

Aus der Frauenklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

**Nutzung und Nutzen eines intensivierten Früherkennungsprogramms im
Hochrisikokollektiv für das Mamma- und Ovarialkarzinom und Möglichkeiten
der Individualisierung anhand der Risikobestimmung mittels Nachweis
assoziierter Polymorphismen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Patrick Lux

2003

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

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

Referent: Prof. Dr. med. M. W. Beckmann

Korreferent: PD Dr. med. K. A. Hartmann

Inhaltsverzeichnis

I.	EINLEITUNG	Seite 1
I.1.	Grundlagen des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms	Seite 1
I.1.1.	<u>Epidemiologie</u>	Seite 1
I.1.2.	<u>Grundlagen Karziogenese/ BRCA1- und 2-Gene</u>	Seite 2
I.1.2.1.	<u>Tumorbiologie</u>	Seite 2
I.1.2.2.	<u>Weitere Hereditäre Karzinomsyndrome</u>	Seite 5
I.1.2.3.	<u>Molekulare Charakteristika von BRCA1 und BRCA2</u>	Seite 6
	<i>BRCA1- und BRCA2-Proteine: Funktion und Interaktionen</i>	Seite 7
	<i>Prävalenz und Mutationsspektrum</i>	Seite 8
	<i>Pathologische und Histologische Aspekte</i>	Seite 9
I.2.	Nutzen und Nutzung eines Risikoscreeningprogramms im Hochrisikokollektiv „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“	Seite 11
I.2.1.	<u>Interdisziplinäres Beratungskonzept und Zielsetzung der Tumorrisikosprechstunde</u>	Seite 11
I.2.2.	<u>Optionen: Früherkennung, Prävention</u>	Seite 13
I.2.2.1.	<u>Früherkennung Mamma</u>	Seite 14
	<i>Selbstuntersuchung der Brust</i>	Seite 14
	<i>Abtastung der Brust durch die Gynäkologin/den Gynäkologen</i>	Seite 15
	<i>Mammographie</i>	Seite 16
	<i>Ultraschall der Brust</i>	Seite 18
	<i>Kernspinmammographie</i>	Seite 18
I.2.2.2.	<u>Früherkennung Ovar</u>	Seite 19
	<i>Tastuntersuchung der Genitale</i>	Seite 19
	<i>Ultraschall der Genitale</i>	Seite 19
	<i>Tumormarker</i>	Seite 20
I.2.2.3.	<u>Chemoprävention</u>	Seite 20
I.2.2.4.	<u>Prophylaktische Chirurgie</u>	Seite 22
I.3.	Assoziationsanalyse für CTLA-4-Polymorphismen und Erkrankungs- risiko für das Mammakarzinom bei BRCA-1-Mutationsträgerinnen	Seite 24

I.3.1.	<u>Einführung: <i>risk modiefiers genes</i></u>	Seite 24
I.3.2.	<u>CTLA-4: Grundlagen und Funktion</u>	Seite 26
I.3.3.	<u>CTLA4: Frequenzen von Polymorphismen und Assoziationen</u>	Seite 28

I.4.	Fragestellung	Seite 30
-------------	----------------------	----------

II. MATERIAL UND METHODEN

Seite 33

II.1. Nutzen und Nutzung eines Risikoscreeningprogramms im Hochrisikokollektiv „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“

Seite 33

II.1.1.	<u>Einschlußkriterien (EK)</u>	Seite 33
II.1.2.	<u>Fragebögen</u>	Seite 33
II.1.3.	<u>Kollektiv I (Tumorrisikosprechstunde Düsseldorf)</u>	Seite 34
II.1.4.	<u>empfohlenen Optionen</u>	Seite 37
II.1.5.	<u>Statistische Auswertung</u>	Seite 38

II.2. Assoziationsanalyse für CTLA-4-Polymorphismen und Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom bei BRCA-Mutationsträgerinnen

Seite 39

II.2.1.	<u>Kollektiv II (Assoziationsanalyse Philadelphia)</u>	Seite 39
II.2.2.	<u>Genomische DNA</u>	Seite 40
II.2.3.	<u>PCR Amplifikation des CTLA-4-Gens</u>	Seite 40
II.2.4.	<u>RFLP</u>	Seite 42
II.2.5.	<u>Sequenzierung</u>	Seite 42
II.2.6.	<u>CSGE</u>	Seite 43
II.2.7.	<u>Statistische Auswertung</u>	Seite 43

III.1. Ergebnisse „Risikoscreening“

Seite 44

III.1.1.	<u>Up-date der Tumorrisikosprechstunde</u>	Seite 44
III.1.2.	<u>Auswertung der Anamnesedaten – Vergleich ohne EK und mit EK unterteilt in betroffene und nicht erkrankte Ratsuchende</u>	Seite 47
	<i>Vergleich Anamnesedaten mit und ohne EK</i>	Seite 48
	<i>Vergleich Anamnesedaten betroffene und nicht erkrankte Ratsuchende</i>	Seite 50
	<i>Operationen im Kollektiv</i>	Seite 51
III.1.3.	<u>Nutzung des intensivierten Früherkennungsprogramms – Vergleich Der Gruppen mit und ohne EK unterteilt nach Erkrankungsstatus (vor und nach der Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde)</u>	Seite 54

III.1.3.1	<u>vor Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde</u>	
	<i>Selbstabtastung der Brust</i>	Seite 55
	<i>Besuch des/ der GynäkologIn</i>	Seite 56
	<i>Abtastung der Brust durch den/ die GynäkologIn</i>	Seite 56
	<i>Ultraschall der Brust</i>	Seite 56
	<i>Mammographie</i>	Seite 56
	<i>MRT</i>	Seite 57
	<i>Vaginale Untersuchung</i>	Seite 57
	<i>Ultraschall der Genitale</i>	Seite 58
III.1.3.2.	<u>> 6 Monate nach Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde</u>	Seite 58
	<i>Selbstabtastung der Brust</i>	Seite 60
	<i>Besuch des/ der GynäkologIn</i>	Seite 60
	<i>Abtastung der Brust durch den/ die GynäkologIn</i>	Seite 60
	<i>Ultraschall der Brust</i>	Seite 60
	<i>Mammographie</i>	Seite 61
	<i>MRT</i>	Seite 61
	<i>Vaginale Untersuchung</i>	Seite 62
	<i>Ultraschall der Genitale</i>	Seite 62
III.1.4.	<u>Vergleich des Früherkennungsverhaltens zwischen vor und nach Beratung in der Tumorrisikosprechstunde</u>	Seite 63
III.1.5.	<u>Umsetzung des kompletten empfohlenen Früherkennungsprogramms</u>	Seite 66
III.1.6.	<u>Alter bei Beginn der Früherkennungsmaßnahmen – Vergleich zwischen mit EK und ohne EK unterteilt nach dem Erkrankungsstatus</u>	Seite 67
III.1.7.	<u>Auswertung der Ergebnisse des empfohlenen Früherkennungsprogramms</u>	Seite 70
	<i>Früherkennung Brust</i>	Seite 73
	<i>Früherkennung Genitale</i>	Seite 73
III.1.8.	<u>Auswertung der durchgeführten Operationen im Follow-Up-Intervall</u>	Seite 73
	<i>Operationen Mamma</i>	Seite 73
	<i>Operationen Genitale</i>	Seite 73
III.1.9	<u>Vergleich Nutzung und Ergebnisse des empfohlenen Früherkennungsprogramms zwischen BRCA1 - /2- Mutations-trägerinnen und negativ getesteten Ratsuchenden – unterteilt nach dem Erkrankungsstatus und Veränderungen in der</u>	

	<u>Teilnahme durch die Testung</u>	Seite 74
	<i>Alter bei Beginn von Früherkennungsmaßnahmen</i>	Seite 74
	<i>Nutzung von Früherkennungsmaßnahmen vor und nach</i>	
	<i>Testung</i>	Seite 76
	<i>Ergebnisse der Früherkennungsmaßnahmen</i>	Seite 80
	<i>Operationen im Intervall</i>	Seite 81
<hr/>		
III.2.	Ergebnisse Assoziationsanalyse CTLA-4	Seite 83
<hr/>		
III.2.1.	<u>Auswertung Polymorphismendarstellung in CTLA-4</u>	Seite 83
	<i>Exon 1 Polymorphismus in Position 49 (A->G)</i>	Seite 83
	<i>Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA-4-</i>	
	<i>Gens (C->T)</i>	Seite 84
	<i>Assoziationsanalyse innerhalb des untersuchten</i>	
	<i>Kollektivs</i>	Seite 84
	<i>Assoziationsanalyse von erkrankten und nicht erkrankten</i>	
	<i>Mutationsträgerinnen</i>	Seite 85
III.2.2.	<u>Auswertung des Screenings nach neuen Polymorphismen</u>	
	<u>im CTLA-4-Gen</u>	Seite 85
<hr/>		
IV.	DISKUSSION	Seite 88
<hr/>		
V.	ZUSAMMENFASSUNG	Seite 103
<hr/>		
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	Seite 107
<hr/>		
VII.	ANHANG	Seite 124
<hr/>		
Anhang 1	<u>Tabellen CTLA-4-Polymorphismen</u>	Seite 124
Anhang 2	<u>Allgemeiner Dokumentationsbogen</u>	Seite 126
Anhang 3	<u>Fragebogen zur Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen</u>	Seite 129
Anhang 4	<u>Anschreiben der Ratsuchenden zur Follow-Up-Studie</u>	Seite 133
Anhang 5	<u>Nutzung des intensivierten Früherkennungsprogramms –</u>	
	<u>Gruppen mit und ohne EK unterteilt nach dem Erkrankungs-</u>	
	<u>status vor und nach der Erstberatung in der Tumorrisiko-</u>	
	<u>sprechstunde</u>	Seite 135
Anhang 6	<u>Verteilung Alter bei Beginn der Früherkennungsmaßnahmen</u>	Seite 146
Anhang 7	<u>Verteilung der Polymorphismen in CTLA-4 im untersuchten</u>	
	<u>Kollektiv (USA)</u>	Seite 150

VIII. LEBENSLAUF

Seite 151

VI. ABSTRACT

Seite 155

I. EINLEITUNG

I.1. Grundlagen des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms

I.1.1. Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist bei weitem die häufigste Karzinomdiagnose der Frau. Allein in den Vereinigten Staaten wird jedes Jahr in über 186 000 Fällen die Erstdiagnose Mammakarzinom gestellt, und 46 000 Patientinnen sterben an den Folgen dieser Karzinom-erkrankung (American Cancer Society, 1997). Nach Schätzungen des statistischen Bundesamtes gab es in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 2000 47 500 Mammakarzinomfälle bzw. 125 pro 100.000 Einwohnerinnen.

Die Inzidenz des Mammakarzinoms nimmt weiterhin, insbesondere bei den jungen Frauen unter dem 50. Lebensjahr, zu (Beckmann *et al*, 2001). Neuere Studien zeigen jedoch, dass die Mortalität des Mammakarzinoms gesenkt werden konnte. Dieser Trend beruht unter anderem auf Verbesserung der Diagnosetechniken, adäquate Früherkennungsmaßnahmen und einem verbesserten Bewußtsein für das Mammakarzinom in der Bevölkerung (Ries *et al*, 1997, 1998).

Nach dem Mammakarzinom folgen die Genitalkarzinome wie das Endometrium-, Ovarial- und Zervixkarzinom an 4., 5. und 6. Stelle (Abb. 1). Die Mortalitätsrate des Ovarialkarzinoms steht nach dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle.

	Inzidenz		Gesamt Mortalität	
	absolut	pro 100.000	absolut	pro 100.000
MaCa	47.500	-125	16.600	- 44 (35%)
ECa	10.500	- 25	2.600	- 6 (24%)
OvCa	7.700	- 19	5.200	- 13 (64%)
CxCa	6.200	- 12	2.000	- 4 (32%)
Vul/VagCa	1.500	- 2,5	600	- 0,5 (40%)

Abbildung 1: Karzinom-Inzidenz und –Mortalität [in BRD (2000)]

Der größte Anteil der Mammakarzinome betrifft das höhere (postmenopausale) Lebensalter und ist wahrscheinlich sporadischer Genese, d.h. unabhängig erblicher Faktoren bzw. vererbter genetischer Mutationen. Das kumulative Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, beträgt 2% bis zum 50. Lebensjahr und steigt auf 10% bis zum 80. Lebensjahr (Ries *et al*, 1997, 1998).

Eine große Anzahl von Risikofaktoren für das Mammakarzinom sind beschrieben. Zu den nichtgenetischen Faktoren gehören Alter bei Menarche, Menopause, Geburt des ersten Kindes; während eine frühe Gravidität und Menopause das Mammakarzinomrisiko senken, ist die frühe Menarche mit einer Risikosteigerung verbunden. Weiterhin stellen erhöhtes Lebensalter, Nulliparität und vorangegangene Biopsien der Brust sowie der Zustand nach einem Mammakarzinom Risikodeterminanten für die Mammakarzinomentstehung dar.

(Kuschel *et al*, 2000; Fasching *et al*, 2001). Ernährung, Bewegungsarmut, Adipositas und Umweltfaktoren können zudem das Risiko modulieren.

Das Risiko einer Ovarialkarzinomerkrankung steigt mit zunehmendem Lebensalter und wird durch hormonelle Interaktionen geprägt. Während eine exogene Östrogenzufuhr im Rahmen einer Hormonersatztherapie und die hormonelle Stimulation zur Infertilitätsbehandlung das Erkrankungsrisiko steigern, wird das Risiko mit zunehmender Anzahl an Schwangerschaften, mit früher erster Schwangerschaft und durch langjährige Einnahme oraler Kontrazeptiva gesenkt (Beckmann *et al*, 2001).

Weiterhin wurde aufgezeigt, dass das Risiko einer Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankung durch eine familiäre Belastung gesteigert wird. Schätzungsweise 5-10% aller und ungefähr 25-40% der Mammakarzinome vor dem 35. Lebensjahr sowie 2-5% aller Ovarialkarzinome werden mit einer genetischen Prädisposition in Verbindung gebracht. Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 sind für ca. 3-8% aller Mammakarzinome verantwortlich, und machen somit den größten Anteil der hereditären Mammakarzinome aus (Ford *et al*, 1995; Claus *et al*, 1996; Yang und Lippman, 1999). Hierbei handelt es sich um zwei unabhängig voneinander, autosomal dominant vererbten Genen mit hoher Penetranz (Narod *et al*, 1991). Frauen wie Männer mit einer Mutation in diesen Genen geben diese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an die nächste Generation weiter.

I.1.2. Grundlagen Karziogenese/ BRCA1- und 2-Gene

I.1.2.1. Tumorbilogie

Die modernen molekularbiologischen Techniken ermöglichten in den vergangenen Jahren, Erkenntnisse über die molekulargenetische Basis der Karzinomentstehung und deren Progression zu gewinnen. Die Assoziation von spezifischen genetischen Defekten und das Auftreten bestimmter histologischer Veränderungen konnten 1990 erstmalig anhand des Kolonkarzinoms beschrieben werden (Vogelstein *et al*, 1990).

Unterschiedliche Faktoren wie physiologische Wachstumsfaktoren, Hormone und genetische Veränderungen werden in einem hypothetischen Arbeitsmodell (Abb. 2), die sogenannte Mehrschrittkarzinogenese, integriert (Beckmann *et al*, 2000). Neben den sporadischen genetischen Schäden können auch angeborene genetische Veränderungen zur Prädisposition einer Karzinomerkrankung führen.

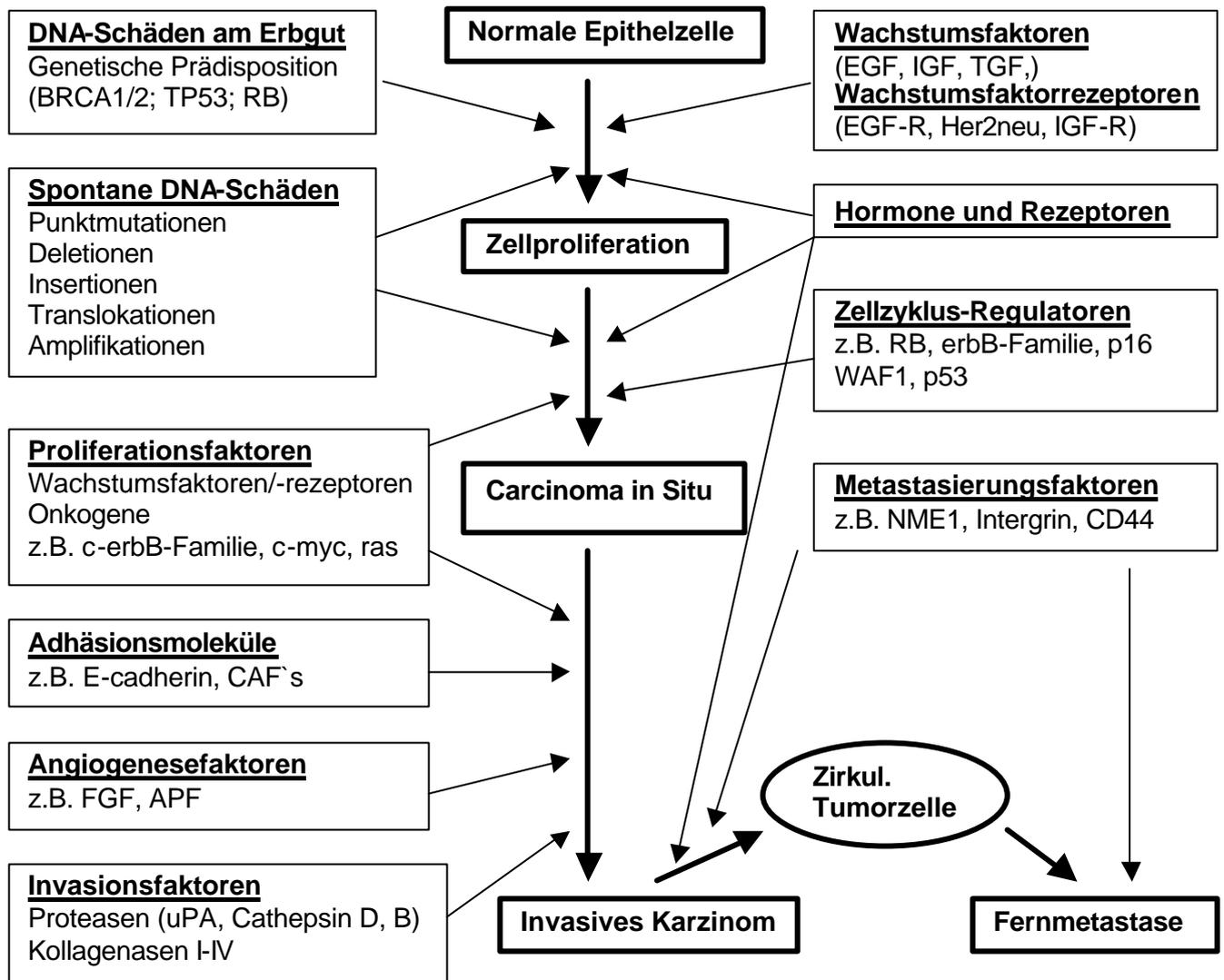


Abbildung 2: Modell der Mehrschrittkarzinogenese [Beckmann *et al*, 2000]

Im Modell der Mehrschrittkarzinogenese führen die o.g. Faktoren über physiologische und unphysiologische Zellproliferation zur Veränderung einer Epithelzelle, die folgend Grundlage eines Karzinoma in situ bis zu einem Karzinom mit zirkulierenden Tumorzellen und Fernmetastasen darstellt. Es werden verschiedene Gene unterschieden, welche eine Schlüsselrolle in der Tumorgenese tragen.

Onkogene fördern aktiv die Zellproliferation. Die normalen nichtmutierten Gene werden als Protoonkogene bezeichnet. Mutierte Gene sind übermäßig aktiv. Auch ein einzelnes

mutiertes Allel ist in der Lage, den Phänotyp einer Zelle zu beeinträchtigen.

Mutatorgene sind verantwortlich für die Erhaltung des Genoms und die Zuverlässigkeit des Informationstransfers. Ein Funktionsverlust beider Allele führt sekundär zum Verlust der Möglichkeit, Schäden im Genom zu beheben bzw. Fehler zu korrigieren.

Die dritte Genklasse sind die Tumorsuppressorgene, welche die Zellproliferation hemmen.

Knudson, 1971, zog anhand des Retinoblastoms, ein seltener, aggressiver Retinatumor des Kindesalters, welcher in 40% als unvollständig penetrantes autosomal dominantes Merkmal vererbt wird, den Schluß, daß zwei aufeinanderfolgende Mutationen in einem Gen nötig sind, um eine normale Zelle in eine Tumorzelle zu verwandeln. Der Nachweis von homozygoten Tumorzellen in heterozygoten Patienten ergab die Schlußfolgerung, dass die erste Mutation vererbt wird, während die zweite Mutation, die zum Verlust der verbleibenden funktionellen Kopie des Tumorsuppressorgenes führt, im Laufe des Lebens erworben wird (Cavane *et al*, 1983). Es wird angenommen, dass der Two-Hit-Mechanismus der Tumorsuppressorgene an vielen seltenen, nach Mendel vererbten Krebsformen beteiligt ist. Normalerweise ist die erste erbliche Mutation eine Punktmutation oder andere kleine Veränderung, während bei der zweiten Mutation, im familiären wie auch sporadischen Fall, der Verlust eines ganzen oder eines Teils eines Chromosoms in Folge von Non-disjunction, mitotischen Rekombination oder einer interstitiellen *de-novo*-Deletion eine Rolle spielt. Somit ist der Verlust von Heterozygotie (Loss of heterozygosity, LOH) ein deutlicher Hinweis auf die Existenz von Tumorsuppressorgenen. Folgend stellt die systematische LOH-Analyse von gepaarten Tumor- und Blutproben mit der Verwendung polymorpher Mikrosatelliten, welche den Anteil der nicht informativen Proben minimiert, eine wichtige Informationsquelle über wahrscheinliche Lokalisationen von Tumorsuppressorgenen dar. Weiterhin ermöglicht die hohe LOH-Rate in Tumoren von Familienmitgliedern mit nachgewiesener prädisponierender Mutation den Einsatz der LOH-Analyse in der genetischen Analyse weiterer betroffener Familienmitglieder (Niederacher *et al*, 1998).

Klassische LOH-Untersuchungen haben jedoch den Nachteil, dass eine große Anzahl von Markern getestet und die Daten durch eine quantitative Auswertung der Bandenintensität analysiert werden müssen, da die meisten Tumorproben eine Mischung aus Tumor und Nichttumorgewebe darstellen. Kopplungsanalysen können hier weitere Informationen geben. Das Hauptgen in Familien mit ausgeprägter Krankengeschichte, welche vermutlich ein mendelndes Merkmal darstellt, kann durch Standardkopplungsanalysen unter der Verwendung einer Reihe von Markern lokalisiert werden. Hierzu wird eine Standard-Lod-Wertberechnung durchgeführt, wobei eine Segreationsanalyse die Einzelheiten des genetischen Modells (Genfrequenz, Penetranz, etc.) liefert (Strachan und Paul, 1996). Unter Einbeziehung des Allelverlustes in der Tumor-DNA in Linkage-Analysen kann die notwendige Zahl der betroffenen Familienmitglieder um den Faktor 2-5 verringert werden, um eine vergleichbare Kopplungswahrscheinlichkeit zu errechnen (Rebbeck *et al*, 1994).

Familien mit nahezu mendelschen Stammbäumen bezüglich Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen wurden für eine Kopplungsanalyse gesammelt, welches dazu führte, dass 1990 die Kartierung des Anfälligkeitsgens auf Chromosom 17q21 erfolgte (Hall *et al*, 1990). Weitere Studien bestätigten bald die Lokalisierung des BRCA1-Gens, und innerhalb der folgenden zwei Jahre ergab sich eine 8 cM lange Kandidatenregion bei Männern und eine 17 cM lange bei Frauen. Zur selben Zeit ergab sich ein weiterer Anfälligkeitslocus, BRCA 2, auf 13q12 (Wooster *et al*, 1994).

Schließlich konnte gezeigt werden, dass ein Kandidatengen, BRCA1, in fünf unabhängigen Fällen Mutationen trug (Miki *et al*, 1994)

I.1.2.2 Weitere Hereditäre Karzinomsyndrome

In den letzten Jahren wurde eine Anzahl weiterer Gene entdeckt, welche mit der Prädisposition für das Mammakarzinom assoziiert sind (Abb. 3) (Miki *et al*, 1994; Wooster *et al*, 1994, 1995; Tavtigian *et al*, 1996; Beckmann *et al*, 1998; Fasching *et al*, 2001).

Syndrom	Chromosom/Gen	Primärkarzinom	Sekundärkarzinom
familiäres Mamma-/Ovarialsyndrom	17q21 BRCA1	Mammakarzinom	Kolonkarzinom
familiäres Mamma-/Ovarialsyndrom	13q12 BRCA2	Mammakarzinom	männl. Mammakarzinom Ovarialkarzinom Uterus-, Prostata-, Oro-pharynx-, Pankreaskarzinom
Cowden Syndrom	10q23 PTEN	Mammakarzinom	intest. hamartöse Polypen follikuläres Schild-Hautläsionen drüsenkarzinom
Li-Fraumeni-Syndrom (LFS)	17p13 TP53	Sarkome	Gehirntumore
Hereditäres non-polyposis Kolon-Karzinom (HNPCC)	2p15 MSH2, 3, 6	Mammakarzinom	Leukämie
	3p21 MLH1	Kolorectales Karzinom	Endometrium-/Ovarialkarzinom
	2p32 PMS1		Muir-Torre-Syndrom
	7p22 PMS2		Hepatobiliäres Karzinom
Ataxia telangiectasia	11q22 ATM	Urogenitalkarzinom	Glioblastoma
		Lymphome	zerebelläre Ataxie, Glioma
			Immundefizienz, Medulloblastoma, Mammakarzinom

Abbildung 3: Hereditäre Karzinomsyndrome

Meist äußern sich diese Syndrome durch andere klinische Symptome bzw. weitere Karzinomsyndrome als das Mamma- und Ovarialkarzinom. Weiterhin sind die Funktionen wie auch die Genprodukte sehr unterschiedlich. Obwohl die meisten der aufgeführten Gene eine übergeordnete Kontrollfunktion besitzen, läßt sich nachvollziehen, dass sie auch eine Funktion für die organspezifische Tumorgenese besitzen müssen. In vier der aufgeführten Syndrome treten Mamma- und Ovarialkarzinome als Primärkarzinome auf. Die übrigen Syndrome sind mit einem gesteigerten Risiko für beide Tumorarten assoziiert.

I.1.2.3. Molekulare Charakteristika von BRCA1 und BRCA2

Obwohl nur wenig über die Funktion der BRCA1- und BRCA2-Gene bekannt ist, sind einige Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Genen beschrieben. Beide erstrecken sich über vergleichbare Längen genomischer DNA, beide sind extrem lange Exons, und es scheint, dass sie in den meisten Geweben aktiviert sind. Das BRCA1-Gen besteht aus 24 Exons, wovon 22 das Protein kodieren. 81 kb des Chromosoms 17 werden durch das BRCA1-Gen eingenommen (Smith *et al*, 1996). Das ATG-Startcodon liegt in Exon 2. Exon 11, bestehend aus 3.427 bp, ist ungewöhnlich groß und umfasst mehr als die Hälfte der kodierenden Abschnitte des BRCA1-Gens. Die komplette Sequenz des BRCA1-Gens liegt vor (Smith *et al*, 1996). Das BRCA2-Gen besteht aus 27 Exons und schätzungsweise 80 kb. Wie das BRCA1-Gen enthält es sehr große kodierende Exons. Exon 10 hat eine Länge von 1.116 bp und Exon 11 4.933 bp. Beide Gene kodieren relativ große Proteine; das BRCA1-Protein ist ein Polypeptid aus 3.418 Aminosäuren mit einer Masse von 384 kDa (Serumalbumin hat im Vergleich eine Masse von 69 kDa). Die für das BRCA1-Gen häufigsten verwendeten Mikrosatelliten-Marker sind D17S855, D17S1322 und D17S1323, welche alle innerhalb der Genomsequenz liegen. Für BRCA2 sind dieses D13S1698, D13S171 und D13S267, welche in oder in unmittelbarer Nähe lokalisiert sind (BIC, 2002). Die Charakteristika der BRCA1- und 2-Gene sind in Abbildung 4 zusammengefasst.

	BRCA 1	BRCA 2
Gen-Lokus	17q21	13q12-13
Gen-Marker	D17S855 D17S1322 D17S1323	D13S1698 D13S171 D13S267
Gen-Größe	100 kB, 24 Exons	70 kB, 27 Exons
RNA-Größe	7,8 kB	11,3 kB
Proteingröße	1863 AS	3418 AS
DNA-Sequenzvariationen*	511	617
-Mutationen*	447	521
-Polymorphismen*	33	81
-UV*	31	15
Gen-Typ	Tumorsuppressorgen	Tumorsuppressorgen
Erkrankungen	„early-onset“ weibliches MaCa OvCa	„early-onset“ weibliches/ männliches MaCa OvCa

UV = unspecified variants: *=BIC (Breast Cancer Information Core)

Abbildung 4: Charakteristika BRCA 1 und BRCA 2 (breast cancer information core, 2002)

BRCA1- und BRCA2-Proteine: Funktion und Interaktionen

In vielen Fällen kann man die Genfunktion von neuen Genen verstehen, indem man den Vergleich zu ähnlichen, länger bekannten Genen zieht. Jedoch zeigen die BRCA1- und BRCA2-Gene keine signifikanten Ähnlichkeiten in ihrer Sequenz mit bekannten Genen. Das Aminoende des BRCA1-Proteins zeigt ein zinkbindendes RING-Finger-Motiv (Bienstock *et al*, 1996), welches durch eine Serie von genau platzierten Zystein- und Histidinresten definiert wird und bereits in einigen Genen beschrieben wurde. Das „Finger“-Motiv ist vermutlich an DNA-Protein- oder Protein-Protein-Interaktionen beteiligt. Die Signifikanz dieser Sequenz ist strittig. Koonin *et al* (1996) nehmen an, dass das BRCA1-Protein weiterhin am Carboxylende ein Motiv trägt (BRCT), welches bereits in anderen Proteinen entdeckt wurde und für die Bindung von p53 verantwortlich ist. p53, ein Tumorsuppressorgen, liegt in vielen Karzinomformen mutiert vor. Zudem wird vermutet, dass das BRCT-Motiv weitere Proteine bindet (z.B. RAD9, XRCC1, RAD4, RAP1, Ect2, Deoxynucleotidtransferasen und drei DNA-Ligasen), welche eine Rolle in der Zellzyklusregulation oder der DNA-Reparatur spielen (Callebaut und Mornon, 1997). Die Signifikanz dieser Motive kann erst eindeutig belegt werden, wenn direkte Proteinstudien durchgeführt werden (Brody *et al*, 1998). Weder das BRCT- noch das RING-Finger-Motiv konnte im BRCA2-Gen nachgewiesen werden. Jensen *et al* (1996) entdeckte die Existenz eines Granin-Motivs im BRCA1-Protein und eine partielle Granin-Sequenz im BRCA2-Protein.

Die Expression und Regulation dieser zwei Gene ist vermutlich vergleichbar. Im Menschen lässt sich die Expression in fast allen Geweben nachweisen. Die höchsten mRNA-Spiegel werden im Thymus erreicht (Tatvigian *et al*, 1996). Intensivere Studien wurden jedoch anhand von Mäusen durchgeführt. Das Chodosh-Labor (Marquis *et al*, 1995) hat aufgezeigt, dass die höchste Expression des BRCA1-Gens in schnell teilenden Geweben erreicht wird. Dieses bestätigt die Annahme, dass die BRCA-Gene eine wesentliche Rolle in Wachstum und Differenzierung spielen. Parallel zum BRCA1-Gen wurde nachgewiesen, dass auch das BRCA2-Gen sich in allen Geweben auswirkt (Rajan *et al*, 1996; Connor *et al*, 1997). Beide Gene zeigen sich in Brustdrüsengewebe von Mäusen aktiviert und werden im Falle eine Schwangerschaft hochreguliert (Rajan *et al*, 1996).

Die Protein-Protein-Interaktion zeigte, dass das BRCA1-Gen mit dem BARD1-Protein ein Heterodimerkomplex bildet. BARD1 besitzt wie das BRCA1-Protein eine RING-Finger-Domäne, welche für Interaktion verantwortlich ist. Somatische Mutationen im BARD1-Gen wurden in Mamma- und Ovarial- und Endometriumkarzinomen nachgewiesen (Thai *et al*, 1998). Chen *et al* (1996) entdeckte eine direkte Interaktion zwischen dem BRCA1-Protein und Importin, eine Komponente der Kernmembran. Weiterhin bindet BRCA2 direkt an RAD51, ein menschliches Homolog zum *E. coli* RecA-gen, welches eine wesentliche Rolle in der Rekombination und der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen vermuten lässt (Yuan *et al*, 1999). Das BRCA1-Genprodukt bindet nicht direkt an RAD51, zeigte jedoch indirekte

Interaktionen mit RAD51 (Chen *et al*, 1999). Es ist wahrscheinlich, dass die Proteine von BRCA1 und BRCA2 zusammen mit RAD51 ein DNA-Doppelstrang-Reparatursystem bilden (Chang und Elledge, 2001).

Prävalenz und Mutationsspektrum

Schätzungen über die Frequenz der BRCA1- und 2-Mutationen in der generellen Bevölkerung beruhen auf Trennungsanalysen und Familienstudien. Diese lassen Schätzungen von 1 auf 200 bis 1 auf 600 zu (Easton *et al*, 1995; Ford *et al*, 1995). Screeningsmethoden für spezielle Mutationen sind weniger zeitaufwendig und einfacher als die komplette Sequenzierung der Gene. Shattuck-Eidens *et al* (1995) testete in einer Studie mit 63 BRCA1-Mutationsträgerinnen den Nachweis der Mutationen mittels SSCP. In 38 Patientinnen konnte die Mutation nachgewiesen werden, wovon sich 86% als *Nonsense* oder *Frameshift* Mutationen darstellten, welche zu einer Verkürzung des Proteins führten. Eine Analyse des Mutationsspektrums zeigte eine gleichmäßige Verteilung der Mutationen über das gesamte Gen ohne Anhäufung bzw. Gruppierung von Mutationen. Wie im BRCA1-Gen zeigt der Großteil der Mutationen im BRCA2-Gen eine Verkürzung des Proteinprodukts mit vermutlichem Verlust der Funktion. Weiterhin sind die Mutationen auch hier über das gesamte Gen verteilt. In einer Studie mit 238 Patientinnen mit einer Ovarialkarzinomerkrankung unter dem 50. Lebensjahr und mindestens einer Verwandten mit der gleichen Diagnose wurden 31 Mutationen im BRCA2-Gen entdeckt, wovon nur drei mehr als einmal auftraten (Frank *et al*, 1998).

In einigen ethnischen Gruppen wurde über das vermehrte Vorkommen bestimmter Mutationen berichtet, wie bei den Isländern, Schweden, Finnen, Österreichern, Holländern und den Ashkenazi Juden (Brody *et al*, 1998). Die Prävalenz wurde für die Isländer, die BRCA2-Mutation 999del5 findet sich bei einem von 175 IsländerInnen (Boyd *et al*, 1995), und für die Ashkenazi Juden, eine BRCA1/BRCA2-Mutation findet sich mit der Frequenz 1 zu 44 (Roa *et al*, 1996), beschrieben. Die 185delAG-Mutation in BRCA1 zeigte sich mit einer Frequenz von 1% in einer Studie mit 4500 Ashkenazi Juden (Roa *et al*, 1996), konnte jedoch in einer gemischt ethnischen Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden.

Schon bald nach der Klonierung des BRCA2-Gens berichteten mehrere Arbeitsgruppen über die Entdeckung einer spezifischen Mutation, 6174delT, in jüdischen Mammakarzinompatientinnen, welche sich mit einer Frequenz von 1,36% zeigte (Roa *et al*, 1996).

Die 999del5-Mutation im BRCA2-Gen findet sich in 17% aller BRCA1/2-Familien und bei 33% aller BRCA2-Mutationen in Finnland (Sarantaus *et al*, 2000). In Schweden ist die 3171ins5-Mutation im BRCA1-Gen bei weitem die häufigste Veränderung in Familien mit Mamma- und Ovarialkarzinombelastung. Sie macht geschätzt 77% aller BRCA1-/2-Mutationen in Schweden aus (Bergman *et al*, 2001). In einer deutschen Studiengruppe konnten in einer Gruppe von 989 Getesteten 140 unterschiedliche Mutationen (77 in BRCA 1

und 63 in BRCA 2) entdeckt werden. Im BRCA1-Gen wurden die Mutationen 5382insC (46/212), 300T->G (17/212), 4184del4bp (9/212) und 2457C->T (8/212) gehäuft gefunden. Im BRCA2-Gen fanden sich sieben Einzelmutationen [1529del4bp (4/90), 2041insA (5/90), 3034del4bp (5/90), 4706del4bp (3/90), 5910 C->G (3/90), 590delCT (4/90) und 9326delTC (4/90)], die drei Mal und häufiger nachgewiesen werden konnten, und somit 28% der identifizierten Mutationen ausmachen (German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, 2002). In einer spanischen Studie (de la Hoya *et al*, 2002) deckten die drei Mutationen 185delAG, 589delCT und A1708E 63% aller gefundenen BRCA1-Mutationen ab. Weitere Studien zu Mutationshäufungen in Populationen werden zur Zeit durchgeführt, und können zukünftige Genanalysen zeitlich beschleunigen und Kosten sparen.

Pathologische und Histologische Aspekte

Duktale bzw. lobuläre *Carcinoma in situ* (DCIS bzw. LCIS) zeigen sich mit 45% bzw. 3% bei BRCA1/2-Mutationen seltener als in sporadischen Fällen (55%/ 6%) (Eisinger *et al*, 1998; Lakhani *et al*, 1998). Bei BRCA1-Tumoren finden sich DCIS seltener (38%) als bei BRCA2-Tumoren (53%) (Beckmann *et al*, 2001). Assoziationsanalysen von BRCA1-Mutationen mit den klinischen Charakteristika ergaben, dass vermehrt medulläre Karzinome (bis zu 13% versus 2-4% in sporadischen Fällen) mit dichter Lymphozyteninfiltration in BRCA1-Mutationsträgerinnen auftreten. BRCA1-assoziierte Mammakarzinome sind charakterisiert durch eine hohe Mitoserate, erhöhte Pleomorphie, vermehrte Proliferationsraten, niedrige Differenzierung und ein vermehrtes Auftreten von Grad III-Tumoren (Eisinger *et al*, 1998; Lakhani *et al*, 1998). Invasive lobuläre und tubuläre Subtypen zeigen eine niedrigere Inzidenz bei BRCA1-Mutationsträgerinnen. Diese Eigenschaften liessen sich für invasive BRCA2-Karzinome nicht nachweisen (Beckmann *et al*, 2001). BRCA2-assoziierte Tumoren bilden jedoch seltener tubuläre Formationen aus als sporadische Karzinome (Marcus *et al*, 1996).

Weiterhin ist die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren in BRCA1-assoziierten Mammakarzinomen reduziert (Peterson *et al*, 1996; Ansquer *et al*, 1998; Robbson *et al*, 1998). Lakhani *et al* (2002) zeigten auf, dass lediglich 10% der BRCA1-Tumoren Östrogenrezeptoren exprimierten. In den Kontrolltumoren lag die Rate bei 65%. Die Östrogenrezeptorexpression in BRCA2-Tumoren war mit den Werten der Kontrollgruppe vergleichbar. Der Prozentsatz der Progesteronrezeptor positiven Tumoren war in der BRCA1-Gruppe niedriger als in den Kontrollen, wobei dieser Unterschied nicht so deutlich wie bei der Östrogenrezeptorexpression ausgeprägt war (21% versus 59%).

Die Her2 neu Onkogenexpression ist in BRCA1 und BRCA2 seltener positiv als in Kontrolltumoren. Der Prozentsatz lag in der Studie von Lakhani *et al* (2002) bei 3%, während 15% der Kontrollen Her2 neu positiv waren.

Der Vergleich von Ovarialkarzinomen zeigte keine Unterschiede in Stadium, Typ oder Grad

zwischen Karzinome von Mutationsträgerinnen und sporadischen Fällen (Pharao *et al*, 1999). Familiäre Ovarialkarzinome sind vermindert muzinös (2% versus 12% in sporadischen Fällen), haben häufiger ein fortgeschrittenes Stadium bei Diagnose und sind mit niedrigeren Überlebensraten assoziiert (Pharao *et al*, 1999). Zudem sind p53-Mutationen (Rhei *et al*, 1998) und multifokale seröse Peritonealkarzinomatose häufiger bei Patientinnen mit BRCA1-Mutationen (Schorge *et al*, 1998). Dieses läßt annehmen, dass familiäre Ovarialkarzinome eine unterschiedliche Genese und eine stärkere Aggressivität als sporadische Fälle besitzen (Kuschel *et al*, 2000).

Der Vergleich zwischen BRCA1- und BRCA2-assoziierten Ovarialkarzinomen ergab, daß BRCA2 positive Ovarialkarzinome vermehrt diploid sind [13 versus 6 von 60 untersuchten Tumoren (Brody *et al*, 1998)].

I.2. Nutzen und Nutzung eines Risikoscreeningprogramms im Hochrisikokollektiv „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“

I.2.1. Interdisziplinäres Beratungskonzept und Zielsetzung der Tumorrisikosprechstunde

Die Entdeckung der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 und die mit der Mutation verbundene Prädisposition zur Entstehung von Mamma- und Ovarialkarzinomen führte zur Etablierung der Tumorrisikosprechstunde, in der betroffene Familien statistisch erfasst und individuell beraten werden sollten. Im August 1994 wurde eine interdisziplinäre Tumorrisikosprechstunde in der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf etabliert, die eine Kooperation zwischen Gynäkologie, Humangenetik, Psychosomatik und Molekularbiologie darstellt, um das neu erlangte Wissen in einer angemessenen und umsichtigen Weise für Ratsuchende einzusetzen (Beckmann *et al*, 2001, 2002; Kiechle *et al*, 2002). Seit Januar 1996 ist die Tumorrisikosprechstunde Teil der Projektgruppe „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe e.V. Betroffene Familien wurden über die Medien, niedergelassene und in Krankenhäuser angestellte ÄrztInnen über die Möglichkeit der Beratung und Testung in der Tumorrisikosprechstunde informiert.

Im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde sollten ratsuchende Frauen bzw. Familien über die Genetik des Mamma- und Ovarialkarzinoms, die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Mutation der BRCA1/2-Gene, die Möglichkeiten der Früherkennung, Prävention und Therapie informiert werden. Weiterhin wurde den Ratsuchenden eine unterstützende Psychotherapie angeboten. Im Rahmen der Analyse der BRCA1- und BRCA2-Gene war zudem ein einmaliges psychotherapeutisches Gespräch Voraussetzung.

Bei der Erstberatung wurde neben der allgemeinen und gynäkologischen Anamnese und den bisher durchgeführten Früherkennungsmaßnahmen die Familiengeschichte erhoben. Anhand des Familienstammbaumes und der in der Familie aufgetretenen Erkrankungen konnte ein Risikoprofil der Ratsuchenden erstellt und somit die Einschlusskriterien zur genetischen Analyse bestätigt oder verneint werden. Eine Aufklärung über die genetischen Grundlagen des Mamma- und Ovarialkarzinoms erfolgte unabhängig von den Einschlusskriterien.

Konnten die Einschlusskriterien durch den vorläufigen Stammbaum bestätigt werden, wurde den Ratsuchenden die genetische Analyse der BRCA1/2-Gene angeboten. Da der Großteil der Mamma- und Ovarialkarzinome sporadisch auftreten, war es notwendig Kriterien aufzustellen, welche eine Selektion der Familien mit der Wahrscheinlichkeit zum Vorliegen

einer Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen ermöglichen. Die Einschlusskriterien zur genetischen Analyse, die im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde aufgestellt und etabliert wurden, basieren auf der Möglichkeit mit Hilfe der Familienanamnese eine Wahrscheinlichkeitsberechnung zum Vorliegen einer Mutation zu treffen. Es mussten leicht verständliche, adaptierte Einschlusskriterien definiert werden, da in der BRD die Familien häufiger kleiner sind als diejenigen, auf denen internationale Studien basierten, und da kein einheitliches Programm zur Berechnung des Risikos zum Vorliegen einer Mutation als auch zur Entstehung einer Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankung vorlag.

Die Einschlusskriterien (EK) wurden bei folgenden Konstellationen erfüllt:

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

Die Ratsuchenden erhielten einen ausführlichen Fragebogen, in dem die Familienanamnese nochmals detailliert erfragt wurde (Karzinomerkrankung des Einzelnen, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Ort der Behandlung, Todeszeitpunkt), um bei Rücksendung die Einschlusskriterien durch die Anforderung von Befunden und histologischen Präparaten zu bestätigen.

Nach Bestätigung der Einschlusskriterien konnten Blutproben der Ratsuchenden und betroffener Familienmitglieder angefordert werden. Da der Nachweis einer Mutation bei einem betroffenen Familienmitglied (Mamma- oder Ovarialkarzinomerkrankung) wahrscheinlicher ist, wurde zunächst diese als Indexperson analysiert. Erst bei einem Mutationsnachweis wurde die Ratsuchende zur Bestätigung oder zum Ausschluss dieser

Mutation analysiert. Bei Vorliegen einer Mutation erfolgte eine Kontrolluntersuchung. Die Analyse der BRCA1- und BRCA2-Gene wurde mittels der direkten DNA-Sequenzierung durchgeführt (Niederacher *et al*, 1998).

Nach Abschluß der genetischen Analyse konnte der Ratsuchenden die Ergebnismitteilung angeboten werden. Falls sie das Angebot annahm, wurde das Ergebnis in Anwesenheit von Gynäkologen, Humangenetikern und Psychotherapeuten nach nochmaliger eingehender Beratung durchgeführt. Auf das Ergebnis basierte Früherkennungsmaßnahmen und Therapieoptionen, wie z.B. die prophylaktische Chirurgie, konnten mit den Ratsuchenden besprochen werden.

I.2.2. Optionen: Früherkennung, Prävention

Den Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde wurden das gesamte Früherkennungsprogramm und die Möglichkeiten der Prävention dargestellt (Schmutzler *et al*, 1999; Beckmann *et al*, 1995, 1997, 2001, Kiechle *et al*, 2002). Ratsuchenden, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurde empfohlen, das Früherkennungsprogramm im empfohlenen Alter zu beginnen und mit den jeweiligen intensivierten Frequenzen umzusetzen.

Mit der Entdeckung der BRCA1- und BRCA2-Gene und mit dem bei Vorliegen einer Mutation erhöhten Risiko einer Mamma- und/oder Ovarialkarzinomkrankung bestand die Notwendigkeit, ein intensiviertes Früherkennungsprogramm zu entwickeln, welches mit hoher Sensitivität früh maligne Veränderungen erfasst, den Ratsuchenden Sicherheit und ein Leben mit der familiären Belastung ermöglicht und auf die Tumorcharakteristika der BRCA1- und BRCA2-Mutationen eingeht.

Das entwickelte Früherkennungsprogramm und die Optionen für Mamma und Ovar (Beckmann *et al*, 1996; Beckmann *et al*, 1997; Bick *et al*, 1997; Burke *et al*, 1997; Beckmann *et al*, 1999; Schmutzler *et al*, 1999; Kuschel *et al*, 2000; Beckmann *et al*, 2001; Kiechle *et al*, 2002) wurde den Ratsuchenden in der Tumorrisikosprechstunde präsentiert und erläutert. Die zwei folgenden Abbildungen (Abb. 5 und 6) geben einen zusammenfassenden Überblick der empfohlenen Maßnahmen.

- Früherkennung (angegebenes Alter oder 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter der jüngsten betroffenen Verwandten)
 - 25 J.: monatliche Selbstpalpation
 - 25 J.: halbjährliche Palpation durch Gynäkologen
 - 25 J.: halbjährliche Mammasonographie [(US), 7.5 - 13 Mhz]
 - 40 J.: evt. jährlich US
 - 30 J.: jährliche Mammographie [MG] in 2 Ebenen, (35 J. abhängig von Brustdrüsendichte)
 - 25-50 J. jährlich MRT bei Hochrisiko oder bei unklaren US/MG Befunden
- Prophylaktische Medikation
 - ? Orale Kontrazeptiva/ HRT
 - ? Endokrine Stimulationsprotokolle bei Infertilität
 - ? Chemoprävention (z.B. IBIS, BCPT-P1, STAR)
- Prophylaktische Chirurgie
 - ? Komplette Mastektomie mit/ohne primärer Rekonstruktion, ohne axilläre Dissektion

Abbildung 5: Früherkennung und offene Fragen Mamma

- Früherkennung (angegebenes Alter oder 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter der jüngsten betroffenen)
 - 25 J.: halbjährliche vaginale Untersuchung durch Gynäkologen
 - 25 J.: halbjährliche transvaginale Sonographie (US) von Uterus/Ovarien
- Prophylaktische Medikation
 - orale Kontrazeptiva
 - ? Endokrine Stimulationsprotokolle bei Infertilität
 - ? HRT
- Prophylaktische Chirurgie
 - ? Bilaterale Oophorektomie, Peritoneallavage ohne Lymphknotensampling

Abbildung 6: Früherkennung und offene Fragen Ovar

I.2.2.1 Früherkennung Mamma

Selbstuntersuchung der Brust

Die monatliche Selbstuntersuchung der Brust sollte im frühen Erwachsenenalter (zum Beispiel im Alter von 18-21 Jahren, spätestens drei Jahre vor dem jüngsten Mammakarzinomfall in der Familie) begonnen werden, um eine Regelmäßigkeit und die Gewöhnung an die normalen Eigenschaften des Brustgewebes zu erreichen. Die Ratsuchende sollte die Abtastung der Mammae jeden Monat zum gleichen Zeitpunkt,

möglichst am 4.-6. Zyklustag, durchführen, um einen Überblick über Veränderungen im Brustgewebe zu bekommen. Studien haben gezeigt, dass die regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust eine effektive Früherkennungsuntersuchung darstellt (Baines, 1992). Eine Metaanalyse mehrerer Studien ergab eine Senkung der Mammakarzinome < 2 cm und Lymphknoten-positiven Befunde durch die Mammaselbstuntersuchung. Weiterhin zeigen aktuelle Studien eine altersabhängige Mortalitätssenkung von bis zu 30% (Engel *et al*, 2000; Beckmann und Schulz-Wendtlandt, 2001). Engel *et al* (2000) zeigte in der Feldstudie München in einer Untergruppe mit ausschließlicher Brustselbstuntersuchung eine Senkung der Mammakarzinommortalität um 7,5%. Durch die limitierte Sensitivität der Mammographie, besonders bei jungen Patientinnen, kann die monatliche Selbstuntersuchung eine potentiell wichtigere Früherkennungsmaßnahme für BRCA1 und BRCA2-Mutationsträgerinnen als für Patientinnen mit durchschnittlichem Risiko darstellen (Kopans, 1995). Das Vertrauen in und die Genauigkeit der Untersuchungsmaßnahme können mit ärztlicher Beratung und Übung gesteigert werden (Bennett *et al*, 1983). Die Selbstpalpation wurde auf Wunsch der Ratsuchenden während des Beratungsbesuches in der Tumorrisikosprechstunde gezeigt. Weiterhin wurde versucht, eventuelle Ängste und Unsicherheiten zu erkennen und zu besprechen.

Abtastung der Brust durch die Gynäkologin/den Gynäkologen

Neben der monatlichen Selbstuntersuchung der Brust durch die Ratsuchende wurde empfohlen, dass die/der niedergelassene GynäkologIn im halbjährlichen Abstand die Brust untersucht. Die fachärztliche klinische Untersuchung besteht neben der Palpation aus Inspektion. Wichtig ist die Untersuchung der Randbereiche, die der mammographischen Untersuchung entgehen. Hierzu gehören sternumnahe Region, untere Umschlagfalte, lateraler Drüsenkörper und Axilla (Beckmann und Schulz-Wendtlandt, 2001). Diese ärztliche Untersuchungsmaßnahme zeigt sich als sinnvolle Ergänzung der Früherkennung. Alleine 10% aller Mammakarzinomfälle werden durch die ärztliche Untersuchung erkannt (Working Group to Review the National Cancer Institute-American Cancer Society Breast Cancer Detection Demonstration Project, 1990; Miller *et al*, 1991). Die Sensitivität der ärztlichen Abtastung der Brust wird auf 17% bis zu 89% geschätzt, abhängig von der Erfahrung der Ärztin/ des Arztes und der Größe und des Stadiums des Tumors (Fletcher *et al*, 1985; Campbell *et al*, 1991). Daten der Feldstudie München zeigten weiterhin eine Reduktion der Mammakarzinommortalität durch die ärztliche Palpation um mindestens 25%. Die Kombination von ärztlicher Palpation und Brustselbstuntersuchung reduzierte pT3-4-Tumoren um 81% (Engel *et al*, 2000).

Mammographie

Eine Mammographie wurde allen Ratsuchenden ab einem Alter von 30 Jahren als

Basismammographie empfohlen. Bei guter Beurteilbarkeit der Brustdrüsen auf der mammographischen Aufnahme sollte diese Untersuchung im Intervall von zwölf Monaten genutzt werden. Die Mammographie sollte nach Möglichkeit in der gleichen Praxis mit dem Vorliegen früherer Aufnahmen zum Vergleich durchgeführt werden.

In der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde wurde jedoch darauf hingewiesen, daß die Risiken wie auch der Nutzen für Patientinnen unter dem 50. Lebensjahr nicht erwiesen sind. Die durch Studien belegte Effektivität der Mammographie in der Früherkennung eines Mammakarzinoms bezieht sich auf Patientinnen über dem 50. Lebensjahr mit einem durchschnittlichen Risiko für eine Mammakarzinomerkrankung (Burke *et al*, 1997). Weiterhin wurde die Ratsuchende darüber aufgeklärt, dass die mammographische Untersuchung mit Beginn im frühen Alter potentiell das Risiko einer Mammakarzinomerkrankung steigern kann. Es wird angenommen, dass die Vorteile in der Früherkennung bei Patientinnen mit familiärer Mamma- und Ovariakarzinombelastung überwiegen, und so den frühen Beginn der Mammographie rechtfertigen (Lynch *et al*, 1993; Vasen, 1994; Hoskins *et al*, 1995; Mettler *et al*, 1996). Die Mortalitätsreduktion durch die Anwendung der Mammographie liegt im Nachweis von kleinen, lymphknotennegativen Tumoren mit geringer Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa und niedrigem Grading (Schreer, 1998; Tabar *et al*, 1999). Die Tumorprogression verläuft in der Prämenopause rascher, welches ein Screening für jüngere Patientinnen mit kurzem Intervall rechtfertigen vermag (Beckmann *et al*, 1997; Beckmann *et al*, 2000). Während ein halbjährliches Intervall zu einer mathematisch berechneten Mortalitätsreduktion von bis zu 80% führen kann (Michaelson *et al*, 1999), ist ein solches Intervall eine große Anforderung an die Compliance der Ratsuchenden. Ein zwei- bis dreijähriges Intervall scheint für postmenopausale Frauen mit einem durchschnittlichen Risiko ausreichend zu sein. Für jüngere Frauen und Hochrisikopatientinnen muß ein kürzeres Intervall empfohlen werden (Schreer, 1998; Beckmann *et al*, 2000). Im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde wurde ein jährliches Intervall empfohlen.

Die Effektivität der Mammographie für Patientinnen zwischen dem 50. und dem 69. Lebensjahr mit einem durchschnittlichen Risiko ist durch Studien belegt. Sie ist in der Lage die Mammakarzinommortalität um 30% bis 40% zu senken (Kerlikowske *et al*, 1995; Schreer, 1998). Die Mammographie als Früherkennungsuntersuchung für Ratsuchende unter dem 50. Lebensjahr zeigt sich kontrovers, wobei mittlerweile auch ein Effekt für 45-50-Jährige als gesichert gelten kann (Alexander *et al*, 1999; Moss *et al*, 1999). Eine Arbeitsgruppe des National Cancer Institute konnte keine Beweise für den Nutzen der Mammographie für Ratsuchende unter dem 50. Lebensjahr aufzeigen (Fletcher *et al*, 1993). Diese Meinung wird jedoch von vielen Experten angezweifelt. Die US Preventive Services Task Force, 1996, hat betont, dass die vorliegenden Daten weder für noch gegen die Mammographie als Früherkennungsuntersuchung für jüngere Frauen sprechen. Das hohe

Risiko einer Mammakarzinomerkrankung von BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen bestärkt die Annahme, dass Patientinnen mit familiärer Mamma- und Ovarialkarzinombelastung durch diese Früherkennungsmaßnahme einen Nutzen haben, obwohl die aktuelle Datenlage dieses nicht bestätigen kann (Burke *et al*, 1997). Falsch-positive Ergebnisse und die potentielle Steigerung des Mammakarzinomsrisikos durch die frühe und wiederholte Strahlenbelastung werden häufig im Zusammenhang mit der Mammographie angesprochen. Das Risiko durch die Strahlenbelastung steigt mit dem früheren Beginn der Mammographie im regelmäßigen Intervall (Evans *et al*, 1986). Zudem ist bei jungen Frauen das Brustdrüsengewebe dichter und höhere Strahlendosen sind notwendig. Die durch die Mammographie induzierten Mammakarzinomfälle werden im Vergleich zu den durch Vorsorge erkannten Mammakarzinomen jedoch als gering geschätzt. Eine Studie der Universität Valencia zeigte eine Wahrscheinlichkeit von 36 auf 100.000 Frauen (0,036%) auf, eine weitere britische Studie gibt die Wahrscheinlichkeit eines strahleninduzierten Karzinoms mit 1 auf 100.000 (0,001%) an (Krome, 2001). Das genetisch bedingte Mammakarzinomrisiko könnte durch die Strahlenbelastung gesteigert werden. Mit der Entdeckung der Ataxia telangiectasia (AT) Mutation hat sich ein weiteres theoretisches Problem für Hochrisikopatientinnen ergeben (Savitsky *et al*, 1995). Die exakte Anzahl von Hochrisikopatientinnen mit einer AT Mutation ist unbekannt. Es wird jedoch vermutet, dass bis zu 8% aller Patientinnen mit einem Mammakarzinom heterozygot für eine AT Mutation sind. In vitro Studien von Fibroblasten aus AT Mutationsträgerinnen haben aufgezeigt, dass nach Strahlenbelastung die DNA-Reparatur eingeschränkt ist (Savitsky *et al*, 1995). Diese Beobachtung läßt die Hypothese zu, dass Strahlenbelastung durch Mammographie wie auch durch die postoperative Bestrahlung in der Mammakarzinomtherapie eventuell mehr Schaden als Nutzen bringt. Die genetische Testung auf AT Mutationen ist jedoch noch nicht verfügbar (Beckmann *et al*, 1996). Diese Aspekte wurden zusammen mit der reduzierten Sensitivität der Mammographie in der jungen Brust und der fehlenden Datenlage für BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen in Betracht gezogen und mit der Ratsuchenden besprochen.

Zur Zeit ist die Mammographie als Screeningverfahren infolge einer Metaanalyse von Götzsche und Olsen, 2000, erneut in Diskussion geraten. Die Metaanalyse deckte grundlegende statistische Ungleichheiten in sechs der acht publizierten Mammographie-Großstudien auf. In einer aktuell publizierten niederländischen Studie wurde eine Mortalitätsreduktion von 16% in der Gruppe zwischen 50 und 59 Jahren bzw. 20% in der Gruppe zwischen 60 und 69 Jahren und in einer englischen Studie eine absolute Mortalitätsreduktion von 6% durch die Mammographie als Screeningmethode nachgewiesen (Beckmann und Schulz-Wendtlandt, 2001). Während diese Daten den positiven Effekt der Mammographie unterstreichen, sollten laufende Studien abgewartet werden und das flächendeckende Mammographiescreening unabhängig zu den

Früherkennungsmaßnahmen für Hochrisikopatientinnen betrachtet werden.

Ultraschall der Brust

Neben der herkömmlichen Mammographie wurde der Einsatz der Mammasonographie mit hochauflösenden Schallköpfen (7,5 MHz-13MHz) im halbjährlichen Intervall empfohlen. Aufgrund der reduzierten Sensitivität der Mammographie in der jungen Brust und mögliche Steigerung des Karzinomrisikos mit eventueller Beeinflussung des genetisch bedingten Risikos – auch in Bezug mit der oben besprochenen Problematik der AT Mutation – sollte der Ultraschall der Brust ein fester Bestandteil des Früherkennungsprogramms darstellen (Jellins, 1994; Madjar *et al*, 1995). Der Ultraschalleinsatz als Screeningmethode für Hochrisikofrauen ist zur Zeit in wissenschaftlicher Untersuchung (Schmutzler *et al*, 1999; Kuschel *et al*, 2000).

Zudem kann eine Kombination von Sonographie und farbkodierter Doppler-Sonographie im Rahmen eines Früherkennungsprogramms diskutiert werden. Braun *et al*, 2001, konnte bei prospektiver Anwendung der Kombination an 128 Mammatumoren unklarer Dignität die Treffsicherheit auf 87% gegenüber 79% Treffsicherheit für die Sonographie alleine signifikant steigern ($p < 0,05$).

Kernspinmammographie

Die Effektivität der Kernspinmammographie als Früherkennungsmaßnahme ist aktuell noch nicht durch Studien belegt. Ausgewählte Fälle haben jedoch eine hohe Sensitivität (79,3%) und Spezifität (96,9%) in der Erkennung von Mammakarzinomen unterschiedlicher Histologie gezeigt (Kaiser, 1996). Zudem ist die Kernspinmammographie das Verfahren mit der höchsten Sensitivität in der Detektion von lokalen Rezidiven in röntgenologisch dichtem Brustdrüsengewebe (Sensitivität von 92% gegenüber Sonographie mit 86% und Mammographie mit 66%) und somit ein wichtiger Teil des Follow-Ups nach einer Mammakarzinomerkrankung mit brusterhaltender Therapie (Schulz-Wendland *et al*, 2001). Im Falle von Tumorangiose ist der Nachweis von kleinen Herden (bis zu 4 mm) und Tumormultizentrität wie auch der Einsatz von MR gesteuerter Tumorintervention möglich (Gilles *et al*, 1994; Vosschenrich *et al*, 1996). Frühe, nicht-invasive Herde wie das ductale *Carcinoma in situ* können nicht durch die Kernspinmammographie erkannt werden (Heywang *et al*, 1989; Kaiser, 1996). Weiterhin zeigte Kuhl *et al* (2000) in einer prospektiven Untersuchung zur Effizienz von Diagnoseverfahren Hinweise auf den Nutzen der Kernspinmammographie als Screeningverfahren für junge Frauen mit einem hohen Risiko für Brustkrebs auf. 192 asymptomatische Frauen aus Risikofamilien wurden mittels Tastuntersuchung, Mammographie, Ultraschall und Kernspinmammographie überwacht, wobei neun Mammakarzinome diagnostiziert werden konnten. Die Kernspinmammographie erwies sich in diesem Risikokollektiv als sensitivste und spezifischste Methode.

Es liegen keine Informationen über die Nebenwirkungen der Kernspinnmammographie und der regelmäßigen Applikation von Kontrastmittel auf einer regelmäßigen Basis im Kollektiv der Hochrisikopatientinnen vor (Beckmann *et al*, 1996). Im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde wurde die Kernspinnmammographie bis zum 1.1.2000 aufgrund mangelnder Datenlage zum Einsatz als Screeningsmaßnahme nur im Falle von unklaren Befunden in der Mammographie und/oder im Ultraschall empfohlen. Seit Januar 2000 wird den Ratsuchenden die Kernspinnmammographie im Intervall von einem Jahr empfohlen, da die hohe Sensitivität und Spezifität den Nutzen für Hochrisikopatientinnen in der frühen Mammakarzinomerkenkung bekräftigen.

I.2.2.2. Früherkennung Ovar

Tastuntersuchung der Genitale

Es wurde den Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde empfohlen, dass der/die betreuende Arzt/Ärztin bei dem im sechsmonatigen Abstand erfolgenden Besuch neben dem Ultraschall der Genitale eine vaginale Tastuntersuchung durchführt (Beckmann *et al*, 1996).

Ultraschall der Genitale

Der Ultraschall der Genitale wurde den Ratsuchenden im halbjährlichen Abstand empfohlen. Dieser sollte transvaginal durchgeführt werden (Jacobs *et al*, 1988; Bourne *et al*, 1991; NIH Consensus Statement, 1994; Hoskins *et al*, 1995).

Der transabdominale Ultraschall ermöglicht in über 99% aller Patientinnen ein genaue Einschätzung des Volumens der Ovarien, jedoch kann diese Untersuchungstechnik nur schwach zwischen benignen und malignen Veränderungen unterscheiden (Jacobs *et al*, 1988; Campbell *et al*, 1989; Higgins *et al*, 1989;). Die transvaginale Technik verbessert hingegen die Möglichkeit zur Diskrimination. Van Nagell *et al* (1991) entdeckte in einer Studie in 2,4%-3,1% aller untersuchten, asymptomatischen Patientinnen einen abnormen Befund. Nach chirurgischer Diagnose zeigten sich 90% der Befunde benigne. Die Spezifität kann durch die Nutzung des morphologischen Indexes verbessert werden. Dieser ergibt sich aus dem Volumen der Ovarien, der Wandstärke der Cyste und der Struktur der Septen (Daly, 1992). Die Untersuchung eines Kollektivs von Patientinnen mit familiärer Ovarialkarzinombelastung zeigte in 5,5% der Fälle einen verdächtigen Befund. Hier ergab die Diagnosesicherung in drei der 39 Befunde die Diagnose eines Ovarialkarzinoms. Dieses entspricht einem Vorhersagewert von 7,7% (Bourne *et al*, 1991). Weiterhin kann der Einsatz der Farb-Duplex-Sonographie zur Früherkennung erwogen werden. Jacobs *et al*, 1993, hat in einer Studie mit 14 317 asymptomatischen Patientinnen 624 benigne und 56 maligne Befunde erhoben. Dieses entspricht einer Sensitivität von 96,4% und einer Spezifität von 99,8%.

Der transvaginale Ultraschall kann somit durch die Verwendung des morphologischen

Indexes und den Einsatz der Farb-Duplex-Sonographie sinnvoll zur Früherkennung kombiniert werden. Eine Reduktion der Mortalität durch den Einsatz dieser Früherkennungsmaßnahmen konnte jedoch noch nicht aufgezeigt werden (Burke *et al*, 1997).

Tumormarker

Die Mehrzahl aller asymptomatischen Ovarialkarzinome gehen mit einem erhöhten CA-125-Serumspiegel einher (Jacobs *et al*, 1989; Gargano *et al*, 1990; Helzlsouer *et al*, 1993). Jedoch zeigen nur 50% der frühen Stadien eine Erhöhung des CA-125 (Gargano *et al*, 1990). Weiterhin können nicht-maligne Erkrankungen, wie zum Beispiel Endometriose, Schwangerschaft, benigne, ovarielle Gewebeveränderungen und Eileiterentzündungen, zur Erhöhung des CA-125-Serumspiegels führen (Zurawski *et al*, 1988; Muto *et al*, 1993). Zudem können auch nicht gynäkologische Malignome (Vasilev *et al*, 1988) und Patientinnen ohne erkennbare Erkrankung (Helzlsouer *et al*, 1993) eine Erhöhung des CA-125-Spiegels zeigen. Einhorn *et al* (1992) entdeckte in einer Früherkennungsstudie von 5500 asymptomatischen Patientinnen sechs Ovarialkarzinome und schätzte die Spezifität des Serum-CA-125-Spiegels auf 98,5% für Frauen über dem 50. Lebensjahr und 94,5% für Frauen unter dem 50. Lebensjahr. Kramer *et al* (1993) zeigte folgend in einer Kombination von CA-125-Spiegel und Ultraschall eine Spezifität von 99,9% und einen Vorhersagewert von 26,8% auf. Diese Studie wurde mit 22.000 Patientinnen über dem 45. Lebensjahr durchgeführt. Elf Ovarialkarzinome, davon vier im Stadium I, konnten entdeckt werden. Diese Überlegungen wurden bei der Erstellung eines individuellen Früherkennungsprogramms in Betracht gezogen. Die Kontrolle des CA-125-Serumspiegels konnte aufgrund der Erhöhung bei vielen benignen Erkrankungen nur mit Vorbehalt genannt werden (Beckmann *et al*, 1996).

I.2.2.3. Chemoprävention

Die medizinische Primärprävention des Mammakarzinoms konzentriert sich auf die Variation von endokrinen, parakrinen und autokrinen Einflüssen auf das Brustgewebe (Kuschel *et al*, 2000). Es wurden Aromataseinhibitoren, Retinoide, Isoflavonoide, Gonadotropin-Releasing-Hormone, niedrig dosierte, orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapeutika getestet (Fisher *et al*, 1998). Weiterhin wurden einige Studien (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Breast Cancer Prevention Trial (BCPT-P1), Royal Marsden Hospital Randomised Chemoprevention Trial, Italian Randomised Trial Among Hysterectomised Women) publiziert, welche den Einsatz von Tamoxifen 20 mg/d versus Placebo zur Senkung des Mammakarzinomrisikos prüften (Marcus *et al*, 1996; Powels *et al*, 1998; Veronesi *et al*, 1998). Die BCPT-1-Studie zeigte eine deutliche Senkung des Mammakarzinomrisikos auf, jedoch konnte dieses nicht durch die Royal Marsden noch durch die italienische Studie

bestätigt werden. Diese Unterschiede können durch verschiedene Ursachen bedingt sein (Kuschel *et al*, 2000):

1. Unterschiede in den statistischen Variablen (Alter, Compliance, Nachbeobachtungsperiode, zusätzliche Einnahme von Hormonersatztherapeutika)
2. Unterschiede in den Einschlußkriterien bzw. der Risikoeinschätzung/-berechnung.

Bezogen auf die oben genannten Studien müssen 6.600 gesunde Frauen mit einem niedrigen oder mittleren Mammakarzinomrisiko Tamoxifen einnehmen, um 82 kleine, Lymphknoten negative, Östrogenrezeptor positive Mammakarzinome zu verhindern. Da die Daten der Studie sich uneinheitlich darstellen und der Nutzen für Mutationsträgerinnen bzw. Patientinnen mit familiärer Belastung noch nicht aufgezeigt wurde, konnte der Einsatz von Tamoxifen zur Chemoprävention eines Mammakarzinoms im Hochrisikokollektiv nicht empfohlen werden.

Der selektive Östrogenrezeptor-Modulator Raloxifen ist aktuell Gegenstand laufender Studien. In einer Studie zur Testung der Raloxifenwirkung auf die Senkung von Knochenbrüchen [MORE (Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation)] konnte in einer Gruppe von 7.705 postmenopausaler Frauen als Nebeneffekt eine Reduktion der Mammakarzinominzidenz um 76% aufgezeigt werden (Cummings *et al*, 1999). Ein möglicher Einsatz zur Chemoprophylaxe mittels Raloxifen sollte nach Ablauf der Studie diskutiert werden.

Die Entstehung eines Ovarialkarzinoms korreliert mit raschem Wechsel und Reparatur der Epithelialzellen nach der Ovulation. Die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva kann das Risiko einer Ovarialkarzinomerkrankung um 50% und die Mortalität um 80% senken (Whittemore *et al*, 1992; Beral *et al*, 1999). Somit kann die Einnahme oraler Kontrazeptiva, insbesondere Monophasenpräparate, eine Option zur Prävention des Ovarialkarzinoms für Hochrisikopatientinnen darstellen, und wurde in der Sprechstunde mit den Ratsuchenden diskutiert und empfohlen.

Narod *et al* (1998, 2001) zeigte in zwei Studien mit BRCA1-/2-Mutationsträgerinnen eine signifikante Senkung des Ovarialkarzinomrisikos. In der aktuellen Studie betrug die Odds Ratio für Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva 0,44 (95% Confidence interval 0,28 bis 0,68), mit einer Risikoreduktion um 4,4% pro Einnahmejahr ($p=0,056$). Jedoch kann durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Mammakarzinomrisiko gesteigert werden. Brinton *et al* (1995) und Ursin *et al* (1997) stellten anhand von Studien mit Mutationsträgerinnen und Patientinnen mit familiärer Karzinombelastung nur eine geringfügige Steigerung des Mammakarzinomrisikos durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva fest. Weiterhin ist zu beachten, dass zehn Jahre nach Beendigung der Einnahme keine Senkung der Mortalität mehr aufgezeigt werden kann (Beral *et al*, 1999).

Eine randomisierte italienische Studie mit Fenretiniden (4-HPR) zeigte eine deutlich

reduzierte Ovarialkarzinominzidenz im Behandlungskollektiv (n=0) im Vergleich zur Placebogruppe (n=6, p=0,01) [Veronesi *et al*, 1999]. Diese ersten Daten ermutigen zur Durchführung weiterer Studien zum Einsatz von Retinoiden als chemopräventives Medikament zur Reduktion von Ovarialkarzinomen.

Diese Aspekte wurden in der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde den Ratsuchenden nicht vorenthalten.

I.2.2.4 Prophylaktische Chirurgie

Die prophylaktische Chirurgie wurde in der ersten Beratung mit den Ratsuchenden angesprochen und diskutiert. Eine Empfehlung mit einer intensiveren Diskussion der Vor- und Nachteile der prophylaktischen Chirurgie wurde jedoch erst nach der genetischen Testung und der Ergebnismitteilung ausgesprochen. Hier zeigte sich, dass Patientinnen, welche einen Rat zur prophylaktischen Chirurgie suchten, sich häufig mißverstanden fühlten. Sie wurden mit den medizinischen Indikationen zur prophylaktischen Chirurgie konfrontiert, jedoch konnten persönliche Hintergründe und Ängste nicht quantifiziert und evaluiert werden. Dieses führte häufig dazu, dass betreuende Ärztinnen und Ärzte den Wunsch der Patientin nach der prophylaktischen Chirurgie als „definitive“ Lösung der individuellen Problematik fehlinterpretierten (Kuschel *et al*, 2000). Diese unterstreicht die Notwendigkeit der psychotherapeutischen Betreuung im Rahmen der interdisziplinären Tumorrisikosprechstunde.

Bis heute liegen nur retrospektive Studien zur Effizienz der bilateralen prophylaktischen Mastektomie vor. Genaue Richtlinien zur Indikation und Technik der prophylaktischen Chirurgie fehlen. Bisher wurden drei wesentliche Studien veröffentlicht: 1. Pennisi and Capozzi, 1989 (1500 Patientinnen, davon 300 Patientinnen mit einem erkrankten Familienmitglied ersten Grades, 15 Jahre Nachbeobachtung und sechs Mammakarzinomfälle bei mastektomierten Patientinnen); 2. Ziegler und Kroll, 1991 (1500 Patientinnen mit 450 Patientinnen mit einem erkrankten Familienmitglied ersten Grades, neun Jahre Nachbeobachtung und 15 beobachteten Mammakarzinomen) und 3. Hartmann *et al*, 1999 (639 Patientinnen, davon 214 mit hohem und 425 mit mittlerem Mammakarzinomrisiko, 14 Jahre Nachbeobachtung und vier Mammakarzinome). Obwohl diese Daten den präventiven Effekt der prophylaktischen Chirurgie unterstützen, muß man beachten, dass es sich um retrospektive Studien eines definierten Kollektivs ohne genetische Testung handelt. Die kosmetischen Ergebnisse sind hervorragend, und die Mortalität des Mammakarzinoms wird stark reduziert. Jedoch bleibt bei der subkutanen Mastektomie ein nicht unerheblicher Anteil von Brustgewebe im Bereiche der Aureola zurück. In elf Rezidiven nach subkutaner Mastektomie zeigten sich drei Fälle im Bereich der Aureola und weitere acht im Bereich unterhalb des erhaltenen Gewebelappens (Hughes *et al*, 1999). Weiterhin verbleibt die Notwendigkeit der regelmäßigen Mammographie. Falsch-

positive Ergebnisse bei der Tastuntersuchung und der Mammographie können durch Narbengewebe und postoperative Kalzifikationen gesteigert werden, welches zusätzliche Biopsien erfordert. Es ist verständlich, dass die Wahrscheinlichkeit eines Mammakarzinoms mit der zurückgebliebenen Menge an Brustgewebe korreliert. Somit kann nur die totale Mastektomie mit dünnen Hautlappen und die Entfernung der Pectoralis-Faszie das Maximum der Prävention durch die prophylaktische Chirurgie erreichen (Evans *et al*, 1999).

Zur prophylaktischen Chirurgie der Ovarien wurden drei große Studien veröffentlicht (Tobacman *et al*, 1982; Piver *et al*, 1993; Stuewing *et al*, 1995). Insgesamt wurde die prophylaktische Chirurgie bei 396 Hochrisikopatientinnen aufgrund der familiären Karzinombelastung durchgeführt. Das größte Risiko für diese Patientinnen scheint die peritoneale Carcinomatose zu sein, welche bei elf (3%) Patientinnen auftrat. Dieses könnte durch ein okkultes Ovarialkarzinom zum Zeitpunkt des Eingriffs, Malignität von ektopen Ovarialgewebe oder durch Malignität des Peritoneums, welches den gleichen embryologischen Ursprung wie das Oberflächenepithel der Ovarien hat, bedingt sein.

Weiterhin könnte die prophylaktische Chirurgie der Ovarien das Mammakarzinomrisiko senken. Eine signifikante Reduktion des Mammakarzinomrisikos um 50% zeigte sich beim Vergleich von BRCA1-Mutationsträgerinnen mit der prophylaktischen Oophorektomie vor dem 50. Lebensjahr mit Mutationsträgerinnen ohne diese Präventionsmaßnahme (Rebbeck *et al*, 1999). Zudem kann die Oophorektomie die Rezidivwahrscheinlichkeit bei bereits an einem Mammakarzinom erkrankten BRCA1-Mutationsträgerinnen deutlich senken. Møller *et al* (2002) zeigte in einer Studie mit 36 an einem Mammakarzinom erkrankten BRCA1-Mutationsträgerinnen, davon 21 mit Z.n. prophylaktischer Oophorektomie, eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 67% für die oophorektomierten versus 44% für die nicht oophorektomierten Mutationsträgerinnen. Für oophorektomierte Mutationsträgerinnen mit negativem Lymphknotenstatus lag die rezidivfreie Fünf-Jahres-Rate bei 100%, während sie bei den nicht oophorektomierten Patientinnen 42% betrug ($p=0,009$).

Die prophylaktische Oophorektomie in Kombination mit dem besprochenen intensiven Früherkennungsprogramm der Brust wurde mit den BRCA1-Mutationsträgerinnen diskutiert (Kuschel *et al*, 2000).

I.3. Assoziationsanalyse für CTLA-4-Polymorphismen und Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom bei BRCA-1-Mutationsträgerinnen

I.3.1. Einführung: *risk modifiers genes*

Für BRCA1-Mutationsträgerinnen zeigt sich eine deutliche Variabilität im Alter der Ersterkrankung (Easton *et al*, 1994). Mehrere Erklärungsansätze sind möglich. Unter anderem sind dies eine unterschiedlichen Penetranz der verschiedenen Mutationen im BRCA1-Gen abhängig von Art und Lokalisation der Mutation oder Allelvariationen in anderen Genen, den *risk modifiers genes*, welche die Penetranz des BRCA1-Gens beeinflussen oder modifizieren. Diese Gene für sich alleine könnten bei niedriger Penetranz die Wahrscheinlichkeit zur Mammakarzinomerkrankung erhöhen, und somit auch ohne Mutationsnachweis im BRCA1-Gen zu Mammakarzinomfamilien führen (Rebbeck, 2002). Der Einfluß der *risk modifiers genes* könnte sich direkt auf die BRCA1/2-assozierte Karzinogenese auswirken. DNA-Reparatur-Systeme als auch karzinogene Metaboliten können möglicher Weise die Wahrscheinlichkeit einer somatischen Mutation („second hit“) bei Frauen mit einer vererbten BRCA1/2-Mutation („first hit“) erhöhen. Weiterhin könnten *risk modifiers genes* die Regulation der BRCA1/2-Genexpression beeinflussen. Es ist bekannt, dass die BRCA1-Expression durch Steroidhormone reguliert wird (Gudas *et al*, 1996). Somit können *risk modifiers genes* in eine Reihe von Kategorien fallen. Gene, welche im Metabolismus der Karzinogenese beteiligt sind, beeinflussen die Wirkung potentieller mutagener Ereignisse. Hierzu gehören Mitglieder der Cytochrom-p450-Familie (z.B. CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4 oder CYP2E1), die Glutathion-S-Transferase, Epoxidhydrolasen, Superoxiddismutasen oder N-acetyltransferasen (z.B. NAT1 oder NAT2). Auch die Funktion der DNA-Reparatur des BRCA1-Gens spricht für die Wirkung weiterer Gene, welche an der DNA-Reparatur beteiligt sind, als *risk modifiers genes* (Rebbeck, 2002). Weiterhin müssen Gene, welche im Zellzyklus oder der Apoptosis (z.B. p53, p21, Cyclin D1, Cyclin E), dem Steroidhormonmetabolismus als auch der Immunregulation involviert sind, in Betracht gezogen werden (Rebbeck, 2002). Eine Übersicht über die bereits bekannten *risk modifier* vermittelt die folgende Abbildung (Abbildung 7).

DNA- Reparatursysteme	BRCA1 17q21	BRCA2 13q12-13	Tp53 17p13.1	ATM 11q22-23
Tumorsuppressorgene	PTEN 10q23.3			
Proto-Onkogene	HRAS1 11p15	HER2 17q21		
Stoffwechsel- Metabolismus	NAT1 8p22	NAT2 8p22	GSTM1 1p13.3	GSTP1 11q13
	GSTT1 11q	CYP1A1 15q	CYP1B1 2p21	CYP2D6 22q11
Hormonmetabolismus	CYP17 10q24.3	CYP19 11q21.1	ER 6q25.1	PR 11q22-23
	AR Xq11-12	COMT 22q11.2	UGT1A1 2q37	EDH17B2 17q12
Immunsystem	TNFa 6p21			
Eisenmetabolismus	HFE 6p21	TFR 3q		
Zellwachstum	TβR-I 9q33-34			
Zelldifferenzierung	VDR 12q			
Fettstoffwechsel	APOE 19q13.2			

Abbildung 7: Übersicht *risk modifier* Mammakarzinom (de Jong *et al*, 2002)

Die Rolle der Immunkontrolle von Tumorwachstum ist gut dokumentiert (Khanna R, 1998). Die Zellen des zytotoxischen Systems vermitteln den Großteil des Anti-Tumoreffektes. Die eingeschränkte T-Zellfunktion ist eine häufige Begleiterscheinung bei Karzinompatienten (Rao *et al*, 1996). Auch Verwandte ersten Grades von Mammakarzinompatientinnen weisen eine reduzierte T-Zellfunktion auf (Shevde *et al*, 1998). Die eingeschränkte Immunfunktion könnte durch vererbte Faktoren verursacht bzw. beeinflusst werden und somit indirekt zu einer Prädisposition für das Mammakarzinom führen. Genetischen Faktoren, wie z.B. Mutationen und Polymorphismen, welche die Funktion des Immunsystems beeinflussen, könnten im Gegenzug Kandidatengene darstellen, welche die präsymptomatische Beurteilung des individuellen Risikos zur Mammakarzinomerkrankung ermöglichen. Müschen *et al* (2000) zeigte am Beispiel des CD95 Rezeptorligandensystems auf, dass Polymorphismen bzw. Mutationen im CD95-Gen zu einer reduzierten Fähigkeit der zytotoxischen T-Zellen zur Apoptoseinduktion führen. Diese Veränderungen sind mit einem erhöhten Risiko sowohl für lymphatische als auch für solide Tumoren assoziiert. Im Mammakarzinom wurde ein Verlust der CD95-Expression bereits nachgewiesen (Müschel *et al*, 1999).

Das Wissen über diese Gene das Verständnis der Immunmodulation im Rahmen der Tumorgenese auf der Basis von genetischen Faktoren fördern.

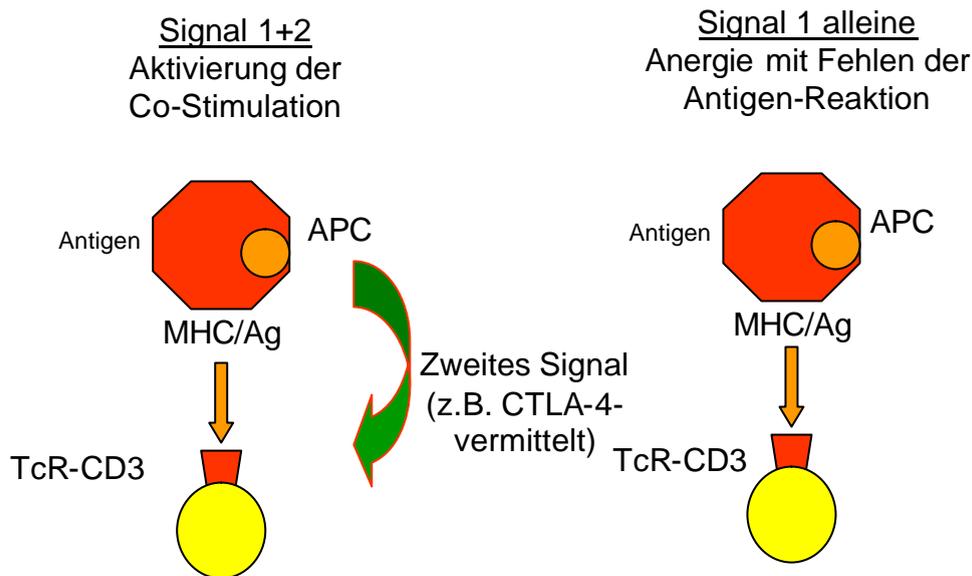
Die Evidenz der *risk modifiers genes* bei Mammakarzinompatientinnen und BRCA1-Mutationsträgerinnen wurde bereits anhand einiger Gene nachgewiesen. Unter anderem sind das HRAS1 (Phelan *et al*, 1997), der Androgenrezeptor (Rebbeck *et al*, 1999), I1307K

(Redston *et al*, 1998) und NAT2 (Rebbeck *et al*, 1997). Ein großer Teil der Hochrisikofamilien für eine Mammakarzinomerkrankung ist nicht mit einer Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen assoziiert. Dieses wurde bereits anhand einiger Studien verdeutlicht, in denen nur ein geringer Anteil der getesteten Familien mit familiärer Mammakarzinombelastung mit einer Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen assoziiert war (Couch *et al*, 1997; Claus *et al*, 1998; Ford *et al*, 1998).

Allelvarianten in Genen, welche die zellvermittelte Zytotoxizität regulieren, könnten Morbidität und Alter bei Ersterkrankung in BRCA1-Mutatonsträgerinnen bestimmen. Kandidaten für solche Gene könnten sowohl Gene der Phase 1, wie auch des zytotoxischen Zweiges, Phase 2, sein. Eine zentrale Rolle für die zellvermittelte Zytotoxizität spielen Effektormoleküle von zytotoxischen T-Zellen (CTL) als auch von natürlichen Killerzellen (NK), wie Zytokine [Interleukin 2 (IL-2), γ -Interferon (IFN γ)], Tumornekrosefaktor (TNF), Faktoren der Apoptose (Fas-Ligand), Adhäsionsmoleküle (CD28 und CTLA-4) und ihre Liganden (CD80 und CD86) wie auch der T-Zellrezeptor (TCR) und Gene des „*major histocompatibility complex*“ (MHC). Eine erniedrigte NK/CTL-Aktivität kann durch eine eingeschränkte Induktion und/oder reduzierte molekulare Aktivität der verschiedenen Effektormoleküle, welche Bildung und Regulation der NK/CTL-Funktion bestimmen, verursacht werden. Einige Studien zeigten, dass unregelmäßige Immunantworten durch vererbte Faktoren erklärt werden könnten (Markowitz *et al*, 1986, Mariani *et al*, 1992). In Familien mit maligner Melanombelastung konnte eine erniedrigte zellvermittelte Zytotoxizität sowohl bei erkrankten Patienten als auch ihren gesunden Verwandten nachgewiesen werden (Hershey *et al*, 1979). Dieses lässt die Hypothese zu, dass die vererbte reduzierte Immunantwort eine Prädisposition für die Erkrankung an einem malignen Tumor darstellen kann. Die reduzierte zellvermittelte Zytotoxizität konnte auch für Verwandten von Mammakarzinompatientinnen nachgewiesen werden (Strayer *et al*, 1984; Shevde *et al*, 1998), und lässt die Vermutung zu, dass die reduzierte Aktivität von natürlichen Killerzellen als auch die reduzierte zellvermittelte Zytotoxizität ein wichtiger Risikofaktor für das Mammakarzinom darstellen kann.

I.3.2. CTLA-4: Grundlagen und Funktion

Die Aktivierung und Reifung ruhender T-Lymphozyten kann durch Interaktionen mit dem TcR-CD3-Komplex („Signal 1“) und einem nicht-antigenspezifischen Signal („Signal 2“) ausgelöst werden (Abbildung 8) (Bretscher, 1992; Slavik JM *et al*, 1999).



MHC = major histocompatibility complex; Ag = Antigen;
 APC = antigenpräsentierende Zellen; TcR-CD3 = T-Zell-Rezeptor CD3

Abbildung 8: T-Zellaktivierung mittels Co-Stimulation (Slavik *et al*, 1999)

In Abwesenheit des zweiten, co-stimulierenden Signals führt die T-Zell-Aktivierung zur Anergie oder der Induktion des Zelltodes (Apoptose). Co-stimulierende Rezeptoren auf der Zelloberfläche, interagieren mit spezifischen Liganden auf antigenpräsentierenden Zellen (APC). Obwohl zahlreiche Rezeptoren beschrieben wurden, die eine Rolle in der Co-stimulation spielen und die Interleukinproduktion verstärken, konnte kein Rezeptor gefunden werden, welcher die T-Zell-Aktivierung verhindert und zur Anergie führt (Schwartz, 1990,1992; June *et al*, 1994). Die Stimulation des CD28-Rezeptors mit monoklonalen Antikörpern oder spezifischen Liganden verhindert die Induktion von T-Zell-Anergie und fördert die Bildung von Zytokinen (z.B. Interleukin 2). Dieses spricht für eine wesentliche Funktion des CD28-Rezeptors als T-Zell-Co-stimulator. Der CD28-Rezeptor ist ein Mitglied einer komplexen Polypeptidfamilie, welche aus zwei Rezeptoren und ihren Liganden besteht. Das zytotoxische T-Lymphozyt-Antigen 4 (CTLA-4, CD152) ist das zweite Mitglied der CD28-Rezeptorgruppe, welches Homologien zum CD-28-Rezeptor und ähnliche Wirkungen auf die Expression der B7-Liganden [B7-1 (CD80) und B7-2 (CD86)] aufweist. CD28 wird kontinuierlich als homodimeres Zelloberflächenglykoprotein exprimiert, und lässt sich auf mehr als 95% aller humanen CD4 und ca. 50% aller humanen CD8-T-Lymphozyten nachweisen (Linsley *et al*, 1993; June *et al*, 1994). Das CD28-Protein besteht aus 202 Aminosäuren und hat eine ungefähre Molekülmasse von 23 kDa. CD28 ist ein Mitglied der Immunoglobulin-Superfamilie, da jede Kette eine Ig-ähnliche Domäne hat. In der zytoplasmatischen Domäne besteht CD28 aus 41 Aminosäuren. Diese Domäne besteht aus vier Tyrosin-, vier Serin- und zwei Threonin-Residuen, die durch Tyrosinproteinkinasen und

Serin-Threonin-Kinasen phosphoryliert werden können.

CTLA-4 ist ein Mitglied der Immunglobulinsuperfamilie. 31% der Aminosäuresequenz ist identisch mit der Sequenz von CD28. CD28 und CTLA-4 binden an beide Mitglieder der B7-Familie, CD80 und CD86, obwohl Unterschiede in den Affinitäten bestehen (Linsley et al, 1994; Slavik JM *et al*, 1999). Erste Studien mit CTLA-4-Antikörpern ließen vermuten, dass CTLA-4 die Co-stimulation durch CD28 verstärkt oder aufrecht erhält (Slavik JM *et al*, 1999). Weitere Studien mit antihumanen CTLA-4 MAks haben jedoch gezeigt, dass sich durch die Antikörper eine Induktion der negativregulierenden Effekte verhindern lässt (Slavik JM *et al*, 1999). Direkte und überzeugende Beweise für die Rolle von CTLA-4 in der Blockierung der T-Zell-Aktivierung wurden durch Mäuse mit einem CTLA-4-Gendefekt erbracht (Tivol *et al*, 1995; Waterhouse *et al*, 1995). Diese Mäuse entwickelten lymphoproliferative Krankheiten mit massiven Lymphozytengewebefiltrationen und Multiorganschäden innerhalb von drei Wochen nach Geburt. Sie zeigten Splenomegalie, Lymphadenopathie und einen erhöhten Spiegel an Serumimmunglobulinen. Die peripheren T-Zellen waren aktiviert, spontan proliferiert und produzierten Zytokine.

Die Verstärkung von CTLA-4 verhindert die Interleukin 2-Produktion und kann einen G0/G1-Zellzyklusarrest induzieren (Krummel *et al*, 1996). Die Störung des B7-CD28-Komplexes durch CTLA-4 könnte die Abstoßungsreaktion von Organtransplantationen und Autoimmunität langfristig verhindern, und somit als therapeutischer Ansatzpunkt dienen (Tivol *et al*, 1995, Slavik JM *et al*, 1999). In umgekehrter Weise könnte die Suppression von CTLA-4 Immunantwort verstärken und in der Bekämpfung von Tumoren eine Rolle spielen. Es stellt sich die Frage, ob genetische Mutationen bzw. Polymorphismen im CTLA-4-Gen ein Faktor der Tumorgenese ist.

Als wesentlicher Regulator der Immunantwort könnte der CD28/CTLA-4-Weg ein ideales Ziel für therapeutische Interventionen darstellen, und somit zudem eine Risikobeurteilung in der Genese von Autoimmunerkrankungen und Tumoren ermöglichen.

I.3.3. CTLA4: Frequenzen von Polymorphismen und Assoziationen

Im CTLA-4-Gen sind bereits einige Polymorphismen entdeckt und beschrieben. Durch die wesentliche Funktion in Kontrolle und Regulation der Immunantwort stellte sich die Frage, ob Polymorphismen im CTLA-4-Gen mit Autoimmunerkrankungen assoziiert sind. Der A->G Polymorphismus in Position 49 in Exon 1 führt zu einem Austausch der Aminosäure Thyreonin gegen Alanin, wobei die genauen Effekte dieses Austausches zur Zeit noch unbekannt sind. Die Frequenzen des Polymorphismus wurden bereits in mehreren Populationen beschrieben [Tabelle 1 (Anlage 1)]. Nisticò *et al*, 1996, zeigte eine Assoziation des A->G Polymorphismus mit Diabetes Typ I Erkrankungen in italienischen, spanischen und belgischen Familien. Weitere Studien anhand von kaukasischen Populationen bestätigten die Assoziation (Donner *et al*, 1997; Marron *et al*, 1997; Van der Auwera *et al*, 1997). In einer japanischen Studie

zeigte ein Kollektiv mit einem Subtyp des Diabetes Typ I die Assoziation zum Polymorphismus (Awata *et al*, 1998). Eine weitere Studie mit 117 japanischen Patienten mit Diabetes Typ I und 141 Kontrollen erbrachte keinen Hinweis für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch den CTLA-4 Exon 1 Polymorphismus (Hayashi *et al*, 1999), jedoch war der GG-Genotyp bei GAD-Ak positiven Patienten signifikant höher. Weiterhin zeigte das G-Allel auch Assoziationen mit rheumatoider Arthritis (Seidl *et al*, 1998), juveniler chronischer Arthritis mit Iridocyclitis (Forre *et al*, 1997), Hashimoto Thyreoditis (Donner *et al*, 1997) und Morbus Basedow (Harper *et al*, 1991; Yanagawa *et al*, 1995; Donner *et al*, 1997). Eine Verbindung des Polymorphismus zu Asthmaerkrankungen konnte nicht aufgezeigt werden (Heinzmann *et al*, 2000).

Der G->A Polymorphismus in Position 782 in der 3'-untranslatierten Region zeigte in einer Studie mit drei japanischen Kollektiven, gesunden Kontrollen, Patienten mit rheumatoider Arthritis und Patienten, welche an SLE erkrankt waren, keine Assoziationen (Matsushita *et al*, 1999). Die Frequenzen dieses Polymorphismus sind in Tabelle 2 (Anlage 1) dargestellt. Eine (AT)_n-Mikrosatellitenwiederholung wurde in der 3'-untranslatierten Region aufgezeigt, und die Frequenzen wurden in mehreren Populationen beschrieben [Tabelle 3 (Anlage 1)]. Yanagawa *et al*, 1995, zeigte einen Zusammenhang der Mikrosatelliten-Wiederholung mit dem C->T-Polymorphismus in Exon 1 und stellte die Hypothese auf, dass dieses möglicherweise die RNA-Stabilität herabsetzt. Die Studiengruppe entdeckte 17 verschiedene Allele mit Größen zwischen 88 und 132 bp. AT-reiche Regionen in 3'-untranslatierten Regionen können die RNA-Stabilität, besonders bei Zytokinen beeinflussen (Shaw and Kamen, 1986).

Eine Assoziation mit Morbus Basedow und Typ I Diabetes konnte in einem italienischen Kollektiv aufgezeigt werden. Dieses konnte jedoch nicht in der britischen Population beobachtet werden (Nisticò *et al*, 1996; Marron *et al*, 1997; Kotsa *et al*, 1997; Yanagawa *et al*, 1997). Kotsa *et al* (1997) beschrieb eine Assoziation mit Hypothyreose autoimmuner Genese. Weiterhin deuten die Resultate darauf hin, dass es in den unterschiedlichen Populationen deutliche Unterschiede in den Allelfrequenzen gibt. Nur in einer englischen Studie konnte der Zusammenhang der Mikrosatellitenwiederholung zur Entstehung von Morbus Addison gezeigt werden, während in der norwegischen und finnischen Population diese Assoziation nicht nachgewiesen werden konnte (Kemp *et al*, 1998).

Die Frequenzen des C->T Polymorphismus in Position -318 zum ATG Startcodon sind in Tabelle 4 (Anlage 1) dargestellt. Heward *et al*, 1998 stellten die Hypothese auf, dass dieser Polymorphismus die Funktion des Promotors nicht beeinflusst. Eine Assoziation mit der Entstehung von autoimmuner Hypothyreose und SLE konnte nicht bestätigt werden.

I.4. Fragestellung

Nach Statistiken des Breast Cancer Linkage Consortiums liegt das kumulative Risiko für BRCA1-Mutationsträgerinnen, bis zum 70. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei 82%. Für BRCA2-Mutationsträgerinnen beträgt das Risiko 70%. Eine Mammakarzinomerkrankung vor dem 50. Lebensjahr tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von 59% (BRCA1) bzw. 34% (BRCA2) auf, wobei das individuelle Erkrankungsrisiko durch modifizierende Gene, Umwelteinflüsse und allelische Heterogenität variiert (Beckmann *et al*, 2001). Bei Vorliegen einer Mutation besteht zudem ein kumulatives Risiko von 44% (BRCA1) bzw. 17% (BRCA2) für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms. Die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten vor dem 50. Lebensjahr liegen hier bei 29% (BRCA1) bzw. 0,9% (BRCA2) (Beckmann *et al*, 2001).

Somit besteht bei Vorliegen einer Mutation eine erhebliche Risikobelastung für die Ratsuchende. Ein negatives Ergebnis der BRCA1- und BRCA2-Mutations-Analyse kann andererseits nicht das Risiko einer Erkrankung auf den Wert der Allgemeinpopulation senken, da in diesem Fall immer noch ein Risiko durch die familiäre Belastung besteht und weitere genetische Dispositionen zur Karzinomentstehung in Betracht gezogen werden müssen. Allein der Nachweis einer Mutation in der Familie und ein Ausschluss dieser Mutation bei der Ratsuchenden selbst vermag die Erkrankungswahrscheinlichkeit auf das durchschnittliche Risiko zu senken. Da diese Konstellation selten besteht, müssen neben Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen für Mutationsträgerinnen auch für einen Großteil der negativ getesteten Ratsuchenden adäquate Früherkennungsmaßnahmen empfohlen werden.

Zudem entwickeln Ratsuchende mit familiärer Mamma- und Ovarialkarzinombelastung häufig Ängste, Depressionen und Furcht vor einer Karzinomerkrankung bis zur Karzinophobie (Lynch *et al*, 1997). Diese Emotionen begleiten die Ratsuchende von Kindheit an und zeigen sich am stärksten, wenn die Ratsuchende das Alter der frühesten Karzinomerkrankung in der Familie erreicht hat. Diese Ängste können das Leben der Ratsuchenden so sehr belasten, daß alleine die Erfüllung der Einschlusskriterien nicht die Indikation für ein Früherkennungsprogramm darstellen kann. Ein adäquates Früherkennungsprogramm kann neben der Möglichkeit der frühen Karzinomerkennung der Ratsuchenden Ängste nehmen und die Lebensqualität mit einer familiären Karzinombelastung verbessern. Andererseits können einige Frauen mit einer Prädisposition für ein Karzinom versuchen, ihre Belastung durch Vermeidung krebsassoziierter Vorgänge, wie z.B. die Früherkennungsmaßnahmen, zu reduzieren (Lerman&Croyle, 1996; Bredart *et al*, 2001). Diese Überlegungen wurden in die Beratung über mögliche Optionen einbezogen.

Der erste Teil der Arbeit beschäftigt sich mit den aus der Entwicklung eines intensivierten Früherkennungsprogramms resultierenden Fragen:

1. In wie weit haben Ratsuchende schon vor einer Beratung durch die Tumorrisikosprechstunde an Früherkennungsmaßnahmen teilgenommen?
Die Beantwortung dieser Frage ermöglicht Informationslücken aufzudecken und diese besondere Aufmerksamkeit im Rahmen der Beratung und Empfehlung zu schenken.
2. In welchem Alter haben Ratsuchende begonnen, Früherkennungsmaßnahmen zu nutzen?
Ein Alter zu empfehlen erübrigt sich, wenn die Ratsuchende dieses Alter bereits überschritten hat. Somit bestand die Notwendigkeit, das Alter im Kollektiv bei Beginn der unterschiedlichen Früherkennungsmaßnahmen zu ermitteln. Bei großer Abweichung vom empfohlenen Alter sind weitere präventive Maßnahmen zu diskutieren, wie z.B. jüngere Familienmitglieder der Ratsuchenden in die Tumorrisikosprechstunde einzuladen und über Risiko und Möglichkeiten der Früherkennung zu informieren.
3. Wie compliant waren die Ratsuchenden der Tumorrisikosprechstunde?
Ein intensiviertes Früherkennungsprogramm kann nur effektiv sein, wenn es durch die Ratsuchende angenommen und umgesetzt wird.
War die Beratung der Tumorrisikosprechstunde in der Lage, die Teilnahme der Ratsuchenden mit Einschlusskriterien am empfohlenen Früherkennungsprogramm zu erhöhen?
Konnte das Früherkennungsverhalten der Ratsuchenden verbessert werden?
Wie beeinflusste die Aufklärung der Ratsuchenden über ihr genaues statistisches Risiko der Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankung anhand verschiedener Berechnungsprogramme, die Klassifikation in die Gruppen mit EK und ohne EK als auch der Erkrankungsstatus und schließlich die Analyse der BRCA1- und BRCA2-Gene mit Ergebnismitteilung die Teilnahme am intensivierten, empfohlenen Früherkennungsprogramm?

Diese Fragen versucht die vorliegende Arbeit zu beantworten, um Rückschlüsse auf die Qualität und den Nutzen der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde zu schließen und die Möglichkeiten der Früherkennung im Hochrisikokollektiv zu verbessern.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit den Möglichkeiten einer Individualisierung des Früherkennungsprogramms für Hochrisikofamilien. Wie bereits oben erwähnt besteht eine unterschiedliche Penetranz und Variabilität im Alter der Ersterkrankung bei BRCA-Mutationsträgerinnen (Easton *et al*, 1994). Information über die Ursache dieser Unterschiede könnten ein Früherkennungsprogramm wie auch die Möglichkeiten der Prävention effektiver

gestalten. Mutationen und Polymorphismen zahlreicher Gene sind aktuell Gegenstand der Forschung, um Einflußfaktoren auf die Penetranz der Ersterkrankung BRCA-Mutationsträgerinnen aufzudecken. In dieser Arbeit wird die Assoziationsanalyse anhand des CTLA4-Gens dargestellt.

CTLA-4 hat als Regulator der Immunantwort eine Funktion im Immunsystem, und stellt somit einen wichtigen Ansatzpunkt für die Suche nach Faktoren bzw. Prädispositionen von Autoimmunerkrankungen als auch der Tumorgenese dar. Es ist nicht bekannt, welche Auswirkungen die bekannten Polymorphismen auf Funktion und Expression des CTLA-4-Gens haben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Polymorphismen mit weiteren Mutationen zusammenwirken, und somit die Immunität wesentlich beeinflussen.

Die beschriebenen Polymorphismen zeigen große Unterschiede in ihren Frequenzen in verschiedenen Populationen. Auch die Suche nach Assoziationen zu Autoimmunerkrankungen zeigen zum Teil gegensinnige Resultate. Dies ist der Ansatz der Fragestellung des Projektes. Zuerst werden die Frequenzen der zwei Polymorphismen A->G in Exon 1 und C->T in der Promotorregion in einer kaukasischen und einer afrikanisch-amerikanischen Population dargestellt. Die Kriterien zur Auswahl dieser zwei Polymorphismen basieren auf den in der Literatur beschriebenen Assoziationen mit Autoimmunerkrankungen sowie der möglichen Beeinflussung der Genfunktion durch ihre Position – innerhalb eines Exons bzw. im Promotor des CTLA-4-Gens. Bisher wurden die Frequenzen nur in kaukasischen und asiatischen Bevölkerungen beschrieben. Somit zeigt die Untersuchung einer afrikanisch-amerikanischen Kontrollgruppe neue Resultate. Bisher beschäftigten sich die meisten Studien mit dem Zusammenhang der Polymorphismen mit Autoimmunerkrankungen. Die wesentliche Funktion des Immunsystems in der Tumorgenese und Metastasierung spricht jedoch auch für eine Assoziationsuche zur Tumorprädisposition – in diesem Projekt BRCA-Mutationsträgerinnen. Die Darstellung der Frequenzen in diesem Kollektiv und eine anschließende Assoziationsanalyse dienen der Suche nach einem eventuellen Kandidatengen, das bei Mutationsträgerinnen das Risiko bzw. das Alter bei Erkrankung beeinflussen kann.

Folgend werden die Kontrollen nach neuen, noch nicht beschriebenen Polymorphismen gescreent. Hierzu wird die CSGE verwendet, wobei auffällige Proben im Anschluß sequenziert werden. Die Untersuchung des afrikanisch-amerikanischen Kollektivs verspricht neue Ergebnisse. Bei Vorliegen von neuen Polymorphismen kann eine Assoziationsanalyse mit BRCA1-Mutationsträgerinnen angeschlossen werden, wenn die Art bzw. Frequenz ein statistisch aussagekräftiges Resultat ermöglicht.

II. MATERIAL UND METHODEN

II.1. Nutzen und Nutzung eines Risikoscreeningprogramms im Hochrisikokollektiv „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“

II.1.1. Einschlußkriterien (EK)

Die Einschlußkriterien dienten der Eingrenzung der sogenannten Hochrisikofamilien. Weiterhin bilden sie die Grundlage der Gruppeneinteilung zur Darstellung der Unterschiede in Anamnesedaten und der Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen des Beratungskollektivs in dieser Arbeit.

Von den 892 Ratsuchenden, die in der Tumorrisikosprechstunde der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, im Zeitraum von August 1994 bis Juli 2001 beraten wurden, erfüllten 572 Ratsuchende aus 485 Familien die Einschlußkriterien zur genetischen Analyse.

320 Ratsuchende aus 283 Familien konnten die Einschlußkriterien zur genetischen Analyse nicht erfüllen.

Weiterhin wurden die Ratsuchenden in den Gruppen mit und ohne EK in die Kollektive „nicht erkrankt“ und „betroffen“, d.h. an einem Mamma-und/oder Ovarialkarzinom erkrankt, unterteilt und miteinander verglichen.

II.1.2. Fragebögen

Vor der Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde bekamen alle Ratsuchende einen Fragebogen, den „Allgemeinen Dokumentationsbogen“ ausgehändigt, den die Ratsuchenden vor dem Gespräch ausfüllen sollten (Anlage 2). Hier wurden zunächst allgemeine Daten, wie Name, Adresse, Geburtsdatum, Beruf und die betreuende ÄrztIn erfragt. Zur allgemeinen medizinischen Anamnese dienten Fragen nach Allergien, allgemeine Erkrankungen und Operationen, Einnahme von Medikamenten, Alkohol- und Nikotinkonsum, etc. Grundlage der gynäkologischen Anamnese bildeten Fragen nach Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapeutika und Dauer der Einnahme, Anzahl und Datum der Geburten, ob und wie lange gestillt wurde, Alter bei Menarche und Menopause, und die Fragen nach Operationen der Brust und des Unterleibes.

Weiterhin wurde bereits erfragt, wieviel Mamma- und Ovarialkarzinome in der Familie, unterteilt nach Erstdiagnose vor dem 50. und nach dem 50. Lebensjahr, aufgetreten waren. Einen deutlichen Teil des Fragebogens nahmen die Fragen nach der Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen ein, welche zu den einzelnen Untersuchungen Beginn,

Frequenz und Gesamtzahl der durchgeführten Untersuchungen erfragten.

Im Abstand von mindestens sechs Monaten nach der Erstberatung wurde den Ratsuchenden ein zweiter Fragebogen zugeschickt, der „Fragebogen zur Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen“ (Anlage 3). In einem begleitenden Schreiben wurde den Ratsuchenden das empfohlene Früherkennungsprogramm erneut präsentiert. Weiterhin wurden die Hintergründe der Studie erklärt und um die Teilnahme gebeten (Anlage 4).

Dieser Fragebogen konzentrierte sich weitgehend auf die Nutzung von Früherkennungsmaßnahmen, wobei neben Beginn, Frequenz und Gesamtzahl der durchgeführten Untersuchungen auch Ergebnis und Häufigkeit der Untersuchung nach der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde erfragt wurden.

Zudem hatten die Ratsuchenden die Möglichkeit, im Zeitraum nach der Erstberatung durchgeführte Operationen der Brust, der Eierstöcke und der Gebärmutter anzugeben. In einem zusätzlichen Teil wurde nach den Anamnesedaten gefragt, sofern sie bei Erstberatung nicht erhoben worden waren.

II.1.3. Kollektiv I (Tumorrisikosprechstunde Düsseldorf)

Im Zeitraum zwischen August 1994 und Juli 2001 wurden 892 (320 ohne EK und 572 mit EK) Ratsuchende aus 768 (283 ohne EK und 485 mit EK) Familien in der Tumorrisikosprechstunde beraten.

Von 761 Ratsuchenden lagen die vollständigen Anamnesedaten vor. Die fehlenden Daten der 131 Ratsuchenden erklärt sich dadurch, dass zu Beginn der Tumorrisikosprechstunde in den Jahren 1994 bis 1996 ein standardisierter Fragebogen fehlte und Anamnesedaten in den Ambulanzkarten erfasst wurden. Diese waren zum Teil entsorgt.

Das Kollektiv der 761 Ratsuchenden (Ratsuchende vor Erstberatung) zeigte einen Altersdurchschnitt von 39,6 Jahren (ohne EK 39,5 Jahre, mit EK 37,0 Jahre). Die Spannweite betrug 73 Jahre mit einem Minimum von 14 Jahren und einem Maximum von 87 Jahren. Daten von minderjährigen Ratsuchenden wurden durch die Eltern erhoben, da eine Beratung in der Tumorrisikosprechstunde erst ab einem Mindestalter von 18 Jahren möglich ist.

In dem Kollektiv Ratsuchende vor Erstberatung erfüllten 556 die Einschlusskriterien. 140 der Ratsuchenden mit EK waren bei Beratung bereits an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt. 205 Ratsuchende zeigten keine Einschlusskriterien. 26 von ihnen waren bereits von einer Mamma- oder Ovarialkarzinomerkrankung betroffen.

Im Abstand von mindestens sechs Monaten nach Erstberatung wurden 691 Ratsuchenden (509 mit EK und 182 ohne EK) der Fragebogen zur Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen zugeschickt. Die Differenz von 70 Ratsuchenden zum Kollektiv vor Erstberatung ergab sich durch den Mindestabstand zur Erstberatung und

fehlende Angaben von Adressenänderungen durch die Ratsuchenden selbst.

349 Ratsuchende haben den Fragebogen beantwortet, davon 255 mit EK und 94 ohne EK. Hiervon waren 72 Ratsuchende mit EK und acht Ratsuchende ohne EK bereits an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt. Das Durchschnittsalter lag in diesem Kollektiv bei 41,85 Jahren (ohne EK 42,84 Jahre, mit EK 41,48 Jahre). Die Spannweite betrug hier 57 Jahre mit einem Maximum von 71 Jahren und einem Minimum von 14 Jahren (bei minderjährigen Ratsuchenden wurde der Fragebogen durch die Eltern ausgefüllt). Der Zeitraum zwischen Erstberatung und Zusendung des Fragebogens zeigte einen Median von 17 Monaten mit einer Spannweite von 66 Monaten (Minimum 6 Monate, Maximum 71 Monate).

Der Rücklauf lag bei 50,5%. 134 Fragebögen (19,4%) sind aufgrund von Adressenänderungen („unbekannt verzogen“) zurückgekehrt. Abzüglich dieser returnierten Fragebögen erhöhte sich der Rücklauf auf 62,7%. Im Einzelnen erwies es sich als schwierig, die Ratsuchenden zur Teilnahme zu bewegen. Die Studie begann im Sommer 1998, wobei hier 363 Ratsuchenden von Beginn der Tumorrisikosprechstunde bis Februar 1998 angeschrieben wurden. Dieses Kollektiv wurde bis zu drei Mal angeschrieben und bei Nichtbeantwortung erfolgte ein Anruf, um nach den Gründen zu fragen bzw. eine Teilnahme an der Studie zu erbitten. Hier konnte ein Rücklauf von 88% erreicht werden. Ein weiteres Kollektiv von 189 Ratsuchenden zwischen März 1998 bis Juli 1999 wurde zwei Mal angeschrieben. Der Rücklauf betrug 54,4%. Von 139 Ratsuchende, die zwischen August 1999 und Oktober 2000 in der Tumorrisikosprechstunde beraten wurden, beantworteten nur 19,1% nach einmaligem Anschreiben den Fragebogen.

Die Gründe für die fehlende Rücksendung der Fragebögen konnten durch 81 Telefonaten im ersten Kollektiv erhoben werden, welche nach dreimaligem Anschreiben nicht geantwortet haben. Die häufigsten Antworten auf die telefonische Nachfrage nach dem Grund der Nichtbeantwortung waren „ich wollte nur den Gentest, an Studien bin ich nicht interessiert“ (21%) und „ich möchte mich nicht weiter mit dem Thema Brustkrebs beschäftigen“ (19%). Weiterhin fühlten sich einige Ratsuchenden (31% der angerufenen Ratsuchenden) durch die Tumorrisikosprechstunde nicht adäquat betreut und beraten, und zeigten somit keine Interesse an Studien. Der Grossteil der Ratsuchenden, die die Teilnahme an der Studie ablehnten, erfüllten nicht die Einschlusskriterien zu Genanalyse der BRCA1- und BRCA2-Gene. Ihnen wurde somit kein Gentest angeboten, was sekundär zur Ablehnung der Studienteilnahme geführt haben könnte.

Zunächst wurden die vorliegenden Daten der durch eine genetische Analyse getesteten Ratsuchenden bezüglich der Nutzung von Früherkennungsmaßnahmen vor und nach Testung, Ergebnisse des Screenings und der in der Testungszeit durchgeführten Operationen ausgewertet.

Als Mutationsträgerinnen wurden die Ratsuchenden definiert, bei denen direkt eine Mutation

im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen nachgewiesen werden konnte oder in der Familie eine Mutation entdeckt wurde, eine Ausschlusstestung der Ratsuchenden jedoch noch fehlte. Weiterhin wurden die Ratsuchenden mit einer *unspecified variant* (d.h. Nachweis einer Veränderung mit unklarer Bedeutung) den Mutationsträgerinnen zugerechnet, um die Größe der zu vergleichenden Kollektive zu erhöhen. Da der Nachweis einer *unspecified variant* eine Mutation nicht ausschließt, sollten Früherkennungsmaßnahmen im selben Maße genutzt werden wie beim Nachweis einer Mutation. Das Kollektiv der negativ getesteten Ratsuchenden setzte sich aus den direkt negativ getesteten Ratsuchenden, den Ratsuchenden, deren Familienmitglied mit dem höchsten Risiko (z.B. die an einem Mammakarzinom erkrankte Mutter) und die im *HotSpot*-Verfahren (eine vorläufige Testung auf die zehn häufigsten Mutationen in Deutschland) negativ getesteten Ratsuchenden. Zudem wurden die negativen und positiven Ergebnisse der Analyse des BRCA1 Gens mit den Resultaten der BRCA2-Testung zusammengefasst, um die Größe der Kollektive weiter zu erhöhen.

Von insgesamt 99 getesteten Ratsuchenden (78 negativ getestete Ratsuchende und 21 Mutationsträgerinnen) lagen Daten von vor der genetischen Analyse vor. Bei 84 Ratsuchenden (davon neun im *HotSpot*-Verfahren getestet) konnte keine Mutation im BRCA1-Gen und bei 73 getesteten Ratsuchenden (davon neun im *HotSpot*-Verfahren) konnte keine Mutation im BRCA2-Gen nachgewiesen werden. Zwölf Mutationen und eine *unspecified variant* im BRCA1-Gen sowie drei Mutationen und fünf *unspecified variants* im BRCA2-Gen konnten in diesem Kollektiv entdeckt werden.

Insgesamt haben 64 negativ getestete Ratsuchende und 15 Mutationsträgerinnen den Fragebogen zur Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen beantwortet.

Somit lagen von 79 getesteten Ratsuchenden Daten von einem Zeitpunkt nach Genanalyse vor. 68 Ratsuchende (neun im *HotSpot*-Verfahren getestet) zeigten keine Mutation im BRCA1-Gen und bei 61 Ratsuchende (neun im *HotSpot*-Verfahren getestet) fiel die BRCA2-Analyse negativ aus. Acht BRCA1-Mutationsträgerinnen, drei BRCA2-Mutationsträgerinnen sowie eine Ratsuchende mit einer *unspecified variant* im BRCA1-Gen und drei Ratsuchende mit einer *unspecified variant* im BRCA2-Gen haben den Fragebogen zurückgesendet.

Die folgende Abbildung (Abb. 9) gibt einen Überblick der im Rahmen der Studie verwendeten Kollektive:

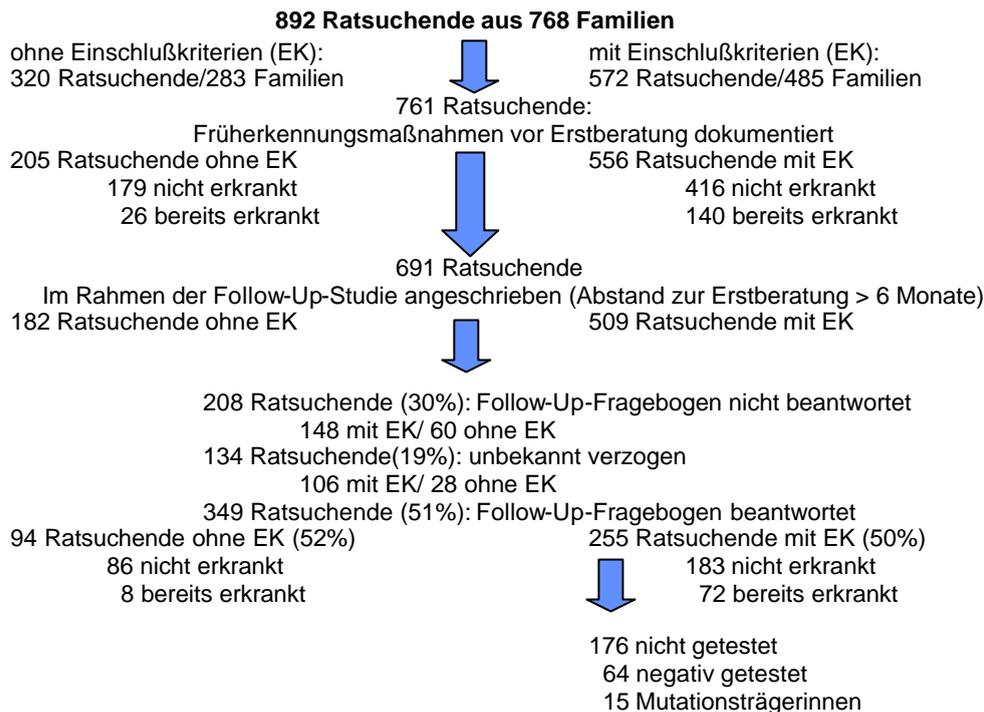


Abbildung 9: Aktuelles Beratungskollektiv I (01.08.94-01.07.01)

II.1.4. Empfohlenen Optionen

Die im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde empfohlenen Früherkennungsmaßnahmen wurden bereits in Kapitel I.2.2. ausführlich erläutert.

II.1.5. Statistische Auswertung

Die bei der Erstberatung erhobenen Daten wurden in eine dem Fragebogen angepasste Access-Maske eingegeben und mittels einer Exeldatei verwaltet. Für die statistische Auswertung wurden die Daten verschlüsselt und in eine entsprechende SPSS-Datei transferiert (SPSS für Windows, Version 10.0). Daten des Follow-Up-Fragebogens wurden direkt codiert in die SPSS-Datei aufgenommen.

Verteilungen und Häufigkeiten der genannten Angaben wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik ermittelt. Bei Möglichkeit der Mehrfachantwort wurden die einzelnen Häufigkeiten, bei numerische Daten der Mittelwert und bei Altersangaben der Median verwendet.

Zur Ermittlung der Signifikanzen der Anamnesedaten wurde für Einfachantworten der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Bei Zeit- bzw. Altersangaben wurde der Mann-Whitney-Test genutzt.

Die Signifikanzen der Nutzung und der Ergebnisse des Früherkennungsprogramms als auch die der im Intervall durchgeführten Operationen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt.

Bei allen durchgeführten Tests wurde die Signifikanz mit dem exakten Test nach Fisher berechnet, falls mehr als null Zellen eine erwartete Häufigkeit von kleiner fünf hatten.

Aufgrund der Anzahl an durchgeführten Test wurden die Signifikanzen folgender Weise definiert:

→ p-Werte zwischen 0,05 und 0,01 galten als statistisch auffällig,

→ p-Werte zwischen 0,01 und 0,005 wurden statistisch signifikant ausgewertet,

→ p-Werte unter 0,005 wurden als statistisch bedeutsam interpretiert.

Für die Auswertung der Altersangaben bei Beginn der Früherkennungsmaßnahmen wurden Kaplan-Meier-Plots verwendet. Als zensierte Fälle wurden die Ratsuchenden deklariert, welche bei Ausfüllung des Fragebogens noch nicht mit den jeweiligen Früherkennungsmaßnahmen begonnen hatten. Das Alter bei Beantwortung des Fragebogens wurde als zensiertes Alter definiert. Signifikanzen wurden hier für den Vergleich der Gruppen mit und ohne EK unterteilt nach dem Erkrankungsstatus als auch für den Vergleich der Mutationsträgerinnen und der Gruppe ohne einen Nachweis einer Mutation mittels dem Log-rank-Test ermittelt.

Die Prozentangaben bei den Vergleichen zwischen den Gruppen mit EK und ohne EK unterteilt nach dem Erkrankungsstatus sowie zwischen negativ getesteten Ratsuchenden und Mutationsträgerinnen beziehen sich auf alle gültigen Angaben, d.h. fehlende Angaben wurden nicht für den Vergleich miteinbezogen. Die jeweilige Anzahl der gültigen Antworten wird im Text genannt.

Die statistische Auswertung wurde unter der Anleitung und Betreuung von Herrn Professor Dr. J. Mau, Biostatistische Ambulanz des Instituts für Statistik in der Medizin des Universitätsklinikums Düsseldorf, durchgeführt.

II.2. Assoziationsanalyse für CTLA-4-Polymorphismen und Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom bei BRCA-1-Mutationsträgerinnen

II.2.1. Kollektiv II (Assoziationsanalyse Philadelphia)

Das Kollektiv II, welches im Rahmen der Assoziationsanalyse an der University of Pennsylvania genutzt wurde, bestand aus drei Gruppen, welche miteinander verglichen werden konnten (Abb. 10).

- 84** afrikanisch-amerikanische Frauen (AA): nicht an einem Mammakarzinom erkrankt
- 76** kaukasische Patientinnen (Married-Ins): an einem sporadischen Mammakarzinom erkrankt
- 656** Ratsuchende der familiären Mamma- und Ovarialkarzinomstudienzentren*: nachgewiesene BRCA1- oder BRCA2-Mutation
→ 330 (50,3%) bereits an einem Mammakarzinom erkrankt



daraus gewonnene Fall-Kontroll-Studiengruppe
278 Mammakarzinompatientinnen
170 nicht an einem Mammakarzinom erkrankte Kontrollen



daraus gewonnene Untergruppe zur CTLA-4-Genotypisierung:
40 Mammakarzinompatientinnen
61 nicht an einem Mammakarzinom erkrankte Kontrollen

*Creighton University, Dana Farber Cancer Institute, University of Michigan, Fox Chase Cancer Center, University of Pennsylvania, University of Utah, Women's College Hospital of Toronto

Abbildung 10: Kollektiv II (Assoziationsanalyse Philadelphia, USA)

DNA-Proben standen von 84 afrikanisch-amerikanischen Frauen (AA) zur Verfügung, welche nicht an einem Mamma- und Ovarialkarzinom erkrankt waren und keine Familiengeschichte für das Mammakarzinom zeigten. Die Kontrollen wurden im Rahmen der BRCA1-Studie afrikanisch-amerikanischer Patientinnen an der University of Pennsylvania (Philadelphia, USA) gesammelt.

Weiterhin wurden DNA-Proben von 76 kaukasischen Patientinnen (Married-Ins) verwendet, welche an einem sporadischen Mammakarzinom erkrankt waren und keine Familiengeschichte für Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen hatten. Diese Proben wurden im Rahmen der BRCA1-Linkage-Studie der University of Pennsylvania gewonnen. 656 Frauen mit vererbter BRCA1 bzw. BRCA2-Mutation konnten in Familien mit Mamma- und/oder Ovarialkarzinombelastung an der Creighton University, dem Dana Farber Cancer Institute, der University of Michigan, dem Fox Chase Cancer Center, der University of

Pennsylvania, der University of Utah und dem Women's College Hospital in Toronto zwischen 1978 und 1997 identifiziert werden. Diese Frauen haben sich aufgrund starker familiärer Belastung selbst an die Tumorrisikoberatungsstellen bzw. den familiären Mamma- und Ovarialkarzinomstudienzentren gewandt oder wurden durch niedergelassene Fachärzte auf die Möglichkeit der Beratung aufmerksam gemacht.

Alle Ratsuchenden wurden schriftlich über die Teilnahme und den Inhalt der Studie informiert, welche sich nach den Protokollen der einzelnen Institutskommissionen richteten. Von diesen Ratsuchenden waren 330 (50,3%) bereits an einem Mammakarzinom erkrankt. Um den potentiellen Einfluß der Bias in dieser retrospektiven ermittelten Kohorte zu minimieren, wurden Serien von Fall-Kontrollgruppen generiert, welche sich nach den unterschiedlichen Bevölkerungsdichten richteten. Frauen wurden als Mammakarzinomfälle eingestuft, wenn sie an einem invasiven Mammakarzinom jeglichen Grades oder Stadiums erkrankt waren. Erkrankte mit einer prophylaktischen Mastektomie oder Oophorektomie vor dem Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurden Frauen von der Studie ausgeschlossen, welche vor der Diagnose eines Mammakarzinoms bereits an einem Ovarkarzinom erkrankt waren, da spezielle Therapiemaßnahmen (z.B. die Oophorektomie) möglicherweise das Erkrankungsrisiko eines Mammakarzinoms beeinflusst haben.

Kontrollen wurden anhand des Geburtsjahres (\pm 5 Jahre), dem Alter und dem Mutationsstatus (BRCA1- oder BRCA2-Mutation) gematched. Kontrollen, bei denen bereits eine prophylaktische Mast- oder Oophorektomie durchgeführt wurde, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die daraus resultierende Fall-Kontroll-Studiengruppe bestand aus 278 Mammakarzinompatientinnen und 170 Kontrollen. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 39,7 Jahre (Range: 22-74 Jahre). Das durchschnittliche Alter der Kontrollen lag bei 41,1 Jahren (Range: 19-71 Jahre).

Eine Untergruppe von 101 Frauen wurde bezüglich des CTLA-4-Gens genotypisiert, bestehend aus 40 Mammakarzinompatientinnen und 61 nicht erkrankten Mutationsträgerinnen (Kontrollen).

II.2.2. Genomische DNA

Die genomische DNA der gesunden Kontrollen und der BRCA1-Mutationsträgerinnen wurde aus peripheren Blutleukozyten gewonnen und mit dem QIAmp Blood Kit (Qiagen, Hilden, Germany) purifiziert (Protokol modifiziert nach Richards *et al*, 1993).

II.2.3. PCR Amplifikation des CTLA-4-Gens

Für jedes Exon des CTLA-4-Gens wurde ein spezifisches Primerpaar verwendet. Exon 2 wurde in drei Regionen und Exon 4 in fünf Regionen unterteilt, um eine adäquate Größe zur

Durchführung der konformationssensitiven Gelelektrophorese (CSGE) zu erreichen. Weiterhin wurde für die Darstellung des Polymorphismus C→T in Position 318 zum ATG-Startcodon in der Promotorregion des Exon 1 (Exon 1 pro) ein spezifisches Primerpaar verwendet. Die Sequenzen der Primer sind folgend dargestellt (Abb. 11):

Exon 1 pro ¹	CTLA-4ex1pro- F(forward)	5'-AAA TGA ATT GGA CTG GAT GGT-3'
	CTLA-4ex1pro-R(reverse)	5'-TTA CGA GAA AGG AAG CCG TG-3'
Exon 1 ²	CTLA-4ex1-F	5'-CTG AAG ACC TGA ACA CCG CTC C-3'
	CTLA-4ex1-R	5'-CCA GGT AGG AGA AAC ACC TCC T-3'
Exon 2-1 ²	CTLA-4ex2-1-F	5'-TGA GTT CCC TTT GGC TTT TC-3'
	CTLA-4ex2-1-R	5'-CCA TCA TGT AGG TTG CCG CA-3'
Exon 2-2 ²	CTLA-4ex2-2-F	5'-TGC ATC TCC AGG CAA AGC CA-3'
	CTLA-4ex2-2-R	5'-TGG CCC TCA GTC CTT GGA TA-3'
Exon 2-3 ²	CTLA-4ex2-3-F	5'-AGA TGA TTC CAT CTG CAC GG-3'
	CTLA-4ex2-3-R	5'-CAA CAG GTG TCA ACT CAG TG-3'
Exon 3 ²	CTLA-4ex3-F	5'- GGA GGC TCT GCT TTG TTT TCT G-3'
	CTLA-4ex3-R	5'-CCC CAT CAG ACA TGG TGC ACC A-3'
Exon 4-1 ²	CTLA-4ex4-1-F	5'-GAC AGC TAA AGA AAA GAA GCC CTC-3'
	CTLA-4ex4-1R	5'-GTT AGA ATT GCC TCA GCT CTT GGA-3'
Exon 4-2 ²	CTLA-4ex4-2-F	5'-CCA TTA TGA AGA AGA GAG TCC-3'
	CTLA-4ex4-2-R	5'-TCC TTG ACC CAC ATC ATA ATG-3'
Exon 4-3 ²	CTLA-4ex4-3-F	5'-CAG TGA AAG CAT CAC TTG GG-3'
	CTLA-4ex4-3R	5'-CAA CCT TTA GCA TCA CTG GC-3'
Exon 4-4 ²	CTLA-4ex4-4-F	5'-TGC ATA GAG CCA CGT ATG TT-3'
	CTLA-4ex4-4-R	5'-AAC TCA GAT ACC ACC AGC TG-3'
Exon 4-5 ²	CTLA-4ex4-5-F	5'-CTT TGG GGC TTT TAC ACC AG-3'
	CTLA-4ex4-5-R	5'-TAC ATG TTG TTG CAT TTT CAT GG-3'

Abbildung 11: Primer-Sequenzen CTLA-4 (¹Heward *et al*, 1998; ²Matsushita *et al*, 1999)

Die optimalen Amplifikationsbedingungen für die einzelnen Exonabschnitte wurden eigens anhand Testreihen mit steigenden Temperaturen und Konzentrationen selbst etabliert. Die Amplifikationen wurden mit 20-100 ng genomischer DNA durchgeführt. Weiterhin wurden 1,5U Taq Polymerase (Taq DNA Polymerase, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), 10X PCR Buffer II (Perkin Elmer), 0,7 µl (20 µM) von jedem Primer und 2,5 mM dNTP-Mischung (Promega) in einem Robocycler® 96 (Stratagene®) verwendet. Für Exon 1

pro, Exon 2-2, Exon 4-1 und Exon 4-5 wurde 2,0 mM MgCl₂ (Perklin Elmer), für Exon 1, Exon 2-1, Exon 2-3, Exon 3, Exon 4-1 und Exon 4-3 2,5 mM MgCl₂ (Perklin Elmer) und für Exon 4-2 und 4-4 3,0 mM MgCl₂ (Perklin Elmer) verwendet. Die *PCR*-Reaktion bestand aus der initialen Denaturierung bei 96°C für 10 Minuten, 30 Zyklen aus Denaturierung (96°C, 30 Sekunden), *Annealing* und *Extension* (72°C, 1 Minute). Die *Annealing*-Temperatur betrug 64°C für Exon 1, 2-1, 2-2 und Exon 3, 59°C für Exon 1 pro, 58°C für Exon 2-3, 56°C für Exon 4-2 und Exon 4-3, 55°C für Exon 4-1 und 54°C für Exon 4-4 und Exon 4-5.

II.2.4. RFLP

Zum Nachweis des CTLA-4 Exon 1 Polymorphismus in Position 49 (A→G) wurde die Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus-Methode (*RFLP*) verwendet, deren optimalen Bedingungen in Testreihen ermittelt wurden. Die *PCR*-Produkte wurden mit dem Restriktionsenzym *Bst71-I* (Promega, Madison, WI) für drei Stunden bei 50°C verdaut, wobei für den Ansatz 10 µl *PCR*-Produkt, 0,2 µl 100X BSA, 2,0 µl Buffer D, 2,5 U Restriktionsenzym und 7,8 µl dH₂O verwendet wurden. Anschließend wurden 10µl Produkt auf einem 2% Ethidiumbromid-Agarosegel aufgetragen. Die G-Allelsequenz wurde durch *Bst71-I* verdaut und führte zu einem 80bp- und einem 112bp-Fragment. Bei Vorliegen des A-Allels zeigte sich kein Verdau des 192bp-Fragments.

Zur Darstellung des C→T-Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA-4-Gens wurde die *RFLP*-Methode mit dem Restriktionsenzym *Mse I* (Biolabs, New England) durchgeführt. Auch hier wurden 10 µl *PCR*-Produkt, 0,2 µl 100X BSA, 2,0 µl NEBuffer 2, 2,5 U Restriktionsenzym und 7,8 µl dH₂O verwendet. Der Ansatz wurde 16 Stunden bei 37°C inkubiert und folgend auf ein 2% Ethidiumbromid-Gel aufgetragen. Bei Vorliegen des T-Allels erfolgte die Verdauung des 247bp-Fragments zu zwei Fragmenten mit 115bp und 132bp.

II.2.5. Sequenzierung

Die Sequenzierung der *KLN*-Kontrollen für die *CSGE* und der auffälligen Proben in der *CSGE* wurde einem *Dye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit* (PE Applied Biosystems) durchgeführt. Hierzu wurden 10,4 µl *PCR*-Produkt, 1,6 µl (2 µM), und 8 µl *Sequencing Mix* auf einem RoboCycler® 96 (Stratagene) verwendet. Nach initialer Denaturierung bei 98°C für 5 Minuten folgten 25 Zyklen mit Denaturierung bei 96°C für 10 Sekunden, *Annealing* bei 50°C für 5 Sekunden und *Extention* bei 60°C für 4 Minuten. Folgend wurden 80 µl 100% Isopropanol hinzugefügt und für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Der Ansatz wurde bei 2000 rpm für 45 Minuten zentrifugiert (Sorvall Centrifuge). Nach Entfernung des Überstands bei 750 rpm für 2 Minuten wurden 5 µl *Loading Buffer* (*blue loading dye* und Formalin) hinzugefügt. Die Sequenzierung erfolgte auf automatischen DNA Sequenzer (ABI Prism 377; PE Applied

Biosystems).

II.2.6. CSGE

Nach *PCR*-Amplifikation wurden jeweils 5 µl der Probe mit 5 µl der KLN-Kontrolle gemischt, für 5 Minuten bei 98°C denaturiert und 30 Minuten bei 68°C inkubiert, um eine Heteroduplexbildung zu ermöglichen. Folgend wurden 8 µl *Loadingpuffer* (0,25% Bromophenolblau, 0,25% Xylencyanol FF, 30% Glycol in dH₂O) hinzugefügt. Jeweils 13 µl der Probe wurden auf ein 10% Polyacrylamid-Gel [68,25 ml dH₂O (autoklaviert), 37,5 ml Acryl-40-Lösung (Intermountain Scientific), 1,5 ml 10% 1,4-bis(acryloyl)piperazine (BAP, Pulver, Fluka), 22,5 ml Formalin (Boehringer Mannheim), 15,0 ml Ethylenglycol (Sigma), 10% Ammoniumpersulfat (Pilver, Gibco), 3,75 ml 20X TTE (592,0 ml 3 M Tris, 0,5 M EDTA, 71,34 g Taurine (US Biochemicals), dH₂O bis zum Volumen von 1 Liter), 103,1 µl N,N,N',N'-teratmethylethylendiamin] aufgetragen und mit der von der Fragmentgrößen abhängigen Wattzahl ($0,6 \times X \text{ bp} = Y \text{ Watt-Stunden}$) auf einen *DNA Sequencing System* (Fisher Biotech, Fisher Scientific) laufen gelassen. Zur Darstellung der Banden wurde das Gel 30 Minuten in ein Ethidiumbromid-Bad (50 µl EtBr pro Liter 0,5X TTE) gelegt und folgend fotografiert.

II.2.7. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Polymorphismusanalyse wurden für die einzelnen Kollektive mittels SPSS (Version 10.0) verwaltet. Die Verteilung wurde mit Hilfe der deskriptiven Datenanalyse errechnet. Zur Darstellung von Assoziationen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Als statistisch signifikant galten Werte von $p < 0,05$. Wenn mehr als null Zellen eine erwartete Häufigkeit von kleiner fünf hatten, wurde der exakte Test nach Fisher eingesetzt.

III.1. Ergebnisse „Umsetzung des empfohlenen Früherkennungsprogramms“

III.1.1. Up-date der Tumorrisikosprechstunde

Von 1994 bis Juli 2001 konnten insgesamt 892 Ratsuchende aus 768 Familien durch die interdisziplinäre Tumorrisikosprechstunde der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, beraten werden. Von 572 Ratsuchenden aus 485 Familien, welche die Einschlusskriterien zur genetischen Analyse der BRCA1- und BRCA2-Gene erfüllten, wurden 251 Ratsuchende aus 193 Familien in die Analyse eingeschleust. 92 Ratsuchende aus 83 Familien befanden sich im Juli 2001 noch in der Warteschleife, d.h. dass die Ratsuchenden den ausführlichen Fragebogen zur Familienanamnese mit der Einwilligung zur genetischen Analyse noch nicht zurückgesendet hatten und sich in der Entscheidungsphase befanden. 229 Ratsuchende aus 209 Familien mit Einschlusskriterien erhielten keine Analyse der BRCA1- und BRCA2-Gene. 134 Familien lehnten die Analyse selbst ab. In 75 Fällen konnte die Analyse aus Gründen der Minderjährigkeit der Ratsuchenden (6 Familien), psychotherapeutischen Kontraindikationen (7 Familien) und Mangel an Untersuchungsmaterial oder Befunden zur Bestätigung der Einschlusskriterien (62 Familien) nicht angeboten werden (Abb. 12).

Beratungen ohne EK: **283** Familien mit **320** Ratsuchenden

Beratungen mit EK: **485** Familien mit **572** Ratsuchenden

- **193** Familien: in genetische Analyse aufgenommen
 - 82 Familien BRCA 1 Analyse abgeschlossen
 - 73 Familien BRCA 2 Analyse abgeschlossen

- **83** Familien: detaillierte Information (Familienfragebogen) über Familienmitglieder steht derzeit noch aus („Warteschleife“)

- **209** Familien: keine genetische Analyse
 - 134 Familien: Analyse von Ratsuchenden selbst abgelehnt (davon 24 Familien keine Antwort nach mehrfacher Anfrage)
 - 7 Familien: psychotherapeutische Kontraindikation
 - 62 Familien: kein Befund/Untersuchungsmaterial verfügbar
 - 6 Familien: Sonstiges (z.B. Minderjährigkeit)

Abbildung 12: Beratungskollektiv (01.08.94-01.07.01)

Von den 193 in die Analyse eingeschleusten Familien waren 82 BRCA1-Analysen und 73 BRCA2-Analysen abgeschlossen, wobei 52 Familien das Ergebnis der BRCA1-Analyse und

53 Familien das Ergebnis der BRCA2-Analyse erhalten hatten. Die Abbildung 13 zeigt einen Überblick der Ergebnismitteilungen. Die Differenz zu den in Abbildung 8 genannten Ratsuchenden mit Mutationsanalysen erklärt sich dadurch, dass nicht alle getesteten Ratsuchenden den Fragebogen zur Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen zurück gesandt haben.

Insgesamt konnten 13 BRCA1-Mutationen, eine „unspecified variant“ (Veränderung mit unklarer Bedeutung) im BRCA1-Gen, drei BRCA2-Mutationen und fünf „unspecified variants“ im BRCA2-Gen nachgewiesen werden. 68 BRCA1-Analysen und 65 BRCA2-Analysen erbrachten einen negativen Befund.

82 Familien mit abgeschlossenen BRCA1-Analysen

- 52 Familien erhielten Ergebnismitteilung
- 26 Familien möchten BRCA1/2-Ergebnis gleichzeitig erfahren
- 0 Familien wg. individueller Krankheit verhindert
- 0 Familien wünschen noch Bedenkzeit
- 1 Familien möchten kein Ergebnis erfahren
- 3 Familie mit ausstehender Ergebnismitteilung

73 Familien mit abgeschlossenen BRCA2-Analysen

- 53 Familien erhielten Ergebnismitteilung

3 Familien von anderen Zentren hier mitbetreut

- 1 Familie mit eingeleiteter BRCA1-Analyse
- 2 Familien mit abgeschlossener BRCA1- und BRCA2-Analyse

Abbildung 13: BRCA 1/2-Analysen (01.08.94-01.07.01.)

Die Auswertung der Fragebögen mit Erhebung der in der Familie bekannten Karzinomerkrankungen zeigte, dass im Kollektiv der 193 in die Analyse eingeschleusten Familien 715 gynäkologische Karzinomerkrankungen aufgetreten waren. Im einzelnen handelte es sich hierbei um 571 Mammakarzinome, 62 Ovarialkarzinome und 82 Zervix- bzw. Endometriumkarzinome. Die Verteilung der Mamma- und Ovarialkarzinome auf die einzelnen Familien gibt die folgende Abbildung (Abb. 14) wieder:

Ma/OvCa n = 193	0 OvCa n = 147	1 OvCa n = 27	2 OvCa n = 16	> 3 OvCa n = 3
>4 MaCa n = 47	40	5	2	-
3 MaCa n = 54	46	5	3	-
2 MaCa n = 67	56	7	4	-
1 MaCa n = 17	5	8	4	-
0 MaCa n = 8	-	2	3	3

Abbildung 14: Mamma- und Ovarialkarzinome im Analysekollektiv

Weiterhin traten in diesem Kollektiv 391 nichtgynäkologische Karzinome und 82 Endometrium- und Zervixkarzinome auf. An erster Stelle steht hier mit 120 Fällen das Kolon- bzw. Gastrointestinalkarzinom, gefolgt vom Bronchialkarzinom mit 45 Erkrankungsfällen. Weiterhin sind 29 Prostata-, 10 Schilddrüsen- und 187 sonstige Karzinome – z.B. Pankreas, Gehirn, Leber, Testes, usw.- dokumentiert (Abb. 15).

473 sonstige Karzinome in 193 Familien mit familiärem Mamma-/Ovarialkarzinom

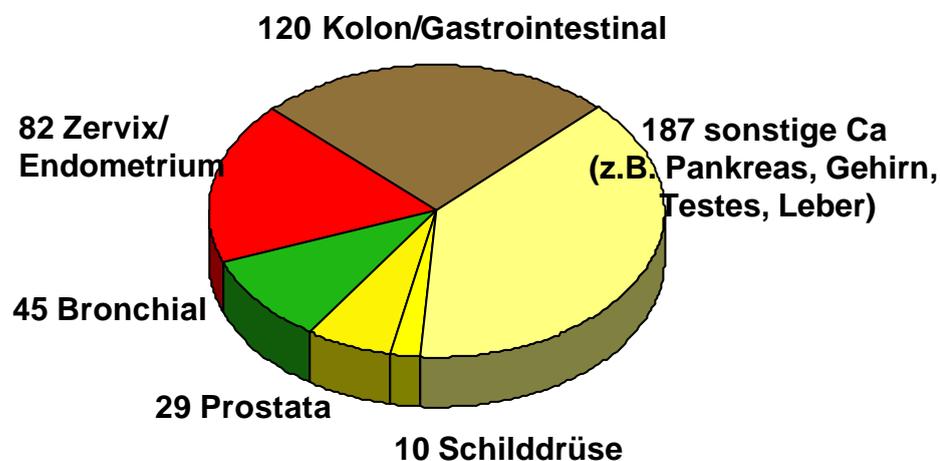


Abbildung 15: Übersicht Verteilung der sonstigen Karzinome

III.1.2. Auswertung der Anamnesedaten – Vergleich ohne EK und mit EK unterteilt in betroffene und nicht erkrankte Ratsuchende

Im Kollektiv der 761 Ratsuchenden vor Erstberatung konnten die allgemeinen Anamnesedaten aus dem Fragebogen, der vor der Erstberatung ausgefüllt werden sollte, erhoben und unterteilt nach mit und ohne EK sowie nach betroffenen und nicht erkrankten Ratsuchenden betrachtet werden.

Abbildungen 16 und 17 geben einen Überblick der erhobenen Anamnesedaten im Vergleich mit und ohne EK und der weiteren Unterteilung nach betroffenen und nicht erkrankten Ratsuchenden. Die Zahlen in den Klammern entsprechen jeweils der Anzahl der verfügbaren Angaben der Ratsuchenden.

	<u>EK</u>	<u>gesamt</u>	<u>nicht erkrankt</u>	<u>betroffen</u>	<u>p</u>
Alter (Jahre)	ohne EK	39,5 (204)	39,0 (178)	52,5 (26)	0,001
	mit EK	37,0 (549)	35,0 (412)	45,0 (137)	<0,001
	p	0,004	<0,001	0,131	
Menarche (Jahre)	ohne EK	13,0 (181)	13,0 (160)	12,8 (21)	0,525
	mit EK	13,1 (497)	13,1 (375)	13,2 (122)	0,361
	p	0,498	0,858	0,288	
Menopause (Jahre)	ohne EK	46,3 (55)	45,4 (43)	49,8 (12)	0,024
	mit EK	41,8 (124)	41,2 (57)	42,3 (67)	0,501
	p	<0,001	0,006	<0,001	
Zykluslänge (Tage)	ohne EK	27,6 (83)	27,5 (75)	28,0 (8)	0,425
	mit EK	27,9 (291)	27,9 (224)	27,7 (67)	0,757
	p	0,196	0,138	0,814	
Einnahme OCP (> 3 Monate)	ohne EK	75,5% (123/163)	77,2% (112/145)	61,1% (11/18)	0,116
	mit EK	77,1% (356/462)	68,8% (284/353)	66,1% (72/109)	0,002
	p	0,377	0,245	0,436	
Dauer Einnahme OCP (Jahre)	ohne EK	9,6 (109)	9,3 (99)	13,1 (10)	0,133
	mit EK	9,3 (317)	9,2 (256)	9,6 (61)	0,568
	p	0,489	0,695	0,177	
Einnahme HRT (> 3 Monate)	ohne EK	23,2% (39/168)	21,6% (32/148)	35,0% (7/20)	0,148
	mit EK	16,9% (79/467)	12,3% (44/357)	31,8% (35/110)	<0,001
	p	0,048	0,007	0,483	
Dauer Einnahme HRT (Jahre)	ohne EK	5,7 (31)	6,0 (24)	4,9 (7)	0,943
	mit EK	3,5 (52)	3,1 (30)	4,0 (22)	0,874
	p	0,046	0,073	0,296	

Abbildung 16: Anamnese des Teilnahmekollektivs bei Erstberatung (n=761)

	<u>EK</u>	<u>gesamt</u>	<u>nicht erkrankt</u>	<u>betroffen</u>	<u>p</u>		
Anzahl Geburten	ohne EK	1,31 (155)	1,31 (136)	1,32 (19)			
	mit EK	1,32 (335)	1,22 (244)	1,63 (91)			
Geburten	ohne EK	0 =	29,0% (45/155)	28,7% (39/136)	31,6% (6/19)	} 0,274	
		1 =	24,5% (38/155)	26,5% (36/136)	10,5% (2/19)		
		2 =	33,5% (52/155)	30,8% (42/136)	52,6% (10/19)		
	mit EK	3 und > =	12,9% (20/155)	14,0% (19/136)	5,3% (1/19)		
		0 =	31,6% (106/335)	36,5% (89/244)	18,7% (17/91)		} 0,039
		1 =	21,2% (71/335)	20,9% (51/244)	22,0% (20/91)		
		2 =	33,1% (111/335)	29,9% (73/244)	41,8% (38/91)		
3 und > =	14,0% (47/335)	12,7% (31/244)	17,6% (16/91)				
	p	0,619	0,417	0,357			
Fehlgeburten	ohne EK	0,24 (136)	0,25 (117)	0,16 (19)			
	mit EK	0,34 (270)	0,33 (203)	0,36 (67)			
Fehl- geburten	ohne EK	0 =	80,1% (110/136)	80,3% (94/117)	84,2% (16/19)	} 0,839	
		1 =	15,4% (21/136)	15,3% (18/117)	15,8% (3/19)		
		2 und > =	3,7% (5/136)	4,3% (5/117)	0,0% (0/19)		
	mit EK	0 =	75,5% (204/270)	75,9% (154/203)	74,6% (50/67)		} 0,916
1 =		17,7% (48/270)	17,7% (36/203)	17,9% (12/67)			
2 und > =		6,7% (18/270)	6,4% (13/203)	7,5% (5/67)			
	p	0,661	0,839	0,652			
Stillen (ja/nein)	ohne EK	63,4% (52/82)	62,9% (44/70)	66,7% (8/12)	0,537		
	mit EK	63,5% (179/282)	60,7% (122/201)	70,4% (57/81)	0,081		
	p	0,545	0,432	0,516			
Dauer Stillperiode	ohne EK	< 3 Monate =	24,5% (13/53)	24,4% (11/45)	25,0% (2/8)	} 0,362	
		3-6 Monate =	43,4% (23/53)	46,7% (21/45)	62,5% (5/8)		
		> 6 Monate =	32,1% (17/53)	28,9% (13/45)	12,5% (1/8)		
	mit EK	< 3 Monate =	28,9% (55/190)	33,6% (45/134)	17,9% (10/56)		} 0,129
		3-6 Monate =	42,6% (81/190)	38,1% (51/134)	53,6% (30/56)		
	> 6 Monate =	28,4% (54/190)	28,4% (38/134)	28,6% (16/56)			
	p	0,824	0,398	0,605			

Abbildung 17: Geburtsanamnese des Teilnahmekollektivs bei Erstberatung (n=761)

Vergleich Anamnesedaten mit und ohne EK

678 Ratsuchende gaben das Alter bei Menarche an. Der Mittelwert im Gesamtkollektiv lag bei 156,8 Monaten (13,1 Jahren). In der Gruppe mit EK (497 Ratsuchende) lag der Mittelwert bei 157,2 Monaten (13,1 Jahre) mit einem Maximum von 228 Monaten (19 Jahre) und einem Minimum von 108 Monaten (9 Jahre). Im Vergleich hierzu lag der Mittelwert in der Gruppe ohne EK (181 Ratsuchende) bei 155,6 Monaten (13,0 J.) [Minimum 108 Monate (9 J.), Maximum 204 Monate (17 J.)]. Die asymptotische Signifikanz betrug $p=0,498$.

178 der Ratsuchenden (123 mit EK und 55 ohne EK) waren bei Erstberatung bereits postmenopausal. Das Durchschnittsalter bei Menopause wurde mit 518,2 Monaten (43,2 J.) angegeben [ohne EK 556,2 Monate (46,4 J.), mit EK 501,4 Monate (41,8 J.)]. Das Maximum lag bei 708 Monaten (59 J.) [ohne EK 672 Monate (56 J.), mit EK 708 Monate (59 J.)] und das Minimum bei 288 Monaten (24 J.) [ohne EK 348 Monate (29 J.), mit EK 288 Monate (24 J.); $p<0,001$].

374 der Ratsuchenden (291 mit EK, 83 ohne EK) gaben die Zykluslänge an. Der Mittelwert betrug 27,8 Tage (mit EK 27,9 Tage, ohne EK 27,6 Tage). Die asymptotische Signifikanz lag bei $p=0,196$. In der Gruppe mit EK hatten sechs (1,9%) Ratsuchende eine Dauer der Regelblutung von unter drei Tagen, 213 (66,8%) eine Länge von drei bis fünf Tage und bei 100 (31,3%) Ratsuchenden war die Regelblutung länger als fünf Tage. Die Verteilung ist

vergleichbar mit der Gruppe ohne EK mit einer (1%) Ratsuchenden mit einer Länge unter drei Tagen, 60 (60,6%) Ratsuchenden mit drei bis fünf Tagen und 38 (38,4%) Ratsuchenden mit mehr als fünf Tagen ($p=0,475$).

490 der Ratsuchenden haben die Anzahl der Geburten (Mittelwert 1,32 Geburten), 406 die Anzahl der stattgehabten Fehlgeburten (Mittelwert 0,3 Fehlgeburten) und 364 die Anzahl der durchgeführten Schwangerschaftsabbrüche (Mittelwert 0,16 Schwangerschaftsabbrüche) angegeben. In der Gruppe mit EK lagen die Mittelwerte bei 1,32 Geburten, 0,34 Fehlgeburten und 0,19 Schwangerschaftsabbrüchen und in der Gruppe ohne EK bei 1,31 Geburten, 0,24 Fehlgeburten und 0,09 Schwangerschaftsabbrüche. Die asymptotischen Signifikanzen und die Verteilungen der Schwangerschaftsanamnese gehen aus Abbildung 16 hervor.

231 der Ratsuchenden [ohne EK 52 (63,4%), mit EK 179 (63,4%)] gaben an, ihre Kinder gestillt zu haben, und 133 antworteten, nicht gestillt zu haben, während von 397 Ratsuchenden eine Antwort fehlte ($p=0,545$). In der Gruppe mit EK, die die Frage nach Stillen mit „Ja“ beantwortet haben, stillten 55 (28,9%) Ratsuchende weniger als drei Monate, 81 (42,6%) drei bis sechs Monate und 54 (28,4%) mehr als neun Monate, während in der Gruppe ohne EK 13 (24,5%) Ratsuchende weniger als drei Monate, 23 (43,4%) drei bis sechs Monate und 17 (32,1%) mehr als neun Monate stillten. Die asymptotische Signifikanz lag bei $p=0,824$.

Von allen Ratsuchenden, die die Frage nach dem Nikotinkonsum beantworteten ($n=157$), gaben 49 Ratsuchende an zu rauchen, wobei 38 Ratsuchende der Gruppe mit EK und 11 Ratsuchende der Gruppe ohne EK angehörten. Bezogen auf alle gültigen Angaben ergibt dieses einen Raucheranteil von 30,4% in der Gruppe mit EK und 35,5% in der Gruppe ohne EK ($p=0,665$).

In der Gruppe ohne EK gaben 74,2% (23 Ratsuchende) an gelegentlich bis häufig Alkohol zu konsumieren, während in der Gruppe mit EK 46,3% (57 Ratsuchende) die Frage nach dem Alkoholkonsum mit „Ja“ beantworteten ($p=0,004$).

Die Frage nach der Einnahme von oralen Kontrazeptiva bejahten insgesamt 479, während 146 Ratsuchende angaben, nicht orale Kontrazeptiva eingenommen zu haben, und bei 136 Ratsuchenden die Antwort fehlte.

Die durchschnittliche Einnahmezeit betrug 112,30 Monate (10,2 J.). Im Einzelnen beantworteten 356 (77,1%) Ratsuchende mit EK und 123 (75,5%) Ratsuchende ohne EK die Frage nach oralen Kontrazeptiva mit „Ja“ ($p=0,377$). Die durchschnittliche Einnahmezeit lag in der Gruppe mit EK bei 111,3 Monaten (9,3 J.), in der Gruppe ohne EK bei 115,3 Monaten (9,6 J.) und die asymptotische Signifikanz betrug $p=0,489$.

517 der Ratsuchenden haben keine Hormonersatztherapeutika (HRT) eingenommen, 118 Ratsuchende bejahten die Frage nach HRT und von 126 Ratsuchenden fehlte hier eine Antwort. 39 (23,2%) Ratsuchende ohne EK haben HRT eingenommen, während in der

Gruppe mit EK 79 Ratsuchende (16,9%) HRT nutzten ($p=0,048$). Die durchschnittliche Einnahmezeit lag in der Gruppe mit EK bei 41,92 Monaten (3,5 J.) und in der Gruppe ohne EK bei 68,61 Monaten (5,7 J.) [$p=0,046$].

Vergleich Anamnesedaten der betroffenen und nicht erkrankten Ratsuchenden

Die Unterteilung der Gruppen mit und ohne EK in betroffene und nicht erkrankte Ratsuchende und deren Vergleich der Anamnesedaten findet sich in Abbildung 15. Statistisch bedeutsam zeigte sich der Unterschied im Alter bei Erstberatung in der Tumorsprechstunde zwischen betroffenen und nicht erkrankten Ratsuchenden. An einem Mamma- bzw. Ovarialkarzinom erkrankte Ratsuchende suchten die Tumorrisikosprechstunde in der Gruppe ohne EK 13,5 Jahre ($p=0,001$) und in der Gruppe mit EK 10 Jahre ($p<0,001$) später auf als nicht erkrankte Ratsuchende. Mit einer Signifikanz von $p<0,001$ liessen sich nicht erkrankte Ratsuchende mit EK vier Jahre früher beraten als die nicht erkrankten Ratsuchenden ohne EK.

Das Alter bei Menarche war in den Gruppen mit Werten um 13 Jahre nahezu identisch, während das Alter der Menopause signifikante Unterschiede in den Gruppen zeigte. In der Gruppe ohne EK waren die betroffenen Ratsuchenden statistisch auffällig 4,4 Jahre älter beim Eintritt in die Menopause als die nicht erkrankten Ratsuchenden [49,8 Jahre versus 45,4 Jahre ($p=0,024$)]. In der Gruppe mit EK zeigte sich dieser Unterschied nicht [42,3 Jahre versus 41,2 Jahre ($p=0,501$)]. Statistisch bedeutsam waren sowohl die betroffenen als auch die nicht erkrankten Ratsuchenden mit EK beim Eintritt in die Menopause jünger als Ratsuchende ohne EK (nicht erkrankt: $p=0,006$; betroffene: $p<0,001$). Die Angaben der Zykluslänge waren mit Werten um die 28 Tage in allen Gruppen nahezu identisch.

Die Frage nach Einnahme oraler Kontrazeptiva bejahten 77,2% der nicht erkrankten Ratsuchenden ohne EK, während es bei den betroffenen Ratsuchenden 61,1% waren ($p=0,116$). In der Gruppe mit EK waren es 68,8% der nicht erkrankten und 66,1% der betroffenen Ratsuchenden. Der Unterschied von 2,7% war mit $p=0,002$ statistisch bedeutsam.

Die durchschnittliche Einnahmezeit betrug bei den betroffenen Ratsuchenden ohne EK 13,1 Jahre, während sie in den anderen Gruppen bei 9,2 bis 9,6 Jahre lag.

In der Gruppe ohne EK haben 21,6% der erkrankten und 35,0% der betroffenen Ratsuchenden Hormonersatztherapeutika (HRT) eingenommen [+11,6% ($p=0,148$)]. In der Gruppe mit EK haben die betroffenen Ratsuchenden mit einem Plus von 19,9% statistisch bedeutsam häufiger HRT eingenommen als nicht erkrankte Ratsuchende [betroffen: 31,8%, nicht erkrankt 12,3% ($p<0,001$)].

Der direkte Vergleich der nicht erkrankten Ratsuchenden mit und ohne EK zeigte eine statistisch signifikante Differenz von 9,3% ($p=0,007$). Die durchschnittliche Einnahmedauer

für die Hormonersatztherapeutika lag bei den nicht erkrankten Ratsuchenden ohne EK bei 6,0 Jahren, und bei den betroffenen Ratsuchenden bei 4,9 Jahren ($p=0,943$). In der Gruppe mit EK betrug die Differenz 0,9 Jahre [nicht erkrankt: 3,1 Jahre; betroffen: 4,0 Jahre ($p=0,874$)].

Abbildung 16 zeigt neben dem Vergleich mit und ohne EK die Unterteilung der Ratsuchenden nach Erkrankungsstatus.

Die durchschnittliche Geburtenzahl lag im Kollektiv der nicht erkrankten Ratsuchenden mit EK bei 1,22, während die betroffenen Ratsuchenden im Durchschnitt 1,63 Geburten hatten. Nur 18,7% der betroffenen Ratsuchenden haben keine Geburt ausgetragen. Bei den nicht erkrankten Ratsuchenden waren es mit 36,5% 17,8% mehr ($p=0,039$). Im Kollektiv ohne EK fanden sich keine statistisch auffälligen Unterschiede. Die durchschnittliche Geburtenzahl lag bei 1,31-1,32.

Der Unterschied zwischen der Fehlgeburtenrate in den Kollektiven mit und ohne EK setzte sich in der Unterteilung in betroffene und nicht erkrankte Ratsuchende fort. Im Einzelnen waren es 0,25 Fehlgeburten bei den nicht erkrankten und 0,16 Fehlgeburten bei den betroffenen Ratsuchenden ohne EK. In der Gruppe mit EK lag die Anzahl mit 0,33 Fehlgeburten bei den nicht erkrankten und 0,36 Fehlgeburten bei den betroffenen Ratsuchenden entsprechend höher ($p=0,839$ / $p=0,652$).

Der Prozentsatz der Ratsuchenden, welcher gestillt hat, zeigte sich mit Werten zwischen 60-70% ohne wesentliche Unterschiede in den Gruppen.

Operationen im Kollektiv

Auf die Frage nach vor der Erstberatung durchgeführten Operationen der Brust haben 85% ($n=176$) der Ratsuchenden ohne EK und 88,5% ($n=494$) der Ratsuchenden mit EK geantwortet. In der Gruppe ohne EK hatten 120 (68,2%) Ratsuchende keine Operation. 13 (7,5%) Ablationes der Mamma wurden durchgeführt, wobei bei elf Patientinnen eine einseitige Ablatio mit Lymphknoten, eine Ablatio beidseits oder eine prophylaktische Ablatio der Brust durchgeführt wurde. Weiterhin berichteten fünf (2,9%) Ratsuchende über brusterhaltende Operationen (vier mit Lymphnodektomie, bei einer Ratsuchenden unbekannt). Zudem wurden bei 39 (22,1%) Ratsuchenden sonstige Operationen durchgeführt (Probeexzision, Brustreduktion, etc.).

In der Gruppe mit EK wurde im Vergleich zu der Gruppe ohne EK mit 18,6% (92 Ratsuchende) häufiger eine Ablatio der Brust durchgeführt (sieben einseitige ohne Lymphnodektomie, 50 einseitige mit Lymphnodektomie, neun beidseitige, zwei prophylaktische und 24 Ablationes ohne Angabe über Lymphnodektomie), während die brusterhaltenden Operationen mit 4,2% annähernd vergleichbar sind (eine ohne, 17 BET mit und drei ohne Angabe über Lymphnodektomie). Sonstige Operationen der Brust wurden bei 94 (18,9%) Ratsuchenden durchgeführt (Abb. 18).

Operation	ohne EK n=176 (100%)	mit EK n=494 (100%)
keine Operation	120 (68,2%)	291 (58,9%)
Ablatio mammae ohne LK	0 (0,0%)	7 (1,4%)
Ablatio mammae mit LK	11 (6,3%)	50 (10,1%)
Ablatio mammae ohne Angabe LK	0 (0,0%)	24 (4,9%)
Ablatio mammae beidseits	1 (0,6%)	9 (1,8%)
Prophylaktische Ablatio mammae	1 (0,6%)	2 (0,4%)
BET ohne LK	0 (0,0%)	1 (0,2%)
BET mit LK	4 (2,3%)	17 (3,4%)
BET ohne Angabe LK	1 (0,6%)	3 (0,6%)
Sonstiges (PE, Aufbau, etc.)	38 (21,6%)	90 (18,2%)

Abbildung 18: Teilnahmekollektiv: OP-Mamma (bei Erstberatung)

174 (84,1%) Ratsuchende ohne EK und 470 (84,2%) Ratsuchende mit EK machten Angaben über Operationen des Unterleibes. Insgesamt hatten 393 Ratsuchende [96 (55,2%) ohne EK, 297 (63,2%) mit EK] noch keine Operation an Uterus, Cervix und/oder Ovarien. In der Gruppe ohne EK wurden 24 (13,7%) [15 ohne und neun (drei einseitig, sechs beidseitig) mit Adnexe] und in der Gruppe mit EK 72 (15,3%) [48 ohne und 24 (acht einseitig, 16 beidseitig) mit Adnexe] Hysterektomien durchgeführt. Weiterhin wurde bei acht Ratsuchenden mit EK und bei drei Ratsuchenden ohne EK eine alleinige Adnexektomie vorgenommen (Abb. 19).

Operation	ohne EK n=174 (100%)	mit EK n=470 (100%)
keine Operation	96 (55,2%)	297 (63,2%)
Hysterektomie ohne Adnexe	15 (8,6%)	48 (10,2%)
Hysterektomie mit Adnexe	9 (5,1%)	24 (5,1%)
Adnexektomie einseitig	2 (1,1%)	2 (0,4%)
Adnexektomie beidseitig	1 (0,6%)	6 (1,3%)
Abrasio	6 (3,4%)	20 (4,3%)
Operation Cervixkarzinom	2 (1,1%)	4 (0,8%)
Sonstiges (Zyste, Myom, etc.)	43 (24,7%)	69 (14,7%)

Abbildung 19: Teilnahmekollektiv: OP-Genitale (bei Erstberatung)

In der Gruppe ohne EK wurde bei neun (4,3%) Ratsuchenden eine geburtshilfliche Operation durchgeführt (fünf Ratsuchende mit Sectio, hiervon eine Ratsuchende mit drei Sectiones, drei Sterilisationen und eine Rekonstruktion der Tuben).

Bei den Ratsuchenden mit EK konnten 37 (6,6%) geburtshilfliche Operationen erhoben werden. Im Einzelnen hatten 15 Ratsuchende eine Sectio, vier hatten zwei Sectiones, bei 17 wurde eine Sterilisation und bei einer Ratsuchenden eine Rekonstruktion der Tube durchgeführt.

III.1.3. Nutzung des intensivierten Früherkennungsprogramms – Vergleich der Gruppen mit und ohne EK unterteilt nach Erkrankungsstatus (vor und nach der Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde)

III.1.3.1 vor Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde

Abbildung 20 gibt eine Übersicht der allgemeinen Nutzung von Früherkennungsmaßnahmen und Abbildung 21 die Umsetzung des intensivierten Früherkennungsprogramms vor der Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde der Gruppen mit EK und ohne EK mit der weiteren Unterteilung nach Erkrankungsstatus und zeigt die Differenzen zwischen den beiden Gruppen auf.

	<u>EK</u>	<u>gesamt</u> % (n/ n gesamt)	<u>nicht erkrankt</u> % (n/ n gesamt)	<u>betroffen</u> % (n/ n gesamt)	<u>Differenz</u>	<u>p</u>
MUS	<u>ohne EK</u>	55,7% (88/158)	53,2% (75/141)	76,5% (13/17)	+23,3%	0,562
	<u>mit EK</u>	59,9% (243/406)	54,7% (173/316)	77,8% (70/90)	+23,1%	<0,001
	<u>Differenz</u>	+4,2%	+1,5%	+1,3%		
	<u>p</u>	0,368	0,418	0,562		
MG	<u>ohne EK</u>	85,5% (136/159)	84,5% (129/142)	94,1% (16/17)	+9,6%	0,256
	<u>mit EK</u>	77,0% (322/418)	71,9% (233/324)	94,7% (89/94)	+22,8%	<0,001
	<u>Differenz</u>	-8,5%	-12,6%	+0,6%		
	<u>p</u>	0,024	0,002	0,640		
MRT	<u>ohne EK</u>	11,4% (18/157)	12,1% (17/141)	6,3% (1/16)	+5,8%	0,394
	<u>mit EK</u>	13,5% (55/407)	5,4% (17/317)	42,2% (38/90)	+36,8%	<0,001
	<u>Differenz</u>	+2,1%	-6,7%	+35,9%		
	<u>p</u>	0,500	0,012	0,003		
VUS	<u>ohne EK</u>	77,2% (122/158)	76,1% (108/142)	87,5% (14/16)	+11,4%	0,244
	<u>mit EK</u>	72,6% (297/409)	69,3% (219/316)	83,9% (78/93)	+14,6%	0,003
	<u>Differenz</u>	-4,6%	-6,8%	-3,6%		
	<u>p</u>	0,264	0,085	0,527		

SUM= Selbstuntersuchung Mamma; MUS=Mamma-Ultraschall; MG=Mammographie;
MRT=Kernspinmammographie; VUS=vaginaler Ultraschall

Abbildung 20: generelle Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen:
Ratsuchende (Erstberatung)

	<u>EK</u>	<u>gesamt</u>	<u>nicht erkrankt</u>	<u>betroffen</u>	<u>Differenz</u>	<u>p</u>
		% (n/ n gesamt)	% (n/ n gesamt)	% (n/ n gesamt)		
SUM monatlich	<u>ohne EK</u>	56,5% (91/161)	54,2% (78/144)	76,5% (13/17)	+22,3%	0,177
	<u>mit EK</u>	59,3% (251/423)	56,3% (184/327)	69,8% (67/96)	+13,5%	0,019
	<u>Differenz</u>	+2,8%	+2,1%	-5,7%		
	<u>p</u>	0,826	0,888	0,842		
MUS 6M. und häufiger	<u>ohne EK</u>	21,4% (25/117)	17,5% (18/103)	50,0% (7/14)	+32,5%	0,024
	<u>mit EK</u>	26,7% (83/311)	21,2% (52/245)	46,7% (31/66)	+25,5%	<0,001
	<u>Differenz</u>	+5,3%	+3,7%	-3,3%		
	<u>p</u>	0,360	0,699	0,621		
MG 12M. und häufiger	<u>ohne EK</u>	50,0% (46/92)	47,5% (38/80)	66,7% (8/12)	+19,2%	0,453
	<u>mit EK</u>	42,1% (120/285)	35,0% (77/220)	66,2% (43/65)	+31,2%	<0,001
	<u>Differenz</u>	-7,9%	-12,5%	-0,5%		
	<u>p</u>	0,349	0,120	0,979		
MRT 12M. und häufiger	<u>ohne EK</u>	0,7% (1/141)	0,8% (1/125)	0,0% (0/16)	-0,8%	0,887
	<u>mit EK</u>	2,4% (9/362)	0,6% (2/303)	11,9% (7/59)	+11,3%	<0,001
	<u>Differenz</u>	+1,7%	-0,2%	+11,9%		
	<u>p</u>	0,296	0,646	0,172		
VUS 6M. und häufiger	<u>ohne EK</u>	32,3% (31/96)	32,2% (29/87)	22,2% (2/9)	-10,0%	0,285
	<u>mit EK</u>	30,9% (95/307)	29,4% (70/238)	36,2% (25/69)	+6,8%	0,037
	<u>Differenz</u>	-1,4%	-2,8%	+14,0%		
	<u>p</u>	0,882	0,799	0,744		

SUM= Selbstuntersuchung Mamma; MUS=Mamma-Ultraschall; MG=Mammographie; MRT=Kernspinnmammographie; VUS=vaginaler Ultraschall

Abbildung 21: Teilnahme am intensivierten Früherkennungsprogramm:
Ratsuchende (vor Erstberatung)

Selbstabtastung der Brust

Vor Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde haben 56,5% (n=91) aller Ratsuchenden ohne EK eine Selbstuntersuchung der Brust monatlich durchgeführt. 29,8% (n=48) haben die Abtastung seltener durchgeführt und 13,7% (n=22) haben nie selbst die Brust abgetastet.

Unterteilt nach dem Erkrankungsstatus haben 52,2% (n=78) der nicht erkrankten und 76,5% (n=13) der betroffenen Ratsuchenden die monatliche Selbstabtastung genutzt.

In der Gruppe mit EK zeigte sich der Anteil mit einer monatlichen Selbstuntersuchung der Brust mit 59,3% (n=251) etwas höher [+2,8% (p=0,826)], während der Anteil an Ratsuchenden, welcher seltener als monatlich [27,9% (n=118)] oder nie die eigene Brust untersuchte, dementsprechend niedriger lag [12,8% (n=54)]. Weiterhin haben betroffene Ratsuchende mit EK zu 13,5% mehr monatlich die Selbstabtastung der Brust durchgeführt als die nicht erkrankten Ratsuchenden [betroffen 69,8% (n=67); nicht erkrankt 56,3% (n=184); p=0,019].

Besuch des/ der GynäkologIn

Vor der Erstberatung suchten 77,5% (n=124) der Ratsuchenden ohne EK und 75,8% (n=314) der Ratsuchenden mit EK alle sechs Monate oder häufiger die fachärztliche Praxis auf [mit EK -1,7% (p=0,438)]. Unterteilt nach dem Erkrankungsstatus waren es 76,1% (n=108) der nicht erkrankten und 88,9% (n=16) der betroffenen Ratsuchenden der Gruppe ohne EK [betroffen +12,8% (p=0,026)] sowie 75,2% (n=242) der nicht erkrankten und 78,3% (n=72) der betroffenen Ratsuchenden der Gruppe mit EK [betroffen +3,1% (p<0,001)].

Abtastung der Brust durch den/ die GynäkologIn

Diese Frage wurde erst im Follow-Up-Fragebogen erhoben. Somit fehlen hier die Daten des Kollektivs vor Erstberatung.

Ultraschall der Brust

59,9% (n=243) aller Ratsuchenden mit EK und 55,7% (n=88) der Ratsuchenden ohne EK nutzten bereits vor der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde die Früherkennung durch die Mammasonographie [mit EK +4,2% (p=0,368)]. Betroffene Ratsuchende nutzten die Maßnahme in beiden Gruppen mit einem Plus von 23% häufiger als die nicht erkrankten Ratsuchenden [mit EK: 77,8% versus 54,7% (p<0,001); ohne EK: 76,5% versus 53,3% (p=0,562)].

21,4% (n=25) der Ratsuchenden ohne EK liessen die Maßnahme im empfohlenen Intervall (halbjährlicher und häufiger) durchführen. In der Gruppe mit EK waren es 26,7% (n=83) [mit EK +5,3% (p=0,360)]. 14,5% (n=17) bzw. 18,3% (n=57) der Ratsuchenden ohne EK bzw. mit EK nutzten die Maßnahme im regelmäßigen Intervall (jährlich).

Der Unterschied zwischen den erkrankten und den nicht erkrankten Ratsuchenden zeigte sich auch hier statistisch bedeutsam [mit EK betroffen +25,5% (p<0,001), ohne EK betroffen +32,5% (p=0,024)]. Während 46,7% (n=31) aller betroffenen Ratsuchenden mit EK und 50,0% (n=7) aller betroffenen Ratsuchenden ohne EK die Maßnahme halbjährlich und häufiger nutzten, waren es bei den nicht erkrankten Ratsuchenden 17,5% (n=18) bzw. 21,2% (n=52).

Mammographie

Vor Erstberatung haben 85,5% (n=136) der Ratsuchenden ohne EK die Mammographie genutzt. In der Gruppe mit EK war der Anteil mit 77,0% (n=322) deutlich niedriger [mit EK -8,5% (p=0,024)]. Verantwortlich für den Unterschied sind die nicht erkrankten Ratsuchenden mit EK, da hier nur 71,9% die Maßnahme generell durchführen liessen. Bei den nicht erkrankten Ratsuchenden ohne EK waren es 84,5% [+12,6% (p=0,002)]. Betroffene Ratsuchende beider Gruppen nutzen die Option der Mammographie häufiger als die nicht erkrankten Ratsuchenden [mit EK +22,8% (p<0,001); ohne EK +9,6% (p=0,256)].

Vor Erstberatung nutzten 50,0% (n=46) der Ratsuchenden ohne EK, im Einzelnen 47,5%

(n=38) der nicht erkrankten und 66,7% (n=8) der betroffenen Ratsuchenden [betroffen +19,2% (p=0,453)], die Mammographie alle zwölf Monate oder häufiger, d.h. dem empfohlenen Früherkennungsprogramm entsprechend. 42,1% (n=129) der Ratsuchenden mit EK liessen die Maßnahme im empfohlenen Intervall durchführen [-7,9% (p=0,349)]. Statistisch bedeutsam mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ zeigte sich ein Plus von 31,2% für die betroffenen Ratsuchenden gegenüber den nicht erkrankten Ratsuchenden [66,2% (n=43) versus 35,0% (n=77)]

Während nur 2,1% (n=2) bzw. 6,1% (n=4) der Ratsuchenden ohne EK bzw. mit EK die Mammographie im eineinhalbjährlichen Intervall nutzten, zeigten 22,8% (ohne EK n=21; mit EK n=65) der Ratsuchenden beider Gruppen eine ungenügende Umsetzung der Frequenz (seltener als alle 18 Monate).

MRT

Der Anteil der Ratsuchenden, bei denen eine Kernspinnmammographie durchgeführt wurde, lag vor Erstberatung in der Gruppe ohne EK bei 11,4% (n=18) und in der Gruppe mit EK bei 13,5% (n=55) [mit EK +2,1% (p=0,500)].

Statistisch bedeutsam war der Unterschied zwischen den nicht erkrankten und den betroffenen Ratsuchenden der Gruppe mit EK. Während 42,2% (n=38) der erkrankten Ratsuchenden das MRT generell durchführen liessen, waren es nur 5,4% (n=17) der nicht erkrankten Ratsuchenden [betroffen + 36,8% (p<0,001)]. Der direkte Vergleich zwischen den nicht erkrankten Ratsuchenden erbrachte ein Minus von 6,7% für die Ratsuchenden mit EK [5,4% versus 21,1% (p=0,012)]. Betroffene Ratsuchende mit EK nutzten weiterhin das MRT statistisch bedeutsam mit einem Plus von 35,9% häufiger als die betroffenen Ratsuchenden ohne EK [6,3% versus 42,2% (p=0,003)].

Vor der Erstberatung ließ nur eine Ratsuchende ohne EK (0,7%) die Maßnahme im empfohlenen Intervall, d.h. jährlich oder häufiger, durchführen. In der Gruppe mit EK waren es 2,4% (n=9) [mit EK +1,7% (p=0,296)], Im Einzelnen haben 0,6% (n=2) der nicht erkrankten Ratsuchenden und 11,9% (n=7) der betroffenen Ratsuchenden mit EK das empfohlene Früherkennungsprogramm bezüglich des MRTs umgesetzt [betroffen +11,3% (p<0,001)].

Vaginale Untersuchung

Diese Frage wurde erst im Follow-Up-Fragebogen erhoben. Somit fehlen hier die Daten des Kollektivs vor Erstberatung.

Ultraschall der Genitale

Vor Beratung haben 77,2% (n=122) der Ratsuchenden ohne EK und 72,6% (n=297) der Ratsuchenden mit EK die Frage nach der Nutzung des Ultraschalls der Genitale mit „Ja“

beantworteten [mit EK -4,6% (p=0,264)].

Die Unterteilung nach Erkrankungsstatus zeigt einen signifikant bedeutsamen Unterschied zwischen den nicht erkrankten und betroffenen Ratsuchenden mit EK. Erkrankte Ratsuchende nutzten mit 83,9% (n=78) zu 14,6% mehr diese Option als die nicht erkrankten Ratsuchenden (p=0,003). In der Gruppe ohne EK zeigte sich eine Differenz von 11,4% [betroffen 87,5% (n=14); nicht erkrankt 76,1% (n=108); p=0,244].

32,3% (n=31) der Ratsuchenden ohne EK nutzten den Ultraschall der Genitale im empfohlenen Intervall, d.h. halbjährlich oder häufiger. Bei den nicht erkrankten waren es 32,2% (n=29) und bei den betroffenen Ratsuchenden 22,2% (n=2) [betroffene -10,0% (p=0,285)]. In der Gruppe mit EK waren es 30,9% (n=95) [mit EK -1,4% (p=0,882)]. Betroffene Ratsuchende nutzten den vaginalen Ultraschall mit 36,2% (n=25) statistisch auffällig zu 6,8% häufiger als nicht erkrankte Ratsuchende [29,4% (n=70); p=0,037]. 28,2% (n=27) bzw. 29,6% (n=91) der Ratsuchenden ohne EK bzw. mit EK ließen die Maßnahme regelmäßig (jährlich) durchführen.

III.1.3.2. > 6 Monate nach Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde

In Abbildung 22 und 23 sind die Ergebnisse im Abstand von mindestens sechs Monate nach Erstberatung zusammengefasst.

	<u>EK</u>	<u>gesamt</u> % (n/ n gesamt)	<u>nicht erkrankt</u> % (n/ n gesamt)	<u>betroffen</u> % (n/ n gesamt)	<u>Differenz</u>	<u>p</u>
MU	<u>ohne EK</u>	80,6% (75/93)	80,0% (68/85)	87,9% (7/8)	+7,9%	0,516
	<u>mit EK</u>	80,7% (205/254)	83,0% (151/182)	75,0% (54/72)	-8,0%	0,103
	<u>Differenz</u>	+0,1%	+3,0%	-12,9%		
	<u>p</u>	0,989	0,334	0,388		
MUS	<u>ohne EK</u>	62,9% (56/89)	60,5% (49/81)	87,9% (7/8)	+27,4%	0,128
	<u>mit EK</u>	67,7% (168/248)	64,4% (114/177)	76,1% (54/71)	+11,7%	0,051
	<u>Differenz</u>	+4,8%	+3,9%	-11,8%		
	<u>p</u>	0,409	0,320	0,414		
MG	<u>ohne EK</u>	81,8% (72/88)	81,3% (65/80)	87,9% (7/8)	+6,6%	0,128
	<u>mit EK</u>	78,6% (195/248)	76,8% (36/177)	83,1% (59/71)	+6,3%	0,180
	<u>Differenz</u>	-3,2%	-4,5%	-4,8%		
	<u>p</u>	0,525	0,267	0,608		
MRT	<u>ohne EK</u>	18,0% (16/89)	16,0% (13/81)	37,5% (3/8)	+21,5%	0,151
	<u>mit EK</u>	21,8% (54/248)	10,7% (19/177)	49,3% (35/71)	+38,6%	<0,001
	<u>Differenz</u>	+3,8%	-5,3%	+11,8%		
	<u>p</u>	0,449	0,159	0,400		
VU	<u>ohne EK</u>	96,8% (90/93)	96,5% (82/85)	100% (8/8)	+3,5%	0,761
	<u>mit EK</u>	94,5% (239/253)	96,2% (175/182)	90,1% (64/71)	-6,1%	0,062
	<u>Differenz</u>	-2,3%	-0,3%	-9,9%		
	<u>p</u>	0,575	0,601	0,459		
VUS	<u>ohne EK</u>	77,4% (72/93)	77,6% (66/85)	75,0% (6/8)	-2,0%	0,579
	<u>mit EK</u>	73,8% (186/252)	70,7% (128/181)	81,7% (58/71)	+11,0%	0,050
	<u>Differenz</u>	-3,6%	-6,8%	+6,7%		
	<u>p</u>	0,493	0,149	0,473		

SUM= Selbstuntersuchung Mamma; MU=Abtastung der Mamma durch FrauenärztIn; MUS=Mamma-Ultraschall;
MG=Mammographie; MRT=Kernspinnmammographie; VU=vaginale Tastuntersuchung; VUS=vaginaler Ultraschall;

Abbildung 22: generelle Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen: Ratsuchende (> 6 Monate nach Erstberatung)

	<u>EK</u>	<u>gesamt</u> % (n/ n gesamt)	<u>nicht erkrankt</u> % (n/ n gesamt)	<u>betroffen</u> % (n/ n gesamt)	<u>Differenz</u>	<u>p</u>
SUM monatlich	<u>ohne EK</u>	58,1% (54/93)	58,1% (50/86)	57,1% (4/7)	-1,0%	0,765
	<u>mit EK</u>	65,9% (162/246)	63,1% (113/179)	73,1% (49/67)	+10,0%	0,002
	<u>Differenz</u>	+7,8%	+5,0%	+16,0%		
	<u>p</u>	0,406	0,377	0,612		
MU 6M. und häufiger	<u>ohne EK</u>	74,7% (68/91)	74,7% (62/83)	75,0% (6/8)	+0,3%	0,928
	<u>mit EK</u>	74,6% (182/244)	74,3% (130/175)	75,4% (52/69)	+1,1%	0,188
	<u>Differenz</u>	-0,1%	-0,4%	+0,4%		
	<u>p</u>	0,390	0,759	0,473		
MUS 6M. und häufiger	<u>ohne EK</u>	29,2% (21/72)	25,8% (17/66)	66,7% (4/6)	+40,9%	0,190
	<u>mit EK</u>	39,2% (87/222)	36,0% (58/161)	47,5% (29/61)	+11,5%	0,121
	<u>Differenz</u>	+10,0%	+10,2%	-19,2%		
	<u>p</u>	0,413	0,460	0,836		
MG 12M. und häufiger	<u>ohne EK</u>	40,2% (27/67)	40,0% (25/60)	42,9% (3/7)	+2,9%	0,849
	<u>mit EK</u>	47,3% (97/205)	40,8% (60/147)	63,8% (37/58)	+23,0%	0,012
	<u>Differenz</u>	+7,1%	+0,8%	+20,9%		
	<u>p</u>	0,505	0,943	0,023		
MRT 12M. und häufiger	<u>ohne EK</u>	1,3% (1/76)	1,4% (1/71)	0,0% (0/5)	-1,4%	0,974
	<u>mit EK</u>	7,2% (15/197)	1,9% (3/161)	33,3% (12/36)	+31,4%	<0,001
	<u>Differenz</u>	+5,9%	+0,5%	+33,3%		
	<u>p</u>	0,013	0,202	0,261		
VU 6M.	<u>ohne EK</u>	71,6% (63/88)	72,5% (58/80)	62,5% (5/8)	-10,0%	0,695
	<u>mit EK</u>	66,1% (160/242)	69,0% (120/174)	58,8% (40/68)	-10,2%	0,224
	<u>Differenz</u>	-5,5%	-3,5%	-3,7%		
	<u>p</u>	0,765	0,942	0,680		
VUS 6M. und häufiger	<u>ohne EK</u>	45,6% (36/79)	45,8% (33/72)	42,9% (3/7)	-2,9%	0,944
	<u>mit EK</u>	40,8% (91/123)	37,0% (60/162)	50,8% (31/61)	+13,8%	0,231
	<u>Differenz</u>	-4,8%	-8,8%	+7,9%		
	<u>p</u>	0,850	0,608	0,840		

SUM= Selbstuntersuchung Mamma; MU=Abtastung der Mamma durch FrauenärztIn; MUS=Mamma-Ultraschall;
MG=Mammographie; MRT=Kernspinnmammographie; VU=vaginale Tastuntersuchung; VUS=vaginaler Ultraschall;

Abbildung 23: Teilnahme am intensivierten Früherkennungsprogramm: Ratsuchende (>6 Monate nach Erstberatung)

Selbstabtastung der Brust

Nach der Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde führten 58,1% (n=54) der Ratsuchenden ohne EK und 65,9% (n=162) der Ratsuchenden mit EK die Selbstuntersuchung der Brust durch [mit EK +7,8% (p=0,406)]. Lediglich 7,4% (n=7) bzw. 6,9% (n=14) der Ratsuchenden ohne EK bzw. mit EK gaben an, nie die eigenen Brust zu untersuchen, während die übrigen [mit EK 28,5% (n=70); ohne EK 34,4% (n=32)] seltener als monatlich diese Maßnahme nutzten.

Statistisch bedeutsam zeigte sich eine Differenz von 10,0% zwischen den erkrankten und betroffenen Ratsuchenden in der Gruppe mit EK [betroffen 73,1% (n=49); nicht erkrankt 63,1% (n=113); (p=0,002)]. Dieser Unterschied ließ sich nicht in der Gruppe ohne EK nachweisen. Die Differenz betrug hier -1,0%.

Besuch des/ der GynäkologIn

Nach der Beratung lag der Prozentsatz der Ratsuchenden, welcher alle sechs Monate oder häufiger die fachärztliche Praxis aufsuchte, in beiden Gruppen bei 84,0% [ohne EK n=79; mit EK n=210 (p=0,088)]. Statistisch bedeutsam mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ suchten nicht erkrankte Ratsuchende mit EK zu 3,6% häufiger die fachärztliche Praxis halbjährlich auf als die betroffenen Ratsuchenden [85,0% (n=153) versus 81,4% (n=57)]. In der Gruppe ohne EK verhielt es sich umgekehrt [87,5% (n=7) versus 83,7% (n=72); p=748].

Abtastung der Brust durch den/ die GynäkologIn

Im Kollektiv nach Erstberatung nutzten 80,6% (n=75) der Ratsuchenden ohne EK und 80,7% (n=205) der Ratsuchenden mit EK die fachärztliche Abtastung der Brust (p=0,989). In der Gruppe ohne EK wurde bei 74,7% (n=68) die Brust in der empfohlenen Frequenz, d.h. halbjährlich und häufiger, abgetastet. In der Gruppe mit EK lag der Prozentsatz bei 74,6% (n=182) [mit EK -0,1% (p=0,390)]. 20,8% (n=19) bzw. 15,6% (n=38) der Ratsuchenden ohne EK bzw. mit EK nutzten die Maßnahme regelmäßig, d.h. im jährlichen Intervall.

Die Unterteilung nach Erkrankungsstatus erbrachte hier mit Prozentsätzen von 74,3% bis 75,4% keine signifikanten Unterschiede in der Nutzung der ärztlichen Abtastung im halbjährlichen Intervall. Die Frage nach der Nutzung der Maßnahme unabhängig vom Intervall bejahten 75,0% (n=54) der betroffenen Ratsuchenden mit EK und 83,0% (n=151) der nicht erkrankten Ratsuchenden mit EK, während es in der Gruppe ohne EK 80,0% (n=68) der nicht erkrankten und 87,9% (n=7) der betroffenen Ratsuchenden waren.

Ultraschall der Brust

Nach Erstberatung nutzten 62,9% (n=56) der Ratsuchenden ohne EK und 67,7% (n=168) der Ratsuchenden mit EK die Früherkennung durch die Mammasonographie [mit EK +4,8%

($p=0,409$)]. Die Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus erbrachte ein Plus von 27,4% für die betroffenen Ratsuchenden ohne EK [87,9% versus 60,5% ($p=0,128$)] und ein Plus von 11,7% für die betroffenen Ratsuchenden mit EK [76,1% versus 64,4% ($p=0,051$)].

Der Anteil der Ratsuchenden, welcher die empfohlene Frequenz umsetzte, lag in der Gruppe mit EK mit 39,2% ($n=87$) um 10,0% höher ($p=0,413$) als in der Gruppe ohne EK [29,2% ($n=21$)]. 19,4% (ohne EK $n=14$, mit EK $n=43$) der Ratsuchenden beider Gruppen nutzten die Maßnahme regelmäßig. Während in der Gruppe mit EK 5,4% ($n=12$) die Maßnahme ungenügend umsetzten, d.h. seltener als jährlich, waren es in der Gruppe ohne EK 5,6% ($n=4$).

Auch hier zeigten die betroffenen Ratsuchenden gegenüber den nicht erkrankten Ratsuchenden in beiden Gruppen eine höhere Beteiligung am empfohlenen Früherkennungsprogramm, wobei die Fallzahlen nicht ausreichten, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen [betroffen mit EK +11,5% ($p=0,121$); betroffen ohne EK +40,9% ($p=0,190$)]

Mammographie

Nach Erstberatung lag der Anteil der Ratsuchenden, welche die Frage nach der generellen Nutzung der Mammographie bejahten, in der Gruppe ohne EK bei 81,8% ($n=72$) und in der Gruppe mit EK bei 78,6% ($n=195$) [mit EK -3,2% ($p=0,525$)].

40,2% ($n=27$) der Ratsuchenden ohne EK nutzten die Mammographie alle zwölf Monate oder häufiger, d.h. dem empfohlenen Früherkennungsprogramm entsprechend. In der Gruppe mit EK waren es 47,3% ($n=97$) [+7,1% ($p=0,505$)].

Eine ungenügende Umsetzung der Frequenz (seltener als alle 18 Monate) zeigten 28,4% ($n=19$) der Ratsuchenden ohne EK und 22,0% ($n=45$) der Ratsuchenden mit EK.

Die Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus erbrachte aufgrund der Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede in der allgemeinen Nutzung der Mammographie, wobei Betroffene beider Gruppen mehr als 6% häufiger die Mammographie durchführen liessen als die nicht erkrankten Ratsuchenden.

Statistisch auffällig mit einer Signifikanz von $p=0,012$ haben betroffene Ratsuchende häufiger die Mammographie im empfohlenen Intervall umgesetzt als die nicht erkrankten Ratsuchenden [63,8% ($n=37$) versus 40,8% ($n=60$)]. In der Gruppe ohne EK waren es 40,0% ($n=25$) der nicht erkrankten und 42,9% ($n=3$) der betroffenen Ratsuchenden ($p=0,849$). Der direkte Vergleich der betroffenen Ratsuchenden beider Gruppen erbrachte ein statistisch auffälliges Plus von 20,9% für die Ratsuchenden mit EK ($p=0,023$).

MRT

Nach Erstberatung nutzten 18,0% ($n=16$) bzw. 21,8% ($n=54$) der Ratsuchenden ohne EK bzw. mit EK generell diese Maßnahme [mit EK +3,8% ($p=0,449$)]. In der Gruppe ohne EK

waren es 16,0% (n=13) der nicht erkrankten und 37,5% (n=3) der betroffenen Ratsuchenden [betroffen +21,5% (p=0,151)]. Statistisch bedeutsam mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ und einer Differenz von 38,6% zeigte sich der Unterschied zwischen den nicht erkrankten und betroffenen Ratsuchenden der Gruppe mit EK [betroffen 49,3% (n=35); nicht erkrankt 10,7% (n=19)].

7,2% (n=15) der Ratsuchenden mit EK nutzten die Kernspinmammographie jährlich oder häufiger, während in der Gruppe ohne EK nur eine Ratsuchende (1,3%) diese Maßnahme im empfohlenen Intervall durchführen ließ. Dies ergibt eine Differenz von 5,9% und eine Signifikanz von $p = 0,013$.

Die Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus zeigt, dass lediglich eine (1,4%) nicht erkrankte und keine betroffene Ratsuchende ohne EK das MRT jährlich oder häufiger nutzte. In der Gruppe mit EK waren es 1,9% (n=3) der nicht erkrankten und 33,3% (n=12) der betroffenen Ratsuchenden [betroffen +31,4% ($p < 0,001$)]

Vaginale Untersuchung

In der Gruppe nach Erstberatung gaben 96,8% (n=90) der Ratsuchenden ohne EK und 94,5% (n=239) der Ratsuchenden mit EK an, die vaginale Untersuchung als Früherkennungsmaßnahme zu nutzen [mit EK -2,3% (p=0,575)]. In der Gruppe ohne EK liessen 96,5% (n=82) der nicht erkrankten und 100% (n=8) der betroffenen Ratsuchenden die vaginale Untersuchung durchführen [betroffen +3,5% (p=0,761)]. Bei den Ratsuchenden mit EK waren es 96,2% (n=175) und 90,1% (n=64) [betroffen -6,1% (p=0,062)].

In der Gruppe mit EK haben 66,1% (n=160) diese Untersuchung im empfohlenen Intervall, d.h. halbjährlich oder häufiger, durchführen lassen. Dieses waren 69,0% (n=120) der nicht erkrankten und 58,8% (n=40) der betroffenen Ratsuchenden [betroffen -10,2% (p=0,224)]. In der Gruppe ohne EK waren es 71,6% (n=63) [mit EK -5,5% (p=0,765)]. Im Einzelnen nutzten hier 72,5% (n=58) der nicht erkrankten und 62,5% (n=5) der betroffenen Ratsuchenden diese Option [betroffen -10,0% (p=0,695)].

22,7% (n=20) der Ratsuchenden ohne EK und 24,4% (n=59) der Ratsuchenden mit EK nutzten die vaginale Untersuchung im regelmäßigen Intervall, d.h. jährlich.

Ultraschall des Genitals

Nach Erstberatung haben 77,4% (n=72) der Ratsuchenden ohne EK und 73,8% (n=186) der Ratsuchenden mit EK den vaginalen Ultraschall generell genutzt [mit EK -3,6% (p=0,493)].

Die Unterteilung nach Erkrankungsstatus erbrachte hier keine signifikanten Unterschiede.

Auffällig war eine Differenz von 11,0% zwischen den nicht erkrankten und betroffenen Ratsuchenden mit EK [nicht erkrankt 70,7% (n=128); betroffen 81,7% (n=58); $p = 0,050$].

45,6% (n=36) der Ratsuchenden ohne EK und 40,8% (n=91) der Ratsuchenden mit EK haben den vaginalen Ultraschall im empfohlenen Intervall genutzt [mit EK -4,8% (p=0,850)].

In der Gruppe ohne EK waren es 45,8% (n=33) der nicht erkrankten und 42,9% (n=3) der betroffenen Ratsuchenden, während im Kollektiv mit EK die betroffenen Ratsuchenden die Option zu 13,8% häufiger im empfohlenen Intervall genutzt haben als die nicht erkrankten Ratsuchenden [50,8% (n=31) versus 37,0% (n=60); p=0,231].

Während 24,1% (n=19) der Ratsuchenden ohne EK angegeben haben, die Maßnahme regelmäßig (jährlich) durchführen zu lassen, waren es in der Gruppe mit EK 23,8% (n=53).

Die Gesamtdaten werden in Anlage 5 präsentiert.

III.1.4. Vergleich des Früherkennungsverhaltens vor und nach Beratung in der Tumorrisikosprechstunde

Für den direkten Vergleich des Früherkennungsverhaltens vor und nach der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde wurden nur die Ratsuchenden gewertet, von denen sowohl vor als auch nach Beratung Informationen vorlagen.

Abbildung 24 stellt die Unterschiede zwischen dem Kollektiv vor und nach Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde getrennt nach mit EK und ohne EK dar.

<u>Optionen</u>	<u>ohne EK</u>			<u>Diff.</u>	<u>p</u>	<u>mit EK</u>			<u>Diff.</u>	<u>p</u>
	<u>vor</u>	<u>nach</u>				<u>vor</u>	<u>nach</u>			
	ges. 90	ges. 90			ges. 241	ges. 241				
Selbstuntersuchung der Brust	ges. 73	ges. 89		0,504	ges. 182	ges. 233		0,163		
monatlich	61,6% (45)	59,6% (53)	-2,0%		60,4% (110)	66,1% (154)	+5,7%			
seltener	27,4% (20)	33,7% (30)	+6,3%		28,6% (52)	27,9% (65)	-0,7%			
nie	11,0% (8)	6,7% (6)	-4,3%		11,0% (20)	6,0% (14)	-5,0%			
Mamma-Ultraschall	ges. 50	ges. 70		0,414	ges. 135	ges. 210		0,012		
nein	60,0% (30)	45,7% (32)	-14,3%		54,8% (74)	37,1% (78)	-17,7%			
6 monatl. und <	26,0% (13)	30,0% (21)	+4,0%		29,6% (40)	38,6% (81)	+9,0%			
regelmäßig	10,0% (5)	18,6% (13)	+8,6%		13,3% (18)	19,5% (41)	+6,2%			
ungenügend	4,0% (2)	5,7% (4)	+1,7%		2,2% (3)	4,8% (10)	+2,6%			
Mammographie	ges. 38	ges. 64		0,287	ges. 115	ges. 195		0,243		
nein	23,7% (9)	23,4% (15)	-0,3%		31,3% (36)	26,2% (51)	-5,1%			
12 monatl. und <	57,9% (22)	40,6% (26)	-17,3%		40,0% (46)	46,7% (91)	+6,7%			
regelmäßig	2,6% (1)	6,3% (4)	+3,7%		1,7% (2)	5,1% (10)	+3,4%			
ungenügend	15,8% (6)	29,7% (19)	+13,9%		27,0% (31)	22,1% (43)	-4,9%			
Kernspinmammographie	ges. 65	ges. 73		1,000	ges. 157	ges. 197		0,006		
nein	100,0% (65)	95,9% (70)	-4,1%		98,7% (155)	92,4% (182)	-6,3%			
12monatl. und <	0,0% (0)	1,4% (1)	+1,4%		1,3% (2)	7,6% (15)	+6,3%			
regelmäßig	0,0% (0)	1,4% (1)	+1,4%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%			
ungenügend	0,0% (0)	1,4% (1)	+1,4%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%			
Vaginaler Ultraschall	ges. 45	ges. 75		0,236	ges. 128	ges. 213		0,228		
nein	35,6% (16)	24,0% (18)	-11,6%		34,4% (44)	29,6% (63)	-4,8%			
6 monatl. und <	31,1% (14)	48,0% (36)	+16,9%		31,3% (40)	40,8% (87)	+9,5%			
regelmäßig	31,1% (14)	24,0% (18)	-7,1%		30,5% (39)	23,9% (51)	-6,6%			
ungenügend	2,2% (1)	4,0% (3)	+1,8%		3,9% (5)	5,6% (12)	+1,7%			

Abbildung 24: Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen vor und nach Beratung in der Tumorrisikosprechstunde

Während in der Gruppe ohne EK der Anteil der Ratsuchenden, welcher monatlich die Selbstuntersuchung der Brust durchführte, nahezu identisch blieb [-2,0% ($p=0,504$)], konnte der Anteil in der Gruppe mit EK um 5,7% gesteigert werden ($p=0,163$).

Die Nutzung der Mammsonographie im empfohlenen Intervall steigerte sich in der Gruppe ohne EK um 4,0% und im regelmäßigen Intervall um 8,6%, während der Anteil der Ratsuchenden, welcher nie die Maßnahme nutzte dementsprechend um 14,3% abnahm ($p=0,414$). Ähnliche Steigerungen konnten statistisch auffällig auch im Kollektiv mit EK verzeichnet werden [dem empfohlenen Intervall entsprechend +9,0%, regelmäßiges Intervall +6,2%, nie -17,7% ($p=0,012$)].

Der Anteil der Ratsuchenden ohne EK, welcher die Mammographie im empfohlenen Intervall durchführen ließ, nahm um 17,3% ab, während der Anteil, der diese Maßnahme zweijährlich und seltener nutzte, um 13,9% zunahm ($p=0,287$). Im Kollektiv mit EK wurde eine gegenteilige Änderung verzeichnet. Die Gruppe, die die Mammographie jährlich nutzte, steigerte sich um 6,7% und im regelmäßigen Intervall, d.h. eineinhalbjährlich, um 3,4%, während der Anteil, welcher die Maßnahme nie oder ungenügend nutzte abnahm ($p=0,243$). Während in der Gruppe ohne EK lediglich eine geringfügige Steigerung der Nutzung der Kernspinnmammographie zu sehen war, konnte in der Gruppe mit EK der Anteil, welcher die Maßnahme dem empfohlenen Früherkennungsprogramm entsprechend nutzte, statistisch bedeutsam um 6,3% gesteigert werden ($p=0,006$).

Die Nutzung des vaginalen Ultraschalls im empfohlenen Intervall nahm in beiden Gruppen zu. Im Kollektiv ohne EK steigerte sich der Anteil um 16,9% ($p=0,236$). Im Kollektiv mit EK waren es 9,5% ($p=0,228$).

Der Vergleich der Teilnahme am empfohlenen Früherkennungsprogramm vor und nach der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde wird unterteilt nach dem Erkrankungsstatus für Ratsuchende mit EK in Abbildung 25 und für Ratsuchende ohne EK in Abbildung 26 präsentiert. Durch die Aufteilung in vier Untergruppen erreichen die Fallzahlen zum Teil keine entsprechenden Größen, um die Veränderungen statistisch signifikant darzustellen. Jedoch zeigen die Ergebnisse erste Veränderungen auf, welche durch die Beratung in der Tumorrisikosprechstunde erreicht werden konnten.

Optionen	betroffene Ratsuchende mit EK				nicht erkrankte Ratsuchende mit EK			
	vor	nach	Diff.	p	vor	nach	Diff.	p
	ges. 70	ges. 70			ges. 171	ges. 171		
Selbstuntersuchung der Brust	ges. 44	ges. 65		0,955	ges. 138	ges. 168		0,059
monatlich	72,7% (32)	72,3% (47)	-0,4%		56,5% (78)	63,7% (107)	+7,2%	
seltener	13,6% (6)	15,4% (10)	+1,8%		33,3% (46)	32,7% (55)	-0,6%	
nie	13,6% (6)	12,3% (8)	-1,3%		10,1% (14)	3,6% (6)	-6,5%	
Mamma-Ultraschall	ges. 28	ges. 59		0,943	ges. 107	ges. 151		0,012
nein	32,1% (9)	28,8% (17)	-3,3%		60,7% (65)	40,4% (61)	-20,3%	
6 monatl. und <	46,4% (13)	47,5% (28)	+1,1%		25,2% (27)	35,1% (53)	+9,9%	
regelmäßig	21,4% (6)	23,7% (14)	+2,3%		11,2% (12)	17,9% (27)	+6,7%	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		2,8% (3)	6,6% (10)	+3,8%	
Mammographie	ges. 27	ges. 57		0,338	ges. 88	ges. 138		0,082
nein	11,1% (3)	21,1% (12)	+10,0%		37,5% (33)	28,3% (39)	-9,2%	
12 monatl. und <	66,7% (18)	64,9% (37)	-1,8%		31,8% (28)	39,1% (54)	+7,3%	
regelmäßig	3,7% (1)	0,0% (0)	-3,7%		1,1% (1)	7,2% (10)	+6,1%	
ungenügend	18,5% (5)	14,0% (8)	-4,5%		29,5% (26)	25,4% (35)	-4,1%	
Kernspinmammographie	ges. 26	ges. 47		0,057	ges. 131	ges. 150		0,151
nein	92,3% (24)	74,5% (35)	-17,8%		100% (131)	98,0% (147)	-2,0%	
12monatl. und <	7,7% (2)	25,5% (12)	+17,8%		0,0% (0)	0,0% (3)	+2,0%	
regelmäßig	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
Vaginaler Ultraschall	ges. 33	ges. 60		0,196	ges. 95	ges. 153		0,553
nein	18,2% (6)	21,7% (13)	+3,5%		40,0% (38)	32,7% (50)	-7,3%	
6 monatl. und <	36,4% (12)	50,0% (30)	+16,6%		29,5% (28)	37,3% (57)	+7,8%	
regelmäßig	42,4% (14)	21,7% (13)	-20,7%		26,3% (25)	24,8% (38)	-1,5%	
ungenügend	3,0% (1)	6,7% (4)	+3,7%		4,2% (4)	5,2% (8)	+1,0%	

Abbildung 25: Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen vor und nach Beratung in der Tumorrisikosprechstunde: nicht erkrankte/ betroffene Ratsuchende mit EK

Optionen	betroffene Ratsuchende ohne EK				nicht erkrankte Ratsuchende ohne EK			
	vor	nach	Diff.	p	vor	nach	Diff.	p
	ges. 8	ges. 8			ges. 82	ges. 82		
Selbstuntersuchung der Brust	ges. 5	ges. 7		0,598	ges. 68	ges. 82		0,399
monatlich	80,0% (4)	57,1% (4)	-22,9%		60,3% (41)	59,8% (49)	-0,5%	
seltener	20,0% (1)	28,6% (2)	+8,6%		27,9% (19)	34,1% (28)	+6,2%	
nie	0,0% (0)	14,3% (1)	+14,3%		11,8% (8)	6,1% (5)	-5,7%	
Mamma-Ultraschall	ges. 4	ges. 6		0,435	ges. 46	ges. 64		0,367
nein	0,0% (0)	16,7% (1)	+16,7%		65,2% (30)	48,4% (31)	-16,8%	
6 monatl. und <	100% (4)	66,7% (4)	-33,3%		19,6% (9)	26,6% (17)	+7,0%	
regelmäßig	0,0% (0)	16,7% (1)	+16,7%		10,9% (5)	18,8% (12)	+7,9%	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		4,3% (2)	6,3% (4)	+2,0%	
Mammographie	ges. 3	ges. 7		0,774	ges. 35	ges. 57		0,284
nein	0,0% (0)	14,3% (1)	+14,3%		25,7% (9)	24,6% (14)	-1,1%	
12 monatl. und <	66,7% (2)	42,9% (3)	-23,8%		57,1% (20)	40,4% (23)	-16,7%	
regelmäßig	0,0% (0)	14,3% (1)	+14,3%		2,8% (1)	5,3% (3)	+2,5%	
ungenügend	33,3% (1)	28,6% (2)	-4,7%		14,3% (5)	29,8% (17)	+15,5%	
Kernspinmammographie	ges. 5	ges. 5		-	ges. 60	ges. 68		0,438
nein	100% (5)	100% (5)	+0,0%		100% (60)	95,5% (65)	-4,5%	
12monatl. und <	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		0,0% (0)	1,5% (1)	+1,5%	
regelmäßig	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		0,0% (0)	1,5% (1)	+1,5%	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		0,0% (0)	1,5% (1)	+1,5%	
Vaginaler Ultraschall	ges. 4	ges. 7		0,276	ges. 41	ges. 68		0,242
nein	0,0% (0)	28,6% (2)	+28,6%		39,0% (16)	23,5% (16)	-15,5%	
6 monatl. und <	25,0% (1)	42,9% (3)	+17,9%		31,7% (13)	48,5% (33)	+16,8%	
regelmäßig	75,0% (3)	28,6% (2)	-46,4%		26,8% (11)	23,5% (16)	-3,3%	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		2,4% (1)	4,4% (3)	+2,0%	

Abbildung 26: Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen vor und nach Beratung in der Tumorrisikosprechstunde: nicht erkrankte/ betroffene Ratsuchende ohne EK

Der Anteil der Ratsuchenden, welcher die monatliche Selbstuntersuchung durchführte, blieb mit 72% der betroffenen Ratsuchenden mit EK identisch, während die nicht erkrankten Ratsuchenden zu 7,2% häufiger diese Option nutzten ($p=0,059$). Bei den nicht erkrankten Ratsuchenden ohne EK ließ sich diese Steigerung nicht feststellen. Hier nahm der Anteil, welcher nie die Option nutzte, um 5,7% ab, während 6,2% der Ratsuchenden häufiger die Selbstabtastung im seltener als monatlichen Intervall durchführte.

Der Mammalultraschall zeigte bei den betroffenen Ratsuchenden mit EK keine wesentlichen Unterschiede. Im Kollektiv der nicht erkrankten Ratsuchenden mit EK nahm der Anteil, der Ratsuchenden, welcher nie diese Option nutzte, statistisch auffällig um 20,3% ab, während 9,9% die Maßnahme häufiger im halbjährlichen, 6,7% im jährlichen und 3,8% im 18 monatlichen und > Intervall durchführen liessen ($p=0,012$). Bei den nicht erkrankten Ratsuchenden ohne EK zeigten sich ähnliche Änderungen [nie -16,8%; halbjährlich +7,0%; regelmäßig +7,9%; ungenügend +2,0%].

Im Kollektiv mit EK konnte die Mammographiebeteiligung um 9,2% bei den nicht erkrankten Ratsuchenden gesteigert werden ($p=0,082$), während sie bei den betroffenen Ratsuchenden um 10,0% abnahm ($p=0,338$). Bei den nicht erkrankten Ratsuchenden ohne EK blieb die Beteiligung nahezu identisch. Hier nahm die Nutzung im jährlichen Intervall jedoch um 16,7% ab, während die Nutzung im ungenügenden Intervall (seltener als alle zwei Jahre) um 15,5% zunahm ($p=0,284$).

Der Anteil der Ratsuchenden, welcher die Option der Kernspinmammographie im empfohlenen Intervall umsetzte, steigerte sich bei den betroffenen Ratsuchenden mit EK um 17,8% ($p=0,057$) und bei den nicht erkrankten Ratsuchenden um 2,0% ($p=0,151$). Im Kollektiv ohne EK zeigte sich nicht diese Veränderung bei den betroffenen Ratsuchenden, während bei den nicht erkrankten Ratsuchenden die Beteiligung um 4,5% zunahm ($p=0,438$).

Die Beteiligung am vaginalen Ultraschall im halbjährlichen Intervall nahm in allen betrachteten Gruppen zu. Im Einzelnen um 16,6% bei den betroffenen ($p=0,196$) und 7,8% bei den nicht erkrankten Ratsuchenden mit EK ($p=0,553$) sowie um 17,9% bei den betroffenen ($p=0,276$) und 16,8% der nicht erkrankten Ratsuchenden ohne EK ($p=0,242$).

III.1.5. Umsetzung des kompletten empfohlenen Früherkennungsprogramms

Mit der Fragestellung, wie viele der Ratsuchenden das gesamte empfohlene Früherkennungsprogramm umgesetzt haben, wurde das Kollektiv analysiert.

4,8% aller Ratsuchende sowohl mit (20 betroffene und sieben nicht erkrankte Ratsuchende) als auch ohne EK (zehn nicht erkrankte Ratsuchende) haben alle Maßnahmen bereits vor der Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde genutzt. Ohne Betrachtung der Kernspinmammographie lag der Anteil bei 23,2% ($n=48$, zehn betroffene und 38 nicht erkrankte Ratsuchende) der Ratsuchenden ohne EK und 22,5% ($n=126$; 44 betroffene und

82 nicht erkrankte Ratsuchende) der Ratsuchenden mit EK. Unter Einbeziehung der Frequenzen des Programms reduzierte sich der Anteil auf 0,5% (n=3) der Ratsuchenden mit EK, wobei alle drei Ratsuchenden bereits erkrankt waren. Keine Ratsuchende ohne EK hat das gesamte Programm im empfohlenen Intervall umgesetzt.

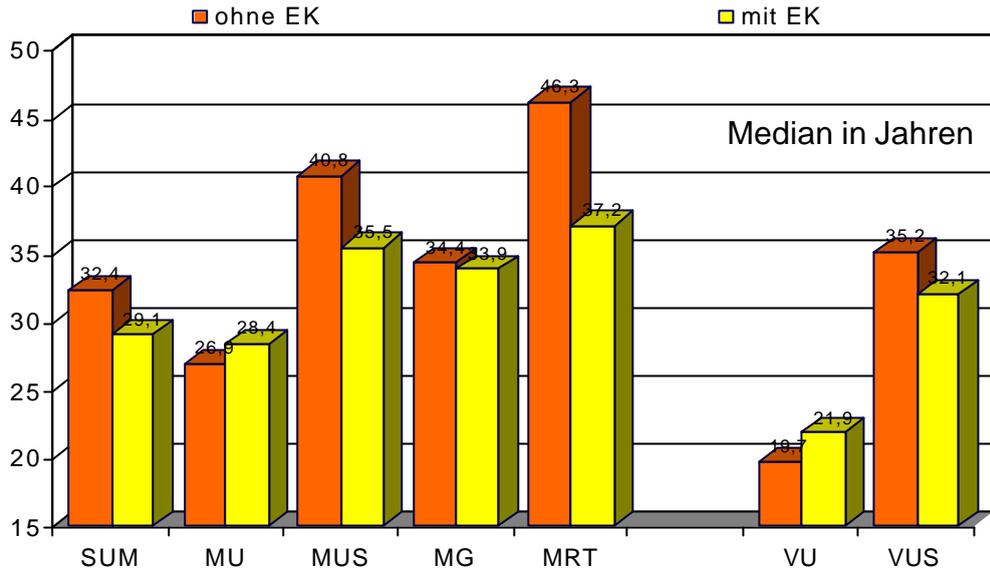
Nach der Beratung haben 8,5% (n=8, zwei betroffene und sechs nicht erkrankte Ratsuchende) der Ratsuchenden ohne EK und 8,2% (n=21, 13 betroffene und acht nicht erkrankte Ratsuchende) der Ratsuchenden mit EK alle aufgeführten Maßnahmen genutzt. Hier lag der Anteil unter Ausschluß der Kernspinnmammographie bei 24,5% (n=23) der Ratsuchenden ohne EK, wobei vier Ratsuchende bereits erkrankt waren. Im Kollektiv der Ratsuchenden mit EK lag der Anteil bei 23,1% (n=59), wobei hier 23 Ratsuchende betroffen waren. Unter Einbeziehung der empfohlenen Intervalle lag der Anteil im Kollektiv mit EK bei 1,2% (n=3, zwei betroffene und eine nicht erkrankte Ratsuchende) und im Kollektiv ohne EK bei 1,1% (eine nicht erkrankte Ratsuchende).

III.1.6. Alter bei Beginn der Früherkennungsmaßnahmen – Vergleich zwischen Ratsuchende mit EK und ohne EK unterteilt nach dem Erkrankungsstatus

Das Alter bei Beginn der unterschiedlichen Früherkennungsmaßnahmen vermittelt die Abbildung 27. Abbildungen 28 und 29 geben eine graphische Übersicht, und die Verteilung in den Gruppen mit und ohne EK ist in Anlage 6 dargestellt.

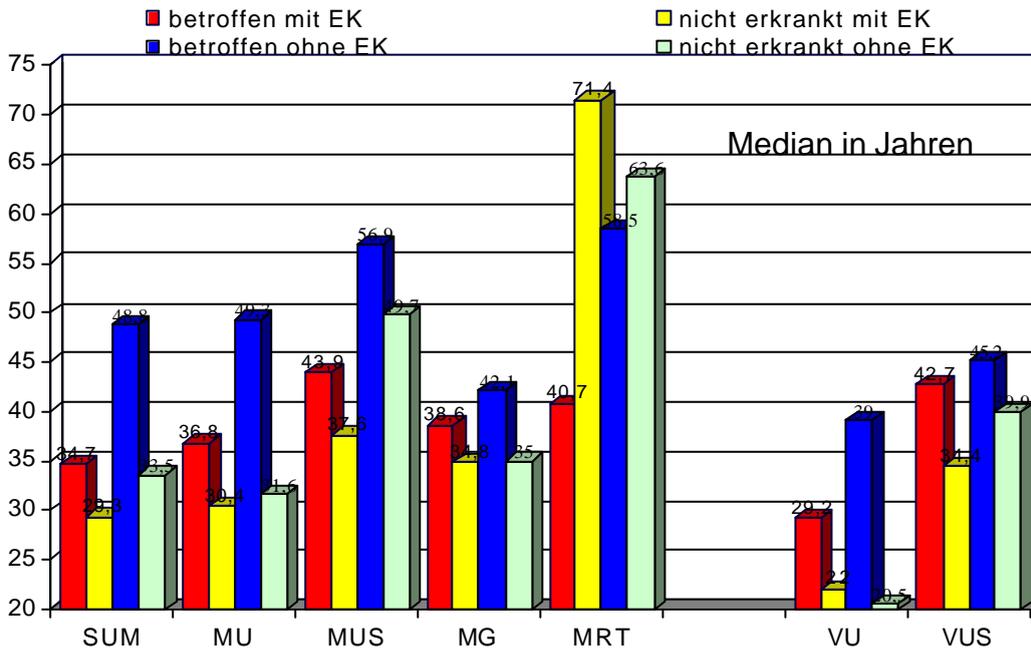
<u>Optionen</u>	<u>Status</u>	<u>gesamt</u>	<u>betroffen</u>	<u>nicht erkrankt</u>	<u>p</u>
Selbstunter- suchung Brust	mit EK	29,1 J. (n=356)	34,7 J. (n=90)	29,3 J. (n=266)	0,0013
	ohne EK	32,4 J. (n=114)	48,8 J. (n=14)	33,5 J. (n=100)	0,1007
	p	0,007	0,0469	0,0004	
fachärztl. Abtastung Brust	mit EK	28,4 J. (n=161)	36,8 J. (n=40)	30,4 J. (n=121)	0,0113
	ohne EK	26,9 J. (n=54)	49,3 J. (n=5)	31,6 J. (n=49)	0,0596
	p	0,7879	0,2489	0,6472	
Mamma- ultraschall	mit EK	35,5 J. (n=237)	43,9 J. (n=69)	37,6 J. (n=168)	0,0026
	ohne EK	40,8 J. (n=67)	56,9 J. (n=9)	49,7 J. (n=58)	0,2052
	p	0,0001	0,0454	0,0001	
Mammo- graphie	mit EK	33,9 J. (n=298)	38,6 J. (n=79)	34,8 J. (n=219)	0,0008
	ohne EK	34,4 J. (n=102)	42,1 J. (n=11)	35,0 J. (n=91)	0,0213
	p	0,0878	0,0797	0,0565	
Kernspin- mammographie	mit EK	37,2 J. (n=62)	49,7 J. (n=41)	71,4 J. (n=21)	<0,0001
	ohne EK	46,3 J. (n=16)	58,5 J. (n=3)	63,6 J. (n=13)	0,7756
	p	0,0082	0,0090	0,9548	
Vaginale Tast- untersuchung	mit EK	21,9 J. (n=178)	29,2 J. (n=45)	22,0 J. (n=133)	0,0030
	ohne EK	19,7 J. (n=63)	39,0 J. (n=3)	20,5 J. (n=60)	0,3275
	p	0,0919	0,7075	0,3453	
Vaginaler Ultraschall	mit EK	32,1 J. (n=257)	42,7 J. (n=68)	34,4 J. (n=189)	0,0016
	ohne EK	35,2 J. (n=86)	45,2 J. (n=10)	39,9 J. (n=76)	0,5260
	p	0,0779	0,6904	0,0176	

Abbildung 27: Vergleich des Alters bei Beginn der einzelnen Früherkennungsmaßnahmen



SUM= Selbstuntersuchung Mamma; MU=Abtastung der Mamma durch FrauenärztIn; MUS=Mamma-Ultraschall; MG=Mammographie; MRT=Kernspinnmammographie; VU=vaginale Tastuntersuchung; VUS=vaginale Ultraschall

Abbildung 28: graphische Darstellung des Alters bei Beginn der einzelnen Früherkennungsmaßnahmen in den Gruppen mit und ohne EK



SUM= Selbstuntersuchung Mamma; MU=Abtastung der Mamma durch FrauenärztIn; MUS=Mamma-Ultraschall; MG=Mammographie; MRT=Kernspinnmammographie; VU=vaginale Tastuntersuchung; VUS=vaginale Ultraschall

Abbildung 29: graphische Darstellung des Alters bei Beginn der einzelnen Früherkennungsmaßnahmen in den Untergruppen nach dem Erkrankungsstatus

Ratsuchende ohne EK haben mit einem Median von 32,4 Jahren (n=114) mit der Selbstuntersuchung der Brust begonnen. In der Gruppe mit EK ergab sich mit einem Median von 29,1 Jahren (n=356) ein statistisch signifikanter früherer Beginn von 3,3 Jahren ($p=0,007$). Während in der Gruppe mit EK die nicht erkrankten Ratsuchenden mit 29,3

Jahren (n=266) die Selbstuntersuchung der Brust begonnen haben, lag das Alter der betroffenen Ratsuchenden bei 34,7 Jahren (n=90) [betroffen 5,4 Jahre später (p=0,0013)]. In der Gruppe ohne EK zeigten die betroffenen Ratsuchenden mit 48,8 Jahren (n=14) einen um 15,3 Jahren späteren Beginn als nicht erkrankte Ratsuchende. Der direkte Vergleich der betroffenen Ratsuchenden beider Gruppen erbrachte einen statistisch auffällig späteren Beginn von 14,1 Jahren (p=0,0469) und der nicht erkrankten Ratsuchenden einen statistisch bedeutsamen späteren Beginn von 4,2 Jahren (p=0,0004) der Ratsuchenden ohne EK. Ratsuchende ohne EK nutzten etwas früher die Tastuntersuchung der Brust durch den Gynäkologen oder die Gynäkologin als Ratsuchende mit EK [ohne EK 26,9 Jahre (n=54); mit EK 28,4 Jahre (n=161); p=0,7879]. Die Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus zeigte einen statistisch auffälligen Unterschied zwischen den betroffenen und nicht erkrankten Ratsuchenden der Gruppe mit EK. Die nicht erkrankten Ratsuchenden haben die Maßnahme mit einem Median von 30,4 Jahren (n=121) begonnen, während die betroffenen Ratsuchenden die fachärztliche Abtastung der Brust erst ab 36,8 Jahren (n=40) durchführen liessen [betroffen 6,4 Jahre später (p=0,0113)].

Der Beginn des Ultraschalls der Brust lag in der Gruppe mit EK (n=237) mit einem Median von 35,5 Jahren statistisch bedeutsam 5,4 Jahre niedriger als in der Gruppe ohne EK (n=67) [p=0,0001]. Die nicht erkrankten Ratsuchenden mit EK haben diese Maßnahme 6,3 Jahre früher begonnen als die betroffenen Ratsuchenden (p=0,0026). In der Gruppe ohne EK lag der Beginn 7,2 Jahre früher (p=0,2052). Der direkte Vergleich der betroffenen Ratsuchenden zeigte einen statistisch auffälligen früheren Beginn von 13 Jahren der Ratsuchenden mit EK (p=0,0454). In der Gruppe der nicht erkrankten Ratsuchenden zeigte sich eine Differenz von 12,1 Jahren (p=0,0001).

Das Alter bei Beginn der Mammographie als Früherkennungsmaßnahme war in beiden Gruppen nahezu identisch [ohne EK: 34,4 Jahre (n=102); mit EK: 33,9 Jahre (n=298); p=0,0878]. Die Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus erbrachte hier jedoch eine deutliche Differenz zwischen den nicht erkrankten und den betroffenen Ratsuchenden. In der Gruppe mit EK haben die nicht erkrankten Ratsuchenden die Maßnahme 3,8 Jahre früher begonnen (p=0,0008). In der Gruppe ohne EK waren es 7,1 Jahre (p=0,0213).

Der Beginn der Nutzung der Kernspinnmammographie lag bei den Ratsuchenden mit EK (n=62) statistisch signifikant 9,1 Jahre früher als bei den Ratsuchenden ohne EK (n=16). In der Gruppe ohne EK zeigte sich ein Median von 46,3 Jahren, in der Gruppe mit EK ein Median von 37,2 Jahren (p=0,0082). Im Einzelnen lag der Median der betroffenen Ratsuchenden mit EK bei 49,7 Jahren (n=41) und der nicht erkrankten Ratsuchenden bei 71,4 Jahren (n=21) [betroffen 21,7 Jahre früher (p<0,0001)]. In der Gruppe ohne EK haben die betroffenen Ratsuchenden die Maßnahme mit 58,5 Jahren (n=3) begonnen, während die nicht erkrankten Ratsuchenden die Kernspinnmammographie ab 63,3 Jahren (n=13) nutzten (p=0,7756).

86 Ratsuchende ohne EK und 257 Ratsuchende mit EK haben angegeben, wann sie mit dem vaginalen Ultraschall begonnen haben. In der Gruppe ohne EK lag der Median bei 35,2 Jahren und in der Gruppe mit EK bei 32,1 Jahren ($p=0,0779$). Statistisch bedeutsam haben die nicht erkrankten Ratsuchenden mit EK diese Maßnahme 8,3 Jahre früher begonnen als die betroffenen Ratsuchenden ($p=0,0016$). Weiterhin haben sie den vaginalen Ultraschall mit einer Signifikanz von $p=0,0176$ 5,5 Jahre früher genutzt als die nicht erkrankten Ratsuchenden ohne EK.

Auf die Frage nach Beginn der vaginalen Tastuntersuchung antworteten 63 Ratsuchende ohne EK und 178 Ratsuchende mit EK. Das Alter war in beiden Gruppen sehr niedrig, wobei die vaginale Tastuntersuchung vermutlich nicht nur als Früherkennungsmethode diente, sondern auch im Rahmen der gynäkologischen Routineuntersuchung bzw. in der Überwachung kontrazeptiver Maßnahmen, Schwangerschaften und ähnlicher Indikationen durchgeführt wurde. In der Gruppe ohne EK ergab sich ein Median von 19,8 Jahren. In der Gruppe mit EK lag dieser mit 21,9 Jahren etwas höher ($p=0,0919$). Ein statistisch bedeutsamer Unterschied zeigte sich zwischen den nicht erkrankten und betroffenen Ratsuchenden mit EK [betroffen 29,2 Jahre; nicht erkrankt 22,0 Jahre; $p=0,0030$].

III.1.7. Auswertung der Ergebnisse des Früherkennungsprogramms

Die Abbildung 30 stellt einen Überblick der Verteilung von auffälligen und unauffälligen Befunden der einzelnen Maßnahmen im Follow-Up-Intervall (Median von 17 Monaten, Spannweite 66 Monate, Minimum 6 Monate, Maximum 71 Monate) vor:

	<u>Angaben Gesamt</u>		<u>auffällige Befunde</u>		<u>p</u>
	mit EK	ohne EK	mit EK	ohne EK	
MU	237	89	9,3% (n=22)	13,5% (n=12)	0,269
MUS	162	55	14,2% (n=23)	23,6% (n=13)	0,104
MG	188	71	13,3% (n=25)	21,1% (n=15)	0,208
MRT	48	16	25,0% (n=12)	37,5% (n=6)	0,530
VU	225	84	4,4% (n=10)	8,3% (n=7)	0,182
VUS	179	69	6,1% (n=11)	13,0% (n=9)	0,074

	<u>Dignität der auffälligen Befunde</u>						<u>p</u>
	mit EK			ohne EK			
	<i>benigne</i>	<i>maligne</i>	<i>unklar</i>	<i>benigne</i>	<i>maligne</i>	<i>unklar</i>	
MU	14 (64%)	2 (9%)	6 (27%)	10 (83%)	0	2 (17%)	0,389
MUS	13 (57%)	1 (4%)	9 (39%)	11 (85%)	0	2 (15%)	0,214
MG	13 (52%)	1 (4%)	11 (44%)	8 (53%)	0	7 (47%)	0,673
MRT	4 (33%)	4 (33%)	4 (33%)	4 (67%)	1 (16%)	1 (16%)	0,407
VU	8 (80%)	0	2 (20%)	6 (86%)	0	1 (14%)	1,000
VUS	9 (82%)	1 (9%)	1 (9%)	7 (78%)	0	2 (22%)	0,497

MU=Abtastung der Mamma durch Frauenärztin; MUS=Mamma-Ultraschall; MG=Mammographie; MRT=Kernspinnmammographie; VU=vaginale Tastuntersuchung; VUS=vaginaler Ultraschall

Abbildung 30: Ergebnisse des Früherkennungsprogramms

Früherkennung Brust

Bei der Tastuntersuchung der Brust durch den/die GynäkologIn konnten in der Gruppe ohne EK zwölf auffällige Befunde entdeckt werden. In zehn Fällen handelte es sich um einen benignen Befund (drei Zysten, vier Mastopathien, ein Fibroadenom und zwei fehlende Angaben der Diagnose) und in zwei Fällen konnte die Ratsuchende nicht angeben, ob es sich um einen auffälligen oder unauffälligen Befund handelte. In der Gruppe mit EK konnte 22 auffällige Befunde entdeckt werden, d.h. 4,2% weniger auffällige Befunde als in der Gruppe ohne EK ($p=0,269$). Es handelte sich um 14 benigne (drei Zysten, fünf Mastopathien, zwei Fibroadenome, zwei benigne Knoten und zwei sonstige benigne Befunde), sechs unklare und zwei maligne Befunde (ein einseitiges Mammakarzinom und ein beidseitiges Mammakarzinom). 77 Ratsuchende ohne EK und 215 Ratsuchende mit EK gaben an, dass die Tastuntersuchung der Brust immer unauffällig war. In Bezug auf die Frequenz der durchgeführten Untersuchung zeigte sich, dass in der Gruppe mit unauffälligen Befunden 78,6% der Ratsuchenden ($n=217$) die Tastuntersuchung der Brust halbjährlich und häufiger durchführen lassen haben. In der Gruppe mit auffälligen Befunden waren es 90,3% ($n=28$). Die Ultraschalluntersuchung der Brust führte im Kollektiv ohne EK zu 13 auffälligen (elf benigne und zwei unklare Diagnosen) und 42 unauffälligen Befunden. Im Kollektiv mit EK zeigten sich bei 139 Ratsuchenden unauffällige und bei 23 Ratsuchenden auffällige Ergebnisse der Untersuchung [mit EK 8,8% weniger auffällige Befunde ($p=0,104$)]. Es waren 13 benigne (eine Mastitis, fünf Zysten, drei Mastopathien, zwei Fibroadenome, ein benigner Knoten und eine fehlende Angabe), neun unklare (fünf Knoten ohne Angabe der Malignität, eine fehlende Angabe und drei sonstige Befunde) und einen malignen Befund (Mammakarzinom einseitig). In der Gruppe mit unauffälligen Befunden lag die Frequenz der Untersuchung halbjährlich oder häufiger bei 54,1% ($n=80$) und in der Gruppe mit auffälligen Befunden bei 85,9% ($n=24$).

Auf die Frage nach Ergebnissen der Mammographie gaben 219 Ratsuchende (56 ohne EK und 163 mit EK) an, dass die Untersuchung immer unauffällig war. Bei 40 Ratsuchenden [15 (21,1%) ohne EK und 25 (13,3%) mit EK; mit EK -7,8% ($p=0,208$)] erbrachte die Mammographie jedoch einen auffälligen Befund. Im Einzelnen wurde in der Gruppe ohne EK acht Mal eine benigne (eine Zyste, vier Mastopathien, ein Fibroadenom, eine fehlende Angabe und eine sonstige Diagnose) und sieben Mal eine unklare Diagnose (bei fünf Ratsuchenden Nachweis von Mikrokalk, ein Knoten ohne Angabe über die Malignität und eine fehlende Angabe) gestellt. In der Gruppe mit EK waren es eine maligne (Mammakarzinom einseitig), 13 benigne (drei Zysten, vier Mastopathien, zwei Fibroadenome, eine benigne Verhärtung und drei sonstige Diagnosen) und elf unklare Diagnosen (vier Knoten ohne Angabe der Dignität, bei drei Ratsuchenden Nachweis von Mikrokalk und zwei fehlende Angaben). Auf die Frage nach der Frequenz der Mammographie ergaben sich hier keine deutlichen Unterschiede. In der Gruppe mit

unauffälliger Mammographie führten 60,6% der Ratsuchenden (n=103) die Maßnahme jährlich oder häufiger durch. In dem Kollektiv mit auffälligen Befunden waren es 63,3% (n=19).

In der Kernspinnmammographie konnten in der Gruppe ohne EK bei sechs Ratsuchenden auffällige und bei zehn Ratsuchenden unauffällige Befunde erhoben werden. Bei den auffälligen Befunden wurde eine unklare (Mikrokalk), vier benigne (eine Zyste, eine Mastopathie, eine benigne Verhärtung und eine sonstige Diagnose) und eine maligne Diagnose (Mammakarzinom einseitig) gestellt. In der Gruppe mit EK wurde bei zwölf Ratsuchenden durch die Kernspinnmammographie ein auffälliger Befund entdeckt, d.h. 12,5% weniger auffällige Befunde. Es waren drei Mal eine unklare, vier Mal eine benigne und fünf Mal eine maligne Diagnose (eine Zyste, eine Mastopathie, eine benigne Verhärtung, einen Knoten ohne Angabe der Dignität, zwei fehlende Angaben, eine sonstige Diagnose sowie vier einseitige Mammakarzinome und eine Metastase). Bei 36 Ratsuchenden zeigte sich die Untersuchung unauffällig. Die Ratsuchenden mit einem unauffälligen Befund liessen zu 90,3% (n=10) diese Untersuchungsmaßnahme jährlich oder häufiger durchführen. Bei den Ratsuchenden mit einem auffälligen Befund waren es 85,7% (n=6).

Früherkennung Genitale

Die vaginale Untersuchung erbrachte in der Gruppe ohne EK sieben auffällige und 77 unauffällige Befunde und in der Gruppe mit EK zehn auffällige und 215 unauffällige Befunde [mit EK -3,9% (p=0,182)]. In beiden Kollektiven waren die auffälligen Befunde mit Ausnahme einem PAPIIID bei einer Ratsuchenden ohne EK und zwei PAPIIID bei zwei Ratsuchenden mit EK benigne. Die Teilnahme an der Untersuchung im halbjährlichen oder häufigeren Intervall lag bei den Ratsuchenden mit unauffälligem Befund bei 69,7% (n=195) und bei den Ratsuchenden mit auffälligem Befund bei 94,2% (n=16).

Auf die Frage nach den Ergebnissen des vaginalen Ultraschalls gaben 60 Ratsuchende ohne EK unauffällige und neun Ratsuchende auffällige Untersuchungen an, wobei sieben Mal eine benigne (vier Ovarialzysten, drei Myome) und zwei Mal eine unklare Diagnose (Gebärmutterhyperplasie) gestellt wurde. In dem Kollektiv mit EK war bei 168 Ratsuchenden die Untersuchung unauffällig und bei elf Ratsuchenden auffällig, d.h. 6,9% weniger auffällige Befunde als im Kollektiv ohne EK. Eine unklare (Gebärmutterhyperplasie), neun benigne (vier Ovarialzysten, zwei Myome, eine benigne Gebärmutterhyperplasie, eine fehlende Angabe und bei einer Ratsuchenden polyzystische Ovarien) und eine maligne Diagnose (Metastase ohne Angabe der Primärlokalisierung) wurden gestellt. Der Vergleich der Teilnahme an der vaginalen Ultraschalluntersuchung im halbjährlich oder häufigeren Intervall zeigt einen Unterschied von 16% zwischen beiden Gruppen (Ratsuchende mit unauffälligem Befund 57,1% (n=108), Ratsuchende mit auffälligem Befund 73,3% (n=11)).

III.1.8. Auswertung der durchgeführten Operationen im Follow-Up-Intervall

Operationen Mamma

Auf die Frage nach durchgeführten Operationen der Brust im Follow-Up-Intervall antworteten insgesamt 93 Ratsuchende ohne EK und 254 Ratsuchende mit EK. Im Kollektiv ohne EK wurden sechs (6,5%) Operationen durchgeführt. Hierbei handelte es sich um einen Brustaufbau, eine Ablatio mammae ohne Lymphnodektomie und vier Operationen, bei denen die Ratsuchenden nicht genau angeben konnten, welche Maßnahme durchgeführt wurde. 30 (11,8%) Ratsuchende mit EK hatten eine Operation der Mamma [mit EK +5,3% ($p=0,147$)]. In 16 Fällen wurde aufgrund einer benignen Diagnose (zwei prophylaktische Ablationes, vier Probeexstirpationen, ein Brustaufbau, zwei sonstige Operationen und sieben unklare bzw. ungenaue Angaben), in sieben Fällen aufgrund einer malignen Diagnose (zwei Ablationes ohne Angabe über Lymphnodektomie, eine Probeexstirpation, vier unklare Angaben der Technik) und in sechs Fällen ohne Angabe der Dignität operiert (zwei Probeexstirpationen, eine Ablatio ohne Angabe über Lymphnodektomie, drei unklare bzw. ungenaue Angaben der Technik).

Für die Angaben der Dignität ergibt sich eine Signifikanz von $p=0,385$.

Operationen Genitale

Während im Kollektiv mit EK nahezu doppelt so viele Operationen der Brust durchgeführt wurden wie im Kollektiv ohne EK, verhielt es sich bei den Operationen des Genitals im Follow-Up-Intervall umgekehrt ($p=0,067$). In der Gruppe ohne EK wurden zwölf (12,9%) Ratsuchende operiert, während 81 Ratsuchende die Frage nach einer Operation verneinten. Sechs Mal konnte nach der Operation eine benigne Diagnose gestellt werden (eine Adnexektomie einseitig, eine Myomenukleation, zwei Operationen aufgrund von benignen Zysten, zwei unklare Angaben über die durchgeführte Operation) und in sechs Fällen konnten die Ratsuchenden die Dignität nicht angeben (zwei Mal eine Abrasio, drei Hysterektomien ohne Adnexe und eine ungenaue Angabe). 252 Ratsuchende mit EK antworteten auf die Frage nach Operationen des Unterleibes. 17 (5,9%) Ratsuchende bejahten die Frage. Acht Operationen wurden aufgrund einer benignen (drei Operationen aufgrund von Zysten, eine Abrasio, eine Hysterektomie mit Adnexe, eine beidseitige Adnexektomie und zwei sonstige Operationen) und eine Operation aufgrund einer malignen Diagnose durchgeführt (unklare Angabe über die Technik). In acht Fällen konnten die Ratsuchenden keine Angabe über die Dignität machen (jeweils eine Hysterektomie mit und eine ohne Adnexektomie, eine einseitige und zwei beidseitige Adnexektomien und drei unklare Angaben über die Operationstechnik).

III.1.9 Vergleich Nutzung und Ergebnisse des empfohlenen Früherkennungs-

**programms zwischen BRCA1- /2- Mutationsträgerinnen und negative
getesteten Ratsuchenden – unterteilt nach dem Erkrankungsstatus – und
Veränderungen in der Teilnahme durch die Testung**

Durch die eingeschränkte Anzahl der bereits analysierten Ratsuchenden (BRCA 1 n=82; BRCA 2 n=73) und der Tatsache, dass nicht alle analysierten Ratsuchenden den Fragebogen zur Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen zurückgesandt haben, erreichten die zu vergleichenden Kollektive keine entsprechende Größe (64 negativ getestete Ratsuchende und 15 Mutationsträgerinnen), um signifikante Ergebnisse zu ermitteln. Dennoch können die Daten Richtungen und Tendenzen aufzeigen, um Rückschlüsse auf die Nutzung und den Nutzen von Früherkennungsmaßnahmen im getesteten Hochrisikokollektiv zu ziehen.

Alter bei Beginn von Früherkennungsmaßnahmen

Abbildung 31 zeigt den Beginn der einzelnen Früherkennungsmaßnahmen für die Gruppen mit Mutation/UV und ohne Nachweis Mutation mit der weiteren Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus.

<u>Optionen</u>	<u>Status</u>	<u>gesamt</u>	<u>betroffen</u>	<u>nicht erkrankt</u>	<u>p</u>
Selbstunter- suchung Brust	mit Mutation/UV	36,0 J. (n=9)	35,3 J. (n=8)	22,5 J. (n=1)	0,8514
	ohne Mutation	30,3 J. (n=56)	31,3 J. (n=20)	28,4 J. (n=36)	0,6950
	p	0,5801	0,8487	0,5794	
fachärztl. Abtastung Brust	mit Mutation/UV	36,0 J. (n=6)	41,9 J. (n=5)	32,7 J. (n=1)	0,9820
	ohne Mutation	31,0 J. (n=42)	34,9 J. (n=13)	30,6 J. (n=29)	0,1434
	p	0,1502	0,6643	0,2568	
Mamma- ultraschall	mit Mutation/UV	43,7 J. (n=10)	43,9 J. (n=6)	28,6 J. (n=4)	0,0573
	ohne Mutation	34,6 J. (n=32)	43,2 J. (n=11)	35,5 J. (n=21)	0,4947
	p	0,7956	0,7218	0,6486	
Mammo- graphie	mit Mutation/UV	39,2 J. (n=10)	39,1 J. (n=6)	28,6 J. (n=4)	0,2817
	ohne Mutation	33,8 J. (n=42)	33,6 J. (n=14)	34,9 J. (n=28)	0,5837
	p	0,2001	0,2128	0,8516	
Kernspin- mammographie	mit Mutation/UV	44,8 J. (n=5)	44,8 J. (n=4)	45,5 J. (n=1)	0,2515
	ohne Mutation	36,3 J. (n=16)	38,1 J. (n=10)	53,5 J. (n=6)	0,0376
	p	0,4294	0,9212	0,6362	
Vaginale Tast- untersuchung	mit Mutation/UV	33,6 J. (n=8)	37,8 J. (n=6)	19,8 J. (n=2)	0,2494
	ohne Mutation	21,9 J. (n=50)	23,5 J. (n=17)	20,4 J. (n=33)	0,1280
	p	0,1093	0,2730	0,8640	
Vaginaler Ultraschall	mit Mutation/UV	41,9 J. (n=8)	47,3 J. (n=6)	28,6 J. (n=2)	0,0685
	ohne Mutation	34,2 J. (n=39)	38,2 J. (n=12)	34,2 J. (n=27)	0,5645
	p	0,5708	0,4801	0,3202	

Abbildung 31: Alter bei Beginn der Früherkennungsmaßnahmen: mit Mutation/UV und ohne Mutation mit der Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus

Bei der Auswertung des Alters zu Beginn der empfohlenen Früherkennungsmaßnahmen zeigte sich, dass Mutationsträgerinnen sämtliche Untersuchungen später begonnen haben als negativ getestete Ratsuchende.

Während Ratsuchende, bei denen keine Mutation entdeckt werden konnte, mit einem Median von 30,3 Jahren (n=56) die Selbstuntersuchung der Brust begonnen haben, lag der Median bei den Mutationsträgerinnen bei 36,0 Jahren (n=9; p=0,5801).

Bei den Untersuchungen, die durch die Gynäkologin bzw. den Gynäkologen durchgeführt wurden, zeigten sich ähnliche Differenzen. Das negativ getestete Kollektiv hat die Abtastung der Brust durch den Facharzt/Fachärztin mit 31,0 Jahren (n=42), den Ultraschall der Brust mit 34,6 Jahren (n=32), die Mammographie mit 33,8 Jahren (n=42) und die Kernspinnmammographie mit 36,3 Jahren (n=16) begonnen. Bei den Mutationsträgerinnen lag der Median der Tastuntersuchung der Brust bei 36,0 Jahren (n=6), der Ultraschall der Brust bei 43,7 Jahren (n=10), die Mammographie bei 39,2 Jahren (n=10) und die Kernspinnmammographie bei 44,8 Jahren (n=5). Somit wurde die fachärztliche Tastuntersuchung 5,0 Jahre (p=0,1502), die Mammasonographie 9,1 Jahre (p=0,7956), die Mammographie 5,4 Jahre (p=0,2001) und die Kernspinnmammographie 8,5 Jahre (p=0,4294) später von den Mutationsträgerinnen begonnen.

Auch der vaginale Ultraschall wurde im negativ getesteten Kollektiv acht Jahre früher begonnen als im positiv getesteten Kollektiv [34,2 Jahre (n=39) versus 41,9 Jahre (n=8); p=0,5708]. Die vaginale Tastuntersuchung zeigte sogar eine Differenz von fast zwölf Jahren [21,9 Jahre (n=50) versus 33,6 Jahre (n=8); p=0,1093].

Die Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus erbrachte aufgrund der kleinen Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede. Es zeigte sich jedoch, dass nicht erkrankte Ratsuchende sowohl mit positivem als auch negativem Mutationsnachweis sämtliche Maßnahmen mit Ausnahme der Kernspinnmammographie früher begonnen haben als die betroffenen Ratsuchenden mit erfolgter BRCA1/2-Testung. Statistisch auffällig haben die betroffenen Ratsuchenden ohne Nachweis einer Mutation die Kernspinnmammographie 15,4 Jahre früher begonnen als die nicht erkrankten Ratsuchenden (p=0,0376). Dieser Unterschied ließ sich bei den Mutationsträgerinnen nicht nachweisen. In Abbildung 32 werden die Ergebnisse graphisch dargestellt.

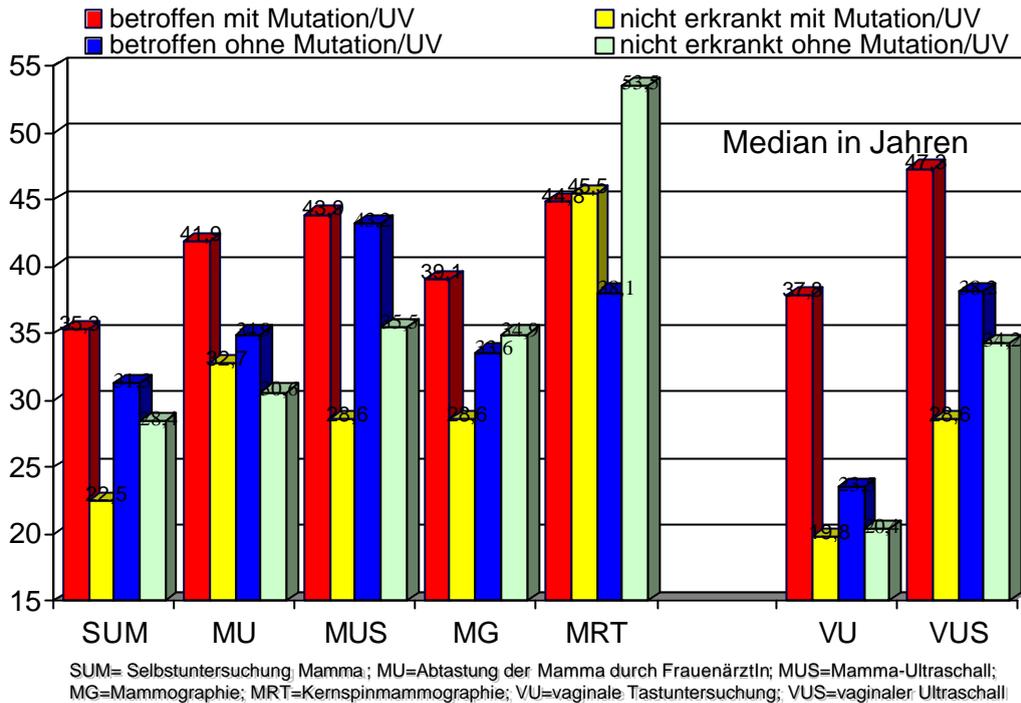


Abbildung 32: graphische Darstellung des Alters bei Beginn der Früherkennungsmaßnahmen: unterteilt nach dem Erkrankungsstatus

Nutzung von Früherkennungsmaßnahmen vor und nach Testung

Die folgenden zwei Abbildungen (Abb. 33 und Abb. 34) präsentieren die Nutzung von Früherkennungsmaßnahmen vor und nach Testung der BRCA1-/2-Gene.

Optionen	ohne Mutation			p	mit Mutation/UV			p
	vor	nach	Diff.		vor	nach	Diff.	
Selbstuntersuchung der Brust	ges. 41	ges. 62		0,804	ges. 8	ges. 13		0,625
monatlich	63,4% (26)	69,4% (43)	+6,0%		75,0% (6)	53,8% (7)	-21,2%	
seltener	31,7% (13)	25,8% (16)	-5,9%		12,5% (1)	23,1% (3)	+10,6%	
nie	4,9% (2)	4,8% (3)	-0,1%		12,5% (1)	23,1% (3)	+10,6%	
fachärztliche Abtastung der Brust		ges. 64		-		ges. 14		-
nein	-	7,8% (5)	-		-	14,3% (2)	-	
6 monatl. und <	-	71,9% (46)	-		-	57,1% (8)	-	
regelmäßig	-	18,8% (12)	-		-	28,6% (4)	-	
ungenügend	-	1,6% (1)	-		-	0,0% (0)	-	
Mammalultraschall	ges. 25	ges. 53		0,263	ges. 4	ges. 12		0,944
nein	60,0% (15)	37,7% (20)	-22,3%		50,0% (2)	41,7% (5)	-8,3%	
6 monatl. und <	28,0% (7)	43,4% (23)	+15,4%		25,0% (1)	25,0% (3)	+0,0%	
regelmäßig	12,0% (3)	15,1% (8)	+3,1%		25,0% (1)	33,3% (4)	+8,3%	
ungenügend	0,0% (0)	3,8% (2)	+3,8%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
Mammographie	ges. 22	ges. 51		0,287	ges. 6	ges. 12		0,201
nein	36,4% (8)	21,6% (11)	-14,8%		0,0% (0)	33,3% (4)	+33,3%	
12 monatl. und <	36,4% (8)	49,0% (25)	+12,6%		66,7% (4)	41,7% (5)	-25,0%	
regelmäßig	0,0% (0)	7,8% (4)	+7,8%		16,7% (1)	0,0% (0)	-16,7%	
ungenügend	27,3% (6)	21,6% (11)	-5,7%		16,7% (1)	25,0% (3)	+8,3%	
Kernspinnmammographie	ges. 31	ges. 50		0,093	ges. 6	ges. 12		1,000
nein	100% (31)	86,0% (43)	-14,0%		83,3% (5)	83,3% (10)	+0,0%	
12 monatl. und <	0,0% (0)	12,0% (6)	+12,0%		16,7% (1)	16,7% (2)	+0,0%	
regelmäßig	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
ungenügend	0,0% (0)	2,0% (1)	+2,0%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	

UV = unspecified variant

Abbildung 33: Teilnahme Früherkennungsuntersuchungen der Brust: vor/ nach Testung

<u>ohne Mutation</u>	<u>vor</u>	<u>nach</u>	<u>Diff.</u>	<u>p</u>
Vaginale Untersuchung	-	ges. 63	-	-
nein	-	1,6% (1)	-	
6 monatl. und < regelmäßig	-	71,4% (45)	-	
ungenügend	-	25,4% (16)	-	
Vaginaler Ultraschall	ges. 24	ges. 57		0,569
nein	29,2% (7)	26,3% (15)	-2,9%	
6 monatl. und < regelmäßig	50,0% (12)	40,4% (23)	-9,6%	
ungenügend	20,8% (5)	28,1% (16)	+7,3%	
	0,0% (0)	5,3% (3)	+5,3%	
<u>mit Mutation/UV</u>	<u>vor</u>	<u>nach</u>	<u>Diff.</u>	<u>p</u>
Vaginale Untersuchung	-	ges. 14	-	-
nein	-	7,1% (1)	-	
6 monatl. und < regelmäßig	-	50,0% (7)	-	
ungenügend	-	42,9% (6)	-	
Vaginaler Ultraschall	ges. 6	ges. 13		0,634
nein	16,7% (1)	38,5% (5)	+21,8%	
6 monatl. und < regelmäßig	50,0% (3)	38,5% (5)	-11,5%	
ungenügend	33,3% (2)	23,1% (3)	-10,2%	
	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	

Abbildung 34: Teilnahme Früherkennungsuntersuchungen: des Genitals vor/ nach Testung

Die monatliche Selbstuntersuchung der Brust steigerte sich nach der Testung im Kollektiv ohne Mutationsnachweis um 6,0%; bei den betroffenen Ratsuchenden war es ein Plus von 3,5% und bei den nicht erkrankten Ratsuchenden ein Plus von 5,9%. Im Kollektiv mit Nachweis einer Mutation/UV nahm die Beteiligung um 21,2% ab.

Der Anteil der getesteten Ratsuchenden, welcher die Mammasonographie als Früherkennungsmaßnahme nutzte, nahm nach Testung sowohl bei den Mutationsträgerinnen (+8,3%) als auch bei den Ratsuchenden ohne Nachweis einer Mutation zu (+22,3%). Im Kollektiv mit Mutationsnachweis waren vor allem die betroffenen Ratsuchenden für diese Veränderung verantwortlich (+11,1%), während es bei den negativ getesteten Ratsuchenden die nicht erkrankten Ratsuchenden waren (+30,2%). Negativ getestete Ratsuchende nutzten nach Testung mit einem Plus von 12,6% (nicht erkrankt +13,0%, betroffen +1,1%) häufiger die Mammographie im jährlichen Intervall, während es bei den positiv getesteten Ratsuchenden 25,0% weniger waren (nicht erkrankt +33,3%, betroffen -35,6%).

Die Beteiligung an der Kernspinmammographie als Früherkennungsmaßnahme nahm im Kollektiv ohne Mutationsnachweis um 14,0% zu (betroffen +33,3%; nicht erkrankt +7,8%), während sie bei den Mutationsträgerinnen identisch blieb.

Während die Nutzung des vaginalen Ultraschalls im Kollektiv ohne Mutationsnachweis um 2,9% zunahm, reduzierte sie sich bei den Mutationsträgerinnen um 21,8% (betroffen -23,3%; nicht erkrankt +0,0%).

Abbildungen 35 und 36 stellen die Nutzung der Früherkennungsoptionen der Brust der getesteten Ratsuchenden unterteilt nach dem Erkrankungsstatus dar. Abbildung 37 zeigt die Ergebnisse für die Früherkennung des Genitals.

Optionen	betroffen mit Mutation/UV				nicht erkrankt mit Mutation/UV			
	vor	nach	Differenz	p	vor	nach	Differenz	p
Selbstuntersuchung der Brust	ges.6	ges. 10		0,330	ges. 2	ges. 3		0,700
monatlich	100% (6)	70,0% (7)	-30,0%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
seltener	0,0% (0)	10,0% (1)	+10,0%		50,0% (1)	66,7% (2)	-16,7%	
nie	0,0% (0)	20,0% (2)	+20,0%		50,0% (1)	33,3% (1)	+16,7%	
fachärztliche Abtastung der Brust		ges. 10		-		ges. 4		-
nein	-	20,0% (2)	-		-	0,0% (0)	-	
6 monatl. und <	-	60,0% (6)	-		-	50,0% (2)	-	
regelmäßig	-	20,0% (2)	-		-	50,0% (2)	-	
ungenügend	-	0,0% (0)	-		-	0,0% (0)	-	
Mammaultraschall	ges. 3	ges. 9		0,662	ges. 1	ges. 3		0,500
nein	66,7% (2)	55,6% (5)	-11,1%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
6 monatl. und <	0,0% (0)	22,2% (2)	+22,2%		100% (1)	33,3% (1)	-66,7%	
regelmäßig	33,3% (1)	22,2% (2)	-11,1%		0,0% (0)	66,7% (2)	+66,7%	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
Mammographie	ges. 5	ges. 9		0,152	ges. 1	ges. 3		0,750
nein	0,0% (0)	44,4% (4)	+44,4%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
12 monatl. und <	80,0% (4)	44,4% (4)	-35,6%		0,0% (0)	33,3% (1)	+33,3%	
regelmäßig	20,0% (1)	0,0% (0)	-20,0%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
ungenügend	0,0% (0)	11,1% (1)	+11,1%		0,0% (1)	66,7% (2)	-33,3%	
Kernspinmammographie	ges. 4	ges. 9		0,706	ges. 2	ges.3		-
nein	75,0% (3)	77,8% (7)	+2,8%		100% (2)	100% (3)	+0,0%	
12 monatl. und <	25,0% (1)	22,2% (2)	-2,8%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
regelmäßig	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%		0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	

UV = unspecified variant

Abbildung 35: Vergleich der Nutzung von Früherkennungsmaßnahmen der Brust: betroffene und nicht erkrankte Ratsuchende mit Nachweis einer Mutation/UV

Optionen	betroffen ohne Mutation/UV				p	nicht erkrankt ohne Mutation/UV			
	vor	nach	Diff.			vor	nach	Diff.	p
Selbstuntersuchung der Brust	ges. 11	ges. 21			0,891	ges. 30	ges. 41		0,785
monatlich	72,7% (8)	76,2% (1)	+3,5%			60,0% (18)	65,9% (27)	+5,9%	
seltener	18,2% (2)	19,0% (4)	+0,8%			36,7% (11)	29,3% (12)	-7,4%	
nie	9,1% (1)	4,8% (16)	-4,3%			3,3% (1)	4,9% (2)	+1,6%	
fachärztliche Abtastung der Brust		ges. 22			-		ges. 42		-
nein	-	13,6% (3)	-			-	4,8% (2)	-	
6 monatl. und <	-	72,7% (16)	-			-	71,4% (30)	-	
regelmäßig	-	9,0% (2)	-			-	23,8% (10)	-	
ungenügend	-	4,5% (1)	-			-	0,0% (0)	-	
Mammalultraschall	ges. 6	ges. 19			0,525	ges. 19	ges. 34		0,120
nein	33,3% (2)	36,8% (7)	+3,5%			68,4% (13)	38,2% (13)	-30,2%	
6 monatl. und <	66,7% (4)	47,4% (9)	-19,3%			15,8% (3)	41,2% (14)	+25,4%	
regelmäßig	0,0% (0)	15,8% (3)	+15,8%			15,8% (3)	14,8% (5)	-1,0%	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%			0,0% (0)	5,9% (2)	+5,9%	
Mammographie	ges. 5	ges. 18			0,983	ges. 17	ges. 33		0,233
nein	20,0% (1)	22,2% (4)	+2,2%			41,2% (7)	21,2% (7)	-20,0%	
12 monatl. und <	60,0% (3)	6,1% (11)	+1,1%			29,4% (5)	42,4% (14)	+13,0%	
regelmäßig	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%			0,0% (0)	12,1% (4)	+12,1%	
ungenügend	20,0% (1)	16,7% (3)	-3,3%			29,4% (5)	24,3% (8)	-5,1%	
Kernspinnmammographie	ges. 5	ges. 12			0,208	ges. 26	ges. 38		0,341
nein	100% (5)	66,7% (8)	-33,3%			100% (26)	92,1% (35)	-7,8%	
12 monatl. und <	0,0% (0)	33,3% (4)	+33,3%			0,0% (0)	5,2% (2)	+5,2%	
regelmäßig	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%			0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%			0,0% (0)	2,6% (1)	+2,6%	

UV = unspecified variant

Abbildung 36: Vergleich der Nutzung von Früherkennungsmaßnahmen der Brust: betroffene und nicht erkrankte Ratsuchende ohne Nachweis einer Mutation/UV

	nicht erkrankt ohne Mutation/UV				p	nicht erkrankt mit Mutation/UV			
	vor	nach	Diff.			vor	nach	Diff.	p
Vaginale Untersuchung		ges. 41			-		ges. 4		-
nein	-	0,0% (0)	-			-	0,0% (0)	-	
6 monatl. und <	-	70,7% (29)	-			-	50,0% (2)	-	
regelmäßig -	-	29,3% (12)	-			-	50,0% (2)	-	
ungenügend	-	0,0% (0)	-			-	0,0% (0)	-	
Vaginaler Ultraschall	ges. 19	ges. 39			0,825	-	ges. 3		-
nein	36,8% (7)	35,9% (14)	-0,9%			-	33,3% (1)	-	
6 monatl. und <	42,1% (8)	35,9% (14)	-6,2%			-	66,7% (2)	-	
regelmäßig	21,1% (4)	28,2% (11)	+7,1%			-	0,0% (0)	-	
ungenügend	0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%			-	0,0% (0)	-	
	<u>betroffen ohne Mutation/UV</u>				p	<u>betroffen mit Mutation/UV</u>			
	vor	nach	Diff.			vor	nach	Diff.	p
Vaginale Untersuchung		ges. 22			-		ges. 10		-
nein	-	4,5% (1)	-			-	10,0% (1)	-	
6 monatl. und <	-	72,7% (16)	-			-	50,0% (5)	-	
regelmäßig -	-	18,2% (4)	-			-	40,0% (4)	-	
ungenügend	-	4,5% (1)	-			-	0,0% (0)	-	
Vaginaler Ultraschall	ges. 5	ges. 18			0,610	ges. 6	ges. 10		0,418
nein	0,0% (0)	5,6% (1)	+5,1%			16,7% (1)	40,0% (4)	+23,3%	
6 monatl. und <	80,0% (4)	50,0% (9)	-30,0%			50,0% (3)	50,0% (5)	+0,0%	
regelmäßig	20,0% (1)	27,8% (5)	+7,8%			33,3% (2)	10,0% (1)	-23,3%	
ungenügend	0,0% (0)	16,7% (3)	+16,7%			0,0% (0)	0,0% (0)	+0,0%	

Abbildung 37: Vergleich der Nutzung von Früherkennungsmaßnahmen des Genitals: betroffene und nicht erkrankte Ratsuchende mit und ohne Nachweis einer Mutation/UV

Ergebnisse der Früherkennungsmaßnahmen

In der Auswertung der Ergebnisse der Früherkennungsmaßnahmen zeigten sich bei der Tastuntersuchung der Brust durch die Gynäkologin bzw. den Gynäkologen im negativ getesteten Kollektiv sechs auffällige Befunde, während bei 52 Ratsuchenden die Tastuntersuchung unauffällig ausfiel. Hierbei handelte es sich um eine Mastitis, eine Zyste, zwei Mastopathien und zwei Fibroadenome. Bei den Mutationsträgerinnen konnten zwei unklare Befunde (ein Knoten ohne Angabe der Malignität und eine fehlende Beschreibung des auffälligen Befundes) erhoben werden, während zehn Ratsuchende über unauffällige Untersuchungen berichteten.

Im Ultraschall der Brust konnten im negativ getesteten Kollektiv fünf auffällige und 37 unauffällige Befunde erhoben werden. Hier handelte es sich um eine Mastitis, zwei Zysten, eine benigne Verhärtung und einen Knoten ohne Angabe der Malignität. Bei fünf Mutationsträgerinnen verlief diese Untersuchung unauffällig, während bei drei

Mutationsträgerinnen ein auffälliger Befund entdeckt wurde (ein Fibroadenom, ein Knoten ohne Angabe der Malignität und eine fehlende Beschreibung des auffälligen Befundes).

Im negativ getesteten Kollektiv erbrachte die Mammographie drei auffällige (eine benigne Verhärtung, eine Mastopathie und eine fehlende Angabe) und 48 unauffällige Befunde, während es im positiv getesteten Kollektiv sechs unauffällige und vier auffällige Befunde (zwei Fibroadenome, ein Nachweis von Mikrokalk und eine fehlende Angabe) waren.

Die Kernspinnmammographie verlief bei den Mutationsträgerinnen unauffällig (vier Angaben).

Im negativ getesteten Kollektiv konnte bei fünf Ratsuchenden ein auffälliger Befund erhoben werden, wobei sich zwei Befunde als maligne erwiesen. Hierbei handelte es sich um den Nachweis einer Metastase und ein einseitiges Mammakarzinom. Bei zwei Ratsuchenden fehlten weitere Angaben komplett, während eine Ratsuchende über einen Knoten ohne Angabe der Malignität berichtete. Bei 15 negativ getesteten Ratsuchenden verlief die Untersuchung unauffällig.

Die vaginale Tastuntersuchung zeigte sich bei 58 negativ getesteten und bei zwölf positiv getesteten Ratsuchenden unauffällig, während eine Mutationsträgerin über eine Ovarialzyste und zwei negativ getesteten Ratsuchenden über einen auffälligen Befund berichteten (ein Myom und eine Endometriumhyperplasie).

Die Ovarialzyste konnte im vaginalen Ultraschall bestätigt werden, während weitere acht Mutationsträgerinnen unauffällige Kontrolluntersuchungen zeigten. Bei den negativ getesteten Ratsuchenden verlief der vaginale Ultraschall in 41 Fällen unauffällig und in sechs Fällen auffällig (Nachweis einer Metastase, eine Ovarialzyste, zwei Myome, eine Endometriumhyperplasie und eine fehlende Beschreibung des auffälligen Befundes).

Eine Übersicht gibt die Abbildung 38.

	<u>Angaben Gesamt</u>		<u>auffällige Befunde</u>		<u>p</u>
	mit Mutation	ohne Mutation	mit Mutation	ohne Mutation	
MU	12	58	16,7% (n=2)	10,3% (n=6)	0,618
MUS	8	42	37,5% (n=3)	11,9% (n=5)	0,105
MG	9	51	44,4% (n=4)	6,3% (n=3)	0,038
MRT	20	4	0,0% (n=0)	25,0% (n=5)	0,544
VU	13	60	7,7% (n=1)	3,3% (n=2)	0,450
VUS	9	47	11,1% (n=1)	12,8% (n=6)	1,000

	<u>Dignität der auffälligen Befunde</u>						<u>p</u>
	mit Mutationsnachweis			ohne Mutationsnachweis			
	<i>benigne</i>	<i>maligne</i>	<i>unklar</i>	<i>benigne</i>	<i>maligne</i>	<i>unklar</i>	
MU	0	0	2 (100%)	6 (100%)	0	0	0,036
MUS	1 (33%)	0	2 (67%)	4 (80%)	0	1 (20%)	0,286
MG	3 (75%)	0	1 (25%)	2 (67%)	0	1 (33%)	1,000
MRT	0	0	0	0	2 (40%)	3 (60%)	-
VU	1 (100%)	0	0	2 (100%)	0	0	-
VUS	1 (100%)	0	0	4 (67%)	1 (17%)	1 (17%)	0,792

MU=Abtastung der Mamma durch FrauenärztIn; MUS=Mamma-Ultraschall; MG=Mammographie; MRT=Kernspinnmammographie; VU=vaginale Tastuntersuchung; VUS=vaginaler Ultraschall

Abbildung 38: Ergebnisse des Früherkennungsprogramms

Operationen im Intervall

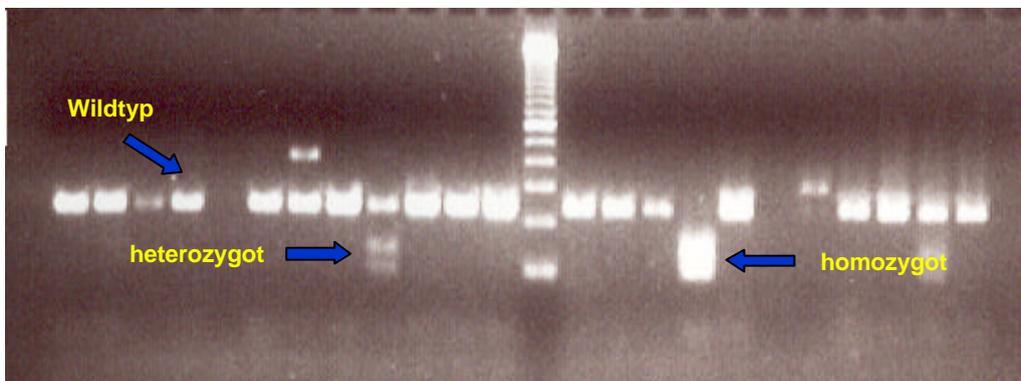
Auf die Frage nach durchgeführten Operationen der Brust im Zeitraum zwischen Erstberatung und Follow-Up-Fragebogen (mit Mutation 21,48 Monate, ohne Nachweis Mutation 24,13 Monate; $p=0,798$) antworteten 15 Mutationsträgerinnen. Zehn verneinten eine Operation, während fünf Mutationsträgerinnen über eine Operation berichteten (eine Ablatio mammae ohne Angabe über Lymphnodektomie bei malignem Befund, eine Probeexzision bei benignem Befund, zwei prophylaktische Ablationes und eine fehlende Beschreibung der durchgeführten Operation). Im negativ getesteten Kollektiv wurden im genannten Zeitraum sieben Operationen der Brust durchgeführt, während 56 Ratsuchende die Frage verneinten. Hier handelte es sich um zwei Operationen mit malignem Befund ohne Angabe der genauen Technik, drei Operationen mit benignem Befund ohne Angabe der Operationsart und zwei unklare Befunde (eine Knotenexstirpation und eine fehlende Angabe der Technik). Für die Frage nach den durchgeführten Operationen ergibt sich eine Signifikanz von $p=0,023$ und für die Angabe der Dignität eine Signifikanz von $p=0,842$. Bei jeweils drei Ratsuchenden mit und ohne Mutationsnachweis wurde eine Operation der inneren Genitale durchgeführt, während 60 negativ getestete Ratsuchende und zwölf Mutationsträgerinnen eine Operation verneinten ($p=0,081$). Im negativ getesteten Kollektiv handelte es sich um zwei benigne Befunde ohne Angabe der Technik und eine Abrasio ohne

Angabe der Dignität, während eine Mutationsträgerin über die Entfernung einer benignen Zyste, eine über einen malignen Befund ohne Angabe der Operationsart und eine über einen unklaren Befund bei fehlender Angabe der Technik berichtete ($p=0,513$).

III.2. Ergebnisse Assoziationsanalyse CTLA-4

III.2.1. Auswertung Polymorphismendarstellung in CTLA-4

Zunächst wurden die drei Kollektive (AA, Married-Ins und BRCA-Mutationsträgerinnen) auf das Vorliegen der beiden Polymorphismen (CTLA-4 Exon 1 Polymorphismus in Position 49 (A→G) und C→T-Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA-4-Gens) mittels der Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus-Methode (*RFLP*) untersucht. Eine Übersicht vermitteln die Tabellen in Anlage 7. Ein Beispiel der Ergebnisse der *RFLP*-Methode vermittelt die Abbildung 39.



RFLP: CTLA-4 Exon 1 Polymorphismus in Position 49 (A→G)

Wildtyp: AA

Heterozygot: AG

Homozygot : GG

Abbildung 39: Beispiel *RFLP*

Exon 1 Polymorphismus in Position 49 (A→G)

In dem afrikanisch-amerikanischen Kollektiv fanden sich 24 (32,4%) Proben mit dem Wildtyp (AA), 33 (44,6%) heterozygote Proben (AG) und 17 (23,0%) Proben mit dem homozygoten Polymorphismus (GG). Zehn Proben waren nicht auswertbar.

In dem kaukasischen Kollektiv (Married-Ins) zeigten sich in 32 (45,7%) Fällen der Wildtyp (AA), 27 (38,6%) heterozygote Fälle (AG) und 11 (15,7%) Proben, welche homozygot für den Polymorphismus (GG) waren. In diesem Kollektiv waren sechs Fälle mittels der *RFLP*-Methode für den Exon 1 Polymorphismus nicht auswertbar.

Bei den BRCA-Mutationsträgerinnen trugen 27 (45,8%) Kontrollen und 17 (44,7%) Erkrankte den Wildtyp AA. Während 27 (45,8%) Kontrollen und 18 (47,4%) Erkrankte heterozygot für den Polymorphismus (AG) waren, zeigten sich bei fünf (8,5%) Kontrollen und drei (7,9%)

Erkrankten der homozygote Polymorphismus GG. In diesem Kollektiv waren jeweils zwei Kontrollen und zwei Erkrankte nicht auswertbar.

Bei der Zusammenfassung der untersuchten Kollektive zu den zwei Gruppen „nicht an einem Mammakarzinom erkrankt“ (afrikanisch-amerikanische Frauen und BRCA-Kontrollen) und „erkrankt an einem Mammakarzinom“ (Married-Ins und BRCA-Erkrankt) fanden sich in der erst genannten Gruppe 51 (38,9%) Wildtypen, 60 (45,8%) heterozygote und 22 (16,8%) homozygote Proben. In der Gruppe der erkrankten Frauen ergab sich eine Verteilung von 49 (45,4%) Wildtypen, 45 (41,7%) heterozygote und 14 (13,0%) homozygote Proben.

Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA-4-Gens (C->T)

Die Analyse des C->T Polymorphismus ergab 79 (98,8%) Wildtypen (CC) und eine (1,3%) heterozygote Probe (CT) im afrikanisch-amerikanischen Kollektiv. 57 (77,0%) kaukasische Frauen trugen den Wildtyp, während 17 (23,0%) heterozygot für den Polymorphismus waren. Im Kollektiv der Mutationsträgerinnen wurde der Wildtyp bei 45 (77,6%) Kontrollen und 34 (89,5%) Erkrankten entdeckt. 13 (22,4%) Kontrollen und vier (10,5%) Erkrankte waren heterozygot für den Polymorphismus.

In keinem Kollektiv konnte eine homozygote Form für den Polymorphismus (TT) entdeckt werden. Vier afrikanisch-amerikanische, zwei kaukasische, drei BRCA-Kontroll- und zwei BRCA-Erkrankte-Proben waren nicht auswertbar.

Auch hier wurden die Kollektive zu erkrankten und nicht erkrankten Frauen zusammengefasst. Der Wildtyp konnte bei den nicht erkrankten Frauen in 124 (90%) Fällen und bei den erkrankten Frauen in 91 (81,3%) Proben nachgewiesen werden. 21 (18,8%) erkrankte und 14 (10%) gesunde Frauen trugen die heterozygote Form.

Assoziationsanalyse innerhalb des untersuchten Kollektivs

Die Abbildung 40 zeigt die Assoziationsanalyse der Polymorphismusverteilung in den untersuchten Kollektiven für den Exon 1 Polymorphismus und den Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA-4-Gens.

<u>verglichene Kollektive</u>	<u>p-Werte</u>	
	<u>Exon 1</u> A->G	<u>Promotorregion</u> C->T
AA – MI	0,232	<0,001
AA – BRCA-Kontrollen	0,036	<0,001
AA – BRCA-Erkrankte	0,118	0,037
MI – BRCA-Kontrollen	0,939	0,417
MI – BRCA-Erkrankte	0,444	0,110
Gesamt		
Erkrankte – Nicht Erkrankte	0,501	0,051

AA = afrikanisch-amerikanisches Kollektiv
MI = Married-Ins (kaukasisches Kollektiv)
Erkrankte = Married-Ins + BRCA-Erkrankte
Nicht Erkrankte = afrikanisch-amerikanisches Kollektiv + BRCA-Kontrollen

Abbildung 40: Assoziationsanalyse der CTLA-4-Polymorphismen

Assoziationsanalyse von erkrankten und nicht erkrankten Mutationsträgerinnen

Die Assoziationsanalyse von erkrankten BRCA-Mutationsträgerinnen und den gesunden Kontrollen ergab für den CTLA-4 Exon 1 Polymorphismus in Position 49 mit dem exakten Fishertest eine Signifikanz von $p=1,000$ (Odds Ratio 0,993; Confidence-Intervall 0,435 bis 2,265).

Für den C→T-Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA-4-Gens zeigte sich im Vergleich innerhalb des BRCA-Mutationsträgerinnenkollektivs eine Signifikanz von $p=0,176$ (Odds Ratio 0,407; Confidence-Intervall 0,122 bis 1,360).

Folgend kann keine Assoziation zwischen dem Exon 1 Polymorphismus und dem Erkrankungsstatus gesehen werden. Für den Polymorphismus in der CTLA-4-Promotorregion kann jedoch eine Assoziation bei einer Odds Ration von 0,4 vermutet werden. Da die statistische Aussagekraft durch die Anzahl der Proben reduziert ist, ergibt sich kein statistisch signifikantes Confidence-Intervall. Somit müßte eine Analyse in einem größeren Kollektiv angeschlossen werden, um diese vermutete Assoziation zwischen Vorliegen des Polymorphismus und dem Erkrankungsstatus zu bestätigen.

III.2.2. Auswertung des Screenings nach neuen Polymorphismen im CTLA-4-Gen

Alle Exonabschnitte (Exon 1 pro, Exon 1, Exon 2-1 bis 2-3, Exon 3 und Exon 4-1 bis 4-5) wurden für sämtliche Proben des AA- und des Married-Ins-Kollektivs mittels der PCR amplifiziert. Folgend wurden die PCR-Produkte auf einem CSGE-Gel aufgetragen und nach ausreichender Laufzeit fotografiert. Auffällige Proben wurden anschließend sequenziert,

um zwischen bereits beschriebenen Polymorphismen und Mutationen und unbekanntem Veränderungen zu differenzieren.

In den 75 Married-Ins-Kontrollen konnte keine unbekannte Veränderung nachgewiesen werden. Im Kollektiv der afrikanisch-amerikanischen Frauen konnte in einer Probe eine noch nicht beschriebene Veränderung aufgezeigt werden. Auf dem CSGE Gel stellte sich hier eine zweite Bande dar (Abb. 41).

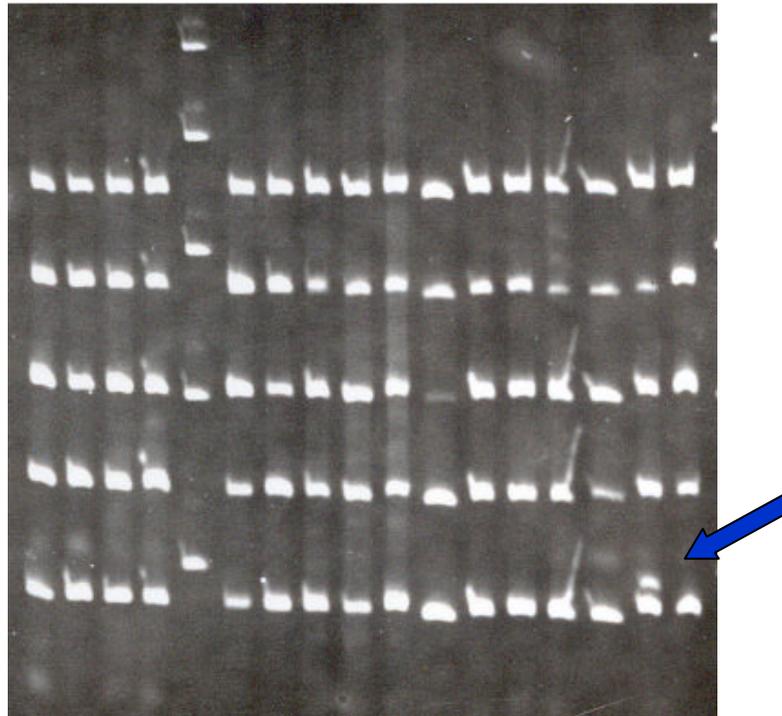


Abbildung 41: CSGE des African-American-Kollektivs: Exon 2-2 (auf dem Gel findet sich bei der Probe African-Americans B3 eine auffällige Doppelbande)

In der folgenden Sequenzierung der Probe ließ sich ein G->A-Austausch an Position 2340 nachweisen. Hieraus resultiert eine Nonsense-Mutation, welche als Stop-Codon zum Abbruch der Transkription führt (Abb. 41).

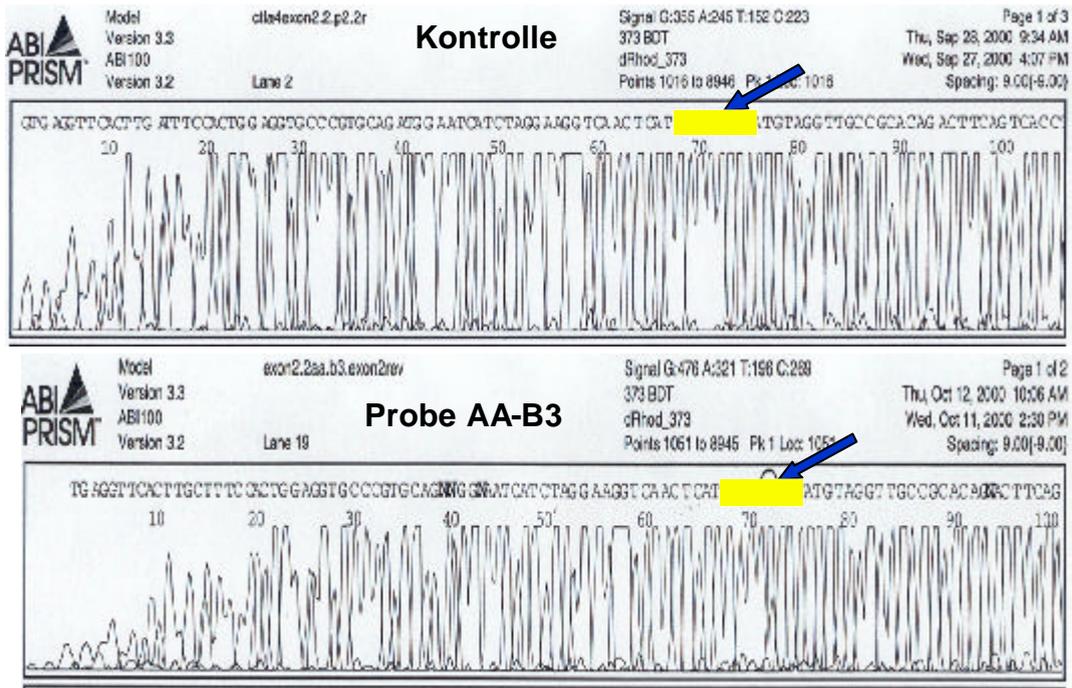


Abbildung 41: G->A-Austausch an Position 2340 führt im Vergleich zur Kontrolle im *reversen* Strang zum Austausch C → T

Weitere Mutationen konnten in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Da diese Mutation nur in einer einzigen Probe auftrat, und somit keine ausreichende Frequenzverteilung für eine aussagekräftige Assoziationsanalyse von BRCA-Mutationsträgerinnen und dem afrikanisch-amerikanischen Kollektiv vorlag, wurde auf eine weitere Analyse der Mutationsträgerinnen verzichtet.

IV. DISKUSSION

Die Prävention und gezielte, effektive Früherkennung des Mammakarzinoms ist eine große Herausforderung an die heutige Medizin. Obwohl das Mammakarzinom die häufigste Karzinomerkrankung der Frau in den westlichen Industrienationen ist, ist ein effektives Screeningprogramm nur für das Zervixkarzinom etabliert. Die relative Häufigkeit unter den gesamten Karzinomen liegt bei 32%, die Sterberate bei 19% (Baltzer *et al*, 1999). Zahlreiche Länder entwickelten Früherkennungsprogramme für die allgemeine Bevölkerung, welche jedoch aktuell immer noch diskutiert werden. In der BRD wurde bereits am 1. Juli 1971 das Krebsfrüherkennungsprogramm für Frauen eingeführt. In Bezug auf das Mammakarzinom heißt es hier jedoch nur „ab dem 30. Lebensjahr Inspektion und Palpation der Brust“; die apparative Diagnostik wird nicht erwähnt und ist für die Allgemeinbevölkerung noch nicht als Regelleistung von den Krankenkassen zugelassen. Früherkennungsprogramme für die Allgemeinbevölkerung, welche vor allem die Mammographie einschließen, wurden in mehr als 20 Ländern gegründet, nachdem bekannt wurde, dass das Screening durch die Mammographie für Frauen zwischen dem 50.-69. Lebensjahr die Brustkrebsmortalität bis zu 40% senken kann (Paquette *et al*, 2000). Zum Beispiel wurde in Luxemburg das National Breast Cancer Screening Programm initiiert (Autier *et al*, 2002), in den Niederlanden das Health Technology Assessment (Banta und Oortwiin, 2001), in Canada die Canadian Breast Cancer Screening Initiative (Paquette *et al*, 2000), die Mammography Screening Evaluation Group in Dänemark (Lynge, 1998) oder das Swedish Population-based Mammography Screening Program in Schweden (Lagerlund *et al*, 2000). Diese Programme setzten den Schwerpunkt auf die Mammographie und versuchen die Effektivität dieser Maßnahme, welche zur Zeit nach wie vor Objekt zahlreicher Diskussionen ist, zu überprüfen.

Es ist schon lange bekannt, dass das Risiko einer Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankung durch eine familiäre Belastung gesteigert wird. Mit der Entdeckung der BRCA1/2-Gene, welche für ca. 3-8% aller und für den Großteil der hereditären Mammakarzinome verantwortlich sind (Yang und Lippmann, 1999), und dem damit verbundenen Erkrankungsrisiko [BRCA1 (BRCA2): kumulatives Risiko von 82% (70%) bis zum 70. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken bzw. 44% (17%) für das Ovarialkarzinom (Beckmann *et al*, 2001)], bestand die Notwendigkeit betroffene Familien statistisch zu erfassen, individuell zu beraten, Genanalysen der BRCA1/2-Gene anzubieten und durchzuführen und ein geeignetes Früherkennungsprogramm für Frauen aus Hochrisikofamilien bzw. mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation zu entwickeln. Dieses führte zu der Etablierung von Tumorrisikosprechstunden bzw. –beratungsstellen. In der BRD wurde die Projektgruppe „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe e.V., gegründet. Hierbei handelt es sich um eine Kooperation zwischen

Gynäkologie, Humangenetik, Psychosomatik und Molekularbiologie. Im August 1994 wurde die Tumorrisikosprechstunde an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf etabliert. Ein Früherkennungsprogramm kann nur effektiv sein, wenn es genutzt wird. Es existieren ausreichend Daten zur Teilnahme der Allgemeinbevölkerung für Maßnahmen wie die Selbstuntersuchung und die Mammographie. Jedoch stehen wenig publizierte Daten zur Teilnahme an intensivierten Früherkennungsprogrammen von Frauen mit familiärer Belastung und insbesondere nachgewiesener Mutation zur Verfügung. Dieses gilt vor allem für die Mammasonographie und die Kernspinnmammographie.

Das analysierte Kollektiv bestand aus 761 Ratsuchenden (556 mit EK und 205 ohne EK, hiervon 140 mit EK und 26 ohne EK bereits an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt), welche im Zeitraum zwischen August 1994 und Juli 2001 beraten wurden. Zudem konnten im Rahmen eines Follow-Up-Fragebogens Informationen über Teilnahme an und Ergebnisse von Früherkennungsmaßnahmen von 349 Ratsuchenden (94 ohne EK und 255 mit EK, 72 mit EK und acht ohne EK bereits an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt) im Abstand von mindestens sechs Monaten (Median 17 Monate mit einer Spannweite von 66 Monaten) nach der Beratung erhoben werden. Diese wurden analysiert, um Veränderungen zu dem Zeitpunkt vor Beratung darzustellen. Weiterhin wurden Gruppen auf Basis der Einschlusskriterien als auch dem Erkrankungsstatus gebildet und miteinander verglichen. Die Mutationsträgerinnen wurden separat dargestellt und mit den negativ getesteten Ratsuchenden verglichen.

Das Kollektiv zeigte im Rahmen der Anamnesedaten signifikante Unterschiede im Bereich des Alters bei Beratung, dem Alter bei Menopause, der Einnahme oraler Kontrazeptiva und Hormonersatztherapeutika als auch der Anzahl an Geburten. Das Kollektiv ohne EK war mit einem Median von 39,5 Jahren 2,5 Jahre älter als die Ratsuchenden mit EK ($p=0,004$). Weiterhin waren die bereits erkrankten Ratsuchenden statistisch bedeutsam bis zu 13,5 Jahre älter als die nicht erkrankten Ratsuchenden ($p=0,001$). Das Durchschnittsalter bei Menopause lag im Kollektiv ohne EK bei 556,2 Monaten (46,4 J.) und bei den Ratsuchenden mit EK bei 501,4 Monate (41,8 J.) [$p<0,001$]. Statistisch bedeutsam waren sowohl die betroffenen als auch die nicht erkrankten Ratsuchenden mit EK beim Eintritt in die Menopause jünger als Ratsuchende ohne EK (nicht erkrankt: $p=0,006$; betroffene: $p<0,001$). 77,1% der Ratsuchenden mit EK und 75,5% der Ratsuchenden ohne EK haben orale Kontrazeptiva eingenommen ($p=0,377$). Statistisch bedeutsam mit einem Unterschied von 2,7% und $p=0,002$ haben nicht erkrankte Ratsuchende mit EK häufiger orale Kontrazeptiva eingenommen als betroffene Ratsuchende mit EK (68,8% der nicht erkrankten und 66,1% der betroffenen Ratsuchenden). Dieser Unterschied zeigte sich nicht in der Gruppe ohne EK. 23,2% der Ratsuchenden ohne EK und 16,9% der Ratsuchenden mit EK haben HRT eingenommen, ($p=0,048$). In der Gruppe mit EK haben die betroffenen Ratsuchenden mit

einem Plus von 19,9% statistisch bedeutsam häufiger HRT eingenommen als nicht erkrankte Ratsuchende [betroffen: 31,8%, nicht erkrankt: 12,3% ; $p < 0,001$]. In der Gruppe mit EK lag der Mittelwert der Geburten bei 1,32 Geburten und in der Gruppe ohne EK bei 1,31 Geburten. Statistisch auffällig zeigte sich, dass nur 18,7% der betroffenen Ratsuchenden keine Geburt ausgetragen haben. Bei den nicht erkrankten Ratsuchenden waren es mit 36,5% 17,8% mehr ($p = 0,039$).

Die weiteren Anamnesedaten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gruppen.

Die Gründe bzw. Einflussfaktoren auf die Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen sind vielfältig und werden durch zahlreiche Studien untersucht. Die Tatsache, dass in der BRD lediglich 50% der Frauen in der Altersklasse der 25- bis 54-jährigen am gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm teilnehmen, wobei es in der Altersgruppe der über 55-jährigen nur noch knapp 20% sind, rechtfertigt diese Studien (Beckmann *et al*, 2000).

Rosenstock erklärte 1974 in seinem Modell, dass vor allem das Bewußtsein der Schwere einer Brustkrebserkrankung und die Wahrnehmung des eigenen Risikos mit der Teilnahme am Screening assoziiert sind (Rosenstock IM, 1975). Dieses Modell wird durch zahlreiche Studien bestätigt. In einer spanischen Studie mit 60.908 Frauen zeigten diese beiden Faktoren den größten Einfluss auf die Teilnahmerate. Weiterhin wurde in dieser Studie aufgezeigt, dass hypochondrische Vorstellungen, Erkrankungsphobie und Angsteffekte zu einer reduzierten Beteiligung führten (Lastao *et al*, 2001). Austin *et al* (2002) berichtete in einer Studie der hispanischen Bevölkerung in den USA, dass neben Angst vor einer Karzinomerkrankung, sprachliche Barrieren und unrealistischen Vorstellungen über das Mammakarzinom vor allem ein eigenes niedrig geschätztes Risiko einer Brustkrebserkrankung zu einer geringen Teilnahme am Screening führte. Frauen mit der größten Angst vor einer Mammakarzinomerkrankung erreichten auch in der Studie von Lagerlund *et al* (2000) die höchste Teilnahme im Schwedischen *Mammagraphy Screening Program*. Andererseits zeigte Neise *et al* (2002) in einer Studie mit 129 Frauen mit mindestens einer an einem Mammakarzinom erkrankten Angehörigen 1. oder 2. Grades, dass eine Überschätzung des persönlichen Brustkrebsrisikos zu einer geringeren Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen führen kann. Die Frauen, welche die persönliche Erkrankungswahrscheinlichkeit überschätzten, zeigten deutlich seltener eine den ärztlichen Empfehlungen entsprechende Vorsorge als Frauen mit niedrigerem Risikoempfinden. Eine Aufklärung über das tatsächlich bestehende Mammakarzinomrisiko kann trotz der psychischen Belastung zu einer überdurchschnittlichen Teilnahme an Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen führen (Neise *et al*, 2001). In dieser Arbeit wird anhand des Kollektivs einer Tumorrisikosprechstunde versucht, Unterschiede in der Beteiligung an Früherkennungsmaßnahmen zwischen Frauen mit niedrigem und hohem familiären Risiko

einer Mamma- und Ovarialkarzinomkrankung, definiert durch die Einschlusskriterien zur Genanalyse der BRCA1/2-Gene, darzustellen. Weiterhin wird nach dem Erkrankungsstatus unterschieden, um somit die Beteiligung an der Nachsorge einerseits im Vergleich zum Früherkennungsverhalten der nicht erkrankten Frauen und andererseits in Abhängigkeit von der familiären Belastung zu präsentieren. Zudem wird das Früherkennungsverhalten von Frauen mit nachgewiesener Mutation aufgezeigt. Die in der Literatur beschriebenen Daten konzentrieren sich meist auf Allgemeinbevölkerung und Mammographie. Das vorliegende Kollektiv als auch die Betrachtung weiterer Maßnahmen insbesondere der Kernspinnmammographie verspricht neue Ergebnisse.

Die Selbstuntersuchung der Brust sollte von allen Frauen im monatlichen Intervall durchgeführt werden. Aktuelle Studien zeigen eine altersabhängige Mortalitätssenkung von bis zu 30% durch diese Maßnahme (Beckmann und Schulz-Wendtlandt, 2001). Die Teilnahmeraten an dieser Untersuchung sind je nach Herkunft unterschiedlich. Semiglazov *et al* (1992) zeigte in einer Studie mit 120.000 Frauen der Allgemeinbevölkerung, dass 44,2% der Frauen nie diese Maßnahme nutzte, während lediglich 17,9% der Frauen im monatlichen Intervall die eigene Brust untersuchte. Bener *et al* (2001) berichtet in einer Studie mit 1.750 arabischen Frauen über einen Prozentsatz von 12,7%, welcher die Selbstuntersuchung nutzte. Die National Breast Screening Study in Canada (Baines *et al*, 1990) berichtet für Teilnehmerinnen der Studie (n=2130) über einen Prozentsatz von 11% und für Studienabbrecherinnen (n=139) von 21%, welcher nie die Selbstuntersuchung der Brust durchführte. Die Nutzung dieser Maßnahme lag im hier untersuchten Kollektiv deutlich höher. Vor Erstberatung in der Tumorrisikosprechstunde haben bereits 56,5% aller Ratsuchenden ohne EK und 59,3% der Ratsuchenden mit EK diese Maßnahme im monatlichen Intervall durchgeführt. Der Anteil an Ratsuchenden welcher nie die Maßnahme nutzte lag in der Gruppe mit EK bei 12,8% und in der Gruppe ohne EK bei 13,7%. Nach Beratung lag der Prozentsatz der monatlichen Selbstuntersuchung bei 65,9% (58,1%) der Ratsuchenden mit EK (ohne EK), während lediglich 7,4% bzw. 6,9% der Ratsuchenden ohne bzw. mit EK nie die eigene Brust untersuchte. Während das familiäre Risiko im analysierten Kollektiv keinen signifikanten Unterschiede in der Nutzung der Maßnahme zeigte, wirkte sich der Erkrankungsstatus deutlich aus. Vor Erstberatung haben bereits betroffene Ratsuchende mit EK zu 13,5% mehr die monatliche Selbstuntersuchung der Brust durchgeführt als die nicht erkrankten Ratsuchenden [69,8% versus 56,3% (p=0,019)]. In der Gruppe ohne EK war es ein Plus von 22,3%. Nach Beratung zeigte sich ein Plus von 10% für die betroffenen Ratsuchenden mit EK gegenüber den nicht erkrankten [73,1% versus 63,1% (p=0,002)]. Für junge Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko kann die monatliche Selbstuntersuchung durch die limitierte Sensitivität der Mammographie eine potentiell wichtige Früherkennungsmaßnahme darstellen (Kopans, 1995). Auch wenn der Prozentsatz an Frauen, welcher nie die Selbstuntersuchung der Brust durchführte, in dem vorliegenden

Kollektiv niedrig ist, sollten Ratsuchende mit familiärer Belastung weiterhin zur Durchführung der Maßnahme im monatlichen Intervall ermuntert werden.

Daten der Feldstudie München zeigten eine Reduktion der Mammakarzinom mortalität durch die ärztliche Palpation um mindestens 25%. Die Kombination von ärztlicher Palpation und Brustselbstuntersuchung reduzierte pT3-pT4-Tumoren um 81% (Engel *et al*, 2000). Die Nutzung der klinischen Tastuntersuchung zeigte sich mit 80% unabhängig vom familiären Risiko in beiden Gruppen vergleichbar hoch. Die in der Literatur beschriebenen Teilnahmeraten schwanken zwischen 73,0% und 78,2% (Coughlin *et al*, 2002). 75% der Ratsuchenden ließen im vorliegenden Kollektiv die Maßnahme im halbjährlichen Intervall durchführen. Auch die Einteilung nach dem Erkrankungsstatus führte zu keinen signifikanten Unterschieden.

Der Ultraschalleinsatz als Screeningmethode ist zur Zeit in wissenschaftlicher Untersuchung (Schmutzler *et al*, 1999; Kuschel *et al*, 2000). Es wird jedoch angenommen, dass junge Frauen bzw. Frauen mit hoher Brustdichte, welche durch familiäre Belastung oder eigener positiver Brustanamnese einem höheren Risiko ausgesetzt sind, von dieser Maßnahme profitieren (Gordon, 2002). Bereits vor Erstberatung nutzten im Untersuchungskollektiv 55,7% bzw. 59,9% der Ratsuchenden ohne EK bzw. mit EK die Mammasonographie. Nach Beratung waren es 62,9% bzw. 67,7%. Im Vergleich hierzu wurden im Luxembourger *Breast Cancer Screening Programme* Teilnahmeraten der eingeladenen Frauen von 71% erreicht (Autier *et al*, 2002). Im halbjährlichen Intervall ließen jedoch nur 21,4% der Ratsuchenden ohne EK und 26,7% der Ratsuchenden mit EK diese Maßnahme durchführen. Nach Beratungen waren es nur 29,2% bzw. 39,2% der Ratsuchenden ohne bzw. mit EK. Während die familiäre Belastung bei dieser Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zeigte, waren deutliche Unterschiede zwischen den nicht erkrankten und betroffenen Ratsuchenden zu verzeichnen. Vor Beratung zeigten die betroffenen Ratsuchenden ohne EK mit 50,0% Teilnahmerate im halbjährlichen Intervall ein Plus von 32,5% ($p=0,024$) und die betroffenen Ratsuchenden mit EK mit 46,7% ein Plus von 25,5% ($p<0,001$). Somit zeigt sich hier, dass die eigene positive Brustanamnese zu einer erhöhten Nutzung der Maßnahme geführt hat. Die Tatsache, dass Ratsuchende mit familiärem Risiko die Mammasonographie im halbjährlichen Intervall nicht signifikant häufiger durchführen ließen als Ratsuchende ohne EK und die Teilnahmerate unter 40% lag, erfordert Maßnahmen, um besonders für junge Patientinnen mit familiärer Risikobelastung eine höhere Teilnahmerate zu erreichen.

Bereits vor Beratung wurde die Mammographie im hohen Maße als Früherkennungsuntersuchung genutzt. Bostick *et al* (1994) konnte in einer Studie mit 4.915 Frauen aufzeigen, dass neben einem höheren Einkommen und Bildungsgrad besonders die familiäre Belastung zu einer erhöhten Nutzung der Mammographie führt. Jedoch zeigten Ratsuchende mit familiärer Belastung im vorliegenden Kollektiv eine niedrigere

Teilnahmerate als Ratsuchende ohne EK [mit EK 77,0%; ohne EK 85,5%; Differenz $-8,5\%$ ($p=0,024$)]. Dieses setzte sich nach Beratung fort, wobei sich die Differenz auf $-3,2\%$ reduzierte (mit EK 78,6%; ohne EK 81,8%). Der Widerspruch zu Bostick *et al* könnte dadurch bedingt sein, dass in der Studie Frauen aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert wurden, während diese Studie Ratsuchende einer Tumorrisikosprechstunde verwendete. Es ist jedoch verständlich, dass weiterhin gezielt Ratsuchende mit familiärer Belastung verstärkt über die Vorteile der Maßnahme informiert werden müssen, um besonders in diesem Kollektiv eine erhöhte Teilnahmerate zu erzielen. Coughlin *et al* (2002) zeigte in einer amerikanischen Studie mit 108.326 Frauen über dem 40. Lebensjahr, dass in Großstädten 75,4% und in ländlichen Gebieten 66,7% aller Frauen die Mammographie mindestens einmal in den vergangenen zwei Jahren durchführen ließen. Somit zeigen sich in beiden vorliegenden Gruppen im Vergleich hohe Teilnahmeraten.

Bei Betrachtung des empfohlenen Intervalls (jährlich) zeigte sich ein Unterschied von $-7,9\%$ (Ratsuchende ohne EK 50,0%; Ratsuchende mit EK 42,1%). Dieses Verhältnis kehrte sich jedoch nach Erstberatung um (mit EK 47,3; ohne EK 40,2%). Die Beteiligung im empfohlenen Intervall war vor allem für die Ratsuchenden mit familiärer Belastung niedriger als in vergleichbaren Programmen. Im Luxembourger *Mammography Programme* wurden zum Beispiel Teilnahmeraten von 50% erreicht (Autier *et al*, 2002), während Paquette *et al* (2000) über eine Beteiligung von 10,6% bis 54,2%, abhängig von der Region, an der *Canadian Breast Cancer Screening Initiative* berichtet. Die dänische Mammography Screening Evaluation Group hatte sogar Teilnahmeraten von 69-71% beim Mammographiescreening (Lynge, 1998). Dieses betont die bereits oben genannte Notwendigkeit, gerade für dieses Kollektiv eine weitere Steigerung der Beteiligung zu erreichen.

Auch bei dieser Maßnahme zeigte sich eine höhere Teilnahmerate von betroffenen Ratsuchenden als von nicht erkrankte Ratsuchende. 94% der betroffenen Ratsuchenden haben die Mammographie vor Erstberatung genutzt; nach Beratung waren es 87,9% bzw. 83,1% der Betroffenen ohne bzw. mit EK. Weiterhin ließen betroffene Ratsuchende mit EK mit einem Plus von 31,2% ($p<0,001$) vor Erstberatung bzw. mit einem Plus von 23,0% ($p=0,012$) nach Erstberatung die Maßnahme im jährlichen Intervall durch führen als nicht erkrankte Ratsuchende.

Kinkel und Vlastos (2001) als auch Kuhl *et al* (2000) zeigten für Frauen mit hohem Mammakarzinomrisiko eine Überlegenheit der Kernspinnmammographie über die Kombination von Mammographie und Ultraschall der Brust in Bezug auf Treffsicherheit und Tumorgöße. Weiterhin stellt dieses Untersuchung besonders für jüngere Frauen mit familiärer Belastung eine effektive Früherkennungsmaßnahme dar (Tilanus-Linthorst, 2000). Die Kernspinnmammographie wurde aber im hiesigen Kollektiv noch relativ selten als Früherkennungsmaßnahme genutzt. Vor Beratung lag die Teilnahmerate bei 11-13%, nach

Beratung war es 18-21%. Ratsuchende mit familiärer Belastung nutzten die Maßnahme vor Erstberatung mit einem Plus von 2,1% und nach Erstberatung mit einem Plus von 3,8% etwas häufiger, wobei die Unterschiede aufgrund niedriger Fallzahlen keine Signifikanzen erreichten. Im jährlichen Intervall ließen lediglich vor Erstberatung 2,4% bzw. nach Erstberatung 7,2% der Ratsuchenden mit EK die Maßnahme durchführen. Bei den Ratsuchenden ohne EK lag die Teilnahmerate bei ca. 1% [mit EK vor Erstberatung +1,7% ($p=0,296$), nach Erstberatung +7,2% ($p=0,013$)]. Die niedrigen Teilnahmeraten können sowohl durch den noch schwierigen Zugang zu der Maßnahme als auch den hohen Kostenaufwand, der in der Regel nicht durch die Krankenkassen getragen wird, begründet sein. Mit einer Signifikanz von $p<0,001$ ließen jedoch betroffene Ratsuchende mit EK sowohl vor (+11,3%) als auch nach Erstberatung (+31,4%) häufiger die Maßnahme im jährlichen Intervall durchführen als nicht erkrankte Ratsuchende mit EK. Nach Erstberatung wurde in dieser Gruppe eine Teilnahmerate von 33,3% verzeichnet. Während die Kernspinmammographie in dem vorliegenden Kollektiv im Rahmen der Nachsorge bereits vermehrt genutzt wird, müssen in Anbetracht der hohen Sensitivität und Spezifität der Maßnahme (Kaiser, 1996) Möglichkeiten gefunden werden, um die Nutzung im Rahmen des Screenings für Hochrisikofrauen bzw. Mutationsträgerinnen zu steigern.

Bei der vaginalen Tastuntersuchung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. 96,8% bzw. 94,5% der Ratsuchenden ohne bzw. mit EK nutzten diese Maßnahme, wovon 71,6% bzw. 66,1% der Ratsuchenden ohne bzw. mit EK diese Untersuchung im halbjährlichen Intervall durchführen ließen.

Auch bei dem vaginalen Ultraschall ergaben sich keine signifikanten Unterschiede durch die familiäre Belastung. Die Teilnahmerate lagen hier vor und nach Erstberatung zwischen 72% und 77%. Betroffene Ratsuchende nutzten jedoch die Maßnahme bis zu 14,6% häufiger (Betroffene mit EK vor Erstberatung: $p=0,003$). Vor der Beratung nutzten 32,9% bzw. 30,9% der Ratsuchenden ohne bzw. mit EK diese Untersuchung im halbjährlichen Intervall. Nach Beratung waren es 45,6% bzw. 40,8%. Während in der Gruppe mit EK die betroffenen Ratsuchenden die halbjährliche Ultraschalluntersuchung häufiger nutzten als die nicht erkrankten Ratsuchenden (vor Erstberatung +6,8%; nach Erstberatung +13,8%), war es in der Gruppe ohne EK umgekehrt (vor Erstberatung -10,0%; nach Erstberatung -2,9%).

Der vaginale Ultraschall wird somit generell in dem Kollektiv häufig genutzt. Eine Steigerung der Teilnahme im halbjährlichen Intervall sollte jedoch besonders für Ratsuchende mit EK diskutiert bzw. forciert werden.

Es lagen Informationen zur Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen von 64 negativ getesteten Ratsuchenden und 15 Mutationsträgerinnen vor. Somit konnten keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden. Nach Testung nutzten von den Mutationsträgerinnen 54% die monatliche Selbstuntersuchung, 57% die halbjährliche

fachärztliche Abtastung der Brust, 25% die halbjährliche Mammonographie, 42% die jährliche Mammographie, 17% die jährliche Kernspinnmammographie, 50% die halbjährliche vaginale Tastuntersuchung und 39% den halbjährlichen vaginalen Ultraschall. Mit Ausnahme der Kernspinnmammographie waren die Teilnahmeraten im negativ getesteten Kollektiv höher. Die Gründe für die mit Blick auf den Mutationsstatus geringe Teilnahme am intensivierten Früherkennungsprogramm ließen sich in dieser Arbeit nicht eruieren. Die Ursachen sollten jedoch gezielt ermittelt und beseitigt werden, um eine Steigerung der Beteiligung an allen Maßnahmen zu erreichen. Es liegt nahe, dass psychische Belastung und Erkrankungsängste zu Verdrängungsmechanismen mit Vermeidung jeder krankheitsassoziierten Handlung führen können. Eine Verstärkung der psychologischen Betreuung kann hier diskutiert werden.

Es ist eine Voraussetzung für jedes Früherkennungsprogramm, eine hohe Beteiligung zu erreichen. Dieses ist direkt mit der Art und Weise der Einladung und der Aufklärung über die Möglichkeit und den Nutzen der Maßnahme assoziiert. Es ist erforderlich die geeigneten Maßnahmen zu finden, um die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen bzw. Screeningprogrammen zu steigern. Zahlreiche Studien haben nach den besten Möglichkeiten gesucht. Bonfill *et al* (2001) haben in einer Metaanalyse aufgezeigt, dass vor allem eine persönliche Einladung zur Maßnahme (OR 1,66), das Zusenden von Informations- und Aufklärungsmaterial (OR 2,81), ein Anruf (OR 1,94) und eine Einladung plus Anruf (OR 2,53) die Teilnahmeraten an Früherkennungsuntersuchungen signifikant steigern konnten. Hausbesuche und gesendete Einladungen zu zahlreichen Untersuchungsterminen waren nicht effektiv (OR 1,06 bzw. OR 0,62). Weiterhin scheint die Einladung und Betreuung durch einen professionell geschulten niedergelassenen Arzt die Beteiligung an Früherkennungsmaßnahmen weiter zu steigern als diejenige durch ein Team eines betreuenden Zentrums (Segura *et al*, 2001). Auch Segnan *et al* (1998) berichtet über die größte Steigerung der Teilnahme durch die Zusendung persönlicher Einladungen zu einem festen Termin von dem betreuenden Arzt im Vergleich zum betreuenden Zentrum. Diese Datenlage unterstreicht die Notwendigkeit, Frauen über Möglichkeiten und Vorteile der unterschiedlichen Früherkennungsmaßnahmen ausführlich zu informieren, sie im Follow-Up intensiv und persönlich zu betreuen und durch Einladungen und Informationsmaterial zur Teilnahme zu ermuntern. Weiterhin ist es wichtig, als Zentrum mit den betreuenden niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten intensiv zusammenzuarbeiten, diese ausführlich zu informieren und einen engen Kontakt zu halten.

In dieser Studie wurde durch den direkten Vergleich der Ratsuchenden, welche sowohl vor als auch nach der Beratung in der Tumorrisikosprechstunde Angaben zum Früherkennungsverhalten gemacht haben, die Veränderungen analysiert, welche sich durch

das Konzept aus Beratung über Screeningmaßnahmen, Versendung von Informationsmaterial und Empfehlungen der Früherkennungsmaßnahmen mit Intervall als auch Alter, in dem die Maßnahme begonnen werden sollte, an die Ratsuchende selbst und der/dem niedergelassenen Ärztin/Arzt und Betreuung durch die Tumorrisikosprechstunde in Kooperation mit der/dem niedergelassenen Ärztin/Arzt ergaben. Weiterhin wurden die Mutationsträgerinnen gesondert betrachtet und Veränderungen durch Gentestung aufgezeigt.

Die Betrachtung der Veränderungen im Früherkennungsverhalten im Zeitraum des Follow-Ups erbrachte im Kollektiv ohne EK eine mäßige Zunahme der Nutzung der Kernspinmammographie (+4,1%) und eine deutliche Steigerung der Nutzung des vaginalen Ultraschalls (+11,6%) und der Sonographie (+14,3%). Die Nutzung der Mammographie im jährlichen Intervall nahm hier ab (-17,3%). Im Kollektiv mit EK war eine Zunahme bei allen Untersuchungsmaßnahmen zu verzeichnen. Statistisch signifikant steigerte sich die Nutzung der Kernspinmammographie um 6,3% ($p=0,006$) und die Beteiligung an der Mammasonographie um 17,7%, davon +9,0% im halbjährlichen Intervall ($p=0,012$). Die Teilnahme an der Mammographie nahm um 5,1% zu ($p=0,243$). Zudem stieg die Beteiligung im jährlichen Intervall um 6,7% und im eineinhalbjährlichen Intervall um 3,4%, während die Teilnahme im ungenügenden Intervall insgesamt um 4,9% abnahm. Die monatliche Selbstuntersuchung nahm um 5,7% zu, während sich der Anteil, welcher nie die Maßnahme selbst durchführte, von 11,0% auf 6,0% reduzierte ($p=0,163$). Die Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus erbrachte durch niedrige Fallzahlen keine signifikanten Ergebnisse. Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die betroffenen Ratsuchenden mit und ohne EK die Nutzung der Mammographie und des vaginalen Ultraschalls reduzierten. Die nicht erkrankten Ratsuchenden mit und ohne EK steigerten die Nutzung aller Maßnahmen. Zusammenfassend zeigten sich die deutlichsten und statistisch signifikanten Ergebnisse bei dem Mammasonographie und der Kernspinmammographie. Die Aufklärung und Beratung über diese Maßnahmen in der Tumorrisikosprechstunde, welche im Rahmen der Früherkennung relativ neue Möglichkeiten darstellen und von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten im Vergleich zur Mammographie und klinischen Tastuntersuchung seltener eingesetzt werden, steigert die Nutzung vor allem durch Ratsuchende mit hoher familiärer Belastung.

Die Auswertung der Teilnahme an Früherkennungsuntersuchung der Ratsuchenden nach Abschluß der BRCA1/2-Genanalyse erbrachte eine Steigerung der Nutzung aller Maßnahmen im negativ getesteten Kollektiv. Bei den Mutationsträgerinnen nahm die Teilnahme an Mammographie, monatlicher Selbstuntersuchung und vaginalem Ultraschall ab, während die Nutzung von Mammasonographie und Kernspinmammographie unverändert blieb. Aufgrund der geringen Größe dieser zwei Kollektive ist es schwierig, die Daten zu interpretieren bzw. zu diskutieren, da keine signifikanten Daten erzielt wurden. Trotzdem wird

die Notwendigkeit unterstrichen, gerade Mutationsträgerinnen der BRCA1/2-Gene nach Analyse intensiv zu betreuen und Anbetracht des hohen Erkrankungsrisikos forciert zur Teilnahme am Früherkennungsprogramm aufzufordern.

Es ist verständlich, dass ein Screeningprogramm nur dann effektiv sein kann, wenn es vor dem erwarteten Erkrankungsalter begonnen wird. Der wichtigste demographische Risikofaktor für das Mammakarzinom ist das Alter. In der allgemeinen Population erkranken Frauen unter dem 25. Lebensjahr nur selten (<1%). Nach dem 30. Lebensjahr steigt das Erkrankungsrisiko kontinuierlich an, erreicht zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr ein Plateau und steigt danach erneut an. In der Altersgruppe der 30-35 jährigen Frauen liegt die Inzidenz bei 24,5 pro 100.000 Frauen pro Jahr, bei den 35-40 jährigen bei 51,6 bei den 40-45 jährigen bei 98,9 und bei den 45-50 jährigen bei 114,1. Im Alter von 75-80 Jahren ist die Inzidenz auf 229,3 gestiegen (Krebsregister Saarland, 1993). Für Frauen mit familiärer Belastung insbesondere mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation ergibt sich jedoch eine unterschiedliche Erkrankungshäufigkeit in Bezug auf das Alter, welches eine Anpassung des Beginns eines Screeningprogramms rechtfertigt. Bei den 30 bis 39 jährigen BRCA1-Mutationsträgerinnen liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bereits bei 18% (BRCA2 15%) und bei den 40-49 jährigen bei 59% (BRCA2 34%). Für das Ovarialkarzinom ergeben sich vergleichbare erhöhte Werte (BRCA1: 30-39 jährige 10%, 40-49 jährige 29%; Allgemeinbevölkerung: 40-49 jährige 0,2%) [Easton *et al*, 1994; Easton *et al*, 1995]. Vorläufige noch nicht publizierte Daten des Deutschen Consortiums zeigen für BRCA1-Mutationsträgerinnen ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 40,3 Jahren für das Mammakarzinom und 51,5 Jahren für das Ovarialkarzinom. Bei den BRCA2-Mutationsträgerinnen sind es 44,3 und 54,0 Jahre. Peto *et al* (1999) konnte zeigen, dass in 5,9% der vor dem 36. Lebensjahr an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen eine BRCA1/2-Mutation nachgewiesen werden konnte. Bei den 36-45 jährigen waren es 4,1% (generelle Bevölkerung 0,11%). In einer vergleichbaren Studie waren 9,4% der vor dem 35. Lebensjahr und 12,0% der vor dem 45. Lebensjahr an einem Mamakarzinom erkrankten Frauen Mutationsträgerinnen (Malone *et al*, 2000). Zudem konnte in einer schwedischen Studie aufgezeigt werden, dass von allen unter dem 41. Lebensjahr an einem Brustkrebs erkrankten Frauen, 48% eine familiäre Belastung und 9,0% eine BRCA1/2-Mutation hatten (Loman *et al*, 2001). Diese Daten sprechen für den früheren Beginn von Früherkennungsmaßnahmen bei Frauen mit familiärer Belastung bzw. nachgewiesener BRCA1/2-Mutation. In unserem Kollektiv lag das empfohlene Alter bei 25 Jahren für die monatliche Selbstuntersuchung, halbjährliche fachärztliche Palpation, die halbjährliche Mammasonographie, die halbjährliche vaginale Untersuchung, transvaginale Sonographie und die jährliche Kernspinnmammographie und bei 30 Jahren für die jährliche Mammographie. Die Analyse des Alters bei Beginn der Früherkennungsmaßnahmen zeigte

in unserem Kollektiv, dass Ratsuchende mit familiärer Belastung, d.h. mit EK, die Selbstuntersuchung der Brust mit 29,1 Jahren, die fachärztliche Palpation mit 28,4 Jahren, den Mammultraschall mit 35,5 Jahren, die Mammographie mit 33,9 Jahren, die Kernspinnmammographie mit 37,2 Jahren, die vaginale Tastuntersuchung mit 21,9 Jahren und den vaginalen Ultraschall mit 32,1 Jahren begonnen haben. In Anbetracht der hohen Sensitivität der Kernspinnmammographie und des Mammultraschalls vor allem in der jungen Brust sollten für Frauen aus Hochrisikofamilien Maßnahmen diskutiert werden, um frühzeitig auch im niedergelassenen Bereich das Risikoprofil zu erkennen und besonders diese Methoden der Früherkennung im empfohlenen Alter zu beginnen. Dass die familiäre Belastung bereits zu einem früheren Beginn der Maßnahmen führt, zeigte der Vergleich mit Ratsuchenden ohne EK. Alle Untersuchungen mit Ausnahme der fachärztlichen Brustabtastung und der vaginalen Tastuntersuchung wurden von den Ratsuchenden mit EK früher begonnen. Ausgeprägt war dieser Unterschied bei der Mammasonographie [+5,3 Jahre ($p=0,0001$)] und der Kernspinnmammographie ($p=0,0082$). Die Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus zeigte mit Ausnahme der Kernspinnmammographie einen späteren Beginn der Früherkennungsmaßnahmen durch die betroffenen Ratsuchenden als durch nicht erkrankte Ratsuchende, sowohl in der Gruppe mit als auch ohne EK. In der Gruppe mit EK war dieser Unterschied für den Mammultraschall [Betroffene 6,3 Jahre später ($p=0,0026$)], die Mammographie [Betroffene 3,8 Jahre später ($p=0,0008$)], den vaginalen Ultraschall [Betroffene 8,3 Jahre später ($p=0,0016$)] und die vaginale Tastuntersuchung [Betroffene 7,2 Jahre später ($p=0,0030$)] statistisch bedeutsam. Ob ein früherer Beginn der Screeningmaßnahmen in der Gruppe der betroffenen Frauen mit familiärer Belastung zu einer frühzeitigen Diagnose und therapeutischen Vorteil geführt hätte, bleibt an dieser Stelle offen, ist aber als möglich anzusehen.

Bei Betrachtung des Mutationsstatus zeigte sich, dass Mutationsträgerinnen sämtliche Untersuchungen später begonnen haben als negativ getestete Ratsuchende. Die fachärztliche Tastuntersuchung wurde 5,0 Jahre ($p=0,1502$), die Mammasonographie 9,1 Jahre ($p=0,7956$), die Mammographie 5,4 Jahre ($p=0,2001$), die Kernspinnmammographie 8,5 Jahre ($p=0,4294$), der vaginale Ultraschall 7,9 Jahre ($p=0,5708$) und die vaginale Tastuntersuchung 11,7 Jahre ($p=0,1093$) später von den Mutationsträgerinnen begonnen. Im Einzelnen lag der Median bei den Mutationsträgerinnen bei 36,0 Jahren für die Tastuntersuchung der Brust, 43,7 Jahren für die Mammasonographie, 39,2 Jahre für die Mammographie, 44,8 Jahre für die Kernspinnmammographie, 41,9 Jahre für den vaginalen Ultraschall und 33,6 Jahre für die vaginale Tastuntersuchung. Die Unterteilung nach dem Erkrankungsstatus zeigte, dass nicht erkrankte Ratsuchende sowohl mit positivem als auch negativem Mutationsnachweis sämtliche Maßnahmen mit Ausnahme der Kernspinnmammographie früher begonnen haben als die betroffenen Ratsuchenden mit erfolgter BRCA1/2-Testung. Statistisch auffällig haben die betroffenen Ratsuchenden ohne

Nachweis einer Mutation die Kernspinmammographie 15,4 Jahre früher begonnen als die nicht erkrankten Ratsuchenden ($p=0,0376$).

Auch wenn diese Daten aufgrund der relativ kleinen Anzahl an getesteten Ratsuchenden keine signifikanten Ergebnisse erzielen, zeigt sich erneut die Notwendigkeit, Hochrisikofrauen, besonders mit Mutation der BRCA1/2-Gene, frühzeitig zu erkennen, um Anbetracht des hohen Erkrankungsrisikos auch im jungen Alter rechtzeitig Früherkennungsmaßnahmen zu ergreifen.

Die Spezifität und Sensitivität der einzelnen Früherkennungsmaßnahmen können an dieser Stelle nicht für dieses untersuchte Kollektiv angegeben werden. Hierfür ist es erforderlich, die Angaben der Ratsuchenden durch Anforderung von Befunden zu überprüfen. Dieses wird im Rahmen einer weiteren Studie geschehen und publiziert, und ist nicht Schwerpunkt dieser Arbeit. Die Daten deuten jedoch darauf hin, dass die Kernspinmammographie im Hochrisikokollektiv eine Früherkennungsmaßnahme mit hoher Sensitivität darstellt, und bestätigen die bereits in der Literatur beschriebenen Vorteile. Warner *et al* (2001) entdeckte in einer Screeningstudie mit 196 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen sechs invasive Karzinome, alle mittels der Kernspinmammographie. In einer deutschen Studie wurden 192 asymptomatische Frauen aus Risikofamilien mit Tastuntersuchung, Mammographie, Ultraschall und Kernspintomographie überwacht. Es wurden neun Mammakarzinome diagnostiziert, wobei sich in diesem Risikokollektiv die Kernspintomographie der Brust als sensitivste und spezifischste Methode erwies (Kiechle *et al*, 2002). Diese Maßnahme ist in der Lage Tumorgröße, Multizentrität und Brustwandinvasion besser darzustellen als die Mammographie (Kinkel und Vlastos, 2001). Im Follow-Up-Zeitraum konnten in unserem Kollektiv mit EK, d.h. Hochrisikofrauen, durch die Kernspinmammographie vier maligne Befunde diagnostiziert werden (eine negativ getestete Ratsuchende, vier mit ausstehender BRCA1/2-Genestung). Die fachärztliche Tastuntersuchung entdeckte zwei maligne Befunde, die Mammasonographie und die Mammographie jeweils einen malignen Befund. Weiterhin zeigte die Kernspinmammographie, dass 33% der in dieser Maßnahme entdeckten auffälligen Befunde maligne waren, und lässt so eine hohe Sensitivität für die Ratsuchenden vermuten. Im Kollektiv ohne EK wurde ein maligner Befund mittels der Kernspinmammographie nachgewiesen.

Bei den Mutationsträgerinnen war keiner der auffälligen Befunde maligne.

Feste Richtlinien zum Einsatz der Kernspinmammographie als Screeningmaßnahme für Hochrisikofrauen durch die American Cancer Society werden im Jahr 2003 erwartet (Robert *et al*, 2002).

Während Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen für die meisten Familien mit autosomal dominant vererbtem Risiko für Brust- und Eierstockkarzinome verantwortlich sind, hat es sich gezeigt, dass sie zusammen nur einen kleinen Teil der familiären Brust- und

Eierstockkarzinome bedingen. Genetische Heterogenität und unterschiedliche Penetranz dieser Gene erschweren die Suche nach weiteren Genen, welche das vererbte Erkrankungsrisiko beeinflussen. Zahlreiche Ansätze versuchen weitere Gene, den sogenannten *risk modifiers*, zu entdecken, welche mit niedriger oder hoher Penetranz das familiäre Erkrankungsrisiko bedingen bzw. modulieren. Brustkrebs-Fallkontrollstudien werden verwendet, um genetische Varianten oder Polymorphismen, welche mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen, aufzudecken. Die untersuchten Gene reichen von Steroidhormonmetabolismen, DNA Reparatursysteme, Entgiftungssysteme, Karinogenmetabolismen, Steroidhormonrezeptoraktivierung bis zu Genen, welche die Immunantwort betreffen (Weber und Nathanson, 2000). Weiterhin wird versucht, Gene zu identifizieren, welche das Erkrankungsrisiko von BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen modifizieren. Bis heute konnten Studien wenig überzeugende Daten liefern. Das vererbte Erkrankungsrisiko ist ein komplexes Phänomen, in welchem zahlreiche Gene eine Rolle spielen können (Nathanson und Weber, 2001). Eine Vielzahl an Ansätzen ist notwendig, um bedeutsame Brust- und Eierstockkarzinom-assoziierte Gene aufzudecken. Beispiele für bereits entdeckte *risk modifier* sind das GSTP1-Gen aus dem Karzinogenmetabolismus - bei Fehlen des GSTP1*C-Allels 2,18 fache Erhöhung des Brustkrebsrisikos (Maugard *et al*, 2001), RAD51 - bei Vorliegen des RAD51-135C-Polymorphismus Erhöhung des Brust- und Eierstockrisikos bei BRCA2-Mutationsträgerinnen mit einer HR von 4,0 (Levy-Lahad *et al*, 2001), CYP17 aus dem Steroidhormonmetabolismus - der CYP17 MspA1 Polymorphismus zeigte einen protektiven Effekt in Bezug auf das Brustkrebsrisiko (Ye und Parry, 2002), und AR aus dem Androgenmetabolismus – das Vorliegen langer CAG-Wiederholungen in dem Androgenrezeptorgen erhöht das Erkrankungsrisiko und senkt das Erkrankungsalter bei BRCA1-Mutationsträgerinnen (Ferro *et al*, 2002). Eine intensive Literaturrecherche zeigt jedoch, dass wenige Studien sich mit *risk modifiers* aus der Gruppe der Immunsystemgene beschäftigt, obwohl die Rolle der Immunkontrolle von Tumorwachstum gut dokumentiert ist (Khanna R, 1998). Einen Großteil des Antitumoreffekts wird durch Zellen des zytotoxischen Systems vermittelt. Die Kontrolle des zytotoxischen Systems wird wesentlich durch CTLA-4 beeinflusst; die Aktivierung von CTLA-4 führt zur Downregulierung der Immunantwort (Hurwitz AA *et al*, 1998; Slavik JM *et al*, 1999; Chambers CA *et al*, 2001). Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Blockade von CTLA-4 durch Antikörper zum Einsatz als Immuntherapie des Mammakarzinoms (Hurwitz AA *et al*, 1998; Chambers *et al*, 2001). Es liegt nahe, dass der Aktivierungsgrad von CTLA-4, welcher durch Polymorphismen und Mutationen beeinflusst werden könnte, einen wesentlichen Einfluss auf immunologischer Tumorabwehr und Erkrankungsrisiko hat. Diese These ist Grundlage dieser Arbeit. Eine intensive Literaturrecherche hat jedoch gezeigt, dass CTLA-4 bis dato noch nicht im Rahmen der aktuellen Suche nach *risk modifiers* betrachtet wurde. Somit können die Ergebnisse dieser Arbeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit

vergleichbaren Ergebnissen diskutiert werden.

Die Frequenzanalyse der beiden Polymorphismen A→G in Position 49 (Exon 1) und C→T in der Promotorregion des CTLA-4-Gens zeigte für den C→T Polymorphismus einen statistisch auffälligen Unterschied ($p=0,036$) zwischen den nicht erkrankten Mutationsträgerinnen und dem gesunden afrikanisch-amerikanischen Kollektiv (African-Americans: 98,8% Wildtyp und 1,3% heterozygot; BRCA-Kontrollen: 77,6% Wildtyp und 22,4% heterozygot). Im Kollektiv der erkrankten Mutationsträgerinnen waren 10,5% heterozygot für den Polymorphismus. Bei den Married-Ins, ein Kollektiv aus weißen Frauen mit sporadischem Mammakarzinom, waren es 23,0%. Die Zusammenfassung der Kollektive nach dem Erkrankungsstatus zeigte, dass 18,8% der erkrankten und 10% der gesunden Frauen die heterozygote Form trugen ($p=0,501$).

Die Frequenzen des A→G Polymorphismus zeigte einen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen dem gesunden afrikanisch-amerikanischen Kollektiv (44,6% heterozygot, 23,0% homozygot) und dem an einem sporadisch erkrankten kaukasischen Kollektiv [38,6% heterozygot, 15,7% homozygot; $p<0,001$]. Der Vergleich mit den nicht erkrankten Mutationsträgerinnen (45,8% heterozygot, 8,5% homozygot) erbrachte eine Signifikanz von $p<0,001$ und mit den erkrankten Mutationsträgerinnen (47,4% heterozygot; 7,9% homozygot) von $p=0,037$.

Somit waren 13,0% der erkrankten Frauen homozygot für den Polymorphismus. Bei den nicht erkrankten Frauen waren 16,8% homozygot. Der Unterschied zeigt eine Signifikanz von $p=0,05$. Die Daten lassen hier vermuten, dass das Vorliegen der homozygoten Form des Polymorphismus einen gewisse protektive Wirkung haben könnte.

Die Assoziationsanalyse von erkrankten und gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen zeigte keine Assoziation zwischen dem Exon 1 Polymorphismus und dem Erkrankungsstatus [$p=1,000$ (Odds Ratio 0,993; Confidence-Intervall 0,435 bis 2,265)]. Für den C→T-Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA-4-Gens (nicht erkrankte Mutationsträgerinnen 22,4% heterozygot; erkrankte Mutationsträgerinnen 10,5% heterozygot) zeigte sich eine Signifikanz von $p=0,176$ (Odds Ratio 0,407; CI 0,122-1,360). Bei einer Odds Ration von 0,4 kann eine Assoziation und somit eine Risikomodulation durch das Vorliegen der heterozygoten Form vermutet werden. Eine Analyse in einem größeren Kollektiv muss angeschlossen werden, um diese vermutete Assoziation zwischen Vorliegen des Polymorphismus und dem Erkrankungsstatus zu bestätigen.

Mit dem Screening nach neuen Polymorphismen konnten in den 75 Married-Ins-Kontrollen keine unbekannte Veränderung nachgewiesen werden, während im Kollektiv der gesunden afrikanisch-amerikanischen Frauen in einer Probe eine noch nicht beschriebene Veränderung aufgezeigt wurde. Es handelte sich hierbei um einen G→A-Austausch an Position 2340. Hieraus resultiert eine Nonsense-Mutation, welche als Stop-Codon zum Abbruch der Transkription führt. Da diese Mutation nur in einer einzigen Probe auftrat, und

somit keine ausreichende Frequenzverteilung für eine aussagekräftige Assoziationsanalyse von BRCA-Mutationsträgerinnen und dem afrikanisch-amerikanischen Kollektiv vorlag, wurde auf eine weitere Analyse der Mutationsträgerinnen verzichtet.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom ist bei weitem die häufigste Karzinomdiagnose der Frau. Das Risiko einer Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankung wird durch eine familiäre Belastung gesteigert. Schätzungsweise 5-10% aller und ungefähr 25-40% der Mammakarzinome vor dem 35. Lebensjahr sowie 2-5% aller Ovarialkarzinome werden mit einer genetischen Prädisposition in Verbindung gebracht. Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 sind für ca. 3-8% aller Mammakarzinome verantwortlich, und machen somit den größten Anteil der hereditären Mammakarzinome aus. Die Entdeckung der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 und die mit der Mutation verbundene Prädisposition zur Entstehung von Mamma- und Ovarialkarzinomen führte im August 1994 zur Etablierung der Tumorrisikosprechstunde an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die eine Kooperation zwischen Gynäkologie, Humangenetik, Psychosomatik und Molekularbiologie darstellt, um betroffene Familien statistisch zu erfassen und individuell zu beraten. Seit Januar 1996 ist die Tumorrisikosprechstunde Teil der Projektgruppe „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe e.V.

Im Zeitraum zwischen August 1994 und Juli 2001 wurden 892 (320 ohne EK und 572 mit EK) Ratsuchende aus 768 (283 ohne EK und 485 mit EK) Familien in der Tumorrisikosprechstunde beraten.

Der erste Teil der Arbeit analysiert die im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde erhobenen Informationen zur Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen der Mamma und des Ovars von 761 Ratsuchenden (556 mit EK und 205 ohne EK, hiervon 140 mit EK und 26 ohne EK bereits an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt). Zudem konnten im Rahmen eines Follow-Up-Fragebogens Informationen über Teilnahme an und Ergebnisse von Früherkennungsmaßnahmen von 349 Ratsuchenden (94 ohne EK und 255 mit EK, 72 mit EK und acht ohne EK bereits an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt) im Abstand von mindestens sechs Monaten nach der Beratung erhoben werden. Diese wurden analysiert, um Veränderungen zu dem Zeitpunkt vor Beratung darzustellen. Weiterhin wurden Gruppen auf Basis der Einschlusskriterien als auch dem Erkrankungsstatus gebildet und miteinander verglichen. Die Mutationsträgerinnen wurden separat dargestellt und mit den negativ getesteten Ratsuchenden verglichen.

Die Selbstuntersuchung der Brust wurde sowohl vor als auch nach Beratung von einem hohen Prozentsatz der Ratsuchenden genutzt. Lediglich 12,8% (13,7%) der Ratsuchenden mit EK (ohne EK) haben vor Beratung nie diese Maßnahme durchführen lassen. Nach Beratung waren es 6,9% bzw. 7,4%. Während das familiäre Risiko keine signifikanten Unterschiede in der Nutzung der Maßnahme zeigte, führte der positive Erkrankungsstatus zu deutlich höheren Teilnahmeraten dieser Maßnahme. Die klinische Tastuntersuchung wurde

von 75% der Ratsuchenden im halbjährlichen Intervall genutzt. Erkrankungsstatus und familiäre Belastung führten nicht zu signifikanten Unterschieden in der Teilnahme. Die Mammasonographie wurde vor Beratung von 59,9% bzw. 55,7% der Ratsuchenden mit EK bzw. ohne EK genutzt. Nach Beratung waren es 67,7% bzw. 62,9%. Die Teilnahmeraten im halbjährlichen Intervall waren mit Werten zwischen 21% und 39% deutlich niedriger. Auch bei dieser Maßnahme erbrachte die familiäre Belastung keine signifikanten Unterschiede, während der positive Erkrankungsstatus zu einer erhöhten Nutzung der Maßnahme führte. Bei der Nutzung der Mammographie zeigten Ratsuchende mit familiärer Belastung vor Beratung eine niedrigere Teilnahmerate als Ratsuchende ohne EK [mit EK 77,0%; ohne EK 85,5%; Differenz -8,5% ($p=0,024$)]. Dieses setzte sich nach Beratung fort, wobei sich die Differenz auf -3,2 % reduzierte (mit EK 78,6%; ohne EK 81,8%). Auch bei dieser Maßnahme zeigte sich eine höhere Teilnahmerate von betroffenen Ratsuchenden als von nicht erkrankte Ratsuchende. 94% der betroffenen Ratsuchenden haben die Mammographie vor Erstberatung genutzt; nach Beratung waren es 87,9% bzw. 83,1% der Betroffenen ohne bzw. mit EK. Die Kernspinmammographie wurde noch relativ selten als Früherkennungsmaßnahme genutzt. Vor Beratung lag die Teilnahmerate bei 11-13%, nach Beratung war es 18-21%. Ratsuchende mit familiärer Belastung nutzten die Maßnahme vor Erstberatung mit einem Plus von 2,1% und nach Erstberatung mit einem Plus von 3,8% etwas häufiger, wobei die Unterschiede aufgrund niedriger Fallzahlen keine Signifikanzen erreichten. Die Teilnahmeraten am vaginalen Ultraschall lagen zwischen 72% und 77%, wobei die familiäre Belastung nicht zu signifikanten Unterschiede führte. 96,8% bzw. 94,5% der Ratsuchenden ohne bzw. mit EK nutzten die vaginale Tastuntersuchung, wovon 71,6% bzw. 66,1% der Ratsuchenden ohne bzw. mit EK diese Untersuchung im halbjährlichen Intervall durchführen ließen.

Die vorliegenden Daten zeigen auf, dass nahezu alle Maßnahmen von betroffenen Ratsuchenden im Rahmen der Nachsorge häufiger genutzt wurden, als von nicht erkrankten Ratsuchenden im Rahmen eines Früherkennungsprogramms. Der Vergleich zwischen den Ratsuchenden mit und ohne EK, d.h. mit hoher und niedriger familiärer Belastung, zeigt bei der Mehrheit der Maßnahmen keine signifikanten Unterschiede auf. Auch wenn Maßnahmen wie monatliche Selbstuntersuchung, klinische Tastuntersuchung, vaginale Tastuntersuchung und vaginaler Ultraschall bereits auf hohem Niveau genutzt wurden, ist es erforderlich insbesondere Ratsuchende mit hohem familiären Risiko forciert zur Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen zu bewegen. Dieses gilt vor allem für die Mammographie, Ratsuchende mit hoher familiärer Belastung zeigten hier sogar niedrigere Teilnahmeraten als Ratsuchende ohne EK, die Mammasonographie und die Kernspinmammographie. Auch wenn bei den beiden zuletzt genannten Maßnahmen das familiäre Risiko bereits zu einer höheren Teilnahmerate führte als bei den Ratsuchenden ohne EK, müssen in Anbetracht der hohen Sensitivität und Spezifität der Maßnahmen vor allem in der jungen Brust weitere

Möglichkeiten gefunden werden, um die Nutzung im Rahmen des Screenings für Hochrisikofrauen zu steigern.

Die Betrachtung der Veränderungen im Früherkennungsverhalten im Zeitraum des Follow-Ups erbrachte im Kollektiv ohne EK eine mäßige Zunahme der Nutzung der Kernspinmammographie (+4,1%) und eine deutliche Steigerung der Nutzung des vaginalen Ultraschalls (+11,6%) und der Sonographie (+14,3%). Die Nutzung der Mammographie im jährlichen Intervall nahm hier ab (-17,3%). Im Kollektiv mit EK war eine Zunahme bei allen Untersuchungsmaßnahmen zu verzeichnen. Die deutlichsten und statistisch signifikanten Ergebnisse im Kollektiv mit EK zeigten sich bei der Mammasonographie [+17,7% (p=0,012)] und der Kernspinmammographie [+6,3% (p=0,006)]. Die Aufklärung und Beratung über diese Maßnahmen in der Tumorrisikosprechstunde, welche im Rahmen der Früherkennung relativ neue Möglichkeiten darstellen und von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten im Vergleich zur Mammographie und klinischen Tastuntersuchung seltener eingesetzt werden, steigert die Nutzung vor allem durch Ratsuchende mit hoher familiärer Belastung.

Die Analyse des Alters bei Beginn der Früherkennungsmaßnahmen zeigte in unserem Kollektiv, dass Ratsuchende mit familiärer Belastung, d.h. mit EK, manuelle Früherkennungsmaßnahmen der Brust um das 30. Lebensjahr begonnen haben (Selbstuntersuchung der Brust 29,1 Jahre; fachärztliche Abtastung 28,4 Jahre). Der Beginn der apparativen Maßnahmen lag um das 35.-40. Lebensjahr (Mammaulterschall 35,5 Jahre, Mammographie 33,9 Jahre, Kernspinmammographie 37,2 Jahre). Die vaginale Tastuntersuchung wurde um das 22. und der vaginale Ultraschall um das 32. Lebensjahr begonnen. Maßnahmen zur frühen Erkennung des familiären Risikos und zur Förderung eines früheren Beginns von Screeningmaßnahmen insbesondere der Mammasonographie und der Kernspinmammographie sollten diskutiert werden. Die familiäre Belastung führte in unserem Kollektiv bereits zu einem früheren Beginn der Maßnahmen. Alle Untersuchungen mit Ausnahme der fachärztlichen Brustabtastung und der vaginalen Tastuntersuchung wurden von den Ratsuchenden mit EK früher begonnen als von Ratsuchenden ohne EK. BRCA1/2-Mutationsträgerinnen haben jedoch sämtliche Untersuchungen später begonnen als negativ getestete Ratsuchende. Es zeigt sich erneut die Notwendigkeit, Hochrisikofrauen, besonders mit Mutation der BRCA1/2-Gene, frühzeitig zu erkennen, um Anbetracht des hohen Erkrankungsrisikos auch im jungen Alter rechtzeitig Früherkennungsmaßnahmen zu ergreifen.

Im Kollektiv mit EK wurden durch die Kernspinmammographie vier maligne Befunde diagnostiziert. Im Kollektiv ohne EK wurde ein maligner Befund mittels der Kernspinmammographie nachgewiesen. Dieses unterstützt den in der Literatur beschriebenen hohen Nutzen dieser Maßnahme für ein Hochrisikokollektiv.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit den Möglichkeiten der Individualisierung von

Früherkennungsmaßnahmen anhand dem Screening von Polymorphismen in Genen, welche das Erkrankungsrisiko und -alter von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen beeinflussen. CTLA-4 hat als Regulator der Immunantwort eine Funktion im Immunsystem, und stellt somit einen wichtigen Ansatzpunkt für die Suche nach Faktoren bzw. Prädispositionen von Autoimmunerkrankungen als auch der Tumorgenese dar. Somit wurde es in dieser Arbeit zur Suche nach Polymorphismen, welche das Erkrankungsrisiko und -alter modifizieren, ausgewählt. Die Zusammenfassung der Kollektive nach dem Erkrankungsstatus zeigte, dass 18,8% der erkrankten und 10% der gesunden Frauen die heterozygote Form des C->T Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA4-Gens trugen ($p=0,501$). Weiterhin waren 13,0% der erkrankten und 16,8% der nicht erkrankten Frauen homozygot für den A->G Polymorphismus in Position 49 des Exons 1 ($p=0,05$). Das Vorliegen der homozygoten Form dieses Polymorphismus könnte eine protektive Wirkung haben.

Die Assoziationsanalyse von erkrankten und gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen zeigte keine Assoziation zwischen dem Exon 1 Polymorphismus und dem Erkrankungsstatus, jedoch lässt sich für den C->T-Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA-4-Gens bei einer Odds Ration von 0,4 eine Assoziation vermuten.

Mit dem Screening nach neuen Polymorphismen konnte im Kollektiv der afrikanisch-amerikanischen Frauen in einer Probe eine noch nicht beschriebene Veränderung aufgezeigt wurde. Es handelte sich hierbei um einen G->A-Austausch an Position 2340. Hieraus resultiert eine Nonsense-Mutation, welche als Stop-Codon zum Abbruch der Transkription führt.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK (1999)

14 years of follow-up from Edingburg randomised trial of breast-cancer screening.
Lancet 353: 1903-1908

American Cancer Society (1997)

Cancer Facts&Figures 1997 (web site).
Atlanta, GA: <http://www.cancer.org/>, 1997

Ansquer Y, Gautier C, Fourquet A, Asselain B, Stoppa-Lyonnet D (1998)

Survival in early onset BRCA1 breast –cancer patients.
Lancet 352: 541

Austin LT, Ahmad F, McNally MJ, Stewart DE (2002)

Breast and cervical screening in Hispanic women: a literature review using the health belief model.
Womens Health Issues 12 (3): 122-128

Autier P, Shannoun F, Scharpantgen A, Lux C, Back C, Severi G, Steil S, Hansen-Koenig D (2002)

A breast cancer screening programme operating in a liberal health care system: the Luxembourg Mammography Programme, 1992-1997.
Int J Cancer 97 (6): 828-832

Awara T, Kurihara S, Iitaka M, Takei S, Inoue I, Ishii C, Negishi K, Izumida T, Yoshida Y, Hagura R, Kuzuya N, Kanazawa Y, Katayama S (1998)

Association of CTLA-4 gene A-G polymorphism (IDDM12 locus) with acute-onset and insulin-depeleted IDDM as well autoimmune thyroid disease in the Japanese population.
Diabetes 47: 128-129

Baines CJ, To T, Wall C (1990)

Women's attitudes to screening after participation in the National Breast Screening Study. A questionnaire survey.
Cancer 65 (7) : 1663-1669

Baines CJ (1992)

Breast self-examination.
Cancer 69: 1942-6

Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen (1999)

Praxis der gynäkologischen Onkologie-Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
Thieme-Verlag; Stuttgart, New York: Seite 3

Banta HD, Oortwiin W (2001)

Health technology assesment and screening in The Netherlands: case studies of mammography in breast cancer, PSA, screening in prostate cancer, and ultrasound in normal pregnancy.
Int J Technol Assess Health Care 17 (3): 369-379

Barton A, Myerscough A, John S, Gonzalez-Gay M, Ollier W, Worthington J (2000)

A single nucleotide polymorphism in exon 1 of cytotoxic T-lympocyte-associated-4 (CTLA-4) is not associated with rheumatoid arthritis.
Rheumatology 39: 63-66

Beckmann MW, Schnürch HG, Boddien-Heidrich R, Mosny DS, Crombach G, Nitz U, Achnoula M, Bender HG (1996)

Early cancer detection programmes for women at high risk for breast and ovarian cancer: a proposal of practical guidelines.
Eur J Cancer Prev 5: 468-475

Beckmann MW, Niederacher D, Schnürch HG, Gusterson BA, Bender HG (1997)

Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity.
J Mol Med 75: 429

Beckmann MW, Niederacher D, Bodden-Heidrich R, Goecke TO, Achnoula M, Aba F, Dall P, Mosny DS, Schnürch HG, Bender HG (1997)
Genetische Screeningmöglichkeiten für das familiäre Mammacarcinom.
Gießener Gynäkologische Fortbildung 1997; 20.Fortbildungskurs für Ärzte der Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Hsg: W. Künzel, M. Kirschbaum

Beckmann MW, Kuschel B, Schmutzler RK (1998)
Hereditäre Karzinomsyndrome in der Frauenheilkunde.
Gynäkologie 31: 1039-1045

Beckmann MW, Hanstein B, Niederacher D, Jap D, Kuschel B, Bender HG (2000)
Wirkmechanismen ovarieller Steroidhormone und Antiöstrogene in der Karzinogenese der Mamma und des Endometriums.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 60: 71-76

Beckmann MW, Werner Y, Renner SP, Fasching PA, Jap D, Kuschel B (2000)
Krebsfrüherkennung in der frauenärztlichen Praxis.
Frauenarzt 41/11: 1310-1324

Beckmann MW, Fasching PA, Nestle-Krämling C, Bender HG (2000)
Epidemiologie, Genetik und Prävention des Ovarialkarzinoms.
Ovarialkarzinom – State of the Art eds.
Springer Verlag 1-5

Beckmann MW, Fasching PA, Lux MP, Klemm D, Schroer B, Bodden-Heidrich R, Goecke TO, Niederacher D, Nestle-Krämling C (2001)
Das familiäre Mammakarzinom-Syndrom: prädiktive genetische Testung, Beratung und Betreuung.
Die Medizinische Welt 52: 385-390

Beckmann MW, Schulz-Wendtlandt, R (2001)
GebFra-Refresher – Mammadiagnostik Teil I.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 61: R1-R16

Beckmann MW, Dall P, Fasching PA, Krüssel JS, Niederacher D, Tutschek B (2002)
Molekulare Medizin in der Frauenheilkunde.
Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 1. Auflage

Bener A, Alwash R, Miller CJ, Denic S, Dum EV (2001)
Knowledge, attitudes, and practices related to breast cancer screening: a survey of Arabic women.
J Cancer Educ 16 (4): 215-220

Bennett SE, Lawrence RS, Fleischmann KH, Gifford CS, Slack WV (1983)
Profile of women practicing breast self-examination.
JAMA 249: 488-491

Beral V, Herman C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G (1999)
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 318: 96-100

Bergman A, Einbeigi Z, Olofsson U, Taib Z, Wallgren A, Karlson P, Wahlström J, Martinsson T, Nordling M (2001)
The western Swedish BRCA1 founder mutation 3171ins5; a 3.7 cM conserved haplotype of today is a reminiscence of a 1500-year-old mutation.
European Journal of Human Genetics 9: 787-793

Breast cancer information core (2002)
BRCA1 & BRCA2 Mutation Summaries.
www.nhgri.nih.gov

- Bick U (1997)
An integrated early detection concept in women with a genetic predisposition for breast cancer.
Radiologe 37 (8): 591-596
- Bonfill X, Marzo M, Pladevall M, Marti J, Emparanza JI (2001)
Strategies for increasing women participation in community breast cancer screening.
Cochrane Database Syst Rev (1): CD002943
- Bostick RM, Sprafka JM, Virnig BA, Potter JD (1994)
Predictors of cancer prevention attitudes and participation in cancer screening examinations.
Prev Med 23 (6): 816-826
- Bourne T, Whitehead MI, Campell *et al* (1991)
Ultrasound screening for familial ovarian cancer.
Gynaecol Oncol 43: 92-7
- Boyd M, Harris F, McFarlande R, Davidson HR, Black DM (1995)
A human BRCA1 gene knockout.
Nature 375: 541-41
- Braun M, Schelling M, Kuhn W, Ulm K, Rutke S, Graeff H (2001)
Kombination von Sonographie und farbkodierter Doppler-Sonographie zur Dignitätsbeurteilung von Brusttumoren.
GebFra 61: 391-395
- Bredart A, Autier P, Riccardo A, Audisio A (2001)
Psychosocial dimensions of BRCA testing: an overshadowed issue.
European Journal of Cancer Care 10: 96-99
- Bretscher P (1992)
The two-signal model of lymphocyte activation twenty-one years later.
Immunol Today 13: 74-76
- Brinton LA, Daling JR, Liff JM, *et al* (1995)
Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women.
J Natl Cancer Inst 87: 827-35
- Brody LC, Bieecker BB (1998)
Breast Cancer Susceptibility Genes: BRCA1 and BRCA2
Medicine 77(3): 208-226
- Burke W, Daly M, Lynch P (1997)
Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer.
JAMA 277: 997-1003
- Callebaut I, Mornon JP (1997)
From BRCA-1 to RAP-2: a widespread BRCT module closely associated with DNA repair.
FEBS Lett 400: 25-30
- Campbell S, Bhan V, Royston P, *et al* (1989)
Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer.
BMJ 299: 1363-1367
- Campbell HS, Fletscher SW, Lin S, Pilgrim CA, Morgan TM (1991)
Improving physicans' and nurses' clinical breast examination.
Am J Prev Med 7: 1-8
- Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, Murphree AL, Strong LC, White RL (1983)
Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma.
Nature 305: 779-784

- Chang J, Elledge R (2001)
Clinical management of women with genomic BRCA1 and BRCA2 mutations.
Breast Cancer research and treatment 69: 101-113
- Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, Allison JP (2001)
CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy.
Annu Rev Immunol 19: 565-594
- Chen CF, Li S, Chen Y, Chen PL, Sharp ZD, Lee WH (1996)
The nuclear localization sequences of the BRCA1 protein interact with the importin-alpha subunit of the nuclear transport signal receptor.
J Biol Chem 271: 32863-8
- Chen XF, Chen PL, Zhong Q, Sharp ZD, Lee WH (1999)
Expression of BRC repeats in breast cancer cells disrupts the BRCA2-RAD51 complex and leads to radiation hypersensitivity and loss of G(2)/M checkpoint control.
J Biol Chem 274(46): 32931-32935
- Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ (1996)
The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer.
Cancer 77: 2318-24
- Claus EB, Schildkraut JM, Iverson ES, Berry D, Parmigiani G (1998)
Effect of BRCA1 and BRCA2 on the association between breast cancer risk and family history.
J Natl Can Inst 90: 1824-90
- Connor F, Smith A, Wooster R, Stratton M, Dixon A, Campbell E, Tait TM, Freeman T, Ashworth A (1997)
Cloning chromosomal mapping and expression pattern of the mouse BRCA2 gene.
Hum Mol Genet 6: 291-300
- Couch FL, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L *et al* (1997)
BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer.
N Eng J Med 336: 1409-15
- Coughlin SS, Thompson TD, Hall HI, Logan P, Uhler RJ (2002)
Breast and cervical carcinoma screening practices among women in rural and nonrural areas of the United States, 1998-1999.
Cancer 94 (11): 2801-2812
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, *et al* (1999)
The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation.
JAMA 281: 2189-2197
- Daly MB (1992)
The epidemiology of ovarian cancer.
Hematol Oncol Clin North Am 6: 729-738
- De Jong MM, Nolte IM, te Meermann GJ, van der Graaf WTA, Oosterwijk JC, Kleibeuker LH, Schaapveld M, de Vries EGE (2002)
Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility.
J Med Genet 39: 225-242
- De la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez-Segura P, Fernandez C, Rodriguez R, Diaz-Rubio E, Benitez J, Devilee P, Caldes T (2002)
Association Between BRCA1 And BRCA2 Mutations And Cancer Phenotype In Spanish Breast/Ovarian Cancer Families: Implications For Genetic Testing.
Int Journal of Cancer 97: 466-71

- Donner H, Rau H, Walfish PG, Braun J, Siegmund T, Finke R, Herwig J, Usadel KH, Badenhop K (1997)
CTLA-4 alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 82: 143-146
- Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP, Consortium BCL (1994)
Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium.
Lancet 343: 692
- Easton DF, Ford D, Bishop DT (1995)
Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers.
Breast Cancer Linkage Consortium
Am J Hum Genet 56: 256-71
- Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, *et al* (1992)
Prospective evaluation of serum CA-125 levels for the early detection of ovarian cancer.
Obstet Gynecol 80: 14-18
- Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C *et al* (1998)
Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited.
Cancer Res 58: 1588-72
- Engel J, Baumert J, Dirschedl P, Sauer H, Hölzel D (2000)
Wirksamkeit der Selbstuntersuchung, Palpation und Mammographie zur Früherkennung des
Mammakarzinoms: Erste Ergebnisse der Feldstudie München.
GebFra 60: 155-164
- Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ (1986)
The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia.
N Engl J Med 315: 810-815
- Evans DGR, Anderson E, Lallo F, *et al* (1998)
Utilisation of prophylactic mastectomy in 10 European centres.
Disease Markers 15: 148-51
- Fasching P, Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Beckmann MW (2001)
GebFra-Refresher – Mammadiagnostik Teil II.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 61: R17-R32
- Fearon ER, Vogelstein B (1990)
A genetic model for colorectal tumorigenesis.
Cell 61: 759-767
- Ferro P, Catalano M, Dell'Eva R, Fortunati N, Pfeffer U (2002)
The androgen receptor CAG repeat: a modifier of carcinogenesis?
Mol Cell Endocrinol 31; 193 (1-2): 109
- Fisher B, Constantino JP, Wickerham L, *et al* (1998)
Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel
project P-1 study.
J Natl Cancer Inst 90: 1371-88
- Fletcher SW, O'Malley MS, Bunce LA (1985)
Physicians' abilities to detect lumps in silicone breast models.
JAMA 253: 2224-2228
- Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S (1993)
Report of the international workshop on screening for breast cancer.
J Natl Cancer Inst 85: 1644-1656
- Ford D, Easton DF, Peto J (1995)
Estimates of gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence.

Am J Hum Genet 57: 1457-62

Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod SA, Goldgar DE, Devilee P et al (1998)
Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium
Am J Hum Gen 62 : 676-89

Forre O, Vinje O, Flate B *et al* (1997)
CTLA-4 polymorphism and susceptibility to juvenile rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 40(suppl):Abstract no. 1264

Frank TS, Manley SA, Olopade, Cummings S, Garber J, Bernhardt B *et al* (1998)
Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk.
J Clin Oncol 16: 2417-25

Fukazawa T, Yanagawa T, Kikuch S, Yabe I, Sasaki H, Hamada T, Miyasaka K, Gomi K, Tashiro K (1999)
CTLA-4 gene polymorphism may modulate disease in Japanese multiple sclerosis patients.
J Neurolog Scie 171: 49-55

Gargano G, Correale M, Abbate I, *et al* (1990)
The role of tumor markers in ovarian cancer.
Clin Exp Obstet Gynecol 17: 23-29

German Consortium for hereditary Breast and Ovarian Cancer (2002)
Comprehensive Analysis Of 989 Patients With Breast Or Ovarian Cancer Provides BRCA1 And BRCA2 Mutation Profiles And Frequencies For The German Population.
International Journal of Cancer 97: 472-480

Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, *et al* (1994)
Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging.
Radiology 191: 625-31

Gordon PB (2002)
Ultrasound for breast cancer screening and staging.
Radiol Clin North Am 40 (3): 431-441

Götzsche PC, Olsen O (2000)
Is screening for breast cancer with mammography justifiable?
Lancet 355: 129-134

Gudas JM, Li T, Nguyen H, Jensen D, Rauscher FJ 3rd, Cowan KH (1996)
Cell cycle regulation of BRCA1 messenger RNA in human breast epithelial cells.
Cell Growth Differ 7: 717-723

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

Harper K, Balzano C, Rouvier E, Mattel MG, Luciani MF, Goldstein P (1991)
CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure and chromosomal location.
J Immunol 147: 1037-44

Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, *et al* (1999)
Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history with family history of breast cancer.
N Engl J Med 340: 77-84

Hayashi H, Kusaka I, Nagasaka S, Kawakami A, Rokkaku K, Nakamura T, Saito T, Higashiyama M, Honda K, Ishikawa S, Saito T (1999)

Association of CTLA-4 polymorphism with positive anti-GAD antibody subjects with type 1 diabetes mellitus.

Clinical Endocrinology 51: 793-799

Heinzmann A, Plesnar C, Kuehr J, Forster J, Deichmann KA (2000)

Common polymorphisms in the CTLA-4 and CD28 genes at 2q33 are not associated with asthma or atopy.

Eur J Immunogen 27: 57-61

Helzlsouer KJ, Bush TL, Alber AJ, Bass KM, Zacor H, Comstock GW (1993)

Prospective study of serum CA-125 levels as markers of ovarian cancer.

JAMA 269: 1123-1126

Hersey P, Edwards A, Honeyman M, McCarthy WH (1979)

Detection of a low-molecular-weight antigen on melanoma cells by a human antiserum in leukocyte-dependent antibody assays

Br J Can 40: 113-122

Heward JM, Allahbadia A, Carr-Smith, Daykin J, Cockram CS, Gordon C, Barnett AH, Franklyn JA, Gough SCL (1998)

No evidence for allelic association of human CTLA-4 promotor polymorphism with autoimmune thyroid disease in either population-based case-control or family-based studies.

Clinical Endocrinology 49: 331-334

Heywang SH, Wolf A, Pruss E *et al* (1989)

MR imaging of breast with Gd-DTPA: use and limitations.

Radiology 171: 95-103

Higgins R, van Nagell J, Donaldson E, *et al* (1989)

Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer.

Gynecol Oncol 34: 402-406

Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA *et al* (1995)

Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer.

JAMA 273: 577-85

Hughes KS, Papa MZ, Whitney T, McLellan R (1999)

Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma.

Cancer 86 (suppl 11): 2502-16

Hurwitz AA, YU TF, Leach DR, Allison JP (1998)

CTLA-4 blockade synergizes with tumor-derived granulocyte-makrophage colony-Stimulating factor for treatment of an experimental mammary carcinoma.

Proc Natl Acad Sci USA 95 (17): 10067-10071

Jacobs I, Davies AP, Bridges J, *et al* (1993)

Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography.

BMJ 306: 1030-1034

Jacobs I, Stabile I, Bridges J *et al* (1988)

A multimodal approach to screening for ovarian cancer: results in 1010 postmenopausal women.

Lancet 345: 1503

Jellins J (1994)

Ultrasonic techniques and standardization of imaging parameters.

J Le Sein 4: 67-72

Jensen RA, Thompson ME, Jetton TL, Szabo CI, van der Meer R, Helau B, Tronick SR, Page DL, King MC, Holt JT (1996)

BRCA1 is secreted and exhibits properties of a granin.

Nat Genet 12: 303-8

June CH, Bluestone JA, Nadler LM, Thompson CB (1994)
The B7 and CD28 receptor families.
Immunol Today 15(7): 321-332

Kaiser R (1996)
The use of magnetic resonance for evaluation of breast lesions.
News of the XXVII GBK-Symposium (ed Beckmann MW, Beck L, Bender HG).
Actual trends in diagnosis and therapy of breast cancer.
GBK Fortbildung Aktuell 66

Kaufmann M, Beckmann MW, Meden H, von Minckwitz G, Paepke S, Schwarz-Boeger U, Schultz-Zehden B, Beck H, Kiechle M (1998)
Brustkrebsfrüherkennung: Kenntnisstand und Akzeptanz in der weiblichen Bevölkerung.
Deutsches Ärzteblatt 34-35: A-2178

Kemp EH, Ajjan RA, Husebye ES, Peterson P, Ulibo R, Imrie H, Pearce SHS, Watson PF, Weetman AP (1998)
A cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism is associated with autoimmune Addison's disease in English patients.
Clinical Endocrinology 49: 609-613

Khanna R (1998)
Tumour surveillance: missing peptides and MHC molecules
Immunol Cell Bio 76: 20-26

Kiechle M, Schmutzler RK, Beckmann MW (2002)
Prävention : Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom.
Deutsches Ärzteblatt 99, 20: A-1372

Kinkel K, Vlastos G (2001)
MR imaging: breast cancer staging and screening.
Semin Surg Oncol 20 (3): 187-196

Knudson AG (1971)
Proc Natl Acad Sci 68: 820-823

Koonin EV, Altschul SF, Bork P (1996)
BRCA1 protein products: Functional motifs.
Nat Genet 13: 266-68

Kopans DB (1995)
Interval breast cancers in the screening mammography of British Columbia: analysis and classification.
AJR Am J Roentgenol. 164: 1298-1299

Kotsa K, Watson PF, Weetman AP (1997)
A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Grave's disease and autoimmune hypothyroidism.
Clinical Endocrinology 46: 551-554

Kramer BS, Gohagan J, Prorok PC, Smart C (1993)
A National Cancer Institute-sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancer.
Cancer 71: 589-593

Krome S (2001)
Strahlenbelastung durch Mammographie.
GebFra 61: 458

Krummel MF, Allison JP (1996)
CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T

cells.

J Exp Med 183: 2533-2540

Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC *et al* (2000)

Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results.

Radiology 215: 267-279

Kuschel B, Aba F, Lux M, Jap D, Bender HG, Beckmann MW (2000)

Mammakarzinom: Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos und der Möglichkeiten zur Prävention.

Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung (ZaeFQ)

Kuschel B, Lux MP, Goecke TO, Beckmann MW (2000)

Prevention and therapy for BRCA1/2 mutation carriers and women at high risk for breast and ovarian cancer.

European Journal of Cancer Prevention 9: 139-150

Lagerlund M, Hedin A, Sparen P, Thurfjell E, Lambe M (2000)

Attitudes, beliefs, and knowledge as predictors of nonattendance in a Swedish population-based mammography screening program.

Prev Med 31 (4): 417-428

Lakhani S, Jacquemier J, Sloane JP, *et al* (1998)

Multifractional analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations.

J Natl Cancer Inst 90: 1138-45

Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, Easton DF (2002)

The Pathology of Familial Breast Cancer: Predictive Value of Immunohistochemical Markers Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Her-2, and p53 in Patients with Mutations in BRCA1 and BRCA2.

Journal of Clinical Oncology 20 (9): 2310-2318

Lerman C, Croyle RT (1996)

Emotional and behavioural responses to genetic testing for susceptibility to cancer.

Oncology 10: 1991-199

Levy-Lahad E, Lahad A, Eisenberg S, Dagan E, Paperna T, Kasinetz L, Catane R, Kaufmann B, Beller U, Renbaum P, Gershoni-Baruch R (2001)

A single nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers.

Proc Natl Acad Sci USA 98 (6): 3232-3236

Linsley PS, Ledbetter JA (1993)

The role of CD28 receptor during T cell responses to antigen.

Ann Rev Immunol 11: 191-212

Linsley PS, Greene JL, Brady W, Bajorath J, Ledbetter JA, Peach R (1994)

Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors.

Immunity 793-801

Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A (2001)

Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer.

J Natl Cancer Inst 93 (16): 1215-23

Lostao L, Joiner TE, Pettit JW, Chorot P, Sandin B (2001)

Health belief and illness attitudes as predictors of breast cancer screening attendance.

Eur J Public Health 11 (3): 274-279

Lynch HAT, Watson P, Conway TA, *et al* (1993)

DANN screening for breast /ovarian cancer susceptibility based on linked markers: a family study.
Arch Intern Med 153: 1979-1987

Lynch HAT, Lemon SJ, Durham C, *et al* (1997)
A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results.
Cancer 79: 2219-28

Lynge E (1998)
Mammography screening for breast cancer in Copenhagen April 1991-March 1997. Mammography Screening Evaluation Group.
APMIS 83: 1-44

Madjar H, Prömpeler HJ, De Gregorio, Mundiger A (1995)
Hochauflösender Ultraschall: Mögliche Früherkennung von Mammatumoren.
Gynäkol Prax 19: 685-96

Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, Jonasdottir TJ, Thompson JD, Ostrander EA (2000)
Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases.
Cancer 88 (6): 1393-1402

Marcus JN, Watson P, Page DL, *et al* (1996)
Hereditary breast cancer. Pathology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage.
Cancer 77: 697-709

Mariani E, Facchini A, Honorati MC, Lalli E, Berardesca E, Ghetti P, Marinonoi S, Nuzzo F, Astaldi Riccotti GC, Stefanini M (1992)
Immune defects in families and patients with xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy.
Clin Exp Immunol 88: 376-82

Markowitz JF, Aiges HW, Cunningham-Runndles S, Kahn E, Teichberg S, Fisher SE, Daum F (1986)
Cancer family syndrome: marker studies.
Gastroent 91: 581-9

Marquis ST, Rajan JV, Wynshaw-Boris A, XU J, Yin GY, Abel KJ, Weber BL, Chodosh LA (1995)
The developmental pattern of BRCA1 expression implies a role in differentiation of breast and other tissues.
Nat Genet 11: 17-26

Marron MP, Raffel LJ, Garchon HJ, Jacob CO, Serrano-Rios M, Martinez Larrad MT, Teng WP, Park Y, Zhang ZX, Goldstein DR, Tao YW, Beaurain G, Bach JF, Huang HS, Luo DF, Zeidler A, Rotter Ji, Yang MCK, Modilevski T, Maclaren NK, She JX (1997)
Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA-4 polymorphisms in multiple ethnic groups.
Human Molecular Genetics 6: 1275-1282

Matsushita M, Tsuchiya N, Shiota M, Komata T, Matsuta K, Zama K, Oka T, Juji T, Yamane A, Tokunaga K (1999)
Lack of a strong association of CTLA-4 exon 1 polymorphism with the susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese: an association study using a novel variation screening method.
Tissue Antigens 54: 578-584

Maugard CM, Charrier J, Pitard A, Champion L, Akande O, Pleasants L, Ali-Osman F (2001)
Genetic polymorphism at the glutathione S-transferase (GST) P1 locus is a breast cancer risk modifier.
Int J cancer 1; 91 (3): 334-339

Mettler FA, Upton AC, Kelsey CA, Ashby RN, Rosenberg RD, Linver MN (1996)
Benefits versus risks from mammography.
Cancer 77: 903-909

Michaelson JS, Halpern E, Kopans DB (1999)

Breast Cancer: Computer stimulation method for estimating optimal intervals for screening.
Radiology 212: 551-560

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bodgen R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morrisson P, Rosteck P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH (1994)

A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.
Science 266:66-71

Miller AB, Baines CJ, Turnbull C (1991)

The role of the nurse examiner in the National Breast Screening Study.
Can J Public Health 82: 162-167

Møller P, Borg ?, Evans DG, Haites N, Reis MM, Vasen H, Anderson E, Steel CM, Apold J, Goudie D, Howell A, Laloo F, MÆhle L, Gregory H, Heimdal K (2002)

Survival in prospectively ascertained familial Breast Cancer: Analysis of a Series stratified by Tumour Characteristics, BRCA Mutations and Oophoectomy.
Int J Cancer 101, 000-000

Moss SM, Coleman DA, Chamberlain J (1999)

16-Year mortality from breast cancer in UK Trial of Early Detection of Breast Cancer.
Lancet 353: 1909

Müschen M, Moers C, Warskulat U, Josien R, Even J, Niederacher D, Koldovsky U, Beckmann MW, Häusinger D (1999)

CD95 Ligand expression in dedifferentiated breast cancer.
J Pathol 189: 378-386

Müschen M, Warskulat U, Beckmann MW (2000)

Defining CD95 as a tumor suppressor gene
J Mol Med 78 (6): 312-325

Muto MG, Cramer DW, Brown DL, *et al* (1993)

Screening for Ovarian Cancer.
Gynecol Oncol 51: 12-20

Narod SA, Risch H, Moslehi R, *et al* (1998)

Oral contraceptive use reduces the risk of hereditary ovarian cancer.
N Engl J Med 339: 424-428

Narod SA, Sun P, Ghadirian P, *et al* (2001)

Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study.
Lancet 66: 1259-1272

Nathanson KL, Weber BL (2001)

„Other“ breast cancer susceptibility genes: searching for more holy grail.
Hum Mol Genet 10 (7): 715-720

National Institute of Health (1994)

Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up.
NIH Consensus Statement 12(3): 1-30

Niederacher D, An HX, Camrath S, Dominik SI, Gohring UJ, Oertel A, Grass M, Hantschmann P, Lordnejad MR, Beckmann MW (1998)

Loss of heterozygosity of BRCA1, TP53 and TCRD markers analysed in sporadic endometrial cancer.
Eur J Cancer 11:1770-6.

- Niederacher D, Kiechle M, Arnold N (1998)
Molekular- und zytogenetische Techniken in der Onkologie.
Gynäkologe 31: 1012-1018
- Nistiò L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van der Auwera B, Giovannini C, Bosi E, Larrad MTM, Rios MS, Chow CC, Cockram CS, Jacobs K, Mijovic C, Bain SC, Barnett AH, Vandewalle CL, Schuit F, Gorus FK, Belgian Diabetes Registry, Tosi R, Pozilli P, Todd JA (1996)
The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes.
Human Molecular Genetics 5: 1075-1080
- Paquette D, Snider J, Bouchard F, Olivetto I, Bryant H, Decker K, Doyle G (2000)
Performance of screening mammography in organized programs in Canada in 1996. The Database Management Subcommittee to the National Committee for Canadian Breast Cancer Screening Initiative.
CMAJ 163 (9): 1150-1151
- Pennisi VR, Capozzi A (1989)
Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients.
Aesthetic Plast Surg 13: 15-21
- Peterson C, Pandis N, Mertens F, *et al* (1996)
Chromosome aberrations in prophylactic mastectomies from women belonging to breast cancer families.
Genes Chromosomes Cancer 16: 185-8
- Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, Easton DF, Evans C, Deacon J, Stratton MR (1999)
Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer.
J Natl. Cancer Inst 91(11): 904-905
- Pharoah PD, Easton DF, Stochton DL, Gayther S, Ponder BA (1999)
Survival in familial, BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer.
Cancer Res 59: 868-71
- Phelan CM, Rebbeck TR, Weber BL, Devilee P, Ruttledge MH, Lynch HT *et al* (1996)
Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus.
Nat Gen 12: 309-11
- Piver SM, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G (1993)
Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer.
Cancer 71: 2751-2755
- Powels T, Eeles R, Ashley S, *et al* (1998)
Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial.
Lancet 352: 98-101
- Rao NM, Joshi NN, Shinde SR *et al* (1996)
Premature separation of centromere and aneuploidy: an indicator of high risk in unaffected individuals from familial breast cancer families?
Eur J Cancer Prev 5: 343-50
- Rebbeck TR, Blackwood MA, Walker AH, White DL, Godwin AK, Daly MB, Garber JE, Weber BL, Narod SA (1997)
Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility.
Am J Hum Gen 61: A46
- Rebbeck TR, Kantoff PA, Krithivas K, Godwin AK, Daly MB, Narods SA, Garber JE, Weber BL, Brown

- M (1999)
Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat.
Am J Hum Genetics 64: 1371-7
- Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, *et al* (1999)
Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers.
J Natl Cancer Inst 91: 1475-9
- Rebbeck TR (2002)
Inherited Predisposition and Breast Cancer: Modifiers of BRCA1/2-Associated Breast Cancer Risk.
Environmental and Molecular Mutagenesis 39: 228-234
- Redston M, Nathanson K, Yuan ZQ (1998)
The APC1307K allele and breast cancer risk.
Nat Gen 20 : 62-8
- Rhei E, Bogomolny F, Federici MG, Maresco DL, Offit K, Robson ME, Saigo PE, Boyd J (1998)
Molecular genetic characterization of BRCA1- and BRCA2-linked hereditary ovarian cancers.
Cancer Research 58: 3193-3196
- Richards B, Skoletsky J, Shuber AP, Balfour R, Stern RC, Dorkin HL, Parad RB, Witt D, Klinger KW (1993)
Multiplex PCR amplification from the CFTR gene.
Hum Mol Genet 2(2): 159-163
- Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Harras A, Edwards BK, eds. (1997)
SEER cancer statistics review, 1973-1994.
NIH Pub. No. 97-2789. Bethesda, MD:National Cancer Institute
- Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Harras A, Edwards BK (1998)
Surveillance, Epidemiology, and End results (SEER) Program (web site).
Bethesda, MD: National Institutes of Health, <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>
- Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richard CS (1996)
Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2.
Nat Genet 14: 185-87
- Rosenstock IM (1975)
Patient's compliance with health regimes.
JAMA 234 (4): 402-403
- Sarantaus L, Huusko P, Eerola H *et al* (2000)
Multiple founder effects and geographical clustering of BRCA1 and BRCA2 families in Finland.
European Human Genetics 8: 757-763
- Savitsky K, Bar-Shira A, Gliad S *et al* (1995)
A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-2 kinase.
Science 286: 1749-53
- Schmutzler RK, Kempe A, Kiechle M, Beckmann MW (1999)
Klinische Beratung und Betreuung von Frauen mit erblicher Disposition für das Mamma- und Ovarialkarzinom.
Dtsch Med Wschr 124:563-566
- Schorge JO, Muto MG, Welch WR, Bandera CA, Rubin SC, Bell DA, Berkowitz RS, Mok SC (1998)
Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germline BRCA1 mutations.
J Natl Cancer Inst 90(11): 841-845
- Schreer I (1998)
Brustkrebs-Stand des Wissens zur Früherkennung.

Forum DKG 13: 546-550

Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Krämer S, Wilhelm U, Lell M, Lang N, Bautz W (2001)
Follow-up After Breast-Conserving Therapy: Comparison of Conventional Imaging Methods with MRI.
GebFra 61: 396-399

Schwartz RH (1990)
A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy.
Science 258: 1349-1356

Segnan N, Senore C, Giordano L, Ponti A, Ronco G (1998)
Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies.
Tumori 84 (3): 348-353

Segura JM, Castells X, Castamitjana M, Macia F, Porta M, Katz SJ (2001)
A randomized controlled trial comparing three invitation strategies in a breast cancer screening program.
Prev Med 33 (4): 325-332

Seidl C, Donner H, Fischer B et al (1998)
CTLA-4 codon 17 dimorphism in patients with rheumatoid arthritis.
Tissue Antigens 51: 62-6

Semiglazov VF, Musaev BT, Moiseenk VM (1992)
The problem of the participation of women in a program for the early detection of breast cancer using self-examination.
Vopr Onkol 38 (4): 475-480

Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, Lbrie F, Narod S, Couch F et al (1995)
Collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene.
JAMA 273: 535-41

Shaw G, Kamen R (1986)
A conserved AU sequence from the 3' untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation.
Cell 46: 659-667

Shevde LA, Joshi NN, Shinde SR, Nadkarni JJ (1998)
Studies on functional status of circulating lymphocytes in unaffected members from cancer families.
Hum Immunol 59 : 373-81

Slavik JM, Hutchcroft JE, Bierer BE (1999)
CD28/CTLA-4 and CD80/CD86 Families.
Immunologie Research 19/1: 1-24

Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, Sener S, Saslow D, Eyre HJ (2002)
American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer.
CA Cancer J Clin 52: 8-22

Smith TM, Lee MK, Szabo CI, Jerome N, McEuen M, Taylor M, Hood L, King MC (1993)
Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene BRCA1.
Genome Res 6: 1029-49

Strachan T, Read AP (1996)
Human Molecular Genetics
BIOS Scientific Publishers Limited, Oxford

Strayer DR, Carter WA, Mayberry SD, Pequignot E, Brodsky I (1984)
Low natural cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in individuals with high familial incidences of cancer.

Canc Res 44: 370-4

Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA (1999)
Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ ovarian cancer families.
Monogr Natl Cancer Inst 17: 33-5

Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC (1999)
The natural history of breast carcinoma what we have learned from screening.
Cancer 86: 449-462

Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Offit K, Stoppa-Lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bodgen R, Chen Q, Davis T, Dumont M, Frye C, Hattier T, Jammulapati S, Janecki T, Jiang P, Kehrer R, Leblanc JF, Mitchell JT, McArthur-Morrison J, Nguyen K, Peng Y, Samson C, Schroeder M, Snyder SC, Steele L, Stringfellow M, Stroup C, Swedlund B, Swensen J, Teng D, Thomas A, Tran T, Tranchant M, Weaver-Feldhaus J, Wong AKC, Shizuya H, Eyjford JE, Cannon-Albright LA, Labrie F, Skolnick MH, Weber B, Kamb A, Goldgar DE (1996)
The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds.
Nature Genetics 12: 333-337

Thai HAT, Du F, Tsan JT,, Jin Y, Phung A, Spillmann MA, Massa HF, Muller CY, Ashfaq R, Mathis MJ, Miller DS, Trask BJ, Baer R, Bowcock AM (1998)
Mutations in BRCA1-associated RING domain (BAR1) gene in primary breast, ovarian and uterine cancer.
Hum Mol Genet 7: 195-202

Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M (2002)
First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging.
Breast Cancer Res Treat 63 (1): 53-60

Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH (1995)
Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4.
Immunity 3: 541-547

Tivol EA, Schweitzer AN, Sharpe AH (1996)
Costimulation and autoimmunity.
Curr Opin Immunol 8: 822-830

Tobacman JK, Greene MH, Tucker Ma, *et al* (1982)
Intraabdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families.
Lancet ii: 795-7

Ursin G, Henderson BE, Haile RW, *et al* (1997)
Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA 1/2 mutations?

US Preventive Services Task Force (1996)
Guide to Clinical Preventive Services.
2nd ed. Baltimore, Md: Williams&Wilkins

Van der Auwera B, Vandewalle CL, Schuit FC, Winnock F, De Leeuw IH, Van Imschoot S, Lamberigts G, Gorus FK, Belgian Diabetes Registry (1997)
CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) independently from age and from other genetic or immune disease markers.
Clinical and Experimental Immunology 110: 98-103

Vasen HFA (1994)
Screening in breast cancer families: is it useful?
Ann Med 26: 185-190

Vasilev S, Schlaerth J, Campeau J, *et al* (1988)
Serum CA-125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses.

Obstet Gynecol 71: 751-756

Van Nagell J, DePriest P, Puls L, *et al* (1991)
Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography.
Cancer 68: 458-462

Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, *et al* (1998)
Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women.
Lancet 361: 316-21

Veronesi U, De Palo G, Marubini E, Costa A, Formelli F, Mariani L, Decensi A, Camerini T, Del Turco MR, Di Mauro MG, Muraca MG, Del Vecchio M, Pinto C, D'Aiuto G, Boni C, Campa T, Magni A, Miceli R, Perloff M, Malone WF, Sporn MB (1999)
Randomized trial of fenretinide to prevent secondary breast malignancy in women with early breast cancer.
J Natl cancer Inst 91(21): 1847-1856

Vosshenrich R, Fischer U, Grabbe E (1996)
MR imaging-guided breast intervention – experiences with two systems.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 56: 172-6

Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, Goel V, Ramsay E, Chart PL, Cole DE, Taylor GA, Cutrara M, Samuels TH, Murphy JP, Murphy JM, Narod SA (2001)
Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer.
J Clin Oncol 19 (15): 3524-3531

Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeman A, Shainian A, Lee KP (1995)
Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4.
Science 270: 985-988

Waterman EA, Watson PF, Lazarus JH, Parkes AB, Darke C, Weetmann AP (1998)
A study of the association between a polymorphism in the CTLA-4 gene and postpartum thyroiditis.
Clinical Endocrinology 49: 251-255

Weber BL, Nathanson KL (2000)
Low penetrance genes associated with increased risk for breast cancer.
Eur J Cancer 36 (10): 1193-1199

Whittemore AS, Harris R, Itnyre J and the Collaborative Ovarian Cancer Group (1992)
Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women.
Am J Epidemiol 136: 1184-203

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 GM, 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 MR (1994)
Localization of a breast Cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13.
Science 265: 2088-2090

Working Group to Review the National Cancer Institute-American Cancer Society Breast Cancer Detection Demonstration Project (1979)
Reports of the Working Group to Review the National Cancer Institute-American Cancer Society Breast Cancer Detection Demonstration Project.
J Natl Cancer Inst 62: 639-709

Yang X, Lippman ME (1999)
BRCA1 and BRCA2 in breast cancer.
Breast Cancer Research and Treatment 54: 1-10

Yanagawa T, Hidaka Y, Guimaraes V, Soliman M, DeGroot LJ (1995)
CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 80: 41-45

Ye Z, Parry JM (2002)
The CYP17 MspA1 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis.
Mutagenesis 17 (2): 119-126

Yuan SS, Lee SY, Chen G, Song N, Tomilson GE, Lee EY (1999)
BRCA-2 is required for ionizing radiation-induced assembly of RAD51 complex in vivo.
Cancer Research 59: 3547-3551

Ziegler LD, Kroll SS (1991)
Primary breast cancer after prophylactic mastectomy.
Am J Clin Oncol 14: 451-4

Zurawski R, Orjaseter H, Anderson A, et al (1988)
Elevated serum CA-125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia.
Int J Cancer 42: 677-680

7. ANHANG

Anlage 1

Tabellen CTLA-4-Polymorphismen

Polymorphismus 49 A→G in Exon 1 CTLA-4

<u>Kollektiv</u>	<u>N</u>	<u>Autor</u>	<u>AA %</u>	<u>AG %</u>	<u>GG %</u>	<u>A Allel %</u>	<u>G Allel %</u>
Japanische Kontrollen	141	Hayashi et al.	16	33	51	32	68
Japanische Patienten mit D.m. T1	117	Hayashi et al.	18	36	46	36	64
Japanische Patienten mit RA	461	Matsushita et al, 1999	13	43	44	35	65
Japanische Patienten mit SLE	71	Matsushita et al, 1999	11	45	44	34	66
Japanische Kontrollen	150	Matsushita et al, 1999	15	48	37	39	61
Japanische Patienten mit MS	74	Fukazawa et al, 1999	12,2	48,6	39,2	36,5	63,5
Japanische Kontrollen	93	Fukazawa et al, 1999	18,3	40,9	40,9	38,7	61,3
UK RA	192	Barton et al, 2000	35	45	20	58	42
UK Kontrollen	96	Barton et al, 2000	27,1	53,1	19,8	53,6	46,4
Spanische Patienten mit RA	136	Barton et al, 2000	47,8	41,9	10,3	68,7	31,3
Spanische Kontrollen	144	Barton et al, 2000	43,1	48,6	8,3	67,4	32,6

D.m. T1= Diabetes mellitus Typ 1, SLE= systemischer Lupus erythematodes, RA= rheumatoide Arthritis

Tabelle 2: G → A Polymorphismus in Position 782 in der 3'-untranslatierten Region

<u>Kollektiv</u>	<u>N</u>	<u>Autor</u>	<u>A Allel %</u>	<u>G Allel %</u>
Japanische Patienten mit RA	86	Matsushita et al, 1999	3,5	96,5
Japanische Patienten mit SLE	69	Matsushita et al, 1999	1,4	98,6
Japanische Kontrollen	Keine Angaben	Matsushita et al, 1999	1,0	99,0

SLE= systemischer Lupus erythematodes, RA= rheumatoide Arthritis

Tabelle 3: (AT)n Mikrosatellitenwiederholung in der 3'-untranslatierten Region

Kollektiv	N	Autor	Allelfrequenz %
TPO-Antikörper - positive Kaukasische Patientinnen postpartum	122	Waterman et al, 1998	23,4
Kaukasische Kontrollen	161	Waterman et al, 1998	19,6
Englische Kontrollen	Keine Angaben	Kotsa et al, 1997	12,6
Walisischen Kontrollen	Keine Angaben	Kotsa et al, 1997	19,6
Nord Amerikanische Kontrollen	Keine Angaben	Yanagawa et al, 1995	13,4
Englische Kontrollen	346	Kemp et al, 1998	13,6
Englische Patienten mit M. Addison	42	Kemp et al, 1998	28,6
Englische Patienten mit APS2	36	Kemp et al, 1998	27,7
Norwegische Kontrollen	200	Kemp et al, 1998	25,0
Norwegische Patienten mit M. Addison	52	Kemp et al, 1998	21,2
Norwegische Patienten mit APS2	34	Kemp et al, 1998	26,5
Norwegische Patienten mit APS1	18	Kemp et al, 1998	33,3
Finnische Kontrollen	142	Kemp et al, 1998	31,6
Finnische Patienten mit M. Addison	6	Kemp et al, 1998	0,0
Finnische Patienten mit APS2	10	Kemp et al, 1998	10,0
Estländische Kontrollen	90	Kemp et al, 1998	35,5
Estländische Patienten mit M. Addison	20	Kemp et al, 1998	50,0
Estländische Patienten mit APS2	4	Kemp et al, 1998	75,0

APS1/2= autoimmune polyglandular syndrome type 1/2

Tabelle 4: C→T Polymorphismus in Position -318 zum ATG Startcodon

Kollektiv	N	Autor	C Allel %	T Allel %
<i>Kaukasische Kontrollen</i>	355	Heward et al, 1998	92	8
Kaukasische Patienten mit M. Basedow	188	Heward et al, 1998	90	10
Kaukasische Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis	90	Heward et al, 1998	89	11
Kaukasische Patienten mit SLE	124	Heward et al, 1998	92	8
HongKong Chinesen Kontrollen	82	Heward et al, 1998	82	18
HongKong Chinesen mit M. Basedow	98	Heward et al, 1998	92	8

SLE= systemischer Lupus erythematoses

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? Ja () Nein ()
 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 6 Monate ()

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

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

In welchem Abstand gehen Sie zu Ihrer/m GynäkologIn?

Nie () 3monatl. () 6monatl. () 12monatl. () 18monatlich ()

Wann waren Sie das letztemal bei Ihrer/m GynäkologIn? ()

Welche Untersuchungen sind jemals bei Ihrer/m GynäkologIn durchgeführt worden?

-> Ultraschall der Brust: Ja () Nein () Unbekannt ()

falls Ja: seit wann ()
 wie regelmäßig 6monatl. () 12monatl. () 18monatlich ()
 24monatl ()
 wie oft insgesamt 1x () 2-5x () > 5x ()

-> Ultraschall der Genitale: Ja () Nein () Unbekannt ()

falls Ja: seit wann ()
 wie regelmäßig 6monatl. () 12monatl. () 18monatlich ()
 24monatl ()
 wie oft insgesamt 1x () 2-5x () > 5x ()

-> Mammographie Ja () Nein () Unbekannt ()

falls Ja: seit wann ()
 wie regelmäßig 6monatl. () 12monatl. () 18monatlich ()
 24monatl ()
 wie oft insgesamt 1x () 2-5x () > 5x ()

-> Kernspinnmammographie Ja () Nein () Unbekannt ()

falls Ja: seit wann ()
 wie regelmäßig 6monatl. () 12monatl. () 18monatlich ()
 24monatl ()
 wie oft insgesamt 1x () 2-5x () > 5x ()

Wie oder durch wen haben Sie von der Tumorrisikosprechstunde erfahren?

.....

.....

Welche Beweggründe hatten Sie, sich in der Tumorrisikosprechstunde vorzustellen?

.....

.....

Was erhoffen Sie sich durch die Beratung bzw. molekulargenetische Analyse?

.....

.....

Fragebogen zur Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen

Name:.....

Adresse:.....

Tel.Nr.:.....

Geburtsdatum:.....

Ihr Beratungsdatum in der

Tumorrisikosprechstunde:.....

Sehr geehrte Ratsuchende,

Wie regelmäßig führen Sie seit der Beratung eine Selbstuntersuchung der Brust durch?

einmal im Monat ()

seltener ()

nie ()

Seit wann führen Sie eine Selbstuntersuchung der Brust durch? (z.B. 1980)()

In welchem Abstand gehen Sie seit der Beratung zu Ihrer/m GynäkologIn?

Nie () 3monatl. () 6monatl. ()

12monatl. () 18monatl. () 24monatl. ()

Wie häufig waren Sie seit der Beratung bei Ihrer/m GynäkologIn?

1mal () 2-5mal () >5mal ()

Welche Untersuchungen werden bei Ihrer/m GynäkologIn durchgeführt?

- Abtastung der Brüste bei jedem Termin? ja () nein ()

Wenn ja: seit wann? (z.B. 1980)()

wie regelmäßig? 3monatl. () 6monatl. () 12monatl. ()

18monatl. () 24monatl. ()

wie oft insgesamt? 1 () 2-5 () mehr als 5 ()

wann zuletzt? (z.B. 3/98) ()

mit welchem Befund? auffällig() nicht auffällig()

wenn auffällig, welcher Befund?.....

Wie häufig wurde diese Untersuchung seit der Beratung durchgeführt?

1mal () 2-5mal () >5mal ()

- Vaginale Untersuchung (d.h. Tastuntersuchung der Gebärmutter) ja () nein ()
 Wenn ja : seit wann? (z.B. 1980)()
 wie regelmäßig? 3monatl. () 6monatl. () 12monatl. ()
 18monatl. () 24monatl. ()
 wie oft insgesamt? 1 () 2-5 () mehr als 5 ()
 wann zuletzt? (z.B. 3/98) ()
 Mit welchem Befund? auffällig() nicht auffällig()
 wenn auffällig, welcher Befund?.....

Wie häufig wurde diese Untersuchung seit der Beratung durchgeführt?

1mal () 2-5mal () >5mal ()

- Ultraschall der Genitale : ja () nein ()
 Wenn ja : seit wann? (z.B. 1980)()
 wie regelmäßig? 3monatl. () 6monatl. () 12monatl. ()
 18monatl. () 24monatl. ()
 wie oft insgesamt? 1 () 2-5 () mehr als 5 ()
 wann zuletzt? (z.B. 3/98) ()
 Mit welchem Befund? auffällig() nicht auffällig()
 wenn auffällig, welcher Befund?.....

Wie häufig wurde diese Untersuchung seit der Beratung durchgeführt?

1mal () 2-5mal () >5mal ()

Hatten Sie seit der Beratung Operationen an der Brust

(z.B auch Punktion, Probeentnahme)? Ja () Nein ()

Wenn ja, wann?

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

Hatten Sie seit der Beratung Operationen an Eierstöcken oder Gebärmutter? Ja () Nein ()

Wenn ja, wann?.....

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

Falls Sie die folgenden Fragen beim ersten Gespräch nicht beantwortet haben, bitten wir diese zu beantworten:

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?.....

In welchem Alter war Ihre erste Regelblutung? ()

In welchem Alter war Ihre letzte Regelblutung? ()

In welchen Abständen erfolgt(e) Ihre Regelblutung? (z.B 28Tage) ()

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

3-5 Tage ()

mehr als 5 Tage ()

Geburten (z.B.6/91) : () () ()

Fehlgeburten (z.B.6/91) : () () ()

Schwangerschaftsunterbrechungen (z.B.6/91): () () ()

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

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

3-6 Monate ()

mehr als 9 Monate ()

Rauchen Sie? (wenn ja, wieviel?).....

Trinken Sie Alkohol? (wenn ja, wieviel?).....

Vielen Dank!

Tumorrisikosprechstunde
PD Dr. M.W. Beckmann,
Frauenklinik der Heinrich-Heine Universität
Dr. T. O. Goecke
Institut für Humangenetik
Moorenstraße 5
D-40225 Düsseldorf
Tel.+Fax: 0211-81-17540



PD Dr. M.W. Beckmann, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Düsseldorf, den

Sehr geehrte Frau ,

In unserer Beratung im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde haben wir Ihnen, unabhängig davon, ob Sie an der genetischen Analyse für die BRCA1/2-Gene teilnehmen oder nicht, die damals aktuellsten gynäkologischen Früherkennungsmaßnahmen für Brust und Eierstock mitgeteilt.

Im Folgenden möchten wir Ihnen nochmal eine Zusammenstellung der aktuellen von der Deutschen Krebshilfe überarbeiteten und von uns empfohlenen intensivierten Früherkennungsmaßnahmen geben:

Früherkennungsprogramm Brust:

- monatliche Selbstuntersuchung ab dem 25. Lebensjahr
- halbjährliche Untersuchung bei Frauenärztin/-arzt ab dem 25. Lebensjahr
- halbjährlicher Ultraschall mit 7,5 – 13 MHz-Schallköpfen ab dem 25. Lebensjahr, ab dem 40. Lebensjahr eventuell jährlich
- Mammographie in einer Ebene ab dem 30. Lebensjahr jährlich (bei schlechter Beurteilbarkeit ab 35 Jahren); ab dem 40. Lebensjahr jährlich in 2 Ebenen
- Kernspinnmammographie, falls Ultraschall oder Mammographie unklar oder suspekt
- Kernspinnmammographie zwischen dem 25.- 50. Lebensjahr jährlich bei Hochrisikopatientinnen

Früherkennungsprogramm Eierstock:

- halbjährliche Untersuchung bei Frauenärztin/-arzt ab dem 25. Lebensjahr
- halbjährlicher Ultraschall von Gebärmutter / Eierstöcken ab dem 25. Lebensjahr

Die von uns in Kooperation mit 12 anderen Zentren in Deutschland durchgeführte Studie hat bisher zu überraschenden neuen Erkenntnissen geführt. Um einen Überblick darüber zu bekommen, inwieweit die von uns beratenen Ratsuchenden an den empfohlenen intensivierten Früherkennungsmaßnahmen teilnehmen, bitten wir Sie den beiliegenden Fragebogen ausgefüllt an uns zurückzuschicken. Dies dient nicht zu Ihrer Überprüfung, sondern zu unserer Information und Verbesserung der Beratung.

Wir bedanken uns für Ihre Mühen und verbleiben für heute

mit freundlichen Grüßen

PD Dr. M.W. Beckmann
Leitender Oberarzt der Universitätsfrauenklinik

M. P. Lux
Studienzentrale

Projektgruppe "familiärer Brust- und Eierstockkrebs"
- gefördert von der Deutschen Krebshilfe –

**Nutzung des intensivierten Früherkennungsprogramms -
Gruppen mit und ohne EK vor und nach der Erstberatung in der
Tumorrisikosprechstunde**

Besuch der fachärztlichen Praxis vor Erstberatung

Anzahl

		EK		Gesamt
		ohne EK	mit EK	
	nie	2	6	8
	3monatl.	40	71	111
	6monatl.	84	243	327
	12monatl.	30	85	115
	18monatl.	3	6	9
	24monatl.	1	3	4
Gesamt		160	414	574

Anzahl

		mit EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
GYN	nie	4	2	6
	3monatl.	35	36	71
	6monatl.	207	36	243
	12monatl.	69	16	85
	18monatl.	4	2	6
	24monatl.	3		3
Gesamt		322	92	414

Anzahl

		ohne EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
GYN	nie	2		2
	3monatl.	30	10	40
	6monatl.	78	6	84
	12monatl.	29	1	30
	18monatl.	2	1	3
	24monatl.	1		1
Gesamt		142	18	160

Selbstuntersuchung der Brust vor Erstberatung

Anzahl

		EK		Gesamt
		ohne EK	mit EK	
	nie	22	54	76
	seltener	48	118	166
	einmal im Monat	91	251	342
Gesamt		161	423	584

Anzahl

		mit EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
BRUST	nie	41	13	54
	seltener	102	16	118
	einmal im Monat	184	67	251
Gesamt		327	96	423

Anzahl

		ohne EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
BRUST	nie	20	2	22
	seltener	46	2	48
	einmal im Monat	78	13	91
Gesamt		144	17	161

Ultraschall der Brust vor Erstberatung

Anzahl

		EK		Gesamt
		ohne EK	mit EK	
	nein	71	164	235
	dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	25	83	108
	regelmäßig ungenügend	17	57	74
Gesamt		117	311	428

Anzahl

		mit EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
	nein	144	20	164
	dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	52	31	83
	regelmäßig ungenügend	43	14	57
Gesamt		245	66	311

Anzahl

	ohne EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	67	4	71
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	18	7	25
regelmäßig	15	2	17
ungenügend	3	1	4
Gesamt	103	14	117

Mammographie vor Erstberatung

Anzahl

	EK		Gesamt
	ohne EK	mit EK	
nein	23	96	119
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	46	120	166
regelmäßig	2	4	6
ungenügend	21	65	86
Gesamt	92	285	377

Anzahl

	mit EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	91	5	96
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	77	43	120
regelmäßig	3	1	4
ungenügend	49	16	65
Gesamt	220	65	285

Anzahl

	ohne EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	22	1	23
dem Risikoscreeningpro- gramm entsprechend	38	8	46
regelmäßig	2		2
ungenügend	18	3	21
Gesamt	80	12	92

Kernspinmammographie vor Erstberatung

Anzahl

	EK		Gesamt
	ohne EK	mit EK	
nein	140	353	493
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	1	9	10
Gesamt	141	362	503

Anzahl

	mit EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	301	52	353
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	2	7	9
Gesamt	303	59	362

Anzahl

	ohne EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	124	16	140
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	1		1
Gesamt	125	16	141

vaginaler Ultraschall vor Erstberatung

Anzahl

	EK		Gesamt
	ohne EK	mit EK	
nein	36	109	145
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	31	95	126
regelmäßig ungenügend	27	91	118
	2	12	14
Gesamt	96	307	403

Anzahl

		mit EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
nein	dem empfohlenen Früherkennungsprogramm	94	15	109
	entsprechend	70	25	95
	regelmäßig	64	27	91
	ungenügend	10	2	12
Gesamt		238	69	307

Anzahl

		ohne EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
nein	dem Risikoscreeningprogramm	34	2	36
	entsprechend	29	2	31
	regelmäßig	22	5	27
	ungenügend	2		2
Gesamt		87	9	96

**Besuch der fachärztlichen Praxis > 6 Monate nach
Erstberatung**

Anzahl

		EK		Gesamt
		ohne EK	mit EK	
nie		1	3	4
3monatl.		19	57	76
6monatl.		60	153	213
12monatl.		11	34	45
18monatl.			3	3
24monatl.		3		3
Gesamt		94	250	344

Anzahl

		mit EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
GYN	nie	3		3
	3monatl.	25	32	57
	6monatl.	128	25	153
	12monatl.	22	12	34
	18monatl.	2	1	3
Gesamt		180	70	250

Anzahl

		ohne EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
GYN	nie	1		1
	3monatl.	16	3	19
	6monatl.	56	4	60
	12monatl.	10	1	11
	24monatl.	3		3
Gesamt		86	8	94

Selbstuntersuchung der Brust > 6 Monate nach Erstberatung

Anzahl

		EK		Gesamt
		ohne EK	mit EK	
	nie	7	14	21
	seltener	32	70	102
	einmal im Monat	54	162	216
Gesamt		93	246	339

Anzahl

		mit EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
BRUST	nie	6	8	14
	seltener	60	10	70
	einmal im Monat	113	49	162
Gesamt		179	67	246

Anzahl

		ohne EK		Gesamt
		nicht erkrankt	betroffen	
BRUST	nie	6	1	7
	seltener	30	2	32
	einmal im Monat	50	4	54
Gesamt		86	7	93

fachärztliche Abtastung der Brust > 6 Monate nach Erstberatung

Anzahl

		EK		Gesamt
		ohne EK	mit EK	
	nein	3	17	20
	dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	68	182	250
	regelmäßig	19	38	57
	ungenügend	1	7	8
Gesamt		91	244	335

Anzahl

	mit EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	9	8	17
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	130	52	182
regelmäßig	31	7	38
ungenügend	5	2	7
Gesamt	175	69	244

Anzahl

	ohne EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	3		3
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	62	6	68
regelmäßig	17	2	19
ungenügend	1		1
Gesamt	83	8	91

Ultraschall der Brust > 6 Monate nach Erstberatung

Anzahl

	EK		Gesamt
	ohne EK	mit EK	
nein	33	80	113
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	21	87	108
regelmäßig	14	43	57
ungenügend	4	12	16
Gesamt	72	222	294

Anzahl

	mit EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	63	17	80
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	58	29	87
regelmäßig	29	14	43
ungenügend	11	1	12
Gesamt	161	61	222

Anzahl

	ohne EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	32	1	33
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	17	4	21
regelmäßig	13	1	14
ungenügend	4		4
Gesamt	66	6	72

Mammographie > 6 Monate nach Erstberatung

Anzahl

	EK		Gesamt
	ohne EK	mit EK	
nein	16	53	69
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	27	97	124
regelmäßig	5	10	15
ungenügend	19	45	64
Gesamt	67	205	272

Anzahl

	mit EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	41	12	53
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	60	37	97
regelmäßig	10		10
ungenügend	36	9	45
Gesamt	147	58	205

Anzahl

	ohne EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	15	1	16
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	24	3	27
regelmäßig	4	1	5
ungenügend	17	2	19
Gesamt	60	7	67

Kernspinnmammographie > 6 Monate nach Erstberatung

Anzahl

	EK		Gesamt
	ohne EK	mit EK	
nein	73	194	267
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	1	15	16
regelmäßig	1		1
ungenügend	1		1
Gesamt	76	209	285

Anzahl

	mit EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	158	36	194
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	3	12	15
Gesamt	161	48	209

Anzahl

	ohne EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	68	5	73
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	1		1
regelmäßig	1		1
ungenügend	1		1
Gesamt	71	5	76

vaginale Tastuntersuchung > 6 Monate nach Erstberatung

Anzahl

	EK		Gesamt
	ohne EK	mit EK	
nein	3	14	17
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	63	160	223
regelmäßig	20	59	79
ungenügend	2	9	11
Gesamt	88	242	330

Anzahl

	mit EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	7	7	14
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	120	40	160
regelmäßig	41	18	59
ungenügend	6	3	9
Gesamt	174	68	242

Anzahl

	ohne EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	3		3
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	58	5	63
regelmäßig	17	3	20
ungenügend	2		2
Gesamt	80	8	88

vaginaler Ultraschall > 6 Monate nach Erstberatung

Anzahl

	EK		Gesamt
	ohne EK	mit EK	
nein	21	66	87
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	36	91	127
regelmäßig	19	53	72
ungenügend	3	13	16
Gesamt	79	223	302

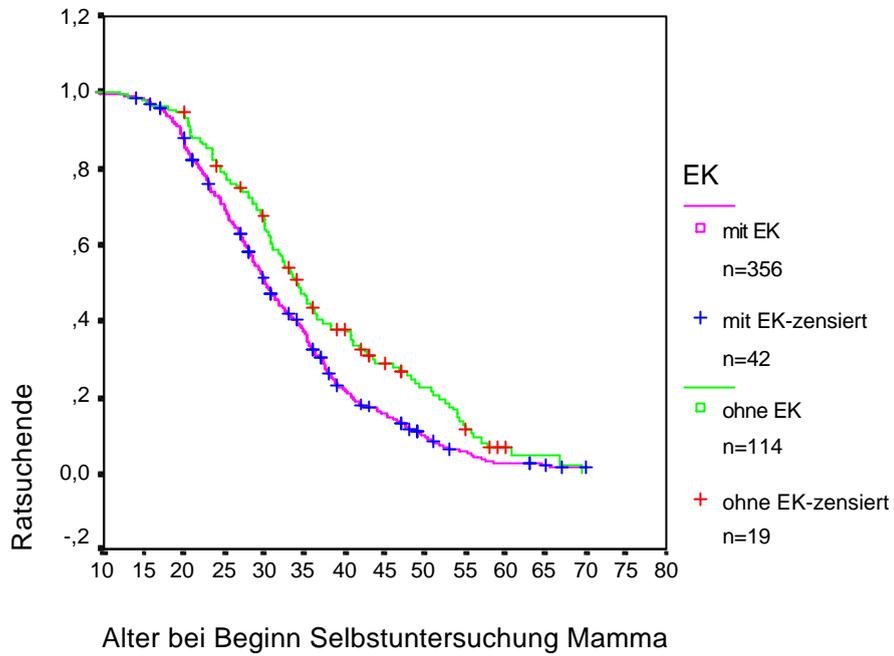
Anzahl

	mit EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	53	13	66
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	60	31	91
regelmäßig	40	13	53
ungenügend	9	4	13
Gesamt	162	61	223

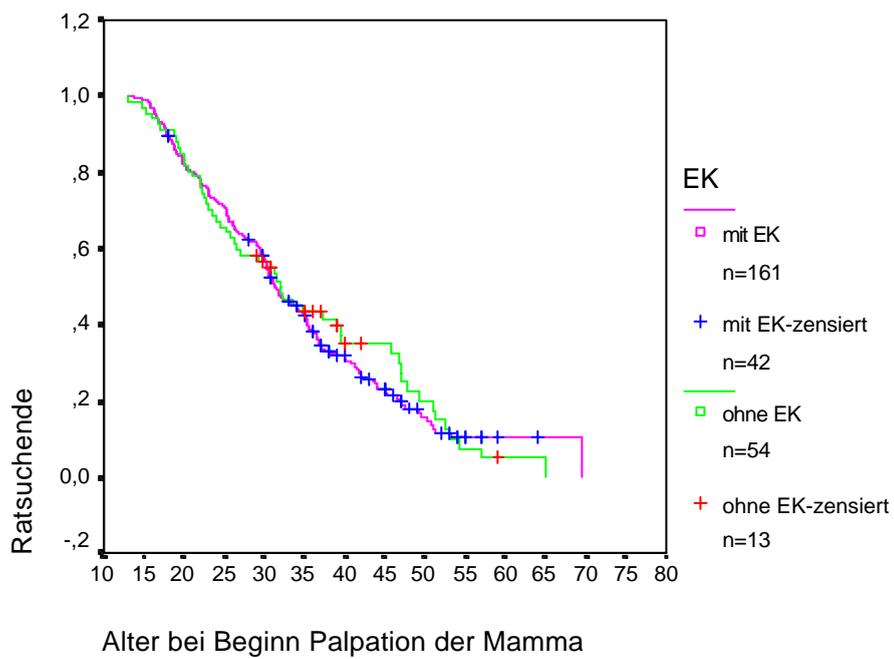
Anzahl

	ohne EK		Gesamt
	nicht erkrankt	betroffen	
nein	19	2	21
dem empfohlenen Früherkennungs- programm entsprechend	33	3	36
regelmäßig	17	2	19
ungenügend	3		3
Gesamt	72	7	79

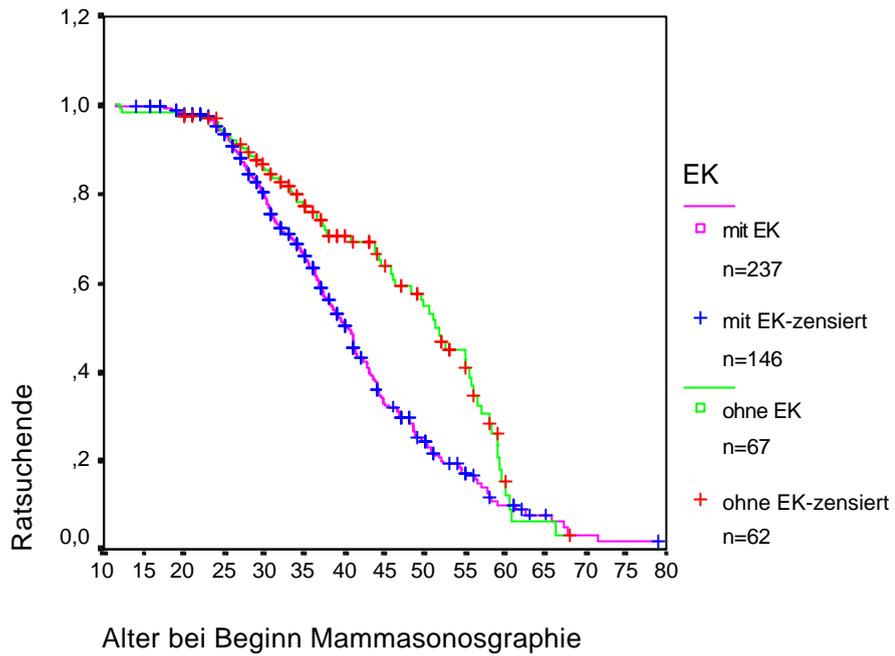
Selbstuntersuchung Mamma



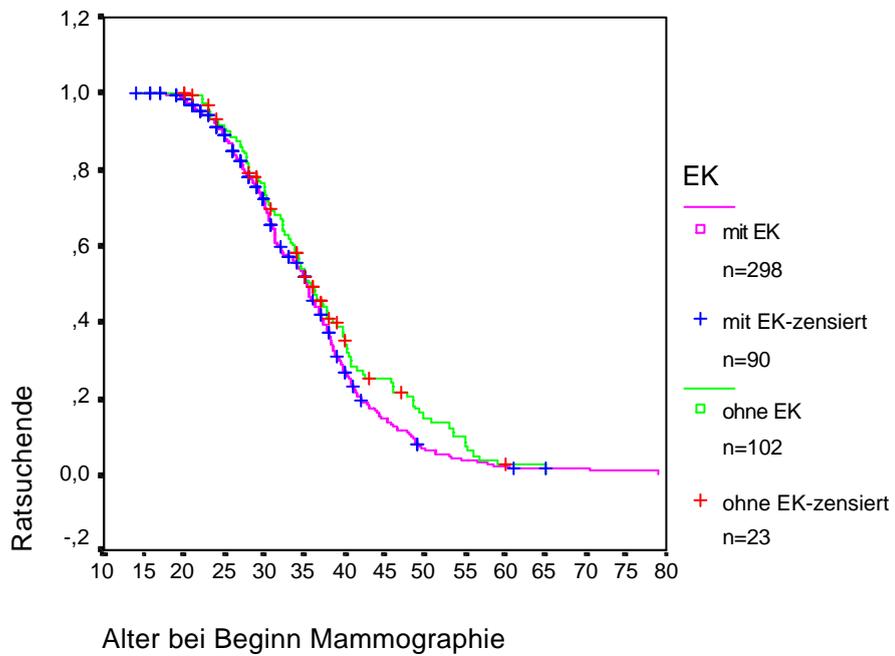
fachärztliche Palpation Mamma



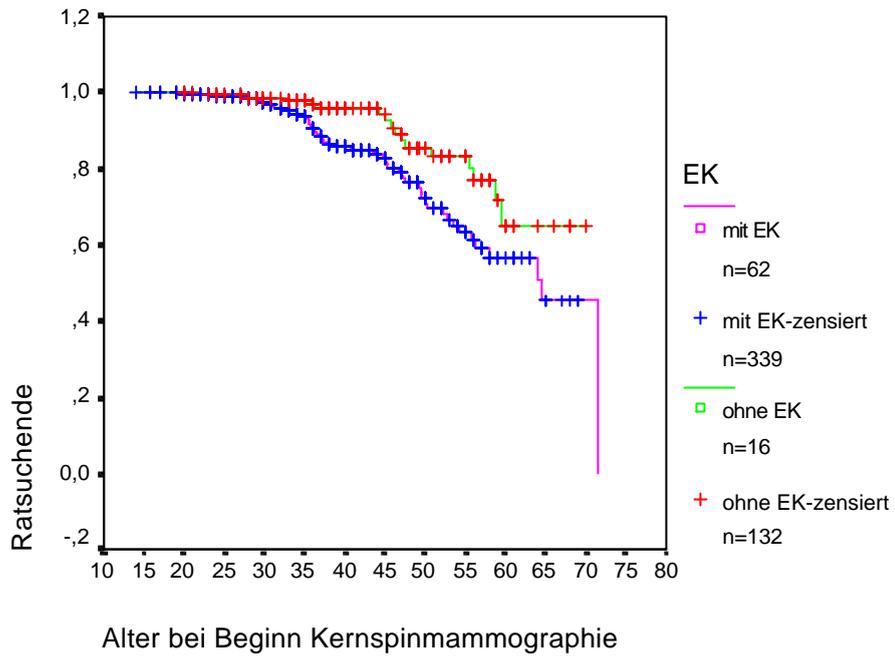
Mammasonographie



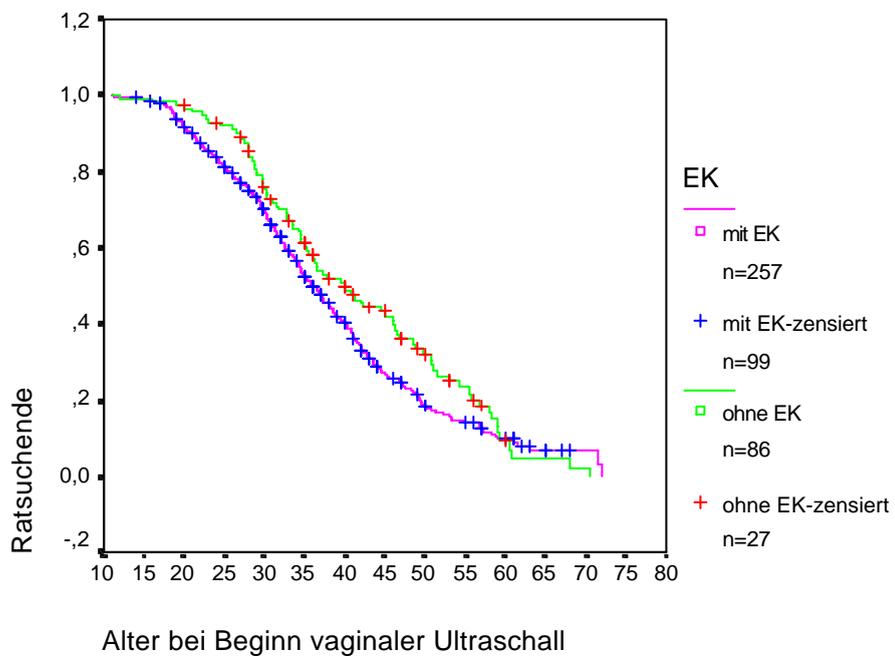
Mammographie

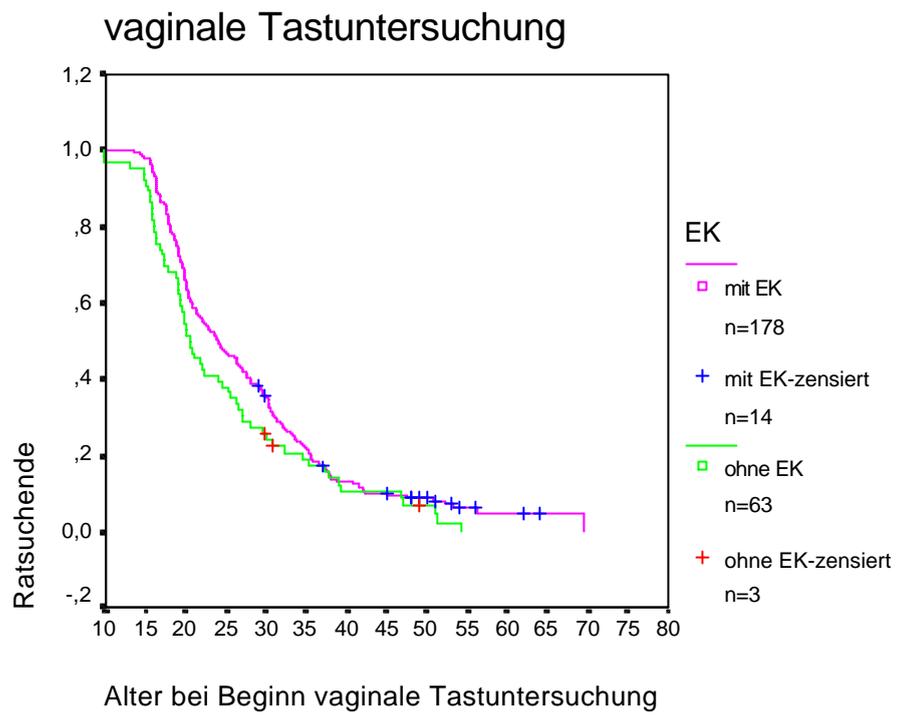


Kernspinnmammographie



vaginaler Ultraschall





**Verteilung der Polymorphismen in CTLA-4
im untersuchten Kollektiv (USA)**

CTLA-4 Exon 1 Polymorphismus an Position 49 (A->G)

Anzahl

	Verteilung			Gesamt
	Wildtyp (AA)	Heterozygot (AG)	Homozygot (GG)	
African Americans	24	33	17	74
Married-Ins	32	27	11	70
BRCA Kontrollen	27	27	5	59
BRCA Mammakarzinom erkrankt	17	18	3	38
Gesamt	100	105	36	241

CTLA-4 Polymorphismus in der Promotorregion (C->T)

Anzahl

	Verteilung		Gesamt
	Wildtyp (CC)	Heterozygot (CT)	
African Americans	79	1	80
Married-Ins	57	17	74
BRCA Kontrollen	45	13	58
BRCA Mammakarzinom erkrankt	34	4	38
Gesamt	215	35	250

Curriculum vitae

Michael Patrick Lux

Geburtsdatum	29. November 1974
Geburtsort	Juvisy-Sur-Orge / Paris
Wohnort	Donato-Polli-Str. 50 91056 Erlangen Tel. 09131-402849 Mobil 0172-8795250
Schulbildung	<i>August 1981 bis Juni 1985</i> Städtische Gemeinschafts-Grundschule Walther Hartmann <i>August 1985 bis Juni 1994</i> Städtisches Leibniz-Gymnasium Remscheid Juni 1994 Abschluss mit dem Abitur Abiturdurchschnitt von 1,3
Sprachkenntnisse	Englisch (9 Jahre) Französisch (5 Jahre)
Zivildienst	<i>vom 1.08.1994 bis zum 15.10.1995</i> bei der Johanniter-Unfall-Hilfe Remscheid Ausbildung zum Rettungshelfer
Studium	<i>Oktober 1995- April 2002</i> Studium der Medizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf <i>August 1997</i> Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung (Physikum) mit der Note „gut“ (2,0) <i>August 1998</i> Bestehen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der Note „gut“ (2,0) <i>März 2001</i> Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der Note „sehr gut“ (1,0) <i>April 2002</i> Bestehen des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der Note „sehr gut“ (1,0) <i>April 2002</i> Abschluss des Medizinstudiums an der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf mit der Gesamtnote „sehr gut“ (1,16)
Arzt im Praktikum	seit dem 1. August 2002 an der Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen- Nürnberg
Sonstiges	<i>November 1994</i> Praktikum im Rahmen der Ausbildung zum Rettungshelfer in der Chirurgie und der Ambulanz des Johanniter Krankenhauses, Radevormwald <i>März 1996</i> Praktikum auf der chirurgischen Station des Johanniter Krankenhauses, Radevormwald

März 1998 Famulatur in der Gynäkologie des Baptist Memorial Hospital, Blytheville, Arkansas, U.S.A.

September 1998 Famulatur im Institut für Humangenetik der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Juni 1998 bis Januar 2003 Mitarbeit im Rahmen der Doktorarbeit bei der Projektgruppe „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ / Schwerpunktprogramm der Deutschen Krebshilfe an der Frauenklinik der Heinrich-Heine –Universität, Düsseldorf
ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. M. W. Beckmann

Juli 1999 Famulatur in der chirurgischen Ambulanz des Johanniter Krankenhauses, Radevormwald

August 1999 bis Juli 2000 Tätigkeit als studentisch wissenschaftliche Hilfskraft der Studienzentrale der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

März 2000 Famulatur in der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Juli 2000 bis November 2000 Forschungssemester an der University of Pennsylvania, Division of Hematology and Oncology, mit einem Stipendium der Waldemar-und-Hedwig-Hort-Stiftung, Düsseldorf
wissenschaftliche Leitung: Timothy R. Rebbeck, Ph. D.
Thema der Arbeit: „Assoziationsanalyse für CTLA-4-Polymorphismen und Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom bei BRCA1-Mutationsträgerinnen“

April 2001 bis März 2002 Praktisches Jahr an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

1. Tertial: Wahlfach Gynäkologie an der Universitätsfrauenklinik
2. Tertial: Innere Medizin in der internistischen Notaufnahme (MA01) der MNR-Klinik
3. Tertial: Herz-Thorax-Chirurgie und Allgemeine Chirurgie in der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums

Veröffentlichungen

Publikationen

B. Kuschel, F. Aba, M.P. Lux, D. Jap, H.G. Bender, M.W. Beckmann
Mammakarzinom: Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos und Möglichkeiten der Prävention.
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung (ZaeFQ), 94: 231-237, 2000

M.W. Beckmann, D. Jap, B. Kuschel, P. Dall, M.P. Lux, B. Hanstein, H.G. Bender
Ovarielle Steroidhormone und Anti-Östrogene: Risiken zu und Prävention in der Karzinogenese der Mamma und des Endometriums in der Postmenopause.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 60: 77-85, 2000

M.W. Beckmann, P.A. Fasching, M.P. Lux, D. Klemm, B. Schroer, R. Boddien-Heidrich, T.O. Goecke, D. Niederacher, C. Nestle-Krämling
Das familiäre Mammakarzinom-Syndrom -
Prädiktive genetische Testung, Beratung und Betreuung.
Med Welt, 52: 385-90, 2001

Buchkapitel

M.W. Beckmann, B. Kuschel, M.P. Lux, B.J. Urgatz, B. Bodden-Heidrich
Genetisches Screening in Gynäkologie und Geburtshilfe – gesellschaftliche und ethische Aspekte.
Gynäkologie und Geburtshilfe, München, Sympomed., vol 1, pp 1-5, 2000

Poster & Abstracts

M.W. Beckmann, W.X. An, B. Kuschel, R. Bodden-Heidrich, T.O. Goecke, J.Y. Cho, D. Larbig, M.P. Lux, H.G. Bender, D. Niederacher

Cancer genetic counselling for high risk breast/ovarian cancer families.

4. International Congress on Cancer, Gerontology and Ecology, 1998, Peking/China

B. Kuschel, F. Aba, S. Sauerland, M.P. Lux, T.O. Goecke, H.G. Bender, M.W. Beckmann
Risk Estimation For Breast Cancer And BRCA1 Mutation Status – Comparison Of Risk Assessment Models.

The Breast Cancer Linkage Consortium, 13th General Meeting, 1999, Amsterdam, The Netherlands

T.O. Goecke, B. Kuschel, F. Aba, R. Bodden-Heidrich, J. Y. Cho, M.P. Lux, D. Larbig, D. Niederacher, H.G. Bender, M.W. Beckmann

Cancer genetic clinic for high risk breast/ovarian cancer families – comparison of different risk evaluation programs.

Medgen 11: 181, 1999

B. Kuschel, F. Aba, S. Sauerland, M.P. Lux, T.O. Goecke, H.G. Bender, M.W. Beckmann
Risk Estimation For Breast Cancer And BRCA1 Mutation Status – Comparison Of Risk Assessment Models.

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 126: R27, 2000

M.P. Lux, B. Kuschel, F. Aba, R. Bodden-Heidrich, D. Niederacher, T.O. Goecke, H.G. Bender, M.W. Beckmann

Five years follow-up of Cancer Genetic Clinic for high risk breast/ovarian cancer families.

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 126: R67, 2000

B. Kuschel, M.P. Lux, T.O. Goecke, D. Niederacher, M.W. Beckmann
Wahrscheinlichkeit der Mammakarzinomerkrankung des BRCA1-Mutationsträgerstatus- Vergleich verschiedener Berechnungsmodelle.

Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 60: S20, 2000

M.P. Lux, B. Kuschel, R. Bodden-Heidrich, F. Aba, D. Niederacher, T.O. Goecke, H.G. Bender, M.W. Beckmann

Fünf-Jahres-Nachbeobachtung aus der Tumorrisikosprechstunde.

Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 60: S77, 2000

M.W. Beckmann, B. Kuschel, B. Betz, M.P. Lux, D. Niederacher, H.G. Bender

Breast Cancer Genetics, Invited Talk, Session Breast Cancer II

FIGO World Congress, Washington DC, USA, September 3-8, 2000

P. Fasching, M.P. Lux, W. Biergans, R. Bodden-Heidrich, T.O. Goecke, B. Kuschel, H.G. Bender, M.W. Beckmann

Fünf-Jahres-Rückblick der Tumorrisiko-Sprechstunde für Hochrisiko-Familien mit Mamma- und Ovarialkarzinomen.

Niederrheinisch-Westfälische Gesellschaft, September 2000, Düsseldorf

P.A. Fasching, M.P. Lux, D. Niederacher, T.O. Goecke, C. Nestle-Krämling, M.W. Beckmann

Wahrscheinlichkeit der Brustkrebskrankung und des BRCA1/2-Mutationsstatus- ein Vergleich durch Risikoberechnungsmodelle.

54. Tagung DGGG, 10.-15. Oktober 2002, Düsseldorf

M.P. Lux, P.A. Fasching, M. Bani, D. Niederacher, C. Nestle-Krämling, T.O. Goecke, M.W. Beckmann
Nutzung und Nutzen eines intensivierten Früherkennungsprogramms im Hochrisikokollektiv für das

Mamma- und Ovarialkarzinom.
Speculum, 21, S1: P2, 2003

P.A. Fasching, M. Lux, M. Bani, T.O. Goecke, D. Niederacher, N. Nestle-Krämling, S. Ackermann, L. Hefler, M.W. Beckmann
Wahrscheinlichkeit der Mammakarzinom-Erkrankung und des BRCA1-Mutationsträgerstatus –
Vergleich verschiedener Risikoberechnungsmodelle.
Speculum, 21, S1: P36, 2003

P.A. Fasching, K. Nicolaisen-Murmann, M. Bani, M. Lux, S. Ackermann, U. Pöhls, M.W. Beckmann
Unkonventionelle Therapien bei der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom in der
gynäkologischen Onkologie: Ergebnisse einer Umfrage.
Speculum, 21, S1: V28, 2003

Vorträge

M.P. Lux, B. Kuschel, F. Aba, R. Bodden-Heidrich, D. Niederacher, T.O. Goecke, H.G. Bender, M.W. Beckmann
Five years follow-up of Cancer Genetic Clinic for high risk breast/ovarian cancer families.
24. Deutscher Krebskongreß, 20.-23. März 2000, Berlin (Postervortrag)

M.P. Lux, B. Kuschel, R. Bodden-Heidrich, F. Aba, D. Niederacher, T.O. Goecke, H.G. Bender, M.W. Beckmann
Fünf-Jahres-Nachbeobachtung aus der Tumorrisikosprechstunde.
53. Tagung DGGG, 13.-16. Juni 2000, München

M.P. Lux, C. Nestle-Krämling, T.O. Goecke, D. Niederacher, R. Bodden-Heidrich, H.G. Bender, M.W. Beckmann
Nutzen und Nutzung eines Risikoscreeningprogramms im Rahmen der Tumorrisikoberatung beim
familiären Mamma- und Ovarialkarzinom.
21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 29. November bis 1. Dezember 2001,
Berlin

M.P. Lux, P.A. Fasching, M. Bani, D. Niederacher, C. Nestle-Krämling, T.O. Goecke, M.W. Beckmann
Nutzung und Nutzen eines intensivierten Früherkennungsprogramms im Hochrisikokollektiv für das
Mamma- und Ovarialkarzinom.
Gemeinsame Jahrestagung der Bayerischen und Österreichischen Gesellschaften für Gynäkologie
und Geburtshilfe, 28.-31. Mai 2003, Würzburg (Postervortrag)

Nutzung und Nutzen eines intensivierten Früherkennungsprogramms im Hochrisikokollektiv für das Mamma- und Ovarialkarzinom und Möglichkeiten der Individualisierung anhand Risikobestimmung mittels dem Nachweis assoziierter Polymorphismen

Zahlreiche Faktoren beeinflussen das Erkrankungsrisiko des Mamma- und Ovarialkarzinoms. Während Mutationen im BRCA1- und BRCA2-Gen zu einem hohen Erkrankungsrisiko führen, können Polymorphismen in unterschiedlichen Genklassen das Risiko einzeln oder in Kombination modifizieren.

Im Rahmen der Tumorrisikosprechstunde, Teil der Projektgruppe „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe e.V., wurden im Zeitraum zwischen August 1994 und Juli 2001 von 761 Ratsuchenden [556 mit Einschlusskriterien (EK) und 205 ohne EK, hiervon 140 mit EK und 26 ohne EK bereits an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt] Informationen zur Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen der Mamma und des Ovars erhoben. Zudem konnten im Rahmen eines Follow-Up-Fragebogens Informationen von 349 Ratsuchenden (94 ohne EK und 255 mit EK, 72 mit EK und acht ohne EK bereits an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt) im Abstand von mindestens sechs Monaten nach der Erstberatung erhoben werden. Maßnahmen wie monatliche Selbstuntersuchung, klinische Tastuntersuchung, vaginale Tastuntersuchung und vaginaler Ultraschall wurden bereits von beiden Kollektiven vor der Beratung auf hohem Niveau genutzt. Nahezu alle Früherkennungsmaßnahmen wurden von betroffenen Ratsuchenden im Rahmen der Nachsorge häufiger genutzt als von nicht erkrankten Ratsuchenden. Der Vergleich zwischen den Ratsuchenden mit und ohne EK zeigt bei der Mehrheit der Maßnahmen keine signifikanten Unterschiede auf. Ratsuchende mit familiärer Belastung nutzten jedoch die Mammographie seltener als Ratsuchende ohne EK [vor Beratung: mit EK 77,0%; ohne EK 85,5%; Differenz -8,5% ($p=0,024$)]. Die Kernspinnmammographie wurde selten als Früherkennungsmaßnahme eingesetzt. Vor Beratung lag die Teilnehmerate bei 11-13%, nach Beratung war es 18-21%. Ratsuchende mit familiärer Belastung nutzten die Maßnahme etwas häufiger. Die Betrachtung der Veränderungen im Früherkennungsverhalten im Zeitraum des Follow-Ups erbrachte im Kollektiv ohne EK eine mäßige Zunahme der Nutzung der Kernspinnmammographie (+4,1%) und der Sonographie (+14,3%). Die Nutzung der Mammographie im jährlichen Intervall nahm hier ab (-17,3%). Im Kollektiv mit EK war eine Zunahme bei allen Untersuchungsmaßnahmen zu verzeichnen. Die deutlichsten und statistisch signifikanten Ergebnisse im Kollektiv mit EK zeigten sich bei der Mammasonographie [+17,7% ($p=0,012$)] und der Kernspinnmammographie [+6,3% ($p=0,006$)]. Die Analyse des Alters bei Beginn der Früherkennungsmaßnahmen zeigte, dass Ratsuchende mit EK manuelle Früherkennungsmaßnahmen der Brust um das 30. Lebensjahr begonnen haben (Selbstuntersuchung der Brust 29,1 J., fachärztliche Abtastung 28,4 J.). Der Beginn der apparativen Maßnahmen lag um das 35.-40. Lebensjahr (Mammalultraschall 35,5 J., Mammographie 33,9 J., Kernspinnmammographie 37,2 J.). Die vaginale Tastuntersuchung wurde um das 22. Lebensjahr und der vaginale Ultraschall um das 32. Lebensjahr begonnen. Alle Untersuchungen mit Ausnahme der fachärztlichen Brustabtastung und der vaginalen Tastuntersuchung wurden von den Ratsuchenden mit EK früher begonnen als von Ratsuchenden ohne EK.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit den Möglichkeiten der Individualisierung von Früherkennungsmaßnahmen anhand dem Screening von Polymorphismen in Genen, welche das Erkrankungsrisiko und -alter beeinflussen. In dieser Arbeit wurde CTLA-4 untersucht, welches als Regulator der Immunantwort eine wesentliche Funktion im Immunsystem hat. Das Vorliegen der homozygoten Form des A → G Polymorphismus in Position 49 des Exons könnte eine protektive Wirkung haben. 13,0% der an einem Mammakarzinom erkrankten und 16,8% der nicht erkrankten Frauen waren homozygot für den Polymorphismus ($p=0,05$). Die Assoziationsanalyse von erkrankten und gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen zeigte keine Assoziation zwischen dem Exon 1 Polymorphismus und dem Erkrankungsstatus. Für den C → T Polymorphismus in der Promotorregion des CTLA-4 Gens läßt sich bei einer Odds Ratio von 0,4 eine Assoziation vermuten. Mit dem Screening nach neuen Polymorphismen konnte eine noch nicht beschriebene Veränderung, ein G → A Austausch an Position 2340 aus dem einen Nonsense-Mutation resultiert, welche als Stop-Codon zum Abbruch der Transkription führt, entdeckt werden. Weitere Analysen des CTLA-4-Gens an einem größeren Kollektiv müssen angeschlossen werden, um die gesehenen Assoziationen zu bestätigen. Zudem versprechen Analysen weiterer Immunregulatoren neue Ergebnisse, um das Erkrankungsrisiko und -alter für das Mammakarzinom individuell zu definieren.