von Ratsuchenden, die um 1994-1996 in der Tumorrisikosprechstunde beraten wurden), (3) männliche Ratsuchende, (4) Ratsuchende, die an einer molekulargenetischen Untersuchung, nicht jedoch an einer weiteren Studienteilnahme interessiert waren, (5) an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankte Frauen, die ihr Blut für die genetische Analyse zur Verfügung gestellt haben aber an dem Testergebnis und der Studie kein Interesse hatten.

Der Rücklauf lag anfänglich bei 60,9%. 13 Follow-up-Briefe (6,3%) sind aufgrund von Adressenänderungen „unbekannt verzogen“ zurückgekehrt. Von drei (1,5%) Ratsuchenden haben wir nach der Briefzustellung erfahren, dass sie verstorben seien. Abzüglich der returnierten sowie der drei unbeantworteten Briefe erhöht sich der Rücklauf auf 66,0%. Die Tabelle 7. gibt einen Überblick über die Zusammenstellung des Untersuchungskollektivs.

Tabelle 7. Zusammenstellung des Untersuchungskollektivs



2.2 *Tumorrisikosprechstunde: Humangenetische Beratung*

Während der humangenetischen Beratung wurden Ratsuchende der Tumorrisikosprechstunde über ihr individuelles genetisches Risiko aufgeklärt, entsprechend welchem ein risikoadaptiertes Präventionsprogramm erarbeitet werden konnte. Das individuelle Erkrankungsrisiko hängt neben der Familienanamnese von weiteren Faktoren, wie dem Verwandtschaftsgrad zu den Erkrankten der Familie und dem Erkrankungsalter ab. So wurden durch das Cyrillic Programms Stammbaumanalysen mit Lebenszeitriskiken für das Mammakarzinom sowie Heterozygotenrisiken

zur Berechnung der Mutationswahrscheinlichkeit in den Genen BRCA1/2 erstellt. Ratsuchenden, bei welchen eine Genanalyse nicht durchgeführt werden konnte, zum Beispiel aus psychologischer Indikation, dienten die Risikoangaben zusätzlich als Entscheidungshilfe. Beim Vorliegen von Einschlusskriterien wurde betroffenen Familien ein Gentest auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 angeboten. Hierzu sind zwei gleichwertige Methoden verwendet worden, DHPLC („denaturing high pressure liquid chromatography“) und direkte Sequenzierung. Beide Methoden sind darauf ausgerichtet, Mutationen auf Basenpaarniveau, d.h. Punktmutationen oder kleinere Deletionen, zu erfassen. Die Sensitivität liegt bei jeweils >95% (Schmutzler et al., 2003). Ratsuchenden, bei denen eine Mutation in den Brustkrebsgenen nachgewiesen werden konnte oder die ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko im Vergleich zur altersadjustierten Allgemeinbevölkerung aufwiesen, wurde intensiviertere klinische Prävention empfohlen.

Unter den 270 Ratsuchenden ergab die molekulargenetische Analyse in 38 Familien eine Mutation in BRCA1 und in 19 Familien eine Mutation in BRCA2. In 161 Familien war der Test negativ, es wurde weder eine Genveränderung in BRCA1 noch in BRCA2 gefunden. Ratsuchende, bei denen eine UV (unspecified variant), d.h. eine Veränderung mit unklarer Bedeutung, in BRCA1- oder BRCA2-Genen nachgewiesen wurde, wurden in dieser Arbeit als Ratsuchende mit negativem Testergebnis behandelt. Da zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt ist, ob UV mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht, wurde beim Nachweis von UV keine weitere Genanalyse in der betroffenen Familie angeboten. Die Präventionsmaßnahmen richteten sich nach dem a priori Risiko.

Weiterhin wurden für die statistischen Berechnungen betroffene Familien entsprechend des Schweregrads der familiären Krebsbelastung in Kategorien nach Meindl eingeteilt. Die Kategorien A-K unterscheiden sich in der Anzahl der an Mamma- und/oder Ovarialkarzinom erkrankten Familienmitglieder, dem Diagnosealter, der Tumorlokalisation; uni- versus bilateral und ob männliche Familienmitglieder betroffen sind. So konnten z. B. unter den Risikofamilien bestimmte Konstellationen als besonders verdächtig für BRCA1/2-Mutationsträger identifiziert werden.

Tabelle 8. Familienkategorien nach Meindl. (Die Stammbaumerfassung sollte über mindest. drei Generationen erfolgen.)

Kategorien	
A	≥ 3 MaCa, davon ≥ 2 unter 50 Lj.
B	≥ 3 MaCa, unabhängig vom Alter
C	2 MaCa, beide unter 50 Lj
D	2 MaCa, davon 1 unter 50 Lj
E	MaCa und OvCa in Fam., unabhängig vom Alter
F	≥ 2 OvCa, unabhängig vom Alter (reine OvCa Familie)
G	1 MaCa, unter 35Lj
H	1 OvCa, unter 40 Lj.
I	1 bds. MaCa, unter 40 Lj.
J	1 MaCa/OvCa unter 40 Lj. (bei einer Frau)

K	nur männliches MC
----------	-------------------

Tabelle 9. BRCA-Status im Untersuchungskollektiv (126 Pers.)

		<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Gültige Prozente</i>
Gültig	BRCA1/2 neg.	85	67,5	69,7
	BRCA1 pos.	21	16,7	17,2
	BRCA 2 pos.	7	5,6	5,7
	*UV	9	7,1	7,4
	Gesamt	12	96,8	100,0
Fehlend	99	4	3,2	
Gesamt		126	100,0	

*UV: unspecified variant

2.3 Tumorrisikosprechstunde: Gynäkologische Beratung

Wurde bei einer Ratsuchenden ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom festgestellt, so wurde ihr die Teilnahme am intensivierten Früherkennungsprogramm angeboten. Hiernach sollten Risikopersonen bereits im Alter von 25 Jahren mit den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen beginnen. Diese beinhalten monatliche Selbstuntersuchung der Brust und halbjährliche Tastuntersuchung der Brust durch den Frauenarzt sowie Mammasonographie. Eine Mammographie wird jährlich ab dem 30. Lebensjahr (bzw. ab dem 35. Lebensjahr, abhängig von der Brustdrüsendichte) empfohlen, eine Kernspinmammographie ab dem 25. Lebensjahr. Empfohlene Screeningmethoden für das Ovarialkarzinom waren zum damaligen Zeitpunkt jährliche Untersuchung durch den Gynäkologen, einschließlich transvaginalen Ultraschalls und der Bestimmung des Tumormarkers Ca 125 zweijährlich.

Weiterhin wurden die Ratsuchenden über die Option der Risikosenkung durch prophylaktische Operation (pOp) aufgeklärt. Bestand dabei größeres Interesse von Seiten der Ratsuchenden, wurden individuelle operative Möglichkeiten angesprochen.

Im Untersuchungskollektiv haben 44 Ratsuchende (35,0%) eine prophylaktische Operation durchführen lassen. 14 der Ratsuchenden (31,8%) entschieden sich für eine prophylaktische Mastektomie, 20 (45,5%) für eine prophylaktische Adnexektomie und 10 (22,7%) für eine prophylaktische Mastektomie und eine prophylaktische Adnexektomie. Insgesamt haben 38 (70,4%) der prophylaktischen Operationen (15 x pME, 23x pAE) nach der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde stattgefunden. Der kürzeste Abstand bis zur prophylaktischen Operation betrug weniger als ein Monat nach Beratung, der längste 38 Monate. Der Median lag bei 16

Monaten. Neun der prophylaktischen Mastektomien und 7 der prophylaktischen Adnexektomien wurden vor der Studienteilnahme durchgeführt. Der Median lag hier bei 29,5 Monaten, das Minimum bei 2 Monaten und das Maximum bei 133 Monaten.

Tabelle 10. Prophylaktische Operationen im Untersuchungskollektiv (126 Pers.)

	<i>pOp</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozente</i>
<i>Gültig</i>	pME	14	31,8
	pAE	20	45,5
	pME + pAE	10	22,7
<i>Fehlend</i>	99	0	0,0
<i>Gesamt</i>		44	100,0

*pOp: prophylaktische Operation/-en

*pME: prophylaktische Mastektomie/-en

*pAE: prophylaktische Adnexektomie/-en

2.3.1 Fragebögen (Follow-up-Studie)

Nach der Ergebnismitteilung der genetischen Analyse, welche im Durchschnitt drei bis sechs Monate nach der Erstberatung stattfand, wurden die Ratsuchenden erneut schriftlich kontaktiert. Das Anschreiben diente der Aktualisierung und Komplettierung von persönlichen und klinischen Daten der Ratsuchenden seit der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde. Die Evaluation umfasste die Erhebung des aktuellen Gesundheitsstatus', Ermittlung von zwischenzeitlich notwendig gewordener Therapien, insbesondere Operationen an Brust und Eierstöcken, Hormonbehandlung und Chemoprävention sowie die Inanspruchnahme psychologischer Betreuung. Weiterhin wurden die Teilnahme am durch das Verbundprojekt erarbeiteten Früherkennungsprogramm und dessen Ergebnisse abgefragt. Die Analyse der Teilnahmeraten an Früherkennungsprogrammen unter Personen mit familiärer Krebsbelastung ist nicht Thema dieser Arbeit. Ein Einblick in die von Lux berechneten Häufigkeiten der Nutzung von Früherkennungsuntersuchungen unter den Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde wird im Einleitungskapitel „Das Verbundprojekt Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und Zielsetzung der Tumorrisikosprechstunde“ gegeben.

Der mit dem Follow-up-Brief zugestellte Fragenkatalog diente der Beurteilung der prophylaktischen Operationen, Mastektomie und Adnexektomie, durch den Ratsuchenden selbst. Im Falle durchgeführter prophylaktischer Brust- oder Eierstocksentfernung wurden mit schriftlichem Einverständnis des Betroffenen Befunde über die prophylaktische Mastektomie/Adnexektomie beim jeweiligen Hausarzt eingeholt. Die Daten, die uns damit zur

Verfügung standen, ermöglichen Vergleiche zwischen den Methoden der prophylaktischen Operationen, den Ergebnissen der histologischen Untersuchung, der Inanspruchnahme rekonstruktiver Chirurgie sowie dem Auftreten von Komplikationen.

Der Fragenbogen zu prophylaktischen Operationen war gegliedert in zwei Teile. Der erste Teil war von Ratsuchenden auszufüllen, die sich für eine prophylaktische Mastektomie und/ oder Adnexektomie entschieden haben. Ratsuchende, welche keine prophylaktischen Operationen haben vornehmen lassen, sollten den zweiten Teil des Fragebogens beantworten. Der erste Teil beinhaltet Fragen zur Beurteilung vorgenommener prophylaktischer Operationen. Gefragt wurde nach dem Vorliegen typischer Beschwerden nach prophylaktischer Operation, der Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis, Notwendigkeit von Re-Operationen, dem Auftreten von Mamma- oder Ovarialkarzinom nach durchgeführter prophylaktischer Operation, möglichen Konsequenzen der prophylaktischen Operation auf die Partnerschaft und dem Bereuen der prophylaktischen Operation. Weiterhin sollten Ratsuchende ihr persönliches Risiko für die Entwicklung von Mamma- und Ovarialkarzinom nach der prophylaktischen Operation schätzen. Danach wurden die von den Ratsuchenden angegebenen Risikozahlen zur statistischen Auswertung in drei Kategorien eingeteilt. Die Einteilung basiert auf Studienergebnissen, welche die Risikoreduktion nach bilateraler bzw. kontralateraler prophylaktischer Mastektomie und Adnexektomie untersucht haben. Demnach liegt eine Risikoreduktion von mindestens 90% nach bilateraler prophylaktischer Mastektomie bei Frauen mit hohem familiärem Krebsrisiko und von 94,4%-96,0% nach kontralateraler prophylaktischer Mastektomie (Pennisi et al., 1989; Hartmann et al., 1999; Meijers-Heijboer et al., 2001; McDonnell et al., 2001; Hunt et al., 2004). Demzufolge verbleibt nach prophylaktischer Mastektomie ein Restrisiko von weniger als 10%, an einem Mammakarzinom zu erkranken. Basierend auf dieser Erkenntnis bildeten wir drei Kategorien. Dabei wurden in die Kategorie 1. (= Risiko unterschätzt) Restrisikoangaben gezählt, die mit 0% angegeben waren (n=4). Der Kategorie 2. (= Risiko adäquat) wurden alle Angaben, die zwischen >0 und 10% lagen (n=6), zugeordnet und der Kategorie 3. (= Risiko überschätzt) alle Angaben >10% (N=14). In gleicher Weise wurden die Angaben zur Risikowahrnehmung nach prophylaktischer Adnexektomie unterteilt. Da nach dem aktuellen Wissensstand die prophylaktische Adnexektomie mit einer Risikoreduktion für das Ovarialkarzinom von 85%-96% (Rebeck et al., 2002; Grann et al., 2002) einhergeht, wurden in die Kategorie 1. (= Risiko unterschätzt) alle Risikozahlen zugeordnet, die zwischen 0% und 3% lagen (n=17), Kategorie 2. (= adäquates Risiko) alle Zahlen zwischen 4%-15% (n=3) und der Kategorie 3. (= Risiko überschätzt) alle Risikozahlen > 15 (n=3).

Alle Fragen waren für prophylaktische Mastektomie oder prophylaktische Adnexektomie getrennt zu beantworten. Fragen zum Erkrankungsstatus sowie nach der Notwendigkeit von Re-Operationen waren dichotom, mit ja oder nein, zu beantworten. Bei Re-Operationen konnte zusätzlich die Anzahl dieser eingetragen werden. Der Beantwortung aller anderen Fragenpunkte diene eine ordinale Skala von 1 bis 6. So wurde zum Beispiel die Frage, ob die Ratsuchende die

prophylaktische Operation bereue, mit 1 = überhaupt nicht bis 6 = absolut, am liebsten hätte ich den Ausgangszustand wieder beantwortet.

Zur Vergrößerung der Fallzahlen wurden bei statistischen Berechnungen nachträglich die Antwortmöglichkeiten 1 bis 6 zu I bis III zusammengefasst. Damit entspricht Antwortmöglichkeit 1 oder 2 der umbenannten Antwortmöglichkeit I, 3 oder 4 entspricht Antwort II und 5 oder 6 der Antwortmöglichkeit III.

Der durchschnittliche Abstand zwischen prophylaktischer Operation und Beantwortung des Follow-up-Bogens lag unter den 44 (prophylaktisch) operierten Ratsuchenden bei 54,4 Monaten mit einem Minimum von 2 und Maximum von 197 Monaten.

Der zweite Teil des Fragenbogens war an Ratsuchende gerichtet, die sich gegen eine prophylaktische Operation entschieden haben. Er umfasste Fragen nach Gründen für das Ablehnen von prophylaktischen Operationen. Eine besondere Rolle bei der Entscheidungsfindung für oder gegen prophylaktische Operation nimmt die Angst ein. Der Fragebogen enthielt sechs Punkte, die dieses Thema umfassen. Dazu gehört einerseits Angst, an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom zu erkranken, andererseits Angst vor Risiken und Konsequenzen einer prophylaktischen Operation. Operationsrisiken, zusätzliche körperliche sowie psychische Belastung durch eine prophylaktische Mastektomie oder Adnexektomie stellen mögliche Gründe dar und sind deshalb im Fragenkatalog integriert. Postoperative Stigmata und ungünstiges kosmetisches Ergebnis können mit Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls, der Partnerschaftsbeziehung und des Sexuallebens einhergehen. Eine weitere Frage diente der Untersuchung der Einflussnahme gesellschaftlicher und ethischer Prinzipien bei der Entscheidungsfindung für oder gegen prophylaktische Chirurgie. Das Entfernen gesunden Gewebes scheint heutzutage gesellschaftlich akzeptiert zu sein. Die Resektion eines suspekten naevus an der Körperoberfläche oder eine Polypektomie eines inneren Organs sind seit längerem in Präventionsprogrammen etabliert. Die Akzeptanz des Entfernens von Geschlechtsorganen kann von ethischen Grundprinzipien abhängen. Gesellschaftlich gelten die (weiblichen) Geschlechtsorgane als Symbol der Weiblichkeit, die Entfernung dieser Organe kann zu Störung der Geschlechtsidentität und des Selbstbildes führen. Außerdem geht eine Adnexektomie mit Verlust der Fruchtbarkeit einher. Frauen mit genetischer Krebsdisposition erkranken an Mamma- oder Ovarialkarzinom schon im früheren Alter, verglichen mit Frauen mit Durchschnittsrisiko. Deshalb ist die Frage nach abgeschlossener Familienplanung als Grund für die Ablehnung prophylaktischer Adnexektomie im Fragenkatalog enthalten. Entscheidend für die Meinungsbildung, so auch bezüglich prophylaktischer Operationen, ist der individuelle Informationsstand. Eine Aufklärung der Ratsuchenden über prophylaktische Operationen fand in der Tumorrisikosprechstunde im Rahmen gynäkologischer Beratung statt. Demzufolge fragten wir die Ratsuchenden, ob sie sich über prophylaktische Mastektomie und Adnexektomie ausreichend

informiert fühlen. Inwiefern das Ergebnis der Genanalyse und die Möglichkeit des Nutzens von intensiviertem Früherkennungsprogramm Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen prophylaktische Operation haben, sollte ebenfalls untersucht werden. Hierzu wurden drei Fragen formuliert.

Zur Beantwortung des zweiten Teils des Fragebogens diente eine ordinale Skala von 1 bis 6, vergleichbar mit Teil 1. Zur statistischen Berechnung wurden nachträglich die Antwortmöglichkeiten zu I bis III zusammengefasst. Von 126 Teilnehmern der Follow-up-Studie haben 112 (88,9%) den Fragebogen beantwortet. 26,2% (n=33) der Ratsuchenden haben den ersten Teil und 62,7% (n=79) den zweiten Teil des Fragebogens beantwortet.

2.4 Statistische Auswertung

Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden in eine Access-Datenbank eingegeben und mittels einer Exceldatei verwaltet. Für die statistische Auswertung wurden die Daten verschlüsselt und in eine SPSS-Datei transferiert (SPSS für Windows, Version 12.0.).

Mittels deskriptiver Statistik wurden die Verteilungen und Häufigkeiten der vorliegenden Arbeit ermittelt. Dabei wurde bei allen intervallskalierten Daten im Falle einer Normalverteilung der Mittelwert, bei fehlender Normalverteilung der Median verwendet. Signifikanzen innerhalb des Untersuchungskollektivs wurden bei nominal- und ordinalskalierten Angaben mittels des Chi-Square-Tests nach Pearson berechnet. Falls mehr als null Zellen eine erwartete Häufigkeit von kleiner fünf hatten, bedienten wir uns dem exakten Test nach Fischer. Bei intervallskalierten und normalverteilten Angaben wurde der abhängige T-Test, bei fehlender Normalverteilung der nichtparametrische Test verwendet. Der unabhängige T-Test diente der Ermittlung von Signifikanzen zwischen mehreren Gruppen innerhalb des Untersuchungskollektivs, sofern es sich um metrische und normalverteilte Angaben handelte. Im Falle ordinal- und nominalskalierter Angaben, sowie bei kleinen Stichproben ($n < 10$) wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Wahrscheinlichkeitsberechnungen für Assoziationen mehrerer Variablen erfolgten mit dem Korrelationstest nach Spearman.

Zuletzt soll noch darauf hingewiesen werden, dass die Prozentangaben bei den Vergleichen sich auf alle gültigen Angaben beziehen, d.h. fehlende Angaben wurden nicht für den Vergleich miteinbezogen. Die jeweilige Anzahl der gültigen Antworten wird sowohl im Text als auch in den Tabellen genannt.

3 ERGEBNISSE

3.1 *Up-date / Untersuchungskollektiv und Charakteristika*

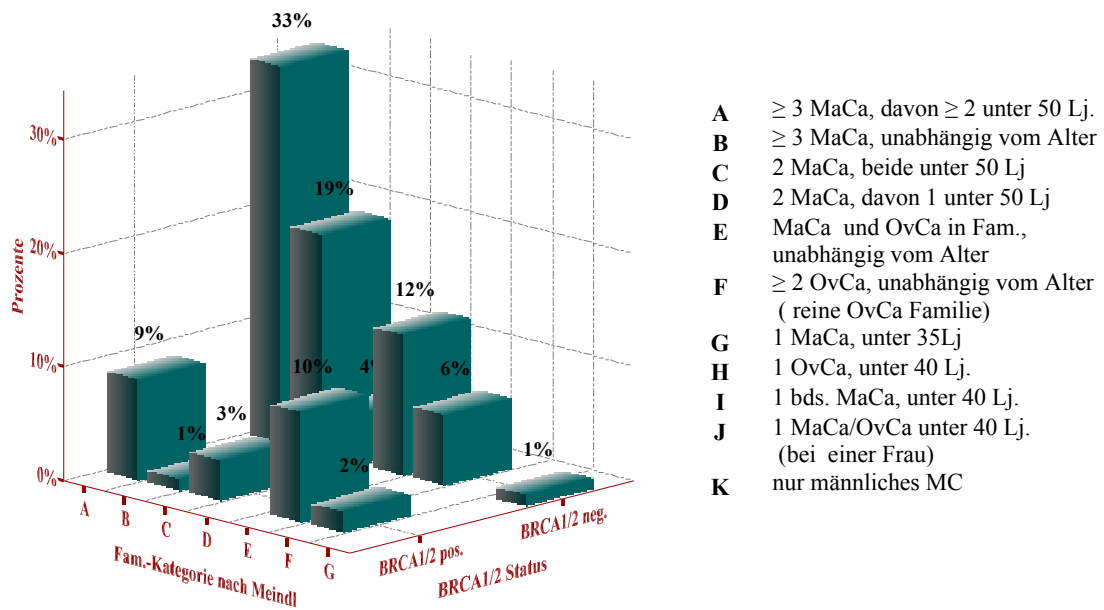
Die Teilnahme an der Follow-up-Studie umfasste 126 Ratsuchende mit familiärem Risiko für Brust- und Eierstockkrebs, welche im Zeitraum von 1994 bis 2003 in der Tumorrisikosprechstunde in Düsseldorf beraten und anschließend molekulargenetisch auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 untersucht wurden. 22,2% (n=28) der Beratenden wurden als Mutationsträger identifiziert, wobei 16,7% (n=21) eine Mutation in BRCA1 und 5,6% (n=7) eine Mutation in BRCA2 aufweisen. Bei 74,6% (n=94) wurde keine Genveränderung gefunden (inklusive 9x UV), und vier Ratsuchende hatten die Genanalyse abgelehnt.

Das Alter im Untersuchungskollektiv lag bei Beantwortung des Follow-up-Briefes zwischen 27 und 75 Jahren mit einem Mittelwert von 48,8 Jahren. 40,5% der Frauen (n=51) zeigten eine positive Krebsanamnese, 59,5% (n=75) waren gesund. Unter den betroffenen Frauen waren 94,1% (n=48) an einem Mammakarzinom, 3,9% (n=2) an einem Ovarialkarzinom und 2,0% (n=1) an einem Mamma- und Ovarialkarzinom erkrankt. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag insgesamt bei 42,8 Jahren mit einem Minimum von 26 Jahren und einem Maximum von 64 Jahren. Frauen mit der Diagnose Mammakarzinom erkrankten durchschnittlich im Alter von 43,0 Jahren (Min. 26, Max. 64). Das Erkrankungsalter der an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen ergab einen Mittelwert von 47,5 Jahren (Min. 41, Max. 54). Unterschiede bezüglich klinischer Charakteristika zwischen Mutationsträgern und BRCA1/2-negativ getesteten Ratsuchenden sind in Tabelle 10. präsentiert.

Bei 94,4% des Untersuchungskollektives (n=119) konnte bei vollständiger Familienanamnese eine kategoriale Einteilung nach Meindl vorgenommen werden. Dabei konnten 42% der Ratsuchenden (n=50) der Familienkategorie A (≥ 3 Mammakarzinome (MaCa) in der Familie, davon ≥ 2 unter 50 Lj.) zugeordnet werden. 20,2% (n=24) erfüllten die Kriterien der Kategorie B (≥ 3 MaCa, unabhängig vom Alter), 8,4% (n=10) die Kriterien der Kategorie C (2 MaCa beide unter 50 Lj.) und 11,8% (n=14) zeigten die Kriterien der Kategorie D (2 MaCa davon 1 unter 50 Lj.). Familien, in denen sowohl Mamma- als auch Ovarialkarzinome unabhängig vom Alter aufgetreten waren, wurden in die Kategorie E eingestuft. Im Untersuchungskollektiv waren es 15,1% (n=18). Das Auftreten von mindestens zwei Ovarialkarzinomen unabhängig vom Alter innerhalb einer Familie zeigte sich bei 1,7% der Ratsuchenden (n=2) mit der Familienkategorie F. Und nur eine Ratsuchende (0,8%) berichtete über mindestens ein betroffenes Familienmitglied, dessen Erkrankungsalter weniger als 35 Jahre betrug. Diese wurde der Kategorie G zugeordnet. Kein Ratsuchender zeigt die Kriterien der Kategorien H-K. Beim Vergleich zwischen Mutationsträger und negativ getestete Ratsuchende bezüglich der Kategorie nach Meindl zeigte sich mit $p = 0.017$ ein signifikanter Unterschied. Dabei waren Familien, in denen gehäuft Ovarialkarzinome alleine

bzw. in Kombination mit Mammakarzinomen unabhängig vom Alter auftreten (Kategorie E und F), in der Gruppe „Mutationsträger“ überzufällig häufig vertreten.

Abbildung 2. Familienkategorien nach Meindl A-K: Im Vergleich BRCA1/2-Mutationsträger vs. BRCA1/2-negativ getestete Personen



- A** ≥ 3 MaCa, davon ≥ 2 unter 50 Lj.
- B** ≥ 3 MaCa, unabhängig vom Alter
- C** 2 MaCa, beide unter 50 Lj
- D** 2 MaCa, davon 1 unter 50 Lj
- E** MaCa und OvCa in Fam., unabhängig vom Alter
- F** ≥ 2 OvCa, unabhängig vom Alter (reine OvCa Familie)
- G** 1 MaCa, unter 35Lj
- H** 1 OvCa, unter 40 Lj.
- I** 1 bds. MaCa, unter 40 Lj.
- J** 1 MaCa/OvCa unter 40 Lj. (bei einer Frau)
- K** nur männliches MC

Tabelle 11. Untersuchungskollektiv und Charakteristika: BRCA1/2-Mutationsträger vs. BRCA1/2-negativ getestetes Kollektiv

		*UK (n=126)	BRCA1/2-Mutationsstatus		p
			nein (n=94)	ja (n=28)	
Alter bei Follow-up	Mittelwert	48,7	49,4	46,3	p = 0.161
Alter bei **MaCa	Mittelwert	43,0 (44/48)	43,5 (28/32)	41,5	p = 0.540
Alter bei ***OvCa	Mittelwert	47,5 (2/3)	.	47,5 (2/3)	
Erkrankungsstatus	gesund	75	60	14	p = 0.190
		59,5%	63,8%	50,0%	
	erkrankt	51	34	14	
MaCa	kein MaCa	77 (125)	61	15	p = 0.251
		61,6%	65,6%	53,6%	
	MaCa	48 (125)	32	13	
OvCa	kein OvCa	122 (125)	92	26	p = 0.071
		97,6%	98,9%	92,9%	
	OvCa	3 (125)	1	2	
		2,4%	1,1%	7,1%	

*UK: Untersuchungskollektiv

**MaCa: Mammakarzinom

***OvCa: Ovarialkarzinom

3.2 Prophylaktische Operationen

Unter den Teilnehmerinnen der Follow-up-Studie hatten 34,9% (n=44) angegeben, eine prophylaktische Mastektomie (pME) bzw. Adnexektomie (pAE) gehabt zu haben. Insgesamt waren 24 Mastektomien und 30 Adnexektomien in präventiver Absicht durchgeführt worden. 31,8% der prophylaktisch operierten Frauen (n=14) hatten eine Mastektomie und 45,5% (n=20) eine Adnexektomie. Ratsuchende, die sich sowohl für eine Mastektomie als auch für eine Adnexektomie entschieden hatten, bildeten einen Anteil von 22,7% (n=10).

Betrachtet man nun den Mutationsstatus unter den prophylaktisch operierten und nicht operierten Frauen, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p = 0,008). Mit 37,5% (n=15) waren deutlich mehr Mutationsträgerinnen im Kollektiv prophylaktisch operierter Frauen vertreten als im Kollektiv nicht operierter Frauen (15,9% (n=13)). Dabei zeigten Ratsuchende mit pME in 21,4% (3 von 14) der Fälle eine Mutation im BRCA1-Gen und keine Frau eine Mutation im BRCA2-Gen, wohingegen 25% (n=5) bzw. 10% (n=2) der ovariectomierten Frauen eine Mutation in BRCA1 bzw. BRCA2 aufwiesen. Genveränderungen bei Ratsuchenden, die beide Operationen (pME + pAE) haben durchführen lassen, wurden in 50% der Fälle (2 Mutationen in BRCA1 und 3 in BRCA2) gefunden. Vier Ratsuchende (1x pME, 2x pAE, 1x pME + pAE) hatten die Genanalyse abgelehnt.

Das Durchschnittsalter zur Zeit der prophylaktischen Operation lag unter den Ratsuchenden des Untersuchungskollektives bei 44,7 Jahren mit einem Minimum von 29 und Maximum von 67 Jahren. Ratsuchende, die eine Mastektomie hatten vornehmen lassen, waren im Durchschnitt 41,1 Jahre alt (Min. 29, Max. 64) und damit signifikant ($p=0.001$) jünger als Ratsuchende zum Zeitpunkt der Adnexektomie mit 47,7 Jahren (Min. 30, Max. 67). 65,9% der Ratsuchenden ($n=29$) mit einer prophylaktischen Operation (pOp) waren zuvor an einem Mamma- ($n=28$) oder Ovarialkarzinom ($n=2$) erkrankt, wobei eine Erkrankte beide Malignome in der Eigenanamnese hatte. Im Vergleich dazu waren unter den nicht prophylaktisch operierten Frauen nur 26,8% ($n=22$) von einem Mamma- oder Ovarialkarzinom betroffen. Damit bestand, mit mehr Erkrankten unter den Frauen, die sich für eine prophylaktische Operation entschieden hatten, ein signifikanter Unterschied ($p=0,01\%$). In der Gruppe der prophylaktisch mastektomierten Frauen waren 50% ($n=7$) nach einer Mammakarzinomerkrankung kontralateral prophylaktisch mastektomiert, 7,4% ($n=1$) waren bereits an einem Ovarialkarzinom erkrankt und 7,4% ($n=1$) hatten beide Krebserkrankungen in der Eigenanamnese. Ratsuchende mit pAE gaben in 55% ($n=11$) der Fälle eine Mammakarzinomerkrankung an und diejenigen, die beide Operationen (pME und pAE) haben vornehmen lassen, in 90% ($n=9$). Kein Ovarialkarzinom war in der Gruppe der prophylaktisch adnexektomierten Frauen diagnostiziert worden. Sieben Frauen, die eine prophylaktische Adnexektomie hatten, erhielten eine Hormonersatztherapie sowie weitere 11, die nicht prophylaktisch operiert wurden. Damit wurden insgesamt 16,7% (18 von 108) der Ratsuchenden mit einer Hormonersatztherapie behandelt.

Obwohl der eigene Erkrankungsstatus einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen prophylaktische Operationen hat, konnte dieses nicht für das Cyrillic kalkulierte Lebenszeitrisko für das Mammakarzinom gezeigt werden. So berechneten wir in beiden Gruppen prophylaktisch Operierter und nicht prophylaktisch Operierter ein durchschnittliches Lebenszeitrisko an einem Mammakarzinom zu erkranken von 35,5% sowie 35,7%.

Es wurden zwei Methoden der prophylaktischen Mastektomie angewendet. In 75% der Fälle ($n=18$) ist eine einfache Mastektomie und in 25% ($n=6$) eine subkutane Mastektomie durchgeführt worden. Ratsuchende, die zuvor an einem Mammakarzinom erkrankt waren, wurden unilateral ($n=17$), gesunde Ratsuchende bilateral ($n=7$) prophylaktisch mastektomiert. Zwei Ratsuchende, die angaben, sowohl eine brusterhaltende Therapie infolge von Brustkrebs als auch eine bilaterale prophylaktische Mastektomie gehabt zu haben, wurden in dieser Arbeit als erkrankte Ratsuchende mit unilateraler prophylaktischer Mastektomie behandelt. Prophylaktische Chirurgie gilt als primärpräventive Maßnahme und hat das Ziel, den Ausbruch einer Erkrankung zu verhindern, wohingegen die Rezidivprophylaxe (Sekundärprävention), so auch bei beiden Ratsuchenden, das Wiederkehren der Erkrankung präveniert. Demzufolge wurden auch die histologischen Ergebnisse nach prophylaktischer Mastektomie der Indexbrust (= erkrankte Seite) bei statistischen Auswertungen nicht berücksichtigt.

Weiterhin fragten wir Ratsuchende nach durchgeführten Brustrekonstruktionen. 66,7% (n=16) gaben an, eine Rekonstruktion gehabt zu haben, wovon 75,0% (n=12) eine Sofortrekonstruktion mit Expander/Prothese (n=8) bzw. Eigengewebe/TRAM (n=4) hatten. Bei den restlichen 25,0% (n=4) wurde ein Sekundäraufbau mit Expander/Prothese (n=2) bzw. Eigengewebe/TRAM (n=2) durchgeführt. Alle Befragten mit subkutaner Mastektomie (n=6) (erwartungsgemäß) und 55,5% der einfach mastektomierten Frauen ließen somit eine Brustrekonstruktion durchführen. Prophylaktische Adnexektomien wurden im Untersuchungskollektiv als bilaterale Adnexektomien endoskopisch bzw. per Laparotomie durchgeführt. Operationsberichte ergaben, dass 50% der Salpingophorektomien minimal invasiv und 50% per Laparotomie erfolgten. Alle Frauen, bei denen ein Bauchschnitt erfolgte, wurden einzeitig hysterektomiert.

Tabelle 12. Prophylaktische Operationen, (pOp)

		Anzahl	Gültige N als Spalten%	p
pOp	*pME	14	31,8%	p = 0.178
	**pAE	20	45,5%	
	pME + pAE	10	22,7%	
pME-Art	einfache (totale)	18	75%	p = 0.014
	subkutane	6	25%	
pME: Resektat-Seite	unilateral	17	70,8%	p = 0.041
	bilateral	7	29,2%	
Rekonstruktion	nein	8	33,3%	p = 0.102
	ja	16	66,7%	
Zeitpunkt der Rekonstruktion	sofort	12	75,0%	p = 0.046
	später	4	25,0%	
Rekonstruktion/Material	Implantat	10	62,5%	p = 0.317
	Eigengewebe	6	37,5%	
pAE-Art	bilat. Adnexektomie, endoskopisch	15	50,0%	p = 1.000
	bilat. Adnexektomie per Laparotomie	15	50,0%	

*pME = prophylaktische Mastektomie

**pAE = prophylaktische Adnexektomie

Tabelle 13. Charakteristika prophylaktisch operierter und nicht operierter Frauen

		<i>pOp</i>		<i>p</i>
		<i>nein (n=82)</i>	<i>ja (n=44)</i>	
Alter bei Follow-up	Mittelwert	48,3	49,5	p = 0.523
Alter bei MaCa	Mittelwert	45,3	41,6	p = 0.200
Alter bei OvCa	Mittelwert	-	47,5	
Mutationsträger	nein	69	25	p = 0.008
	ja	84,1%	62,5%	
BRCA-Status	BRCA1/2 neg.	13	15	P = 0.068
	BRCA1 pos.	15,9%	37,5%	
	BRCA 2 pos.	62	23	
	*UV	75,6%	57,5%	
		11	10	
Erkrankungsstatus	gesund	13,4%	25,0%	p < 0.001
	erkrankt	2	5	
MaCa	kein MaCa	2,4%	12,5%	p < 0.001
	MaCa	7	2	
OvCa	kein OvCa	8,5%	5,0%	P = 0.250
	OvCa	60	15	
		73,2%	34,1%	
		22	29	
		26,8%	65,9%	
		61	16	
		75,3%	36,4%	
		20	28	
		24,7%	63,6%	
		80	42	
		98,8%	95,5%	
		1	2	
		1,2%	4,5%	

*UV: unspecified variant

3.3 Effektivität prophylaktischer Mastektomie und Adnexektomie

Von allen prophylaktisch adnexektomierten und von 95,8% der mastektomierten Frauen lagen uns Ergebnisse feingeweblicher Untersuchung vor. Die histologische Aufarbeitung des prophylaktisch entnommenen Brustgewebes ergab in 21,7% (n=5) keinen pathologischen Befund, in 39,1% (n=9) eine Mastopathie, in 13,0% (n=3) eine atypische intraduktale/lobuläre Hyperplasie (AIH/ALH) und in 21,7% (n=5) ein ductales carcinoma in situ (DCIS). Ein invasives Karzinom wurde bei nur einer Ratsuchenden (4,3%) befundet.

Tabelle 14. Histologische Ergebnisse, aufgeführt nach dem Durchschnittsalter in Jahren bei prophylaktischer Mastektomie

<i>pME: Histologie</i>	<i>N</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>
*o.p.B.	5	32	44	37,2
Mastopathie	9	30	64	45,4
Atypische Hyperplasie	3	29	44	35,7
**DCIS	5	33	45	40,4
***Ca.	1	51	51	51,0
Insgesamt	23	29	64	41,5

*o.p.B.: ohne pathologischen Befund
 **DCIS: ductales carcinoma in situ
 ***Ca.: Carcinom

35,7% der Ratsuchenden mit einem maximal geringgradig pathologischem Ergebnis (o.p.B., Mastopathie) nach pME und 42,9% mit präinvasiven und invasiven Veränderungen (AIH/ALH, DCIS, invasives Karzinom) wurden als BRCA1/2-Mutationsträger identifiziert. An einem Mammakarzinom waren zuvor 85,7% bzw. 55,6% von ihnen erkrankt, dabei ergab das Erkrankungsalter in beiden Gruppen einen Mittelwert von 41 Jahren. Bei 76,5% (13 von 17) der Ratsuchenden lagen uns Befunde über den Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus des Indextumors (Mammakarzinom) vor. Es zeigt sich mit 80,0% und 75,0% in beiden Gruppen eine deutliche Häufung der Rezeptorexpression ($p = 0.001$). Ein Zusammenhang zwischen den histologischen Ergebnissen nach kontralateraler prophylaktischer Mastektomie (CPM) und dem Rezeptorstatus des Indextumors bei zuvor erkrankten Frauen konnte, auch aufgrund der kleinen Fallzahlen, nicht gefunden werden ($p = 0.843$). Bei 76,5% der betroffenen (erkrankten) Ratsuchenden mit kontralateraler prophylaktischer Mastektomie war der histologische Typ des Indextumors bekannt. In der Gruppe mit maximal geringgradig pathologischem Ergebnis nach CPM lagen uns in 83,3% (10 von 12) und in der Gruppe mit präinvasiven und invasiven Veränderungen in 60,0% (3 von 5) histologische Berichte über den Indextumor vor. Es sind insgesamt 8 duktales, 3 lobuläres, ein szirrhöses und ein tubuläres (sonstige) Karzinom befundet worden. 60% (6 von 10) der Frauen mit geringgradig pathologischem Ergebnis und 66,7% (2 von 3) mit präinvasiven und invasiven Veränderungen hatten ein Mammakarzinom vom duktalem Typ und 20% (2 von 10) bzw. 33,3% (1 von 3) ein Mammakarzinom vom lobulären Typ.

Tabelle 15. Ergebnisse prophylaktischer Mastektomie und klinische Charakteristika des Untersuchungskollektivs

<i>pME-Histologie</i>	<i>p</i>
-----------------------	----------

		1) geringgradig pathologisch (n=14)	2) präinvasive/ invasive Veränderungen (n=9)	
BRCA-Status	BRCA1/2 neg.	7 50,0%	4 57,1%	p= 0.569
	BRCA1 pos.	3 21,4%	2 28,6%	
	BRCA 2 pos.	2 14,3%	1 14,3%	
	UV	2 14,3%	0 0,0%	
MaCa	kein MaCa	2 14,3%	4 44,4%	p= 0.116
	MaCa	12 85,7%	5 55,6%	
MaCa: Histologie	szirrhös	1 10,0%	0 0,0%	p= 0.846
	duktal	6 60,0%	2 66,7%	
	lobulär	2 20,0%	1 33,3%	
	medullär	0 0,0%	0 0,0%	
	sonstige	1 10,0%	0 0,0%	
Rezeptorstatus	positiv	8 80,0%	3 75,0%	p= 0.843
	negativ	2 20,0%	1 25,0%	
Alter bei MaCa	Mittelwert	41	41	p= 0.561

1) ohne pathologischen Befund, Mastopathie

2) atypische intraduktale/lobuläre Hyperplasie, DCIS, Karzinom

Die Resultate der histologischen Untersuchungen nach prophylaktischer Adnexektomie ergaben in 70,0% (21 von 30) keinen pathologischen Befund, in 20,0% (n=6) zystische Veränderung, in 6,7% (n=2) einen benignen Tumor und in 3,3% (n=1) ein Endometriom. Ratsuchende ohne pathologischen Befund waren zur Zeit der Adnexektomie im Durchschnitt 49,9 Jahre alt und diejenigen mit pathologischem Ergebnis (zystische, benigne und endometroide Veränderungen) 42,6 Jahre alt (p= 0.054). 50,0% der Frauen ohne pathologischen Befund wurden als BRCA1/2-Mutationsträger identifiziert, verglichen mit 28,6%, bei denen eine Veränderung der Ovarien nachgewiesen wurde (p < 0.001).

Abzüglich des bei der prophylaktischen Mastektomie diagnostizierten okkulten Mammakarzinoms ist damit über die gesamte Follow-up-Zeit von 54,4 Monaten (Median) weder ein Mammakarzinom noch ein Ovarialkarzinom in der Gruppe prophylaktisch operierter Frauen festgestellt worden.

Tabelle 16. Histologische Ergebnisse, aufgeführt nach dem Durchschnittsalter in Jahren bei prophylaktischer Adnexektomie

<i>pAE: Histologie</i>	<i>N</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
o.p.B	21	49,9	34	67
zystische Veränderung	6	44,5	35	59
benigner Tumor	2	38,0	30	46
Endometriose	1	40,0	40	40
Ca.	0	0,0	0	0
Insgesamt	30	47,7	30	67

3.4 Fragebögen

Von insgesamt 126 Teilnehmern der Follow-up-Studie haben 88,9% (n=112) die Fragebögen zu prophylaktischen Operationen beantwortet. 75% (33 von 44) der prophylaktisch operierten Frauen haben den ersten Teil und 96,3% (79 von 82) der nicht operierten Frauen den zweiten Teil beantwortet.

3.4.1 Fragebogen Teil 1. Beurteilung vorgenommener prophylaktischer Brust- / Eierstockentfernung

3.4.1.1 Beurteilung prophylaktischer Mastektomie, pME

Der erste Punkt des Fragebogens erfasste die durch pME bedingten Beschwerden und Schmerzen. 18 Ratsuchende haben diese Frage beantwortet, dabei gaben 61,1% (n=11) von ihnen an, keine/kaum Beschwerden gehabt zu haben, 33,3% (n=6) hatten teilweise Beschwerden und nur eine Person (5,6%) gab starke Beschwerden an. Die nachfolgenden Assoziationsberechnungen ergaben, dass das Auftreten von Beschwerden / Schmerzen nach pME mit höherem Alter bei der pME und mit einer Mammakarzinomkrankung in der Eigenanamnese positiv korreliert ($p = 0.02$ / $r = 0.685$, $p = 0.001$ / $r = 0.593$). So wurde bei der Ratsuchenden mit starken Beschwerden nach pME das Mammakarzinom durch die pME festgestellt. Ihr Alter betrug zu diesem Zeitpunkt 51 Jahre.

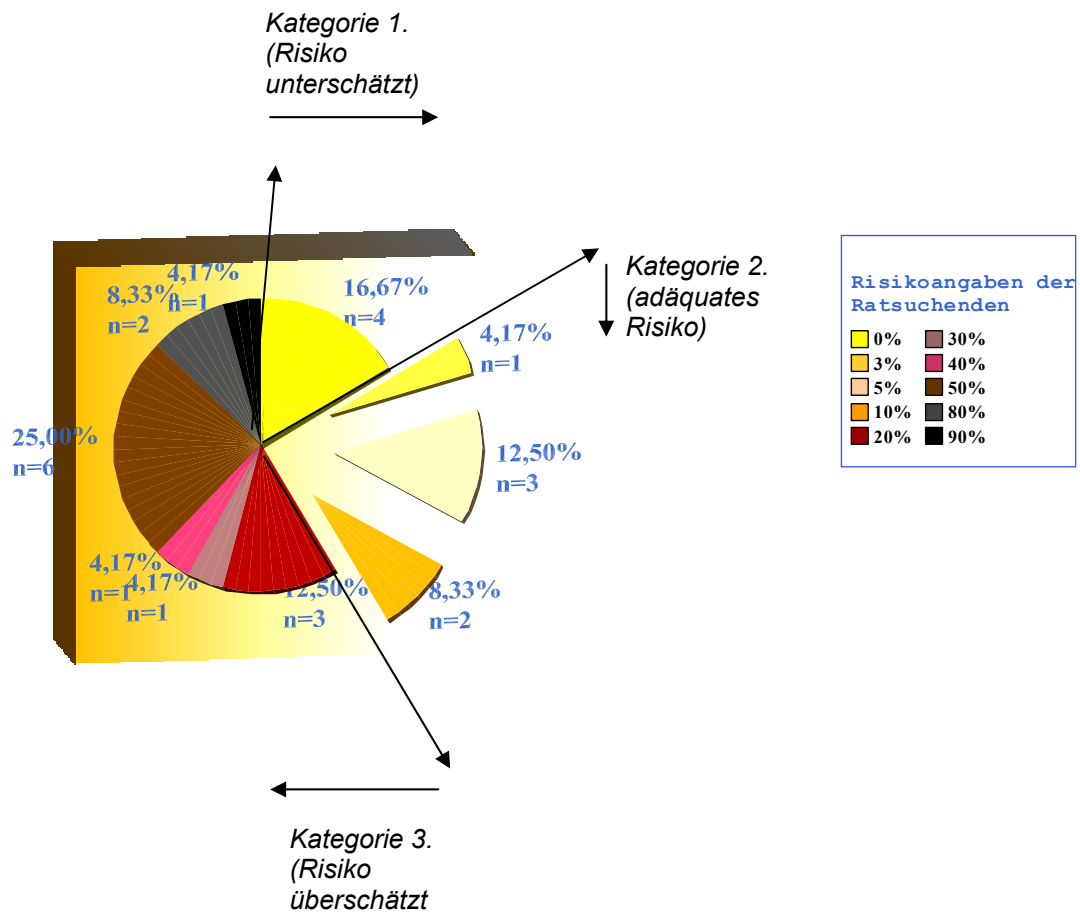
Von 20 Ratsuchenden waren 55.0% (n=11) mit dem kosmetischen Ergebnis nach pME zufrieden, 10.0% (n=2) waren nur teilweise zufrieden und 35,0% (n=7) gab an, unzufrieden zu sein. Bei keiner der Ratsuchenden, die mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden waren, waren

Komplikationen aufgetreten, die Folgeoperationen notwendig machten. Umgekehrt gaben alle Ratsuchenden mit Komplikationen, dazu gehörten Nachblutungen, große Hämatome, Wundinfektionen und Gewebnekrosen, und Re-Operationen an, unzufrieden mit dem kosmetischen Ergebnis zu sein. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen mit Re-Operationen nach pME und der Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis zeigt eine Signifikanz von $p = 0.011$ ($r = 0.581$).

Bei 85,7% (18 von 21) hatte die pME keine negativen Konsequenzen auf die Partnerschaft, bei 9,5% ($n=2$) ging sie mit einer teilweisen oder vorübergehenden Verschlechterung der Partnerschaft einher und bei einer Ratsuchenden (4,8%) kam es zur Trennung. Diese Ratsuchende gab ebenfalls an, vier Folgeoperationen nach einer Brustrekonstruktion gehabt zu haben.

Ob die pME bereut wird, wurde von 19 Ratsuchenden beantwortet. 89,5% ($n=17$) teilten uns mit, ihre Entscheidung nicht zu bereuen, 5,3% ($n=1$) gaben teilweise Reue an und weitere 5,3% wünschten den Ausgangszustand wieder. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0.018$ / $r = 0.582$) zwischen dem Bereuen der pME und dem von Ratsuchenden selbst angegebenen Restrisiko für das Mammakarzinom nach pME berechnet. Wir bateten die Ratsuchenden, ihr verbliebenes Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom nach durchgeführter pME zu schätzen. Von den 24 Personen, die eine Erkrankungswahrscheinlichkeit angegeben haben, lag der Mittelwert bei 29,9% (Median 20%) mit einem Minimum von 0% und Maximum von 90%. Zusätzlich wurden die angegebenen Risikozahlen in drei Kategorien eingeteilt: 1. Risiko unterschätzt, 2. adäquates Risiko und 3. Risiko überschätzt. 16,7% ($n=4$) der Ratsuchenden gaben ein Restrisiko von 0% an und wurden damit der Kategorie 1. Risiko unterschätzt zugeordnet. 25% ($n=6$) der Ratsuchenden, die ein annähernd adäquates Risiko zwischen 3%-10% angegeben haben, wurden zur Kategorie 2. gezählt und diejenigen, die ihr Risiko überschätzt haben, 58,3% ($n=14$) der Ratsuchenden, zur Kategorie 3. Keine der Frauen, die ihr Restrisiko adäquat eingeschätzt bzw. unterschätzt haben, gab an die pME zu bereuen, wohingegen 28% der Ratsuchenden mit überschätztem Restrisiko Reue bzw. teilweise Reue zeigten. Die positive Korrelation ($r = 0.582$) zwischen erhöhter Risikowahrnehmung nach durchgeführter pME und dem Bereuen dieser zeigt eine Signifikanz von $p = 0.018$.

Abbildung 3. Risikowahrnehmung für das Mammakarzinomrisiko nach prophylaktischer Mastektomie



Ein ebenfalls signifikanter Einfluss besteht zwischen dem Auftreten von operationsbedürftigen Komplikationen und dem Bereuen der pME ($p < 0.01\%$ / $r = 0.787$). Wir fragten Ratsuchende nach Folgeoperationen, einschließlich ihrer Anzahl, die aufgrund von Komplikationen bzw. zur Brustrekonstruktion notwendig waren. 12,5% (3 von 24) der Ratsuchenden gaben eine Re-Operation wegen Komplikationen und 40% (8 von 20) zur Brustrekonstruktion an. Die Häufigkeit der Re-Operationen wegen Komplikationen waren mit 1mal, 2mal und 4mal angegeben. Zur Brustrekonstruktion war bei 5 Ratsuchenden (62,5%) eine erneute Operation notwendig, zwei (25%) hatten zwei Re-Operationen und eine (12,5%) Ratsuchende benötigte sogar vier Folgeoperationen.

Keine der Ratsuchenden ohne Komplikationen nach pME gab dabei an, ihre Entscheidung bezüglich pME zu bereuen, während zwei Drittel der Ratsuchenden mit Komplikationen Reue bzw. teilweise Reue angaben ($p < 0.01\%$ / $r = 0.787$).

Tabelle 17. Fragebogen Teil 1a. Beurteilung prophylaktischer Mastektomie

	<i>trifft nicht zu</i>	<i>trifft zum Teil zu</i>	<i>trifft zu</i>	<i>Gesamt</i>	<i>p</i>
Beschwerden/Schmerzen nach *pME	11 61,1%	6 33,3%	1 5,6%	18 100,0%	p = 0.016
pME: mit kosmetischem Ergebnis zufrieden	7 35,0%	2 10,0%	11 55,0%	20 100,0%	p = 0.047
Bereuen der pME	17 89,5%	1 5,3%	1 5,3%	19 100,0%	p < 0.001
Verschlechterung der Partnerschaft nach pME	18 85,7%	2 9,5%	1 4,8%	21 100,0%	p < 0.001
Ist nach der pME **MaCa aufgetreten?	23 95,8%	0 0,0%	1 4,2%	24 100,0%	p < 0.001
Sind nach der pME weitere OPs wegen Komplikationen notwendig gewesen?	21 87,5%	0 0,0%	3 12,5%	24 100,0%	p < 0.001
Sind nach der pME weitere OPs zur Brustrekonstruktion notwendig gewesen?	12 60,0%	0 0,0%	8 40,0%	20 100,0%	p = 0.371

*pME = prophylaktische Mastektomie

**MaCa = Mammakarzinom

3.4.1.2 Beurteilung prophylaktischer Adnexektomie, pAE

Wir befragten die Ratsuchenden nach dem Auftreten von Beschwerden/Schmerzen und typischen klimakterischen Symptomen, wie Schlafstörungen, vermehrte Gereiztheit und Gewichtszunahme nach prophylaktischer Eierstockentfernung.

22 Ratsuchende haben sich zum Thema Schmerzen nach pAE geäußert. Dabei gaben 81,8% (n=18) keine Schmerzen nach pAE (= trifft nicht zu) und 18,2% (n=4) teilweise Schmerzen (=trifft teilweise zu) an. Keine der Ratsuchenden hat ausgeprägte Schmerzen nach pAE (=trifft zu) angekreuzt.

Unter starken Schlafstörungen haben 16,7% der adnexektomierten Frauen (4 von 24) gelitten, im Gegensatz zu der Mehrheit von 62,5% (n=15), die über unveränderte Schlafgewohnheiten berichteten. Gelegentliche Schlafstörungen traten bei 20,8% (n=5) der operierten Frauen auf.

Eine vermehrte Gereiztheit nach pAE gaben 12% (3 von 25) der Ratsuchenden an. 24% (n=6) waren gelegentlich gereizt und 64% (n=16) haben keine Veränderung bei sich festgestellt. Eine Gewichtszunahme nach pAE haben insgesamt 47,8% (11 von 23) der Frauen erfahren, wobei 21,7% (n=5) von ihnen die Frage mit trifft zu und 26,1% (n=6) mit trifft teilweise zu beantwortet haben. Bei 52,7% (n=12) ist es zu keiner Gewichtszunahme nach pAE gekommen.

82,4% (14 von 17) waren mit dem kosmetischen Ergebnis nach pAE zufrieden, 11,8% (n=2) waren teilweise zufrieden und eine Person (5,9%) gab unzufrieden zu sein an. Bei 89,5% (17 von 19) ging die prophylaktische Adnexektomie mit keiner Verschlechterung der Partnerschaft einher und bei 10,5% (n=2) kam es zu einer teilweisen Verschlechterung der Partnerschaft. Des Weiteren fragten wir die Ratsuchenden, ob sie die prophylaktische Adnexektomie bereuen. Von 20 Personen, die die Frage beantwortet haben, gab nur eine Person (5,0%) an, die Entscheidung bereut zu haben. 95,0% (n=19) gaben keine Reue an. 26 Ratsuchende haben die Frage, ob nach prophylaktischer Adnexektomie Brust- oder Eierstockkrebs aufgetreten ist, beantwortet und 26 Personen (100%) haben die Antwortmöglichkeit nein angekreuzt.

Tabelle 18. Fragebogen Teil 1b. Beurteilung prophylaktischer Adnexektomie

	<i>trifft nicht zu</i>	<i>trifft zum Teil zu</i>	<i>trifft zu</i>	<i>Gesamt</i>	<i>p</i>
Schmerzen nach *pAE	18 81,8%	4 18,2%		22 100,0%	p = 0.003
Schlafstörung nach pAE	15 62,5%	5 20,8%	4 16,7%	24 100,0%	p = 0.010
Verstärkte Gereiztheit nach pAE	16 64,0%	6 24,0%	3 12,0%	25 100,0%	p = 0.004
Gewichtszunahme nach pAE	12 52,2%	6 26,1%	5 21,7%	23 100,0%	p = 0.154
pAE: mit kosmet. Ergebnis zufrieden	1 5,9%	2 11,8%	14 82,4%	17 100,0%	p < 0.001
Bereuen der pAE	19 95,0%		1 5,0%	20 100,0%	p < 0.001
Verschlechterung der Partnerschaft nach pAE	17 89,5%	2 10,5%		19 100,0%	p = 0.001
Ist nach pAE **OvCa aufgetreten?	26 100,0%				

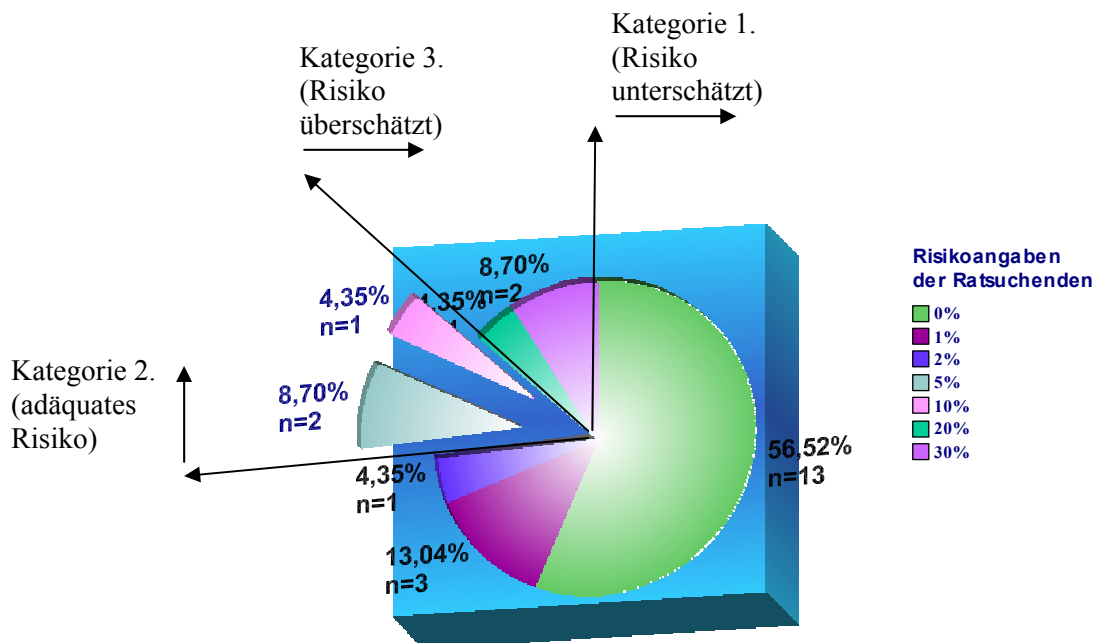
*pAE = prophylaktische Adnexektomie

**OvCa = Ovarialkarzinom

Wir baten die Ratsuchenden, ihr Restrisiko für das Ovarialkarzinom nach durchgeführter pAE zu schätzen. 23 Ratsuchende gaben eine Prozentzahl zwischen 0 und 30 an. Dabei wurde festgestellt, dass die Mehrzahl der Befragten, 56,5% (n=13), eine Wahrscheinlichkeit von 0% angegeben haben und damit von einer Risikoelimination nach pAE ausgeht. Zusätzlich wurden die von den Ratsuchenden angegebenen Risikozahlen in drei Kategorien eingeteilt. In die Kategorie 1. (= Risiko unterschätzt) wurden 17 Risikoangaben (73,9%), welche zwischen 0% und 3% lagen,

gezählt, und in die Kategorie 3. (=Risiko überschätzt) alle, die >15% waren (3x (13,0%)). Ein adäquates Risiko von 4% bis 15% haben 3 der prophylaktisch operierten Frauen (13%) angegeben.

Abbildung 4. Wahrnehmung für das Ovarialkarzinomrisiko nach prophylaktischer Adnexektomie



3.4.2 Fragebogen Teil 2. Gründe für das Ablehnen von prophylaktischer Brust- und Eierstockentfernung

3.4.2.1 Gründe für das Ablehnen von prophylaktischer Mastektomie

Es sollte untersucht werden, welchen Einfluss das Ergebnis der Genanalyse auf die Entscheidung für oder gegen prophylaktische Mastektomie hat. Deshalb formulierten wir die Frage: ich sehe keine Notwendigkeit für eine prophylaktische Brustentfernung, da mein Testergebnis keine Genveränderung aufweist. Von insgesamt 71 Antworten wurde in 57,7% (n=41) die Antwortmöglichkeit trifft zu angegeben, in 15,5% (n=11) die Antwortmöglichkeit trifft teilweise zu und in 26,8% (n=19) die Antwortmöglichkeit trifft nicht zu. Dabei zeigte sich mit einer Signifikanz von $p=0.038$, dass die Antwort auf diese Frage vom persönlichen Erkrankungsstatus abhängt. So tendieren mehr Frauen mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte dazu, die pME als präventive Option zu akzeptieren als gesunde Frauen. Gleichzeitig beurteilten mehr Frauen, die aufgrund eines negativen Gentests eine pME nicht als notwendig ansehen, diese als zu radikal ($p=0.004 / r=0.340$).

Ergänzend dazu stellten wir die Frage auf: trotz nachgewiesener Genveränderung, sehe ich keine Notwendigkeit für eine prophylaktische Brustentfernung. 32,1% (9 von 28) beantworteten diesen Satz mit trifft zu, 14,3% (n=4) beantworteten ihn mit trifft teilweise zu und 53,6% (n=15) gaben trifft nicht zu an. Dabei haben die Ratsuchenden, die trotz nachgewiesener Genmutation keine Notwendigkeit für eine pME sehen, überzufällig häufig angegeben, die pME sei zu radikal ($p=0,023/ r=0.427$) und sie möchten sich keiner zusätzlichen körperlichen ($p=0.007/ r=0.500$) und psychischen ($p=0.001/ r=0.646$) Belastung aussetzen.

Intensive Früherkennungsuntersuchungen für das Mammakarzinom als einzige präventive Maßnahme sahen 67,6% (n=50) von 71 Ratsuchenden als ausreichend an, wohingegen 17,6% (n=13) sie als nicht ausreichend bewerteten. Dabei zeigte sich mit einer statistischen Signifikanz, dass Personen ohne den Nachweis einer BRCA1/2-Mutation eine pME als nicht notwendig erachten, stattdessen intensive Früherkennungsuntersuchungen als ausreichend ansehen ($p=0.001 / r=0.489$). Jene Ratsuchenden beurteilten die pME als zu radikal ($p=0.001 / r=0.581$) und die Operationsrisiken als zu hoch ($p=0.001/ r=0.372$). Sie gaben an, sich keiner zusätzlichen körperlichen ($p=0.001 / r=0.468$) bzw. psychischen ($p=0.001 / r=0.556$) Belastung aussetzen zu wollen.

Weiterhin fragten wir die Ratsuchenden, ob sie die prophylaktische Brustentfernung für einen zu radikalen Schritt halten. 58,4% (45 von 77) kreuzten die Auswahlmöglichkeit trifft zu an, 18,2% (n=14) die Auswahlmöglichkeit trifft teilweise zu und 23,4% (n=18) gaben trifft nicht zu an. 21,1% (16 von 76) fanden die Operationsrisiken zu hoch, 38,2% (n=29) fanden sie zum Teil sehr hoch und 40,8% (n=31) gab an, die Risiken seien nicht zu hoch. Von 75 Ratsuchenden haben 33 (44%) angegeben, sie möchten sich keiner zusätzlichen körperlichen Belastung aussetzen, 25,3% (n=19) kreuzten stimmt teilweise und 30,7% (n=23) stimmt nicht an. Ich möchte mich keiner zusätzlichen psychischen Belastung aussetzen wurde von 40,5% (30 von 74) der Ratsuchenden angegeben. 24,3% (n=18) der Ratsuchenden haben trifft zum Teil zu und 35,1% (n=26) haben trifft nicht zu angegeben.

Angst vor einem kosmetisch ungünstigen Ergebnis haben 30,7% (23 von 75) der Ratsuchenden angegeben, 44% (n=33) befürchteten kein kosmetisch ungünstiges Ergebnis. Die restlichen 25,3% (n=19) gaben zu, ein wenig Angst zu haben. Dass die pME gravierende Konsequenzen auf die Partnerschaft und das Sexualleben haben könnte, befürchteten 25,3% (19 von 75) der Befragten. 22,7% (n=17) hatten ein wenig Angst und 52% (n=39) hatten keine Angst vor gravierenden Konsequenzen. Die nachfolgenden Assoziationsanalysen bestätigten, dass die Ratsuchenden, welche ein ungünstiges kosmetisches Ergebnis nach pME befürchteten, überzufällig häufig Angst vor gravierenden Konsequenzen auf ihre Partnerschaft und ihr Sexualleben hatten ($p=0.005, r=0.321$). Außerdem gaben diese Personen gehäuft an, nicht ausreichend über pME informiert zu sein ($p=0.026, r=0.258$). Insgesamt waren 19,7% (15 von 76) der Beratenen mit ihrem

Informationsgehalt über pME unzufrieden und nur teilweise zufrieden waren 9,2% (n=7). Die Mehrzahl der Befragten, und damit 71,1% (n=54), gab jedoch an, gut informiert zu sein.

Die abschließende Frage bezog sich auf die Angst vor einer Brustkrebserkrankung. Sie wurde von 74 Ratsuchenden beantwortet. Davon gaben 18,9% (n=14) große Angst an, 48,6% (n=36) gaben moderate Angst an und 32,4% (n=24) hatten keine Angst, an Brustkrebs zu erkranken.

Tabelle 19. Fragebogen Teil 2a. Gründe für das Ablehnen von prophylaktischer Mastektomie

	<i>trifft zu</i>	<i>trifft zum Teil zu</i>	<i>trifft nicht zu</i>	<i>Gesamt</i>	<i>p</i>
keine *pME, da neg. Testergebnis	41 57,7%	11 15,5%	19 26,8%	71 100,0%	p < 0.001
pos. Testergebnis, trotzdem keine pME	9 32,1%	4 14,3%	15 53,6%	28 100,0%	p = 0.039
intensive Früherkennung für MaCa ausreichend	50 67,6%	11 14,9%	13 17,6%	74 100,0%	p < 0.001
nicht ausreichend über pME informiert	15 19,7%	7 9,2%	54 71,1%	76 100,0%	p < 0.001
pME zu radikal	45 58,4%	14 18,2%	18 23,4%	77 100,0%	p < 0.001
pME: OP-Risiken zu hoch	16 21,1%	29 38,2%	31 40,8%	76 100,0%	p = 0.073
pME: Angst vor kosmetisch ungünstigem Ergebnis	23 30,7%	19 25,3%	33 44,0%	75 100,0%	p = 0.125
pME: möchte mich keiner zusätzl. körperlichen Belastung aussetzen	33 44,0%	19 25,3%	23 30,7%	75 100,0%	p = 0.125
pME: möchte mich keiner zusätzl. psychischen Belastung aussetzen	30 40,5%	18 24,3%	26 35,1%	74 100,0%	p = 0.220
Angst, pME folgen gravierende Konsequenzen auf Partnerschaft und Sexualleben	19 25,3%	17 22,7%	39 52,0%	75 100,0%	p = 0.003
Angst, an **MaCa zu erkranken	14 18,9%	36 48,6%	24 32,4%	74 100,0%	p = 0.007

*pME = prophylaktische Mastektomie

**MaCa = Mammakarzinom

3.4.2.2 Gründe für das Ablehnen von prophylaktischer Adnexektomie

66 Ratsuchende haben Stellung zur folgenden Aussage genommen: ich sehe keine Notwendigkeit für eine prophylaktische Eierstockentfernung, da mein Testergebnis keine Genveränderung aufweist. 54,5% (36 von 66) stimmten der Aussage zu. Stimmt teilweise gaben 18,2% (n=12) an und stimmt nicht 27,3% (n=18). Dabei gaben Ratsuchende, die aufgrund eines negativen Gentests eine pAE ablehnen, gleichzeitig an, eine intensive Früherkennung sei ausreichend ($p=0.001 / r=0.600$), die pAE zu radikal ($p=0.11 / r=0.317$) und die Operationsrisiken zu hoch ($p=0.009 / r=0.323$).

Der Aussage, mein Testergebnis ergab zwar eine Genveränderung, trotzdem sehe ich keine Notwendigkeit für eine prophylaktische Eierstockentfernung, stimmten 8 von 23 Personen (34,8%) zu. Diese gaben überzufällig häufig die zusätzliche psychische Belastung als Grund gegen die pAE an ($p=0.005 / r=0.565$). Im Vergleich dazu waren 43,5% (n=10) der Befragten der Ansicht, dass eine pAE aufgrund der BRCA1/2-Mutation notwendig ist. Weitere 21,7% (n=5) waren bezüglich dieser Aussage unentschlossen.

Dass intensive Früherkennungsuntersuchungen für das Ovarialkarzinom als Präventionsmaßnahme bei Personen mit familiärer Krebsdisposition ausreichen, haben 59,1% der Ratsuchenden (39 von 66) angegeben. 19,7% (n=13) waren diesbezüglich unentschlossen und 21,2% (n=14) fanden, sie reichen nicht aus. Ähnlich wie bei der Auswertung des Fragebogens zu pME, konnten auch hier vergleichbare Zusammenhänge in der Beantwortung dieser Frage gefunden werden. So haben Ratsuchende mit Vertrauen in die intensivierete Früherkennung gehäuft angegeben, die pAE sei zu radikal ($p=0.001 / r=0.521$), die Operationsrisiken seien zu hoch ($p=0.012 / r=0.308$) und sie möchten sich keiner zusätzlichen körperlichen ($p=0.001 / r=0.405$) bzw. psychischen ($p=0.001 / r=0.432$) Belastung aussetzen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vertrauen in die intensive Früherkennung und dem persönlichem Erkrankungs- und Mutationsstatus besteht ($p=0.006 / r=0.334$ und $p=0.011 / r=0.313$). Ratsuchende mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation oder einer Brust- oder Eierstockkrebserkrankung in der Vorgeschichte gaben überwiegend an, die intensive Früherkennung würde für die Prävention des familiären Mamma- und Ovarialkarzinoms nicht ausreichen.

22,1% (15 von 68) der Befragten fühlen sich nicht ausreichend über prophylaktische Adnexektomie informiert, 11,8% (n=8) stimmten dem teilweise zu und 66,2% (n=45) stimmten nicht zu. Auf die Frage, ob pAE ein zu radikaler Schritt sei, haben 69 Ratsuchenden geantwortet. 46,4% (n=32) bejahten die Frage, 30,4% (n=20) stimmten ihr teilweise zu und 23,2% (n=16) gaben stimmt nicht an. 14,3% (10 von 70) fanden die Operationsrisiken zu hoch, 45,7% (n=32) fanden sie teilweise sehr hoch und für 40,0% (n=28) spielten bei der Entscheidungsfindung bezüglich pAE die Operationsrisiken keine entscheidende Rolle.

Keiner zusätzlichen körperlichen Belastung wollten sich 42,0% (29 von 69) aussetzen und 36,8% (25 von 68) hatten Bedenken aufgrund zusätzlicher psychischer Belastung. Im Gegensatz dazu hatten 30,4% (n=21) bzw. 38,2% (n=26) keine Befürchtungen diesbezüglich. Dabei scheint die Sorge um zusätzliche Belastung von persönlichem Erkrankungsstatus abzuhängen, denn vor allem Personen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte haben angegeben, sie möchten sich durch eine pAE keiner zusätzlichen körperlichen Belastung aussetzen (p=0.047 / r=0.240).

Jeweils 19,1% (13 von 68) der Ratsuchenden hatten ausgeprägte bzw. moderate Angst, eine prophylaktische Eierstockentfernung könnte gravierende Konsequenzen auf ihre Partnerschaft und ihr Sexualleben haben. Dieses korreliert signifikant mit der Aussage, ich habe Kinderwunsch, deshalb käme eine pAE für mich nicht in Frage (p=0.033 / r=0.274). Keine Angst vor gravierenden Konsequenzen haben 61,8% (n=42) der Ratsuchenden angegeben.

Ausgeprägte Angst, an einem Eierstockkrebs zu erkranken, hatten 18,6% (13 von 70) der Ratsuchenden und 45,7% (n=32) hatten moderate Angst. Keine Angst wurde von 35,7% (n=25) angegeben. 13,2% (9 von 68) gaben als Grund, sich gegen pAE entschieden zu haben, einen bestehenden Kinderwunsch an, 8,8% (n=6) waren noch unentschlossen, und für 77,9% (n=53) spielte die Familienplanung keine Rolle in der Entscheidungsfindung für oder gegen pAE. Es zeigte sich innerhalb des Untersuchungskollektivs signifikant, dass insbesondere Frauen mit Kinderwunsch Angst hatten, an einem Eierstockkrebs zu erkranken (p=0.028 / r=0.278).

Tabelle 20. Fragebogen Teil 2b. Gründe für das Ablehnen von prophylaktischer Adnexektomie

	<i>trifft zu</i>	<i>trifft zum Teil zu</i>	<i>trifft nicht zu</i>	<i>Gesamt</i>	<i>p</i>
Keine *pAE, da neg. **TE	36 54,5%	12 18,2%	18 27,3%	66 100,0%	p = 0.001
Pos. TE, trotzdem keine pAE	8 34,8%	5 21,7%	10 43,5%	23 100,0%	p = 0.438
Intensive Früherkennung für ***OvCa ausreichend	39 59,1%	13 19,7%	14 21,2%	66 100,0%	p < 0.001
Nicht ausreichend über pAE informiert	15 22,1%	8 11,8%	45 66,2%	68 100,0%	p < 0.001
pAE zu radikal	32 30,4%	21 30,4%	16 23,2%	69 100,0%	p = 0.054
pAE: OP-Risiken zu hoch	10 14,3%	32 45,7%	28 40,0%	70 100,0%	p = 0.003
pAE: möchte mich keiner zusätzl. körperlichen Belastung aussetzen	29 42,0%	19 27,5%	21 30,4%	69 100,0%	p = 0.296
pAE: möchte mich keiner zusätzl. psychischen Belastung aussetzen	25 36,8%	17 25,0%	26 38,2%	68 100,0%	p = 0.342
Angst, pAE folgen gravierende Konsequenzen auf Partnerschaft und Sexualleben	13 19,1%	13 19,1%	42 61,8%	68 100,0%	p < 0.001

Angst, an OvCa zu erkranken	13 18,6%	32 45,7%	25 35,7%	70 100,0%	p = 0.019
Ich habe Kinderwunsch, deshalb kommt eine pAE für mich nicht in Frage	9 13,2%	6 8,8%	53 77,9%	68 100,0%	p < 0.001

*pAE = prophylaktische Adnexektomie

**TE = Testergebnis

***OvCa = Ovarialkarzinom

4 DISKUSSION

„Prävention“ ist das Schlagwort des 21. Jahrhunderts. Ihre zunehmende Bedeutung zeichnet sich immer mehr in verschiedenen Bereichen wie Politik, Wirtschaft und im Gesundheitswesen aus. Die Prävention in der Medizin umfasst das Bewusstsein und den Lifestyle, sie beinhaltet Früherkennungsprogramme, chemopräventive Maßnahmen sowie präventive Chirurgie. Die Ziele der Prävention sind zum einen die Gewinnung zunehmender Lebensqualität und Lebensdauer sowie die Kosteneinsparung im Gesundheitswesen, die besonders relevant in der Ära schwindender (finanzieller) Ressourcen ist. Die prophylaktische Mastektomie und Adnexektomie sind Maßnahmen, die der Vorbeugung von Brust- und Eierstockkrebs dienen. Die Intention dieser Studie war die Evaluation, ob prophylaktische Mastektomie und Adnexektomie tatsächlich die oben genannten Ziele der Prävention erfüllen. Der Schwerpunkt dieser Untersuchungen konzentrierte sich dabei auf die Wahrnehmung durch den Patienten.

Bei Frauen in der westlichen Welt ist Brustkrebs die häufigste bösartige Tumorerkrankung. In Deutschland erkrankt fast jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das Lebenszeitrisiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, liegt etwa bei 1,7% (Robert-Koch-Institut Berlin, 2005). Etwa fünf bis zehn Prozent der Brust- und Eierstockkrebsfälle sind erblich bedingt. Dabei sind vor allem die im Jahre 1994 und 1995 identifizierten BRCA1- und BRCA2-Gene die meist untersuchten Brust- und Eierstockkrebs fördernden Gendefekte (Wooster et al., 1995; Miki et al., 1994). Die Prävalenzuntersuchungen auf BRCA1/2-Mutationen in der allgemeinen Bevölkerung beruhen auf Kopplungsanalysen und Familienstudien (Ford et al., 1995; Easton et al., 1994). Es wird geschätzt, dass in Österreich etwa 0,1-0,2% der Bevölkerung eine Keimbahnmutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen aufweist, wobei BRCA2-Mutationen seltener sind (Taucher et al., 2003). In den Vereinigten Staaten hat etwa eine von 345 Personen eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen (Whittemore et al., 1997). Die höchste Prävalenz mit mehr als 2% zeigen Ashkenazi Juden in Nordamerika (Roa et al., 1996).

Bei Frauen mit ausgeprägter familiärer Brust- und Eierstockkrebsdisposition ist der Anteil an BRCA1/2-Mutationsträgern besonders groß. So liegt die Wahrscheinlichkeit, eine BRCA1/2-Mutation zu finden bei 20% – 30% (Scott et al., 2003). Wir haben in dem Zeitraum von 1994 bis 2003 bei 270 Hochrisikopersonen eine Mutationsanalyse der BRCA1/2-Gene durchgeführt, von denen 21,1% (n=57) eine BRCA1/2-Mutation aufwiesen. Bei 14,1% wurde eine Mutation im BRCA1-Gen und bei 7,0% eine Mutation im BRCA2-Gen gefunden. Vergleichbare Zahlen liefern mehrere ausländische Studien. So wurde in einer australischen Studie bei der Untersuchung von 357 Hochrisikofamilien in 33% (n=119) der Fälle eine BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation festgestellt (Scott et al., 2003). Eine Studie aus den USA mit 1008 Probanden aus Hochrisikofamilien identifizierte 10,3% BRCA1/2-Mutationsträger (Shrubsoli et al., 2001). Und eine kanadische

Studie mit 122 Probanden zählte 21,7% BRCA1/2-Mutationsträger (Metcalf et al., 2004). Die Auswertungen unserer Studiendaten zeigen weiterhin, dass die Wahrscheinlichkeit einer (BRCA1/2-) Mutation am größten ist, wenn die betroffene Familie der Kategorie E oder F nach Meindl entspricht. Diese Familien haben besonders viele Mitglieder, die an Eierstockkrebs oder an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt sind. Weitere Kriterien der familiären Form des Brust- und Eierstockkrebses sind frühes Erkrankungsalter, große Anzahl der an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankten Familienmitglieder, sowie Angehörige mit beidseitigem Mammakarzinom und männliche Betroffene (Mammakarzinom).

Die Identifikation von Personen mit genetischer Krebsdisposition ist deshalb von Bedeutung, weil bei ihnen die Wahrscheinlichkeit, selbst an Krebs zu erkranken, besonders hoch ist. So liegt das Lebenszeitrisiko bei einem BRCA1-Mutationsträger, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei 45%-85%, und an einem Ovarialkarzinom zu erkranken bei 16%-63% (Easton et al., 1995; Warner et al., 1997; Struewing et al., 1997; Ford et al., 1998). Für BRCA2-Mutationsträger betragen die Lebenszeitrisiken 26%-85% für das Mammakarzinom und 10%-20% für das Ovarialkarzinom (Easton et al., 1995; Warner et al., 1997; Struewing et al., 1997; Ford et al., 1998; Thorlacius et al., 1998; Anglian Breast Cancer Study Group, 2000). Bestand bereits eine Mammakarzinom-erkrankung, beträgt die Wahrscheinlichkeit für das kontralaterale Mammakarzinom ca. 5% pro Jahr bei Mutationsträgern, im Vergleich zu 0,5%-1% in der Durchschnittsbevölkerung (Mamounas et al., 1998; Frank et al., 1998). Für männliche Betroffene mit nachgewiesener BRCA2-Mutation wurde eine Wahrscheinlichkeit von 6% errechnet, bis zum 70. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken (Ford et al., 1998).

Diese Hochrisikopersonen bedürfen intensiver Präventionsmaßnahmen. Die Wahl des richtigen Zeitpunktes für ihren Beginn ist dabei mindestens genauso entscheidend wie ihre konsequente und effektive Durchführung. Die Teilnahme an der Krebsfrüherkennung sollte ausreichend vor dem durchschnittlichen Diagnosealter beginnen, sie wird in der Literatur zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr empfohlen (Deutsche Krebshilfe e. V., 2001, 2003). Wir berechneten bei Frauen mit familiärem Mamma- und Ovarialkarzinom ein Durchschnittsdiagnosealter von 43 Jahren (Min. 26, Max. 64) beim Mammakarzinom, und für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen ein Diagnosealter von 41 Jahren (BRCA1: 40,4 J., BRCA2: 44,0 J.). Zwei Frauen, bei denen eine Mutation im BRCA1-Gen nachgewiesen werden konnte, erkrankten im Alter von 41 und 54 Jahren an einem Ovarialkarzinom. Diese Ergebnisse stimmen mit denen zahlreicher Studien überein. Demnach erkranken an einem Mammakarzinom BRCA1-Mutationsträgerinnen zwischen dem 38. – 43. Lj. (Frank et al., 1998; Johannsson et al., 1998; Couch et al., 1997) und BRCA2-Mutationsträgerinnen zwischen dem 41. - 45. Lj. (Couch et al., 1997; Phelan et al., 1996; Thorlacius et al., 1997). Damit ist das Diagnosealter in der Durchschnittsbevölkerung mit 63 Jahren signifikant älter (Levy-Lahad et al., 1997). Frauen mit hereditärem Ovarialkarzinom und bekannter BRCA2-Mutation erkrankten im Durchschnitt zwischen dem 45. – 48. Lj. (Rubin et al., 1996; Levy-Lahad et al., 1997; Frank et

al., 1998; Johannsson et al., 1998). Sie sind signifikant jünger als Frauen mit sporadischem Eierstockkrebs, die durchschnittlich im Alter von 65 Jahren erkranken (Robert-Koch-Institut Berlin, 2005).

Für Hochrisikopersonen sind damit die üblichen Empfehlungen für Früherkennungsprogramme nicht haltbar. Dieser Erkenntnis folgte das deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs, initiiert von der Deutschen Krebshilfe e.V., und etablierte ein intensiviertes Früherkennungsprogramm für Hochrisikopersonen. Danach soll die Nutzung der Früherkennungsuntersuchungen bereits im Alter von 25 Jahren beginnen. Dazu gehören monatliche Selbstuntersuchung der Brust und halbjährliche Tastuntersuchung der Brust durch den Frauenarzt sowie Mammasonographie. Eine Mammographie wird jährlich ab dem 30. Lebensjahr, eine Kernspinnmammographie ab dem 25. Lebensjahr empfohlen (Verbundprojekt der Deutsche Krebshilfe, 2003, Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung, 2005). Die Früherkennung von Eierstockkrebs hat sich dagegen als viel schwieriger herausgestellt. Mangels sensitiver Untersuchungen existieren weder allgemein empfohlene Screeninguntersuchungen, noch gibt es Empfehlungen zum Alter, in dem damit begonnen werden soll. Die 12 universitären Krebszentren des Verbundprojektes Familiärer Brust- und Eierstockkrebs hatten sich darauf geeinigt, dass zumindest jährliche Untersuchungen durch den Gynäkologen, einschließlich transvaginalen Ultraschalls, sowie zweijährliche Bestimmungen des Tumormarkers CA 12-5 sinnvoll sind (Bell et al., 1998; Jacobs et al., 1999; Kauff et al., 2002). Diese Früherkennungsuntersuchungen werden jedoch nicht mehr empfohlen, da neuere Studienergebnisse darauf hindeuten, dass die Früherkennungsuntersuchungen für Eierstockkrebs keinen Nutzen haben.

Eine Möglichkeit der primären Krebsprävention stellen die prophylaktischen Operationen dar. Anders als die Früherkennungsuntersuchung sollen diese die Entstehung von bösartigen Neubildungen in gefährdeten Organen verhindern. Da jedoch prophylaktische Eingriffe mit Risiken und weitreichenden Konsequenzen einhergehen können, müssen Vor- und Nachteile abgewogen werden. Der Schwerpunkt dieser Arbeit war, diese Vor- und Nachteile insbesondere aus der Sicht der Frauen zu untersuchen. Es galt herauszufinden, welche Effektivität die prophylaktische Mastektomie / Adnexektomie haben. Bei welchem Kollektiv sind sie zu empfehlen (Indikationsstellung) und zu welchem Zeitpunkt? Ferner sollte festgestellt werden, welche Gründe Risikopersonen haben, sich für oder gegen prophylaktische Operationen zu entscheiden, und welche Faktoren die Entscheidungsbildung beeinflussen? Der letzte Teil dieser Arbeit wurde der Untersuchung von psychosozialen Folgen nach prophylaktischen Operationen und ihren Einfluss auf die Lebensqualität gewidmet. Um eine adäquate Beratung zu gewährleisten und den Ratsuchenden die bestmögliche Hilfestellung für die Entscheidung im Umgang mit familiärer Krebsdisposition zu geben, ist die Kenntnis solcher Ängste, Beweggründe, der Aufklärungswahrnehmung hilfreich.

Das entscheidende Kriterium, prophylaktische Operationen als präventive Maßnahme anzuerkennen, ist ihre Wirksamkeit. In unserem Untersuchungskollektiv von 24 prophylaktisch mastektomierten Frauen wurde bei nur einer zum Zeitpunkt der (prophylaktischen) Operation ein okkultes Mammakarzinom (4,2%) gefunden. Abzüglich des Mammakarzinoms ist über den gesamten Beobachtungszeitraum von 54,5 Monaten kein weiterer maligner Brusttumor aufgetreten. Bei 30 Frauen, bei denen eine prophylaktische Adnexektomie durchgeführt wurde, ist weder zur Zeit der Operation noch über den gesamten Beobachtungszeitraum ein maligner Brust- oder Eierstocktumor aufgetreten. Zur Klärung der Effektivität von pME müssen weiterhin die drei größten Studien auf diesem Gebiet von Hartmann, Meijers-Heijboer sowie Pennisi und Capozzi berücksichtigt werden. Hartmann hatte 1999 zum Nachweis der Effektivität von pME 425 prophylaktisch mastektomierte Frauen mit moderatem Mammakarzinomrisiko gegen das Gail Model verglichen. Das Gail Model diente dabei zur Berechnung der erwarteten Mammakarzinominzidenz im Untersuchungskollektiv, unter Berücksichtigung klinische Parameter wie dem Menarchenalter, dem Alter bei der Geburt des ersten Lebendgeborenen, Anzahl durchgeführter Biopsien, Vorhandensein von atypischen hyperplastischen Brustdrüsenveränderungen sowie der familiären Belastung. Dabei sind in einem Beobachtungszeitraum von 14 Jahren von 37,4 erwarteten Mammakarzinomen nur vier aufgetreten ($p < 0.001$), was einer Risikoreduktion von 89,5% nach pME bei Frauen mit moderatem Risiko entspricht. Zusätzlich verglich Hartmann 214 Frauen mit genetischer Krebsbelastung und pME mit ihren 403 nicht operierten Schwestern als Kontrollgruppe. Hierbei sind von 30 bis 52,9 erwarteten Mammakarzinomen nur 3 aufgetreten. Damit zeigte Hartmann, dass besonders Risikopersonen von der pME durch eine Reduktion der Erkrankungswahrscheinlichkeit um 90% - 94% profitieren. Die größte Studie jedoch, mit 1500 Probandinnen, wurde von Pennisi und Capozzi 1989 beschrieben. Diese beobachteten in einem Zeitraum von 9 Jahren bei 1046 prophylaktisch mastektomierten Probandinnen 6 Mammakarzinome. Allerdings zeigten nur 39% des Untersuchungskollektivs eine positive Familienanamnese und weitere 30% waren bis zum Ablauf der Follow-up-Zeit ausgeschieden (Pennisi et al., 1989). Trotz dieser Einschränkungen ist auch in diesem Fall von einem enormen Erfolg der prophylaktischen Mastektomie auszugehen. Meijers-Heijboer et al. publizierten die Ergebnisse einer prospektiven Studie mit 139 als BRCA1/2-Mutationsträger identifizierten Frauen, von den 76 sich einer pME unterzogen haben. Keine der 76 prophylaktisch operierten Frauen (0/79) entwickelte ein Mammakarzinom, wohingegen in der Kontrollgruppe (Surveillance-Gruppe) acht (8/63) Karzinome auftraten ($p = 0.003$, 95%-CI: 0-0,36). Der Beobachtungszeitraum betrug $2,9 \pm 1,4$ Jahre. Den präventiven Erfolg von kontralateraler prophylaktischer Mastektomie (CPM) bei Frauen mit familiären Mammakarzinomen haben McDonnell und Hunt untersucht. Sie berechneten für diese Frauen eine Risikoreduktion für das kontralaterale Mammakarzinom von 94,4%-96,0% bzw. mehr als 90% (McDonnell et al., 2001; Hunt et al., 2004).

Tabelle 21. Übersicht der drei großen Studien zur Effektivitätsprüfung prophylaktischer Mastektomie

	<i>Hartmann et al. (1999)</i>	<i>Penissi und Capozzi (1989)</i>	<i>Meijers-Heijboer et al. (2001)</i>
Studiendesign	retrospektiv	retrospektiv	prospektiv
Populationsgröße	639 Frauen	1500 Frauen	139 Frauen
Beobachtungszeitraum	14 Jahre	9 Jahre	3 Jahre
*pME-Art	90% **SuMe, 10% totale Mastektomie	SuMe	totale Mastektomie
erwartete ***MaCa-Inzidenz	- moderates Risiko: 37,4/425 - hohes Risiko: 30/214	nicht berechnet	8/63
beobachtete MaCa-Inzidenz	- moderates Risiko: 4/425 - hohes Risiko: 3/214	6/1046	0/76
Risikoreduktion	- moderates Risiko: 89,5% - hohes Risiko: 90%- 94%	nicht berechnet	HR: 0 (0-0.36), p = 0.003

*pME-Art: Art der prophylaktischen Mastektomie

**SuMe: Subkutane Mastektomie

***MaCa: Mammakarzinom

Ähnlich eindeutig stellen sich die Ergebnisse von Rebbeck et al. und Kauff et al. dar, die im Jahr 2002 die Effektivität prophylaktischer Adnexektomie in der Risikoreduktion des hereditären Ovarial- und Mammakarzinoms präsentierten. Kauff et al. zeigten in ihrer prospektiven Studien mit 170 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen auf, dass in einen Beobachtungszeitraum von 24,2 Monaten unter den 98 prophylaktisch adnexektomierten Frauen, mit 3 Mammakarzinomen und einem primär papillären, serösen Peritonealkarzinom (PSCP), weniger Karzinome aufgetreten sind als in der Surveillance-Gruppe (n=72) mit 8 Mammakarzinomen, 4 Ovarialkarzinomen und 1 PSCP (Kauff et al., 2002). Im Vergleich dazu sind in der von Rebbeck et al. publizierten Studie mit 551 Probanden mit BRCA1/2-Mutationen und einer langen Follow-up-Zeit von 9 bis 11 Jahren in der Gruppe prophylaktisch adnexektomierter Frauen 6 (2,3%) Ovarialkarzinome des Stadiums I zum Zeitpunkt der Operation diagnostiziert worden. Zwei (0,8%) weitere PSCP sind 3,8 und 8,6 Jahre nach dem Eingriff aufgetreten. Im Unterschied dazu erkrankten in der Surveillance-Gruppe 58 (19,9%) Frauen an einem Ovarialkarzinom und 60 (42,3%) an einem Mammakarzinom. In der Gruppe prophylaktisch Operierter hingegen entwickelten 21 (21,2%) Frauen ein Mammakarzinom. Damit ergeben Rebbecks Ergebnisse, dass die prophylaktische Adnexektomie bei BRCA1/2-Mutationsträgern das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, um 85%-96% und an einem Mammakarzinom zu erkranken um ca. 53% senkt (Rebbeck et al., 2002).

Die verfügbaren Daten zeigen deutlich, dass durch die prophylaktischen Operationen die Inzidenz des malignen Brust- und Eierstockkrebs signifikant gesenkt werden kann. Den damit einhergehenden Gewinn der Lebenserwartung haben Schrag und Grann an Rechenmodellen aufgezeigt (Schrag et al., 1997; Grann et al., 2002). Danach führt eine prophylaktische Mastektomie bei einer 30-jährigen BRCA1/2-Mutationsträgerin zu einer Steigerung der Lebenserwartung von 2,9-5,3 bzw. 3,5 Jahren. Die prophylaktische Adnexektomie wiederum geht mit einem Lebenszeitgewinn von 0,3-1,7 bzw. 2,6 Jahren einher. Der Nutzen prophylaktischer Chirurgie kann auch in der Dimension 'number needed to treat' angegeben werden. Hamm et al. (1999) zeigten in einem Kollektiv von Frauen mit hohem Krebsrisiko, dass, um einen Brustkrebs zu verhindern, 6 Frauen prophylaktisch mastektomiert werden müssen. Um eine Frau vor dem brustkrebsbedingten Tod zu bewahren, müssten sogar 25 Frauen operiert werden. Der Nutzen prophylaktischer Chirurgie bei Frauen mit moderatem Krebsrisiko ist im Gegensatz dazu geringer. So ist es erforderlich, 13 bzw. 42 Frauen zu operieren, um eine Frau vor dem Brustkrebs bzw. brustkrebsbedingten Tod zu bewahren.

In unserer Studie wurde nach insgesamt 54 durchgeführten prophylaktischen Operationen (24x pME und 30x pAE) nur ein okkultes Mammakarzinom zum Zeitpunkt der pME festgestellt. Bedeutend insbesondere für die Wahl des operativen Zeitpunktes ist, dass in 8 (34,8%) weiteren Fällen Precursor-Läsionen mit erhöhtem Risiko für das Mammakarzinom gefunden wurden. Bei 3 Frauen (13,0%) in einem Durchschnittsalter von 35,7 Jahren wurden Veränderungen im Sinne einer atypischen intraduktalen/lobulären Hyperplasie (AIH/ALH) nachgewiesen und bei 5 weiteren (21,7%) ein duktales/lobuläres carcinoma in situ (DCIS/LCIS). Frauen mit DCIS/LCIS waren im Durchschnitt 40,4 Jahre alt und damit älter als Frauen mit AIH/ALH bzw. ohne einen pathologischen Befund (o.p.B.). Nach dem Überprüfen des Mutationsstatus' konnten wir zudem feststellen, dass mehr Frauen (42,9%) mit einem deutlich pathologischem Befund (AIH/ALH, DCIS/LCIS, invasives Karzinom) eine BRCA1/2-Mutation aufwiesen als Frauen (35,7%) mit keinen bis geringpathologischen Befund (o.p.B., Mastopathie) ($p=0.569$). Überraschend war, dass 85,7% der Personen mit höchstens geringpathologischem Befund, im Vergleich zu 55,6% der Personen mit deutlich pathologischem Befund, bereits zuvor an einem Mammakarzinom erkrankt waren. In beiden Gruppen lag das Erkrankungsalter bei 41 Jahren. Die histologischen Untersuchungen bei der prophylaktischen Adnexektomie zeigten weniger eindeutige Ergebnisse. So wurden pathologische Veränderungen des Gewebes vor allem bei jungen Patienten gefunden (42,6 Jahre vs. 49,9 Jahre). Die Mehrzahl der Fälle, etwa 70%, resultierte in keinem pathologischen Befund. Die restlichen 30% umfassten zystische Veränderungen, benigne Tumore und Endometriome.

Unter Berücksichtigung des Risikos für die Entwicklung von Mammakarzinom bei Vorhandensein von Precursor-Läsionen kann erneut die Plausibilität der Risikoreduktion nach prophylaktischer Mastektomie untermauert werden. Veränderungen des Brustgewebes im Sinne der atypischen

intraduktalen/lobulären Hyperplasie gehen mit einem 4 bis 5fach erhöhten Risiko für Mammakarzinom einher. Bestehen zusätzlich andere Risikofaktoren, so ist das kumulative Risiko noch größer (Dupont et al., 1985). Zum Beispiel hat eine Frau mit AIH/ALH, die eine an Mammakarzinom erkrankte Verwandte ersten Grades hat, ein 11fach höheres Risiko. LCIS und DCIS sind mit einem 4 bis 5fachen und 8 bis 10fachen erhöhten Risiko assoziiert (Rosai et al., 1991; Page et al., 2000). Hoogerbrugge et al. beschrieben 2003 eine prospektive Studie, in der die Prävalenz von prämaligen Läsionen bei Frauen mit hohem familiärem Risiko für Brustkrebs untersucht wurde. Mindestens eine prämaligne Läsion wurde dabei bei mehr als der Hälfte der Frauen mit prophylaktischer Mastektomie nachgewiesen. Es sind in 37%-39% der Fälle ALH/AIH, in 25% der Fälle LCIS und in 15% DCIS gefunden worden. Damit wurde im Kollektiv von Hoogerbrugge häufiger ein pathologischer Befund des Brustdrüsengewebes als in unserem Untersuchungskollektiv gefunden. Die von Hoogerbrugge beschriebene Studie umfasste jedoch doppelt so viele BRCA1/2-Mutationsträger und bediente sich einer (Studien-)standardisierten Technik (siehe dort) zur histologischen Untersuchung des prophylaktisch entnommenen Gewebes. Die Interpretation der histologischen Ergebnisse nach prophylaktischer Adnexektomie ist schwierig, denn es ist sehr wenig über Precursor-Läsionen von Ovarialkarzinom bekannt. Abnormalitäten, die dabei beobachtet wurden, sind vor allem Inklusionszysten, Spalten und Fissuren an der Eierstockoberfläche, epitheliale Metaplasien und papillomatöse Veränderungen (Salazar et al., 1996). Signifikante Unterschiede bezüglich ihrer Präsenz bei Personen mit durchschnittlichem Eierstockkrebsrisiko und Personen mit familiärer Disposition sind bis dato nicht nachgewiesen worden.

Die Indikation zur prophylaktischen Mastektomie umfasst, neben der Prävention von Brustkrebs bei Risikopersonen, seltener auch Zustand nach multiplen Biopsien, therapieresistente Mastalgie sowie ausgeprägte fibrocystische Mastopathie und Karzinophobie (Eisen et al., 2000). Erst die Entdeckung der BRCA1/2-Gene ermöglichte eine genauere Auswahl geeigneter Patienten. So zeigten Schrag et al. (1997) und Hartmann et al. (1999), -siehe Seite 61 bis 63 dieser Arbeit-, dass vor allem BRCA1/2-Mutationsträger sowie Personen ohne den Nachweis eines Gendefekts, jedoch mit einem hohen Erkrankungsrisiko, den größten Nutzen von der präventiven Chirurgie haben. Personen hingegen, die einen Verwandten mit gesichertem BRCA1/2-Gendefekt haben, bei denen selbst jedoch diese Mutation ausgeschlossen ist, haben ein normales Erkrankungsrisiko. Ihnen werden die regulären Früherkennungsmaßnahmen empfohlen. Über die Akzeptanz prophylaktischer Operationen unter Risikopersonen und BRCA1/2-Mutationsträgern existieren unterschiedliche Angaben. Diese divergieren zunächst bezüglich des Interesses und den tatsächlich durchgeführten prophylaktischen Operationen. Des Weiteren sind kulturelle Unterschiede zu erkennen. Mit diesem Thema haben sich Julian-Reynier et al. in ihrer Studie über den Interessenvergleich bezüglich pME unter Frauen mit BRCA1/2-Mutationen aus verschiedenen Ländern auseinandergesetzt (Julian-Reynier et al., 2001). Demnach favorisieren signifikant mehr

Briten und Kanadier für die prophylaktische Mastektomie als Franzosen. Eine Studie aus den Niederlanden zeigte, dass dort die Akzeptanz von prophylaktischen Operationen unter den BRCA1/2-Mutationsträgern bei 51% liegt (Meijers-Heijboer et al., 2000). In einer österreichischen Studie äußerten 21% der weiblichen Mutationsträger Interesse an pME und in einer australischen Studie wird von 19% Interessenten berichtet (Wagner et al., 2000; Meiser et al., 2000). Die Rate an durchgeführten pME unter BRCA1/2-Mutationsträgern in den Vereinigten Staaten wird auf 1% bis 14,9% geschätzt (Scheuer et al., Lerman et al., 2000).

Im Vergleich dazu ergaben unsere Untersuchungen, dass circa die Hälfte der Personen mit gesicherter BRCA1/2-Mutation (53,6%) sich einer prophylaktischen Operation unterzogen hat. Dabei haben 10,7% der Frauen eine pME, 25% eine pAE und 17,9% eine pME und pAE durchführen lassen. Bereits an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankte Frauen entschieden sich häufiger für die pME (64%), wohingegen gesunde Ratsuchende die pAE bevorzugten (55%). Unter den Frauen, welche beide prophylaktische Operationen (pME, pAE) haben durchführen lassen, wiesen 90% einen Mamma- oder Ovarialkarzinom in der Vorgeschichte auf. Die große Zustimmung, mit über 50% für prophylaktische Operationen, in unserer Studie liegt unter anderem darin begründet, dass die Beteiligung an prophylaktischer Adnexektomie in die Berechnung eingeflossen ist. Nach Abzug der prophylaktischen Adnexektomien minimiert sich die Zahl von 53,6% auf 28,6%. Damit wären die Ergebnisse mit den in der niederländischen und österreichischen Studie beschriebenen vergleichbar.

Die Präferenz der pAE gegenüber der pME unter BRCA1/2-Mutationsträgern ist auch in anderen Studien beobachtet worden (Schrag et al., 1997; Meijers-Heijboer et al., 2000). Hauptgrund dafür ist der geringere operative Aufwand ohne ästhetische Einschränkungen (Hallowell et al., 1998; Wickmann et al., 2001). Mit pAE kann eine Risikoreduktion sowohl für das Mammakarzinom als auch für das Ovarialkarzinom zu erzielt werden. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für einen BRCA1/2-Mutationsträger, an einem Mammakarzinom zu erkranken, größer ist, ist das Ovarialkarzinom mit einer schlechteren Prognose behaftet (Gotlieb et al., 2000; Werness et al., 2001). Keine nachgewiesene effektive Früherkennung sowie Mangel an präventiven Alternativen hinsichtlich des Eierstockkrebses sind weitere Gründe. Abgesehen von der mehrjährigen Einnahme von oralen Kontrazeptiva ist für keine andere Maßnahme eine Risikosenkung nachgewiesen worden (Narod et al., 1999). Andere chemopräventive Substanzen, wie Tamoxifen in der Therapie und Prävention von Brustkrebs, existieren kaum oder sind in der Mehrzahl der Eierstocktumoren unwirksam (Rebbeck et al., 1999).

Hallowell et al. (1998) richteten die Frage, ob pME oder pAE die bessere Option sei, in einer prospektiven Studie an Frauen mit familiärer Krebsdisposition. Die Mehrzahl von ihnen entschied sich für die Adnexektomie. Sie begründeten ihre Antwort am häufigsten damit, dass die Eierstöcke im Körper liegen und dadurch keine unmittelbaren Operationsfolgen sichtbar seien. Außerdem würden Brüste in einem größeren Ausmaß die Weiblichkeit repräsentieren als die Eierstöcke.

Außerdem scheint die Entscheidungsbildung auch von der Beratung und von der Meinung des betreuenden Arztes abzuhängen (Hallowell et al., 1998). Bereits 1995 zeigten Houn et al. Unterschiede in der Akzeptanz von pME unter Ärzten aus verschiedenen Fachabteilungen auf. Nach einer Befragung in Maryland gaben 84,6% der plastischen Chirurgen, 47,0% der Allgemeinchirurgen und 38,3% der Gynäkologen die pME als eine präventive Option für Hochrisikogruppen anzuerkennen an (Houn et al., 1995). Dabei scheinen auch hier die kulturellen Einflüsse eine entscheidende Rolle zu spielen. So beurteilten nur 10,9% der befragten französischen Ärzte die pME bei BRCA1/2-Mutationsträgern als akzeptabel (Julian-Reynier et al., 2000). Im Jahre 1998 wurden die Mitglieder der National Society of Genetic Counselors Special Interest Group in Cancer befragt, wie sie sich persönlich im Falle des Nachweises einer BRCA1/2-Mutation entscheiden würden (Matloff et al., 2000). Etwa 25% von ihnen gaben an, eine prophylaktische Mastektomie eventuell in Erwägung zu ziehen. Als Fachärzte aus 16 europäischen Zentren für familiären Krebs befragt wurden, ab welchem Risiko sie pME empfehlen würden, gaben die meisten eine Risikowahrscheinlichkeit von 25% an. Die Empfehlungen zur pAE hingen stark von BRCA-Mutationsstatus sowie von der eigenen familiären Belastung ab (Vasen et al., 1998).

Die Gründe der Betroffenen, sich für oder gegen prophylaktische Operationen zu entscheiden, sind abhängig von dem Krankheitsverhalten, dem sog. Coping, und dem Umgang mit einer potentiell möglichen Erkrankung (Garofalo et al., 1998). Das Wissen um potentielle Erkrankung führt zum Stress. Dieser Stress kann je nach Ausmaß lähmend wirken, motivieren oder in einen unüberlegten Aktionismus münden. Risikofaktoren, die Stress potenzieren können, sind negative persönliche oder familiäre Erfahrungen mit der Erkrankung und dem Tod. Wiederholte diagnostische Untersuchungen, Biopsien, Früherkennungs- und Nachsorgeuntersuchungen riskieren eine dauernde Auseinandersetzung mit dem Thema. Die Hauptbeschäftigung mit einer potentiellen Erkrankung kann Angst, Depression, sich aufdrängende Gedanken und Schlafstörung hervorrufen (Compas et al., 1994). Dieses Syndrom, das wiederholt bei Personen mit familiärer Krebsdisposition beobachtet wird, führt zur Beeinträchtigung täglicher Funktionen und gefährdet die Lebensqualität (Baum et al., 1997). Prophylaktische Operationen können die krebsspezifische Angst und den Stress reduzieren (Frost et al., 2000). Sie sind jedoch irreversibel und müssen gegen mögliche Nachteile abgewogen werden. Stefanek et al. haben im Rahmen ihrer Studie bereits gezeigt, dass wiederholte Biopsien, eine hohe persönliche Risikowahrnehmung und die krebsspezifische Sorge/Angst häufige Gründe für die prophylaktische Mastektomie sind (Stefanek et al., 1995). Dass Personen, die sich gegen prophylaktische Operationen entscheiden, geringere Angst haben, an Krebs zu erkranken, wird durch unsere Ergebnisse untermauert. Denn 81,1% (n=60) bzw. 81,4% (n=57) der Personen, die sich gegen eine prophylaktische Mastektomie bzw. Adnexektomie entschieden haben, gaben keine oder nur geringfügige Angst, an Krebs zu erkranken an. Im Gegensatz dazu haben Personen mit prophylaktischen Operationen mehr als doppelt so

häufig (krebsbedingte) Angst (Stefanek et al., 1995; Meiser et al., 2001; Lodder et al., 2002). Lodder und Frost zeigten, dass BRCA1/2-Mutationsträgerinnen, die zur prophylaktischen Mastektomie tendieren, etwa 2,5mal häufiger eine (krebsabhängige) Angst und etwa 4mal häufiger einen krebsabhängigen Stress haben als Mutationsträgerinnen, die eine prophylaktische Mastektomie ablehnen (Lodder et al., 2002; Frost et al., 2000). Darüber hinaus zeigten sie, dass die prophylaktische Mastektomie das Angst- bzw. Stresspotential signifikant senken kann.

Der Bedarf nach klinischer und genetischer Beratung gehört zum krankheitsspezifischen Verarbeitungsprozess. Die Annahme, dass die genetische Beratung, einschließlich der Genanalyse, einen relevanten Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen prophylaktische Operationen hat, wird durch unsere Ergebnisse unterstützt. So beobachteten wir, dass jede zweite Person (53,6%) mit nachgewiesener BRCA1/2-Genmutation sich für die pME oder die pAE entschieden hat. Ferner befragten wir die Ratsuchenden selbst, welchen Einfluss das Ergebnis der Genanalyse auf ihre Entscheidung für oder gegen prophylaktische Operationen hatte. Mehr als die Hälfte der nicht prophylaktisch operierten Frauen (57,7% und 54,5%) gaben an, sich gegen die pME und die pAE aufgrund eines negativen Testergebnisses entschieden zu haben. Weitere 32,1% und 34,8% der Probanden gaben an, dass sie sich, auch im Falle eines positiven Testergebnisses, gegen prophylaktische Operationen entscheiden würden. Beide Aussagen hingen davon ab, ob die Befragten selbst zuvor an einem Brustkrebs erkrankt waren. Ratsuchende mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte zeigten, unabhängig vom Mutationsstatus, eine höhere Akzeptanz gegenüber pME als gesunde Ratsuchende. Lynch et al. präsentierten 1997 eine deskriptive Studie, in der 135 Frauen, sowohl vor und nach der genetischen Beratung, inklusive eines BRCA1-Gen-tests, zur prophylaktischen Operation befragt wurden. Es zeigte sich, dass ein Drittel bzw. drei Viertel der als Mutationsträgerinnen identifizierten Frauen bereits vor der Bekanntgabe der Testergebnisse ein Interesse an der prophylaktischen Mastektomie bzw. Adnexektomie hatten und dass diese Proportion beibehalten wurde, nachdem das Testergebnis bekannt war. Andererseits hielt keine der Frauen, bei denen eine BRCA1-Mutation ausgeschlossen wurde (22%), an ihrem ursprünglichen Interesse, sich einer prophylaktischen Operation zu unterziehen, fest.

Weiterhin haben wir den Einfluss der eigenen Risikowahrnehmung für das Mamma- oder Ovarialkarzinom auf die Entscheidung für oder gegen eine prophylaktische Operation untersucht. Es zeigte sich, dass mindestens 58,3% der prophylaktisch mastektomierten Frauen ihr postoperatives Erkrankungsrisiko zu hoch einschätzten. Zusätzlich fiel auf, dass alle Frauen, die ein überhöhtes Restrisiko annahmen, die prophylaktische Mastektomie bereuten bzw. teilweise bereuten. Umgekehrt zeigte keine der Ratsuchenden mit einem adäquatem oder unterschätztem Restrisiko Reue bzw. teilweise Reue ($p=0.018$ / $r=0.582$). Vergleichbar mit unseren Ergebnissen überschätzten in der Studie von Metcalfe et al. 35,9%-60,3% von 75 Frauen mit prophylaktischer Mastektomie ihr Erkrankungsrisiko (Metcalfe et al., 2002). Und dass ein hohes angenommenes

Erkrankungsrisiko, unabhängig davon, ob vor oder nach einer genetischen Beratung, mit einer größeren Akzeptanz für die prophylaktischen Operationen korreliert, bestätigten auch van Dijk et al. in ihrer Studie mit 241 Frauen mit familiärer Krebsdisposition ($p=0.002$) (van Dijk et al., 2003). Lloyd et al. zeigten, dass Personen, die ihr Erkrankungsrisiko zu hoch einschätzten, einen erhöhten Level an (psychischem) Stress haben (Lloyd et al., 1996; Watson et al., 1998; Metcalfe et al., 2002; Metcalfe et al., 2004). Sie zeigten ferner, dass beide Faktoren, nämlich der psychische Stress und die Überschätzung des eigenen Erkrankungsrisikos, mit jungem Alter und dem Mutterstatus (Mutter von Kindern <15 . Lebensjahr) korreliert (Lodder et al., 2002). Es überrascht nicht, dass diese Frauen häufig als Grund für prophylaktische Operation ihrer Kinder und die Pflicht, für sie da zu sein, angaben (Hallowell et al., 1998).

Ratsuchende des hiesigen Untersuchungskollektives, die mit einem familiären Risiko vorbelastet sind, sich aber dennoch gegen die pME und pAE entschieden haben, begründeten ihre Entscheidung häufig damit, dass dieser Schritt zu radikal sei (58,4%, $p<0.01$ und 46,4%, $p=0.054$) und dass die empfohlenen Früherkennungsuntersuchungen ausreichend sind (67,6%, $p<0.01$ und 59,1%, $p<0.001$). Hallowell et al. erkannten 1998, dass die Radikalität des prophylaktischen Vorgehens im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie bei einem Mamma-karzinom das häufigste Argument gegen die pME ist. Operationsrisiken sowie die zusätzliche psychische und physische Belastung scheinen zunächst bei der Entscheidungsbildung keine große Rolle zu spielen. Ihre Bedeutung kam erst zum Tragen, als es um die Beurteilung von prophylaktischen Operationen ging. Wenig überraschend ist, dass die Befürchtungen der Ratsuchenden, die prophylaktische Organentfernung könnte gravierende Konsequenzen mit Auswirkung auf die Partnerschaft oder das Sexualleben haben, häufiger mit prophylaktischer Mastektomie als Adnexektomie im Zusammenhang standen (25,3% vs. 19,1%). Zusätzlich zeigten besonders Frauen, die Angst vor einem kosmetisch ungünstigen Ergebnis hatten, gleichzeitig auch Angst vor negativen Konsequenzen auf die Partnerschaft oder das Sexualleben ($p=0.005$ / $r=0.321$). Die Ergebnisauswertungen zeigten jedoch, dass in 85,7% und 89,5% der Fälle die prophylaktische Mastektomie und Adnexektomie keine gravierenden Folgen auf das Intimleben hatten. Trotzdem ist in 14,3% und 10,5% der Fälle mit Veränderungen im Intimleben zu rechnen. Frost et al. zeigten sogar eine Häufigkeit von 23%, dass es zur Störung des Sexuallebens kommt (Frost et al., 2000). Unter 572 Frauen aus den Vereinigten Staaten, die sich zwischen 1960 und 1993 einer pME unterzogen haben, berichteten 73% über keine Veränderungen und 23% über eine Verschlechterung des Intimlebens. Die verbleibenden 4% erfuhren sogar eine Verbesserung des Intimlebens. Die unterschiedlichen Ergebnisse bei Frost und unserer Studie sind denkbar darin begründet, dass bei unserem Kollektiv eine strengere Indikationsstellung für die prophylaktischen Operationen bestand, wohingegen Frost keine genauen Angaben zur familiären Belastung in seinem Kollektiv macht. Als Operationsindikationen waren unter anderem die noduläre Brustdrüsenveränderung, ärztliche Empfehlung und familiäre Krebsbelastung angegeben.

Die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis war nach der prophylaktischer Adnexektomie größer als nach der Mastektomie (82,4%-94,2% und 55%-65%). Sie korrelierte bei der pME negativ mit dem Auftreten und der Anzahl von Komplikationen ($p=0.011$ / $r=0.581$). Ein direkter Zusammenhang mit der Operationstechnik (subkutane vs. einfache Mastektomie und Adnexektomie per Laparotomie vs. per Laparoskopie) oder mit der Wahl der Brustrekonstruktion (ja vs. nein und Implantat vs. Eigengewebe) besteht jedoch nicht. So zeigte sich, dass Frauen, die keine Brustrekonstruktion in Anspruch nehmen, mindestens genauso zufrieden sind, wie Frauen mit einer Brustrekonstruktionen ($p=0.336$). Dennoch, wenn auch ohne statistisch signifikanten Nachweis, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass Frauen, die sich für einen Brustaufbau entscheiden, häufiger mit dem kosmetischen Ergebnis unzufrieden sind. Keine der Frauen ohne eine Brustrekonstruktion äußerte Unzufriedenheit, wohingegen 44 % der Frauen (4 von 9) mit ihrer Brustrekonstruktion unzufrieden waren (drei mit Eigengewebeaufbau, eine mit Implantaten). Möglicherweise stellen Frauen, die von vorneherein eine Rekonstruktion wünschen, mehr Anspruch an die Ästhetik. Ein anderer Grund für ihre Unzufriedenheit könnte eine unzureichende Aufklärung über die Möglichkeiten und Grenzen der Brustrekonstruktion sein. Stefanek et al. fanden in ihrer prospektiven Studie mit 14 Probandinnen heraus, dass 71,4% ($n=10$) mit dem kosmetischen Ergebnis nach prophylaktischer Mastektomie zufrieden waren (Stefanek et al., 1995). Lediglich vier Frauen, die eine Brustrekonstruktion erhielten, waren unzufrieden. Das waren 36,4% (4 von 11) der Frauen, die eine Rekonstruktion hatten. In der von Borgen et al. 1998 beschriebenen Studie mit 370 Probandinnen nach pME, drei Viertel der Frauen hatte eine Brustrekonstruktion, fanden mindestens 16% das kosmetischen Ergebnis inakzeptabel und weitere 5% bedauern ihre Entscheidung zur prophylaktischen Mastektomie. Da für die Patientenbefragung jedoch keine engeren Studienkriterien erfüllt waren, die Befragung erfolgte freiwillig und speziell für ein Magazin, ist eine Selektion des Untersuchungskollektives anzunehmen. Die erwarteten Zahlen liegen deshalb wahrscheinlich höher. Eine qualitative Studie, in der 60 Probandinnen 6 und 18 Monate nach pME zum kosmetischen Ergebnis befragt wurden, betrieben Bebington und Fallowfield 2003. Probleme, die häufig berichtet worden sind, waren vor allem störende Narben, unnatürliche Erscheinung der Brüste sowie Formasymmetrie (Bebington und Fallowfield, 2003). Unzufriedenheit mit der Form und der Erscheinung der Brüste sowie Störung der sexuellen Attraktivität äußerte die Hälfte von 12 als BRCA1/2-Mutationsträger identifizierten Frauen, welche eine pME, einschließlich Brustrekonstruktion, haben durchführen lassen, in einer Rotterdamer Studie. Ihre Follow-up-Zeit betrug 1 Jahr, so dass weitere Ergebnisse abzuwarten sind (Lodder et al., 2002).

Komplikationen im hiesigen Untersuchungskollektiv, die zusätzliche Operationen notwendig machten, traten nach der pME in 12,5% der Fälle auf. Dazu gehörten vor allem große Hämatoeme, Blutungen, Wundinfektionen und Gewebsnekrosen. Die Häufigkeit von Komplikationen lag pro Fall zwischen einem und 4mal. Größere bis mittlere Schmerzen traten bei 5,6% bis 33,3% der

mastektomierten Frauen auf. Bei 40% der Frauen war eine weitere Operation zur Brustrekonstruktion bzw. aufgrund von Implantatunverträglichkeit erforderlich. Die Re-Operationen betragen auch hier pro Fall zwischen einem und vier Mal. Frauen mit einer pAE zeigten klimakterische Symptome. Auswertungen zeigten, dass in etwa 12% bis 47% der Fälle mit kurz- bis mittelfristigen menopausalen Symptomen zu rechnen ist. Gewichtszunahme (21,7%-47,8%), Schlafstörungen (16,7%-37,5%) sowie verstärkte Gereiztheit (12,0%-36,0%) nahmen in der Reihenfolge an Häufigkeit ab. Leichtere Schmerzen traten in 18,2% der Fälle auf.

In etwa 4%-20% ist mit perioperativen Komplikationen im Zusammenhang mit der pAE zu rechnen. Elit et al. berechneten in ihrem Untersuchungskollektiv, bestehend aus 263 prophylaktisch adnexektomierten Frauen, eine perioperative Morbiditätsrate von 14%. Diese umfasste intraoperative Komplikationen wie Blutungen, Re-Operationen z. B. wegen Peritonitis, Hämatome, Wundinfektionen und anderen Wundprobleme wie z. B. Hernien (Elit et al., 2001). Dabei war die Laparoskopie mit einer geringeren Komplikationsrate verbunden als die Laparotomie. Die Komplikationen traten beim endoskopischen Vorgehen in 12% und bei der Laparotomie in bis zu 23% der Fälle auf. Über eine entscheidend geringere Komplikationsrate nach pAE berichteten Kauff et al. (2002). Von 98 Frauen, alle wiesen eine BRCA1/2-Mutation auf, kam es lediglich bei 4 zu Komplikationen. Welche Operationstechnik angewandt wurde, wurde nicht beschrieben. Eine Komplikationsrate von 4% entspricht jedoch den aus anderen Studien veröffentlichten Ergebnissen über Komplikationen bei der Laparoskopie (Bateman et al., 1996; Mirhashemi et al., 1999). Die Adnexektomie per Laparotomie, kombiniert mit einer Hysterektomie oder anderen gynäkologischen Operationen ist mit einer Morbiditätsrate zwischen 8%-17% assoziiert (Kovac et al., 2000; Makinen et al., 2001). Bei der Betrachtung der Morbiditätsraten nach pME muss berücksichtigt werden, dass die meisten Komplikationen mit dem Brustaufbau einhergehen (Hughes et al., 1999). Die initiale Morbidität nach einer Mastektomie ist relativ gering und ist abhängig von der Menge des entnommenen Gewebes. Mögliche Komplikationen sind vor allem durch Devaskularisation verursachte Wundinfektionen und Hautnekrosen. Diese können, auf Kosten der Effektivität, durch Belassung größerer Mengen subkutanen Fettgewebes verhindert werden (Hughes et al., 1999). Ein Brustwiederaufbau erhöht die Komplikationsrate auf bis zu 35%. Bei der Verwendung von autologem Gewebe im Vergleich zu Implantaten, die mit einer höheren Spätmorbiditätsrate assoziiert sind, ist insgesamt mit mehr Komplikationen und einer höheren Frühmorbiditätsrate zu rechnen (Spear et al., 1998; Wickmann et al., 2001).

Spear et al. beobachteten in Rahmen der retrospektiven Studien mit 101 prophylaktisch mastektomierten Patienten, die zusätzlich eine Brustrekonstruktion mit Expander/Prothese hatten, bei 1% Wundinfektionen, bei 1,2% Hämatome und bei 5,3% Hautnekrosen (Spear et al., 1998). Implantatrupturen treten in etwa 2% der Fälle und Kapselkontrakturen in 10,6% auf (Moore et al., 1992). Bei 70 Frauen mit autologem Gewebeaufbau nach pME (TRAM-Lappen Rekonstruktion) kam es in 33% der Fälle zur Bildung eines Seromes, in 5,2% zu Wundinfektionen und

Wundheilungsstörungen und in 2,6% der Fälle traten Bauchwandhernien auf. Fettnekrosen wurden bei 12,1% und partieller bis totaler Lappenverlust in 9,9% der Fälle beobachtet (Spear et al., 1998). Goldflam et al. (2004) zeigten auf, dass die Komplikationsrate nach einer kontralateralen prophylaktischen Mastektomie (CPM) bei etwa 16% liegt. Das Patientenkollektiv bestand aus 239 Frauen, die, begleitend mit der therapeutischen Mastektomie, aufgrund von Mammakarzinom der Indexbrust eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie haben vornehmen lassen. 91,6% der Frauen hatten zusätzlich einen sofortigen Brustaufbau bekommen, in der Mehrzahl mit freiem TRAM-Lappen (52,1%). Komplikationen erschienen bei 39 von 239 der Frauen (16,3%). Zu berücksichtigen ist, dass sich Goldflam wegen eines kurzen Beobachtungszeitraums nur auf kurzfristige (perioperative) Komplikationen beschränkte.

Des Weiteren war anhand unserer Untersuchungsergebnisse festzustellen, dass die Zufriedenheit mit der pME von dem Auftreten der operationsbedürftigen Komplikationen sowie ihrer Häufung abhing. Von 20 Ratsuchenden waren 55,0% mit dem kosmetischen Ergebnis nach pME zufrieden, 10,0% waren nur teilweise zufrieden und 35,0% gab unzufrieden zu sein an. Bei keiner der Ratsuchenden, die mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden waren, waren Komplikationen aufgetreten, die Folgeoperationen notwendig machten. Umgekehrt gaben alle Ratsuchenden mit Komplikationen und Re-Operationen an, unzufrieden mit dem kosmetischen Ergebnis zu sein ($p=0.011$ / $r=0.581$). Zusätzlich konnten wir nachweisen, dass besonders Frauen, die im Rahmen der pME (operationsbedürftige) Komplikationen entwickelten, ihre Entscheidung, diese Form der Prävention gewählt zu haben, bereuten (pME: $p<0.01\%$ / $r=0.787$). Es gaben insgesamt 5,3% bzw. 5% der Ratsuchenden an, dass sie die prophylaktische Mastektomie bzw. Adnexektomie bereuen. Die zwei häufigsten ermittelten Argumente für ihre Reue waren dabei das postoperative Entwickeln von Komplikationen sowie eine überhöhte Risikowahrnehmung für das Mamma- oder Ovarialkarzinom nach der prophylaktischen Operation. Unzufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis sowie eine Verschlechterung des Intimlebens korrelierten nicht mit ihrer Reue, sich einer pME unterzogen zu haben ($p=0.075$ / $r=0.418$ und $p=0.586$ / $r=0.130$). Eine Häufung von 5% derer, die ihre Entscheidung zur pME bereuen, scheint dabei realistisch zu sein. Denn auch Borgen et al., sowie Stefanek et al. haben die gleichen Ergebnisse (5% und 5,6%) nach Auswertung ihrer Studiendaten erhalten. In der Studie von Montgomery et al. bereuten ca. 6% der Frauen ihre Entscheidung zur kontralateralen prophylaktischen Mastektomie (Montgomery et al., 1999).

Eine Entscheidung kann nur so gut sein wie der ihr zur Verfügung stehende Informationsgehalt. Demnach haben Beratungs- und Aufklärungsgespräche eine besonders wichtige Funktion bei der Entscheidungsbildung für oder gegen prophylaktische Chirurgie. Darüber hinaus tragen sie dazu bei, dass der Betroffene mit der Entscheidung zufrieden ist. Borgen et al. zeigten auf, dass Frauen häufiger die prophylaktische Operation bereuen, wenn diese auf die Empfehlung des Arztes hin erfolgt. Zusätzlich korreliert eine arztzentrierte Beratung mit Unzufriedenheit über die prophylaktische Mastektomie (Borgen et al., 1998). Dass sowohl für die Beratung als auch für die

Betreuung von Risikopersonen ein Bedarf an Reformen besteht, zeigen nachfolgend unsere Ergebnisse. Von 76 bzw. 68 Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde beklagten 19,7% bis 28,9% und 22,1% bis 33,9%, nicht ausreichend über die prophylaktische Mastektomie und Adnexektomie informiert zu sein. Bebbington und Fallowfield zeigten, dass besonders Betroffene, die ihre Entscheidung, sich einer pME unterzogen zu haben, bereuen, zu wenig über mögliche Operationskomplikationen und psychosoziale Konsequenzen wissen. Außerdem soll zahlreich der Wunsch nach Photographien von Brustrekonstruktionen beim Aufklärungsgespräch geäußert worden sein, um sich das kosmetische Ergebnis besser vorstellen zu können (Bebbington und Fallowfield, 2003). Ein nicht unerheblicher Anteil der Personen mit genetischer Krebsdisposition hat einen erhöhten Level an krebsbedingter Angst und (krebsabhängigem) Stress. Es ist deshalb davon auszugehen, dass diese Personen von einer zusätzlichen psychologischen Beratung oder Betreuung profitieren würden. Außerdem ist eine ausführliche Aufklärung über das aktuelle Erkrankungsrisiko und über das postoperative Restrisiko erforderlich. Sowohl eine zu geringe als auch eine zu ausführliche Informationsdarbietung bei der Patientenberatung kann ein Problem darstellen. Insbesondere ist zu befürchten, dass vor allem Detailinformationen in Vergessenheit geraten. Eine schriftliche Zusammenfassung des Beratungsgesprächs könnte Abhilfe schaffen, um derartige Informationen nachhaltig zu sichern.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Nur der kritische Einsatz jener Therapieform, welche qualitätsgesichert auf Tauglichkeit und Folgeeffekte eine evidenzbasierte Medizin darstellt, rechtfertigt eine solche radikale Maßnahme wie die prophylaktische Organentfernung. Die Wirksamkeit prophylaktischer Mastektomie und Adnexektomie steht außer Zweifel. Doch ist für den Betroffenen damit automatisch ein Vorteil gegeben? Dies galt es in dieser Arbeit zu untersuchen.

Das Studienkollektiv setzt sich zusammen aus den Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde, die im August 1994 primär als Pilotprojekt an der Heinrich-Heine-Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf mit einer interdisziplinären Beratungsstelle gegründet wurde. Risikopersonen mit familiärer Disposition für das Mamma- und Ovarialkarzinom wurden nach einem festgelegten Schema, das von den 12 teilnehmenden universitären Krebszentren erarbeitet wurde, beraten. Sie wurden über das persönliche Erkrankungsrisikos aufgeklärt und beim Vorliegen von Einschlusskriterien wurde eine molekulargenetische Analyse auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 angeboten. Weiterhin erhielten Ratsuchende Empfehlungen zum intensivierten Früherkennungsprogramm und wurden über präventive Maßnahmen wie die prophylaktische Mastektomie und Adnexektomie aufgeklärt.

Wir identifizierten unter den Risikopersonen, welche für die familiäre Krebsdisposition verdächtige familienanamnestische Daten und Stammbaumkonstellation aufwiesen, mehr als 20% BRCA1/2-Mutationsträger (BRCA1: 16,7%, BRCA2: 5,6%). Die Trefferquote für den Nachweis einer BRCA1/2-Mutation war am größten, wenn die Familienkonstellation der Kategorie E und F nach Meindl entsprach. Diese Familien haben besonders viele Mitglieder, die an einem Ovarialkarzinom bzw. an einem Mamma- und Ovarialkarzinom erkrankten. Etwa 60% der Risikopersonen waren zu Studienbeginn bereits an einem Mamma- bzw. Ovarialkarzinom erkrankt. Das Diagnosealter lag im Durchschnitt bei 43 Jahren beim Mammakarzinom und bei 47,4 Jahren beim Ovarialkarzinom.

Für eine prophylaktische Operation haben sich 35% der Studienteilnehmer entschieden, darunter haben 31,8% eine prophylaktische Mastektomie, 45,5% eine prophylaktische Adnexektomie und 22,7% einer prophylaktische Mastektomie und Adnexektomie vornehmen lassen. Das Durchschnittsalter zur Zeit der prophylaktischen Operation lag bei 44,7 Jahren. Ratsuchende, die eine Mastektomie haben vornehmen lassen, waren im Durchschnitt 41,1 Jahre alt (Min. 29, Max. 64) und damit jünger als Ratsuchende zum Zeitpunkt der Adnexektomie mit 47,7 Jahren (Min. 30, Max. 67).

In einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 54,4 Monaten wurde nur ein okkultes Mammakarzinom (4,2%) zur Zeit der prophylaktischen Mastektomie und kein Ovarialkarzinom festgestellt. In weiteren acht Fällen (34,8%) wurden prämaligene Läsionen mit erhöhtem Krebsrisiko gefunden.

Die Gründe, sich für oder gegen eine prophylaktische Organentfernung zu entscheiden, sind vielfältig. Im Untersuchungskollektiv entschied sich etwa jede zweite Frau (54%) mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation für eine prophylaktische Mastektomie (11%) oder eine prophylaktische Adnexektomie (25%) und 18% von ihnen haben beide Operationen vornehmen lassen. Ratsuchende mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte zeigten dabei auch unabhängig vom Mutationsstatus eine höhere Akzeptanz gegenüber prophylaktischen Operationen als gesunde Ratsuchende. Ein überschätztes Risikoempfinden sowie krebsbedingte Angst sind weitere Einflussfaktoren, die positiv mit prophylaktischen Operationen korrelierten.

Der am häufigsten angegebene Grund, sich gegen prophylaktische Operationen zu entscheiden, war der Ausschluss der eigenen BRCA1/2-Mutation bei bekannter Mutation in der Familie. Etwa die Hälfte der Risikopersonen (pAE: 46%, pME: 58%) fand zudem, dass eine prophylaktische Operation ein zu radikaler Schritt sei und dass derzeitige Früherkennungsuntersuchungen ausreichen. 13% der Ratsuchenden haben sich aufgrund eines vorhandenen Kinderwunsches gegen prophylaktische Adnexektomie entschieden. Ein nicht unerheblicher Anteil (pME: 31%) hatte Angst vor einem kosmetisch ungünstigen Ergebnis sowie vor gravierenden Folgen auf ihre Partnerschaft und das Sexualleben (pAE: 19%, pME: 25%).

Es zeigt sich, dass in ca. 4% bis 30% der Fälle mit Komplikationen nach prophylaktischer Adnexektomie und Mastektomie zu rechnen ist. Stärkere Schmerzen im Zusammenhang mit pME traten bei 5% der Patientinnen auf und unter klimakterischen Beschwerden litten 12%-47% der Frauen nach pAE. Insgesamt waren die Ratsuchenden mit ihrer Entscheidung, eine pME oder pAE vorgenommen zu haben, zufrieden, wobei die Zufriedenheit von dem Auftreten von Komplikationen abhing. Etwa 5% bereuten ihre Entscheidung.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Aarnio	Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al. Lifetime risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome Int J Cancer 1995; 64: 430-33
	American Cancer Society. Second National Conference on Cancer Genetics. Prophylactic Mastektomie and Inherited Predisposition to Breast Carcinoma Cancer 1999; 86: 2502-16
	Anglian Breast Cancer Study Group Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases Br J Cancer 2000; 83: 1301-08
Austin	Austin LT, Ahmad F, McNally MJ, et al. Breast and cervical screening in Hispanic women: a literature review using the health belief model Womens Health Issues 2002; 12 (3): 122-8
Autier	Autier P, Shannoun R, Scharpantgen A, et al. A breast cancer screening programme operating in a liberal health care system: the Luxembourg Mammography Programme, 1992-1997 Int J Cancer 2002; 92 (6): 828-32
Aziz	Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, et al. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube Gynecol Oncol 2001; 80: 341-345
Bandera	Bandera CA, Muto MG, Schorge JO, et al. BRCA1 gene mutations in women with papillary serous carcinoma of the peritoneum Obstet Gynecol 1998; 92: 596-600
Baniac	Baniac A, Boeckx W, Greulich M, Guelickx P, Marchi A, Rigotti G. Late results of breast reconstruction with free TRAM flaps: a prospective multicentric study Plast Reconstr Surg 1995; 95: 1195-204
Baines	Baines CJ. Breast self-examination Cancer 1992; 69: 1942-6
Baum	Baum A, Friedman AL, Zakowski SG. Stress and genetic testing for disease risk Health Psychol 1997; 16: 8-19
Bateman	Bateman BG, Kolp LA, Hoeger K. Complications of laparoscopy - operative and diagnostic Fertil Steril 1996; 66: 30-5
Beasley	Beasley ME. The pedicled TRAM as preference for immediate autogenous tissue breast reconstruction Clin Plast Surg 1994; 21: 191-5
Bebbington	Bebbington Hatcher M, Fallowfield LJ. A qualitative study looking at the psychosocial implications of bilateral prophylactic mastectomy The breast 2003; 12: 1-9

Beckmann	Beckmann MW, Schnürch HG, Bodden-Heidrich R, et al. Early cancer detection programmes for women at high risk for breast and ovarian cancer: a proposal of practical guidelines Eur J Cancer Prev 1996; 5: 458-75
Beckmann	Beckmann MW, Kuschel B, Schmutzler RK. Hereditäre Karzinomsyndrome in der Frauenheilkunde Gynäkologe 1999; 31: 1039-45
Beckmann	Beckmann MW, Fasching PA, Nestle-Krämling C, Bender HG. Krebsfrüherkennung in der frauenärztlichen Praxis Frauenarzt 2000; 41/11: 1310-24
Bell	Bell R, Petticrew M, Sheldon T The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 1136-47
Bernstein	Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1654-62
Berrino	Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, et al. Survival of cancer patients in Europe: The Eurocare-2 Study. IARC scientific publication no. 151 Lyon: IARC; 1999
BIC	Breast cancer information core. BRCA1 & BRCA2 Mutation summaries www.nhgri.nih.gov (letzter Zugriff 07/2005)
	Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 und BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium Lancet 1997; 349: 1505-10
Boice	Boice JD Jr, Friis S, McLaughlin JK, Møller J, Fraumeni JF Jr., et al. Cancer following breast reduction surgery in Denmark Cancer Causes Control 1997; 8: 253-8
Boice	Boice JD Jr., Persson I, Brinton LA, Høber M, Mc Laughlin JK, Blot WJ, et al. Breast cancer following breast reduction surgery in Sweden Plast Reconstr Surg 2000; 107: 755-62
Borgen	Borgen PH, Hill AD, Tran KN, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne D. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy Ann Surg Oncol 1998, 5: 603-06
Bostwick	Bostwick J III, Jones G. Why I choose autogenous tissue in breast reconstruction Clin Plast Surg 1994; 21: 165-75
Bostwick	Bostwick J III. Breast reconstruction following mastectomy CA Cancer J Clin 1995; 45: 289-4

Boyd	Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G, et al. Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial J Natl Cancer Inst 1997; 89: 488-96
Boyd	Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications (Review) Gynecol Oncol 1997; 64: 196-06
Boyd	Boyd NF, Lockwood G, Martin L, et al. Mammographic densities and risk of breast cancer among subjects with a family history of this disease J Natl Cancer Inst 1999; 91: 404-8
Braun	Braun M, Schelling M, Kuhm W, Ulm K, Rutke S, Graeff H. Kombination von Sonographie und farbkodierter Doppler-Sonographie zur Dignitätsbeurteilung von Brusttumoren GebFra 2001; 61: 391-5
	Breast Cancer Linkage Consortium Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium Lancet 1997; 349: 1505-10
Brekelmans	Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk J Clin Oncol 2001; 19: 924-30
Brekelmans	Brekelmans CTM. Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer Curr Opin Obstet Gynecol 2003; 15: 63-8
Brinton	Brinton LA, Gridley G, Persson I, et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 572-79
Brinton	Brinton LA, Persson I, Boice JD, McLaughlin JK, Fraumeni JF. Breast Cancer Risk in Relation to Amount of Tissue Removed during Breast Reduction Operations in Sweden Cancer 2001; 91: 478-83
Brown	Brown MH, Weinberg M, Chong N, Levine R, Holowaty E. A cohort study of breast cancer risk in breast reduction patients Plast Reconstr Surg 1999; 103: 1674-81
	Bundesärztekammer. Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen Deut Ärztebl 1998; 95: A-1396
	Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung Redaktionsbüro Gesundheit; Übersicht_Früherkennung_Voruntersuchung_v07_24022005, www.die-gesundheitsreform.de (letzter Zugriff 07/2005)
Campbell	Campbell HS, Fletscher SW, Lin S, et al. Improving physicians' and nurses' clinical breast examination Am J Prev Med 1991; 7: 1-8

	The CHEK-2-Breast Cancer Consortium Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations Nat Genet 2002; 31: 55-59
Chenevix-Trench	Chenevix-Trench G, Spurdie A, Gatei M, et al. Dominant negative ATM mutations in breast cancer families J Natl Cancer Inst 2002; 94: 205-15
Chengalvala	Chengalvala MV; Pelletier JC; Kopf GS GnRH agonists and antagonists in cancer therapy Current medicinal chemistry2003; 3: 399-410
Colditz	Colditz GA, Willett WC, Stampfer M, et al. Menopause and the coronary heart disease in women N Engl J Med 1987; 316: 1105-10
	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease Lancet 2002; 360: 187-95
Coleman	Coleman MP, Esteve J, Damielcki P, et al. „Trends in cancer incidence and mortality.“ v. 121 Lyon, France IARC Scientific Publications 1993.p.477-498
	Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies Lancet 1996; 347: 1713-27
	Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer Lancet 1997; 350; 1047-59
Compas	Compas BE, Worsham NL, Epping-Jordan JE, et al. When Mom or Dad has cancer: markers of psychological distress in cancer patients, spouses, and children Health Psychol 1994; 13: 507-16
Conley	Conley B, O'Shaughnessy J, Prindiville S, et al. Pilot trial of the safety, tolerability, and retinoid levels of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide in combination with tamoxifen in patients at high risk for developing invasive breast cancer J Clin Oncol 2000; 18: 275-83
Connor	Connor F, Smith A, Wooster R, Stratton M, et al. Cloning chromosomal mapping and expression pattern of the mouse BRCA2 gene Hum Mol Genet 1997; 6: 291-300
Couch	Couch FJ, De Shano ML, Blackwood MA, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer N Eng. J Med 1997; 336: 1409-15

Coughlin	Coughlin SS, Thompson TD, Hall HI, et al. Breast and cervical carcinoma screening practices among women in rural and nonrural areas of the United States, 1998-1999 Cancer 2002; 94 (11): 2801-12
Crook	Crook T, Crossland S, Crompton MR, et al. P53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer Lancet 1997; 350; 638-9
Cummings	Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial JAMA 1999; 282: 2124
Cuzik	Cuzik J, Baum M. Tamoxifen and contralateral breast cancer Lancet 1985; 2: 282
Dai	Dai Q, Shu XO, Jin F, et al. Population-based case-control study of soyfood and breast cancer risk in Shanghai Br J Cancer 2001; 85: 372-78
Daly	Daly MB. Tew epidemiology of ovarian cancer Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6: 729-38
Day	Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study J Clin Oncol 1999; 17: 2659-69
Delmas	Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration, and uterin endometrium in postmenopausal women N Engl J Med 1997; 337: 1641-47
	Deutsche Krebshilfe e.V. Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe. Ausführliche Information Ausgabe 2/2001
	Deutsche Krebshilfe e.V. Brustkrebs als gesundheitspolitische Herausforderung Ausgabe 7/2003
van Dijk	van Dijk S, Otten W, Zoetewij MW, et al. Genetic counselling and the intention to undergo prophylactic mastectomy: Effects of a breast cancer risk assessment Br J Cancer 2003; 88: 1675
Dupont	Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease N Engl J Med 1985; 312: 146-51
	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials Lancet 1998; 351: 1451-67

Easton	Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium Am J Hum Genet 1993; 52: 678-01
Easton	Easton DF, Bishop DT, Ford D. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium Lancet 1994; 343: 692
Easton	Easton DF, Ford D, Bishop DT Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium Am J Hum Genet 1995; 56: 265-71
Einhorn	Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, et al. Prospective evaluation of serum CA-125 levels for the early detection of ovarian cancer Obstet Gynecol 1992; 80: 14-18
Eisen	Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, Weber BL, Prophylactic Surgery in Women With a Hereditary Predisposition to Breast and Ovarian Cancer J Clin Oncol 2000; 9: 1980-95
Egan	Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D, et al. Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. Epidemiology 2002;13:138-145
Elit	Elit L, Rosen B, Goel V, et al. Prophylactic oophorectomy in Ontario Familial Cancer 2001; 1: 143-48
Elliott	Elliott LF. Options for donor sites for autogenous tissue breast reconstruction Clin Plast Surg 1994; 21: 177-89
Engel	Engel J, Baumert J, Dirschedl P, et al. Wirksamkeit der Selbstuntersuchung, Palpation und Mammographie zur Früherkennung des Mammakarzinoms: Erste Ergebnisse der Feldstudie München GebFra 2000; 60: 155-64
Fabian	Fabian CJ, Kimler BF, Anderson J, et al. Phase I biomarker and toxicity evaluation of LY353381 (a 3rd generation selective estrogen receptor modulator, SERM) in breast cancer Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 290
Fine	Fine BA, Yazigi R, Risser R. Prognosis of ovarian cancer developing in the residual ovary Gynecol Oncol 1991; 43:164-6
Fisher	Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors N Engl J Med 1989; 320: 479-84
Fisher	Fisher B, Constantion JP, Wickerham DJ, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-88

Fletcher	Fletcher SW, Black W, Harris R, et al. Report of the international workshop on screening for breast cancer J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1644-56
Ford	Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Godgar DE, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Tasks of cancer in BRCA1-mutation carriers Lancet, 1994; 343: 692-5
Ford	Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of gene frequency of BRCA1 and BRCA2 is contribution to breast and ovarian cancer incidence Am J Hum Genet 1995; 57: 1457-62
Ford	Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in Breast cancer families Am J Hum Genet 1998; 62: 676-89
Foulkes	Foulkes WD, Wong N, Brunet JS, et al. Germ-line mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenazi Jewish women with breast cancer Clin Cancer Res 1997; 3: 2465-9
Frank	Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2 Correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk J Clin Oncol 1998; 16: 2417-25
Friedenreich	Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Case-control study of anthropometric measures and breast cancer risk Int J Cancer 2002; 99: 445-52
Frost	Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, et al. Long-term Satisfaction and Psychological and Social Function Following Bilateral Prophylactic Mastectomy JAMA 2000; 284: 319-24
Gabriel	Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, et al. Complications leading to surgery after breast implantation N Engl J Med 1997; 336: 677-82
Gabriel	Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, et al. Complications leading to surgery after breast implantation N Engl J Med 1997; 336: 677-82
Gail	Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer J Natl Cancer Inst 1999; 9: 1829-46
Gargano	Gargano G, Correale M, Abbate I, et al. The role of tumor markers in ovarian cancer Clin Exp Obstet Gynecol 1990; 17: 23-9
Garofalo	Garofalo JP, Baum A. Behavioral medicine: treating disease and mental health Curr Opin Psychiatry 1998; 11: 597-99

Gemos	Gemos K, Rizzotti L, Tsardis P, et al. Indications für prophylactic ovariectomy in patients with colorectal carcinoma Minerva Chir 1995; 50: 89-92
Gerber	Gerber B, Krause A, Küchenmeister I. Präventive und adjuvante Therapie des Mammakarzinoms. Nur Trends oder bereits Standards? Deutsches Ärzteblatt 2000; 97 (44): A 2947- 51
Gilles	Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. Radiology 1994; 191: 625-31
Goldflam	Goldflam K, Hunt KK, Jeffrey E, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy Cancer 2004; 101: 1977-86
Gotlieb	Gotlieb WH, Berek JS. Advances in the biology of gynecologic cancer Curr Opin Oncol 1994; 87: 175-82
Gotlieb	Gotlieb WH, Baruch GB, Friedman E, et al. Prophylactic oophorectomy: clinical considerations Semin Surg Oncol 2000; 19: 20-7
Grann	Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, et al. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis J Clin Oncol 2002; 20: 2520-29
Greenlee	Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000 Cancer J Clin 2000; 50: 7-33
Grotting	Grotting JC, Urist MM, Maddox WA, et al. Conventional TRAM flap versus free microsurgical TRAM flap for immediate breast reconstruction Plast Reconstr Surg 1989; 83: 828-41
Gui	Gui GPH, Hogben RKF, WalshG, et al. The incidence of breast cancer from screening women according to predicted family history risk: does annual clinical examination add to mammography? Eur J Cancer 2001; 37: 1668-73
Haber	Haber D. Prophylactic Oophorectomy to Reduce the Risk of Ovarian and Breast Cancer in Carriers of BRCA Mutations N Engl J Med 2002; 346: 1660-61
Hall	Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset breast cancer to chromosome 17q21 Science 1990; 250: 1684-9
Hallowell	Hallowell N, You don't want to lose your ovaries because you think i might become a man. Women's perceptions of prophylactic surgery as a cancer risk management option Psych Oncol 1998; 7: 263-75

Hamm	Hamm RM, Lawler F, and Scheid D. Prophylactic mastectomy in women with a high risk of breast cancer N Engl J Med 1999; 340: 1837
Hammond	Hammond CB. Women's concerns with hormone replacement therapy-compliance issues Fertil Steril 1994; 62: 157S-60S
Hankinson	Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer Cancer 1995; 76: 284-90
Hartge	Hartge P, Whittemore AS, Itnyre J, et al. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States Obstet Gynecol 1994; 84: 760-64
Hartmann	Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer N Engl J Med 1999; 340: 77-84
Hartmann	Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1633-37
Hartrampf	Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap Plast Reconstr Surg 1982; 69: 216-25
Helzlsouer	Helzlsouer KJ, Bush TL, Alber AJ, et al. Prospective study of serum CA-125 levels as markers of ovarian cancer JAMA 1993; 269: 1123-6
Heywang	Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. MR imaging of breast with Gd-DTPAL use and limitations Radiology Oncol 1989; 171: 95-03
Higgins	Higgins R, van Nagell J, Donaldson E, et al. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer Gynecol Oncol 1989; 34: 402-6
Holschneider	Holschneider JS, Berek JS. Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors Semin. Surg. Oncol. 2000; 19: 3-10
Hoogerbrugge	Hoogerbrugge N, Bult P, de Widt-Levert LM, et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer J Clin Oncol 2003; 21: 41-45
Horn-Ross	Horn-Ross PL, John EM, Lee M, et al. Phytoestrogen consumption and breast cancer risk in a multiethnic population: the Bay Area Breast Cancer Study Am J Epidemiol 2001; 154: 434-41
Horton	Horton CE, Dascombe WH. Total mastectomy: indications and techniques Clin Plast Surg 1988; 15: 677-87

Houn	Houn F, Helzlsouer KJ, Friedman NB, et al. The practice of prophylactic mastectomy: A survey of Maryland surgeons Am J Public Health 1995; 85: 801
Hughes	Hughes KS, Papa MZ, Whitney T, et al. Prophylactic Mastectomy and Inherited Predisposition to Breast Carcinoma Cancer 1999; 86: 2502-16
Hulley	Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. for the HERS Research Group. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen Replacement Study (HERS II) follow-up JAMA 2002; 288: 58-66
Hunt	Hunt KK, Goldflam K, Gershenwald JE, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy. Predictors of Significant Histologic Findings Cancer 2004; 101: 1977-86
Ingle	Ingle JN Endocrine therapy trials of aromatase inhibitors for breast cancer in the adjuvant and prevention settings Clin Cancer 2005; 11: 900s-5s
Jacobs	Jacobs I, Stabile I, Bridges J, et al. Approach to screening for ovarian cancer: results in 1010 postmenopausal women Lancet 1988; 345: 1503
Jacobs	Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography BMJ 1993; 306: 1030-1034
Jacobs	Jacobs IJ, Skates SJ, McDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial Lancet 1999; 353: 1207-10
Jarrett	Jarrett JR, Cutler RG, Teal DF. Aesthetic refinements in prophylactic subcutaneous mastectomy with submuscular reconstruction Plast Reconstr Surg 1982; 69: 624-31
Jarrett	Jarrett JR. Prophylactic mastectomy. In: Marsh JL, Decker BC, editors. Current therapy in plastic and reconstructive surgery. Toronto, 1989; 64-70
Jellins	Jellins J. Ultrasonic techniques and standardization of imaging parameters J Le Sein 1994; 4: 67-72
Johannsson	Johannsson OT, Ranstam J, Borg A, et al. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: A population-based study from southern Sweden J Clin Oncol 1998; 16: 397-04
Julian-Reynier	Julian-Reynier C, Eisinger F, Moatti JP, et al. Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines Eur J Hum Genet 2000; 8: 204

Julian-Reynier	Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Evans DG, et al. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: Differences among English, French, and Canadian women Cancer 2001; 92: 959
Kaiser	Kaiser R. The use of magnetic resonance for evaluation of breast lesions. News of the XXVII GBK-Symposium (ed Beckmann MW, Beck L, Bender HG). Actual trends in diagnosis and therapy of breast cancer GBK Fortbildung Akutell 1996; 66
Kalidas	Kalidas M, Brown P. Aromatase inhibitors for the treatment and prevention of breast cancer Clin breast cancer 2005; 6 : 27-37
Karakoc	Karakoc B, Erenus M. Compliance considerations with hormone replacement therapy Menopause 1998; 5: 102-6
Karlan	Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos E, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 917-28
Kauff	Kauff ND, Satogopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation N Engl J Med 2002; 346: 1609-15
Khovidhunkit	Khovidhunkit W, Shoback D. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women Ann Intern Med 1999; 130: 43-39
Kissin	Kissin MW, Kark AE. Nipple preservation during mastectomy Br J Surg 1987; 74: 58-61
Kovac	Kovac SR. Hysterectomy outcomes in patients with similar indications Obstet Gynecol 2000; 95: 787-93
Koves	Koves I, Vamosi-Nagy I, Besznyak I. Ovarian metastases of colorectal tumours Eur J Surg Oncol 1993; 19: 633-5
Kramer	Kramer BG, Gohagan J, Prorok PC, et al. A National Cancer Institute-sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancer Cancer 1993; 71: 589-93
Kroll	Kroll SS, Baldwin B. A comparison of outcomes using three different methods of breast reconstruction Plast Reconstr Surg 1992; 90: 455
Kroll	Kroll SS. Invited discussion [discussion]. Plast Reconstr Surg 1995; 95: 1205-6. Discussion on: Plast Reconstr Surg 1995; 95: 195-04

Krome	Krome S. Strahlenbelastung durch Mammographie GebFra 2001; 61: 458
Kuhl	Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, et al. Brast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results Radiology 2000; 215: 267-79
Kuschel	Kuschel B, Lux MP, Goecke TO, et al. Prevention and therapy for BRCA1/2 mutation carriers and women at high risk for breast and ovarian cancer European Journal of Cancer Prevention 2000; 9: 139-50
Labrie	Labrie F, Labrie C, Belanger A, et al. EM-652 (SCH 57068), a third generation SERM acting as pure antiestrogen in the mammary gland and endometrium J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69: 51-84
Langston	Langston AA, Malone KE, Thompson JD, et al. BRCA1 mutations in a populations-based sample of young women with breast cancer N Engl J Med 1996; 334: 137-42
Laloo	Laloo F, Boggis CR, Evans DG, et al. Screening by mammography, women with a family history of breast cancer Eur J Cancer 1998; 34: 937-40
Lostao	Lostao L, Joiner TE, Petit JW, et al. Health belief and illness attitudes as predictors of breast cancer screening attendance Eur J Public Health 2001; 11: 274-9
Lee	Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, et al. Lifetime physical activity and risk of breast cancer Br J Cancer 2001; 85: 962-65
Leminen	Leminen A, Lehtowirta P. Spread of ovarian cancer after laparoscopic surgery: report of eight cases Gynecol Oncol 1999; 75: 387-90
Lerman	Lerman C, Hughes KS, Croyle RT, et al. Prophylactic surgery decisions and surveillance practices one year following BRCA1/2 testing Prev Med 2000; 31: 75-80
Levy-Lahad	Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, et al. 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 1997; 60:1059-67
Lloyd	Lloyd S, Watson M, Waites B, et al. Familial breast cancer. a controlled study of risk perception, psychological morbidity and health beliefs in women attending for genetic counselling Br J Cancer 1996; 74: 482-87
Lodder	Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, et al. One year follow-up of women for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). Breast Cancer 2002; 73: 97-112

Loft	Loft A, Lidegaard O, Tabor A. Incidence of ovarian cancer after hysterectomy: a nationwide controlled follow up Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 1296-01
Laronga	Laronga C, Kemp B, Johnston D, et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving skin-sparing mastectomy Ann Surg Oncol 1999; 6: 609-13
Lux	Lux MP, Fasching PA, Bani M. Nutzung und Nutzen eines intensivierten Früherkennungsprogramms im Hochrisikokollektiv für das Mamma- und Ovarialkarzinom Speculum 2003; 21: S1: P36
Lynch	Lynch HT, Lemon SJ, Durham C, et al. A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results Cancer 1997; 79: 2219-28
Madjar	Madjar H, Prämpeler HJ, De Gregorio, et al. Hochauflösender Ultraschall: Mögliche Früherkennung von Mamma-tumoren Gynäkol Prax 1995; 19: 685-96
Makinen	Makinen J, Johansson J, Tomas C, et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach Hum Reprod 2001; 16: 1473-8
Mamounas	Mamounas EP, Bryant J, B, et al. Primary breast cancer as a risk factor for subsequent contralateral breast cancer: SABP experience from nine randomized adjuvant trials Breast Cancer Res Treat 1998; 50: 230
Marchbanks	Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG. Oral contraceptives and the risk of breast cancer N Engl J Med 2002; 346: 2025-32
Matloff	Matloff ET, Shappell H, Brierley K, et al. What would you do? Specialists' perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination J Clin Oncol 2000; 18: 2484
Meltoma	Meltoma SS, Taalikka MO, Helenius HY, et al. Complications and long-term outcomes after adnexal surgery by laparotomy and laparoscop J Am Assoc Gynecol Laparosc 1999; 6: 463-9
McDonnell	McDonnell DK, Schaid DJ, Myers JL, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer J Clin Oncol 2001; 19: 3938-43
McEwen	McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. Endocr Rev 1999; 20: 279-07
Meijers-Heijboer	Meijers-Heijboer DJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation Lancet 2000; 355: 2015-20

Meijers-Heijboer	Meijers-Heijboer H, van Geel B. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation N Engl J Med 2001; 345: 159-64
Meiser	Meiser B, Butow P, Friedlander M, et al. Intention to undergo prophylactic bilateral mastectomy in women at increased risk of developing hereditary breast cancer J Clin Oncol 2000; 18: 2250-57
Metcalfe	Metcalfe KA, Narod SA. Breast Cancer Risk Perception Among Women Who Have Undergone Prophylactic Bilateral Mastectomy J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1564-69
Metcalfe	Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, et al. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy Psycho-Oncol 2004; 13: 14-25
Miki	Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 Science 1994; 266: 66-71
Miller	Miller AB, Baines CJ, Turnbull C. The role of the nurse examiner in the National Breast Screening Study Can J Public Health 1991; 82: 162-7
Mirhashemi	Mirhashemi R, Harlow BL, Ginsburg ES, et al. Predicting risk of complications with gynecologic laparoscopic surgery Obstet Gynecol 1999; 92: 327-31
Modan	Modan B, Hartge P, Hirsch-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation N Engl J Med 2001; 345: 235-40
Montgomery	Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies Ann Sur Oncol 1999; 6: 546-52
Moradi	Moradi T, Adami HO, Eckbom A, et al. Physical activity and risk for breast cancer: a prospective cohort study among Swedish twins Int J Cancer 2002; 100: 76-81
Moore	Moore TS, and Farrel LD. Latissimus dorsi myocutaneous flap breast reconstruction: long-term results Plast Reconstr Surg 1992; 89: 666
Murdoch	Murdoch WJ. Carcinogenic potential of ovulatory genotoxicity Biol Reprod 2005; 73: 586-90
Muto	Muto MG, Cramer DW, Brown DL, et al. Screening for Ovarian Cancer Gynecol Oncol 1993; 51: 12-20

Muto	Muto MG, Welch WR, Mok SC, et al. Evidence for a multifocal origin of papillary serous carcinoma of the peritoneum Cancer Res 1995; 55: 490-2
Narod	Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23 Lancet 1991; 338: 82-3
Narod	Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer N Engl J Med 1999; 339: 424-428
Narod	Narod SA et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case control study Lancet 2001; 357: 1467-70
	National Cancer Institute-American Cancer Society Breast Cancer Detection Demonstration Project. Reports of the Working Group to Review the National Cancer Institute-American Cancer Society Breast Cancer Detection Demonstration Project J Natl Cancer Inst 1990; 62: 639-09
Nayfield	Nayfield DG, Gorin MB. Tamoxifen-associated eye disease: a review J Clin Oncol 1996; 14: 1018-26
Negri	Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies. I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer Int J Cancer 1991; 49: 50-56
Ness	Ness RB, Craner DW, Goodman MT, et al. Intertility, infertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies Am J Epidemiol 2002; 155: 217-24
	Niederacher D, An HX, Camarath S, et al. Loss of heterozygosity of BRCA1 TP53 and TCRD markers analysed in sporadic endometrial cancer Eur J Cancer 1998; 11: 1770-6
Noone	Noone RB, Frazier TG, Noone GC, et al. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review Plast Reconstr Surg 1994; 93: 96-106
Osborne	Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer N Engl J Med 1998; 39: 1609-18
Page	Page DL, Simpson JF. Pathology of preinvasive and excellent-prognosis breast cancer Curr Opin Oncol 2000; 12: 526-31
Paley	Paley PJ, Swisher EM, Garcia RI, et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis Gynecol Oncol 2001; 80: 176-180

Paquette	Paquette D, Snider J, Bouchard F, et al. Performance of screening mammography in organized programs in Canada in 1996. The Database Management Subcommittee to the National Committee for Canadian Breast Cancer Screening Initiative CMAJ 2000; 163 (9): 1150-51
Parkin	Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000 CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47
Pennisi	Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients Aesthetic Plast Surg 1989; 13: 15-21
Phelan	Phelan CM, Lancaster JM, Tonin P, et al. Mutation analysis of the BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families Nat Genet 1996; 13: 120-22
Powles	Powles TJ, Hardy JR, Ashley SE, et al. Chemoprevention of breast cancer Breast Cancer Res Treat 1989; 14: 23-31
Powles	Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women J Clin Oncol 1996; 14: 78-84
Powles	Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial Lancet 1998; 352: 98-01
Prior	Prior JC, Vigna YM, Wark JD, et al. Premenopausal ovariectomy related bone loss: a randomised, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate J Bone Miner Res 1997; 12: 1851-63
Prentice	Prentice R, Thompson D, Clifford C, et al. Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women J Natl Cancer Inst 1990; 82: 129-34
Quinn	Quinn RH, Barlow JF. Involvement of the nipple and areola by carcinoma of the breast Arch Surg 1981; 116: 1139-40
Rebbeck	Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast Cancer Risk After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 Mutation Carriers J Nat Can Inst 1999; 91: 1475-79
Rebbeck	Rebbeck TR, Lynch HT, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations N Engl J Med 2002; 346: 1616-22
Ries	Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. Surveillance, Epidemiology, and End results (SEER) Program (web site). Bethesda, MD National Institutes of Health, 1998, http://www-seer.ims.nci.nih.gov

Risch	Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer Am J Epidemiol 1994; 140: 585-97
Risch	Risch HA, Howe GR Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer Cancer Epidemiol Bio Prev 1995; 4: 447-51
Roa	Roa BB, Boyd AA, Volcik K, et al. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2 Nat Genet 1996; 14: 185-87
Robert-Koch-Institut	Robert-Koch-Institut, Berlin. Brustkrebs in Deutschland www.rki.de (letzter Zugriff 09/2005)
Rodriguez	Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women JAMA 2001; 285: 1460-65
Rosai	Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast Am J Surg Pathol 1991; 15: 209-21
Roosmalen	Rosmalen MS, Verhoef LCG, Stalmeier PFM, et al. Decision Analysis of Prophylactic Surgery or Screening for BRCA1 Mutation Carriers: A Prominent Role For Oophorectomy J Clin Oncol 2002; 20: 2092-100
Rose	Rose DP, Chlebowski RT, Connolly JM, et al. Effects of tamoxifen adjuvant therapy and a low-fat diet on serum binding proteins and estradiol bioavailability in postmenopausal breast cancer patients Cancer Res 1992 ;52: 5386-90
Rosenstock	Rosenstock IM. Patient's compliance with health regimes JAMA 1975; 234 (4): 402-3
Royar	Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk Int J Cancer 2001; 95: 370-74
Rubin	Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1 N Engl J Med 1996; 335: 1413-16
Saeger	Saeger HD, Pistorius S, Fitze G, et al. Prädiktive Medizin für das operative Fach Deutsches Ärzteblatt 2002; 7 (99): A-441 / B-353 / C-331
Salazar	Salazar H, Godwin AK, Daly MB, et al. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1810-20

Satern	Santern RJ, Yue W, Naftolin F, et al. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention Endocr Relat Cancer 1999; 6: 235-42
Savitsky	Savitsky K, Bar-Shira A, Gliad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-2 kinase Science 1995; 286: 1749-53
Scheuer	Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers J Clin Oncol (in press)
Schmutzler	Schmutzler R, Schlegelberger B, Meindl A, et al. Beratung, Genetische Testung und Prävention von Frauen mit einer familiären Belastung für das Mamma- und Ovariakarzinom. Interdisziplinäre Empfehlungen des Konsortiums „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe [Broschüre] Köln, 2003
Schrag	Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, et al. Decision analysis - effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutation N Engl J Med ; 336: 1465-71
Schulz-Wendtland	Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Krämer S, et al. Follow-up After Breast-Conserving Therapy: Comparison of Conventional Imaging Methods with MRI GebFra 2001; 61: 396-99
Scott	Scott CL, Iorgulescu DG, Thorne HJ, et al. Clinical, pathological and genetic features of women at high familial risk of breast cancer undergoing prophylactic mastectomy Clin Genet 2003; 64: 111-21
Schildkraut	Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome Obstet Gynecol 1996; 88: 544-59
Schildkraut	Schildkraut JM, Cooper GS, Halabi S, et al. Age at natural menopause and the risk of epithelial ovarian cancer Obstet Gynaecol 2001; 98: 85-90
Schorge	Schorge JO, Muto MG, Welch WR, et al. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germline BRCA1 mutations J Natl Cancer Inst 1998; 90: 841-5
Schusterman	Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, et al. The free transverse rectus abdominis musculocutaneous flap for breast reconstruction: one center's experience with 211 consecutive cases Ann Plast Surg 1994; 32: 234-41
Schutt	Schutt U, Wedell J, Koppen P, et al. Preventive ovariectomy in colorectal cancer Chirurg 1993; 64: 1040-3
Semiglazov	Semiglazov VF, Musaev BR, Moiseenk VM, et al. The problem of the participation of women in a program for the early detection of breast cancer using self-examination Vopr Onkol 1992; 38: 475-80

Shattuck-Eidens	Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene JAMA 1995; 273: 535-41
Shaw	Shaw W. Invited discussion [discussion] Ann Plast Surg 1994;32:241-2. Discussion on Ann Plast Surg 1994; 32: 234-41
Shrubsoli	Shrubsoli MJ, Jin F, Dai Q, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study Cancer Res 2001; 61: 136-41
Shushan	Shushan A, Peretz T, Uziely B, et al. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 141-44
Siddle	Siddle N, Sarrel P, Whitehead M, et al. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review Fertil Steril 1987; 47: 94-100
Sightler	Sightler SE, Boike GM, Estape RE, et al. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14-year experience at the University of Miami Obstet Gynecol 1991; 78: 681-4
Simmons	Simmons RM, Brennan M, Christos P, et al. Analysis of Nipple/Areolar Involvement With Mastectomy: Can the Areola Be Preserved? Ann Surg Oncol 2001; 9: 165-8
Slade	Slade CL. Subcutaneous mastectomy: acute complications and long-term follow-up Plast Reconstr Surg 1984; 73(1): 84-90
Slavin	Slavin SA, Love SM, Goldwyn RM. Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps Plast Reconstr Surg 1994; 93: 1191-204
Smith	Smith TM, Lee MK, Szabo CI, et al. Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene BRCA1. Genom Rex 1996; 6: 1029-49
Spear	Spear SL, and Majidian A. Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated-valve tissue expanders and breast implants: A retrospective review of 171 consecutive breast reconstructions form 1989 to 1996 Plast Reconstr Surg 1998; 101: 53
Spear	Spear DL, Carter ME, Schwarz K, et a. Prophylactic Mastectomy: Indications, Options, and Reconstructive Alternatives Plast Reconstr Surg 2005; 115: 891
Spicer	Spicer CV, Ursin G, Parisky YR, et al. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk J Natl Cancer Inst 1994; 86: 431-6

Spratt	Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA. Rates of growth of human solid neoplasms: Part I J Surg Oncol 1995; 60: 137-46
Spratt	Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA. Rates of growth of human neoplasms: Part II J Surg Oncol 1996; 61: 68-83
Stefanek	Stefanek ME, Helzlsouer KJ, Wilcox PM, et al. Predictors of and satisfaction with bilateral prophylactic mastectomy Prec Med 1995; 24: 412-19
Struewing	Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews N Engl J Med 1997; 336: 1401-08
Swerdlow	Swerdlow AJ, De Stavola BL, Floderus B, et al. . Risk factors for breast cancer at young ages in twins: an international population-based study J Natl Cancer Inst 2002; 21: 1238-46
Tamussino	Tamussino KF, Lang PF, Breinl E, et al. Ureteral complications with operative gynecologic laparoscopy Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 967-70
Tan	Tan OL, Fleming JS. Proliferating cell nuclear antigen immunoreactivity in the ovarian surface epithelium of mice of varying ages and total lifetime ovulation number following ovulation. Biol Reprod 2004; 7: 1501-7
Taucher	Taucher S, Gnant M, Jakesz R, et al. Preventive mastectomy in patients at breast cancer risk due to genetic alterations in the BRCA1 and BRCA2 gene Langenbecks Arch Surg 2003; 388: 3-8
Tavtigian	Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nature Genetics 1996; 12: 333-7
Thorlacius	Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population Am J Hum Genet 1997; 60: 1079-84
Thorlacius	Thorlacius S, Struewing JP, Harge P, et al. Population-bases study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation Lancet 1998; 352: 1337-39
Toniolo	Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, et al. Serum carotenoids and breast cancer Am J Epidemiol 2001; 153: 1142-47
Toth	Toth et al. Modified Skon Incisions for Mastectomy : The Need for Plastic Surgical Inpur in Preoperative Planning. Plast Reconstr Surg 1991

Tryggvadottir	Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, et al. Breast cancer risk factors and age at diagnosis: an Icelandic cohort study. Int J Cancer 2002; 98: 604-8
Tung	Tung KH, Wilkens LR, Wu AH, et al. Effect of anovulation factors on pre- and postmenopausal ovarian cancer risk: revisiting the incessant ovulation hypothesis Am J Epidemiol 2005; 161(4):321-9
Va Vasen	Vasen HFA, Haites NE, Evans DGR, et al. Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer: A survey among 16 European family cancer clinics Eur J Cancer 1998; 34: 1922-26
Vasilev	Vasilev S, Schlaerth J, Campeau J, et al. Serum CA-125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses Obstet Gynexol 1988; 71: 751-6
	Verbundprojekt der Deutsche Krebshilfe Familiärer Brust- und Eierstockkrebs / Ausführliche Information [Broschüre] 4/2003, www.krebshilfe.de (letzter Zugriff 09/2005)
Verhoog	Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1 Lancet 1998; 351: 316-21
Veronesi	Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women Lancet 1998; 352: 93-97
Veronesi	Veronesi U, De Palo G, Marubini E, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer J Natl Inst 1999; 91: 1847-56
Vosshenrich	Vosshenrich R, Fischer U, Grabbe E. MR imaging-guided breast intervention- experiences with two systems Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1996; 56: 172-6
Vyass	Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JX. Prediction of nipple and areolar involvement in breast cancer Eur J Surg Oncol 1998; 24: 15-6
Wade	Wade C, Dronenberg F, Kelly A, et al. Hormone-modulating herbs: implications for women's health J Am Med Womens Assoc 1999; 54: 181-3
Wagner	Wagner TM, Möslinger R, Langbauer G, et al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations. Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group Br J Cancer 2000; 82: 1249-53
Walsh	Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. JAMA 1998; 279: 1445-51

Warner	Warner E, Foulkes W, Goodwin P, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer J Natl Cancer Inst 91:1241-47
Warner	Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging , mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19:3524- 31
Watson	Watson NR, Studd JW, Garnett T, et al. Bone loss after hysterectomy with ovarian conservarion Obstet Gynecol 1995; 86: 72-7
Watson	Watson M, Duvivier V, Wade Walsh M, et al. Family history of breast cancer: what do women understand and recall about there genetic risk? J Med Genet 1998; 35:731-38
Watterson	Watterson PA, Bostwick J III, Hester TR Jr., et al. TRAM flap anatomy correlated with a 10-year clinical experience with 556 patients Plast Reconstr Surg 1995; 95: 1185-94
Werness	Werness BA, Eltabbakh GH. Familial ovarian cancer and early ovarian cancer: biologic pathologic, and clinical features. Int J Gynecol Pathol 2001; 20: 48-63
Whittemore	Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: Results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer Am J Hum Genet 1997; 60: 496-04
Wickman	Wickman M, Sandelin K, Arver B. Technical Aspects and Outcome after Prophylactic Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction in 30 Consecutive High-Risk Patients Plast Reconstr Surg 2001; 111: 1069-77
Wooster	Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast Cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13 Science 1994; 265: 2088-90
Wooster	Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 Nature 1995; 378: 789-92
Yaegashi	Yaegashi N, Sato S, Yajima A. Incidence of ovarian cancer in women with prior hysterektomie in Japan Gynecol Oncol 1998; 68: 244-6
	Writing Group for the Women´s Health Initiative Investigators Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women JAMA 2002; 288: 321-33
	Prävention und Gesundheit – Was steckt dahinter? www.gesundheit.de (letzter Zugriff 03/2006)
Yamamoto	Yamamoto Y, Nohira K, Sugihara T, et al. Superiority of the microvascularly augmented flap: analysis of 50 transverse rectus abdominis myocutaneous flaps for breast reconstructional

	Plast Reconstr Surg 1996; 97: 79-83
Yang	Yang and Lippmann. BRCA1 and BRCA2 in breast cancer Breast Cancer Research and Treatment 1999; 54: 1-10
	Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung Teilnahme an Krebs-Früherkennungsuntersuchungen im Jahr 2000 Berlin, 2001 www.zi-berlin.de (letzter Zugriff 09/2005)

7 ANHANG

A.1 Abkürzungsverzeichnis

AIH	Atypische intraduktale Hyperplasie
Am J Prev Med	American Journal of Preventive Medicine
Am J Obstet Gynecol	American Journal of Obstetrics & Gynecology
Ann Surg Oncol	Annals of Surgical Oncology
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
Bp	Basenpaare
Br J Obstet Gynaecol	British Journal of Obstetrics and Gynaecology
Ca.	Circa
CA Cancer J Clin	CA [Elektronische Ressource]: A Cancer Journal for Clinicians
Curr Opin Obstet Gynecol	Current Opinion in Obstetrics & Gynecology
Deut Ärztebl	Deutsches Ärzteblatt
DCIS	Ductales carcinoma in situ
ER/PR-Rezeptor	Östrogen-/Progesteron-Rezeptor
GebFra	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
J.	Jahre
J Clin Oncol	Journal of Clinical Oncology
J Natl Cancer Inst	Journal of the National Cancer Institute
LCIS	Lobuläres carcinoma in situ
Lj.	Lebensjahre
MaCa	Mammakarzinom
Max.	Maximum
Min.	Minimum
Nat Genet	Nature Genetics
N Engl J	New England Journal of Medicine
OvCa	Ovarialkarzinom
Pers.	Person/-en
Plast Reconstr Surg	Plastic and Reconstructive Surgery
pME	Prophylaktische Mastektomie(n)
pOp	Prophylaktische Operation(en)

pAE	Prophylaktische Adnexektomie(n)
PSCP	Primär papilläres, seröses Peritonealkarzinom
SuMe	Subkutane Mastektomie
Teilw.	Teilweise
TRAM	Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous
Usw.	Und so weiter
UV	Unspecified variant
Vs.	Versus
Z.B.	Zum Beispiel
Zusätzl.	Zusätzlich

A.2 Fragebögen

Beurteilung und Zufriedenheit vorgenommener prophylaktischer Operationen

- (1) Geben Sie bitte Ihre Beschwerden/Schmerzen, die nach der prophylaktischen Operation (d.h. der Entnahme von gefährdeten gesunden Gewebe, zur Verhinderung der Entstehung von bösartigem Krebs) entstanden sind auf einer Skala von 1 – 6 durch ankreuzen an, 1= keine Beschwerden, 6= starke, andauernde Beschwerden
- | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| a) nach proph. Brustentfernung | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b) nach proph. Eierstockentfernung: | | | | | | |
| Schmerzen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Schlafstörungen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Verstärkte Gereiztheit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Gewichtszunahme | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
- (2) Sind Sie mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden? Skala 1- 6; 1=sehr zufrieden, 6= überhaupt nicht zufrieden
- | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| a) nach proph. Brustentfernung | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b) nach proph. Eierstockentfernung | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
- (3) Bereuen Sie die *prophylaktische* Operation a)b), Skala 1-6;1= überhaupt nicht, 6=am liebsten hätte ich den Ausgangszustand wieder
- | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| a) proph. Brustentfernung | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b) proph. Eierstockentfernung | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
- (4) Wie hoch schätzen Sie nach Ihrer Operation ihr Erkrankungsrisiko für Brustkrebs und Eierstockkrebs an? In Prozent
- | | |
|-------------------|---|
| a) Brustkrebs | % |
| b) Eierstockkrebs | % |
- (5) Hat sich durch die *prophylaktische* OP ihre Partnerschaft verschlechtert? Skala 1 – 6; 1=gar nicht, 6= Trennung
- | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| a) nach proph. Brustentfernung | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b) nach proph. Eierstockentfernung | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
- (6) Ist nach der *prophylaktischen* OP Brust- oder Eierstockkrebs aufgetreten?
- | | |
|-------------------|---------|
| a) Brustkrebs | Ja/Nein |
| b) Eierstockkrebs | Ja/Nein |
- (7) Sind nach der *prophylaktischen* Brustentfernung weitere Operationen notwendig gewesen?
- | | |
|----------------------------|---------------------|
| a) wegen Komplikationen | Ja(wieviele) / Nein |
| b) zur Brustrekonstruktion | Ja(wieviele) / Nein |

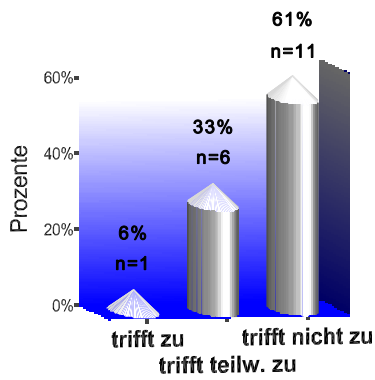
Gründe für das Ablehnen von prophylaktischen Operationen

Geben Sie bitte Gründe durch ankreuzen auf einer *Skala von 1 – 6*; *1= absolut zutreffend, 6= überhaupt nicht zutreffend* an, warum eine **prophylaktische** Brust- oder Eierstockentnahme (d.h. eine Entnahme von gefährdeten gesunden Gewebe, zur Verhinderung der Entstehung von bösartigem Krebs) für Sie nicht in Frage kommt.

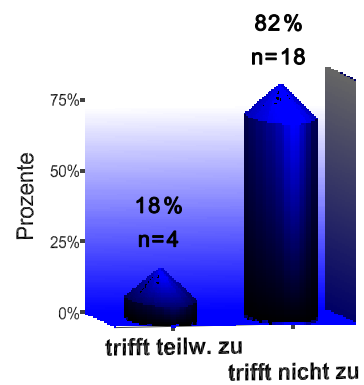
- 1a. Ich sah keine Notwendigkeit für eine *prophylaktische* Brust- oder Eierstockentnahme, da mein Testergebnis keine Genveränderung aufweist
- | | | |
|-----|----------------------------|-------------|
| i) | proph. Brustentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | proph. Eierstockentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
- 1b. Mein Testergebnis ergab zwar eine Genveränderung, trotzdem sehe ich keine Notwendigkeit für eine *prophylaktische* OP
- | | | |
|-----|----------------------------|-------------|
| i) | proph. Brustentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | proph. Eierstockentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
- 1c. Ich sehe eine intensive Früherkennung als ausreichend an
- | | | |
|-----|----------------|-------------|
| i) | für Brust | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | für Eierstöcke | 1 2 3 4 5 6 |
2. Ich fühle mich nicht ausreichend über die Möglichkeit einer *prophylaktische* Operation informiert
- | | | |
|-----|--------------------------------------|-------------|
| i) | bezüglich proph. Brustentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | bezüglich proph. Eierstockentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
3. Ich halte *prophylaktische* Operationen für einen zu radikalen Schritt
- | | | |
|-----|----------------------------|-------------|
| i) | proph. Brustentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | proph. Eierstockentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
4. Mir erscheinen die Operationsrisiken als zu hoch
- | | | |
|-----|--------------------------------|-------------|
| i) | bei proph. Brustentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | bei proph. Eierstockentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
- 6
5. Ich habe Angst vor einem kosmetisch ungünstigen Ergebnis
- | | | |
|-----|---------------------------------|-------------|
| i) | nach proph. Brustentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | nach proph. Eierstockentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
6. Ich möchte mich keiner zusätzlichen körperlichen Belastung aussetzen
- | | | |
|-----|---------------------------------------|-------------|
| i) | durch eine proph. Brustentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | durch eine proph. Eierstockentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
7. Ich möchte mich keiner zusätzlichen psychischen Belastung aussetzen
- | | | |
|-----|---|-------------|
| i) | hinsichtlich proph. Brustentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | hinsichtlich proph. Eierstockentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
8. Ich habe Befürchtungen, eine *prophylaktische* Operation hätte gravierende Konsequenzen auf meine Partnerschaft und mein Sexualleben
- | | | |
|-----|---------------------------------------|-------------|
| i) | nach einer proph. Brustentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | nach einer proph. Eierstockentfernung | 1 2 3 4 5 6 |
9. Ich habe keine Angst an Brustkrebs oder Eierstockkrebs zu erkranken
- | | | |
|-----|----------------|-------------|
| i) | Brustkrebs | 1 2 3 4 5 6 |
| ii) | Eierstockkrebs | 1 2 3 4 5 6 |
10. Da ich Kinderwunsch habe, kommt eine *prophylaktische* Eierstockentfernung für mich nicht in

A.3 Diagramme

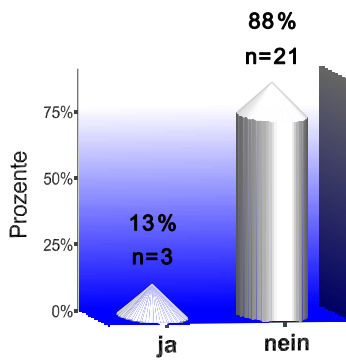
Schmerzen/Beschwerden nach pME



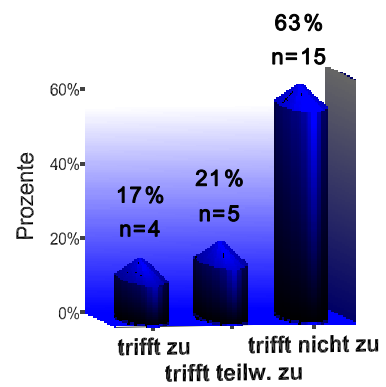
Schmerzen nach pAE



Sind operationsnotwendige Komplikationen nach pME aufgetreten?

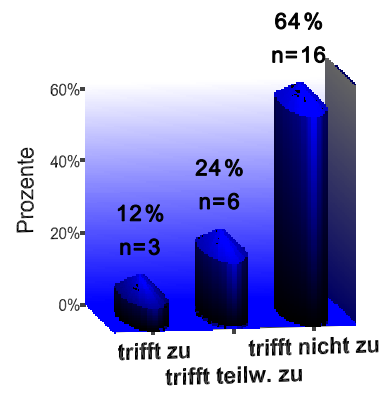
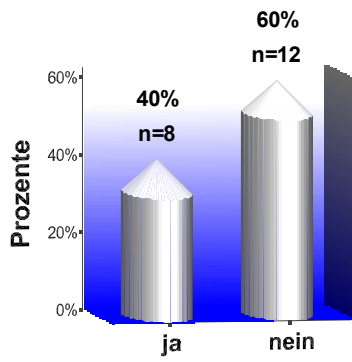


Schlafstörung nach pAE

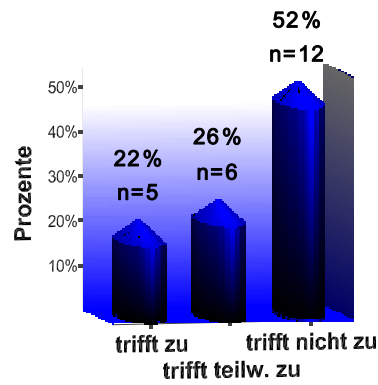


Sind weitere Operationen zur Brustrekonstruktion durchgeführt worden?

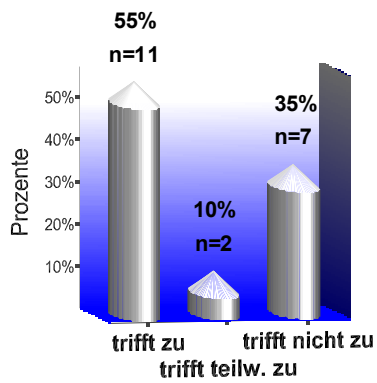
Verstärkte Gereiztheit nach pAE



Gewichtszunahme nach pAE

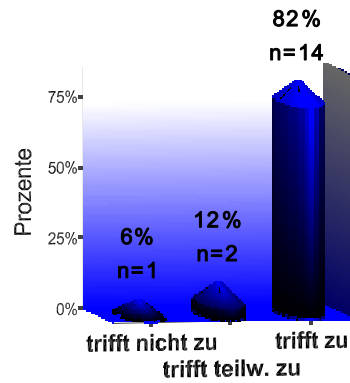


Mit dem kosmetischen Ergebnis nach pME zufrieden

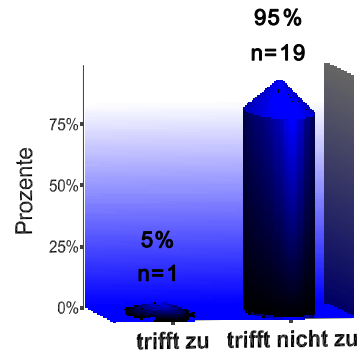
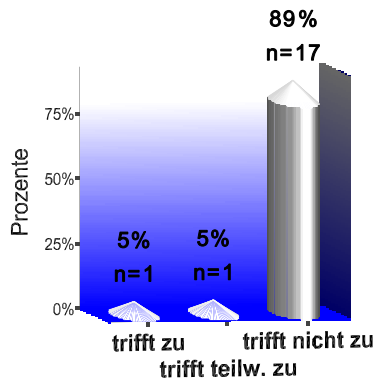


Bereuen der pME

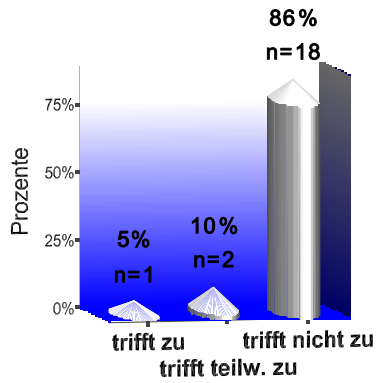
Mit dem kosmetischen Ergebnis nach pAE zufrieden



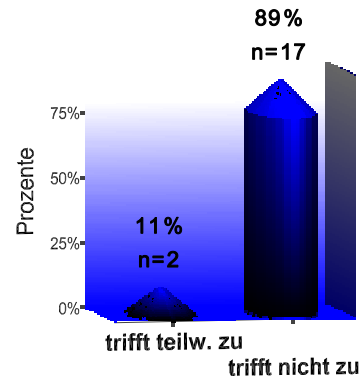
Bereuen der pAE



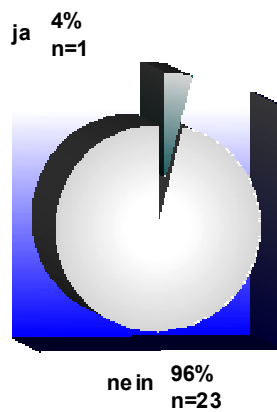
Verschlechterung der Partnerschaft und des Sexuallebens nach pME



Verschlechterung der Partnerschaft und des Sexuallebens nach pAE



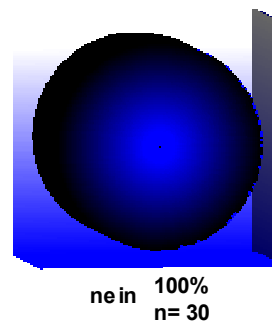
Ist nach der pME Brustkrebs aufgetreten?



Ist nach der pME MaCa aufgetreten?

- ja
- nein

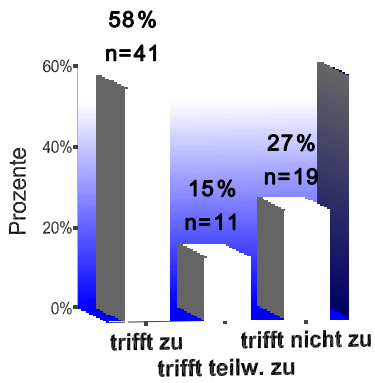
Ist nach der pAE Eierstockkrebs aufgetreten?



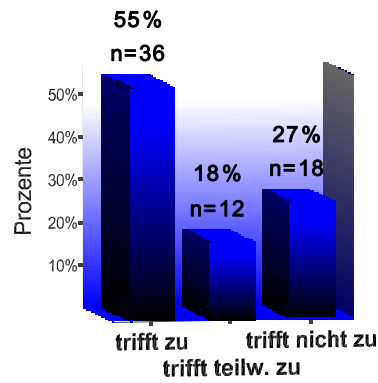
Ist nach der pOE OvCa aufgetreten?

- nein
- ja

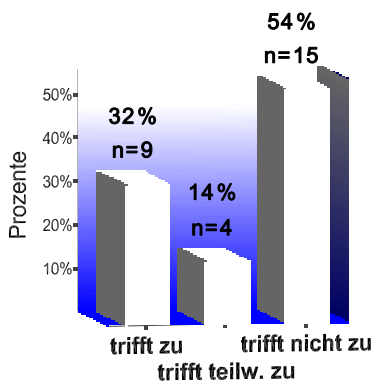
Keine pME, da Testergebnis negativ



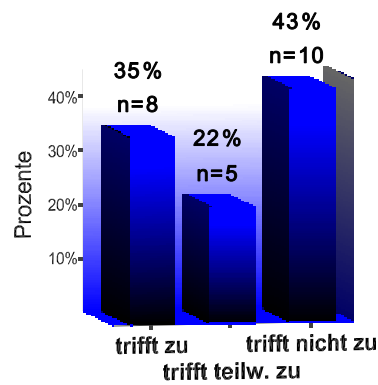
Keine pAE, da Testergebnis negativ



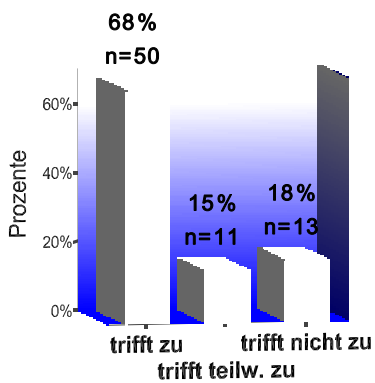
Positives Testergebnis, trotzdem keine pME



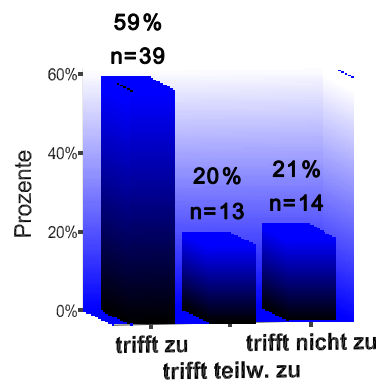
Positives Testergebnis, trotzdem keine pAE



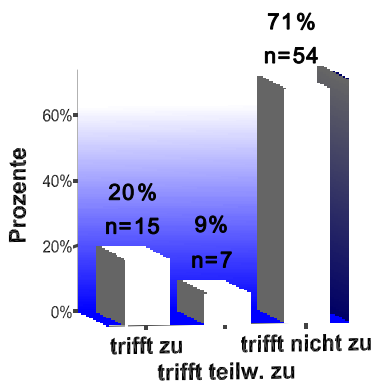
Die intensive Früherkennung für das MaCa ist ausreichend



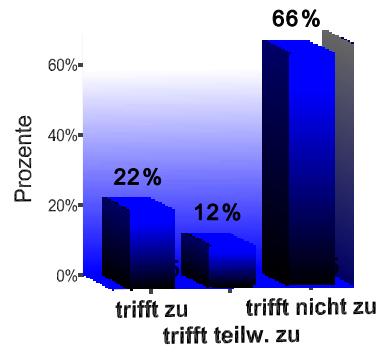
Die intensive Früherkennung für das OvCa ist ausreichend



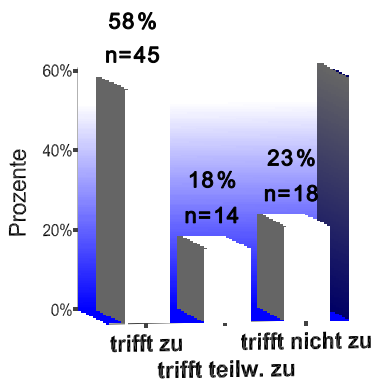
Nicht ausreichend über die pME informiert



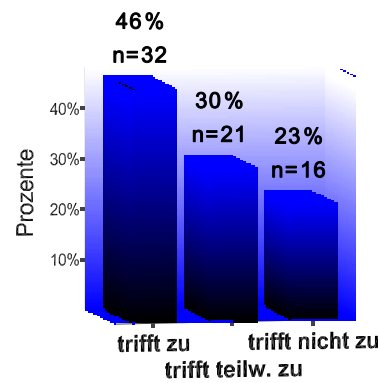
Nicht ausreichend über die pAE informiert



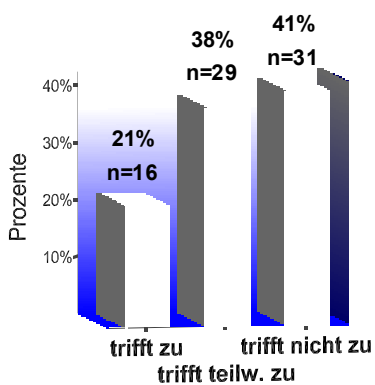
pME ist zu radikal



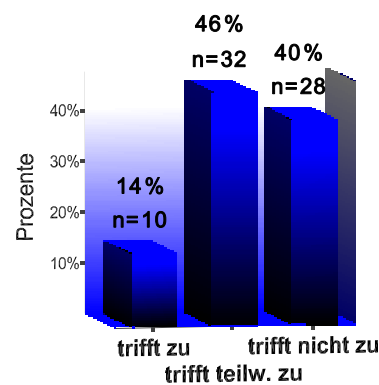
pAE ist zu radikal



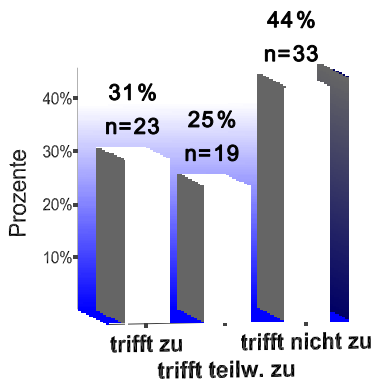
Die Operationsrisiken der pME sind zu hoch



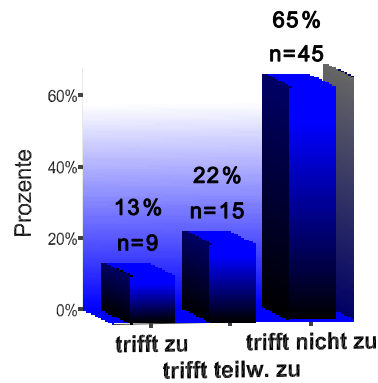
Die Operationsrisiken der pAE sind zu hoch



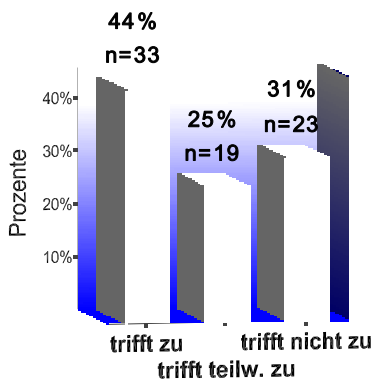
pME: ich habe Angst vor einem kosmetisch ungünstigen Ergebnis



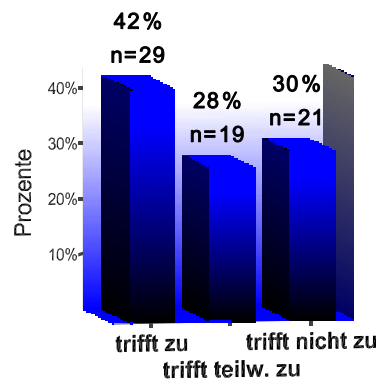
pAE: ich habe Angst vor einem kosmetisch ungünstigen Ergebnis



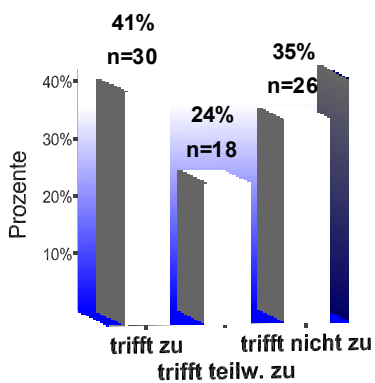
pME: ich möchte mich keiner zusätzlichen körperlichen Belastung aussetzen



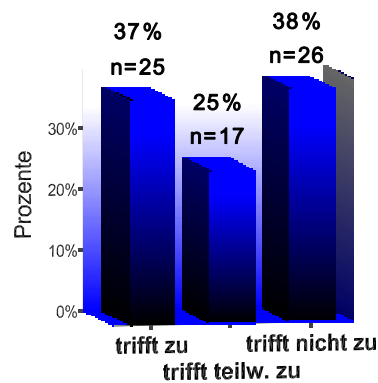
pAE: ich möchte mich keiner zusätzlichen körperlichen Belastung aussetzen



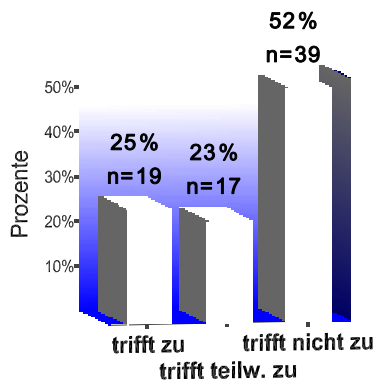
pME: ich möchte mich keiner zusätzlichen psychischen Belastung aussetzen



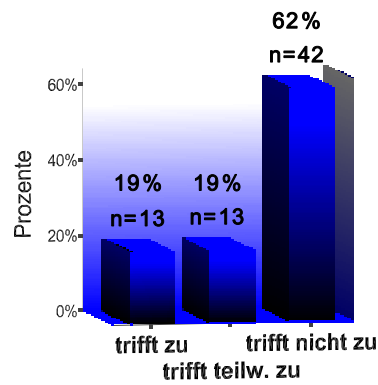
pAE: ich möchte mich keiner zusätzlichen psychischen Belastung aussetzen



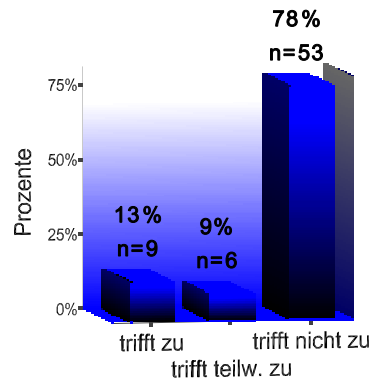
pME: ich habe Angst vor gravierenden Konsequenzen auf meine Partnerschaft und mein Sexualleben



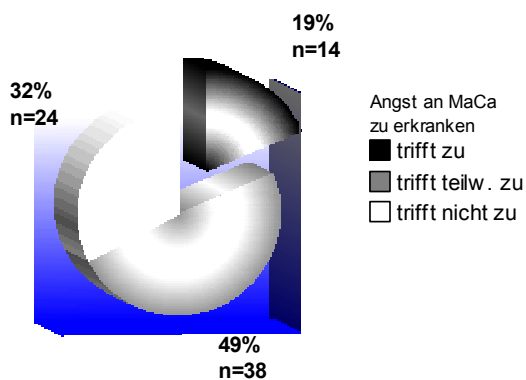
pAE: ich habe Angst vor gravierenden Konsequenzen auf meine Partnerschaft und mein Sexualleben



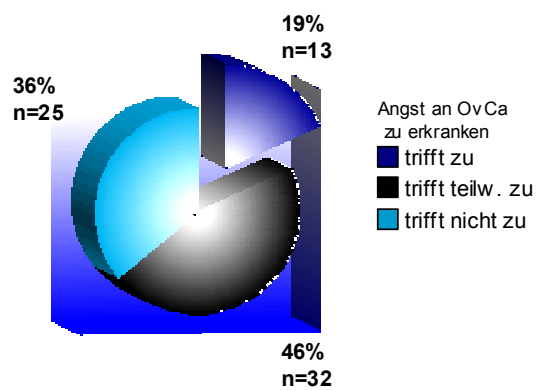
ich habe Kinderwunsch, deshalb keine pAE



Ich habe Angst an einem Brustkrebs zu erkranken

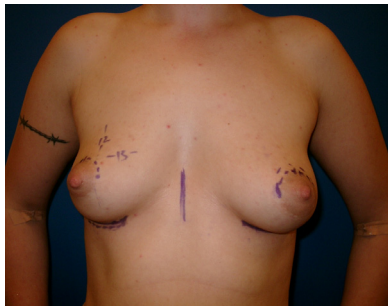


Ich habe Angst an einem Eierstockkrebs zu erkranken



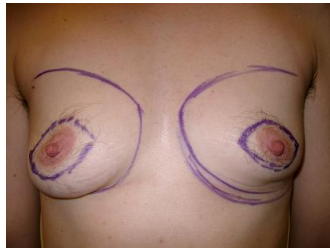
A.4 Photographien

Prophylaktische subkutane ME bds. – prä- und postoperativ
(28 J. BRCA neg., Brustkrebsrisiko lebenslang 44%)



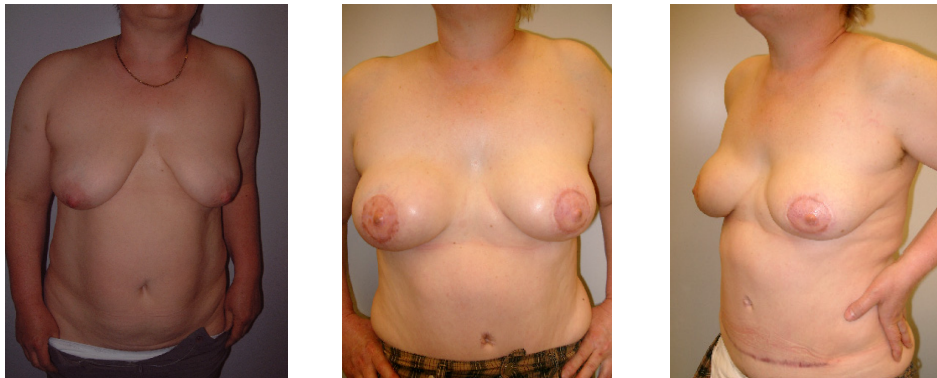
Zur Verfügung gestellt von Fr. Dr. C. Nestle-Krämling, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2007

Prophylaktische hautsparende Mastektomie und Expandereinlage mit nachfolgender definitiver Implantateinlage und Nippel-Areola-Rekonstruktion – prä- und postoperativ

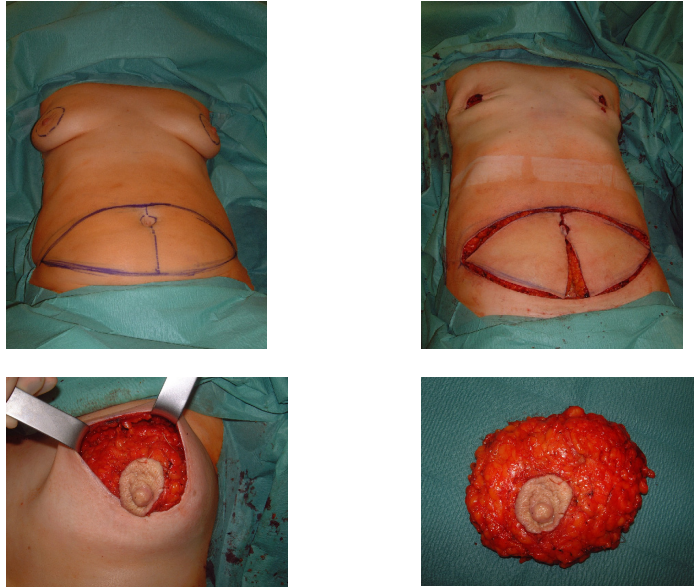


Zur Verfügung gestellt von Fr. Dr. C. Nestle-Krämling, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2007

Prophylaktische Chirurgie: hautsparende Mastektomie - Split-TRAM – prä- und postoperativ



Zur Verfügung gestellt von Fr. Dr. C. Nestle-Krämling, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2007

Prophylaktische Chirurgie: hautsparende Mastektomie - Split-TRAM

Zur Verfügung gestellt von Fr. Dr. C. Nestle-Krämling, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2007

A.5 Curriculum vitae

Katharina Anusic

Geburtsdatum: 27. August 1977
 Geburtsort: Sosnowitz / Polen
 Zivilstand: verheiratet
 Staatsangehörigkeit: deutsch

BERUFSERFAHRUNG

seit Mai 2006 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe im St. Josef Krankenhaus in Hilden

PRAKTISCHES JAHR

2004 – 2005 Praktisches Jahr im Marienhospital, Düsseldorf
 1. Tertial: April bis Juli 2004 *Allgemein- Gefäß- und Viszeralchirurgie, Notaufnahme*
 2. Tertial: August bis Dezember 2004 Wahlfach *Gynäkologie und Geburtshilfe*
 3. Tertial: Dezember bis Januar 2004 *Onkologie*
 Januar bis März 2005 *Innere Medizin, Intensivmedizin und Notaufnahme*

PRAKTIKA

März 1998 Praktikum in der *chirurgischen Abteilung* des Marienkrankenhauses, Kassel
 Feb. 2000 Famulatur in der *allgemein- und gefäßchirurgischen Praxis* Dr. Stojanovic, Einführung in die *Schmerztherapie*
 Juli 2001 Famulatur in der *Anästhesie und Intensivmedizin der Orthopädischen Klinik*, Kassel
 Feb. 2003 Famulatur in der *Gynäkologie und Geburtshilfe* an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
 Jan. 2004 Praktikum in der *Anästhesie und Intensivmedizin der Orthopädischen Klinik*, Kassel

STUDIUM

1997 – 2001 Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen
 2001 – 2005 Fortsetzung des Medizinstudiums an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf

SCHULBILDUNG

1984 – 1988	Grundschule Tadeusz Kosciuszki, Sosnowitz / Polen
1988 – 1994	Gesamtschule, Großalmerode
1994 – 1997	Goethe-Gymnasium, Kassel

ABSCHLÜSSE

Juni 1997	Erlangung der Hochschulreife am Goethe-Gymnasium in Kassel
Nov. 1999	Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung (Physikum)
April 2001	Bestehen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
April 2004	Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)
April 2005	Bestehen des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)
April 2005	Abschluss des Medizinstudiums an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf mit der Note – gut (2,16) –

AUSZEICHNUNGEN

Juni 1997	Abitur-Buchpreis des Fonds der Chemischen Industrie, FCI für die besten Abitur-Leistungen in Fach Chemie
-----------	---

QUALIFIKATIONEN

Sprachkenntnisse	Deutsch (2. Muttersprache) Polnisch (1. Muttersprache) Englisch (gute Kenntnisse in Schrift und Sprache) Französisch (Grundkenntnisse)
EDV-Kenntnisse	Microsoft Office (Word, Excel, Access, Powerpoint) SPSS 12.0.1 Cyrillic 2.1
Berufsethische Fortbildung	10 ganztägige Seminare über Ethik im Gesundheitswesen
Hygiene Fortbildung	Fortbildungsveranstaltung über “Hygienemaßnahmen im Krankenhaus der frw Hygieneberatung GmbH”

Effektivität und psychosoziale Konsequenzen prophylaktischer Operationen im Rahmen des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms

Nur der kritische Einsatz jener Therapieform, welche qualitätsgesichert auf Tauglichkeit und Folgeeffekte eine evidenzbasierte Medizin darstellt, rechtfertigt eine solche radikale Maßnahme wie die prophylaktische Organentfernung. Wir untersuchten die Effektivität prophylaktischer Mastektomie und Adnexektomie bei Risikopersonen und BRCA1/2-Mutationsträgern über einen Beobachtungszeitraum von 54,4 Monaten und prüften die Vor- und Nachteile prophylaktischer Organentnahme, mit Schwerpunktsetzung auf die Wahrnehmung durch den Patienten.

Das Studienkollektiv setzt sich zusammen aus 126 Risikopersonen mit familiärer Disposition für das Mamma- und Ovarialkarzinom, von denen 20% als BRCA1/2 –Mutationsträger identifiziert wurden. Nach der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde entschieden sich für eine prophylaktische Operation 35% der Studienteilnehmer, darunter haben 31,8% eine prophylaktische Mastektomie (pME), 45,5% eine prophylaktische Adnexektomie (pAE) und 22,7% einer prophylaktische Mastektomie und Adnexektomie vornehmen lassen. Das Durchschnittsalter zur Zeit der prophylaktischen Operation lag bei 44,7 Jahren. Ratsuchende, die eine Mastektomie haben vornehmen lassen, waren im Durchschnitt 41,1 Jahre alt und damit jünger als Ratsuchende zum Zeitpunkt der Adnexektomie mit 47,7 Jahren.

In einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 54,4 Monaten wurde nur ein okkultes Mammakarzinom (4,2%) zur Zeit der prophylaktischen Mastektomie und kein Ovarialkarzinom festgestellt. In weiteren acht Fällen (34,8%) wurden prämaligene Läsionen mit erhöhtem Krebsrisiko gefunden.

Die Gründe, sich für oder gegen eine prophylaktische Organentfernung zu entscheiden, sind vielfältig. Im Untersuchungskollektiv entschied sich etwa jede zweite Frau (54%) mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation für eine prophylaktische Mastektomie (11%) oder eine prophylaktische Adnexektomie (25%) und 18% von ihnen haben beide Operationen vornehmen lassen. Ratsuchende mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte zeigten dabei auch unabhängig vom Mutationsstatus eine höhere Akzeptanz gegenüber prophylaktischen Operationen als gesunde Ratsuchende. Ein überschätztes Risikoempfinden sowie krebsbedingte Angst sind weitere Einflussfaktoren, die positiv mit prophylaktischen Operationen korrelierten.

Der am häufigsten angegebene Grund, sich gegen prophylaktische Operationen zu entscheiden, war der Ausschluss der eigenen BRCA1/2-Mutation bei bekannter Mutation in der Familie. Etwa die Hälfte der Risikopersonen (pAE: 46%, pME: 58%) fand zudem, dass eine prophylaktische Operation ein zu radikaler Schritt sei und dass derzeitige Früherkennungsuntersuchungen ausreichen. 13% der Ratsuchenden haben sich aufgrund eines vorhandenen Kinderwunsches gegen prophylaktische Adnexektomie entschieden. Ein nicht unerheblicher Anteil (pME: 31%) hatte Angst vor einem kosmetisch ungünstigen Ergebnis sowie vor gravierenden Folgen auf ihre Partnerschaft und Sexualleben (pAE: 19%, pME: 25%).

Es zeigt sich, dass in ca. 4% bis 30% der Fälle mit Komplikationen nach prophylaktischer Adnexektomie und Mastektomie zu rechnen ist. Stärkere Schmerzen im Zusammenhang mit pME traten bei 5% der Patientinnen auf und unter klimakterischen Beschwerden litten 12%-47% der Frauen nach pAE. Insgesamt waren die Ratsuchenden mit ihrer Entscheidung, eine pME oder pAE vorgenommen zu haben, zufrieden, wobei die Zufriedenheit von dem Auftreten von Komplikationen abhing. Etwa 5% bereuten ihre Entscheidung.