

Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Frauenklinik

Direktor: Prof. Dr. H. G. Bender

**Risikoberechnungsverfahren für die Entstehung eines  
Mammakarzinoms und das Vorliegen einer prädisponierenden  
BRCA1/2-Mutation**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität,

Düsseldorf

vorgelegt von

Fatma Aba-Kircin

2001

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A.

Referent: Prof. Dr. med. Matthias Wilhelm Beckmann

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. med. Gabriela Möslein-Wagner

Meiner Familie  
und meinem Ehemann  
in Liebe

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Risikofaktoren für Mamma- und Ovarialkarzinom	1
1.2	Genetische Prädisposition	3
1.2.1	Prädisponierende Gene	5
1.3	Die Gene BRCA1 und BRCA2	7
1.4	Prädiktive genetische Diagnostik	8
1.5	Interdisziplinäres Beratungskonzept für prädisponierte Frauen aus Krebsrisikofamilien	10
1.5.1	Einschlußkriterien und Risikoeinschätzung für die Entstehung eines Mammakarzinoms bzw. das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation	10
1.5.1.1	Ratsuchende ohne Erfüllung der Einschlußkriterien zur genetischen Testung	11
1.5.1.2	Ratsuchende mit Erfüllung der Einschlußkriterien	12
1.5.2	Betreuungskonzept und Empfehlungen	12
1.6	Früherkennungskonzepte und der Einsatz präventiver Maßnahmen	12
1.6.1	Medikamentöse Prävention	13
1.6.1.1	Medikamentöse Prävention für das Mammakarzinom	13
1.6.1.2	Medikamentöse Prävention für das Ovarialkarzinom	15
1.6.1.3	Chirurgische Prävention: die prophylaktische Mastektomie	15
1.6.1.4	Chirurgische Prävention: die prophylaktische, bilaterale Ovarektomie	16
1.7	Aufgabenstellung	17

<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>18</b>
2.1	Beratungskollektiv	18
2.2	Untersuchungskollektiv	19
2.2.1	Zusammenstellung des Untersuchungskollektiv	19
2.2.1.1	Zahl der Familien mit Mammakarzinom und/oder Ovarialkarzinom im Untersuchungskollektiv	21
2.2.2	Klinische Charakteristika des Untersuchungskollektives	23
2.3	Berechnungsverfahren	24
2.3.1	Wahrscheinlichkeitsberechnungen für die Entstehung eines Mammakarzinoms	24
2.3.1.1	MLINK eingebunden in das Cyrillic-Programm, Version 2.1	24
2.3.1.2	Die Claus-Tabellen	25
2.3.1.3	Das Gail-Modell (BCDDP-Modell)	27
2.3.2	Wahrscheinlichkeitsberechnungen für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation	29
2.3.2.1	MLINK eingebunden in das Cyrillic-Programm, Version 2.1	29
2.3.2.2	Die Couch-Tabellen	29
2.3.2.3	Das Shattuck-Eidens-Modell	30
2.4	Statistik	32
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
3.1	Allgemeine deskriptive Auswertung des Untersuchungskollektives	33
3.1.1	Alters- und Familienstruktur des Untersuchungskollektives	33
3.1.2	Anwendung der verschiedenen Berechnungsverfahren am Untersuchungskollektiv	33
3.2	Vergleich der verschiedenen Berechnungsverfahren	34

3.2.1	Überprüfung der Verteilungsform	34
3.2.2	Vergleich der Gruppen anhand der Berechnungsverfahren	34
3.2.2.1	Vergleich der Berechnungsverfahren für die Entstehung eines Mammakarzinoms	35
3.2.2.2	Vergleich der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation	37
3.2.2.2.1	Vergleich der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Gesamtkollektiv-Einteilung nach Erkrankungsstatus)	39
3.2.3	Korrelationen der Berechnungsverfahren	41
3.2.3.1	Korrelation der verschiedenen Berechnungsverfahren für die Entstehung eines Mammakarzinoms	41
3.2.3.2	Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Einteilung nach Familienklassifikation)	44
3.2.3.2.1	Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Einteilung nach Erkrankungsstatus)	48
3.2.4	Differenzen zwischen den Wahrscheinlichkeiten der Berechnungsverfahren	50
3.2.5	Verteilung der berechneten Wahrscheinlichkeiten für Heterozygotie bzw. für eine BRCA1-Mutation im Vergleich zu den als positiv gewerteten BRCA1-Mutationsanalysenergebnissen	52
3.2.6	Festlegung der Schwellenwerte für BRCA1-Mutationswahrscheinlichkeit	54
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>59</b>
4.1	Berechnungsverfahren für die Entstehung eines Mammakarzinoms	60
4.2	Berechnungsverfahren für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation	65
4.3	Problematik von unterschiedlichen Risikoeinschätzungen	67

<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>83</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b>	<b>84</b>
8.1	Anamnesebogen	85
8.2	Familienfragebogen	88
8.3	Claus-Tabellen	109
8.4	Couch-Tabellen	116

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Risikofaktoren für Mamma- und Ovarialkarzinom

Das Mammakarzinom (MC) stellt die häufigste maligne Tumorerkrankung bei der Frau dar. In der westlichen Welt ist es die absolut häufigste Karzinomtodesursache der Frau und in der Altersgruppe zwischen 35 und 55 Jahren die häufigste Todesursache überhaupt. Nach Schätzungen des statistischen Bundesamtes sind im Jahre 1998 ungefähr 125.000 Karzinomerkrankungen bei Frauen aufgetreten, wobei 50.000 an primärem MC erkrankten, 17.500 an dieser Erkrankung verstarben (Statistisches Bundesamt, 1999). Die Inzidenz nimmt derzeit besonders bei jungen Frauen zu (Beckmann, 2000).

Die Inzidenz für das Ovarialkarzinom (OC) wurde für das Jahr 1998 für die BRD auf ca. 8600 Fälle geschätzt. In den meisten westlichen Ländern ist das OC der gynäkologische Tumor mit der höchsten Letalität. Da frühe Symptome fehlen, wird in ca. 75% der Fälle die Diagnose OC erst in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium II und höher) gestellt. Die Prognose für Patientinnen mit fortgeschrittenem OC bleibt trotz Anstrengungen auf therapeutischem Gebiet noch schlecht (5-Jahresüberlebensrate: 25-30%). Wird das OC im Stadium I diagnostiziert, ist die Prognose besser (5-Jahresüberlebensrate: 80-90%) (Beckmann, 1997c).

Risikofaktoren zur Entstehung von MC sind vielfältig und werden schon seit den fünfziger Jahren untersucht (Lilienfeld, 1963). Verschiedene Studien konnten Menopausenstatus, Alter bei Menarche, Alter bei erster ausgetragener Schwangerschaft, sowie gutartige Brustkrankungen als mögliche Risikofaktoren in Zusammenhang bringen (Dupont, 1985, 1993; Skolnick, 1990). Besonders auffallend war das erhöhte Risiko für MC bei Frauen, die bereits an MC erkrankte Verwandte hatten. Dieser Zusammenhang zwischen der Anzahl an MC erkrankten Frauen und dem Risiko für eine Entstehung von MC für gesunde Angehörige der Familie wurde bereits 1959 von Macklin et al. beschrieben.

Die Familienanamnese bzw. genetische Prädisposition ist der stärkste Risikofaktor für die MC-Entstehung (Kuschel, 2000a). Ein Großteil der individuellen MC-Risikofaktoren korreliert direkt oder indirekt mit Veränderungen des endogenen oder exogenen hormonellen Milieus [Relatives Risiko (RR) bis zu 4]: Das weibliche Geschlecht (männlich zu weiblich, RR 1:183), das zunehmende Alter (Erkrankungsalter <45 Lj. RR 0,76 versus >60 Lj. RR 2,2), das Alter bei der ersten Menarche (12-14 Lj. RR 0,95 vs. >15 Lj. RR 0,75), das Alter bei der Menopause (<45 Lj. RR 1,0 vs. 46-51 Lj. RR 1,20 vs. >52 Lj. RR 1,36), das Alter bei der 1. Schwangerschaft (Nullipara RR 1,0 vs. 25-29

Lj. RR 0,82 vs. >35 Lj. RR 1,47) und die Fettleibigkeit (BMI >35 kg/m<sup>2</sup> RR 2,4) (Osborne, 1998; Beckmann, 2000).

Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva (OCP) erhöht das RR für ein MC nicht signifikant (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996, 1997). Bei derzeitiger OCP-Einnahme ist das RR im Vergleich zu Frauen ohne OCP-Einnahme 1,20; 1-4 J. nach Absetzen der OCP ist das RR 1,15 und 5-9 J. nach Absetzen der OCP ist das RR auf 1,10 gesunken. Bei einer Einnahmedauer von länger als 10 J. ist das RR 1,0.

Die Anwendung einer Hormonersatztherapie (HRT) führt in den ersten 5 Jahren der Einnahme zu keiner statistisch signifikant nachweisbaren Erhöhung des RR für die MC-Entstehung (derzeitige Einnahme RR bis 1,23; Einnahmedauer <5 J. RR 1,0) (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997). Die Daten für eine längere Einnahmedauer deuten auf eine moderate Erhöhung des MC-Risikos (Einnahmedauer 5-10 J. RR 1,31-1,45;  $\geq 10$  J. 1,24-1,56) hin, wobei das RR abhängig vom Alter des Beginns der primären HRT-Einnahme ist ( $\leq 54$  Lj. RR 1,2; 60-64 Lj. RR 1,71). Bei der Studienbewertung muß in Betracht gezogen werden, daß die Studienpopulationen heterogen sind und sonstige Risikofaktoren in den Berechnungen meistens nicht berücksichtigt wurden. In der kollaborativen Re-Analyse erreicht das RR einen max. Wert von 1,56 bei einer Einnahmedauer von  $\geq 15$  J. Die kumulative Anzahl an zusätzlichen MC pro 1.000 Frauen (Normalpopulation im Alter 50-70 Lj. bei Frauen ohne HRT-Einnahme: ungefähr 45 pro 1.000), die ihre HRT-Einnahme im Alter von 50 J. begannen und für 5, 10 oder 15 Jahre eingenommen haben, sind 2 (95% Konfidenzintervall (CI) 1-3), 6 (95% CI 3-9) bzw. 12 (95% CI 5-20) Fälle. Die durchschnittliche Gesamtmortalität der Frauen mit HRT Einnahme ist geringer als die der Frauen ohne jemalige HRT Einnahme. Dieser Überlebensvorteil reduziert sich mit zunehmender Zeitdauer der HRT-Einnahme, ist aber nach 10 Jahren noch vorhanden [Aktuelle HRT-Einnahme: RR 0,63 (95% CI 0,56-0,70); 10 J. Einnahme RR 0,80 (95% CI 0,67-0,96)] (Beckmann, 2000).

Der Beurteilung des Einflusses von Faktoren wie Ernährung (Vitamine, Kohlehydrate, Fette, Ballaststoffe), Genußmittel (Alkohol, Nikotin) oder Lebensgewohnheiten (Sonnenexposition, Probenentnahmen aus der Mamma, Radiatio) auf das MC-Erkrankungsrisiko ist nicht exakt quantifizierbar.

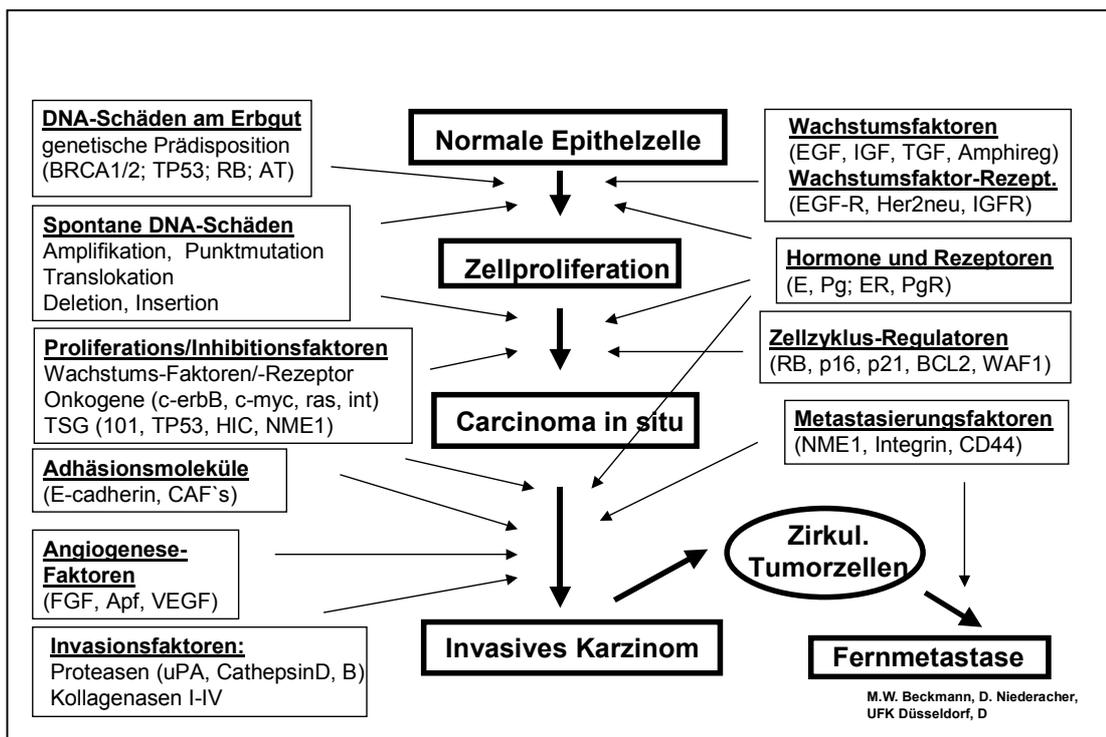
Nach genetischer Prädisposition bzw. familiärer Häufung von Frauen mit OC sind zunehmendes Alter bzw. hormonelle Interaktionen die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines OC. Das relative Risiko (RR) für ein OC sinkt mit zunehmender Parität. Das RR vermindert sich um 50% nach der ersten Schwangerschaft, und mit

jeder weiteren Schwangerschaft erhöht sich der Schutzeffekt um 5-15%, mit früher erster Schwangerschaft (RR 0,75) und bei Frauen mit längerfristiger Antikonzeptiva-Einnahme, wobei sich das Risiko nach sechsjährigem Pillengebrauch um etwa 50% vermindert (Cramer, 1983; La Vecchia, 1986; Booth, 1989; Whittemore, 1992; Piver, 1993; Adami, 1994; Vessey, 1995; Beckmann, 1996b). Bei Frauen, die mit exogenen Östrogenen im Rahmen der HRT für mehr als 5 Jahre behandelt wurden (RR 1,15) oder nach hormonellen Stimulationsprotokollen im Rahmen der Infertilitätsbehandlung (RR 1,12) steigt das Risiko (Booth, 1989, Whittemore, 1992; Rossing, 1994, Shoham, 1994; Beckmann, 1996b, 1997). Über die schrittweise Entwicklung des OC, ausgehend von prä-invasiven Vorstufen bis hin zum invasiven bzw. metastasierenden Karzinom und Faktoren, die intraovariell die Tumorprogression fördern, gibt es sehr divergente histologische und molekulargenetische Untersuchungsergebnisse. Eine Beurteilung des relativen Risikos, basierend auf histologisch nachgewiesenen bzw. molekulargenetisch charakterisierten Karzinomvorstufen, - analog zu den Befunden beim MC - ist zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich (Daly, 1992, 1997; Goldberg, 1997).

## 1.2 Genetische Prädisposition

Durch molekularbiologische Techniken werden neue Einsichten in die molekulargenetische Basis der Karzinomentstehung und -progression gewonnen. In ihren Arbeiten für das Kolonkarzinom konnten Cho et al. (1992) und Fearon et al. (1990) spezifische genetische Defekte mit dem Auftreten bestimmter histologischer Veränderungen verbinden. Dieses Modell der sogenannten Mehrschrittkarzinogenese, die ausgehend von der normalen Epithelzelle über physiologische und unphysiologische Zellproliferation hin zum Carcinoma in situ und invasiven Karzinom mit zirkulierenden Tumorzellen und Fernmetastasen führt, integriert unterschiedlichste Faktoren. Zu den beeinflussenden Faktoren gehören unter anderem physiologische Wachstumsfaktoren, Hormone und genetische Veränderungen, die zum einen DNA-Schäden im Erbgut und damit eine genetische Prädisposition, zum anderen spontane DNA-Schäden [Mutation, Deletion, Insertion, Translokation, Amplifikation] umfassen. Erst die Interaktion mehrerer dieser Faktoren führt letztendlich zur Entstehung des invasiven Karzinoms. Die einzelnen Faktoren, deren zeitliches Auftreten und ihre Interaktionen sind zum Großteil noch unbekannt. Von Beckmann et al. wurden 1997 (Beckmann, 1997a) einige dieser Faktoren in einem hypothetischen Arbeitsmodell zusammengefasst (Abb.1.1).

**Abb. 1.1 Modell der Mehrschritt-Karzinogenese**



Auf genetischer Ebene kommen aktivierten Onkogenen bzw. defekten Tumorsuppressorgenen Schlüsselrollen in diesem Mehrschritt-Karzinogenesemodell zu. Beide Gengruppen sind im Rahmen der Mehrschritt-Karzinogenese unmittelbar an der Tumorentstehung, dem Tumorwachstum und der Metastasierung beteiligt. Proto-onkogene sind nicht mutierte, konstitutive Gene, die die physiologische Zellvermehrung und damit verbundene Zellabläufe positiv regulieren. Bei Veränderung der Genkopienzahl (Amplifikation) kommt es zur vermehrten Expression der korrespondierenden Wachstumsproteine mit einer unphysiologischen Wachstumsstimulation, einem der Hauptkriterien für malignes Wachstum. Tumorsuppressorgene wirken zumeist inhibierend auf die Zellproliferation. Bei Wegfall der Inhibition kommt es zur unphysiologischen Proliferation und somit zu malignem Wachstum der Zelle. Das klassische Zweischnitt-Modell zur Inaktivierung eines Tumorsuppressorgens wurde zuerst 1971 von Knudson beschrieben. Zwei aufeinanderfolgende Mutationen sind notwendig, um eine normale Zelle in eine Tumorzelle zu verwandeln. Bei der sporadischen Tumorentstehung müssen beide Gen-Kopien (Wildtypallele) während der Entwicklung und Differenzierung der somatischen Zellen eine Mutation erfahren. Bei den hereditären Tumoren ist eine der beiden vorhandenen Kopien infolge einer vererbten (Keimbahn-)Mutation bereits in jeder Körperzelle inaktiviert („first hit“). Damit

die Genfunktion ausfällt und der Entartungsprozeß in Gang kommt, ist noch die Mutation der zweiten Kopie notwendig („second hit“). Dieser Verlust des intakten Wildtypallels läßt sich experimentell durch LOH-Analysen [Verlust der Heterozygotität („loss of heterozygosity“ (LOH))] zeigen.

### **1.2.1 Prädisponierende Gene**

In die Gruppe der prädisponierenden Gene werden für die Entwicklung von MC, OC und EC mehrere Gene mit unterschiedlicher Penetranz eingeordnet: BRCA1, BRCA2, TP53, Ataxia Telangiectasia-Gen (AT), PTEN, HRAS1 und Mismatchrepair-Gene wie MLH1, MSH2,3 und 6, PMS 1 und PMS2 (Tab. 1.1; Beckmann, 1998).

Bezogen auf die MC-Inzidenz ist derzeit noch unklar, welchen prozentualen Anteil die genetische Prädisposition am Gesamtkollektiv der Karzinompatientinnen hat. Ca. 5-15% aller und ungefähr 25-40% aller Patientinnen mit einer MC-Erkrankung vor dem 35. Lebensjahr werden mit einer genetischen Prädisposition in Verbindung gebracht. Bei der für Gesamtdeutschland im Jahr 1998 geschätzten MC-Inzidenz von 50.000 Neuerkrankungen sind laut epidemiologischen Berechnungen 1200 Neuerkrankungen auf BRCA1-, 800 auf BRCA2- und 20 auf TP53-Gendefekte zurückzuführen. Für AT und HRAS1 sind keine genauen statistischen Daten bekannt. Bei 8300 OC-Neuerkrankungen sind 240 OC auf BRCA1-Veränderungen begründet, für BRCA2 liegen derzeit keine exakten Zahlen vor.

**Tab. 1.1 Hereditäre Karzinomsyndrome mit gehäuftem Auftreten von Genital- und Mammakarzinomen (aus Übersichtsgründen wird auf die Auflistung aller Karzinomsyndrome, bei denen gynäkologische Tumoren auch als seltene Ereignisse beschrieben werden, verzichtet)**

TUMOR	Syndrom/ <i>Vererbung</i>	CHROMOSOM/ GEN	Andere Tumoren
Mamma-Ca	Cowden Syndrom <i>autosomal dominant</i>	10q23 PTEN	Fibroadenome Intest. Hamartöse Polypen Hautläsionen Endometrium-Ca Follikuläres Schilddrüsen-Ca
Mamma-Ca (heterozygot)	Ataxia Telangiectasia (ATM) <i>autosomal rezessiv</i>	11q22 ATM	Lymphome Cerebellare Ataxie Immundefizienz Medulloblastom Gliome
Mamma-Ca (Ovarial-Ca)	Familiäres Mamma- /Ovarial Syndrom <i>autosomal dominant</i>	13q12 BRCA2	männliches Mamma- Ca Prostata-Ca Uterus-Ca Oropharynx-Ca Pankreas-Ca
Mamma-Ca	Li-Fraumeni- Syndrom (LFS) <i>autosomal dominant</i>	17p13 TP53	Sarcome Gehirntumoren Leukämie Nebennierenrinde
Mamma-Ca Ovarial-Ca	Familiäres Mamma- /Ovarial Syndrom <i>autosomal dominant</i>	17q21 BRCA1	Colon-Ca Prostata-Ca
Endometrium-Ca Ovarial-Ca	Hereditäres non- polyposis Colon-CA (HNPCC) <i>autosomal dominant</i>	2p15 MSH2 3p21 MLH1 2q32 PMS1 7p22 PMS2 5q11 MSH3 2p22 MSH6	Kolorektal-Ca Hepatobiliäre-Ca Urogenital-Ca Glioblastoma (Turcot)

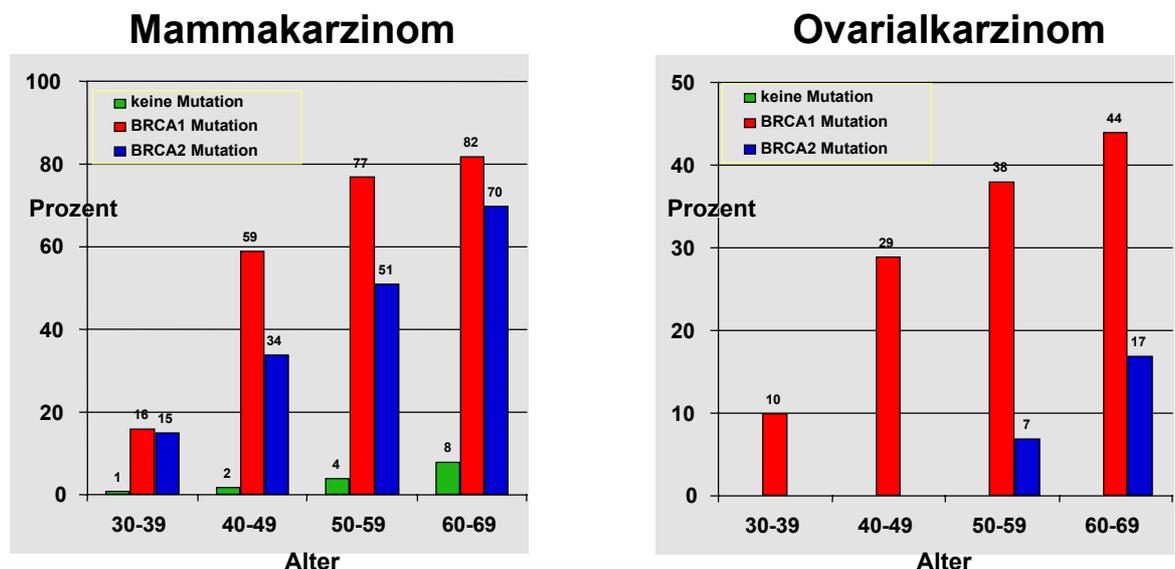
Legende:

BRCA1: breast cancer gene 1; BRCA2: breast cancer gene 2; TP53: tumour protein 53; ATM: Ataxia teleangiectatica mutated; PTEN: phosphatase and tensin homolog; hMSH2: human mutS homologue 2 gene; hMSH3: human mutS homologue 3 gene; hMSH6: human mutS homologue 6 gene; hMLH1: human mutL homologue 1 gene; hPMS1: human postmeiotic segregation 1; hPMS2: human postmeiotic segregation 2

### 1.3 Die Gene BRCA1 und BRCA2

1990 wurde das MC-Gen BRCA1 auf Chromosom 17q21 lokalisiert (Hall, 1990; Narod, 1991). Vier Jahre später konnte das BRCA2-Gen auf Chromosom 13q12-13 lokalisiert werden (Miki, 1994; Wooster, 1994, 1995). Die Gesamtsequenz des BRCA2-Gens wurde erst 1996 publiziert (Tavtigian, 1996). Keimbahnmutation der MC-Gene BRCA1 und BRCA2 scheinen die Hauptursache für das vererbte MC bzw. das vererbte MC-/OC-Syndrom zu sein. Nach Kopplungsuntersuchungen ist in 45% aller Familien mit signifikant häufigerem Auftreten von early-onset-MC und in mindestens 75% aller Familien mit signifikant gehäufterem Auftreten von MC und/oder OC eine Inaktivierung des BRCA1-Gens für die Tumorentstehung verantwortlich (Kuschel, 2000b). Nach derzeit zusammenfassenden Statistiken ist das kumulative Risiko für Trägerinnen mit BRCA1-Gendefekt bis zum 70. Lj. an einem MC zu erkranken 82% (Frauen-Normalpopulation: 9% bis zum 70. Lj.). Hiervon erkrankten mehr als 60% der Patientinnen vor dem 50. Lj. Das Risiko der Patientinnen bis zum 70. Lj. an einem OC zu erkranken liegt bei 44%, für BRCA2-Trägerinnen bei 27% (Normalpopulation: 0,63% bis zum 70. Lj.) (Abb.1.2). Weitere signifikante Ko-Inzidenzen sind für Endometrium-, Prostata-, Kolon- und Pankreaskarzinome in diesen Familien beschrieben (Ford,1994; Shattuck-Eidens, 1995; Langston, 1996). Nicht in allen Risiko-Familien wurde eine Kopplung mit dem BRCA1- oder BRCA2-Lokus gefunden, was für das Vorhandensein von weiteren Suszeptibilitätsgenen - BRCAx – spricht (Ford, 1998).

**Abb. 1.2 Erkrankungsrisiko für MC oder OC für Normalpopulation in Abhängigkeit vom BRCA1- oder BRCA2-Mutationsstatus (Breast Cancer Linkage Consortium, Amsterdam, Niederlande, 1999)**



Easton et al. Am J Hum Genet 52: 678-701, 1993  
Update BCLC-Treffen Amsterdam (NL) 11.1999

Easton et al. Am J Hum Genet 56: 265-271, 1995  
Update BCLC-Treffen Amsterdam

Die genetische Prädisposition wird bei Vorliegen einer Keimbahnmutation im autosomal dominanten Erbgang vererbt, wobei das prädisponierende Allel wie ein rezessives Allel in einer somatischen Zelle fungiert. 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. Untersuchungen zur Lokalisation von BRCA1-Keimbahnmutationen in 35 Familien mit MC und OC deuten eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation an: Mutationen im 3'-Ende des BRCA1-Gens scheinen mit einer geringeren Anzahl von OC verbunden zu sein (Futreal, 1994; Gayther, 1995). Für BRCA1 sind Informationen von mehr als 460, für BRCA2 mehr als 260 DNA-Sequenzvarianten in der BIC Datenbank zusammengefaßt und im Internet abrufbar ([http://www.nchgr.nih.gov/dir/lab\\_transfer/bic](http://www.nchgr.nih.gov/dir/lab_transfer/bic)). Es scheint eine Genotyp/Phänotyp-Korrelation zu bestehen. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen ist eine Häufung von MC (BRCA1: Exon 11-24) oder OC (BRCA1: Exon 1-11; BRCA2: Exon 10-11) nachzuweisen (Gayther, 1995; Holinski-Feder, 1998).

Bei sporadischen MC sind in sehr geringer Zahl zwar BRCA1-Mutationen, aber noch keine BRCA2-Mutation gefunden worden. In den Tumoren der BRCA1/2-Mutations-trägerinnen zeigte sich in allen untersuchten Geweben - in Übereinstimmung mit der Knudson'schen Hypothese - ein Verlust der Heterozygotie (LOH) in der BRCA1/2-Region (Niederacher, 1998). In bis zu 70% der sporadischen MC kann ebenfalls ein Verlust der BRCA1/2-Region nachgewiesen werden. Für beide Gene sind in bestimmten Bevölkerungsgruppen spezifische Mutationsloci beschrieben [z.B. Ashkenazi-Juden (BRCA1-185delAG oder BRCA2-6174delT), isländische Männer (BRCA2-999del5)]. Die individuelle Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer dieser sogenannten Gründer ('founder')-Mutationen ist geringer als bei anderen Mutationen (Offit, 1998). Dies könnte durch einen Selektionsartefakt der Risikofamilien bedingt sein oder eine echte Genotyp/Phänotyp-Korrelation darstellen.

#### 1.4 Prädiktive genetische Diagnostik

Prädiktive genetische Diagnostik ist per definitionem die prä- oder postnatale Untersuchung und Beratung von vermutlich genetisch disponierten, aber prä-symptomatischen und/oder gesunden Individuen bzw. deren Angehörigen mit dem Ziel der Informationsgewinnung über eine vorliegende genetische Alteration. Die Voraussage der Wahrscheinlichkeiten basiert auf der Verallgemeinerung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse bzw. der Berechnung bestehender Risikomodelle (für das Erkrankungsrisiko oder das Vorliegen einer Mutation). Da es bei der prädiktiven

genetischen Diagnostik um Mitteilung von Risiken für bisher gesunde Personen geht, sollten die potentiellen Folgen der Mitteilung einer genetischen Veränderung bzw. des deutlich erhöhten Erkrankungsrisikos mit besonderer Umsicht angegangen werden. Das gesamte Gesundheitssystem wird hier vor neue und verantwortungsvolle Aufgaben gestellt. Der Einsatz der prädiktiven genetischen Diagnostik muß wohl überlegt sein; der mögliche Nutzen für Ratsuchende muß gegenüber denkbaren Nachteilen für sie selbst und ihre Familie abgewogen werden, die Konsequenzen vorher in ganzer Tragweite besprochen und die Option auf Nichtwissen ohne Nachteile für die Ratsuchenden eingehend erörtert werden. Die Ratsuchenden müssen die prospektiv bedeutsamen Erkenntnisse in ihre Persönlichkeitsstruktur und Lebensplanung individuell integrieren. Dies ist umso schwerer beim MC, da es sich zumeist um die Erkrankung eines Geschlechtsorgans handelt, was besondere psychosexuelle Implikationen für das Selbstwertgefühl als Frau und Partnerin beinhaltet. Zu testende Ratsuchende müssen entscheiden, ob die Erleichterung durch ein negatives Ergebnis die Erhöhung ihrer Angst nach positivem Testergebnis aufwiegen wird, oder auch ob gegenüber betroffenen Familienangehörigen Schuldgefühle vorhanden sein werden. Im Falle des positiven Testergebnisses wird aus der unbestimmten Furcht eine konkrete Angst, ob das Auftreten eines Karzinoms verhindert werden kann oder - falls nicht - wann oder an welcher Lokalisation der Tumor auftritt. Die Sorge um die Gesundheit der (nicht getesteten) Nachkommen, die möglicherweise einen Gendefekt geerbt haben, kann zu erheblichen Schuldgefühlen führen. Auf sozialer Ebene besteht potentiell die Gefahr einer Diskriminierung durch einen positiven Test, nicht nur im Berufsleben mit Einstellungsverweigerung, sondern auch durch Verweigerung der Versicherungsleistung. Darüber hinaus bleiben Schwierigkeiten bei der Befundinterpretation des genetischen Analyseergebnisses durch die ungeklärten Fragestellungen nach der Penetranz der nachgewiesenen genetischen Alteration, der Varianz der phänotypischen Ausprägung, dem Einfluß von zusätzlichen endogenen Faktoren oder dem Einfluß von zusätzlichen Suszeptibilitätsgenen.

Aus diesem Grunde werden derzeit Grundsätze zur klinischen, humangenetischen und psychotherapeutischen Beratung, Betreuung und zur genetischen Diagnostik interdisziplinär erarbeitet, die versuchen, das neu erlangte Wissen in einer angemessenen und umsichtigen Weise für Ratsuchende einzusetzen (Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen, 1998).

## 1.5 Interdisziplinäres Beratungskonzept für prädisponierte Frauen aus Krebsrisikofamilien

Die Bundesärztekammer in Deutschland hat 1998 Richtlinien für die genetische Beratung und Untersuchung verabschiedet. Der klinischen und genetischen Beratung wird hierbei große Bedeutung beigemessen. Als Pilotprojekt gibt es seit 1994 in Deutschland (seit 1996 unterstützt von der Deutschen Krebshilfe e.V.) sowohl für den BRCA1/2 als auch für HNPCC an 12 bzw. 7 universitären Zentren interdisziplinär beratende Sprechstunden (Beckmann, 1997b). Im Idealfall sollten Familienmitglieder von onkologisch-versierten, mit der Problematik vertrauten FachärztInnen (Gynäkologie, Chirurgie), HumangenetikerInnen, MolekulargenetikerInnen und PsychotherapeutInnen beraten und langfristig betreut werden. Es wird angestrebt, die Ratsuchenden umfassend zu informieren, damit sie zwischen alternativen Handlungsoptionen entscheiden können (informieren, Entscheidungsfähigkeit herstellen, Willen des Ratsuchenden explorieren, Einwilligung - „informed consent“ abwarten). Die autonome Entscheidungsfindung setzt eine nicht-direktive Beratung voraus. Ferner gelten die Prinzipien der Fürsorge, Fairness und Vertragstreue als ethische Grundlage der genetischen Beratung (Wolff, 1994; Richtlinien-Kommission der Bundesärztekammer, 1998). Die genetische Beratung sollte nicht an die molekulargenetische Diagnostik gebunden werden. Bei Ablehnung der genetischen Testung können empirische Karzinom-Belastungsziffern und, gegebenenfalls davon abhängig, Früherkennungsempfehlungen gegeben werden.

### 1.5.1 Einschlußkriterien und Risikoeinschätzung für die Entstehung eines Mammakarzinoms bzw. das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation

In einem ersten Gespräch sollte nach Aufstellung des Familien-Stammbaums die Selektion der ratsuchenden Familienmitglieder nach den Einschlußkriterien (EK; s.u.) zur Durchführung der genetischen Diagnostik erfolgen (International sollte sich nach den Kriterien des International Breast Cancer Linkage Consortiums bzw. Amsterdam/Bethesda/Kopenhagen-Kriterien für Kolonkarzinomfamilien gerichtet werden). Diese Selektion der Ratsuchenden nach EK ist notwendig, da die Wahrscheinlichkeiten für das Vorhandensein von Mutationen auf den Suszeptibilitätsgenen abhängig ist von der Anzahl und Art der Karzinomerkrankungen in der Familie.

Die EK für die genetische Analyse der Gene BRCA1/2 bei Ratsuchenden definieren sich wie folgt (Deutsche Krebshilfe, März 1997):

- zwei Familienmitglieder (Mutter, Schwester, Tante etc.), die an MC und/oder OC erkrankt sind, wobei das Erkrankungsalter einer Betroffenen weniger als 50 Jahre beträgt
- ein Familienmitglied (Mutter, Schwester, Tante etc.), das an bilateralem MC oder an MC und OC unter 40 Jahren erkrankt ist
- Patientin, die mit MC unter 30 Jahren oder mit OC unter 40 Jahren erkrankt ist
- ein männliches Familienmitglied, das an MC erkrankt ist

Unabhängig von den EK stehen zur individuellen Risikoeinschätzung verschiedene Berechnungsprogramme zur Verfügung, die (1) das Risiko im Laufe des Lebens an MC zu erkranken (Chapman, 1990; Claus, 1990, 1994; Gail, 1989) oder (2) das Risiko eine Mutation auf einem der beiden bisher bekannten MC-Prädispositionsgenen BRCA1 und BRCA2 zu tragen (Lathrop, 1984; Chapman, 1990; Couch, 1997; Shattuck-Eidens, 1997; Berry, 1997; Parmigiani, 1998) berechnen (s. S. 24 ff.). Für die gesunde postmenopausale Frau, die z.B. nach (Chemo-)präventiven Maßnahmen fragt, werden eher die Modelle zur Berechnung des MC-Erkrankungsrisikos von Bedeutung sein. Sie hat allein aufgrund ihres Alters und ihrer Gesundheit ein relativ niedriges Risiko dafür, eine BRCA1 oder BRCA2 Mutation zu tragen. Allerdings können für sie auch die Erhebung des Familienstammbaumes und die Verwendung entsprechender BRCA1/2-Mutationen auswertende Programme wichtige Hinweise für die individuelle Risiko- beurteilung geben (Kuschel, 2000a).

#### **1.5.1.1 Ratsuchende ohne Erfüllung der Einschlußkriterien zur genetischen Testung**

Einerseits ist ein genetischer Hintergrund als Ursache für die Karzinomentwicklung in Familien, die die EK zur genetischen Analyse derzeit nicht erfüllen, noch nicht eindeutig auszuschließen, zum anderen sind die Ratsuchenden häufig aufgrund der persönlichen, familiären Erfahrungen dennoch psychisch belastet. Aus diesem Grund sollte auch diesen Ratsuchenden eine ausführliche Beratung und gegebenenfalls ein intensiviertes Früherkennungsprogramm angeboten werden.

### **1.5.1.2 Ratsuchende mit Erfüllung der Einschlusskriterien**

Wünschen die Ratsuchenden und ihre Familienangehörigen nach eingehender Aufklärung und Beratung über den prädiktiven Charakter der Untersuchung, über die damit verbundene Problematik und über mögliche klinisch-diagnostische/therapeutische Konsequenzen die Durchführung der molekulargenetischen Diagnostik, so sollte eine Datensicherung (Einholen der Krankenunterlagen betroffener Familienmitglieder) erfolgen. Sowohl die Ratsuchenden als auch die übrigen Familienmitglieder sollten über aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse und die damit verbundenen Einschränkungen einer genetischen Untersuchung ausführlich informiert werden, bevor das Blut der für die Testung relevanten Familienmitglieder eingeholt wird.

### **1.5.2 Betreuungskonzept und Empfehlungen**

Nach Auswertung der molekulargenetischen Analyse sollten in einer interdisziplinären Besprechung zwischen allen beteiligten Arbeitsgruppen (onkologische Kliniker, Humangenetik, Psychosomatik/Ethik, Molekulargenetik) die individuellen Empfehlungen für die Familienmitglieder erneut festgelegt werden. Das Ergebnis sollte ausführlich mit den Ratsuchenden interpretiert, besprochen und ein entsprechendes Betreuungskonzept vorgeschlagen werden. Dieses sollte durch den primär Beratenden in Anwesenheit eines Psychotherapeuten oder mindestens einer vertrauten Person erfolgen, um eine direkte Unterstützung zu ermöglichen. Die bereits im ersten Gespräch erörterten Empfehlungen sollten erneut dargestellt und individualisiert werden, d. h. in Abhängigkeit von der psychischen Disposition bzw. dem Alter der Ratsuchenden.

## **1.6 Früherkennungskonzepte und der Einsatz präventiver Maßnahmen**

Es gibt derzeit keine allgemein gültigen Empfehlungen für Früherkennungsmaßnahmen von BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgern, HNPCC-gefährdeten Personen bzw. Familien mit ungewöhnlicher Häufung von gynäkologischen Tumorerkrankungen. Die Betreuung von diesen Personen müssen an Zentren gebunden werden, die im Rahmen von entsprechenden Studien optimierte Früherkennungsprogramme evaluieren. In diesem Zusammenhang haben internationale Studienprotokolle [Koordination z.B. durch das Breast Cancer Demonstration Project (BIOMED2 Programm); Breast Cancer Linkage Consortium; Cancer Genetics Consortium of the Ethical, Legal, and Social Implications Branch of the National Center for Human Genome Research] eine Schlüsselrolle. Verschiedene Früherkennungsempfehlungen für diese Risikogruppen

wurden publiziert (Beckmann, 1997b; Bick, 1997; Schulz, 1997; Burke, 1997; Levi, 1998; Schmutzler, 1999; Beckmann, 1999).

Das gegenwärtige Konzept zur Früherkennung bei Frauen mit einem erhöhten MC- und/oder OC-Risiko wird in Deutschland von den Zentren der Deutschen Krebshilfe erarbeitet. Berücksichtigt wird, daß das familiäre MC oft in einem Alter auftritt, in welchem regelmäßige Mammographien im allgemeinen nicht empfohlen werden. Insbesondere bei Frauen unter 40 Jahren mit mammographisch schlecht beurteilbarer Brust stellt die zusätzliche Ultraschalluntersuchung und insbesondere die Magnetresonanztomographie eine vielversprechende ergänzende Möglichkeit dar. Aufgrund des hohen (Zweit-)Karzinomrisikos werden diese Optionen sowohl für gesunde als auch für bereits erkrankte Frauen empfohlen (Kuhl, 2000).

Derzeit eingesetzte Früherkennungsuntersuchungen (Brustpalpation, Mammographie, Ultraschall und Magnet-Resonanz-Tomographie bzw. vaginale Untersuchung und Genital-Ultraschall) weisen idealerweise prämaligne, in situ- bzw. okkulte Karzinome nach.

Präventive medikamentöse und gegebenenfalls chirurgische Maßnahmen stellen deshalb zu diskutierende Optionen vor der Entstehung eines MC- und/oder OC für die Hochrisikofrauen dar.

## **1.6.1 Medikamentöse Prävention**

### **1.6.1.1 Medikamentöse Prävention für das Mammakarzinom**

Unterschiedliche Substanzklassen sind als potentielle chemo-präventive Agenzien für das MC im Rahmen von mehreren internationalen Großstudien in der vorklinischen und klinischen Testung (Beckmann, 1999):

- (1) 1992, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP; BCPT-P1): Tamoxifen (TAM) versus Placebo (PLA); (Fisher, 1998),
- (2) 1993, European Cancer Organisation (ECOG): TAM plus Fenretinide; gegenwärtig ist noch keine Auswertung verfügbar,
- (3) 1994, International Breast Cancer Intervention Study (IBIS): TAM versus PLA gegenwärtig ist noch keine Auswertung verfügbar; Pilotstudie: Royal Marsden Hospital Tamoxifen Randomised Chemoprevention Trial (Powles, 1998) und
- (4) 1994, Italian Randomised Trial Among Hysterectomised Women: TAM versus PLA nach Hysterektomie (Veronesi, 1998).

Ziel der Studien war bzw. ist die Einschleusung von bis zu 15.000 Patientinnen mit unterschiedlichem Erkrankungs-Risikoprofil für die Entstehung eines MC.

Die Ergebnisse der drei derzeit publizierten Chemo-Präventionsstudien zum MC mit Testung PLA versus TAM sind sehr unterschiedlich. Während die BCPT-1-Studie eine 45%ige Reduktion der MC-Inzidenz - insbesondere der ER-positiven MC - bei prophylaktischer TAM-Einnahme zeigt, konnte dieser Effekt in der Powles- und der Veronesi-Studie nicht nachgewiesen werden. Statistische Variablen in den Studien (z. B. Altersunterschiede der Studiengruppen, Compliance, Dauer des Nachbeobachtungszeitraums, zusätzliche Einnahme von Hormonersatztherapie) und die zugrunde liegenden EK bzw. die unterschiedliche Risikoklassifizierung, können für die Diskrepanz in den Studienresultaten verantwortlich sein.

Die Entwicklung von Strategien zur MC-Chemoprävention sind eine große Herausforderung. Die in den drei publizierten Präventionsstudien und in der IBIS-Studie angegangene Fragestellung - indirekt gestützt durch die Daten der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) von 1998 für das kontralaterale MC und den Raloxifen (RLX)-Präventionsstudien (MORE-Studie) zur Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen (Cummings, 1999; Delmas, 1997) - deuten auf einen theoretisch richtigen Ansatz zur Chemoprävention des MC. Ein zusätzlicher Aspekt der Powles- und der Veronesi-Studie ist die kombinierte Einnahme von TAM und HRT in Untergruppen. Im Vergleich zur PLA-Gruppe ist die MC-Inzidenz trotz kombinierten Einsatzes von HRT + TAM nicht erhöht (Powles, 1998) bzw. erniedrigt (Veronesi, 1998). Dies spricht für gegenläufige und teilweise unterschiedliche Wirkmechanismen der Steroidhormone und der Anti-Steroide.

Die Chemoprävention mit TAM muß kritisch in Bezug auf die individuelle Benefit-Risiko-Korrelation gesehen werden (Beckmann, 1999). Diese Korrelation ist insbesondere für postmenopausale Frauen zu beachten. In diesem Alter treten Nebenwirkungen wie EC oder vaskuläre Ereignisse deutlich häufiger auf als bei menstruierenden prämenopausalen Frauen.

Die Benefit-Risiko-Korrelation (MC-Reduktion versus EC, kardiovaskuläre Ereignisse) und der Mangel an Informationen über den Langzeiteffekt der Chemoprävention, insbesondere dem Einfluß auf das Gesamtüberleben der TAM-einnehmenden Frauen, sind ein entscheidendes Argument gegen einen Einsatz von TAM als Chemopräventivum außerhalb von Studien. Der Einsatz von TAM als Chemopräventivum sollte derzeit nur im Rahmen von Studien und hier bei möglichst exakt vorliegender Risikobeurteilung gestellt werden. Diese betrifft sowohl das MC-Risiko, als auch die Risiken für Erkrankungen des kardiovaskulären, des cerebrovaskulären und des

ossären Systems. In Osteoporose-Präventionsstudien zeigte RLX einen präventiven Effekt für Frauen mit und ohne vorhergehende Frakturen, sowie eine Reduktion der MC-Inzidenz ohne Anstieg der EC-Inzidenz. In die sorgfältige Abwägung des Benefit-Risikospektrums im Rahmen der Prävention sollte zusätzlich die individuelle Lebenssituation der ratsuchenden Frau und die Risikobeurteilung mit einbezogen werden. Das National Cancer Institute hat Anfang 1999 eine Vergleichsstudie (Study of Tamoxifen and Raloxifen; STAR) zwischen TAM und RLX initiiert. Ca. 22.000 postmenopausale Frauen mit MC-Risiko sollen auf Benefit und Risiko der präventiven täglichen Einnahme über einen Zeitraum von 5 Jahren in einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren getestet werden. Die STAR-Resultate (Ende 2004 bzw. 2006) und die Nachbeobachtungszeit der derzeit vorliegenden drei Studien sollten abgewartet werden, bis eine allgemeine Empfehlung zur 'Routine'-Chemoprävention ausgesprochen werden kann.

#### **1.6.1.2 Medikamentöse Prävention für das Ovarialkarzinom**

Der protektive Effekt von Schwangerschaften auf das OC ist seit längerem bekannt. Es wird auf die verhinderten Ovulationen, die jedes mal epitheliale Reparatursysteme und einen schnellen Zellumsatz erfordern, zurückgeführt. Die Wahrscheinlichkeit für ein OC wird bei Langzeit-Pillen-Einnehmerinnen um 50 Prozent, die Mortalität um 80 Prozent reduziert (Beral, 1999; Narod, 1998). Aufgrund dieser Daten erscheint die orale Kontrazeption neben der chirurgischen Prävention einen sinnvollen Ansatz für die Frau mit familiärem OC-Risiko darzustellen. Eine erste Fall-Kontrollstudie an 207 BRCA1 und BRCA2 Mutationsträgerinnen zeigt einen deutlichen protektiven Effekt der Pille: verglichen mit ihren 161 Schwestern, die bei gleichem familiären Risiko keine Pille eingenommen hatten, zeigten die Pillen-Einnehmerinnen eine OC-Reduktion von 67 Prozent, sobald sie die Pille länger als 6 Jahre eingenommen hatten (Narod, 1998). Auf der anderen Seite sollte bedacht werden, daß die MC-Inzidenz zu 10 Jahre nach Beendigung der Pilleneinnahme marginal erhöht ist (Beral, 1999).

#### **1.6.1.3 Chirurgische Prävention: die prophylaktische Mastektomie**

Bisher sind nur retrospektive Daten über die prophylaktische Mastektomie bei Hochrisikofrauen publiziert (Beckmann, 1999; Kuschel, 2000b-c). Verschiedene chirurgische Techniken (einfache, subkutane oder komplette Mastektomie) wurden nicht bezüglich ihrer Erkrankungs- und Überlebensdaten gegeneinander verglichen. Aus diesem Grund können keine generellen Empfehlungen über die Art der Operation gegeben werden. Die subkutane Mastektomie (kosmetisch und psychisch wahrscheinlich am wenigsten belastend) ist mit einem Restrisiko verbunden, da eine nicht unbe-

deutende Menge Brustdrüsengewebe (Brustwarzenregion) in situ gelassen wird. Drei größere (retrospektive) Studien sind publiziert:

(1) Pennisi und Capozzi (Pennisi, 1989): 1500 prophylaktisch operierte Frauen, mit 300 Frauen, die mindestens eine an MC erkrankte erstgradig Verwandte hatten - in 15 Follow-up Jahren traten 6 MC-Fälle bei den operierten Frauen auf

(2) Ziegler (Ziegler, 1991): 1500 prophylaktisch operierte Frauen, 450 Frauen davon hatten mindestens eine an MC erkrankte erstgradig Verwandte - in 9 Follow-up Jahren traten 15 MC bei den operierten Frauen auf

(3) Hartmann et al. (Hartmann, 1999): 639 prophylaktisch operierte Frauen, 214 Frauen waren Hochrisikofrauen, 425 Frauen mit mittlerem Risiko - in 14 Follow-up Jahren traten 4 MC bei den operierten Frauen auf

Nur die Hartmann-Studie führt genaue Details über das familiäre Risiko aus. In den publizierten Daten ist bisher nicht auf weitere Risikofaktoren wie z.B. die Anlageträgerschaft von BRCA1 und BRCA2 eingegangen worden. Obwohl diese Studien einen sicheren Hinweis auf einen präventiven Effekt der prophylaktischen Mastektomie geben, ist zu berücksichtigen, daß es retrospektive Studien mit verschiedenen Operationstechniken und unterschiedlichen EK zur Operation sind (Beckmann, 1999).

#### **1.6.1.4 Chirurgische Prävention: die prophylaktische, bilaterale Ovarektomie**

Drei größere Studien zur prophylaktischen Ovarektomie bei Hochrisikofrauen für das OC sind publiziert (Tobacman, 1982; Piver, 1993; Struewing, 1995): Faßt man die Ergebnisse dieser Studien zusammen, liegen Daten von 396 prophylaktisch operierten Hochrisikofrauen vor. Bei 11 Frauen trat nach der prophylaktischen Ovarektomie eine Peritonealkarzinose auf. Dies kann möglicherweise durch (1) ein okkultes OC zum Zeitpunkt der prophylaktischen Operation, (2) durch die Entartung von ektopem Ovarialgewebe oder (3) durch die Entartung des Peritoneums, welches wie das Ovarialepithel vom Coelomepithel abstammt, erklärt werden. Langzeitdaten zur Mortalität der prophylaktischen Ovarektomie liegen derzeit noch nicht vor, so daß auch hier Ergebnisse von weiteren Studien abgewartet werden sollten, bevor generelle Empfehlungen für diese Art der präventiven Chirurgie gegeben werden können.

## 1.7 Aufgabenstellung

Es wurden bis dato von mehreren Arbeitsgruppen verschiedene Verfahren zur Errechnung von Wahrscheinlichkeiten bezüglich einer MC-Erkrankung bzw. dem Nachweis einer Mutation der BRCA1- und BRCA2-Gene (s. S. 24) zusammengestellt. Im Beratungsgespräch mit ratsuchenden Frauen werden neben Familien- und Individualanamnese diese Berechnungsverfahren für eine individuelle Risikoeinschätzung eingesetzt. Sie können für die Ratsuchenden, unabhängig von den EK, der weiteren Entscheidungsfindung dienen. Auch können sie bei der Selektion der Familien, die für eine prädiktive Diagnostik in Frage kommen, Hinweise geben, ob weitere molekulargenetische Mutationsanalysen angeboten werden sollen.

In der vorliegenden Arbeit soll erarbeitet werden, welche/s dieser Berechnungsverfahren für eine Berechnung für die Wahrscheinlichkeit einer Entstehung von MC bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation für unterschiedliche Ratsuchende mit unterschiedlichen Fragestellungen sinnvoll sein können/kann. Desweiteren soll evaluiert werden, welche/s Berechnungsverfahren für die Selektion von High-Risk-Familien sinnvoll eingesetzt werden können/kann. Die verschiedenen Verfahren sollen unterschieden und verglichen werden, um durch die erhaltenen Ergebnisse mögliche Ansätze für eine Erarbeitung von Einsatzmodalitäten in der prädiktiven Diagnostik zu geben.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Beratungskollektiv

Seit dem 01.08.1994 ist an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf eine Tumorrisikosprechstunde etabliert (Beckmann, 1997b), in der Familienangehörige aus MC und/oder OC-belasteten Familien vorstellig werden. Die im Rahmen des Erstgespräches zu klärenden Fragen beziehen sich auf das persönliche Erkrankungsrisiko, Früherkennungs-, Präventions- und Therapiemöglichkeiten und auf Informationen bzw. die Durchführung einer möglichen molekulargenetischen Analyse.

Seit Dezember 1996 wird die Tumorrisikosprechstunde in Düsseldorf im Rahmen des Deutschen Konsortiums „Familiärer MC und OC“ neben 11 weiteren deutschen Universitätskliniken von der Deutschen Krebshilfe gefördert. Im Rahmen dieses Konzeptes ist für jede ratsuchende Person ein klinisch-humangenetisches Beratungsgespräch vorgesehen (einschließlich einer Stammbaumerhebung über 3 Generationen und klinisch-gynäkologischen Anamnese anhand eines standardisierten Anamnesebogens, s. Kap. 8.1). Wenn eine Ratsuchende die EK für eine genetische Analyse der Gene BRCA1 und BRCA2 erfüllt, so erfolgt vor der eigentlichen molekulargenetischen Analyse eine zusätzliche einmalige psychotherapeutische Evaluation. Weitere detaillierte Informationen über die Familie, insbesondere über an Krebs erkrankte Familienmitglieder, werden mit einem separaten Familienfragebogen erfaßt (s. Kap. 8.2).

Die EK für die genetische Analyse der Gene BRCA1/2 bei Ratsuchenden definieren sich wie folgt (Deutsche Krebshilfe, März 1997):

- zwei Familienmitglieder (Mutter, Schwester, Tante etc.), die an MC und/oder OC erkrankt sind, wobei das Erkrankungsalter einer Betroffenen weniger als 50 Jahre beträgt
- ein Familienmitglied (Mutter, Schwester, Tante etc.), das an bilateralem MC oder an MC und OC unter 40 Jahren erkrankt ist
- Patientin, die mit MC unter 30 Jahren oder mit OC unter 40 Jahren erkrankt ist
- ein männliches Familienmitglied, das an MC erkrankt ist

Im Zeitraum vom 01.08.1994 bis 30.06.1999 wurden in Düsseldorf insgesamt 680 Frauen aus 587 Familien beraten. 395 Frauen aus 331 Familien erfüllten die EK für die Durchführung einer molekulargenetischen Analyse für die Gene BRCA1 und BRCA2, während bei 285 Ratsuchenden aus 256 Familien diese Kriterien nicht gegeben waren. Von den Familien, die die EK erfüllen, konnten bisher 159 Familien bei vollständig vorliegenden Informationen und Material (Tumorproben der erkrankten, Blutproben der

zu testenden Familienmitglieder) in die molekulargenetische Analyse eingeschleust werden. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes liegen von 54 Familien die Ergebnisse der BRCA1-Analyse und von 14 Familien die Ergebnisse der BRCA2-Analyse vor. Von zwei weiteren, zusätzlich in unserem Zentrum beratenen, aber in anderen Zentren molekulargenetisch analysierten Familien, liegen ebenfalls die Ergebnisse der BRCA1/2-Analysen vor.

**Tab. 2.1 Übersicht Beratungskollektiv und Untersuchungskollektiv**

	Beratungskollektiv	Untersuchungskollektiv
Familien mit EK	331	302
Ratsuchende mit EK	395	543*
Familien ohne EK	256	155
Ratsuchende ohne EK	285	164
Familien gesamt	587	457
Ratsuchende gesamt	680	707

\* davon 330 primär beratene Frauen und 213 Familienangehörige

## 2.2 Untersuchungskollektiv

### 2.2.1 Zusammenstellung des Untersuchungskollektiv

Die klinisch-humangenetische Beratung beinhaltet unter anderem das Angebot für eine individuelle Einschätzung des persönlichen Erkrankungsrisikos. Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an MC zu erkranken, und für das Vorliegen einer vererbten genetischen Veränderung stehen verschiedene Berechnungsverfahren (s. Kap. 2.3) zur Verfügung. Die Aussagekraft dieser Verfahren wurde im Rahmen dieser Arbeit mit- und gegeneinander verglichen.

Aus dem Beratungskollektiv konnten Stammbaum- und klinische Daten (Tab. 2.1) von 707 Frauen aus 457 Familien erfaßt werden, die mit den verschiedenen Berechnungsverfahren untersucht wurden. 543 Frauen aus 302 Familien erfüllen die EK, 164 Frauen aus 155 Familien erfüllen die EK nicht. In die Berechnungen gehen insgesamt 409 gesunde und 85 bereits an MC und/oder OC erkrankte ratsuchende Personen für eine genetische Analyse ein (Tab. 2.1 und 2.2).

**Tab. 2.2 Übersicht des Untersuchungskollektiv**

	ohne EK	mit EK	Gesamt
<b>Familien</b>	155	302	457
<b>Personen ges.</b>	164	543	707
<b>Ratsuchende</b>	164	330	494
<b>gesund</b>	153	256	409
<b>erkrankt ges.</b>	11	74	85
MC	11	68	79
OC	0	4	4
MC+OC	0	2	2
<b>Verwandte ges.</b>	*	213	213
<b>1° Verwandte</b>	*	144	144
MC		127	127
OC		10	10
MC+OC		7	7
<b>2° Verwandte</b>	*	52	52
MC		46	46
OC		5	5
MC+OC		1	1
<b>&gt;2° Verwandte</b>	*	17	17
MC		16	16
OC		0	0
MC+OC		1	1

\* nicht ausgewertet

Die Differenzen zwischen den Zahlen des Beratungskollektives und des Untersuchungskollektives begründen sich folgendermaßen:

1. von einigen Familien ohne EK lagen sowohl von ratsuchenden Frauen als auch deren Familien keine ausreichenden Informationen vor;
2. von einigen Familien, die zwar die EK erfüllten, aber das Angebot einer Analyse ablehnten, konnten ebenfalls keine ausreichenden Informationen erfaßt werden.

Zusätzlich gehen Verwandte 1. und 2. Grades der Ratsuchenden mit in die Wahrscheinlichkeitsberechnungen ein, zu denen Informationen vorlagen:

1. lebende direkte Angehörige, die an MC und/oder OC erkrankt sind (Indexpatientin);
2. bei Ratsuchenden, in deren Familie keine lebende erkrankte Verwandte existiert, wurde die nächste erkrankte verstorbene Verwandte erfaßt. Insgesamt sind zusätzlich 213 erkrankte, nicht beratene, Verwandte erfaßt worden (Tab. 2.2).

Ergebnisse von BRCA1-Mutationsanalysen lagen von 59 Personen aus 54 Familien vor. Bei 16 Familienangehörigen aus 11 Familien konnten Mutationen nachgewiesen werden. Zusätzliche 26 Personen, die im jungen Alter an MC/OC erkrankt waren, aber keine Mutationsanalyse durchführen lassen wollten oder an MC/OC verstorben sind, wurden aufgrund einer hohen Wahrscheinlichkeit ebenfalls Mutationsträger zu sein in dieses Befundkollektiv aufgenommen (insgesamt 42 Personen). 43 Indexpersonen aus 43 Familien zeigten ein negatives Testergebnis. Eingegangen in das Untersuchungskollektiv sind neben diesen nachgewiesenen Analyseergebnissen Informationen von weiteren 115 prämenopausal erkrankten Angehörigen aus den negativ getesteten Familien, von denen aufgrund der Familienanamnese ebenfalls von einem Nichtvorliegen einer BRCA1-Mutation ausgegangen werden konnte (insgesamt 158 Personen).

### **2.2.1.1 Zahl der Familien mit Mammakarzinom und/oder Ovarialkarzinom im Untersuchungskollektiv**

Die gesamte Anzahl der MC und OC in den 457 erfaßten Familien verteilt sich wie folgt (Tab. 2.3):

**Tab. 2.3 Zahl der Familien mit MC und/oder OC im Untersuchungskollektiv (Gesamt)**

MC/OC n=457	0 OC n=398	1 OC n=39	2 OC n=15	≥3 OC n=5
≥4 MC n=60	54	3	3	0
3 MC n=93	87	4	2	0
2 MC n=157	143	11	3	0
1 MC n=115	94	17	2	2
0 MC n=32	20	4	5	3

Getrennt nach EK (mit EK; Tab. 2.4 bzw. ohne EK, Tab. 2.5) ergibt sich bei den Familien des Untersuchungskollektives folgende Verteilung:

**Tab. 2.4 Zahl der Familien mit MC und/oder OC im Untersuchungskollektiv mit EK**

MC/OC n=302	0 OC n=251	1 OC n=33	2 OC n=14	≥3 OC n=4
≥4 MC n=57	51	3	3	0
3 MC n=78	72	4	2	0
2 MC n=123	111	10	2	0
1 MC n=35	17	14	2	2
0 MC n=9	0	2	5	2

**Tab. 2.5 Zahl der Familien mit MC und/oder OC im Untersuchungskollektiv ohne EK**

MC/OC n=155	0 OC n=147	1 OC n=6	2 OC n=1	≥3 OC n=1
≥4 MC n=3	3	0	0	0
3 MC n=15	15	0	0	0
2 MC n=34	32	1	1	0
1 MC n=80	77	3	0	0
0 MC n=23	20	2	0	1

## 2.2.2 Klinische Charakteristika des Untersuchungskollektives

Mit dem vor der Sprechstunde von den Ratsuchenden ausgefüllten Anamnesebogen sind u.a. die in Tab. 2.6 zusammengefaßten Daten erhoben worden. Insbesondere für die Berechnungen der Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines MC nach dem Gail-Modell (s. Kap. 2.3.1.3) werden derartige Daten verwendet. In der folgenden Tabelle sind die für das Gail-Modell geforderten Daten für dieses Untersuchungskollektiv (aufgeteilt in mit/ohne EK) dargestellt (Tab. 2.6).

**Tab. 2.6 Klinische Charakteristika des Untersuchungskollektives**

		mit EK			ohne EK		
		n	gesund	erkrankt	n	gesund	erkrankt
Alter	<50 J.	336	218	118	120	119	1
	≥50 J.	207	36	171	44	34	10
Menarche*	<12 J.	36	25	11	25	23	2
	12-14 J.	241	186	55	106	100	6
	>14 J.	51	39	12	24	22	2
Menopause*	<50 J.	72	35	37	28	27	1
	≥50 J.	15	9	6	20	12	8
Alter bei erster Geburt	<20 J.	19	8	11	10	10	0
	20-24 J.	113	49	64	28	25	3
	25-29 J./ Nullipara	280	157	123	96	91	5
	>30 J.	46	29	17	17	15	2
Anzahl der Biopsien **	0	220	220	0	119	119	0
	≥1	34	34	0	34	34	0
Anzahl der erkrankten 1°Verwandte	0	95	30	65	62	54	8
	1	310	163	147	95	93	2
	≥2	138	61	77	7	6	1

\* Informationen nur von Ratsuchenden vorhanden

\*\* Informationen von Ratsuchenden vorhanden, bei Erkrankten bleiben Biopsien unberücksichtigt

## 2.3 Berechnungsverfahren

Für Berechnungen von Risikowahrscheinlichkeiten für die Entstehung eines MC bzw. das Vorliegen einer BRCA(1)-Mutation wurden verschiedene Verfahren angewandt:

Wahrscheinlichkeitsberechnungen für die Entstehung eines MC

- MLINK eingebunden in das Cyrillic-Programm (Version 2.1, 1997)
- Claus-Tabellen (Claus, 1994) modifiziert nach Chang-Claude et al., 1995, auf der Basis des Saarländischen Krebsregisters
- Gail-Modell (Gail, 1989)

Wahrscheinlichkeitsberechnungen für Heterozygotie für eine BRCA-Mutation bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation

- MLINK eingebunden in das Cyrillic-Programm für BRCA (Version 2.1, 1997)
- Couch-Tabellen für BRCA1 (Couch, 1997)
- Shattuck-Eidens-Modell für BRCA1 (Shattuck-Eidens, 1997)

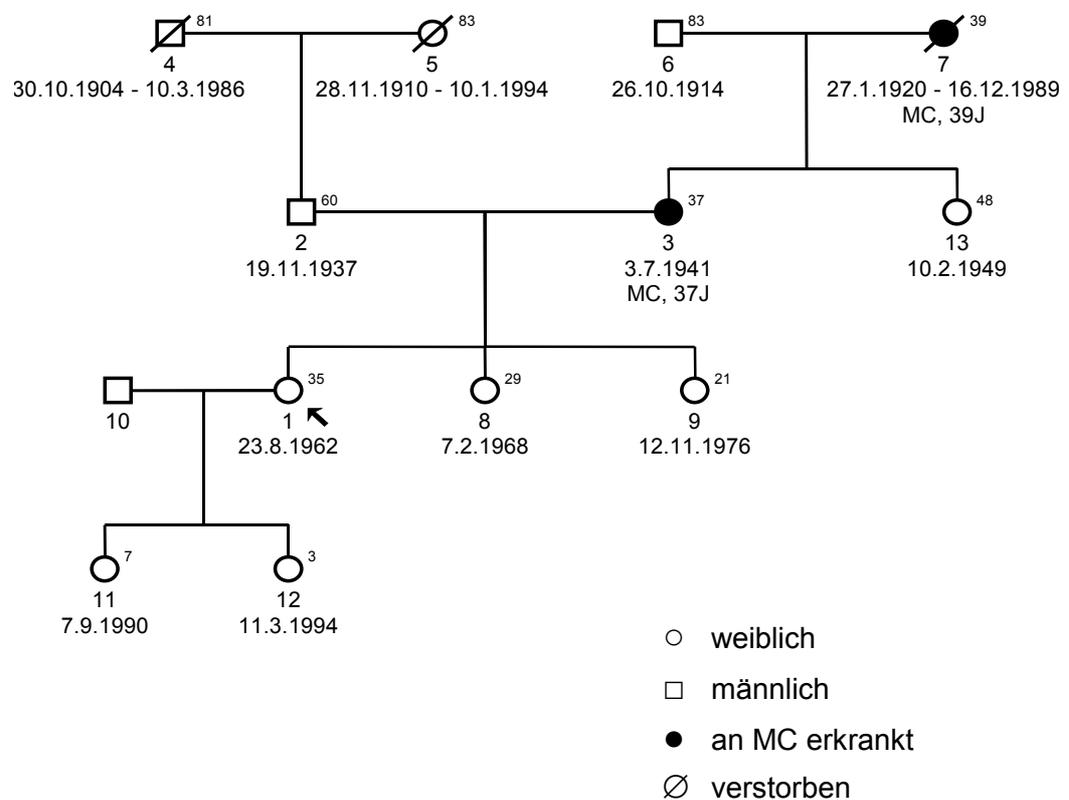
### 2.3.1 Wahrscheinlichkeitsberechnungen für die Entstehung eines Mammakarzinoms

#### 2.3.1.1 MLINK eingebunden in das Cyrillic-Programm, Version 2.1

Dieses Programm wird seit 1987 entwickelt (Chapman, 1990) und eine erste Version wurde 1993 als Software-Programm angeboten. Es ermöglicht eine einfache Erstellung eines Familienstammbaumes. Eingebunden werden die zur Verfügung stehenden Daten von Familienmitgliedern. Das MLINK (aus dem LINKAGE analysis package software, entwickelt von Lathrop, 1984a-b) nutzt Daten der CASH-Studie (s. Kap. 2.3.1.2), mit dem die Wahrscheinlichkeit für die individuelle MC-Erkrankung eines Familienmitglieds hochgerechnet bis zum 85. Lj. bzw. die nächsten 10, 20 oder 30 Jahre berechnet werden kann. Zusätzlich zu den in die Claus-Berechnungen eingehenden und an MC erkrankten Familienmitgliedern wird die Größe der Familie, Karzinomart (MC und/oder OC, bilaterales MC), das (Überlebens-)alter und die dazugehörige Liabilitätsklasse aller gesunden Angehörigen in die Wahrscheinlichkeitsberechnungen mit einbezogen. Zusätzlich ist das Programm in der Lage, Wahrscheinlichkeiten für eine BRCA-Heterozygotie zu berechnen (s. Kap. 2.3.2.1).

**Berechnungsbeispiel:** In Abbildung 2.1 sind die MC-erkrankten Frauen markiert (Nr.3 und Nr.7). Person 3 ist mit 37 Jahren, Person 7 ist mit 39 Jahren an MC erkrankt und im Alter von 79 Jahren gestorben. Die ratsuchende Person Nr. 1 (mit Pfeil markiert) ist zum Zeitpunkt der Beratung 35 Jahre alt. Nach MLINK hat diese Person Nr. 1 bis zum Alter von 85 Jahren eine MC-Erkrankungswahrscheinlichkeit von 33,3%, die Erkrankungswahrscheinlichkeit für die nächsten 10, 20 und 30 Jahre wird mit 8,1%, 16,9% und 23,8% ermittelt.

**Abb. 2.1 Familienstammbaum nach Cyrillic**



### 2.3.1.2 Die Claus-Tabellen

Die Tabellen (Claus, 1994) basieren auf den Ergebnissen der CASH-Studie (The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development, 1986). Dies ist eine multizentrische, populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie, in der 4711 Patientinnen mit histologisch gesichertem MC zwischen dem 20. und 54. Lj. mit 4676 Kontrollpersonen unter Berücksichtigung von den MC-Erkrankungen in der Familie (nur von Müttern und Schwestern) verglichen wurden. In beiden Gruppen wurde der Zusammenhang

zwischen der Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit dem Risiko für eine Entstehung von MC, EC und OC untersucht.

Die Claus-Tabellen wurden erstellt, um eine altersbezogene Risikoeinschätzung für die MC-Entstehung einer gesunden Frau machen zu können, die mindestens eine an MC erkrankte Verwandte hat. Folgende Faktoren werden in den Tabellen berücksichtigt:

- Alter der Ratsuchenden (mind. 29 Jahre)
- Alter der ersten an MC erkrankten Verwandten
- evtl. Alter der zweiten an MC erkrankten Verwandten

Die Tabellen sind eingeteilt in die konditionelle Wahrscheinlichkeit der MC-Erkrankung bei einer Frau,

- die eine an MC erkrankte Verwandte ersten Grades hat
- die eine an MC erkrankte Verwandte zweiten Grades hat
- die zwei an MC erkrankte Verwandte ersten Grades hat
- deren Mutter und eine Tante oder Großmutter mütterlicherseits an MC erkrankt sind
- deren Mutter und eine Tante oder Großmutter väterlicherseits an MC erkrankt sind
- die zwei Verwandte zweiten Grades (jeweils eine mütterlicher- und väterlicherseits) hat, die an MC erkrankt sind
- die zwei Verwandte zweiten Grades (beide mütterlicher- oder beide väterlicherseits) hat, die an MC erkrankt sind

Es wird das verbleibende lebenslange Risiko (x) (bis zum 80. Lj.) für eine nicht-erkrankte Frau in einem bestimmten Alter (y) für die Erkrankung an MC angegeben, welches in den Tabellen mit folgender Formel für jeweils 10-Jahresintervalle berechnet wurde:

$$R(y|x) = [R(y) - R(x)] / (1 - R(x))$$

Die Tabellen von Claus et al., 1994 sind durch Chang-Claude et al. (Chang-Claude, 1995, 1997; Becher, 1996) im Hinblick auf das MC-Risiko von Frauen in Deutschland auf der Basis des Saarländischen Krebsregisters modifiziert worden (Tab. 2.7, s. Kap. 8.3; S. 84). Der Grund liegt darin, daß im Unterschied zu Deutschland die MC-Inzidenz in den USA um etwa 20% höher liegt u.a. wegen Unterschieden in der ethnischen Abstammung und den Lebensumständen und -gewohnheiten beider Länder (Chang-Claude, 1995). Diese modifizierte Version wird bei den hier untersuchten Ratsuchenden angewandt. Für die praktische Anwendung in der Beratung wurden die Risikoschätzwerte auf jährliche Intervalle interpoliert:

$$R(c)=R(c(-))+[R(c(+))-R(c(-))]\times[c-c(-)/10]$$

wobei c für das zu berechnende Alter, c(-) für die nächstniedrigere bzw. c(+) für die nächsthöhere in der Tabelle angegebene Altersstufe steht.

**Berechnungsbeispiel** (Abb. 2.1): Ratsuchende 1 auf Abb. 2.1 hat nach Tab. 2.7, (Tabelle 5, siehe Kap. 8.3, S. 84) nach Interpolation eine Wahrscheinlichkeit von 38,49% bis zum Alter von 80 Jahren an einem MC zu erkranken.

### 2.3.1.3 Das Gail-Modell (BCDDP-Modell)

Grundlage für dieses Modell (Gail, 1989) ist die BCDDP-Studie (Breast Cancer Detection Demonstration Project, Baker 1982), eine Fall-Kontroll-Studie, die 280.000 Frauen aus den Jahren 1973 bis 1980 über 5 Jahre lang nachverfolgt hat. Aus dieser Kohorte wurden 2852 weiße Frauen, die ein MC entwickelten, und 3146 Kontrollpersonen ausgewählt. Bei allen lagen detaillierte Informationen über Risikofaktoren vor. Ziel war es, einen Zusammenhang zwischen der gynäkologischen und familiären Anamnese (relative Risiken, Tab. 2.8) und dem absoluten Risiko einer MC-Erkrankung über Zeitintervalle von 10-, 20-, und 30-Jahren zu erstellen. Als Risikofaktoren wurden berücksichtigt:

- Alter der Ratsuchenden zum Zeitpunkt der Beratung (mind. 35 Jahre, regelmäßige Teilnahme an Früherkennung)
- Alter bei Menarche
- Alter bei der ersten Geburt
- Anzahl der Verwandten ersten Grades mit MC
- Anzahl der vorausgegangenen Biopsien an der Brust (MC ja/nein)
- mind. eine Biopsie mit atypischer Hyperplasie

Unberücksichtigt blieben die Einnahme von Medikamenten (z.B. orale Kontrazeptiva, HRT, Schilddrüsenhormone und Thyreostatika etc.), sowie Nikotin- und Alkoholgebrauch. Übermäßiger Alkoholgebrauch und längerfristige Einnahme von Östrogenen schienen das Risiko zu erhöhen, allerdings waren die Fallzahlen für eine genaue Angabe zu niedrig. Die Körpergröße der untersuchten Frauen wurde ebenfalls mit einem Risikoanstieg in Zusammenhang gebracht, blieb aber auch unberücksichtigt.

Folgende Tabelle (Tab. 2.8) zeigt die Einschätzung der relativen Risiken:

**Tab. 2.8** Einschätzungen der relativen Risiken nach Gail et al. (1989)

		Relatives Risiko
<b>A. Alter bei Menarche</b>		
>14 J.		1.00
12-13 J.		1.10
<12 J.		1.21
<b>B. Anzahl der Biopsien</b>		
Alter der Ratsuchenden <50 J.	0	1.00
	1	1.70
	≥2	2.88
Alter der Ratsuchenden ≥50 J.	0	1.00
	1	1.27
	≥2	1.62
<b>C. Alter bei der ersten Geburt</b>		
	Anzahl der 1°Verwandten mit MC	
<20 J.	0	1.00
	1	2.61
	≥2	6.80
20-24 J.	0	1.24
	1	2.68
	≥2	5.78
25-29 J. oder Nullipara	0	1.55
	1	2.76
	≥2	4.91
≥30 J.	0	1.93
	1	2.83
	≥2	4.17

Durch Multiplizieren aller zutreffenden relativen Risikofaktoren wird der Wert des relativen Risikos eines entsprechenden Zeitintervalls für eine gesunde Frau berechnet. Bei Vorhandensein einer atypischen Hyperplasie wird dieser Wert mit 1,82 multipliziert. Anschließend kann anhand von Risikokurven, die das relative Risiko auf das Alter der Ratsuchenden beziehen, das absolute MC-Risiko abgelesen werden (Benichou, 1993, 1996). Das „Breast Cancer Risk Assessment Tool“ ist die dazugehörige Software, die 1998 vom National Cancer Institute (NCI, Bethesda, Maryland/USA) basierend auf diesen Berechnungen erstellt wurde. Es wird eine Aussage über die MC-Erkrankungswahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 5 Jahre und bis zum 90. Lebensjahr errechnet. Ist eine Frau bereits an einem CIS erkrankt, so wird mit diesem Modell keine

Berechnung für eine Wahrscheinlichkeit einer MC-Erkrankung erstellt. Es wird darauf hingewiesen, daß diese Berechnungen lediglich für Frauen ohne eine auffällige Brust-Anamnese gültig sind und bei einem CIS-Befund das Risiko für das Entstehen eines invasiven Karzinoms deutlich erhöht ist. Die Anwendung dieses Berechnungsmodells setzt jährliche Früherkennung voraus.

In dieser Arbeit werden Erkrankungswahrscheinlichkeiten entsprechend von denjenigen Frauen berechnet, die mindestens 35 Jahre alt sind und eine jährliche Früherkennung (z.B. Tastuntersuchung der Brust, US oder MG) bei sich durchführen ließen.

**Berechnungsbeispiel** (Abb. 2.1): Die 35-jährige Ratsuchende Nr. 1 hatte mit 11 Jahren ihre Menarche und mit 28 Jahren ihre erste Geburt; sie hat eine Verwandte 1. Grades, die an MC erkrankt ist und hat selber noch keine Biopsie erhalten. Demnach beträgt ihre Wahrscheinlichkeit bis zum 90. Lj. an MC zu erkranken 20,80%.

### **2.3.2 Wahrscheinlichkeitsberechnungen für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation**

#### **2.3.2.1 MLINK eingebunden in das Cyrillic-Programm, Version 2.1**

Zusätzlich zu einer Wahrscheinlichkeitsberechnung für die MC-Erkrankung einer gesunden Frau kann mit diesem Verfahren auch das Heterozygotenrisiko u.a. für das Vorliegen einer BRCA-Mutation berechnet werden. Eine Differenzierung in Heterozygotie für BRCA1 oder BRCA2 ist nicht möglich. In dem Softwareprogramm sind zusätzlich die Informationen über Genlocus und Marker für Haplotypanalysen zugänglich und können unter Berücksichtigung der familiären Konstellation für jedes Familienmitglied berechnet werden.

**Berechnungsbeispiel** (Abb. 2.1): Die 35-jährige Ratsuchende Nr. 1 hat nach diesem Modell eine Wahrscheinlichkeit heterozygot für das Vorliegen einer zu MC disponierenden Mutation zu sein von 36,30%.

#### **2.3.2.2 Die Couch-Tabellen**

Um die Prävalenz einer BRCA1-Mutation in einer Risikopopulation feststellen zu können, wurden 263 Frauen mit einem familiären MC und/oder OC molekulargenetisch hinsichtlich BRCA1 analysiert. Diese molekulargenetischen Ergebnisse wurden mit klinischen Daten korreliert und daraus Wahrscheinlichkeitstabellen für das Vorhandensein einer BRCA1-Mutation erstellt. Mit uni- und bivariaten Analysen wurde nach Parametern gesucht, die das Vorliegen einer BRCA1-Mutation wahrscheinlich machen.

Auf der Basis einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden Tabellen für Vorhersagewahrscheinlichkeiten entwickelt.

Signifikant waren in diesem Kollektiv ein MC vor dem 55. Lj. in der Familie, OC bzw. MC und OC bei einem Familienmitglied, sowie die ethnische Abstammung (Nicht-Ashkenazi- versus Ashkenazi-Juden). Nicht signifikant waren Anzahl der MC in der Familie, Bilateralität der MC und Durchschnittsalter der OC. Bedeutungsvoll bei dieser Untersuchung für die Wahrscheinlichkeit, eine BRCA1-Mutation zu finden, waren Typ der Erkrankung (MC und/oder OC) in der Familie, das Durchschnittserkrankungsalter für MC, sowie ethnische Abstammung (Couch, 1997).

Die Tabellen (Tab. 2.9; s. Kap. 8.4; S. 84) werden in folgende Familienkonstellationen eingeteilt:

- Familie mit MC
- Familie mit MC und OC bei verschiedenen Personen
- Familie mit MC und OC bei verschiedenen Personen und zusätzlich eine Angehörige, die sowohl ein MC als auch OC hat
- Familie mit einer Angehörigen mit MC und OC

Bei dem Verfahren ist es unerheblich, ob eine oder viele Personen an MC erkrankt sind. Die Wahrscheinlichkeit des Auffindens einer Mutation bei einer erkrankten Frau entspricht der Wahrscheinlichkeit der Familie. Das Vorhandensein einer BRCA1-Mutation bei weiteren Familienmitgliedern kann entsprechend der Mendelschen Gesetze (autosomal-dominanter Erbgang) berechnet werden.

**Berechnungsbeispiel** (Abb. 2.1): Die zwei MC-erkrankten Frauen (Nr. 3 und Nr. 7) in der Familie sind mit 37 bzw. 39 Jahren erkrankt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 38 Jahre. In Tab. 2.9 (siehe S. 84) kann man ablesen, daß die betroffenen Frauen eine Wahrscheinlichkeit von 11,7% für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation haben. Für eine nicht erkrankte Tochter ist nach den Mendelschen Gesetzen die Wahrscheinlichkeit  $\times 1/2$ , also 5,85%.

### **2.3.2.3 Das Shattuck-Eidens-Modell**

Shattuck-Eidens et al. (Shattuck-Eidens, 1997) haben bei 798 Frauen (jeweils eine Person aus einer Familie) BRCA1 analysiert, und mittels logistischer Regressionsanalysen Faktoren ermittelt, anhand derer eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation bei Patientinnen mit MC und/oder OC berechnet werden kann. Die Autoren stellten eine Wahrscheinlichkeitsgleichung auf, in die folgende Faktoren eingearbeitet wurden:

- a) Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung (MC oder OC) der berücksichtigten Frau
- b) ethnische Abstammung (Ashkenazi-Jüdin ja/nein)
- c) unilaterales MC der berücksichtigten Frau ohne OC
- d) bilaterales MC der berücksichtigten Frau ohne OC
- e) unilaterales MC der berücksichtigten Frau mit OC
- f) bilaterales MC der berücksichtigten Frau mit OC
- g) OC der berücksichtigten Frau ohne MC

Anzahl der Angehörigen, die

- h) an MC
- i) an OC,
- j) an MC und OC erkrankt sind

Es wurden die Logarithmen der Odds-Werte („Risikoquoten“) gemäß folgender Gleichung berechnet:

$$P = \exp(L) / [1 + \exp(L)]$$

wobei für L gilt:

$$L = -0.80a + 1.41b + 0.0c + 1.29d + 2.08e + 3.39f + 1.68g + 0.31h + 1.06i + 1.68j.$$

Mit diesen Werten kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation für eine an MC und/oder OC erkrankte Frau ab dem 30. Lj. berechnet werden, nicht aber für gesunde Frauen. Für Angehörige erkrankter Frauen kann eine Wahrscheinlichkeitsberechnung erstellt werden, indem man den Grad der Verwandtschaft in die Berechnung einbezieht.

**Berechnungsbeispiel** (Abb 2.1): Die Mutter der 35-jährigen Ratsuchenden (Nr. 3) ist mit 37 Jahren an MC erkrankt. Sie ist keine Ashkenazi-Jüdin und hat eine weitere an MC erkrankte Verwandte. Demnach hat sie eine Wahrscheinlichkeit von 6,60% für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation. Für die Tochter, der Ratsuchenden Nr.1, beträgt die Wahrscheinlichkeit nach den Mendelschen Gesetzen x 1/2, also 3,30%.

## 2.4 Statistik

Nach Auswertung der Anamnesebögen und Erstellung der Stammbäume wurden alle zur Verfügung stehenden Informationen mit dem Programm SPSS für Windows, Version 9.0 tabellarisch erfaßt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem selben Programm. Für den Vergleich der Wahrscheinlichkeitsberechnungsverfahren für das Vorliegen einer BRCA-Mutation bzw. für die Entstehung eines MC wurden der nicht-parametrische Test nach Mann und Whitney bzw. Korrelationen nach Spearman angewandt. Zusätzlich wurden Differenzanalysen zwischen den verschiedenen Modellen erstellt.

Die Verfahren für die Wahrscheinlichkeitsberechnungen für das Vorliegen einer BRCA-Mutation wurden anhand Kreuztabellen und ROC- (Receiver-Operating-Characteristic) Kurven bewertet.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Allgemeine deskriptive Auswertung des Untersuchungskollektives

#### 3.1.1 Alters- und Familienstruktur des Untersuchungskollektives

Die klinischen Charakteristika der untersuchten Frauen, soweit aus den vorliegenden Informationen erhältlich, wurden in Tab. 2.6 präsentiert. Das Alter aller in das Untersuchungskollektiv eingegangenen Frauen lag zwischen 18 und 81 Jahren, wobei 456 (64%) der Frauen unter 50 Jahren und 251 (36%) über 50 Jahren alt waren. Das absolute Durchschnittsalter beträgt 45 Jahre. Bezogen auf die Anzahl der 1° Verwandten sieht die Verteilung folgendermaßen aus: In der Untersuchungsgruppe der Ratsuchenden mit EK hatten 95 (18%) Frauen keine 1° Verwandte, die an MC erkrankt war, 310 (57%) Frauen hatten eine an MC erkrankte 1° Verwandte und 138 (25%) Frauen hatten mind. zwei an MC erkrankte 1° Verwandte. In der Gruppe ohne EK waren 62 (38%) Frauen ohne eine an MC erkrankte 1° Verwandte bei der Beratung, in der Familie von 95 (58%) Frauen fand sich eine 1° Verwandte, die an MC erkrankt war und in 7 (4%) Fällen waren es mind. zwei 1° Verwandte, die beide im Alter von über 50 Jahren an MC erkrankt waren. Zusammengefaßt haben 18% in der Gruppe mit EK vs. 38% in der Gruppe ohne EK keine erkrankte 1° Verwandte und 82% der Frauen mit EK vs. 62% der Frauen ohne EK haben mindestens eine erkrankte 1° Verwandte.

Die Verteilung der MC und OC im Untersuchungskollektiv (Tab. 2.4–2.5) zeigt ebenfalls große Unterschiede zwischen den Gruppen mit bzw. ohne EK. Während in der Gruppe mit EK 258 (85%) der Familien mind. zwei MC aufweisen, sind es in der Gruppe ohne EK nur 52 (34%). Desweiteren gibt es in der Gruppe mit EK 51 von 305 Familien (17%) mit mind. einem OC-Fall, in der Gruppe ohne EK waren es 8 (5%) Familien.

#### 3.1.2 Anwendung der verschiedenen Berechnungsverfahren am Untersuchungskollektiv

Es konnten nicht alle Berechnungsverfahren an den 707 untersuchten Frauen angewandt werden, da unterschiedliche anamnestiche und klinische Informationen für die einzelnen Verfahren eine Grundvoraussetzung sind (s. Kap. 2.3). Demnach entstehen abweichende Zahlen für die unterschiedlichen Verfahren.

Tabelle 3.1 zeigt eine Zusammenstellung der Frauen, bei denen die Kriterien zur Berechnung der Wahrscheinlichkeiten zutrafen bzw. alle notwendigen Informationen für die jeweiligen Verfahren vorlagen.

**Tab. 3. 1 Ausgewertete Fälle nach Berechnungsverfahren**

Familien- klassifikation	Berechnungsverfahren für die Entstehung eines MC				Berechnungsverfahren für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation			
	MLINK/ Cyrillic	Claus	Gail	n*	MLINK/ Cyrillic	Couch	Shattuck- Eidens	n*
mit EK	144	186	137	59	408	527	533	401
ohne EK	89	142	104	55	92	135	137	75
Gesamt	233	328	241	114	500	662	670	476

n= Anzahl der Frauen, bei denen alle drei Verfahren berechnet werden konnten

## 3.2 Vergleich der verschiedenen Berechnungsverfahren

### 3.2.1 Überprüfung der Verteilungsform

Da die berechneten Wahrscheinlichkeiten bei allen Verfahren ordinalskaliert sind und viele Ausreißer vorliegen, kann keine Normalverteilung angenommen werden. Zur Überprüfung der Verteilungsform wurde bei allen Verfahren der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Es zeigte, daß die berechneten Werte in keinem der Verfahren einer Normalverteilung unterlagen ( $p \leq 0.001$ ).

### 3.2.2 Vergleich der Gruppen anhand der Berechnungsverfahren

Eine Normalverteilung der Werte konnte ausgeschlossen werden. Daher wurde zum nichtparametrischen Vergleich der verschiedenen Verfahren der U-Test nach Mann und Whitney eingesetzt. Es wurde überprüft, ob sich die berechneten Wahrscheinlichkeiten der verschiedenen Verfahren für die Ratsuchenden zwischen den beiden Familienklassifikationen mit bzw. ohne EK signifikant unterscheiden.

In diesem Zusammenhang wurden folgende statistische Werte berechnet:

1. der Median der von den entsprechenden Verfahren errechneten Wahrscheinlichkeiten,
2. der Interquartilabstand, d. h. der Abstand zwischen dem 1. und 3. Quartil (25. bzw. 75. Perzentil) und
3. die Spannweite, d. h. die Differenz zwischen dem größten (Maximum) und dem kleinsten (Minimum) Wert (Tab. 3.2 - 3.4).

Diese Werte wurden graphisch in Form von Box-Plots dargestellt. Die Boxen werden vom 1. und 3. Quartil begrenzt, die innere Linie repräsentiert den Median (Abb. 3.1-3.3). Es werden der kleinste und größte Wert markiert, sofern sie keine Ausreißerwerte sind. Werte, die mit einem ° oder \* markiert sind, stellen Extremwerte (Ausreißer) dar.

In die folgenden Tabellen und Abbildungen gehen nur Werte derer Frauen ein, bei denen jeweils von allen drei Verfahren eine Wahrscheinlichkeit berechnet werden konnte. Daher weichen die Anzahl der bewerteten Fälle in den Abb. 3.1 - 3.3 von der Anzahl der gewerteten Fälle von Tab. 2.2 bzw. Tab. 3.1 ab.

Der p-Wert zeigt in allen drei Tabellen (Tab. 3.2 - 3.4) eine statistische Signifikanz an. Das bedeutet, daß alle Verfahren statistisch signifikant zwischen den Frauen mit und ohne EK bzw. gesund und erkrankt unterscheiden.

### **3.2.2.1 Vergleich der Berechnungsverfahren für die Entstehung eines Mammakarzinoms**

In Tab. 3.1- 3.2 und in der graphischen Darstellung in Abb. 3.1 zeigt sich, daß von 114 Frauen aus dem Gesamtkollektiv in der Gruppe mit EK (59 Frauen) die Mediane der verschiedenen Verfahren geringe Unterschiede aufweisen (23,41%-18,29%), wobei die Claus-Tabellen den höchsten Wert und damit im Mittel die höchsten Wahrscheinlichkeiten für die Entstehung eines MC berechnet. Die Spannweiten der Wahrscheinlichkeiten sind nahezu identisch und liegen zwischen 31,10%-35,5%.

In der Gruppe ohne EK (55 Frauen) weisen die verschiedenen Verfahren folgende Unterschiede auf: Während die Verfahren MLINK und Claus Mediane um die 10% haben (10,79% bzw. 9,32%), ist der Median des Gail-Modells mit 15,10% höher. Die Spannweiten der drei Verfahren sind ähnlich wie die Mediane. Das Gail-Modell hat mit 24,4% den höchsten Wert, gefolgt von den Claus-Tabellen mit 19,77% und dem MLINK mit 16,9%.

Auffallend bei den Verfahren MLINK und Claus in der Gruppe ohne EK sind die Ausreißer. Diese Werte beziehen sich auf Frauen, die in der Familie zwischen 2 bis 4 Angehörige mit MC über 50 Jahre aufweisen, bzw. eine 1° Verwandte, die mit 38 Jahren an einem MC erkrankt ist (s. Kap. 2.1, EK für die genetische Analyse der Gene BRCA1/2). Für die Person Nr. 413 in Abb. 3.1 (eine 44-jährige gesunde Frau mit 4 MC-Fällen mit einem Durchschnittserkrankungsalter von 64 Jahren in der Familie) zum Beispiel hat MLINK eine Wahrscheinlichkeit von 20,7%, Claus von 14,8% und Gail von 18,2% berechnet. In der Abbildung ist der Werte für MLINK als Ausreißer markiert, welches sich in der Abweichung von dem Median von 10,79% begründet.

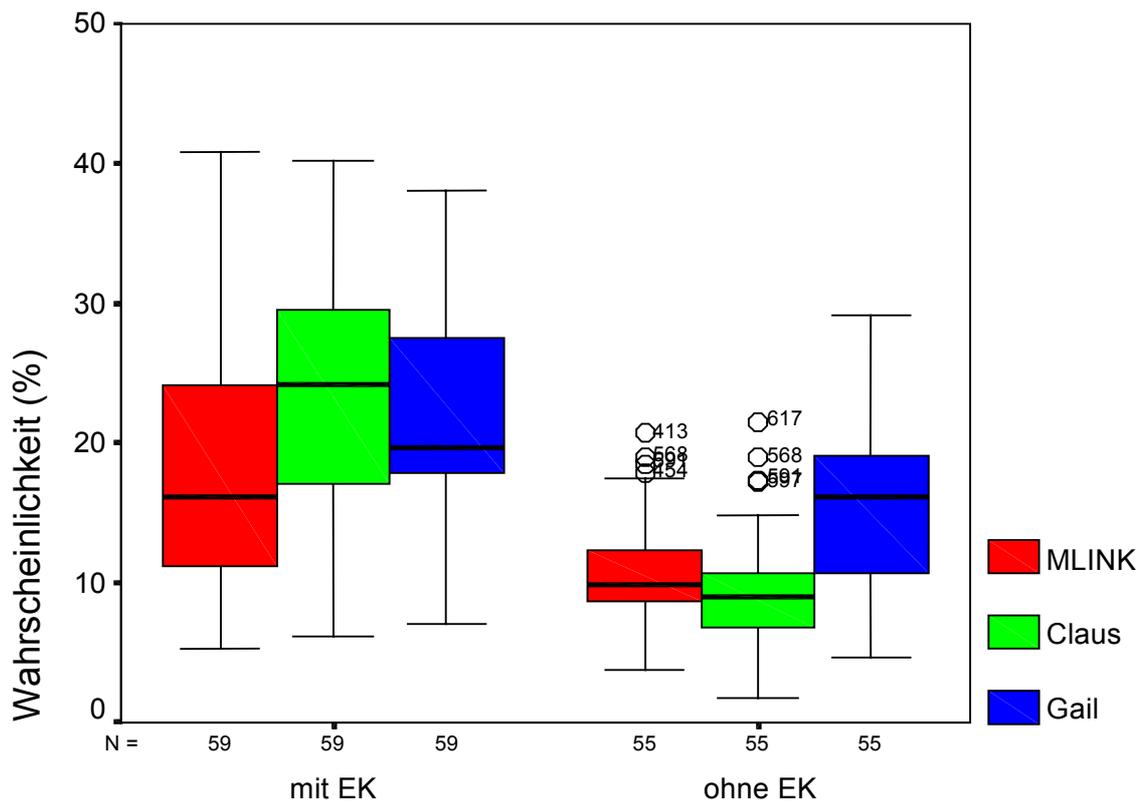
Betrachtet man die Werte nur von der primären Ratsuchenden pro Familie (107 Frauen), zeigen sich keine Abweichungen vom Gesamtuntersuchungskollektiv in den berechneten statistischen Werten.

**Tab. 3.2 Vergleich der Berechnungsverfahren für die Entstehung eines MC (Gesamtkollektiv-Einteilung nach Familienklassifikation)**

		Median in %	IQR in %	Spannweite in % *	Minimum in %	Maximum in %	p-Wert
MLINK	mit EK	18,29	13,10	35,50	5,30	40,80	≤0.001
	ohne EK	10,79	3,60	16,90	3,80	20,70	
Claus	mit EK	23,41	12,69	33,99	6,16	40,15	≤0.001
	ohne EK	9,32	4,25	19,77	1,77	21,54	
Gail	mit EK	22,21	9,80	31,10	7,00	38,10	≤0.001
	ohne EK	15,10	8,70	24,40	4,70	29,10	

IQR: Interquartilabstand; \* alle Werte inkl. Ausreißer

**Abb. 3.1 Vergleich der Berechnungsverfahren für die Entstehung eines MC (Gesamtkollektiv-Einteilung nach Familienklassifikation)**



Familienklassifikation nach EK

### **3.2.2.2 Vergleich der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation**

Bei der Berechnung mit den Verfahren für das Vorliegen einer BRCA-Mutation von 476 Frauen aus dem Gesamtkollektiv (Tab. 3.1-3.3; Abb. 3.2) weichen MLINK und die beiden anderen Verfahren, Couch und Shattuck-Eidens, in der Gruppe mit EK stark voneinander ab.

In der Gruppe mit EK (401 Frauen) zeigen die drei Verfahren bei den Medianen große Unterschiede. Das MLINK liegt mit 43,92% fast 4-fach höher als die Verfahren Couch mit 11,61% und Shattuck-Eidens mit 9,98%. Die Spannweiten der drei Verfahren liegen zwischen den Werten 84,8% - 97,5%, wobei auch hier das MLINK den höchsten Wert zeigt. Der Grund für den Unterschied zwischen den unterschiedlichen Medianen aber ähnlichen Spannweiten liegt an den Ausreißern, die bei den Verfahren Couch und Shattuck-Eidens zu sehen sind. Die extremen Ausreißer bei Couch und Shattuck-Eidens beziehen sich teilweise auf Familien mit nachgewiesener Mutation, z.B. ist die Person Nr. 167 in Abb. 3.2 eine Frau, die mit 44 Jahren an MC und mit 54 Jahren an OC erkrankt ist und bei der eine BRCA1-Mutation nachgewiesen wurde (MLINK 24,1%, Couch 92,4%, Shattuck-Eidens 54,49%) bzw. die Person Nr. 272, eine Frau, die mit 41 Jahren an MC und 47 Jahren an OC erkrankt ist und bei der ebenfalls eine Mutation in der Familie nachgewiesen wurde (MLINK 96,4%; Couch 88,5%; Shattuck-Eidens 84,82%). In der Gruppe ohne EK (75 Frauen) liegen die Mediane aller Verfahren bei den Werten zwischen 1,24%-6,02% niedrig. Die Spannweite des MLINK liegt mit Ausreißern bei 40,1%, Couch mit Ausreißern bei 16,03% und Shattuck-Eidens mit Ausreißern bei 11,53%. Die Ausreißer mit der Nr. 469 z.B. sind Werte von einer 29-jährigen gesunden Frau mit einer 1° Verwandten, die mit 43 Jahren an einem MC erkrankt ist (MLINK 2,4%, Couch 16,35%, Shattuck-Eidens 11,58%); Person Nr. 531 ist eine 34-jährige gesunde Frau mit 3 MC-Fällen über 50 Jahren in der Familie, wobei eine Frau bilateral erkrankt ist und das Durchschnittserkrankungsalter in der Familie bei 56 Jahren liegt (MLINK 40,4%, Couch 1,05%, Shattuck-Eidens 1,31%).

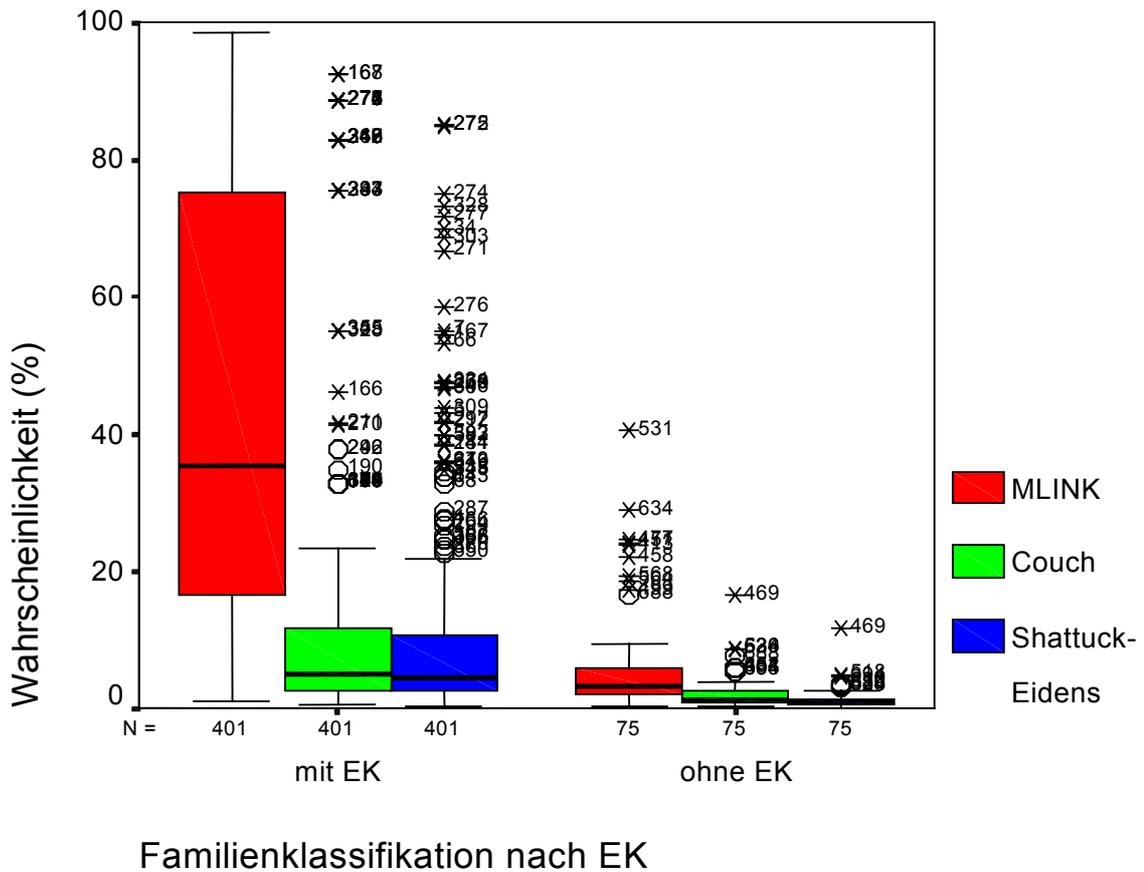
Bei der Betrachtung der primären Ratsuchenden pro Familie (242 Frauen), zeigen sich Abweichungen in folgenden Werten: die Mediane für die drei Berechnungsverfahren aus der Gruppe mit EK (170 Frauen) liegen bei 32,0% für MLINK, 8,6% für Couch und 7,7% für Shattuck-Eidens. Die Spannweiten betragen für MLINK 96,5%, für Couch 82,4% und für Shattuck-Eidens 53,1%. Dies begründet sich durch den Wegfall einiger Extremwerte von zusätzlich im Gesamtkollektiv betrachteten erkrankten Familienangehörigen. In der Gruppe ohne EK (72 Frauen) zeigen sich keine vom Gesamtkollektiv abweichenden Werte.

**Tab. 3.3 Vergleich der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Gesamtkollektiv)**

		Median in %	IQR in %	Spannweite in %*	Minimum in %	Maximum in %	p-Wert
MLINK	mit EK	43,92	58,90	97,50	1,00	98,50	<0.001
	ohne EK	6,02	4,00	40,10	0,30	40,40	
Couch	mit EK	11,61	9,20	91,88	0,53	92,40	<0.001
	ohne EK	2,19	1,85	16,03	0,32	16,35	
Shattuck-Eidens	mit EK	9,98	8,01	84,80	0,15	84,95	<0.001
	ohne EK	1,24	0,89	11,53	0,05	11,58	

IQR: Interquartilabstand; \*alle Werte inkl. Ausreißer

**Abb. 3.2 Vergleich der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Gesamtkollektiv-Einteilung nach Familienklassifikation)**



### **3.2.2.2.1 Vergleich der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Gesamtkollektiv-Einteilung nach Erkrankungsstatus)**

Um die berechneten Ergebnisse, die Tab. 3.3 und Abb. 3.2 zugrunde liegen, besser differenzieren zu können, wurde das Gesamtuntersuchungskollektiv zusätzlich nach dem Erkrankungsstatus aufgeteilt. Da in der Gruppe ohne EK nur 12 an MC erkrankte Frauen erfaßt worden sind, erfolgt in dieser Gruppe keine zusätzliche Einteilung.

In Tab. 3.4 und Abb. 3.3 zeigt sich, daß zwischen den Erkrankungsgruppen deutliche Unterschiede bestehen. Die Wahrscheinlichkeiten in allen drei Verfahren haben bei den erkrankten Frauen eine etwa doppelt so große Spannweite verglichen mit den Werten gesunder Frauen (erkrankt 97,1%-84,7% vs. gesund 49,8%-35,8%).

In der Gruppe der gesunden Frauen (207 Frauen) liegen die Mediane zwischen 15,45% und 3,75%. Die Spannweiten der drei Verfahren liegen zwischen 49,8% und 35,8%. Die Verfahren Couch und Shattuck-Eidens haben gemäß der niedrigen Mediane kleinere Boxen, die die Perzentile eingrenzen, aber mehrere Ausreißer, die die Spannweiten dementsprechend vergrößern. Diese Ausreißer lassen sich u.a. auf gesunde Töchter der Frauen mit nachgewiesener BRCA1-Mutation zurückführen, die unter Kap. 3.2.2.2 beschrieben wurden.

Die Wahrscheinlichkeiten der Frauen aus der Gruppe der erkrankten Frauen (269 Frauen) wurden von den drei Verfahren unterschiedlich hoch berechnet. Auffallend ist der hohe Median von MLINK mit 55,26%, im Gegensatz zu Couch mit 14,43% und Shattuck-Eidens mit 12,34%. Die Spannweiten weisen diese Unterschiede nicht auf. Hier hat MLINK eine Spannweite von 97,1%, Couch von 91,35% und Shattuck-Eidens von 84,7%. Hier zeigt sich ebenfalls der Unterschied zwischen MLINK und den beiden anderen Verfahren in der Größe der Boxen (Perzentilen) und den zahlreichen als Ausreißer berechneten Werten. Diese Ausreißer sind u.a. die erkrankten Frauen aus den in Kap. 3.2.2.2 beschriebenen Familien.

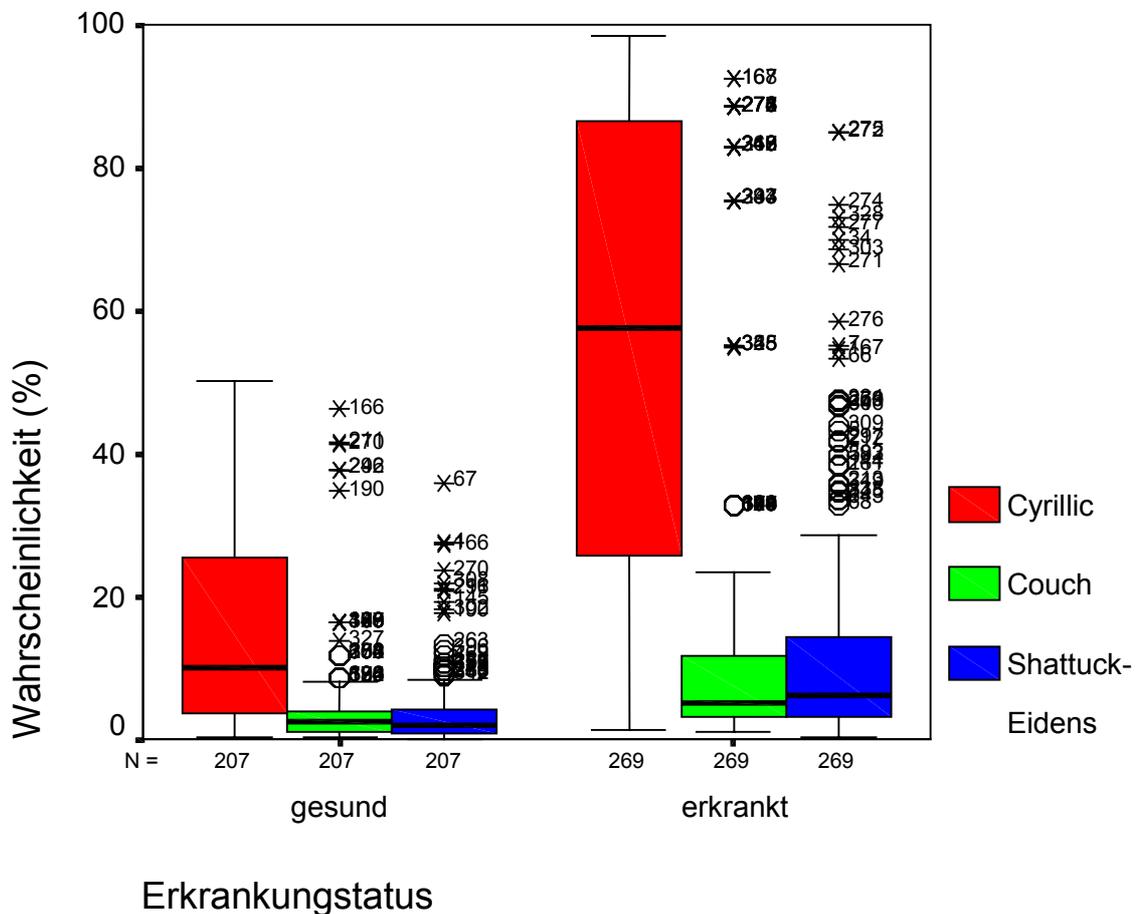
Für die primäre Ratsuchende pro Familie (242 Frauen) ergeben sich sowohl in der Gruppe der erkrankten Frauen (54 Frauen) als auch in der Gruppe für gesunde Frauen (188 Frauen) keine vom Gesamtkollektiv abweichenden Werte.

**Tab. 3.4 Vergleich der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Gesamtkollektiv-Einteilung nach Erkrankungsstatus)**

		Median in %	IQR in %	Spann- weite in % *	Minimum in %	Maximum in %	p-Wert
MLINK	erkrankt	55,26	60,85	97,10	1,40	98,50	<0.001
	gesund	15,45	22,20	49,80	0,10	50,10	
Couch	erkrankt	14,43	8,50	91,35	1,05	92,40	<0.001
	gesund	4,53	2,85	45,88	0,32	46,20	
Shattuck- Eidens	erkrankt	12,34	11,28	84,70	0,25	84,95	<0.001
	gesund	3,75	3,15	35,80	0,05	35,85	

IQR: Interquartilabstand; \* alle Werte inkl. Ausreißer

**Abb. 3.3 Vergleich der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Gesamtkollektiv- Einteilung nach Erkrankungsstatus)**



### 3.2.3 Korrelationen der Berechnungsverfahren

Um die Assoziationen der drei Verfahren untereinander darstellen zu können, wurden sie nach den bekannten Einteilungsmodalitäten (mit bzw. ohne EK; erkrankt bzw. gesund) gegeneinander korreliert. Dies wurde entsprechend mit dem nichtparametrischen Test nach Spearman durchgeführt, da die Wahrscheinlichkeitswerte nicht einer Normalverteilung entsprachen. Es wurden Wertepaare gebildet, die sich aus den zugrundeliegenden Wahrscheinlichkeiten von je zwei Verfahren zusammensetzen (z.B. berechnen die Verfahren MLINK-Claus für eine Frau eine Wahrscheinlichkeit an MC zu erkranken beide mit 30%, so liegt eine Korrelation von 1 vor; berechnen beide Verfahren unterschiedlich hohe Wahrscheinlichkeiten, so wird die Korrelation geringer). Die so erhaltene Korrelationskoeffizienten lassen Rückschlüsse auf die Korrelationen der einzelnen Verfahren untereinander zu.

Ein sehr hoher Korrelationskoeffizient liegt bei 1-0,9, ein hoher bei 0,9-0,7, ein mittlerer bei 0,7-0,5 und ein geringer bei 0,5-0. In Abb. 3.4 - 3.11 sind die Wahrscheinlichkeiten der verschiedenen Verfahren übereinander gelagert in Form von Streudiagrammen dargestellt. An diesen Abbildungen kann man die errechneten Koeffizienten verdeutlichen. Idealerweise würden die Werte entlang einer Diagonale von links unten nach rechts oben im Graphen liegen.

#### 3.2.3.1 Korrelation der verschiedenen Berechnungsverfahren für die Entstehung eines Mammakarzinoms

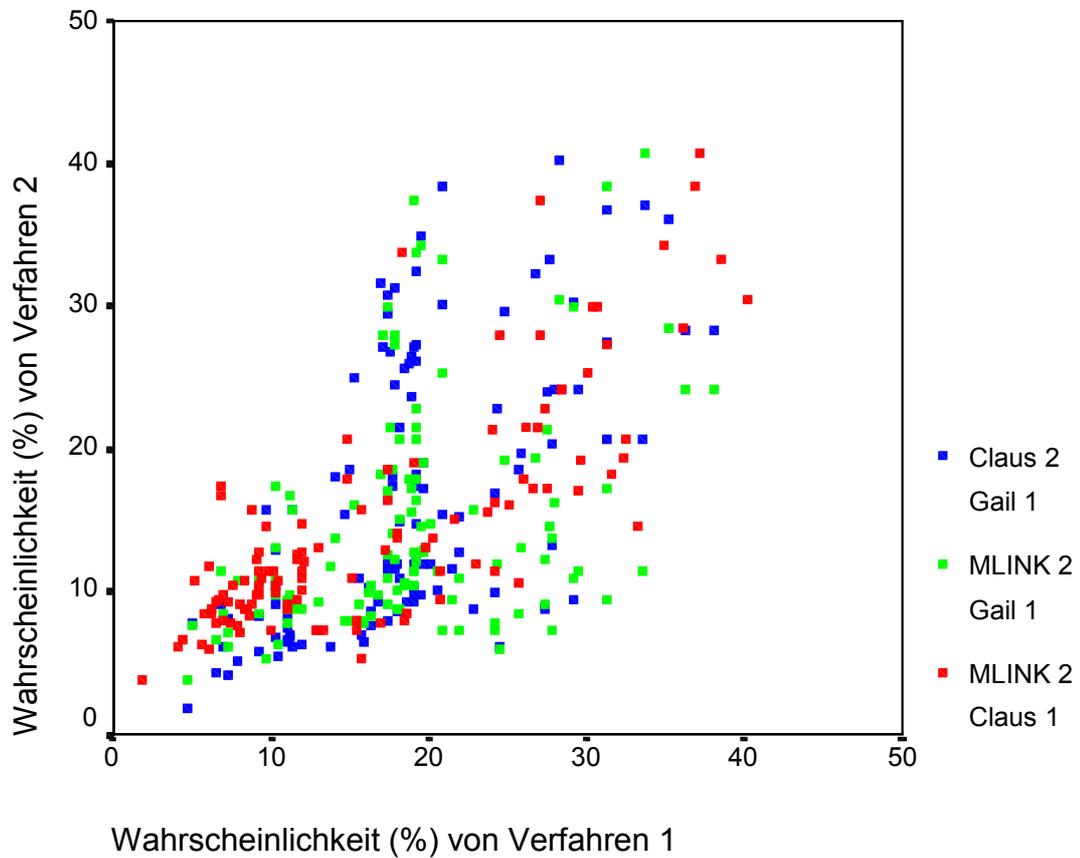
Zunächst wurden die Korrelationskoeffizienten von allen untersuchten Frauen insgesamt berechnet, zur weiteren Differenzierung wurden die Gruppen in „mit“ bzw. „ohne EK“ eingeteilt (Tab. 3.5; Abb. 3.4 - 3.6).

**Tab. 3.5 Korrelation der Berechnungsverfahren für die Entstehung eines MC (Gesamtkollektiv-Einteilung nach Familienklassifikation; angegeben sind die Korrelationskoeffizienten)**

	gesamt	n*	mit EK	n*	ohne EK	n*
MLINK-Claus	0,806	179	0,787	99	0,688	80
MLINK-Gail	0,393	133	0,171	76	0,393	57
Claus-Gail	0,658	213	0,414	111	0,577	102

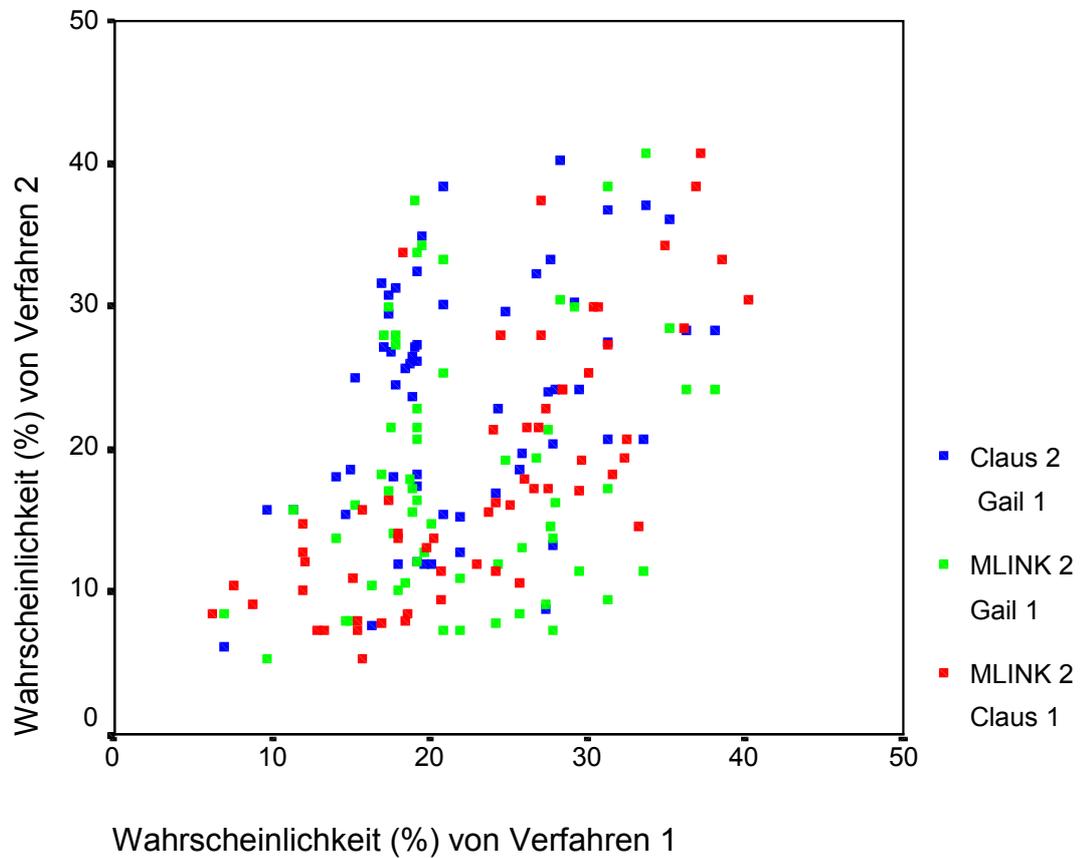
\* n= Anzahl gebildeter Wertepaare

**Abb. 3.4 Korrelation der Berechnungsverfahren für die Entstehung eines MC (Gesamtkollektiv)**



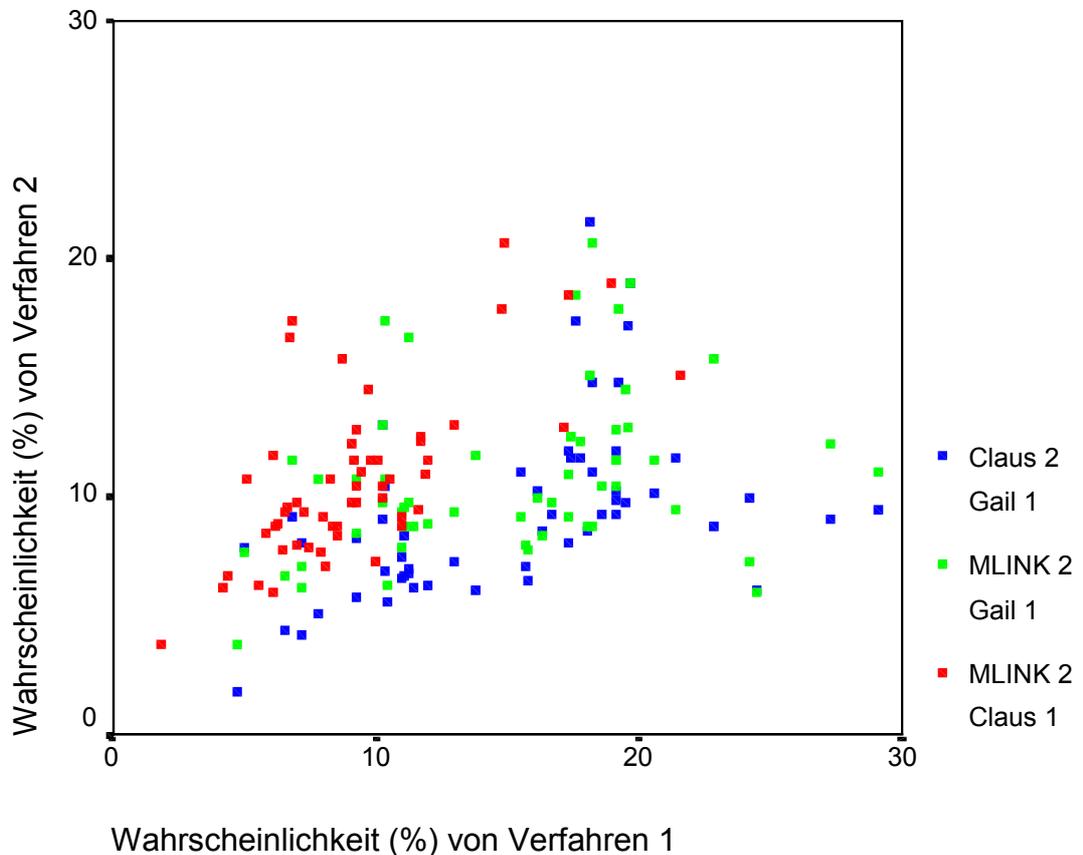
Die Korrelation der Verfahren MLINK und Claus ist für das Gesamt-Untersuchungskollektiv mit dem Koeffizienten 0,806 hoch (Tab. 3.5). Es liegen alle Punkte nahe an der Diagonale, wobei die roten Punkte (MLINK-Claus) eine geringere Streuung zeigen als die grünen (MLINK-Gail) und die blauen (Claus-Gail) (Abb.3.4). Sehr gering korrelieren miteinander die Verfahren MLINK und Gail mit dem Koeffizienten 0,393.

**Abb. 3.5 Korrelation der Berechnungsverfahren für die Entstehung eines MC (Frauen mit EK)**



Für die Frauen mit EK (Abb. 3.5) liegen alle Werte im Bereich der Diagonale. Auch hier ist die geringe Streuung der roten Punkte der MLINK-Claus-Werte mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,787 im Gegensatz zu dem MLINK-Gail-Wertepaar mit 0,171 und den Claus-Gail-Wertepaar mit 0,414 zu sehen.

**Abb. 3.6 Korrelation der Berechnungsverfahren für die Entstehung eines MC (Frauen ohne EK)**



Die Korrelationskoeffizienten der Frauen ohne EK sind ebenfalls unterschiedlich hoch. Hier korrelieren die Verfahren MLINK und Claus mit einem Koeffizienten von 0,688 mittelmäßig (Tab.3.5), aber höher als die beiden anderen Kombinationen der Verfahren. Erkennbar ist dies an der schmalen Streuung der roten Punkte (MLINK-Claus) an der Diagonalen (Abb.3.6).

### 3.2.3.2 Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Einteilung nach Familienklassifikation)

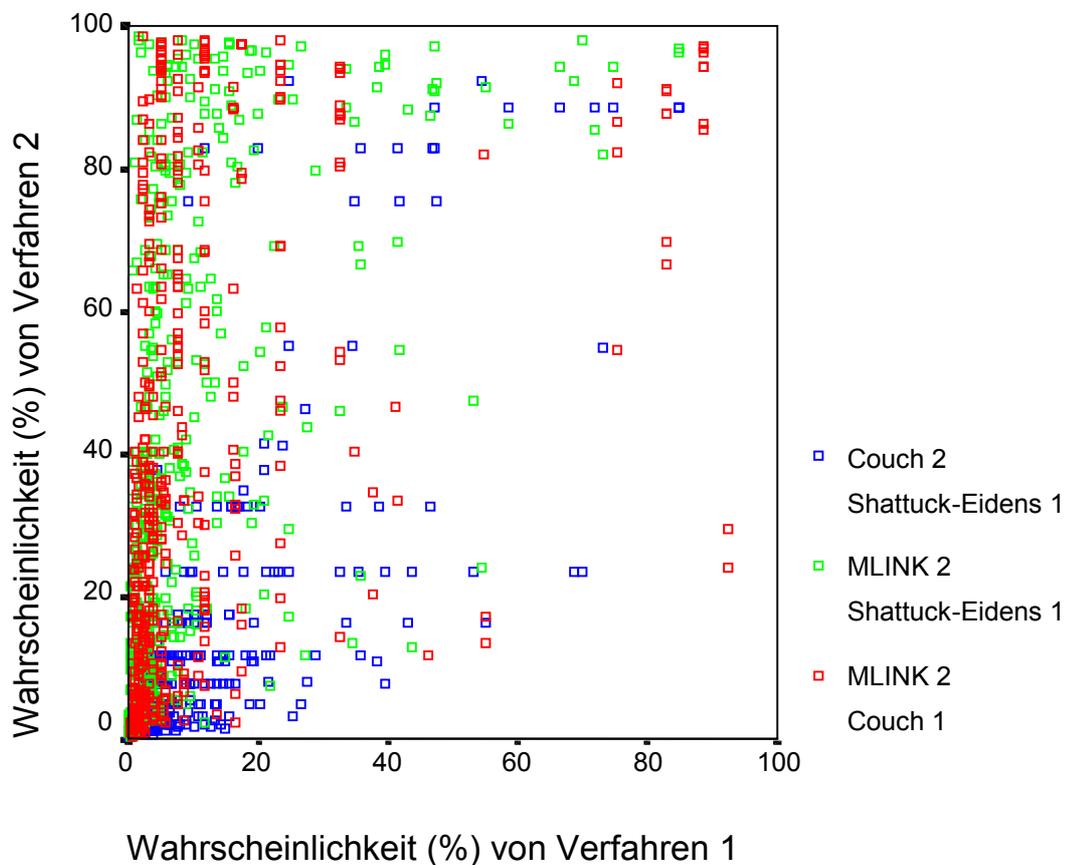
Bei diesen Verfahren (Tab. 3.6) zeigt sich eine hohe Korrelation zwischen den Verfahren Couch und Shattuck-Eidens mit dem Koeffizienten 0,776, in der Abb. 3.7 mit blauen Punkten dargestellt. Mittel dagegen korrelieren die Verfahren MLINK und Couch mit einem Koeffizienten von 0,558 und MLINK und Shattuck-Eidens mit 0,662. Die grünen und roten Punkte verlaufen nicht, wie für eine gute Korrelation erwünscht, an der Diagonale, sondern nahe der y-Achse.

**Tab. 3.6 Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Gesamtkollektiv-Einteilung nach Familienklassifikation)**

	gesamt	n*	mit EK	n*	ohne EK	n*
MLINK-Couch	0,558	477	0,481	401	0,167	76
MLINK-Shattuck-Eidens	0,662	480	0,553	403	0,514	77
Couch-Shattuck-Eidens	0,776	659	0,711	526	0,787	133

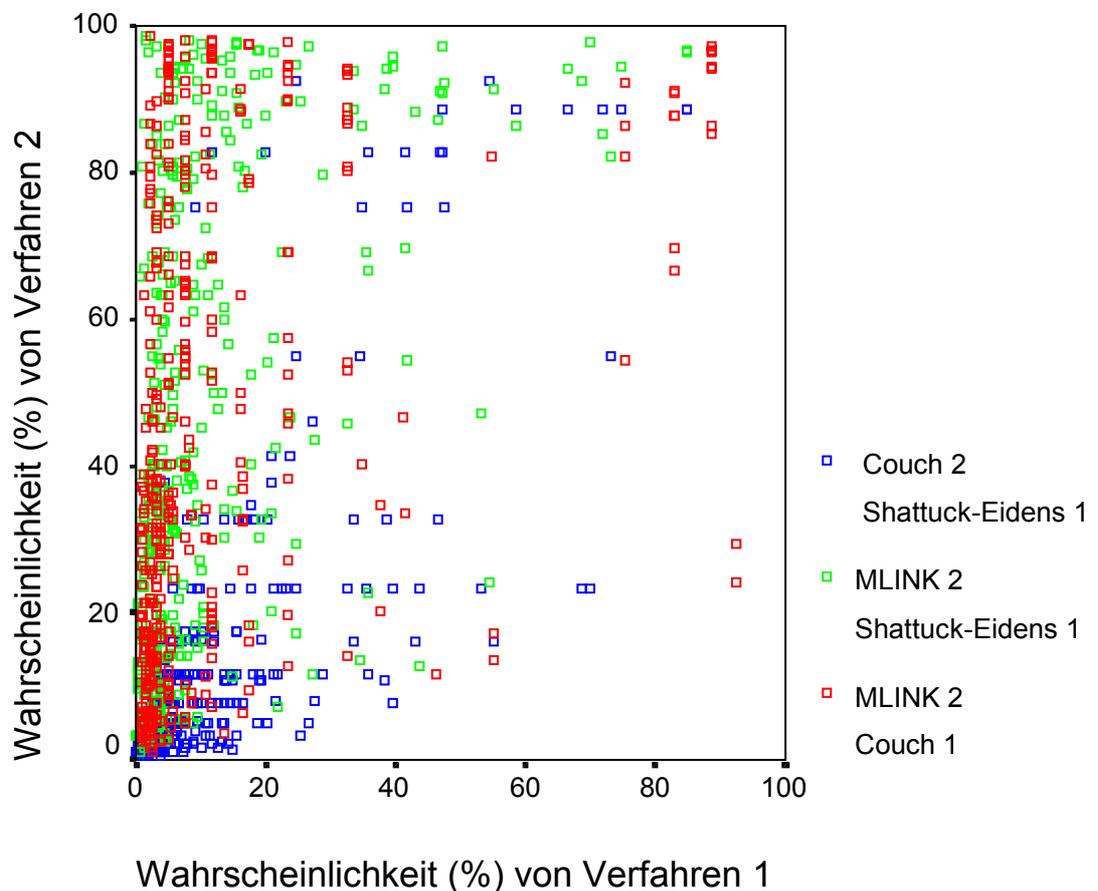
n= Anzahl gebildeter Wertepaare

**Abb. 3.7 Korrelation der Berechnungsverfahren für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Gesamtkollektiv)**



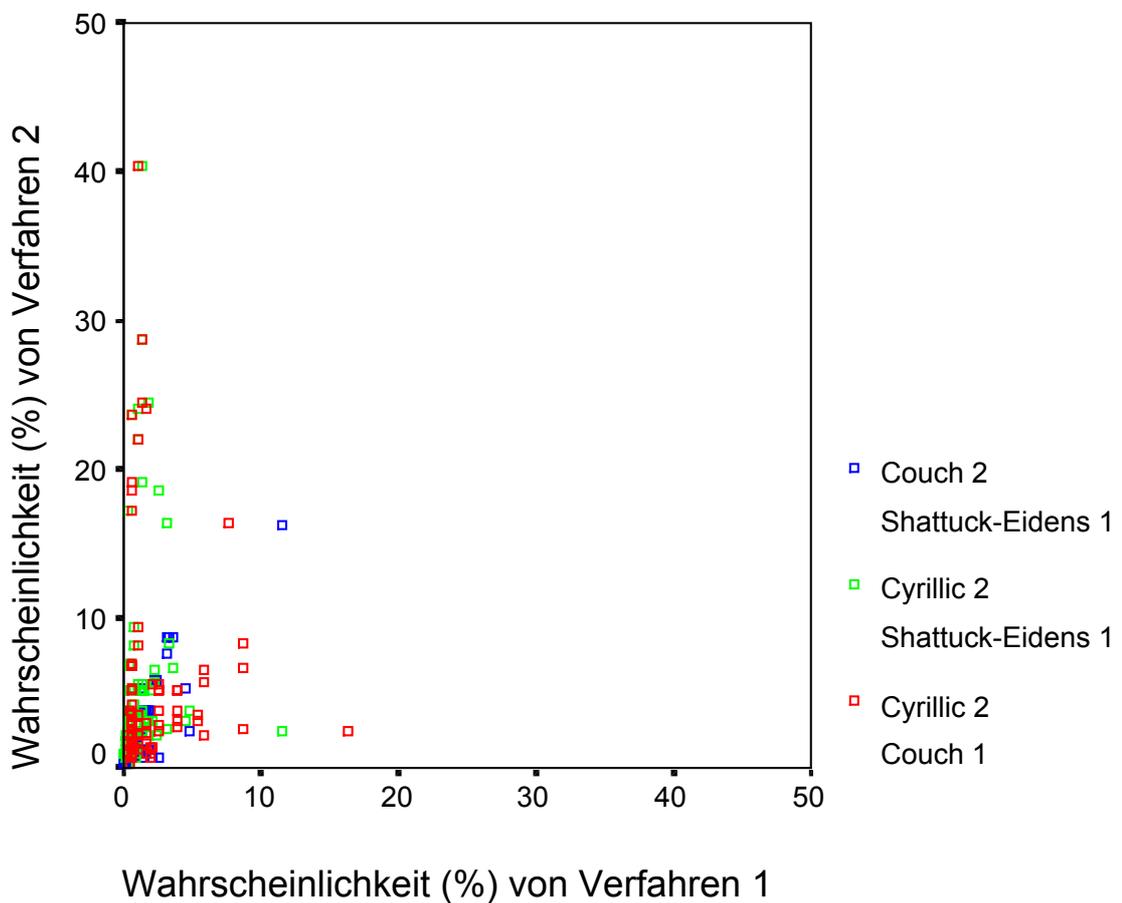
Für Frauen mit EK berechnen die Verfahren Couch und Shattuck-Eidens ähnliche Werte und korrelieren hoch mit einem Koeffizienten von 0,711, erkennbar auch an den blauen Punkten in Abb. 3.8. Die meisten Punkte liegen nahe am Nullpunkt bis zu den Werten 20%. Die meisten berechneten Wahrscheinlichkeiten sind in diesen beiden Verfahren ähnlich niedrig. Im Gegensatz dazu sieht man die nahe Streuung der roten und grünen Punkte an der y-Achse. Dies sind die Korrelationspunkte der Verfahren MLINK/Couch mit einer geringen Korrelation von 0,481 und MLINK/Shattuck-Eidens mit 0,553, eine mittlere Korrelation.

**Abb. 3.8** Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Frauen mit EK)



In Abb. 3.9 dargestellt streuen fast alle berechneten Werte in einem sehr kleinen Bereich. Für Frauen ohne EK wurden von den drei Verfahren bis auf wenige Ausnahmen sehr niedrige Wahrscheinlichkeiten berechnet. Die Verfahren Couch und Shattuck-Eidens korrelieren auch in dieser Gruppe mit einem Koeffizienten von 0,798 hoch, Korrelationen dieser beiden Verfahren Couch und Shattuck-Eidens mit dem MLINK-Modell weisen dagegen mit 0,167 einen geringen bzw. mit 0,514 einen mittleren Koeffizienten auf. Die geringe Korrelation läßt sich an den roten und den grünen Punkten erkennen, die nahe der y-Achse streuen.

**Abb. 3.9 Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Frauen ohne EK)**



### 3.2.3.2.1 Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (Einteilung nach Erkrankungsstatus)

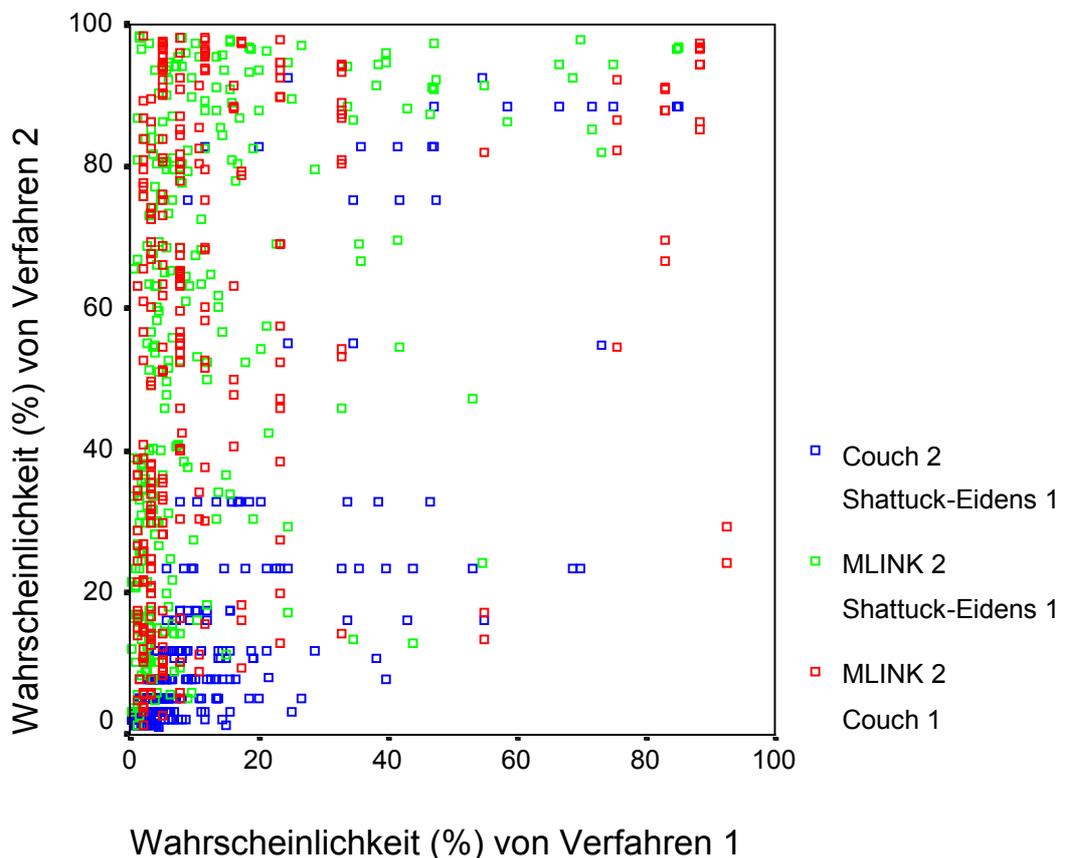
Das Untersuchungskollektiv wurde nach dem Gesundheitsstatus der Frauen eingeteilt (Tab. 3.7). Da in der Gruppe ohne EK nur 12 an MC erkrankte Frauen erfaßt worden sind, erfolgt keine zusätzliche Einteilung.

**Tab. 3.7** Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1- Mutation (Gesamtkollektiv-Einteilung nach Erkrankungsstatus)

	gesamt	n*	erkrankt	n*	nicht erkrankt	n*
MLINK-Couch	0,558	477	0,433	269	0,400	208
MLINK-Shattuck-Eidens	0,662	480	0,514	270	0,628	210
Couch-Shattuck-Eidens	0,776	659	0,730	295	0,723	364

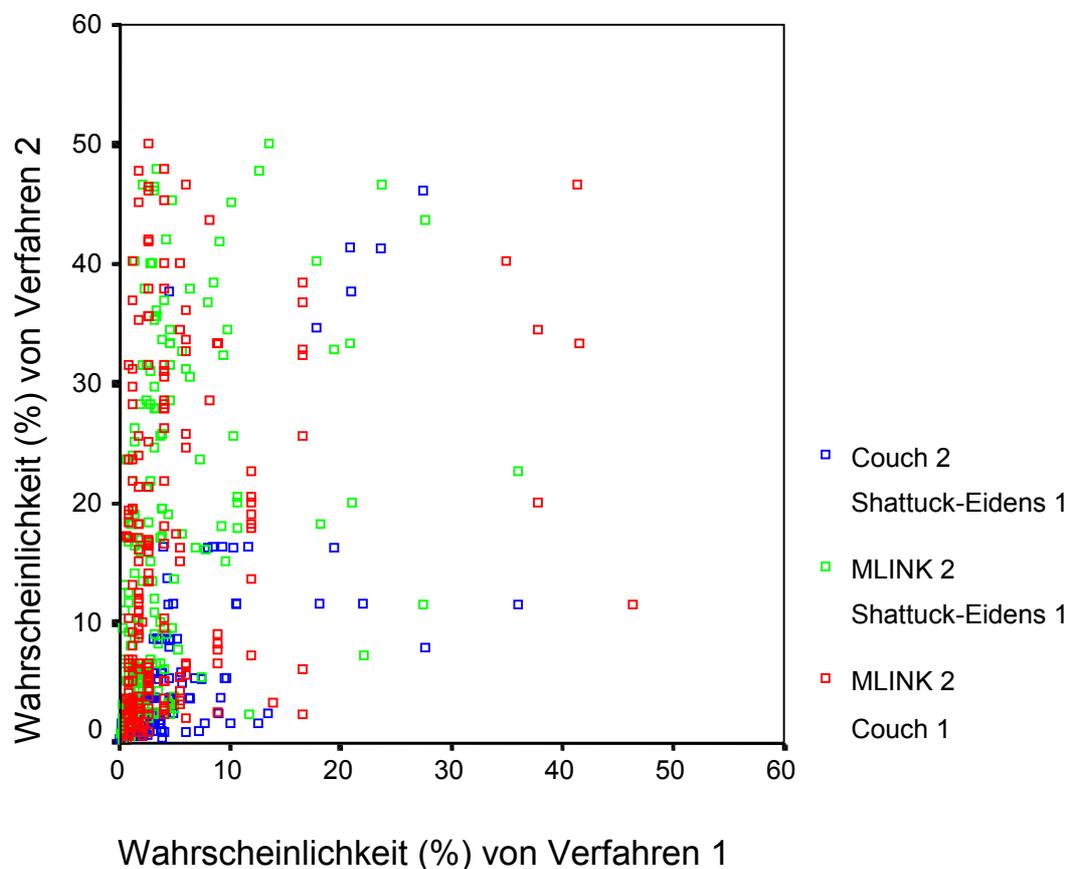
n= Anzahl gebildeter Wertepaare

**Abb. 3.10** Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1- Mutation (erkrankte Frauen)



Für erkrankte Frauen zeigt sich auch bei der Einteilung nach dem Erkrankungsstatus eine hohe Korrelation bei den Verfahren Couch und Shattuck-Eidens mit einem Koeffizienten von 0,730. Dies ist ersichtlich an der gleichmäßigen Streuung der blauen Punkte um die Diagonale (Abb. 3.10). Eine geringe bis mittlere Korrelation dagegen weisen die Verfahren MLINK und Couch mit 0,433 und MLINK und Shattuck-Eidens mit 0,514 auf, in der Abbildung erkennbar an der Nähe der Streuungsdichte der roten und grünen Punkte zur y-Achse.

**Abb. 3. 11 Korrelation der Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation (gesunde Frauen)**



Für gesunde Frauen (Abb.3.11) sieht die Streuung der Werte ähnlich aus wie in Abb. 3.10, es werden aber nicht so hohe Wahrscheinlichkeiten berechnet wie für erkrankte Frauen. Es findet sich eine gute Korrelation der Verfahren Couch und Shattuck-Eidens mit 0,723, mittel bis gering korrelieren diese beiden Verfahren mit MLINK mit 0,628 bzw. 0,400.

### 3.2.4 Differenzen zwischen den Wahrscheinlichkeiten der Berechnungsverfahren

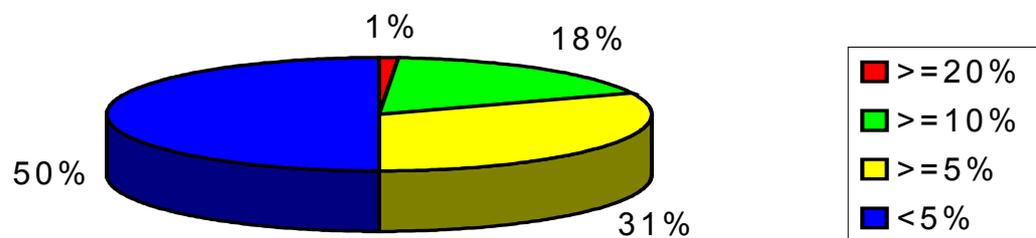
Die Werte der Streudiagramme (Abb. 3.4–3.11) zeigen, daß für eine Frau alle Verfahren unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten angaben, an einem MC zu erkranken bzw. eine BRCA1-Mutation zu tragen oder heterozygot zu sein. Durch Subtrahieren der Wahrscheinlichkeiten eines Modells von den Werten eines anderen Modells erhält man Differenzwerte. Es wurden Differenzbereiche definiert und überprüft, bei wieviel Prozent aller errechneten Wahrscheinlichkeiten die vordefinierte Differenz vorlag. Die Differenzwerte wurden folgendermaßen festgelegt: absolute Differenz von kleiner 5%, zwischen 5% und 10%, zwischen 10% und 20% sowie größer als 20%. Tabelle 3.8 zeigt die Zusammenstellung dieser Einteilung.

**Tab. 3.8 Differenzwerte der Berechnungsverfahren**

	≥20%		≥10%		≥5%		<5%		Gesamt
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Berechnungsverfahren für MC-Erkrankungswahrscheinlichkeit									
MLINK-Claus	0	0%	29	16%	40	22%	110	62%	179
MLINK-Gail	3	2%	28	21%	45	34%	57	43%	133
Claus-Gail	2	1%	38	18%	79	37%	94	44%	213
Gesamt	5	1%	95	18%	164	31%	261	50%	525
Berechnungsverfahren für Heterozygotie bzw. für BRCA1-Mutationswahrscheinlichkeit									
MLINK-Couch	243	51%	68	14%	49	10%	117	25%	477
MLINK-Shattuck-Eidens	253	53%	69	14%	49	10%	109	23%	480
Couch-Shattuck-Eidens	33	5%	42	6%	74	11%	510	78%	659
Gesamt	529	33%	179	11%	172	11%	736	45%	1616

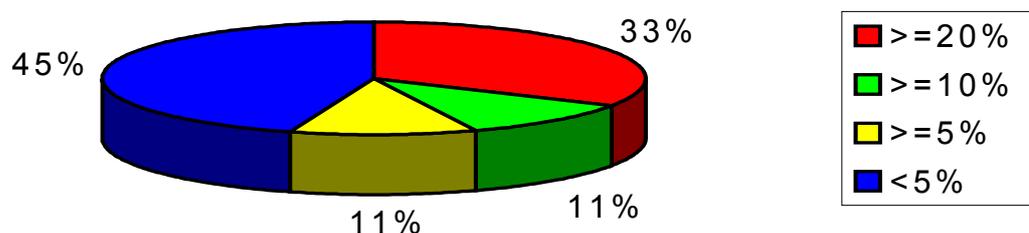
Bei dem Vergleich der verschiedenen Berechnungsverfahren für MC-Erkrankungswahrscheinlichkeiten liegen 81% aller Differenzwerte unter dem definierten 10%-Intervall (Tab. 3.8; Abb. 3.12). Dabei liegt der Schwerpunkt mit insgesamt 50% der berechneten Wahrscheinlichkeiten unter der Differenz von 5%. Insbesondere zwischen den Verfahren MLINK und Claus zeigt sich bei 62% unter einem Differenzwert von <5% eine hohe Übereinstimmung der berechneten Wahrscheinlichkeit für eine Entstehung von MC.

**Abb. 3.12 Gesamtdifferenzen der Verfahren für MC-Erkrankungswahrscheinlichkeit**



Bei den Verfahren für Heterozygotie bzw. für die BRCA1-Mutationswahrscheinlichkeit zeigt sich, daß 44% der Gesamtwerte eine Differenz größer als 10% zeigen (Tab. 3.8; Abb. 3.13). Das MLINK hat insgesamt große Differenzen: 51% größer als 20% verglichen mit Couch, 53% größer als 20% verglichen mit Shattuck-Eidens. Zwischen den Werten der Verfahren Couch und Shattuck-Eidens haben 78% aller errechneten Wahrscheinlichkeiten eine Differenz kleiner als 5% berechnet.

**Abb. 3.13 Gesamtdifferenzen der Verfahren für BRCA1-Mutationswahrscheinlichkeit**



### 3.2.5 Verteilung der berechneten Wahrscheinlichkeiten für Heterozygotie bzw. für eine BRCA1-Mutation im Vergleich zu den als positiv gewerteten BRCA1-Mutationsanalysenergebnissen

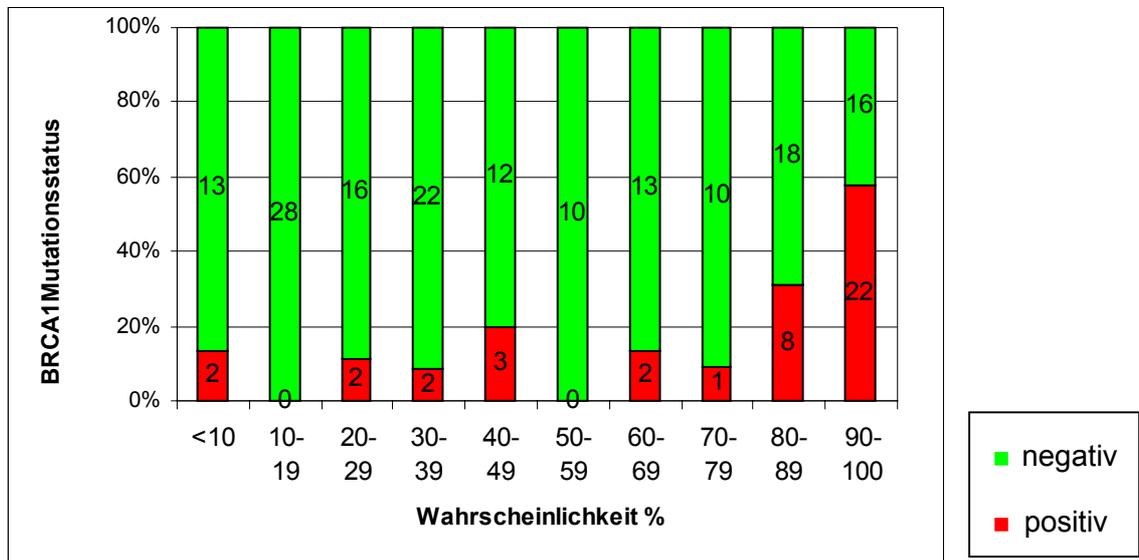
Im Untersuchungszeitraum vom 01.08.1994 bis 30.06.1999 wurden an der Universität Düsseldorf 11 Familien mit BRCA1-Mutationen nachgewiesen (Tab. 3.9; Kap. 2.2.1).

**Tab. 3.9 Nachgewiesene BRCA1-Mutationen an der Universität Düsseldorf**

Exon	Position	Mutation	Effekt
11	1459	insG	Stop
11	1740	C→T	Stop
11	1740	C→T	Stop
11	1993	insTAGT	Stop
11	3604	delA	Stop
11	3819	delGTAAA	Stop
11	4184	delTCAA	Stop
18	5256	delG	Stop
5	300	missense	Cys→Gly
22	510	delExon22	Stop
22	510	delExon22	Stop

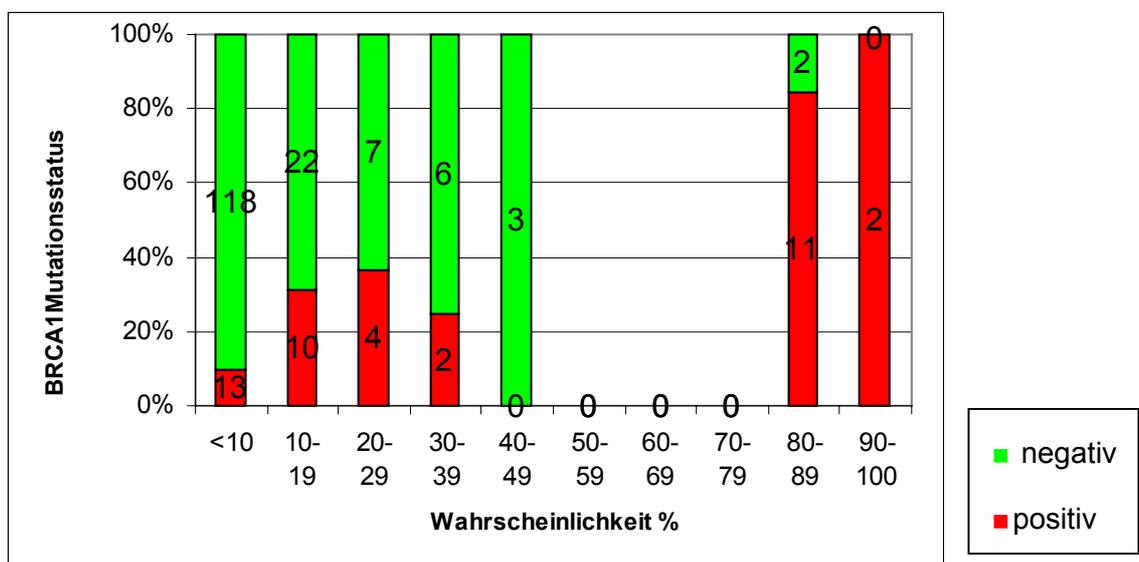
In den vorausgegangenen Tests wurde deutlich, daß die Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer Heterozygotie bzw. einer BRCA1- Mutation von den verschiedenen Verfahren unterschiedlich hoch berechnet wurden. Die von den einzelnen Verfahren berechneten Werte und die nachgewiesenen bzw. für sehr wahrscheinlich angesehenen Mutationsergebnisse aus dem Gesamtuntersuchungskollektiv (s. S. 21) werden in Abb. 3.14 - 3.16 graphisch dargestellt. Die farbliche Unterscheidung bezieht sich auf die Ergebnisse der molekulargenetischen BRCA1-Mutationsanalysen, rot für BRCA1-Mutationsergebnis positiv bzw. grün für BRCA1-Mutationsergebnis negativ.

**Abb. 3. 14** Nach MLINK berechnete Wahrscheinlichkeiten der BRCA1-getesteten bzw. BRCA1-gewerteten Personen



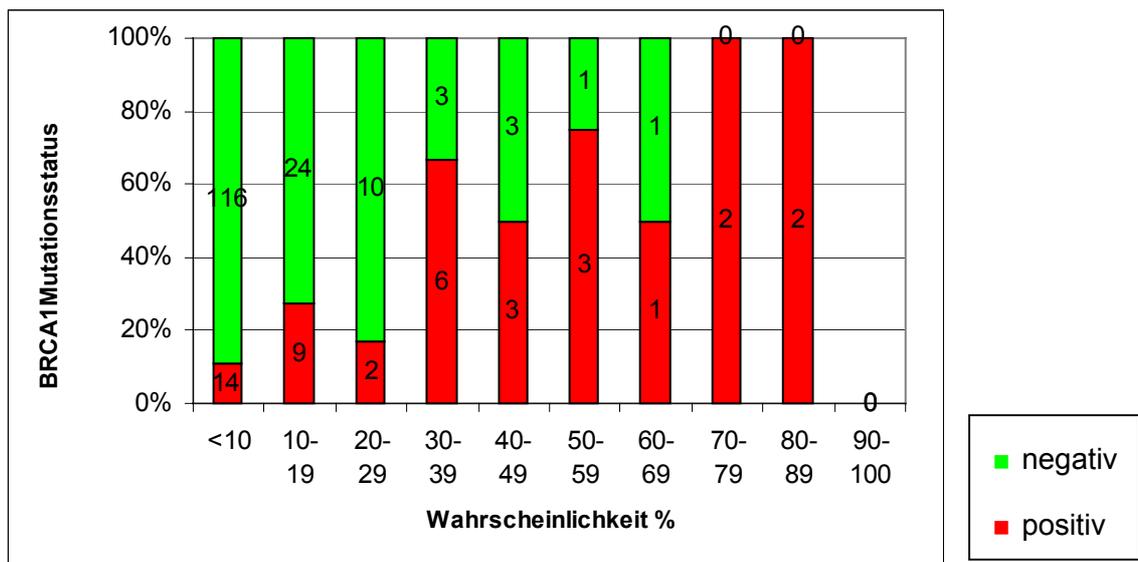
Die von MLINK berechneten Wahrscheinlichkeiten der für eine BRCA1-Mutation negativ gewertete Personen (Abb. 3.14) zeigen, daß für 91 von 158 negativ gewerteten Personen eine Wahrscheinlichkeit für Heterozygotie unter 50% und für 67 Personen eine Wahrscheinlichkeit über 50% berechnet worden sind. 9 Personen mit einer nachgewiesenen BRCA1-Mutation wurden mit einer Wahrscheinlichkeit unter 50%, sowie 33 Personen mit einer Wahrscheinlichkeit für eine Heterozygotie über 50% berechnet.

**Abb. 3. 15** Nach Couch berechnete Wahrscheinlichkeiten der BRCA1-getesteten bzw. BRCA1-gewerteten Personen



Die von Couch berechneten Wahrscheinlichkeiten der für BRCA1-Mutation negativ gewerteten Personen (Abb. 3.15) zeigen, daß für 140 Personen von 158 negativ gewerteten Personen eine Wahrscheinlichkeit unter 20% berechnet worden sind. Außerdem weisen 23 von 42 positiv gewerteten Personen ebenfalls Wahrscheinlichkeitswerte unter 20% auf. Mehr als 12 BRCA1-positiv gewerteten Personen weisen Wahrscheinlichkeiten über 80% auf.

**Abb. 3. 16 Nach Shattuck-Eidens berechnete Wahrscheinlichkeiten der BRCA1-getesteten bzw. BRCA1-gewerteten Personen**



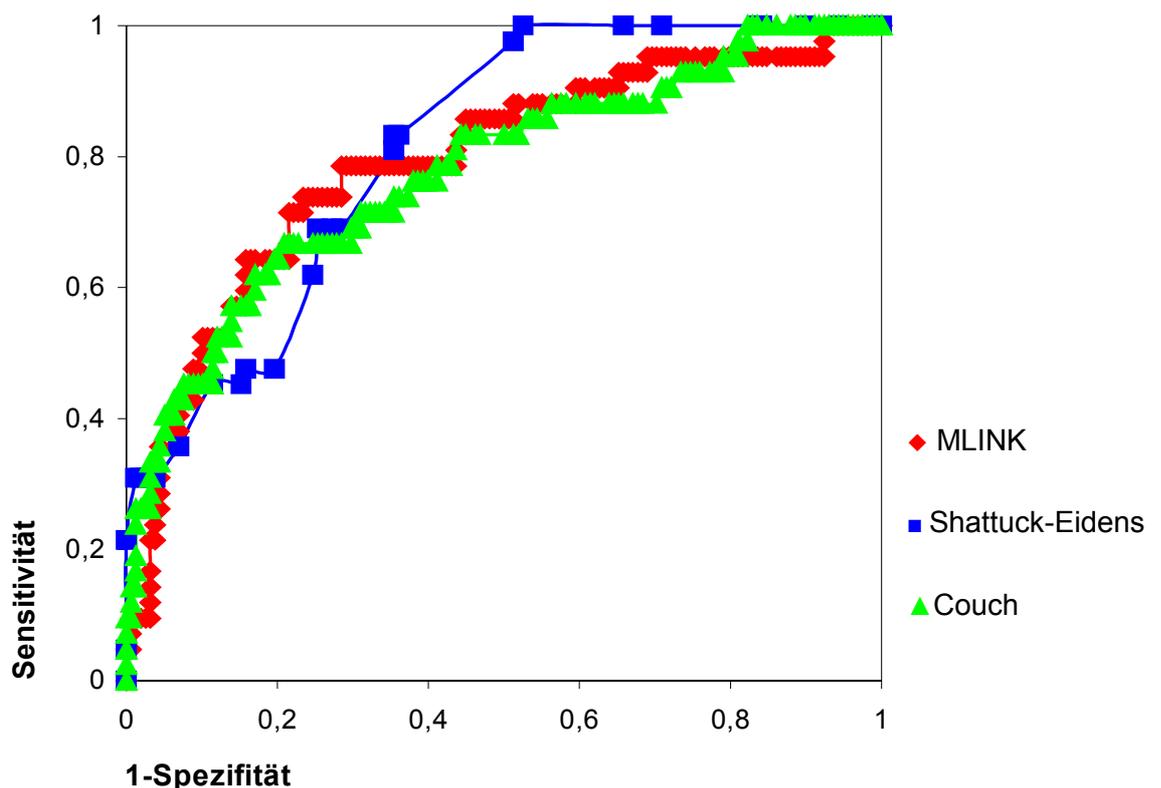
In Abb. 3.16 ist zu erkennen, daß Shattuck-Eidens ebenfalls wie Couch 140 von 158 als BRCA1-negativ gewerteten Personen eine Wahrscheinlichkeit für eine BRCA1-Mutation unter 20% berechnet, und für 23 von 42 als BRCA1-positiv gewertete Personen ebenfalls eine Wahrscheinlichkeit von unter 20% berechnet wurde. Von den BRCA1-negativ gewerteten Personen wies keine Person eine Wahrscheinlichkeit über 70% auf.

### 3.2.6 Festlegung der Schwellenwerte für BRCA1-Mutationswahrscheinlichkeit

Die unterschiedlich hohen Berechnungen für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation von den verschiedenen Verfahren hat zu der Überlegung geführt, Schwellenwerte für die drei Verfahren zu berechnen, ab denen die Verfahren die Wahrscheinlichkeit für eine Person mit einer hohen Wahrscheinlichkeit richtig positiv einschätzen. Zur Überprüfung der berechneten Werte wurden die Ergebnisse der BRCA1-Mutationsanalysen des Untersuchungskollektivs der Universität Düsseldorf angewandt.

Mit ROC (Receiver-Operating-Characteristic)-Kurven kann die Wechselbeziehung zwischen Sensitivität und Spezifität ausgedrückt werden. Die Gesamtgenauigkeit eines Tests kann als Fläche unter der ROC-Kurve beschrieben werden (Tab. 3.10). Je größer die Fläche unter der Kurve (AUC, Area under Curve) ist, desto besser ist der Test. Tests, die gut zwischen gesunden und kranken Personen trennen, finden sich in der linken oberen Ecke der ROC-Kurve. Für diese Tests resultieren wenig oder kein Verlust an Spezifität, wenn die Sensitivität progressiv zunimmt (wobei der Schwellenwert zunehmend niedriger wird). Erst bei höheren Werten der Sensitivität resultiert eine Verminderung der Spezifität. Tests, die weniger leisten, haben Kurven, die näher an den diagonalen Verlauf von der unteren linken in die obere rechte Ecke heranrücken. Diese Diagonale zeigt die Beziehung zwischen Richtigpositivrate und Falschpositivrate, die bei einem Test auftreten würde, der keine Informationen liefert, z.B. wenn der Arzt eine Münze werfen würde (Fletcher, 1999). Überprüft wurde, ob und ab welchem Wert die einzelnen Verfahren zwischen „gesunden“ Personen (BRCA1-Analyseergebnis negativ) und den „kranken“ Personen (BRCA1-Analyseergebnis positiv) trennen können.

**Abb. 3.17 ROC-Kurven für alle BRCA1-gewertete Personen des Untersuchungskollektivs**



In Abb. 3.17 wurden die Sensitivität und die Spezifität der einzelnen Werte, die von den drei Verfahren errechnet wurden, gegenläufig in einer Kurve aufgetragen. Die Kurven zeigen einen unterschiedlichen Verlauf von links unten nach rechts oben mit der „Schulter“ im linken oberen Bereich. Dies deutet darauf hin, daß die drei Verfahren bis zu einem gewissen Grad genaue Wahrscheinlichkeiten berechnen und nicht zufällige Werte entstehen.

Im Untersuchungskollektiv zeigte sich, daß das Couch-Modell mit einem AUC-Wert von 0,814 der „beste“ Test ist und das Shattuck-Eidens-Modell mit einem AUC-Wert von 0,777 der „schlechteste“ Test ist (Tab. 3.10). Diese Werte zeigen, daß die Verfahren zwischen „erkrankten“ und „gesunden“ Personen trennen können.

**Tab. 3.10 AUC-Werte der Berechnungsverfahren für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation**

	Area under the curve
MLINK	0,790
Couch	0,814
Shattuck-Eidens	0,777

Um bestimmen zu können, ab welchem Wert die einzelnen Verfahren eine Person als Mutationsträger mit einer hohen Wahrscheinlichkeit erkennen können, wurden Kreuztabellen erstellt (Tab. 3.11 - 3.13). Für diese wurden für alle drei Verfahren unterschiedliche Cut-Off-Werte festgelegt (z.B. wurden für Couch alle Frauen, die eine berechnete Wahrscheinlichkeit von  $\geq 20\%$  aufwiesen, als positiv für eine BRCA1-Mutation definiert), die gleichzeitig die höchste Sensitivität und Spezifität aufweisen und somit auf den ROC-Kurven im Bereich der „Schulter“ liegen (Abb. 3.17).

Anhand dieser Kreuztabellen und dem Vergleich der einzelnen Werte an der ROC-Kurve konnten für die drei Verfahren folgende Cut-Off-Werte definiert werden: Für MLINK 69%, für Couch 10% und für Shattuck-Eidens 11%.

**Tab.3.11 Kreuztabelle für das MLINK-Verfahren bei 69%-Cut-Off**

	BRCA1-Mutation		
Wahrscheinlichkeit	positiv	negativ	Gesamt
70-100%	33	45	78
0-69%	9	113	122
Gesamt	42	158	200

**Tab. 3.12 Kreuztabelle für das Couch-Verfahren bei 10%-Cut-Off**

	BRCA1-Mutation		
Wahrscheinlichkeit	positiv	negativ	Gesamt
11-100%	29	40	69
0-10%	13	118	131
Gesamt	42	158	200

**Tab. 3.13 Kreuztabelle für das Shattuck-Eidens-Verfahren bei 11%-Cut-Off**

	BRCA1-Mutation		
Wahrscheinlichkeit	positiv	negativ	Gesamt
12-100%	28	35	63
0-11%	14	123	137
Gesamt	42	158	200

Bei jeweils 28 bis 33 als richtigpositiv und zwischen 35 bis 40 falschpositiv erkannten Personen konnten eine hohe Sensitivität mit einer gleichzeitig hohen Spezifität bei diesen drei errechneten Cut-Off-Werten erreicht werden (Tab. 3.14). Überprüft man diese Werte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, so zeigt sich eine hohe Signifikanz in der Trennung der Schwellenwerte. Die niedrigen positiven prädiktiven Werte zeigen die Wahrscheinlichkeit einer Mutation bei einer Person mit einem positiven Ergebnis. Die negativen prädiktiven Werte geben die Wahrscheinlichkeit an, eine Mutation nicht zu tragen bei einem negativen Ergebnis. Diese zeigen bei den willkürlich festgelegten Cut-Off-Werten ebenfalls ein günstiges Ergebnis für eine sichere Aussagekraft der berechneten Wahrscheinlichkeiten.

**Tab. 3.14 Sensitivität und Spezifität der Cut-Off-Werte der Verfahren für Heterozygotie bzw. für das Vorliegen einer BRCA1-Mutation**

Verfahren mit Cut-Off-Wert	Sensitivität	Spezifität	PV+	PV-
MLINK 69%	79%	72%	42%	90%
Couch 10%	69%	75%	42%	90%
Shattuck-Eidens 11%	67%	78%	44%	90%

## 4 DISKUSSION

Neue Entwicklungen in der Gentechnik haben es möglich gemacht für viele unterschiedliche Krebserkrankungen Gentests zu entwickeln. Hierdurch ist das Interesse der Frauen und ihrer/n behandelnden Gynäkologin/en durch öffentliche Medien geweckt bzw. gesteigert worden. Aus den unterschiedlichsten Gründen wenden sich Frauen mit ihren Fragen an die in 12 deutschen Universitäten eingerichteten Tumorrisiko-Zentren für familiären MC und OC. Untersuchungen in England haben gezeigt, daß mehr als 80% der befragten Frauen ihr persönliches Risiko bezüglich einer MC-Erkrankung erfahren möchten (Brain, 2000). Mehr als 73% dieser Frauen wurden von ihren GynäkologInnen auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung aufmerksam gemacht, wobei mehr als die Hälfte von sich aus ihre Familienanamnese angesprochen haben. Ältere Frauen wollten das Risiko für ihre Familienmitglieder, meist Töchter, in Erfahrung bringen, andere wollten Informationen über Möglichkeiten der Gentestung, Screening und der Prävention einholen. Allen Frauen war aber die Angst vor MC gemeinsam, unabhängig davon, ob es in der Familie bereits eine erkrankte Verwandte gab (Cull, 1999; Brain, 2000; Kuschel, 2000c).

Die Vielschichtigkeit dieser Fragestellungen haben ein interdisziplinäres Beratungskonzept notwendig gemacht. Die seit 1994 in Deutschland etablierten Tumorrisikosprechstunden für familiären MC und OC führen die Beratungen gemäß der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik unter Einbezug der Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Humangenetik durch (Beckmann, 1997b; American Society of Human Genetics, 1994). Da diese Sprechstunden derzeit ein Teil einer wissenschaftlichen Studie darstellen, gilt auch hier das Prinzip des „informed consent“: Die Ratsuchenden werden über den Charakter der Forschung, deren Entwicklung und über die möglichen Vor- und Nachteile einer Teilnahme in Kenntnis gesetzt (Daly, 2000). Im Rahmen der Sprechstunde werden die Ratsuchenden über (1) Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Diagnostik, (2) die allgemeinen sowie die persönlichen Risiken für ein Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation, (3) die Wahrscheinlichkeit für eine Entstehung für MC, (4) an das jeweilige Risiko der Ratsuchenden angepasste mögliche Früherkennungsmaßnahmen, (5) allgemeine und prophylaktische Therapiemöglichkeiten und -ansätze, sowie (6) die psychologischen Implikationen informiert (Beckmann, 1997b). Dadurch wird den Ratsuchenden die Möglichkeit gegeben, unterstützt durch diese Informationen weitere Entscheidungen zu treffen. Die Entscheidung über ein Angebot einer genetischen Analyse wird zwar über

die EK definiert, aber dennoch werden auf Wunsch allen ratsuchenden Frauen für sie persönlich berechnete Wahrscheinlichkeiten mitgeteilt, die auf wissenschaftliche Daten beruhende Schätzwerte darstellen.

#### 4.1 Berechnungsverfahren für die Entstehung eines Mammakarzinoms

Verfahren zur Berechnung von Risikowahrscheinlichkeiten für die Entstehung eines MC bzw. das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation wurden von mehreren Arbeitsgruppen entwickelt (s. Kap. 2.3). Schon seit den fünfziger Jahren werden verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung eines MC untersucht (Macklin, 1959; Lilienfeld, 1963; Anderson, 1972). Auch der enge Zusammenhang zwischen einer Familienanamnese mit an MC erkrankten Verwandten als einen der größten Risikofaktoren wird wissenschaftlich ermittelt. In den Jahren 1983 und 1985 wurde von Ottman et al. bzw. Anderson et al. dieser Zusammenhang aufgegriffen und anhand von Überlebensstabellen in die Form von Risikoberechnungen gebracht. Ottmann et al. (1983) berechneten das kumulative Risiko an MC zu erkranken von Mutter und Schwestern einer an MC erkrankten Frau, dekadisch vom 20. - 70. Lj.. Hierbei wurden das Erkrankungsalter und die Uni- bzw. Bilateralität der MC-Erkrankung berücksichtigt. Anderson et al. (1985) untersuchten Schwestern von an MC erkrankten Frauen, deren Mütter, oder Schwestern oder eine 2° Verwandte, die bereits an MC erkrankt war. Auch in dieser Untersuchung wurde die Bilateralität berücksichtigt, nicht dagegen das Erkrankungsalter der Frauen. 1989 wurde von Gail et al. eine weitere Methode zur Berechnung des MC-Risikos entwickelt. Basierend auf den Daten des BCDDP wurden epidemiologische Risikofaktoren einbezogen (s. Kap. 2.3.1.3). Die von Claus et al. im Jahre 1994 erstellten Tabellen zur altersbezogenen Risikoeinschätzung für eine MC-Entstehung berücksichtigten - wie die Modelle von Ottmann et al. und Anderson et al. - lediglich die Familienanamnese und zusätzlich das Alter bei Erkrankung an MC (s. Kap. 2.3.1.2). Diese von Claus et al. erstellten Daten wurden von Lathrop et al. (1984a-b) in das Software-Programm MLINK zur Erstellung von Familienstambäumen und Berechnung von MC-Risiko und BRCA-Mutationswahrscheinlichkeit miteinbezogen (s. Kap. 2.3.1.1). Hierbei werden alle Verwandten in den Risikoberechnungen berücksichtigt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei dieser Verfahren zur Berechnung von Wahrscheinlichkeiten für die Entstehung eines MC an dem Untersuchungskollektiv der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf angewandt und verglichen. Die berechneten Werte zeigen, daß die von Chang-Claude et al. (1995) modifizierte deutsche Version

der Claus-Tabellen mit einem Medianwert von 23,41% in der Gruppe mit EK die höchsten Erkrankungswahrscheinlichkeiten angibt. Verglichen mit MLINK, das einen Median von 18,29% berechnet hat, ist zu sehen, daß bei Berücksichtigung aller, auch der nicht erkrankten weiblichen Verwandten, die Wahrscheinlichkeit für eine Entstehung von MC kleiner werden lässt. Die Korrelation der beiden Verfahren zeigt mit einem Koeffizienten von 0,806 (s. Abb. 3.4; Tab. 3.5) eine hohe Korrelation, sowie bei 62% aller berechneten Wahrscheinlichkeiten eine Differenz unter 5% (s. Tab. 3.8). Dies ist auf die selbe zugrundeliegende Basis-Population zurückzuführen. Aufgrund der Berücksichtigung von allen auch gesunden Verwandten im MLINK berechnet dieses Programm insgesamt geringere Wahrscheinlichkeiten. In den kürzlich publizierten Konsensus-Richtlinien für Frauen mit einer Familienanamnese mit MC-Erkrankungen von Eccles et al. (2000) wird dieses Problem ebenfalls verdeutlicht. Diese Arbeitsgruppe, die ebenfalls unterschiedliche Verfahren verglichen hat, weist darauf hin, daß die Claus-Tabellen verglichen zum Cyrillic-Modell höhere Werte angeben. Lediglich bei Kleinfamilien werden gleich hohe Wahrscheinlichkeiten berechnet. Ein wichtiger Faktor, der bei den Claus-Tabellen unberücksichtigt bleibt, sind OC-Erkrankungen in der Familie. Dies führt bewiesenermaßen zu einer Erhöhung des Risikos für eine MC- und/oder OC-Erkrankung und insbesondere für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation (Easton, 1993a-b, 1997; Whittemore, 1997; Ford, 1998; Peto, 1999, Anglian Breast Cancer Study Group, 2000). Die Arbeitsgruppe Tischkowitz et al. (2000) aus England haben bei ihren Vergleichen von unterschiedlichen Berechnungsmodellen für das MC-Risiko u. a. auch die Claus-Tabellen eingebunden in das MLINK mit anderen Verfahren verglichen. Diese Verfahren, welche als „Houlston/Murday“-Verfahren bzw. als „Qualitatives“ Verfahren bezeichnet werden, berücksichtigten die Anzahl an MC erkrankten Frauen in der Familie. Anhand von Überlebenskurven, der Bayes` Formel bzw. der Einteilung in Risikogruppen geben sie abhängig von der Anzahl erkrankter Frauen Risikowerte an. Basierend auf den Daten von Frauen aus dem TRACE-Projekt, das mindestens eine an MC erkrankte Verwandte unter 50 Jahren einschließt, konnten signifikante Unterschiede bei den berechneten Risiken bzw. bei der jeweiligen Einteilung in Risikokategorien mit einem Cut-Off bei 20%, mit >20% als hohes Risiko und <20% als mittleres/niedriges Risiko, festgestellt werden. Insgesamt konnten nur 54% aller Frauen durch Berechnungen in allen drei Modellen in die selbe Risikokategorie eingeordnet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die absoluten Differenzen zwischen den Wahrscheinlichkeiten der Berechnungsverfahren berechnet (s. Kap. 3.2.4): eine Differenz <5% zeigt, daß diese Werte nach der Einteilung in Risikokategorien nach Tischkowitz et al. (2000) in die selbe Kategorie

fallen. Demnach zeigen die berechneten Daten in dem Untersuchungskollektiv dieser Arbeit bei 62% aller Frauen mit einer Differenz unter 5% für die Verfahren MLINK und Claus eine bessere Übereinstimmung, mit 43% bzw. 44% die Verfahren MLINK und Gail bzw. Claus-Gail jeweils schlechtere Übereinstimmung der Risikokategorien (ohne einen Cut-off festgelegt zu haben) verglichen mit der Untersuchung von Tischkowitz et al. (2000). Da MLINK auch nichterkrankte Frauen in der Familie berücksichtigt und insgesamt auf das größte Untersuchungskollektiv basiert, sind die Autoren zu dem Schluß gekommen, daß dieses Programm die zur Zeit beste Methode zur Berechnung eines MC-Risikos darstellt. Das Gail- und das Parmigiani-Modell wurden bei dieser Untersuchung nicht mitvergleichen. Insgesamt weisen die Autoren darauf hin, daß retrospektive vergleichende Anwendungen dieser Modelle nicht möglich sind, da alle Modelle auf unterschiedlichen Populationen beruhen und schwer vergleichbar sind.

Das Gail-Verfahren (1989) wurde 1994 von zwei unterschiedlichen amerikanischen Arbeitsgruppen - Spiegelman et al. und Bondy et al. – hinsichtlich seiner Validität überprüft. Spiegelman et al. (1994) berechneten mit dem Gail-Verfahren die Erkrankungswahrscheinlichkeiten für Frauen aus der Nurses` Health Study (Colditz, 1993). Diese Großstudie beobachtet über 12 Jahre mehr als 115.000 Frauen, die zu Anfang der Studie keine MC-Erkrankung aufweisen. Ihre Berechnungen ergaben, daß dieses Verfahren zu einer Überschätzung des absoluten MC-Risikos um 33% führt. Bei vorhergesagten 3196 MC-Erkrankungen erkrankten tatsächlich nur 2396 Frauen an MC, ein Quotient von vorhergesagten zu beobachteten MC-Fällen von 0,67. Gail et al. (1989) weisen selber auf eine 10-20%ige Überschätzung des Erkrankungsrisikos bei jungen Frauen ohne regelmäßige MG hin. Eine zweifache Überschätzung des Risikos wurde bei Frauen, die zu Beginn der Studie prämenopausal waren, eine 48%ige Überschätzung bei Frauen unter 50 Jahre während der Kalenderjahren 1976-1981 beobachtet, doppelt so hohe Risiken bei Frauen mit zwei oder mehr 1°Verwandten mit MC sowie bei Erstgebärenden unter 20 Jahren. Die Autoren schlußfolgerten aus diesen Ergebnissen, daß das Gail-Verfahren für die individuelle Risikoberatung bei Frauen zwischen 25-61 Jahren, die nicht jährlich ein Screening in Form von Mammographien durchführen lassen, nicht zufriedenstellend sei. Bondy et al. (1994) konnten bei ihrer Validitätsstudie an 1981 Frauen ohne MC ebenfalls eine Überschätzung des Risikos für MC bei denjenigen Frauen feststellen, die sich nicht an die American Cancer Society Guidelines hielten (Durchführung einer MG vor dem 40. Lj.). In dieser Studie wurde jedoch ein sehr hoher Quotient von 1,12 (95%-CI: 0,75–1,61) zwischen voraussichtlich erwarteten und tatsächlich beobachteten Fällen erhalten. Insgesamt konnten nach Bondy et al. (1994) eine Überschätzung des Risikos für Frauen unter 60

Jahren sowie eine Unterschätzung für Frauen über 60 Jahren festgestellt werden. Frauen mit an MC erkrankten Verwandten sowie Frauen, die den American Cancer Society Screening Guidelines (1994) folgten, erhielten eine relative genaue Einschätzung ihres Risikos. Das Berechnungsverfahren, wie schon von Gail et al. beabsichtigt, sollte bei den Frauen angewandt werden, die jährliche MG erhalten.

Die in dieser Arbeit angewandte Version des Gail-Modells, das Breast Cancer Risk Assessment Tool des NCI, wurde von Constantino et al. (1999) hinsichtlich seiner Validität anhand von 13.388 Frauen, die an dem Breast Cancer Prevention Trial (s. Kap. 1.6.1.1, Fisher, 1998, Beckmann, 1999) teilnahmen, geprüft. Die mit dem Original-Modell von Gail et al. (1989) berechneten Risiken und die tatsächlich beobachteten MC-Fälle zeigten eine Korrelation von 0,84 (95%-CI: 0,73-0,97), für Frauen unter 49 Jahren 0,91 (95%-CI: 0,73-1,14), zwischen 50-59 Jahren von 0,96 (95%-CI: 0,73-1,28) und über 59 Jahren eine Korrelation von 0,66 (95%-CI: 0,52-0,86). Hier zeigte sich eine Unterschätzung des Risikos für MC bei Frauen mit einem Alter über 59 Jahren. In der vom NCI modifizierten Version für das Risiko eines invasiven MC zeigte sich eine Korrelation von 1,03 (95%-CI: 0,88-1,21), für Frauen unter 49 Jahren 0,93 (95%-CI: 0,72-1,22), zwischen 50-59 Jahren 1,13 (95%-CI: 0,83-1,55) und über 59 Jahren eine Korrelation von 1,05 (95%-CI: 0,80-1,41). Diese Ergebnisse bewiesen eine gute Einschätzung der von beiden Modellen berechneten Wahrscheinlichkeiten für Frauen unter 60 Jahren.

In der Literatur wird das Gail-Verfahren von einigen Autoren mit den Claus-Tabellen verglichen (McGuigan, 1996; McTiernam, 1997; Eccles, 2000; Armstrong, 2000). Im Gegensatz zu Constantino et al. (1999) konnten McGuigan et al. (1996) bei einem Vergleich der Modelle nach Gail und nach Claus bei 111 Frauen mit mindestens einer 1° oder 2° Verwandten mit MC eine Korrelation von 0,43 berechnen. 22% der berechneten Werte zeigten eine Übereinstimmung, 19% der von Claus berechneten Risiken liegen über dem 95%-Konfidenzintervall, 59% innerhalb des 95%-Konfidenzintervalles der Gail-Werte. Logistische Regressionen zeigten bei dieser Studie die größte Differenz der berechneten Risiken für Nullipara und Frauen mit vorausgegangener Mamma-Biopsie. Größere Übereinstimmung zeigte sich bei den Frauen, die mehr als eine 1° Verwandte mit MC hatten. Die Ergebnisse von McGuigan et al. (1996) stimmten mit den Validitätsstudien von Spiegelman et al. (1994) und Bondy et al. (1994) überein, daß in den meisten Fällen das Gail-Modell höhere Risiken berechnet als das Claus-Verfahren. McTiernam et al. (1997) konnten sich an diese Ergebnisse anschließen. Sie stellten eine Überschätzung der Gail-Werte bis zu 30-50% bei prämenopausalen

Frauen fest. Auch Armstrong et al. (2000) fassten in ihrem Übersichtsartikel diese Ergebnisse zusammen. Sie interpretierten aus diesen Ergebnissen, daß die Claus-Tabellen die umfassendste Berechnungen durchführen für (1) Frauen mit Risikofaktoren für eine BRCA1/2-Mutation, (2) Frauen mit einem negativen Testergebnis für eine Mutation, (3) Frauen, die eine Testung abgelehnt haben, sowie (4) Frauen, die eine an MC erkrankte Verwandte haben. Die Berechnungen könnten durch das Gail-Verfahren ergänzt werden für klinische Fragen wie z.B. einer TAM-Einnahme. Eccles et al. (2000) weisen darauf hin, daß das Gail-Verfahren zwar epidemiologische Risikofaktoren berücksichtigt, aber bei vorliegendem genetischen Risiko - sprich einer positiven Familienanamnese - signifikant zu niedrige Wahrscheinlichkeiten berechnet. In der vorliegenden Arbeit lag das Gail-Verfahren bei Frauen mit EK mit einem Median von 22,21% zwischen dem MLINK und dem Claus-Modell (Tab. 3.2, Abb. 3.1). In der Gruppe ohne EK zeigte es mit 15,10% einen deutlich höheren Median als MLINK (10,79%) und Claus (9,32%) (Tab. 3.2; Abb. 3.1). Da MLINK und Claus nur Informationen bezüglich der Familienanamnese in ihre Berechnungen integrieren, zeigen diese beiden Modelle eine klare Differenzierung zwischen den Gruppen mit und ohne EK. Das Gail-Modell hingegen zeigt keine so große Differenz zwischen den Gruppen diskriminiert nach EK, da es - zusätzlich zur Anzahl der 1°Verwandten mit MC - auch epidemiologische und eigenanamnestische Risikofaktoren berücksichtigt. MLINK berechnet im Gegensatz zu Claus niedrigere Werte, da hier alle Verwandte und damit die Familiengröße miteinbezogen werden.

Im Vergleich zu McGuigan et al. (1996) wurde bei dieser Arbeit für die Modelle Claus und Gail eine Korrelation von 0,658 (Tab. 3.5; Abb. 3.4) für die Gesamtpopulation berechnet. Eine Korrelation von 0,414 (Tab. 3.5; Abb. 3.5) wurde für Frauen mit EK berechnet, was in etwa der Population von McGuigan entspricht, sowie ein Koeffizient von 0,577 (Tab. 3.5; Abb. 3.6) für Frauen ohne EK. Eine Korrelation der Werte von MLINK und Claus ergibt einen Wert von 0,806 (Tab. 3.5; Abb. 3.4), was auf das selbe zugrundeliegende Untersuchungskollektiv zurückzuführen ist. Durch die Einbeziehung von allen Verwandten bei MLINK liegt dennoch keine absolute Übereinstimmung der Wahrscheinlichkeiten vor. Eine sehr schlechte Korrelation mit 0,393 (0,171 für Frauen mit EK, 0,393 für Frauen ohne EK) (Tab. 3.5; Abb. 3.4- 3.6) zeigen MLINK und Gail, da MLINK insgesamt niedrigere Wahrscheinlichkeiten und Gail dagegen in den meisten Fällen überproportional hohe Werte berechnet.

## 4.2 Berechnungsverfahren für das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation

Seit die beiden Gene BRCA1 und BRCA2 isoliert worden sind, haben viele Studien die Häufigkeit von Mutationen dieser Gene in Hochrisiko-Familien mit MC und/oder OC untersucht (Easton, 1993a; Ford, 1994; Struewing, 1995; Krainer, 1997; Claus, 1996, 1998, Ligtenberg, 1999). Dabei lagen die Schätzungen dieser Familien, die mit einer BRCA1/2-Mutation in Zusammenhang gebracht wurden, zwischen 6-79% (Anglian Breast Cancer Study Group, 2000). Die Wahrscheinlichkeit, eine Mutation zu identifizieren, steigt mit wachsender Anzahl von MC- und OC-Fällen in der Familie, sowie mit abnehmendem Durchschnitt des Erkrankungsalters (Couch, 1997; Ford, 1998; Anglian Breast Cancer Study Group, 2000). Untersuchungen an Hochrisiko-Familien stellen eine Wahrscheinlichkeit von 50-85% für MC bis zum 70. Lj. bei BRCA1/2-Mutations-trägerinnen fest, sowie von 62-66% für OC bis zum 70. Lj. bei BRCA1- und etwa die Hälfte für BRCA2-Mutationen (Easton, 1994, 1997; Ford, 1994, 1998, Antoniou, 2000). Niedrigere Penetranz wurde dagegen in anderen Studien festgestellt, die sich auf die Untersuchung von Frauen konzentriert haben, die vor dem 45. Lj. an MC erkrankt waren (Langston, 1996; Malone, 1998; Peto, 1999). Langston et al. (1996) konnten bei 10% von 80 vor dem 35. Lj. an MC erkrankte Frauen, die nicht aufgrund einer vorliegender Familienanamnese ausgesucht worden sind, eine Mutation feststellen. Das Risiko, eine BRCA1-Mutation aufzuweisen, war nicht auf Frauen mit positiver Familienanamnese beschränkt. Malone et al. (1998) untersuchten 301 Frauen, die entweder (1) unter 35 Jahren an MC erkrankt und keine positive Familienanamnese hatten, oder (2) unter 45 Jahren an MC erkrankt waren und zusätzlich eine 1°Verwandte mit MC hatten. Ihre Analysen zeigten bei 6,2% der Frauen in der ersten Gruppe eine BRCA1-Mutation, sowie bei 7,2% in der zweiten Gruppe. Bilateralität von MC beeinflusste die Wahrscheinlichkeit für eine Mutation nicht. Bei vielen jung an MC erkrankten Frauen mit einer BRCA1-Mutation fehlt eine familiäre Belastung, andererseits weisen auch viele Frauen mit einer positiven Familienanamnese oder einer eigenen MC-Erkrankung unter 35 Jahren keine BRCA1-Mutation auf. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Peto et al. (1999). Untersucht wurden zwei Populationen: 755 Frauen, die vor dem 36. Lj. und 644 Frauen, die zwischen 36 und 45 Jahren an MC erkrankten. 3,5% der Frauen mit einer MC-Erkrankung unter 36 Jahren und 1,9% der Frauen mit MC zwischen 36-45 Jahren hatten eine BRCA1-Mutation, 2,4% bzw. 2,2% eine BRCA2-Mutation. Insgesamt sahen die Penetranzen von BRCA1 bzw. BRCA2 folgendermaßen aus: 3,1% und 3,0% bei MC-Patientinnen unter 50 Jahren, 0,49% und 0,84% bei Patientinnen über 50 Jahren, sowie 0,11% und 0,12% bei Frauen der Normal-

population. Mutationen in BRCA1 und BRCA2 zeigten also ungefähr eine gleiche Häufigkeitsverteilung.

Auch bei jüdischen und isländischen Frauen wurden die Mutationsträgerrisiken und die MC/OC-Penetrانzen für BRCA1/2 in weiterführenden Studien nach unten korrigiert (Struewing, 1997; Thorlacius, 1998).

Die Anglian Breast Cancer Study Group (2000) hat in der größten Studie, die für BRCA1/2-Mutationsanalysen durchgeführt wurde, 1435 Frauen untersucht, die unter 55 Jahren an einem MC erkrankt sind. Die Populationshäufigkeiten für BRCA1/2-Mutationen wurde anhand eigener Daten und der Daten des BCLC (Ford, 1998) errechnet. Für die Berechnung der Penetrانز wurde das MENDEL-Programm benutzt (Antoniou, 2000). Die Mutationsprävalenz war bei Erkrankungen unter 35 Jahren und bei steigender Anzahl von an MC/OC erkrankten Verwandten erheblich erhöht. Die Penetrانز für diese MC-Population bis zum 80. Lj. wurde auf 48% (95% CI 7-82%) für BRCA1 und auf 74% (7-94%) für BRCA2 geschätzt. Für OC bis zum 80. Lj. wurde die Penetrانز für BRCA1 und BRCA2 insgesamt auf 22% (6-65%) geschätzt. 17% des familiären Risikos für MC wurde den Genen BRCA1/2 zugeschrieben. Nach Angaben des Anglian Breast Cancer Study Group sind weniger als 1/5 des familiären Risikos für MC auf BRCA1/2 zurückzuführen.

Zur Berechnung von Wahrscheinlichkeiten für eine BRCA1-Mutation wurden von Couch et al. (1997) und Shattuck-Eidens et al. (1997) unterschiedliche Verfahren entwickelt (s. Kap. 2.3.2.2-2.3.2.3). In der vorliegenden Arbeit wurden diese beiden Verfahren zusammen mit dem MLINK-Programm verglichen. Die errechneten Mutationsrisiken zeigten signifikante Unterschiede, insbesondere zwischen MLINK und den beiden anderen Verfahren. In der Gruppe der Frauen mit EK berechnete MLINK eine Median von 43,92%, im Gegensatz zu Couch mit 11,61% und Shattuck-Eidens mit 9,98% (Tab. 3.3; Abb. 3.2). Korrelationen der drei Verfahren zeigen, daß die Verfahren von Couch und Shattuck-Eidens ähnliche Werte berechnen (Korrelationskoeffizient 0,776). 78% aller berechneten Wahrscheinlichkeiten zeigen bei diesen beiden Modellen eine Differenz unter 5%, während - verglichen mit dem MLINK - beide Modelle bei über 50% eine Differenz von über 20% aufweisen. Während Couch et al. (1997) nur das (Durchschnitts-)Erkrankungsalter und den Typ der Erkrankung (MC und/oder OC) berücksichtigen, sind bei Shattuck-Eidens als Risikofaktoren die Art der Erkrankung bei der berechneten Person sowie die Anzahl der Personen, die an MC und/oder OC erkrankt waren, signifikant. Unberücksichtigt bleiben dabei das jeweilige

Alter der erkrankten Verwandten. Alle diese Risikofaktoren werden jedoch im MLINK mit in die Berechnungen einbezogen.

Die von MLINK berechneten hohen Wahrscheinlichkeiten deuten auf die Problematik, ab welchen Werten eine Mutation als wahrscheinlich erachtet und eine genetische Untersuchung indiziert werden kann. Vergleiche der berechneten Wahrscheinlichkeiten mit den tatsächlich BRCA1 positiv getesteten Personen zeigten die Unterschiedlichkeiten in den von den verschiedenen Verfahren berechneten Wahrscheinlichkeiten. Während MLINK bei 33 BRCA1-Mutationsträgerinnen Risiken über 50% berechnete, waren es bei Couch 13 und bei Shattuck-Eidens 8 Personen, die einen Wert über 50% hatten (s. Abb. 3.14 – 3.16). Bei der Auftragung der berechneten Wahrscheinlichkeit in eine ROC-Kurve konnten die Sensitivität und Spezifität der drei Verfahren graphisch miteinander verglichen werden (s. Kap. 3.2.6). Alle drei Verfahren trennen gut zwischen den Wahrscheinlichkeiten für Frauen mit bzw. ohne Mutation, obwohl alle drei Verfahren unterschiedliche Cut-Off-Werte haben: MLINK 69%, Couch 10% und Shattuck-Eidens bei 11%. Diese wurden erstellt, um einen Richtwert zu erhalten, ab den eine Person als wahrscheinlich positiv bzw. negativ für eine BRCA1-Mutation klassifiziert werden kann. Die große Differenz zwischen dem MLINK (69%) und Couch (10%) bzw. Shattuck-Eidens (11%) verdeutlicht das Problem, wie die Berater in der Sprechstunde die Wahrscheinlichkeitswerte zu bewerten haben und dementsprechend für die Ratsuchende das adäquate Procedere festlegen müssen. Insbesondere ist hier zu berücksichtigen, welche Auswirkungen die Angaben von nicht relativierbaren Wahrscheinlichkeitswerten auf Laien haben können und wie diese ihrerseits diese Angaben absolut bewerten.

### 4.3 Problematik von unterschiedlichen Risikoeinschätzungen

Aus vielerlei Hinsicht stellen diese unterschiedliche Risikoeinschätzungen für ein und die selbe Person ein Problem dar. Da diese Werte auf unterschiedlichen Ebenen eine große Rolle spielen und sie für die Ratsuchende und für ihre Familie weitreichende Folgen haben können (Lerman, 1995; Lynch, 1997; Croyle, 1999; Brain, 2000), ist es umso wichtiger für die Berater, mit diesen Wahrscheinlichkeiten vorsichtig umzugehen. Diese müssen ausführlich den Ratsuchenden erörtert und die Interpretation dieser Werte und die daraus resultierenden Konsequenzen mit ihnen diskutiert werden. Aufgrund dieser Wahrscheinlichkeiten können mehrere Entscheidungen getroffen werden. Dabei fängt es bei der Frage an, wie hoch die Ratsuchende ihr eigenes Risiko einschätzt, an MC zu erkranken bzw. eine Mutationsträgerin zu sein. Desweiteren wird zum Teil anhand dieser berechneten Werte entschieden, ob ein Gentest durchgeführt

werden soll, bzw. ob die Wahrscheinlichkeit für eine Mutation hierfür als hoch genug angesehen wird.

Ist ein Gentest bereits durchgeführt worden, wie können die daraus resultierenden Wahrscheinlichkeiten für eine Erkrankung an MC interpretiert werden? Welche Informationen versucht der Berater zu vermitteln? Wie legen die Ratsuchenden diese Wahrscheinlichkeiten aus und entwickeln ein Bewußtsein für diese Informationen? Welche weiteren Schritte kann die Ratsuchende bzw. ihre Familie gehen? Welche Möglichkeiten und Alternativen bieten sich ihnen an? Welche psychologischen Auswirkungen erwachsen aus den Beratungen? Welche persönlichen und familiären Interaktionen werden durch diese Beratungen in Gang gesetzt?

Werden mehrere Familienmitglieder von unterschiedlichen Zentren beraten, die verschiedene Verfahren zur Risikoberechnung für das Entstehen von MC oder das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation benutzen, kann dies zur Verunsicherung der Ratsuchenden führen. Aus all diesen Fragestellungen und Gründen müsste ein Berechnungsverfahren entwickelt werden, daß sowohl epidemiologische als auch genetische, familiäre Faktoren berücksichtigt und diese in umfangreich angelegten Großstudien an die deutsche Population anpasst. Obwohl diese Übertragung aufgrund der Unsicherheit der bis dato gewonnenen Daten und den vielen offenstehenden Fragen noch nicht vollständig möglich ist, bieten die laufenden Studien dennoch eine ausreichende Grundlage für eine umfangreiche, wissenschaftlich und ethisch vertretbare Beratung. Die Beratung verschafft den Ratsuchenden eine möglichst befriedigende Basis, tiefgreifende Entscheidungen für ihr eigenes Leben und das ihrer Familie zu treffen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden von Cyrillic/MLINK (1997), Claus et al. (1994; modifiziert von Chang-Claude et al., 1995) und Gail et al. (1989) erstellte Berechnungsverfahren für Risikowahrscheinlichkeiten für die Entstehung eines Mammakarzinoms und von Cyrillic/MLINK (1997), Couch et al. (1997) und Shattuck-Eidens et al. (1997) erstellte Berechnungsverfahren für das Vorliegen einer BRCA(1)-Mutation angewandt. Untersucht wurde das Patientenkollektiv der Tumorrisikosprechstunde für familiären MC und OC der Universität Düsseldorf im Zeitraum vom 01.08.1996 bis 30.06.1999. Die von den jeweiligen drei Modellen errechneten Werte von Frauen mit und ohne Einschlusskriterien wurden miteinander verglichen, gegeneinander korreliert sowie die absoluten Differenzen zwischen den einzelnen Verfahren berechnet. Die Berechnungen der Mediane der Verfahren für die Entstehung eines MC ergaben: MLINK 18,29%/10,79% (mit/ohne EK); Claus 23,41%/9,32%; Gail 22,21%/15,10%; für Heterozygotie bzw. das Vorliegen einer BRCA1-Mutation: MLINK 43,92%/6,02%; Couch 11,61%/2,19%; Shattuck-Eidens 9,98%/1,24%. Die Korrelationen der jeweiligen Verfahren ergaben folgende Koeffizienten: MLINK-Claus 0,806; MLINK-Gail 0,393; Claus-Gail 0,658 bzw. MLINK-Couch 0,558; MLINK-Shattuck-Eidens 0,662; Couch-Shattuck-Eidens 0,776. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren festgestellt, die auf die Berücksichtigung von unterschiedlichen Risikofaktoren sowie die unterschiedlichen Populationen, auf denen die Berechnungen basieren, zurückzuführen sind. Für die Verfahren zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation wurde eine ROC-Kurve erstellt, um die Sensitivität und die Spezifität der einzelnen Verfahren zu prüfen. Zusätzlich wurden für diese drei Verfahren Schwellenwerte ermittelt, ab denen die Verfahren die Wahrscheinlichkeit für eine Person mit einer hohen Wahrscheinlichkeit richtig positiv einschätzen (MLINK 69%; Couch 10%; Shattuck-Eidens 11%). Auch hier wurden signifikante Unterschiede zwischen den drei Modellen festgestellt. Diese signifikanten Unterschiede der festgelegten Schwellenwerte machen deutlich, wie wichtig einheitliche Richtlinien für eine genetische Beratung sind und deuten auf die Problematik hin, die durch uneinheitlich angewandte Berechnungsverfahren von verschiedenen Beratungszentren entstehen können. In weiterführenden Studien sollten die unterschiedlich berücksichtigten Risikofaktoren in einem einheitlichen Verfahren zusammengefasst und anhand großen Populationen verifiziert werden. Ratsuchenden Frauen und deren Angehörigen kann somit eine sichere Grundlage gegeben werden für weitere eingreifende Entscheidungen bezüglich Gentest, Früherkennung, prophylaktische Maßnahmen sowie Inanspruchnahme psychologischen Supports.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, Ekblom A, Janson PO. Parity, age at first birth, and risk of ovarian cancer. *Lancet*, 1994; 344:1250-1254

American Society of Human Genetics. Statement of the American Society of Human Genetics on testing for breast and ovarian cancer predisposition. *Am J Hum Genet*, 1994; 55:i-iv

Anderson DE. A genetic study of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1972; 48:1029-1034

Anderson DE, Badzioch D. Risk of familial breast cancer. *Cancer*, 1985; 56:383-387

Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cases. *Br J Cancer*, 2000; 83:1301-1308

Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BEJ, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet Epidemiol*, 2000; 18:173-190

Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 2000; 342:564-571

Beckmann MW, Picard F, An HX, van Royen CRC, Dominik SI, Mosny DS, Schnürch HG, Bender HG, Niederacher D. Clinical impact of detection of loss of heterozygosity of BRCA1 and BRCA2 markers in sporadic breast cancer. *Br J Cancer*, 1996a; 73:326-333

Beckmann MW, Schnürch HG, Boddien-Heidrich R, Mosny DS, Crombach G, Nitz U, Achnoula M, Bender HG. Early cancer detection programmes for women at high risk for breast and ovarian cancer: a proposal of practical guidelines. *Eur J Cancer Prev*, 1996b; 5:468-475

Beckmann MW, Niederacher D, Schnürch HG, Gusterson BA, Bender HG. Multistepcarcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. *J Mol Med*, 1997a; 75:429-439

Beckmann MW, Niederacher D, Goecke TO, Bodden-Heidrich R, Schnürch HG, Bender HG. Hochrisikofamilien mit Mamma- und Ovarialkarzinomen. *Dtsch Ärztebl*, 1997b; 4:A161-167, B139-145

Beckmann MW, Timmermann D. Gibt es ein Populations- oder ein Risikogruppenscreening für das Ovarialkarzinom? *Der Gynäkologe*, 1997c; 30:85-91

Beckmann MW, Kuschel B, Schmutzler RK. Hereditäre Karzinomsyndrome in der Frauenheilkunde. *Gynäkologe*, 1998; 31:1039-1045

Beckmann MW, Untch M, Rabe T, Schulz KD, Bender HG. Prävention des Mammakarzinoms. *Gynäkologe*, 1999; 32:150-157

Beckmann MW, Jap D, Kuschel B, Dall P, Lux MP, Hanstein B, Bender HG. Ovarielle Steroidhormone und Anti-Östrogene: Risiken zu und Prävention in der Karzinogenese des Mamma und des Endometriums in der Postmenopause. *Geburtsh Frauenheilk*, 2000; 60:77-85

Benichou J. A computer program for estimating individualized probabilities of breast cancer. *Comput Biomed Res*, 1993; 26:373-382

Benichou J, Gail MH, Mulvihill JJ. Graphs to estimate an individualized risk of breast cancer. *J Clin Oncol*, 1996; 14:103-110

Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 years follow-up of cohort of 46.000 women from Royal College of General Practitioners` oral contraceptive study. *BMJ*, 1999; 318:96-100

Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst*, 1997; 89:227-238

BIC Datenbank, breast cancer information score.

[http://www.nchgr.nih.gov/dir/lab\\_transfer/bic](http://www.nchgr.nih.gov/dir/lab_transfer/bic)

Bick U. Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs. *Radiologe*, 1997; 37:591-596

- Bondy ML, Lustbader ED, Halabi S, Ross E, Vogel VG. Validation of breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86:620-625
- Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br J Cancer*, 1989; 60:592-598
- Brain K, Gray J, Norman P, Parsons E, Clarke A, Rogers C, Mansel R, Harper P. Why do women attend familial breast cancer clinics? *J Med Genet*, 2000; 37:197-202
- Burke W, Daly M, Garber J. Recommendations for follow-up care of individuals with inherited predisposition to cancer. *JAMA*, 1997; 277:997-1003
- Chang-Claude J, Becher H, Hamann U, Schroeder-Kurth T. Risikoabschätzung für das familiäre Auftreten von Brustkrebs. *Zentral Gynäkol*, 1995; 8:423-434
- Chang-Claude J, Becher H, Eby N, Bastert G, Wahrendorf J, Hamann U. Modifying effect of reproductive risk factors on the age at onset of breast cancer for German BRCA1 mutations carriers. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997; 123:272-279
- Chapman CJ. A visual interface to computer programs for linkage analysis. *Am J Hum Genet*, 1990; 36:155-160
- Cho KR, Vogelstein B. Genetic alteration in the adenoma-carcinoma sequence. *Cancer*, 1992; 70:1727-1731
- Claus EB, Risch NJ, Thompson WD. Age of onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*, 1990; 131:961-972
- Claus EB, Risch NJ, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer*, 1994; 73:643-651
- Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*, 1996; 77:2318-2324
- Claus EB, Schildkraut JM, Iversen ES, Berry D, Parmigiani G. Effect of BRCA1 and BRCA2 on the association between breast cancer risk and family history. *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90:1824-1829

Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA, Speizer FE. Family history, age and risk of breast cancer: prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA*, 1993; 270:338-343

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; 347:1713-1727

Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet*, 1997; 350:1047-1059

Constantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, Wieand HS. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91:1541-1548

Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber B. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 1997; 336:1409-1415

Couch FJ, Hartmann LC. BRCA1 testing - advances and retreats. *JAMA*, 1998; 279:955-956

Cramer DW, Hutchinson GB, Welch WR, Scully RE, Ryan KJ. Determinants of ovarian cancer risk. I. Reproductive experience and family history. *J Natl Cancer Inst*, 1983; 71 (4):711-716

Cramer DW, Hutchinson GB, Welch WR, Scully RE, Ryan KJ. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*, 1983; 71:717-721

Croyle RT; Lerman C. Risk communication in genetic testing for cancer susceptibility. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 25:59-66

Cull A, Anderson EDC, Campbell S, Mackay J, Smyth E, Steel M. The impact of genetic counselling about breast cancer risk on women's risk perceptions and levels of distress. *Br J Cancer*, 1999; 79:501-508

Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA*, 1999; 281:2189-2197

Daly MB. The epidemiology of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin N Amer*, 1992; 6:729-738

Daly MB. Hereditary ovarian cancer: a different disease? *Gynecol Oncol*, 1997; 66:1-2

Daly MB, Offit K, Li F, Glendon G, Yaker A, West D, Koenig B, McCredie M, Venne V, Nayfield S, Seminara D. Participation in the Cooperative Family Registry for Breast Cancer Studies: Issues of informed consent. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92:452-456

Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ. Effects of Raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1997; 337:1641-1647

Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*, 1985; 312:146-151

Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*, 1993; 71:1258-1262

Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP, Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic linkage analysis in familial and ovarian cancer: results in 214 families. *Am J Hum Genet*, 1993a; 52:678-701

Easton DF, Ford D, Peto J. Inherited susceptibility to breast cancer. *Cancer Survey* 1993b; 18:95-113

Easton DF, Narod SA, Ford D, Steel M, and the Breast Cancer Linkage Consortium. The genetic epidemiology of BRCA1. *Lancet*, 1994; 344:761

Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 1995; 51:265-271

Easton DF. Breast cancer genes - what are the real risks? *Nature Genet*, 1997; 16:210-211

Eccles DM, Evans DGR, Mackay J, UKCFSG. Guidelines for a genetic risk based approach to advising women with a family history of breast cancer. *Med Genet*, 2000; 37: 203-209

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990; 61: 759-767

Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, For L, Wolmark N, and other Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90:1371-1388

Fletcher RH. Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung. Fletcher, Fletcher, Wagner. *Deutschsprachige Ausgabe adaptiert von Johannes Haerting; Wiesbaden; Ullstein Medical, 1999.*

Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet*, 1994; 343:692-695

Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struwing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkadottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BAJ, Gayther SA, Birch JM, Lindblom A, Stoppa-Lyonnet D, Bignon Y, Borg A, Hamann U, Haites N, Scott RJ, Maugard CM, Vasen H, Seitz S, Cannon-Albright LA, Schofield A, Zelada-Hedman M, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet*, 1998; 62:676-689

Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, Bennett LM, Haugen-Strano A, Swenson J, Miki Y, Eddington K, McClure M, Freye C, Weaver-Feldhaus J, Ding W, Gholami Z, Söderquist P, Terry L, Jhanwar S, Berchuck A, Iglehart JD, Marks J, Ballinger DG, Barrett JC, Skolnick MH, Kamb A, Wiseman R. BRCA1 mutations in primary breast cancer and ovarian carcinomas. *Science*, 1994; 266:120-122

Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*, 1989; 81:1879-1886

Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, Russell PA, Harrington PA, Chiano M, Seal S, Hamoudi R, van Rensburg EJ, Dunning AM. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nature Genet*, 1995; 11:428-433

Goldberg JM, Piver MS, Jishi MF, Blumenson MS and L. Age of onset of ovarian cancer in women with a strong family history of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 1997; 66:3-9

Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, 1990; 250:1684-1689,

Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Selters TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer. *N Engl J Med*, 1999; 340:77-84

Holinski-Feder E, Brandau O, Nestle-Krämling C, Derakhshandeh-Peykar P, Murken J, Untch M, Meindl A. Genetik des erblichen Mammakarzinoms: Grundlagen-Forschung-Diagnostik. *Dtsch Arztebl*, 1998; 95:B494-499

Knudson AG. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci*, 1971; 68:820-823

Krainer M, Silva-Arrieta S, Fitzgerald MG, Shimada A, Ishioka C, Kanamuru R, MacDonald DJ, Ünsal H, Finkelstein DM, Bowcock A, Isselbacher KJ, Haber DA. Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer. *N Engl J Med*, 1997; 336:1416-1421

Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology*, 2000; 215:267-279

Kuschel B, Aba F, Lux M, Jap D, Bender HG, Beckmann MW. Mammakarzinom: Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisiko und der Möglichkeit zur Prävention. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung (ZaeFQ)*, 2000a; 94:231-237

Kuschel B, Köchli OR, Niederacher D, Müller H, Beckmann MW. Hereditäre Karzinomsyndrome in der Frauenheilkunde- Was der Praktiker wissen sollte! *Schweiz Med Wochenschr*, 2000b; 130:362-375

Kuschel B, Lux MP, Goecke TO, Beckmann MW. Prevention and therapy for BRCA1/2 mutation carriers and women at high risk for breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev*, 2000c; 9:139-150

Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Daling, JR, Ostrander EA. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med*, 1996; 334:137-142

Lathrop GM, Lalouel JM. Easy calculations of lod scores and genetic risks on small computers. *Am J Hum Gen*, 1984a; 36:460-465

Lathrop GM, Lalouel JM, Julier C, Ott J. Strategies for multilocus linkage analysis in humans. *Proc Natl Acad Sci*, 1984b; 81:3443-3446

La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, Franceschi S, Gentile A, Negri E, Parazzini F, Tognoni G. Oral contraceptive and cancers of the breast and the female genital tract. Interim results from a case-control study. *Br J Cancer*, 1986; 54:311-317

Levi F, Raymond L, Schüler G, Fisch T, Bouchardy C, Allemann J, Torhorst J. *Schweizerische Krebsliga*, 1998; *Statistische Tabellen*

Ligtenberg MJL, Hogervorst FBL, Willems HW, Arts PJW, Brink G, Bosgoed EAJ, Van der Looij E, Rookus MA, Devilee P, Vos EMAW, Wigbout G, Struycken PM, Menko FH, Rutgers EJTh, Hoefsloot EH, Mariman ECM, Brunner HG, Van't Veer LJ. Characteristics of small breast and/or ovarian cancer families with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. *Br J Cancer*, 1999; 79:1475-1478

Lilienfeld AM. The epidemiology of breast cancer. *Cancer Res*, 1963; 23:1503-1513

Lynch HT, Lemon SJ, Durham C, Tinley ST, Conolly C, Lynch JF, Surdam J, Orinion E, Slominski-Caster S, Watson P, Lerman C, Tonin P, Lenoir G, Serova O, Narod, Steven. A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results. *Cancer*, 1997; 79:2219-2228

Macklin MT. Comparison of the number of breast cancer deaths observed in relatives of breast cancer patients, and the number of expected on the basis of mortality rates. *J Natl Cancer Inst*, 1959; 22:927-951

Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population. Analysis in women before age 35 years and in women before age 45 with first-degree family history. *JAMA*, 1998; 279:922-929

McGuigan KA, Ganz PA, Breant C. Agreement between breast cancer risk estimation methods. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88:1315-1317

McTiernan A, Gilligan MA, Redmond C. Assessing individual risk for breast cancer: Risky business. *J Clin Epidemiol*, 1997; 5:547-556

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harschman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Freye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher A, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bodgen R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Britow PK, Norris FH, Helverding L, Morrisson P, Rosteck P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 1994; 266:66-71

Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lynch J, Lenoir GM. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet*, 1991; 338:82-83

Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BAJ. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*, 1998; 339:424-428

Niederacher D, Beckmann MW. Bedeutung der LOH Analyse für die Identifizierung von Tumorgenen. *Medgen*, 1998; 10:256-258

Offit, K. In: Clinical Cancer Genetics: Risk counselling and management. *Wiley-Liss, inc.*, 1998; pp. 82-86

- Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1998; 339:1609-1618
- Ottman R, Pike MC, King MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet*, 1983; 2:556-558
- Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet*, 1998, 62:145-158
- Penissi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plast Surg*, 1989; 13:15-21
- Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, Easton DF, Evans C, Deacon J, Stratton MR. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91:943-949
- Piver SM, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. *Cancer*, 1993; 71:2751-2755
- Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet*, 1998; 352:98-101
- Richtlinien-Kommission der Bundesärztekammer. Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Dtsch Ärztebl*, 1998; 95:B1120-B1127
- Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med*, 1994; 331:771-776
- Schmutzler RK, Kempe A, Kiechle M, Beckmann MW. Klinische Beratung und Betreuung von Frauen mit erblicher Disposition für das Mamma- und Ovarialkarzinom. *Dtsch med Wschr*, 1999; 124:563-566
- Schulz KD, Duda V, Schreer I, Heiwang-Köhbrunner FH. Möglichkeiten der Brustkrebsfrüherkennung. *Gynäkologe*, 1997; 30:631-636

Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, Labrie F, Narod S, Couch FJ, Hoskins K, Weber B, Castilla A, Erdos M, Brody Y, Friedman L, Ostermeyer E, Szabo C, King MC, Jhanwar S, Offit K, Norton L, Gilewski T, Lubin M, Osborne M, Black D, Boyd M, Steel M, Ingles S, Haile R, Lindblom A, Olsson H, Borg A, Bishop T, Solomon E, Radice P, Spatti G, Gayther S, Ponder B, Warren W, Stratton M, Liu Q, Fujimara F, Lewis C, Skolnick MH, Goldgar D. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. *JAMA*, 1995; 273:535-541

Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, Pruss D, Tavtigian SV, Teng DHF, Adey N, Lingenfelter B, Manöey S, Fujimara F, Luce M, Ward B, Cannon-Albright L, Steele L, Offit K, Gilewski T, Norton L, Brown K, Schulu C, Hampel H, Schluger A, Giulotto E, Zoli W, Ravaioli A, Nevanlinna H, Pvrhonen S, Rowley P, Loader S, Osborne MP, Daly M, Tepler I, Weinstein PL, Scalia JL, Michaelson, Scott RJ, Radice P, Pierotti MA, Garber JE, Isaacs C, Peshkin B, Lippman ME, Dosik MH, Caligo MA, Greestein RM, Pilarski R, Weber B, Burgemeister R, Frank TS, Skolnick MH, Thomas A. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. *JAMA*, 1997; 278:1242-1250

Shoham Z. Epidemiology, etiology, and fertility drugs in ovarian epithelial carcinoma: where are we today? *Fertil Steril*, 1994; 62:433-448

Skolnick MH, Cannon-Albright LA, Goldgar DE. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. *Science*, 1990; 250:1715-1720

Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86:600-607

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de>

Struewing JP, Abeliovich D, Peretz T, Avishai N, Kaback MM, Collins FS, Brody LC. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation in approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nature Genet*, 1995; 11:198-200

Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*, 1997; 336:1401-1408

Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch FJ, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Offit K, Stoppa-lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bogden R, Chen Q, Davis T, Dumont M, Frye C, Hattier T, Jammulapati S, Janecki T, Jiang P, Kehrer R, Leblanc JF, Goldgar DE et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet*, 1996; 12:333-337

Tischkowitz M, Wheeler D, France E, Chapman C, Lucassen A, Sampson J, Harper P, Krawczak M, Gray J. A comparison of methods currently used in clinical practice to estimate familial breast cancer risks. *Ann Oncol*, 2000; 11:451-454

The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Oral-contraceptive use and the risk for breast cancer. *N Engl J Med*, 1986; 7:405-41

Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, Wacholder S, Tilinius H, Eyfjörd JE. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet*, 1998; 352:1337-1339

Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet*, 1982; 2:795-797

Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet*, 1998; 352:93-97

Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral-contraceptives-findings in a large cohort study. *Br J Cancer*, 1995; 71:151-159

Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Halpem J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*, 1992; 136:1212-1220

Wolff G, Jung C. Nicht-Direktivität und Genetische Beratung. *Med Gen*, 1994; 6:195-204

Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, Fields P, Marshall G, Narod S, Lenoir JM, Lynch H, Feunteun J, Devilee P, Cornelisse CJ, Menko FH, Daly PA, Ormiston W, McManus R, Pye C, Lewis CM, Cannon-Albright LA, Peto J, Ponder BAJ, Skolnick MH, Easton DF, Goldgar DE, Stratton DR. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*, 1994; 265:2088-2090

Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G, Barfoot R, Hamoudi R, Pantel S, Rice C, Biggs P, Hashim C, Smith A, Connor F, Arason A, Gudmundsson J, Ficencic D, Kensell D, Ford D, Tonin P, Bishop DT, Spurr NK, Ponder BAJ, Eeles R, Peto J, Devilee P, Cornelisse C, Lynch H, Narod S, Lenoir G, Egilsson V, Barkadottir RB, Easton DF, Bentley DR, Futreal PA, Ashworth A, Stratton MR. Identification of the breast cancer gene BRCA2. *Nature*, 1995; 378:789-792

Ziegler LD, Kroll SS. Primary breast cancer after prophylactic mastectomy. *Am J Clin Oncol*, 1991; 14:451-454

## 7 ABKÜRZUNGEN

BCDDP	Breast Cancer Detection Demonstration Project
BRCA1/2	Breast Cancer Gene 1/2
CI	Konfidenzintervall
CIS	Carcinoma in situ
EC	Endometriumkarzinom
EK	Einschlußkriterien
HRT	Hormonersatztherapie
Lj.	Lebensjahr
LOH	loss of heterozygosity
MC	Mammakarzinom
MG	Mammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute
OC	Ovarialkarzinom
OCP	Orales Kontrazeptivum
PLA	Placebo
RLX	Raloxifen
RR	relatives Risiko
TAM	Tamoxifen
US	Ultraschall

## 8 ANHANG

8.1 Anamnesebogen

8.2 Familienfragebogen

8.3 Claus-Tabellen

8.4 Couch-Tabellen

Frauenklinik der Heinrich-Heine Universität  
und Institut für Humangenetik  
Moorenstraße 5  
**D-40225 Düsseldorf**  
Tel.+Fax : 0211-81-17540



Datum : .....

**ALLGEMEINER DOKUMENTATIONSBOGEN**

Name : .....

Vorname : .....

Geburtsdatum : .....

Anschrift : .....

Tel. - Nr. : .....

Beruf : .....

Überweisender Arzt : .....

Anschrift des Arztes : .....

Krankenversicherung:                      gesetzlich    ( )    privat    ( )

Rauchen Sie? .....

Trinken Sie Alkohol?.....

Leiden Sie an Allergien?    Ja ( )                      Nein ( )

Wenn ja, an welchen? .....

Leiden Sie an einer Erkrankung (z.B. Diabetes, Herz, Lunge,...)?                      Ja ( )                      Nein ( )

Wenn ja, welche und seit wann?.....

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?    Ja ( )                      Nein ( )

Wenn ja, welche? .....

Nehmen Sie die Pille ein oder haben sie eingenommen?    Ja ( )                      Nein ( )

Wenn ja, welches Präparat und seit wann ? .....

Nehmen Sie ein Hormonersatzpräparat ein?    Ja ( )                      Nein ( )

Wenn ja, welches und seit wann? .....

Hatten Sie schon Operationen an der Brust (z.B auch Punktion, PE )? Ja ( ) Nein ( )

Wenn ja, wann? .....

Um welche Gewebeveränderung hat es sich gehandelt?.....

.....

Hatten Sie schon Operationen an Eierstöcken oder Gebärmutter? Ja ( ) Nein ( )

Wenn ja, wann?.....

Um welche Gewebeveränderung hat es sich gehandelt?.....

.....

Hatten Sie andere Operationen?

Wenn ja, welche und wann?.....

In welchem Alter war Ihre erste Regelblutung? ( )

In welchem Alter war Ihre letzte Regelblutung? ( )

In welchen Abständen erfolgt(e) Ihre Regelblutung? ( )

Wie lange dauert(e) Ihre Regelblutung? weniger als 3 Tage ( )

3-5 Tage ( )

mehr als 5 Tage ( )

Geburten (Jahr) : ( ) ( ) ( )

Fehlgeburten (Jahr) : ( ) ( ) ( )

Schwangerschaftsunterbrechungen (Jahr): ( ) ( ) ( )

Haben Sie Ihr(e) Kind(er) gestillt? Ja ( ) Nein ( )

Wenn ja, wie lange? Weniger als 3 Monate ( )

3-6 Monate ( )

mehr als 9 Monate ( )

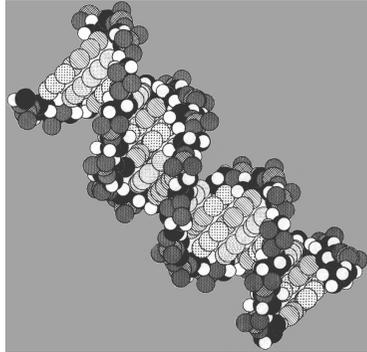
Wie regelmäßig führen Sie eine Selbstuntersuchung der Brust durch? einmal im Monat ( )

seltener ( )

nie ( )

Seit wann führen Sie eine Selbstuntersuchung der Brust durch? ( )





Molekulargenetisches Labor

# Familien- Fragebogen



Sehr geehrte Patientin,

In diesem Fragebogen werden Sie nach Ihrer eigenen Krankengeschichte und den Erkrankungen von anderen Familienmitgliedern gefragt.

Für die Beurteilung des angeborenen Risikos für eine Erkrankung der Brust, der Gebärmutter oder der Eierstöcke ist es notwendig, daß Sie alle Fragen so gewissenhaft wie möglich ausfüllen. Manchmal ist es sicher hilfreich, wenn Sie Ihre Eltern und andere Verwandte befragen.

Bitte geben Sie immer mit an, falls einer Ihrer Verwandten nur „halb“ mit Ihnen verwandt ist (z.B. Halbschwester).

Nachdem Sie den Fragebogen ausgefüllt haben, senden Sie ihn an folgende Anschrift:

PD. Dr. M.W. Beckmann

Studienzentrale

Universitäts-Frauenklinik

Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

**Bitte beantworten Sie nun die Fragen zu Ihrer eigenen Person:**

---

Name und Vorname:

---

Adresse:

---

Telefonnummer:

---

Geburtsdatum:

---

Art der Erkrankung (falls Sie selber nicht erkrankt sind, füllen Sie bitte nichts aus)

---

Wann wurde die Diagnose gestellt bzw. wann wurden Sie operiert?

---

In welchem Krankenhaus (Adresse) wurden Sie behandelt (Falls möglich, Entlassungsbrief als Kopie beilegen).

Tragen Sie nun die Fragen nach Ihren Eltern in die folgende Tabelle ein:

	leiblicher Vater	leibliche Mutter
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist Ihre Mutter / Ihr Vater jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt? (Falls das Alter nicht genau bekannt ist bitte ungefähre Angabe)		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Lebt Ihre Mutter bzw. Ihr Vater noch?		
Falls nein, wann starb sie/er (Alter) wo starb sie/er (falls im Krankenhaus bitte Adresse angeben) und was war die Todesursache?		

Sie werden nun nach Ihren Großeltern gefragt.

In die erste Tabelle tragen Sie bitte die Angaben über Ihre Großeltern väterlicherseits (die Eltern Ihres Vaters), in die zweite Tabelle die Angaben über Ihre Großeltern mütterlicherseits (die Eltern Ihrer Mutter) ein.

**1. Tabelle**

	leiblicher Vater Ihres Vaters	leibliche Mutter Ihres Vaters
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer Ihrer Großeltern jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt? (Falls das Alter nicht genau bekannt ist bitte ungefähre Angabe)		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben Ihre Großeltern noch?		
Falls nein, wann starb sie/er (Alter) wo starb sie/er (falls im Krankenhaus bitte Adresse angeben) und was war die Todesursache?		

## 2. Tabelle

	leiblicher Vater Ihrer Mutter	leibliche Mutter Ihrer Mutter
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer Ihrer Großeltern jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt? (Falls das Alter nicht genau bekannt ist bitte ungefähre Angabe)		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben Ihre Großeltern noch?		
Falls nein, wann starb sie/er (Alter) wo starb sie/er (falls im Krankenhaus bitte Adresse angeben) und was war die Todesursache?		

## **Geschwister**

Wieviele Geschwister haben Sie?

Schwestern:.....

Brüder:.....

Füllen Sie die folgende Tabelle für alle Ihre **Geschwister** aus. Bitte geben Sie mit an, ob es sich um Halbschwestern/Halbbrüder handelt.

	Schwester/Bruder	Schwester/Bruder
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer Ihrer Schwestern/Brüder jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt? (Falls das Alter nicht genau bekannt ist bitte ungefähre Angabe)		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben Ihre Geschwister noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

	Schwester/Bruder	Schwester/Bruder
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer Ihrer Schwestern/Brüder jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt? (Falls das Alter nicht genau bekannt ist bitte ungefähre Angabe)		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben Ihre Geschwister noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

	Schwester/Bruder	Schwester/Bruder
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer Ihrer Schwestern/Brüder jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt? (Falls das Alter nicht genau bekannt ist bitte ungefähre Angabe)		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben Ihre Geschwister noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

## **Kinder**

Bitte füllen Sie die folgende Tabelle für alle Ihre Kinder aus. Schließen Sie Stiefkinder und adoptierte Kinder nicht mit ein.

Gesamtzahl Ihrer Kinder:.....

	Kind	Kind
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Name des leiblichen Vaters Ihrer Kinder		
Ist eines Ihrer Kinder jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben Ihre Kinder noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

	Kind	Kind
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Name des leiblichen Vaters Ihrer Kinder		
Ist eines Ihrer Kinder jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben Ihre Kinder noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

	Kind	Kind
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Name des leiblichen Vaters Ihrer Kinder		
Ist eines Ihrer Kinder jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben Ihre Kinder noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

In den nächsten beiden Tabellen werden sie nach den Geschwistern Ihrer Eltern gefragt.

Bitte füllen Sie zuerst die Tabelle für alle Geschwister Ihrer Mutter aus.

Gesamtzahl Geschwister der Mutter:.....

Schwestern:.....

Brüder:.....

	Schwester/Bruder Ihrer Mutter	Schwester/Bruder Ihrer Mutter
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer der Geschwister Ihrer Mutter jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben die Geschwister Ihrer Mutter noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

	Schwester/Bruder Ihrer Mutter	Schwester/Bruder Ihrer Mutter
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer der Geschwister Ihrer Mutter jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben die Geschwister Ihrer Mutter noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

	Schwester/Bruder Ihrer Mutter	Schwester/Bruder Ihrer Mutter
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer der Geschwister Ihrer Mutter jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben die Geschwister Ihrer Mutter noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

**Bitte füllen Sie nun die Tabelle für alle Geschwister Ihres Vaters aus.**

**Gesamtzahl der Geschwister des Vaters:**.....

**Schwestern:**.....

**Brüder:**.....

	Schwester/Bruder Ihres Vaters	Schwester/Bruder Ihres Vaters
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer der Geschwister Ihres Vaters jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben die Geschwister Ihres Vaters noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

	Schwester/Bruder Ihres Vaters	Schwester/Bruder Ihres Vaters
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer der Geschwister Ihres Vaters jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben die Geschwister Ihres Vaters noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

	Schwester/Bruder Ihres Vaters	Schwester/Bruder Ihres Vaters
Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Ist einer der Geschwister Ihres Vaters jemals an Krebs erkrankt?		
Falls ja, um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Leben die Geschwister Ihres Vaters noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

**Andere Verwandte:**

**Hatten Sie jeweils andere Verwandte (z.B. Cousinen, Tanten, Nichten, Neffen, die an Krebs erkrankt sind?**

**Falls ja, tragen Sie bitte die Person in die folgende Liste ein.**

**Bitte geben Sie genau mit an, in welchem Verwandtschaftsverhältnis die betroffene Person zu Ihnen steht:**

**Beispiel 1: statt Onkel z.B. Bruder meines Vaters „Herbert Muster“.**

**Beispiel 2: statt Cousine z.B. „Sabine Muster“, Tochter von „Otto Normalverbraucher“, dem Bruder meines Vaters „Herbert Muster“**

**Falls keiner Ihrer „anderen“ Verwandten an Krebs erkrankt ist, füllen Sie bitte nichts aus.**

Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Verwandtschaftsgrad		
Um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Lebt die betreffende Person noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

**Andere Verwandte:**

Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Verwandtschaftsgrad		
Um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Lebt die betroffene Person noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		

**Andere Verwandte:**

Name und Vorname		
Geburtsdatum		
Verwandtschaftsgrad		
Um welche Krebsart handelte es sich?		
In welchem Alter wurde die Diagnose gestellt?		
In welchem Krankenhaus (Adresse) und wann erfolgte die Behandlung (Datum des operativen Eingriffs).		
Lebt die betroffene Person noch?		
Falls nein, geben sie bitte das Todesdatum (Alter), die Todesursache und gegebenenfalls die Adresse des Krankenhauses an.		



**Tab. 2.7 Claus et al. (1994) CASH-Studie modifiziert für deutsche Inzidenz (Chang-Claude et al., 1995; Basis: Saarländisches Krebsregister, 1995)**

**Tabelle 1**

Konditionelle Wahrscheinlichkeit für Brustkrebs bei BRCA1/2-Mutations-trägerinnen sowie für die deutsche Bevölkerung			
Alter der Ratsuchenden	Brustkrebs-genträger	Nicht Brustkrebs-genträger	Gesamt-population
<b>29</b>	<b>0.9443</b>	<b>0.0707</b>	<b>0.0735</b>
<b>39</b>	<b>0.9360</b>	<b>0.0674</b>	<b>0.0698</b>
<b>49</b>	<b>0.9122</b>	<b>0.0569</b>	<b>0.0587</b>
<b>59</b>	<b>0.8788</b>	<b>0.0423</b>	<b>0.0436</b>
<b>69</b>	<b>0.8317</b>	<b>0.0220</b>	<b>0.0229</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

**Tabelle 2**

Konditionelle Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs bei einer Frau, die eine an Brustkrebs erkrankte Verwandte ersten Grades hat						
Alter der Ratsuchenden	20-29 *	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.2026</b>	<b>0.1563</b>	<b>0.1271</b>	<b>0.1031</b>	<b>0.0901</b>	<b>0.0831</b>
<b>39</b>	<b>0.1846</b>	<b>0.1426</b>	<b>0.1165</b>	<b>0.0959</b>	<b>0.0846</b>	<b>0.0785</b>
<b>49</b>	<b>0.1452</b>	<b>0.1128</b>	<b>0.0926</b>	<b>0.0782</b>	<b>0.0696</b>	<b>0.0653</b>
<b>59</b>	<b>0.1077</b>	<b>0.0838</b>	<b>0.0684</b>	<b>0.0578</b>	<b>0.0511</b>	<b>0.0478</b>
<b>69</b>	<b>0.0691</b>	<b>0.0518</b>	<b>0.0407</b>	<b>0.0334</b>	<b>0.0288</b>	<b>0.0266</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

**Tabelle 3**

Konditionelle Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs bei einer Frau, die eine an Brustkrebs erkrankte Verwandte zweiten Grades hat						
Alter der Ratsuchenden	20-29 *	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.1343</b>	<b>0.1121</b>	<b>0.0971</b>	<b>0.0861</b>	<b>0.0861</b>	<b>0.0780</b>
<b>39</b>	<b>0.1237</b>	<b>0.1031</b>	<b>0.0907</b>	<b>0.0806</b>	<b>0.0806</b>	<b>0.0734</b>
<b>49</b>	<b>0.0981</b>	<b>0.0837</b>	<b>0.0739</b>	<b>0.0665</b>	<b>0.0665</b>	<b>0.0611</b>
<b>59</b>	<b>0.0730</b>	<b>0.0614</b>	<b>0.0545</b>	<b>0.0490</b>	<b>0.0499</b>	<b>0.0455</b>
<b>69</b>	<b>0.0442</b>	<b>0.0359</b>	<b>0.0311</b>	<b>0.0267</b>	<b>0.0267</b>	<b>0.0243</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

\* = Erkrankungsalter der Verwandten ersten Grades

**Tabelle 4**

Konditionelle Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs bei einer Frau, die zwei an Brustkrebs erkrankte Verwandte ersten Grades hat						
20-29 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.4738</b>	<b>0.4506</b>	<b>0.4230</b>	<b>0.3873</b>	<b>0.3441</b>	<b>0.2985</b>
<b>39</b>	<b>0.4393</b>	<b>0.4165</b>	<b>0.3898</b>	<b>0.3556</b>	<b>0.3151</b>	<b>0.2722</b>
<b>49</b>	<b>0.3611</b>	<b>0.3410</b>	<b>0.3162</b>	<b>0.2860</b>	<b>0.2514</b>	<b>0.2157</b>
<b>59</b>	<b>0.2840</b>	<b>0.2665</b>	<b>0.2451</b>	<b>0.2202</b>	<b>0.1911</b>	<b>0.1621</b>
<b>69</b>	<b>0.2079</b>	<b>0.1938</b>	<b>0.1767</b>	<b>0.1553</b>	<b>0.1330</b>	<b>0.1108</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

30-39 *					
Alter der Ratsuchenden	30-39 #	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.4280</b>	<b>0.3903</b>	<b>0.3431</b>	<b>0.2925</b>	<b>0.2430</b>
<b>39</b>	<b>0.3945</b>	<b>0.3581</b>	<b>0.3141</b>	<b>0.2667</b>	<b>0.2211</b>
<b>49</b>	<b>0.3206</b>	<b>0.2887</b>	<b>0.2503</b>	<b>0.2108</b>	<b>0.1742</b>
<b>59</b>	<b>0.2487</b>	<b>0.2221</b>	<b>0.1908</b>	<b>0.1589</b>	<b>0.1293</b>
<b>69</b>	<b>0.1792</b>	<b>0.1572</b>	<b>0.1328</b>	<b>0.1077</b>	<b>0.0861</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

40-49 *				
Alter der Ratsuchenden	40-49 #	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.3592</b>	<b>0.3015</b>	<b>0.2450</b>	<b>0.1976</b>
<b>39</b>	<b>0.3288</b>	<b>0.2745</b>	<b>0.2231</b>	<b>0.1795</b>
<b>49</b>	<b>0.2627</b>	<b>0.2173</b>	<b>0.1754</b>	<b>0.1416</b>
<b>59</b>	<b>0.2008</b>	<b>0.1637</b>	<b>0.1306</b>	<b>0.1051</b>
<b>69</b>	<b>0.1404</b>	<b>0.1124</b>	<b>0.0874</b>	<b>0.0676</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

Alter der Ratsuchenden	50-59 *			60-69 *		70-79 *
	50-59 #	60-69	70-79	60-69 #	70-79	70-79 #
<b>29</b>	<b>0.2390</b>	<b>0.1886</b>	<b>0.1523</b>	<b>0.1543</b>	<b>0.1261</b>	<b>0.1081</b>
<b>39</b>	<b>0.2178</b>	<b>0.1720</b>	<b>0.1394</b>	<b>0.1405</b>	<b>0.1155</b>	<b>0.1000</b>
<b>49</b>	<b>0.1707</b>	<b>0.1348</b>	<b>0.1104</b>	<b>0.1116</b>	<b>0.0925</b>	<b>0.0805</b>
<b>59</b>	<b>0.1277</b>	<b>0.1001</b>	<b>0.0814</b>	<b>0.0816</b>	<b>0.0683</b>	<b>0.0601</b>
<b>69</b>	<b>0.0834</b>	<b>0.0637</b>	<b>0.0505</b>	<b>0.0506</b>	<b>0.0407</b>	<b>0.0347</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

\* = Erkrankungsalter der ersten Verwandten

# = Erkrankungsalter der zweiten Verwandten

**Tabelle 5**

Konditionelle Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs bei einer Frau, deren Mutter und eine Tante mütterlicherseits an Brustkrebs erkrankt sind						
20-29 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
29	0.4411	0.4280	0.4068	0.3783	0.3397	0.2955
39	0.4071	0.3945	0.3741	0.3467	0.3099	0.2690
49	0.3321	0.3206	0.3030	0.2789	0.2474	0.2132
59	0.2590	0.2487	0.2341	0.2137	0.1879	0.1605
69	0.1874	0.1792	0.1669	0.1511	0.1310	0.1093
79	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

30-39 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
29	0.4240	0.4038	0.3742	0.3337	0.2871	0.2390
39	0.3908	0.3715	0.3432	0.3043	0.2612	0.2178
49	0.3174	0.3002	0.2751	0.2423	0.2067	0.1707
59	0.2464	0.2312	0.2107	0.1845	0.1548	0.1277
69	0.1770	0.1650	0.1491	0.1276	0.1047	0.0845
79	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

40-49 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
29	0.4149	0.3833	0.3427	0.2915	0.2390	0.1926
39	0.3819	0.3513	0.3130	0.2656	0.2178	0.1752
49	0.3092	0.2830	0.2500	0.2105	0.1707	0.1381
59	0.2395	0.2171	0.1896	0.1587	0.1277	0.1016
69	0.1712	0.1533	0.1326	0.1076	0.0845	0.0650
79	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

50-59 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
29	0.3672	0.3266	0.2771	0.2277	0.1834	0.1483
39	0.3365	0.2977	0.2516	0.2070	0.1667	0.1353
49	0.2695	0.2369	0.1991	0.1621	0.1311	0.1071
59	0.2058	0.1799	0.1489	0.1210	0.0975	0.0791
69	0.1442	0.1242	0.1011	0.0789	0.0621	0.0482
79	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

\* = Erkrankungsalter der Mutter

# = Erkrankungsalter der Tante (oder Großmutter) mütterlicherseits

Konditionelle Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs bei einer Frau, deren Mutter und eine Tante mütterlicherseits an Brustkrebs erkrankt sind						
60-69 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.3317</b>	<b>0.2811</b>	<b>0.2287</b>	<b>0.1824</b>	<b>0.1473</b>	<b>0.1211</b>
<b>39</b>	<b>0.3029</b>	<b>0.2557</b>	<b>0.2072</b>	<b>0.1656</b>	<b>0.1352</b>	<b>0.1113</b>
<b>49</b>	<b>0.2409</b>	<b>0.2018</b>	<b>0.1632</b>	<b>0.1301</b>	<b>0.1070</b>	<b>0.0892</b>
<b>59</b>	<b>0.1830</b>	<b>0.1517</b>	<b>0.1211</b>	<b>0.0963</b>	<b>0.0790</b>	<b>0.0660</b>
<b>69</b>	<b>0.1261</b>	<b>0.1028</b>	<b>0.0801</b>	<b>0.0610</b>	<b>0.0492</b>	<b>0.0383</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

70-79 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.2955</b>	<b>0.2400</b>	<b>0.1896</b>	<b>0.1493</b>	<b>0.1211</b>	<b>0.1041</b>
<b>39</b>	<b>0.2690</b>	<b>0.2180</b>	<b>0.1730</b>	<b>0.1363</b>	<b>0.1113</b>	<b>0.0969</b>
<b>49</b>	<b>0.2132</b>	<b>0.1718</b>	<b>0.1358</b>	<b>0.1082</b>	<b>0.0892</b>	<b>0.0783</b>
<b>59</b>	<b>0.1605</b>	<b>0.1279</b>	<b>0.1012</b>	<b>0.0802</b>	<b>0.0660</b>	<b>0.0579</b>
<b>69</b>	<b>0.1093</b>	<b>0.0846</b>	<b>0.0648</b>	<b>0.0493</b>	<b>0.0383</b>	<b>0.0335</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

\* = Erkrankungsalter der Mutter

# = Erkrankungsalter der Tante (oder Großmutter) mütterlicherseits

**Tabelle 6**

Konditionelle Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs bei einer Frau, deren Mutter und eine Tante väterlicherseits an Brustkrebs erkrankt sind						
20-29 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29#	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
29	0.2510	0.2327	0.2197	0.2106	0.2046	0.2016
39	0.2285	0.2113	0.1996	0.1912	0.1858	0.1836
49	0.1802	0.1658	0.1571	0.1510	0.1464	0.1441
59	0.1346	0.1237	0.1169	0.1117	0.1090	0.1066
69	0.0891	0.0816	0.0760	0.0730	0.0703	0.0690
79	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

30-39 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
29	0.2156	0.1876	0.1764	0.1673	0.1613	0.1583
39	0.1955	0.1709	0.1604	0.1520	0.1468	0.1446
49	0.1537	0.1346	0.1265	0.1206	0.1162	0.1139
59	0.1144	0.1000	0.0937	0.0888	0.0862	0.0840
69	0.0746	0.0636	0.0595	0.0557	0.0532	0.0519
79	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

40-49 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
29	0.1906	0.1703	0.1503	0.1383	0.1333	0.1291
39	0.1740	0.1551	0.1373	0.1269	0.1227	0.1185
49	0.1369	0.1220	0.1092	0.1004	0.0980	0.0947
59	0.1013	0.0901	0.0803	0.0743	0.0719	0.0695
69	0.0649	0.0569	0.0493	0.0444	0.0431	0.0419
79	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

50-59 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
29	0.1653	0.1443	0.1301	0.1161	0.1091	0.1061
39	0.1509	0.1321	0.1187	0.1072	0.1010	0.0980
49	0.1185	0.1048	0.0948	0.0859	0.0815	0.0794
59	0.0876	0.0778	0.0706	0.0636	0.0602	0.0590
69	0.0545	0.0479	0.0419	0.0371	0.0347	0.0335
79	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

\* = Erkrankungsalter der Mutter

# = Erkrankungsalter der Tante (oder Großmutter) väterlicherseits

**Tabelle 7**

Konditionelle Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs bei einer Frau, die zwei Verwandte zweiten Grades (jeweils eine mütterlicher- und väterlicherseits) hat, die an Brustkrebs erkrankt sind						
20-29 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.1906</b>	<b>0.1713</b>	<b>0.1563</b>	<b>0.1473</b>	<b>0.1413</b>	<b>0.1413</b>
<b>39</b>	<b>0.1740</b>	<b>0.1561</b>	<b>0.1426</b>	<b>0.1352</b>	<b>0.1299</b>	<b>0.1299</b>
<b>49</b>	<b>0.1369</b>	<b>0.1230</b>	<b>0.1128</b>	<b>0.1070</b>	<b>0.1026</b>	<b>0.1045</b>
<b>59</b>	<b>0.1013</b>	<b>0.0902</b>	<b>0.0838</b>	<b>0.0790</b>	<b>0.0765</b>	<b>0.0785</b>
<b>69</b>	<b>0.0649</b>	<b>0.0570</b>	<b>0.0518</b>	<b>0.0492</b>	<b>0.0467</b>	<b>0.0488</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

30-39 *					
Alter der Ratsuchenden	30-39 #	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.1373</b>	<b>0.1353</b>	<b>0.1261</b>	<b>0.1201</b>	<b>0.1161</b>
<b>39</b>	<b>0.1232</b>	<b>0.1239</b>	<b>0.1155</b>	<b>0.1103</b>	<b>0.1072</b>
<b>49</b>	<b>0.0937</b>	<b>0.0992</b>	<b>0.0925</b>	<b>0.0882</b>	<b>0.0859</b>
<b>59</b>	<b>0.0641</b>	<b>0.0730</b>	<b>0.0683</b>	<b>0.0659</b>	<b>0.0636</b>
<b>69</b>	<b>0.0326</b>	<b>0.0443</b>	<b>0.0407</b>	<b>0.0383</b>	<b>0.0371</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

40-49 *				
Alter der Ratsuchenden	40-49 #	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.1231</b>	<b>0.1131</b>	<b>0.1061</b>	<b>0.1021</b>
<b>39</b>	<b>0.1134</b>	<b>0.1041</b>	<b>0.0980</b>	<b>0.0949</b>
<b>49</b>	<b>0.0903</b>	<b>0.0838</b>	<b>0.0794</b>	<b>0.0772</b>
<b>59</b>	<b>0.0671</b>	<b>0.0624</b>	<b>0.0590</b>	<b>0.0568</b>
<b>69</b>	<b>0.0395</b>	<b>0.0359</b>	<b>0.0335</b>	<b>0.0324</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

50-59 *			60-69 *		70-79 *	
Alter der Ratsuchenden	50-59 #	60-69	70-79	60-69 #	70-79	70-79 #
<b>29</b>	<b>0.1011</b>	<b>0.0951</b>	<b>0.0901</b>	<b>0.0891</b>	<b>0.0841</b>	<b>0.0821</b>
<b>39</b>	<b>0.0938</b>	<b>0.0887</b>	<b>0.0846</b>	<b>0.0836</b>	<b>0.0795</b>	<b>0.0775</b>
<b>49</b>	<b>0.0761</b>	<b>0.0728</b>	<b>0.0696</b>	<b>0.0686</b>	<b>0.0654</b>	<b>0.0643</b>
<b>59</b>	<b>0.0567</b>	<b>0.0544</b>	<b>0.0511</b>	<b>0.0511</b>	<b>0.0489</b>	<b>0.0478</b>
<b>69</b>	<b>0.0323</b>	<b>0.0300</b>	<b>0.0278</b>	<b>0.0278</b>	<b>0.0266</b>	<b>0.0255</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

\* = Erkrankungsalter der ersten Verwandten  
 # = Erkrankungsalter der zweiten Verwandten

**Tabelle 8**

Konditionelle Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs bei einer Frau, die zwei Verwandte zweiten Grades (beide mütterlicher- oder beide väterlicherseits) hat, die an Brustkrebs erkrankt sind						
20-29 *						
Alter der Ratsuchenden	20-29 #	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.2520</b>	<b>0.2460</b>	<b>0.2357</b>	<b>0.2217</b>	<b>0.2026</b>	<b>0.2034</b>
<b>39</b>	<b>0.2288</b>	<b>0.2234</b>	<b>0.2136</b>	<b>0.2008</b>	<b>0.1846</b>	<b>0.1871</b>
<b>49</b>	<b>0.1804</b>	<b>0.1756</b>	<b>0.1681</b>	<b>0.1584</b>	<b>0.1452</b>	<b>0.1534</b>
<b>59</b>	<b>0.1347</b>	<b>0.1318</b>	<b>0.1251</b>	<b>0.1172</b>	<b>0.1077</b>	<b>0.1206</b>
<b>69</b>	<b>0.0892</b>	<b>0.0875</b>	<b>0.0819</b>	<b>0.0762</b>	<b>0.0691</b>	<b>0.0862</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

30-39*					
Alter der Ratsuchenden	30-39 #	40-49	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.1805</b>	<b>0.2217</b>	<b>0.1996</b>	<b>0.1784</b>	<b>0.1543</b>
<b>39</b>	<b>0.1569</b>	<b>0.2016</b>	<b>0.1815</b>	<b>0.1624</b>	<b>0.1405</b>
<b>49</b>	<b>0.1081</b>	<b>0.1584</b>	<b>0.1429</b>	<b>0.1277</b>	<b>0.1116</b>
<b>59</b>	<b>0.0620</b>	<b>0.1182</b>	<b>0.1064</b>	<b>0.0949</b>	<b>0.0826</b>
<b>69</b>	<b>0.0157</b>	<b>0.0773</b>	<b>0.0678</b>	<b>0.0596</b>	<b>0.0506</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

40-49 *				
Alter der Ratsuchenden	40-49 #	50-59	60-69	70-79
<b>29</b>	<b>0.2066</b>	<b>0.1814</b>	<b>0.1543</b>	<b>0.1323</b>
<b>39</b>	<b>0.1879</b>	<b>0.1646</b>	<b>0.1405</b>	<b>0.1217</b>
<b>49</b>	<b>0.1476</b>	<b>0.1299</b>	<b>0.1116</b>	<b>0.0970</b>
<b>59</b>	<b>0.1102</b>	<b>0.0962</b>	<b>0.0826</b>	<b>0.0718</b>
<b>69</b>	<b>0.0716</b>	<b>0.0609</b>	<b>0.0506</b>	<b>0.0431</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

Alter der Ratsuchenden	50-59 *			60-69 *		70-79 *
	50-59 #	60-69	70-79	60-69 #	70-79	70-79 #
<b>29</b>	<b>0.1563</b>	<b>0.1323</b>	<b>0.1141</b>	<b>0.1111</b>	<b>0.0961</b>	<b>0.0901</b>
<b>39</b>	<b>0.1426</b>	<b>0.1217</b>	<b>0.1052</b>	<b>0.1021</b>	<b>0.0897</b>	<b>0.0846</b>
<b>49</b>	<b>0.1128</b>	<b>0.0970</b>	<b>0.0848</b>	<b>0.0826</b>	<b>0.0729</b>	<b>0.0696</b>
<b>59</b>	<b>0.0828</b>	<b>0.0718</b>	<b>0.0625</b>	<b>0.0613</b>	<b>0.0535</b>	<b>0.0521</b>
<b>69</b>	<b>0.0518</b>	<b>0.0431</b>	<b>0.0359</b>	<b>0.0348</b>	<b>0.0301</b>	<b>0.0288</b>
<b>79</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>	<b>0.0000</b>

\* = Erkrankung der ersten Verwandten

# = Erkrankung der zweiten Verwandten

**Tab. 2.9 Wahrscheinlichkeit für ein Vorliegen einer BRCA1-Mutation in einer Familie**

<b>Durchschnittsalter bei MC-Diagnosestellung</b>	<b>Wahrscheinlichkeit in % (95%-CI)</b>
<i>Familie nur mit MC</i>	
<35	17,4 (6,5-38,8)
35-39	11,7 (5,1-24,6)
40-44	7,7 (3,6-15,6)
45-49	5,0 (2,3-10,8)
50-54	3,2 (1,2-8,1)
55-59	2,1 (0,6-6,5)
>59	1,3 (0,3-5,5)
<i>Familie mit MC und OC</i>	
<35	55,0 (27,2-80,0)
35-39	43,5 (22,4-67,2)
40-44	32,7 (17,0-53,5)
45-49	23,4 (11,4-42,1)
50-54	16,2 (6,7-34,2)
55-59	10,8 (3,5-28,8)
>59	7,1 (1,7-24,8)
<i>Familie mit MC und OC bei einem Familienmitglied</i>	
<35	77,0
35-39	67,8 (37,1-88,3)
40-44	57,1 (28,4-81,7)
45-49	54,5
50-54	34,6 (12,1-67,0)
55-59	25,0
>59	17,3
<i>Familie mit MC und OC und ein Familienmitglied mit MC und OC</i>	
<35	96,6
35-39	92,4 (72,0-98,3)
40-44	88,5 (63,4-97,2)
45-49	82,9 (52,0-95,6)
50-54	75,4
55-59	65,9
>59	54,9

Die Wahrscheinlichkeit einer BRCA1-Mutation einer erkrankten Frau entspricht der Wahrscheinlichkeit der Familie. Für eine nicht erkrankte Tochter oder Schwester beträgt die Wahrscheinlichkeit x1/2 bzw. für eine Enkelin x1/4.  
Couch FJ et al., 1997

# CURRICULUM VITAE

## Persönliche Angaben

*Name* Fatma Aba-Kircin  
*Geburtsdatum/-ort* 1.11.1973 in Krefeld  
*Staatsangehörigkeit* deutsch  
*Konfession* Islam  
*Familienstand* verheiratet

## Beruflicher Werdegang

Aug 2001 ÄiP an der Frauenklinik der  
Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen

## Ausbildung

*Schule* 1979-1983 Grundschule Eichendorff/Krefeld  
1983-1992 Ricarda-Huch-Gymnasium/Krefeld  
1992 Abitur

*Praktikum* 1992-1993 Freiwilliges Soziales Jahr im  
St. Josef-Krankenhaus/Wuppertal

*Studium* 1993/1994 Zulassung zum Medizinstudium  
Martin-Luther-Universität/Halle  
1994 Heinrich-Heine-Universität/Düsseldorf  
Aug 1996 Physikum  
Sept 1997 1. Staatsexamen  
März 2000 2. Staatsexamen  
Apr 2000- Aug 2000 PJ - Chirurgie an der Akdeniz Universität in  
Antalya/Türkei  
Aug 2000- Feb 2001 PJ - Gynäkologie und Innere Medizin im  
Marienhospital/Düsseldorf  
Mai 2001 3. Staatsexamen

*Dissertation* 1997-2001 Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität  
Thema: Risikoberechnungsverfahren für die Entstehung eines Mammakarzinoms und das Vorliegen einer prädisponierenden BRCA1/2-Mutation

*Famulaturen* Feb 1997 Universitäts-Frauenklinik/Düsseldorf  
März 1998 Innere Medizin im EVK/Düsseldorf  
Sept 1998 Poliklinik Kusadasi und Praxis Dr. Algan in Kusadasi/Türkei  
Nov 1999 Praxis T. Cetindere – Allgemein-/Sportmedizin und Chirotherapie in Düsseldorf

**Sprachkenntnisse** Türkisch - Muttersprache  
Englisch - fließend  
Französisch - Schulkenntnisse  
Latein - großes Latinum

**Computerkenntnisse** Microsoft Windows 98SE und 2000  
Microsoft Office (Word, Excel, Access, Powerpoint)  
SPSS 9.0  
Cyrillic 2.1  
Daten- und Informationssuche in medizinischen Datenbanken und im Internet

Fatma Aba-Kircin

## **Risikoberechnungsverfahren für die Entstehung eines Mammakarzinoms und das Vorliegen einer prädisponierenden BRCA1/2-Mutation**

vorgelegt von: Fatma Aba-Kircin

In der vorliegenden Arbeit wurden von Cyrillic/MLINK (1997), Claus et al. (1994; modifiziert von Chang-Claude et al., 1995) und Gail et al. (1989) erstellte Berechnungsverfahren für Risikowahrscheinlichkeiten für die Entstehung eines Mammakarzinoms und von Cyrillic/MLINK (1997), Couch et al. (1997) und Shattuck-Eidens et al. (1997) erstellte Berechnungsverfahren für das Vorliegen einer BRCA(1)-Mutation angewandt. Untersucht wurde das Patientenkollektiv der Tumorrisikosprechstunde für familiären MC und OC der Universität Düsseldorf im Zeitraum vom 01.08.1996 bis 30.06.1999. Die von den jeweiligen drei Modellen errechneten Werte von Frauen mit und ohne Einschlußkriterien wurden miteinander verglichen, gegeneinander korreliert sowie die absoluten Differenzen zwischen den einzelnen Verfahren berechnet. Die Berechnungen der Mediane der Verfahren für die Entstehung eines MC ergaben: MLINK 18,29%/10,79% (mit/ohne EK); Claus 23,41%/9,32%; Gail 22,21%/15,10%; für Heterozygotie bzw. das Vorliegen einer BRCA1-Mutation: MLINK 43,92%/6,02%; Couch 11,61%/2,19%; Shattuck-Eidens 9,98%/1,24%. Die Korrelationen der jeweiligen Verfahren ergaben folgende Koeffizienten: MLINK-Claus 0,806; MLINK-Gail 0,393; Claus-Gail 0,658 bzw. MLINK-Couch 0,558; MLINK-Shattuck-Eidens 0,662; Couch-Shattuck-Eidens 0,776. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren festgestellt, die auf die Berücksichtigung von unterschiedlichen Risikofaktoren sowie die unterschiedlichen Populationen, auf denen die Berechnungen basieren, zurückzuführen sind. Für die Verfahren zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutation wurde eine ROC-Kurve erstellt, um die Sensitivität und die Spezifität der einzelnen Verfahren zu prüfen. Zusätzlich wurden für diese drei Verfahren Schwellenwerte ermittelt, ab denen die Verfahren die Wahrscheinlichkeit für eine Person mit einer hohen Wahrscheinlichkeit richtig positiv einschätzen (MLINK 69%; Couch 10%; Shattuck-Eidens 11%). Auch hier wurden signifikante Unterschiede zwischen den drei Modellen festgestellt. Diese signifikanten Unterschiede der festgelegten Schwellenwerte machen deutlich, wie wichtig einheitliche Richtlinien für eine genetische Beratung sind und deuten auf die Problematik hin, die durch uneinheitlich angewandte Berechnungsverfahren von verschiedenen Beratungszentren entstehen können. In weiterführenden Studien sollten die unterschiedlich berücksichtigten Risikofaktoren in einem einheitlichen Verfahren zusammengefasst und anhand großen Populationen verifiziert werden. Ratsuchenden Frauen und deren Angehörigen kann somit eine sichere Grundlage gegeben werden für weitere eingreifende Entscheidungen bezüglich Gentest, Früherkennung, prophylaktische Maßnahmen sowie Inanspruchnahme psychologischen Supports.