

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Prophylaktische Mastektomie und Adnexektomie
bei BRCA1- und BRCA2-Genmutationsträgerinnen

-

Erfahrungen eines Zentrums im Rahmen des Konsortiums
für familiären Brust- und Eierstockkrebs

Dissertation

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

vorgelegt von
Lea Katharina Laskowski

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Alexandra Ljimini

1 Zusammenfassung

Nachgewiesene Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 sind für familiären Brust- und Eierstockkrebs verantwortlich. Prophylaktische Brust- und Eierstockoperationen sind zusätzliche Optionen, für die sich Patientinnen nach ausführlicher ärztlicher Beratung entscheiden können. Ziel dieser Arbeit ist es, die Erfahrungen des Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (ZFBK) des Universitätsklinikums Düsseldorf im Hinblick auf prophylaktische Operationen an BRCA1- / BRCA2-Genmutationsträgern zusammenzufassen. Retrospektive Daten wurden zwischen 1997 und 2020 auf Krankheitsursache, Operation und Komplikationen untersucht. Im Beobachtungszeitraum wurde bei 769 Frauen am Universitätsklinikum Düsseldorf eine BRCA1- oder BRCA2-Genmutation festgestellt. 17 % der Frauen wurden nach der Diagnose prophylaktisch in der Universitätsklinik operiert. Bei 92 % dieser Frauen trat in der Familienanamnese Brustkrebs auf. 46 Frauen entschieden sich jeweils für eine Mastektomie oder eine risikomindernde Adnexektomie allein, weitere 47 Frauen entschieden sich sowohl für eine Mastektomie als auch für eine risikomindernde Adnexektomie. Der Grund für den Antrag beim ZFBK war, dass zum Zeitpunkt der Antragstellung beim ZFBK bereits 48 Frauen in der Anamnese Brust- oder Eierstockkrebs hatten. Zum Analysezeitpunkt waren 41 Frauen an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt, 50 Frauen erhielten lediglich eine Prophylaxe. Bei fast 40 % der Frauen, die sich für eine risikomindernde Mastektomie entschieden, traten Komplikationen auf. Am häufigsten traten Kapselkontrakturen auf. Eine therapeutische Radiotherapie in der Vorgeschichte erhöhte die Komplikationsrate bei posttherapeutisch durchgeführter prophylaktischer Mastektomie. Ein erhöhter BMI und ein höheres Alter konnten nicht als Risikofaktoren für verstärkte Wundheilungsstörungen identifiziert werden. Bei der prophylaktischen beidseitigen Adnexektomie traten in 3 % der Fälle geringgradige und leicht behandelbare Komplikationen auf. Das Hauptziel der präventiven risikoreduzierenden Mastektomie besteht darin, das Restdrüsenparenchym maximal zu reduzieren und dadurch das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, zu verringern. Die Entscheidung zu einer prophylaktischen operativen Maßnahme sollte unter Abwägung möglicher auftretender Komplikationen getroffen werden. Die Kenntnis der möglichen Komplikationen und chirurgische Expertise des die präventive Mastektomie durchführenden Operateurs sind daher obligat.

Summary

Mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes are responsible for familial breast and ovarian cancer. Intensified screening programs enable mutation carriers to undergo various preventive examinations by means of mammary sonography, MRI mammography and mammography. Prophylactic breast and ovarian surgery are additional options that patients can opt for after detailed medical counselling. The aim of this paper is to summarize the experience of the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer (ZFBK) at the University Hospital Düsseldorf with regard to prophylactic surgery on BRCA1 or BRCA2 gene mutation carriers.

Retrospective data on women with a BRCA1 or BRCA2 gene mutation who underwent risk-reducing mastectomy or adnexectomy between 1997 and 2020 were analyzed for cause of disease, surgery and complications. During the observation period, 769 women at the University Hospital Düsseldorf were diagnosed with a BRCA1 or BRCA2 gene mutation. 17 % of the women underwent prophylactic surgery at the university hospital after diagnosis. 92 % of these women had a family history of breast cancer. 46 women each opted for a mastectomy or a risk-reducing adnexectomy alone, and another 47 women opted for both a mastectomy and a risk-reducing adnexectomy.

At the time of application for the ZFBK, 48 women already had a history of breast or ovarian cancer. 41 women suffered from breast or ovarian cancer at the time of assessment while 50 women were receiving prophylactic treatment.

Complications occurred in almost 40 % of the women who opted for a risk-reducing mastectomy. Capsular contracture was the most common. Complication rates after post therapeutic prophylactic surgery were increased in patients who underwent therapeutic radiation. Increased BMI and older age are not significant factors in increased wound healing problems. However, complications of prophylactic bilateral adnexectomy occurred in only 3% of cases and can be easily eliminated or alleviated.

The main goal of preventive risk-reducing mastectomy is to maximally reduce the residual glandular parenchyma and thereby reduce the risk of developing breast cancer. At the same time, the possible complications should not be forgotten to be explained in detail. Surgeons who perform a preventive mastectomy are expected to know the range of complications and be able to successfully take measures to eliminate them.

2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BIA-ALCL	Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches Großzell-Lymphom
BI-RADS	breast imaging, reporting and data system
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1	Breast Cancer Gen 1
BRCA2	Breast Cancer Gen 2
BRIP1	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1
bzw.	beziehungsweise
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DIEP	Deep inferior epigastric perforator
DNA	Desoxyribonucleic acid
FDA	U.S. Food and Drug Administration
ggf.	gegebenenfalls
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
IBM	International Business Machines
mm	Millimeter
MROC	Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium
MRT	Magnetresonanztomographie
NAK	Nippel-Areola-Komplex
NSM	Nipple-Sparing-Mastectomy
TP53	Tumorprotein 53
PALB 2	Partner and localizer of BRCA2
RKI	Robert Koch Institut
RRM	risikoreduzierende Mastektomie

RRSO	Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie
TNBC	triple negative breast cancer
SD	Standardabweichung
SERMs	selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren
SSM	Skin-Sparing-Mastectomy
SSPS	Statistical Package for the Social Sciences
TRAM	Transverser Rectus Abdominis Musculocutaneus
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
ZFBEK	Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs

3 Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	I
2	Abkürzungsverzeichnis.....	III
3	Inhaltsverzeichnis	V
4	Einleitung.....	1
4.1	Das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom	1
4.2	Interdisziplinäres Brustzentrum	3
4.2.1	Deutsches Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs.....	3
4.2.2	Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs	3
4.2.3	Ablauf der Vorstellung im ZFBEK	4
4.2.4	Die genetische Analyse	5
4.3	Therapieoptionen der betroffenen Frauen.....	6
4.3.1	Operative präventive Therapie	6
4.3.2	Medikamentöse präventive Therapie	16
4.3.3	Intensivierte Früherkennung.....	16
4.4	Ziele der Arbeit	21
5	Material und Methoden.....	22
5.1	Ethikvotum, Studiendesign und Patientenkollektiv	22
5.2	Therapiebezogene Daten.....	23
5.3	Statistische Methoden	24
6	Ergebnisse.....	26
6.1	Patientenbezogene Daten	26
6.1.1	Kollektiv der Mutationsträgerinnen	26
6.1.2	Altersverteilung	27
6.1.3	Zeiträume seit der ersten Vorstellung	29
6.1.4	Soziodemographische Faktoren	30
6.1.5	Einflüsse des Alters, Anzahl der Kinder und Stillens auf die Mastektomie und Salpingo-Oophorektomie.....	32
6.2	Erhebung der tumorbezogenen Daten.....	34
6.2.1	Erstdiagnose – Zeiträume und Altersverteilung.....	35
6.2.2	Familiäre Einflussfaktoren	37

6.3	Erhebung der therapiebezogenen Daten.....	39
6.3.1	Daten zur risikoreduzierender Mastektomie	39
6.3.2	Daten zur risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie	44
6.3.3	Antibiotische Therapie	46
6.3.4	Komplikationen	46
6.3.5	Liegedauer nach prophylaktischer Operation.....	55
7	Diskussion.....	58
7.1	Datenerhebung	58
7.2	Das Kollektiv der Mutationsträgerinnen.....	58
7.3	Die risikoreduzierende Mastektomie	60
7.4	Rekonstruktion der Brust	61
7.5	Die risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie.....	62
7.6	Komplikationen.....	62
7.6.1	Risikoreduzierende Mastektomie	62
7.6.2	Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie	62
7.6.3	Komplikationen in Bezug auf Vorbehandlungen.....	64
7.7	Schlussfolgerung.....	65
8	Abbildungsverzeichnis	67
9	Tabellenverzeichnis	67
10	Literaturverzeichnis	70
11	Anhang.....	81

4 Einleitung

4.1 Das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom

1990 wurde erstmals durch Hall et al. die Identifikation eines Genes auf Chromosom 17q21 beschrieben, welches mit familiären Mammakarzinomen assoziiert ist (1).

In weiterführender Forschung wurde daraufhin das BRCA1-Gen (Breast Cancer Gen 1) definiert (2). 1994 erfolgte durch Wooster et al. die Entdeckung eines weiteren Gens, welches eine familiäre Häufung von Mammakarzinomen erklärt. Dieses BRCA2-Gen konnte auf Chromosom 13q12-13 nachgewiesen werden (3). Bei beiden Genen handelt es sich um Tumorsuppressorgene der Keimbahn, welche ein unkontrolliertes Zellwachstum unterdrücken. Besteht eine Funktionsstörung, beispielsweise durch eine vorliegende Mutation, so ist diese Unterdrückung fehlerhaft und kann in eine vermehrte Neigung zur Tumorbildung resultieren. Die Vererbung der BRCA1- und BRCA2-Gene erfolgt autosomal-dominant mit verminderter Penetranz und damit geschlechter-unabhängig (4, 5). Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen sind nicht nur für das erblich bedingte Mammakarzinom, sondern auch für das erblich bedingten Ovarialkarzinom verantwortlich. Bei den Mammakarzinomen sind 10-15 % hereditär bedingt, davon sind 25–55 % durch eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen verursacht (5, 6). Liegt eine solche Mutation vor, erkranken die Frauen circa 20 Jahre früher als Frauen ohne diese Mutation (7).

Weitere Gene, die bei einer Mutation mit einem hereditären Mammakarzinom in Verbindung gebracht werden, sind unter anderem ATM, CHEK2 und PALB2 (8). Studien haben gezeigt, dass BRCA1 positive Frauen häufiger an triple-negativen (fehlende Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren und fehlende HER2-Expression) Mammakarzinom erkranken, welche eine vermehrte Proliferationsrate, geringere Differenzierung (G3-Tumor) aufweisen und häufiger vom medullären Subtyp sind als Mammatumore ohne BRCA1-Mutation (9, 10, 11).

Das Mammakarzinom vom medullären Typ kommt bei dem sporadisch auftretenden Mammakarzinom selten vor und zeichnet sich durch seine höhere Malignität bei geringerer Differenzierung (G3-Tumor) aus (10). Das triple-negative Mammakarzinom (*triple negativ breast cancer*, TNBC) benötigt durch die eingeschränkten Therapieoptionen bei fehlenden Möglichkeiten einer zielgerichteten Therapie (endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiven Tumoren, Antikörpertherapie bei Expression des

HER2neu-Rezeptors) und höhere Aggressivität, die Notwendigkeit einer aggressiveren Therapie. Bei Mammakarzinomen mit Mutation des BRCA2-Gens kann häufiger als bei Mutationen im BRCA1-Gen eine Überexpression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden, was zu einem besseren Outcome dieser Patienten im Vergleich zu Patienten mit BRCA1-Mutation führt (10, 11).

BRCA-bedingte Mammakarzinome treten häufiger bilateral auf (6, 12, 13). Frauen, die früh am hereditären Mammakarzinom erkrankt sind (< 40 Jahre), hatten nach 25 Jahren zu 62,9 % ein kontralaterales Mammakarzinom (14).

In 5–10 % der Ovarialkarzinome liegt eine genetische Prädisposition vor. Hiervon sind 90 % auf eine Mutation im BRCA1- beziehungsweise BRCA2-Gen zurückzuführen (15, 16). Weitere Gene, die bei einer Mutation das hereditäre Risiko eines Ovarialkarzinoms erhöhen, sind: BRIP1, RAD51C und RAD51D (17).

Histologische Untersuchungen von Ovarialkarzinomen zeigten als häufigsten Typ bei Vorliegen einer BRCA-Mutation, als auch bei akzidentell aufgetretenen Ovarialkarzinomen einen serösen *high-grade* Tumor. Andere histologische Subtypen (z.B.: vom muzinösen- oder *borderline*-Typ) können bei Patienten mit BRCA-Mutation deutlich seltener bis gar nicht nachgewiesen werden (18, 19). Auffällig sind zudem ein höheres *Grading*, sowie eine häufiger auftretende Mutation des Tumorsuppressorgens TP53 und damit eine höhere Aggressivität der BRCA-assoziierten Ovarialtumoren (18, 20). Dies zeigt, dass eine genetische Untersuchung bei prädisponierten Personen wichtig ist. Mit dem Wissen um die vorhandene Mutation kann eine prophylaktische Therapie bzw. engmaschige Vorsorgeuntersuchungen ein Erkrankungsrisiko senken (21, 22). Abhängig davon, in welchem BRCA-Gen die Mutation vorliegt, variiert das Lebenszeitrisiko für die Tumorerkrankungen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kumulatives Erkrankungsrisiko bei einer BRCA1/2-Mutation

	BRCA1	BRCA2
Frauen	72 % Mammakarzinom	69 % Mammakarzinom
	48,3 % Ovarialkarzinom	20 % Ovarialkarzinom
Männer	1,2 % Mammakarzinom	7–8 % Mammakarzinom
	29 % Prostatakarzinom	60 % Prostatakarzinom

Tabelle 1: Kumulatives Erkrankungsrisiko für BRCA1/2-GenmutationsträgerInnen an einem Mamma-, Ovarial- und Prostatakarzinom zu erkranken, nach Geschlecht und BRCA-Mutation sortiert. Lebenszeitrisiko bei Mammakarzinom bis zum 80. Lebensjahr; bei Ovarialkarzinom bis zum 70. Lebensjahr; bei Prostatakarzinom bis zum 85 Lebensjahr, modifiziert nach Daly et al. (23).

4.2 Interdisziplinäres Brustzentrum

4.2.1 Deutsches Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs

1994 wurden in der Universitätsklinik Düsseldorf die ersten Beratungsgespräche für „Ratsuchende aus Hochrisikofamilien“ (24) geführt. Zu diesem Zeitpunkt konnten die Genmutationen noch nicht sequenziert werden, sodass nur Wahrscheinlichkeiten für ein erhöhtes Risiko des Ratsuchenden genannt werden konnten (25).

1997 wurden in Deutschland mit Hilfe der deutschen Krebshilfe zehn Zentren eröffnet, die eine gezielte Genanalyse im BRCA1- und BRCA2-Gen durchführen konnten. Dazu zählte auch die Universitätsklinik Düsseldorf. Das Konzept der Zentren beruht auf Beratung, Gentestung und Prävention. Dies geschieht mittels interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Psychologen und Humangenetikern (25, 26). 2023 gibt es in Deutschland 23 Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs (27).

4.2.2 Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs

Seitdem bekannt ist, dass eine genetische Veranlagung zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für ein Mamma- und Ovarialkarzinom führt, wurden schrittweise interdisziplinäre Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs (ZFBEK) etabliert. Diese Zentren sind mit ihren Sprechstunden an einen deutschlandweiten Verbund von Universitäten angeschlossen, um allen Ratsuchenden bundesweit ein einheitliches Betreuungsangebot zu bieten. Dieser Verbund ist das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs.

Seit 1994 gibt es an dem Universitätsklinikum Düsseldorf eine Beratungsmöglichkeit für alle Ratsuchende aus Hochrisikofamilien (24). Ratsuchende können sich an das Sekretariat wenden oder sich auf der Internetseite des Verbunds informieren und schon im Vorfeld durch Beantwortung einzelner Fragen erfahren, ob der begründete Verdacht auf eine Mutation besteht und eine genetische Beratung angeraten wird. Dabei wird zwischen den Betroffenen, welche selbst am Karzinom erkrankt sind, und den Ratsuchenden unterschieden, bei welchen eine familiäre Häufung vom Mamma- und Ovarialkarzinomerkrankungen besteht.

Das Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs hat verbindliche Einschlusskriterien festgelegt, bei denen, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte auf die Ratsuchenden und ihre Familien zutrifft, eine genetische Testung als sinnvoll betrachtet wird:

- \geq drei Frauen mit Mammakarzinom
- \geq zwei Frauen mit Mammakarzinom, eine davon $<$ 52. Lebensjahr
- \geq eine Frau mit Mammakarzinom und mindestens eine mit Ovarialkarzinom oder eine Frau mit Mamma- und Ovarialkarzinom
- \geq zwei Frauen mit Ovarialkarzinom
- \geq eine Frau mit Mammakarzinom $<$ 37. Lebensjahr
- \geq eine Frau mit einem bilateralen Mammakarzinom das erste $<$ 52. Lebensjahr
- \geq ein Mann mit Mammakarzinom und \geq eine Frau mit Mamma- oder Ovarialkarzinom
- Bereits erfolgter Nachweis einer Mutation in einem Risikogen in der Familie

Noch in der Evaluierung sind folgende Kriterien:

- \geq eine Frau mit Triple-negativem Mammakarzinom $<$ 61. Lebensjahr
- \geq eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung $<$ 81. Lebensjahr (28).

4.2.3 Ablauf der Vorstellung im ZFBK

Erfolgte seitens der Ratsuchenden eine telefonische oder schriftliche (per E-Mail) Kontaktaufnahme zum ZFBK an der Universitätsklinik Düsseldorf, werden mittels der Einschlusskriterien des deutschen Konsortiums für familiären Brust- bzw. Eierstockkrebs die Eignung zur Beratung erfasst.

Sind die Einschlusskriterien erfüllt, wird den Ratsuchenden ein Fragebogen zugesandt, in welchem erneut die Kriterien sowie die familiären Erkrankungen abgefragt werden. Nachfolgend findet in der Sprechstunde ein Beratungsgespräch statt, in welchem ein differenzierter Stammbaum erstellt wird. Anhand dessen wird ein rechnerisches Risiko ermittelt, eine Mutation in den BRCA-Genen zu tragen.

Mit den Ratsuchenden werden alle relevanten Themen besprochen, die sich auf die Genuntersuchung, die möglichen Ergebnisse und je nach Ergebnis die Therapieoptionen beziehen. In der Aufklärung über die genetische Untersuchung wird auch auf die Konsequenz hingewiesen, die ein negatives aber vor allem positives Ergebnis auslösen könnte. Die ratsuchende Person wird dabei von dem bereits benannten interdisziplinären Team beraten, um alle aufkommenden Fragen beantworten zu können. Den Beratenden wird nach dem Gespräch eine individuelle Bedenkzeit eingeräumt, es besteht die Möglichkeit Fragen zu notieren und sich mit Angehörigen zu beraten.

Angeraten wird zudem die Anwesenheit von bereits erkrankten Angehörigen. Diese werden als Indexpersonen bezeichnet und für die Genanalyse aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer genverändernden Mutation bevorzugt. Bei fehlenden lebenden Indexpatienten besteht die Möglichkeit der Genanalyse des in der Pathologie aufbewahrten Materials aus operativen Therapien oder Biopsien, sofern vorhanden.

Nach einigen Wochen werden die Ratsuchenden benachrichtigt, dass das genetische Ergebnis vorliegt. Bei der Befundbesprechung werden die Ergebnisse der genetischen Untersuchung und das statistische Risiko besprochen. Je nach Ergebniskonstellation werden die Möglichkeiten zur intensivierten Früherkennung oder zur risikoreduzierenden Operation besprochen. Bei bereits an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankten Patienten, bei denen aufgrund der familiären Vorgeschichte eine Mutation vorliegen könnte, erfolgt ebenfalls eine interdisziplinäre Beratung und die Einbindung ins ZFBK.

4.2.4 Die genetische Analyse

Aus der Blutprobe, die der zu untersuchenden Person entnommen wird, bzw. der Gewebeprobe der Indexperson, wird die DNA isoliert und mittels TruRisk® Genpanel-Analyse, welche jährlich auf dem neusten Stand der Forschung angepasst wird, untersucht. Bei der Genanalyse werden die sogenannten Kerngene ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN, und STK11 welche mit dem Mamma- und Ovarialkarzinom in Verbindung gebracht werden können, untersucht (29). Besondere Beachtung finden die Sequenzvarianten der Keimbahnen und deren Potential nicht mehr funktionsfähige Proteine zu codieren (30). Es werden zudem weitere Gene untersucht, bei denen vermutet wird, dass sie eine erhöhte Assoziation zum Mamma- und Ovarialkarzinom haben. Darunter fallen z.B. die Gene: FANCM, XRCC2, RECQL.

Das deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs untersucht zudem weitere Gene, bei denen eine Mutation zu einem erhöhten Mamma- oder Ovarialkarzinomrisiko führen kann, um sie nach der Validierung in das TruRisk® Genpanel aufzunehmen zu können (31). Das NBN-Gen war zu Beginn im TruRisk® Genpanel enthalten, nach weiteren Studien und *Follow-ups* der betreuten Patientinnen des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs zeigte sich, dass eine Mutation im NBN-Gen für kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko steht (32). Es verblieb

daraufhin als Forschungsgen im TruRisk® Genpanel, da ein Zusammenhang mit einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko bisher nicht ausgeschlossen werden konnte (32).

Die nachgewiesenen Mutationen wurden in verschiedene Risikogruppen eingeordnet. Auch hier nennt das Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs Kriterien für eine Klassifizierung der Sequenzvarianten, um innerhalb Deutschlands eine einheitliche Bewertung der Ergebnisse zu erhalten (30). So wurden fünf Klassifizierungen vorgenommen: pathogen; wahrscheinlich pathogen; unsicher; wahrscheinlich nicht pathogen bzw. von geringer klinischer Bedeutung dadurch nicht pathogen und von keiner klinischen Bedeutung (33). Die Risikoeinschätzungen werden immer neu bewertet, so kann es vorkommen, dass eine gefundene Varianz die bisher als nicht pathogen eingestuft wurde, nach ein paar Jahren als wahrscheinlich pathogen eingestuft wird. Sollte dies der Fall sein, wird im Rahmen des *Recall-Systems* die Ratsuchenden informiert und ein neues Beratungsgespräch vereinbart, um die möglichen Konsequenzen aus der neuen Einstufung zu besprechen (32).

Je nach Ergebnis der Genuntersuchung und der rechnerischen Risikoeinschätzung gibt es angepasste Maßnahmen und Therapieoptionen.

4.3 Therapieoptionen der betroffenen Frauen

4.3.1 Operative präventive Therapie

Für Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2- Mutation und für Frauen mit einem nachgewiesenen erhöhten Mamma- bzw. Ovarialkarzinomrisiko gibt es die Möglichkeit einer prophylaktischen und somit risikoreduzierenden Mastektomie (RRM) bzw. einer prophylaktischen bilateralen Adnexektomie, im weiteren Verlauf als risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO) bezeichnet. Die RRM erzielt eine Risikoreduktion an einem Mammakarzinom zu erkranken von bis zu 90 % (22, 34, 35). Mit einer zusätzlichen RRSO senkt sich das Risiko um bis zu 95 % (35).

Die gesetzlichen Kostenträger, übernehmen die Kosten für diese Operationen nur in Einzelfallentscheidungen. Dies kommt daher, dass sie nur die Kosten für „die Behandlung einer Krankheit“ (36) übernehmen. Mutationsträgerinnen werden als gesund erachtet bzw. lassen sich gesundes Gewebe entfernen (36), dementsprechend müssen die risikoreduzierenden Operationen gesondert genehmigt werden. Die Operation sollte nur nach der Zusage der Kostenübernahme der Krankenkasse durchgeführt werden, damit die Frauen die Therapie nicht selbst bezahlen müssen. Bis zu einer endgültigen

Entscheidung des medizinischen Dienstes der Krankenversicherung muss die Patientin immer auch mit einer Absage rechnen, was die Psyche stark belasten kann (36).

Operative Entfernung des Brustdrüsengewebes

Die risikoreduzierende Mastektomie kann bilateral als auch kontralateral, bei bereits an Mammakarzinom erkrankten Frauen, erfolgen.

Ziel der RRM ist es, das gesamte Brustdrüsengewebe zu entfernen.

Es gibt mehrere Arten der RRM:

- Hauterhaltende Mastektomie (*Skin-Sparing-Mastectomy* (SSM)): das komplette Brustdrüsengewebe inklusive des Nippel-Areola-Komplex wird unter Erhalt des Hautmantels entfernt. Hierbei ist der Erhalt der subkutanen Gefäße wichtig um Nekrosen zu verhindern (37). Eine Hautmanteldicke > 5 mm zeigt bereits Restdrüsengewebe und geht mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko einher (38).
- Mamillenerhaltende Mastektomie (*Nipple-Sparing-Mastectomy* (NSM)): Hierbei wird nur das Brustdrüsengewebe reseziert. Die Haut und der Nippel-Areola-Komplex bleiben bestehen. Dabei ist es wichtig, möglichst viel Drüsengewebe hinter dem NAK zu entfernen, um das Karzinomrisiko zu minimieren und mit dem verbleibendem Randgewebe die Vaskularisierung der Brustwarze aufrecht zu erhalten (37, 39, 40). Rusby et al. (40) zeigte auf, dass ein Randsaum von 2 mm bzw. 3 mm Dicke 50 % bzw. 66 % der Gefäße des NAK beinhaltet, der Rest der Gefäße befindet sich zentral im Gangbündel. Das Gangbündel wird bei einem 2 mm bzw. 3 mm Randsaum zu 96 % und 87 % exzidiert (40). Erste Studien zeigen bereits, dass das Risiko für ein Mammakarzinom nicht höher ist als das bei einer SSM (41, 42, 43). Bei der NSM haben die Frauen ein besseres Körperbild und zeigen ein höheres psychosoziales Wohlbefinden, jedoch kann bei den meisten NAKs die Sensibilität nicht erhalten bleiben (44, 45).
- Die modifizierte radikale Mastektomie: Wird nur noch selten in Einzelfällen zur Risikoreduzierung angewendet. Häufiger wird sie bei therapeutischen Operationen angewendet. Hierbei wird die komplette Brust, samt Hautmantel und Nippel-Areola-Komplex (NAK) entfernt. Manchmal wird diese Operation noch um die Lymphknotenentfernung in der Axilla erweitert. Eine spätere Rekonstruktion erfordert umfangreichere Operationen als bei einer hautschonenden Mastektomie (35, 46).

Circa ein Jahr nach der RRM wird ein MRT zum Detektieren von Restdrüsengewebe empfohlen (7). Sollte Restdrüsengewebe gefunden werden, stellt dies ein Restrisiko für ein Mammakarzinom dar. Eine operative Entfernung dessen sollte erwägt werden.

Operative Techniken der RRM und Schnittführung

Die Schnittführung der RRM hängt von der gewählten Technik (*Skin-Sparing-Mastectomy*, *Nipple-Sparing-Mastectomy* oder modifizierte radikale Mastektomie) und dem Ziel (Tumorentfernung, prophylaktische Operation mit oder ohne Rekonstruktion) der Mastektomie ab. Faktoren wie Volumen, Voroperationen und Bestrahlungen der Brust, Haut- und Gewebeverhältnisse und der Wunsch der Patientin müssen zudem berücksichtigt werden (47). Die gewählte Schnittführung sollte präoperativ an der stehenden Patientin angezeichnet werden (37).

Es gibt folgende Schnittführungen:

- Die periareoläre Schnittführung, die um den ganzen Nippel-Areola-Komplex oder als Halbmondsichel verläuft (46).

Der Vorteil dieser Schnittführung bei einer SSM ist, dass einzig die Haut des NAK entfernt wird und die resultierende Narbe nur gering sichtbar ist (48). Bei Makromastie ist dieses Verfahren bedingt geeignet, da lediglich ein geringer Hautüberschuss entfernt werden kann (49). Über diesen Zugangsweg ist eine modifizierte radikale Mastektomie bei kleinen Brüsten möglich (50). Bei einer NSM kommt es bei der periareoläre Inzision zu häufigen Nekrosen des NAK. Mit der modifizierten Technik, der doppelten konzentrisch um die Mamille laufenden periareolären Schnittführung, wird das Risiko minimiert (49, 51).

- Die invertierte T-Schnittführung oder auch *Wise pattern* genannt, die in einer vertikalen vom NAK ausgehenden in die Inframammärfalte horizontal verlaufende Narbe resultiert (46).

Bei dieser Schnittführung ist eine Reduktion mit Straffung des Hautmantels möglich und wird daher bei Makromastie bzw. ptotischen Brüsten bevorzugt, jedoch ist die vertikale Narbe sichtbar (52). Bei einem ausgeprägtem und ausgedünntem Hautmantel ist die Durchblutung geringer und Nekrosen treten häufiger auf (51). Diese Schnittführung kann durch den Vorteil der Hautstraffung sowohl bei der NSM, SSM und der modifizierten radikalen Mastektomie angewendet werden.

- Die Schnittführung entlang der Inframammärfalte.
Eine Schnittführung die lateral oder über die komplette Länge der Inframammärfalte geht, bringt bei der NSM den Vorteil der Schonung des NAK und somit weniger Mamillennekrosen (46). Die Resektabilität der kranialen Brustdrüse ist dagegen erschwert (51). Die resultierende Narbe ist durch ihre Lage kaum sichtbar, sofern sich die natürliche Unterbrustfalte durch die Rekonstruktion nicht verschiebt (51). Bei kleinen Brüsten ist diese Schnittführung auch bei einer modifizierten radikalen Mastektomie möglich (53).
- Die Schnittführung entlang der Brustdrüse lateral radial bzw. vertikal radial.
Hiermit ist das Erreichen der Axillären Lymphknoten, zur Lymphadenektomie, erleichtert, sodass dies häufiger bei therapeutischen Mastektomien und der modifizierten Radikalen Mastektomie angewendet wird (54).
- Schnittführungen entlang vorheriger Brusteingriffe
Diese benutzt die vorherigen Narben um neue zu vermeiden und gegebenenfalls vorherige Markierungen in der Brust mit zu entfernen (53).

Im Universitätsklinikum Düsseldorf werden bei der risikoreduzierenden hautsparenden Mastektomie hauptsächlich die periareoläre Inzision oder der Inverse T-Schnitt benutzt. Die Schnittführung entlang der Inframammärfalte und die invertierte T-Schnittführung werden häufiger für die Mamillen erhaltende Mastektomie eingesetzt.

Bei der modifizierten radikalen Mastektomie wird häufig eine horizontale Schnittführung gewählt, welche lateral liegt, um nicht im Dekolleté sichtbar zu werden.

Operative Techniken der RRM und Rekonstruktionstechniken

Das Ziel der Brustrekonstruktion ist es, der Frau mit einer möglichst natürlichen Form der wiederhergestellten Brust ein besseres Körpergefühl und eine Reduktion der psychischen Belastung zu geben (55). Dies kann als primäre (einzeitige) oder sekundäre (zweizeitige) Rekonstruktion nach der Mastektomie erfolgen. Der Zeitpunkt wird anhand der gewählten risikoreduzierenden Operation, der Rekonstruktion und der körperlichen Gegebenheiten festgelegt.

Es gibt zwei unterschiedliche Verfahren zur Brustwiederherstellung:

- die heterologe Rekonstruktion mittels Implantat unter ggf. Verwendung eines Netzes,
- die autologe Rekonstruktion mittels *Cutis flap*, Lappenplastik oder Eigenfetttransplantation.

Sollte die Brust durch eine modifizierte radikale Mastektomie entfernt worden sein und die Patientin entschließt sich zur sekundären Rekonstruktion mittels Implantat, so ist die vorherige Einlage eines Expanders zum Dehnen des Hautmantels erforderlich. Der Expander wird auf das gewünschte Volumen langsam in mehreren Sitzungen mittels Kochsalzinjektionen aufgespritzt, bis er durch ein Implantat ausgetauscht werden kann (56).

Beim Einsetzen eines Implantats werden für gewöhnlich Silikonimplantate benutzt (57). Dies geschieht bei der SSM und NSM häufig mittels primärer Rekonstruktion (58). Der Nachteil eines Implantats ist, dass es sich um Fremdmaterial handelt und das Risiko einer Kapselbildung mit nachfolgender Kapselbildung besteht. Dies kann zu Schmerzen, Verhärtungen und Verformungen führen (59). Implantate haben nur eine begrenzte Haltbarkeit und können rupturieren. Bei symptomatischen Rupturen muss das Implantat explantiert werden (60).

Je nach Schnittführung und/oder anatomischen Gegebenheiten kann ein zusätzliches Netz zur Stabilität des Implantats eingenäht werden. Die Netze werden am kaudalen Rand des Musculus pectoralis major und der Brustwand befestigt, was dem Implantat kaudal und lateral einen stabilen Halt bietet (56).

Es gibt zwei unterschiedliche Netzarten, die entweder aus einer azellulären Matrix oder einer synthetischen Matrix bestehen. Die azelluläre Matrix wird aus menschlicher, Rinder- oder Schweinehaut gewonnen und ist kostenintensiver als die künstlich hergestellte Matrix (61). Die synthetischen Netze sind verfügbar als nicht-, teil- oder komplett resorbierbar (56). Das SERI® Mesh (Seri Surgical Scaffold), ein Netz aus Seidenprotein, wurde unter anderem bei Brustrekonstruktionen eingesetzt. Aufgrund fehlender Zulassungen, für diese Verwendung, seitens der FDA und zunehmenden Komplikationen wurde die Vermarktung für die Verwendung bei Brustrekonstruktionen eingestellt (62, 63). Seit 2021 werden diese Netze nicht mehr hergestellt (64).

Bei der autologen Rekonstruktion mittels Lappenplastik können freie Lappen sowie gestielte Lappen benutzt werden (59). Mehrere Regionen sind für die Rekonstruktion

geeignet. Ohne den Einsatz eines Muskels kann der Deep inferior epigastric perforator (DIEP)-Lappen zur Rekonstruktion benutzt werden. Dabei wird der Hautmantel mit dem Unterhautfettgewebe des Unterbauchs mit den dazugehörigen Blutgefäßen zur Rekonstruktion benutzt. Wichtig ist hierbei ein überschüssiger Hautmantel am Bauch (55). Mit Einsatz eines Muskels wird ein Teil des Musculus latissimus dorsi mit der darüber liegenden Haut und Gefäßversorgung verwendet. Der Musculus rectus abdominis kann als Transverser Rectus Abdominis Musculocutaneus (TRAM)-Lappen benutzt werden. Dabei muss der Bauchmuskel durch ein Netz ersetzt werden, um einer Hernienbildung entgegenzuwirken.

Bei der autologen Rekonstruktion mittels Eigenfetttransplantation müssen genügend Eigenfettdepots vorhanden sein, die bei der Liposuktion gewonnen werden können. Die dabei entnommenen und gereinigten Fettzellen werden in die Brust injiziert. Diese Prozedur muss gegebenenfalls mehrmals wiederholt werden, um eine gute Brustfüllung zu erhalten (65).

Vorteil der autologen Rekonstruktion ist, dass es eigenes Gewebe ist. Somit kann sich keine Kapsel bilden und sich das Gewebe natürlich verhalten. Dies bedeutet, dass es sich beim Lagewechsel wie die ursprüngliche Brust verhält. Zusätzlich altert das Gewebe wie das umliegende Gewebe und auch bei Gewichtsabnahme und -zunahme verhält es sich wie das umliegende Gewebe (66).

Als Nachteil sind die Lappenplastiken jedoch komplexer, zeitintensiver und es entstehen zusätzliche Narben. Bei der OP wird mehr Zeit in Narkose verbracht und je nach Lappenplastik geht es mit einer Schwächung des Muskels einher (67). Es kann als Komplikation unter anderem zu Durchblutungsproblemen und Fettgewebsnekrosen kommen (67). Häufig wird auch eine vorbereitende Operation zum Unterbinden mancher Gefäße zur besseren Durchblutung der Lappen benötigt. Bei der autologen Rekonstruktion ist der Krankenstand höher als bei der heterologen Rekonstruktion (68). Sollte bei der Mastektomie der Nippel-Areola-Komplex entfernt worden sein, so kann dieser durch eine dauerhafte Pigmentierung des Gewebes wieder dargestellt werden. Mittels *Skate-Flap* kann die Erhabenheit und Prominenz des Nippels hergestellt werden. Dazu wird an der Stelle, an der der Nippel entstehen soll, eine gestielte Figur aus der Haut geschnitten und daraus der Nippel geformt (59).

Komplikationen der RRM mit Rekonstruktion

Im Rahmen der Mastektomie und der Rekonstruktion kann es zu zahlreichen Komplikationen kommen. Postoperative Komplikationen die innerhalb von 30 Tagen auftreten werden zu den Frühkomplikationen gezählt. Spätkomplikationen werden definiert als Komplikationen die 30 Tagen postoperativ auftreten (68).

Insgesamt treten die Komplikationen bei der Implantat basierten Wiederherstellung später auf als bei der autologen Rekonstruktion (68).

Zu den Frühkomplikationen zählen: Nachblutungen, Hämatome, Serome, Entzündungen, Infektionen, Haut- und Mamillennekrosen, Wundheilungsstörungen, sowie anhaltende Schmerzen (51, 69). Diese können bei allen Arten der risikoreduzierenden Mastektomie auftreten.

Bei kleineren Hämatomen bedarf es keiner Intervention, größere Hämatome müssen ausgeräumt und Nachblutungen gestillt werden (70).

Serome müssen ggf. punktiert und wie die Entzündung und Infektion lokal bzw. systemisch antibiotisch therapiert werden (71). Wundheilungsstörungen können konservativ oder operativ behandelt werden, wenn der Defekt zu groß oder die Prothese mit betroffen ist.

Haut- und Mamillennekrosen können kleine Areale oder den ganzen NAK bzw. Hautlappen betreffen. Die Therapie richtet sich nach dem Ausmaß und kann von abwartendem Verhalten über partieller Exzision bis hin zum Totalverlust der rekonstruierten Mamma führen (43, 72).

Das Risiko, nach einer Rekonstruktion chronisch neuropathische Schmerzen zu entwickeln, ist nach den Studien von Moberg et al. und Henderson et al. gering (68, 73). Bei der autologen Rekonstruktion können Lappendefekte mit Fettgewebenekrosen, (Teil-)Verlust, Bauchwanddefekte mit Hernien und Hebedefektmorbidityäten mit u.a. Schwächung der Bauchmuskulatur als Komplikation auftreten (67). Diese Komplikation treten stärker auf, wenn eine bilaterale autologe Rekonstruktion erfolgt ist. Bei zu großen Defekten ist ein Wechsel auf weiteres Eigengewebe z.B. des Gluteallappens oder die Kombination aus autologer und heterologer Rekonstruktion möglich (74). Frühkomplikationen treten vor allem bei autologen Rekonstruktionen auf, da sie zusätzliche Eingriffe am Körper beinhalten und mit einer längeren Operationsdauer einhergehen (55).

Frey et al. und Park et al. untersuchten die Komplikationsraten nach der Schnittführung bei einer *Nipple-Sparing-Mastectomy*: Es zeigte sich, dass die Mamillennekrose am häufigsten bei der periareolären Schnittführung auftritt, gefolgt von der radialen und inframammären Schnittführung (53, 75).

Die invertierte T-Schnittführung wird häufig bei Makromastie und ptotischen Brüsten angewendet, welche vermehrt bei adipösen multimorbiden Patientinnen auftreten. Das Auftreten von Gewebenekrosen und Wundheilungsstörungen sind bei dieser Schnittführung im Vergleich zu den anderen Schnittführungen erhöht (51, 53).

Ursache der Komplikationen sind häufig ein dünner Hautmantel, der eine zu geringe Durchblutung aufweist und Vorbehandlungen wie z.B. Chemo- oder Strahlentherapien. Rauchen, Adipositas und Diabetes mellitus, begünstigen das Auftreten von Komplikationen (37, 51, 53). Eine gründliche Aufklärung ist nötig um durch eine Gewichtsreduktion, Nikotinersatztherapie, und einen gut eingestellten Diabetes mellitus präoperativ eine Risikoreduktion zu erwirken.

Spätkomplikationen kommen nach Jahren meistens bei den heterologen Rekonstruktionen vor und umfassen die Kapselfibrose, das Rippling, die Prothesendislokation und die Perforation des Implantats, was zu dem Verlust bzw. Wechsel des Implantats führen kann (60, 76).

Bei der Kapselfibrose wird vom Körper eine Kapsel um das Fremdmaterial gebildet. Dies bewirkt beim Betroffenen Verhärtungen, Schmerzen der Brust und im fortgeschrittensten Stadium eine Deformierung bis hin zur Ruptur des Implantats, sodass eine Kapsulotomie oder Kapsulektomie notwendig wird (76).

Das Rippling ist die Faltenbildung der Haut über dem Implantat und wird vor allem im Dekolleté sichtbar (77).

Diese Komplikationen können durch einen Wechsel des Implantats oder durch einen Wechsel auf eine autologe Rekonstruktionstechnik behandelt werden (77).

Knight et al. entwickelte ein Prä-, intra- und postoperatives Protokoll um die Implantatverlustrate zu reduzieren (78). Zu den präoperativen Maßnahmen zählt die Studie: die richtige Auswahl der Mastektomieart zur Patientin zu wählen, sowie und eine antibiotische Prophylaxe durchzuführen. Zu den intraoperativen Maßnahmen werden unter anderem gezählt: das Wechseln zu neuen sterilen Handschuhen vor der Berührung des Implantats, eine bakterio-statische Naht, ein Fibrinkleber zum Hautschluss und eine getunnelte Drainage. Die postoperativen Maßnahmen beinhalten eine Weiterführung der

antibiotischen Prophylaxe bei Patientinnen mit erhöhtem Komplikationsrisiko, ein Ziehen der Drainagen, wenn diese an zwei folgenden Tagen unter 30 ml fördern und bei kleinen Wunden ein frühes Debridement durchzuführen (37, 78). Bei Anwendung dieser Protokolle konnte in Großbritannien eine signifikante Reduktion der Implantatverluste drei Monate postoperativ festgestellt werden (78).

In der Studie von Barton et al. zeigte sich, dass eine zweizeitige Brustwiederherstellung nach bilateraler risikoreduzierender Mastektomie im Vergleich zur einzeitigen Rekonstruktion das Komplikationsrisiko erhöht (80,6 % zu 64,0 %) (79). Dabei traten 68 % der Komplikationen innerhalb von einem Monat und 86 % innerhalb von drei Monaten auf. Die Reoperationsrate der Patientinnen lag bei 47 % nach autologer und bei 25 % nach heterologer Rekonstruktion. 87 % der Patientinnen ohne Wiederaufbau hatten keine weiteren Operationen (79).

Ästhetische Probleme wie Asymmetrien der Brüste, tastbare oder durchscheinende Implantate sowie Hautüberschüsse, die sogenannten *Dog ears*, können als Komplikation noch hinzu kommen (46). Sollten die ästhetischen Probleme die Patientin zu sehr belasten, wird eine erneute Operation notwendig.

Mehrere Studien ergaben, dass die Patientinnen mit autologem Wiederaufbau der Brust signifikant zufriedener mit dem Gesamtergebnis waren als die Patientinnen mit heterologem Wiederaufbau (68, 80, 81). Moberg et al. zeigte zudem, dass > 93 % der Patientinnen die risikoreduzierender Mastektomie mit Wiederaufbau nicht bereuen und sie anderen Frauen empfehlen würden.

Eine selten auftretende Komplikation, ist das Brustimplantat-assoziierte anaplastische Großzell-Lymphom (BIA-ALCL), welches 1997 das erste Mal beschrieben (82) und 2016 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine neue Entität des anaplastischem großzelligem Lymphom definiert wurde (83). Texturierte Implantate, eine Gram-negative Kontamination, eine genetische Veranlagung und die Zeit scheinen das Auftreten von BIA-ALCL zu fördern (84). Das BIA-ALCL präsentiert sich nach Jahren als periprothetisches Serom zwischen Implantat und Kapsel mit im Verlauf infiltrativem Wachstum, so dass initial eine Kapsulektomie und bei fortschreitendem Stadium eine adjuvante Chemo- und Strahlentherapie indiziert ist (84).

Operative Entfernung der Ovarien

Die risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie kann bei Frauen, die eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation aufweisen, indiziert sein. Dabei sollte das 40. Lebensjahr erreicht und die Familienplanung abgeschlossen sein (85). Das Risiko, an Ovarialkarzinom zu erkranken, kann so um 97 % reduziert werden (86). Auch das bestehende Mammakarzinomrisiko wird durch die Ovarien- und Tubenentfernung weiter reduziert (86).

Der Nachteil einer frühzeitigen RRSO besteht in der frühzeitigen Menopause mit den dazugehörigen Symptomen von Übelkeit, Schwindel, Hitzewallungen, Migräne, Libidoverlust, Stimmungsschwankungen bis hin zur Depression, Osteoporose und Herzerkrankungen (87, 88).

Es sollte eine Hormonersatztherapie erwogen werden, um eine frühzeitige Menopause zu verhindern. Hierbei gibt es die Möglichkeit Östrogen allein (sofern die Patientinnen eine zusätzliche Hysterektomie erhalten haben) oder in Kombination mit Progesteron einzunehmen. In einer ersten Studie zeigte sich, dass die Therapie mit Östrogen kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko hat (89), Langzeitstudien stehen noch aus (87). Die Therapie mit Östrogen und Progesteron zeigte in Studien eine mögliche negative Auswirkung mit Erhöhung des Mammakarzinomrisikos und muss noch weiter untersucht werden (89).

Die RRSO wird fast immer minimalinvasiv mittels Laparoskopie durchgeführt. Sollten z.B. durch Voroperationen zu starken Verwachsungen im Bauchraum vorhanden sein, so wird eine Laparotomie durchgeführt. Bei dem Eingriff ist eine Inspektion des Beckens, eine Spülung dessen zur zytologischen Untersuchung und mehrere Probenentnahmen zur histologischen Untersuchung obligat (90). Voroperationen und somit Verwachsungen und auch die körperliche Konstitution der Patienten entscheiden über das operative Vorgehen (86).

Komplikationen der risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie

Verletzungen der umgebenen Strukturen, wie Gefäße, Darm, Blase, Vagina und Ureter sind durch das Einbringen der Trokare und das Freipräparieren und Entfernen der Adnexe möglich (86). Je nach Ausmaß der Verletzung muss, um eine adäquate Versorgung zu gewährleisten, während der Operation von einer Laparoskopie auf eine Laparotomie gewechselt werden. Blutungen, Wundheilungsstörungen und Verwachsungen können

sowohl bei der minimalinvasiven als auch bei der offenen Operationstechnik auftreten (91). Nach einer Laparotomie kann es zur Hernienbildung kommen (92).

4.3.2 Medikamentöse präventive Therapie

Nach Studienlage ist die medikamentöse Therapie zur Risikoreduktion für postmenopausale Frauen mit selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs), zum Beispiel Tamoxifen und Raloxifen, geeignet (23, 93, 94). Die Nebenwirkung der SERMs sind u.a. thrombembolische Ereignisse, Frakturen und Hitzewallungen (95). Tamoxifen erhöht das Risiko für ein Endometriumkarzinom (94). Für Frauen mit einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation und Mammakarzinom in der Anamnese gibt es mehrere Studien, die zeigen, dass die Tamoxifen Einnahme das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom reduziert (96, 97). Auch für die Einnahme von Aromatasehemmern, z.B.: Anastrozol, zeigen Studien, dass das Risiko für kontralaterales Mammakarzinom reduziert werden kann (98). Orale Kontrazeptiva senken, bei mehrjähriger Einnahme, das Risiko für diese Frauen an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (99, 100). Mehrere Studien, jedoch mit unterschiedlichen Studiendesigns, zeigten unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf das Mammakarzinomrisiko bei Genmutationsträgerinnen und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Dementsprechend sind weiterführende Studien mit gleichem Studiendesign zur besseren Vergleichbarkeit, notwendig (100, 101, 102).

4.3.3 Intensivierte Früherkennung

Sollte eine primäre Prävention nicht in Frage kommen, gibt es die Möglichkeit der sekundären Prävention: die intensivierete Früherkennung. Dabei wird das bestehende Krebsfrüherkennungsangebot erweitert.

Tragen die Frauen eine nachgewiesene Mutation in den Keimbahnengen BRCA1 oder BRCA2, sind Trägerinnen für mindestens eine in wahrscheinlich pathogen klassifizierte Genmutation, haben ein rein statistisch erhöhtes Risiko an Mammakarzinom zu erkranken oder hatten bereits eine Mammakarzinomerkrankung und haben ein erhöhtes Risiko für ein erneutes Mammakarzinom, dann haben diese Frauen ein Anrecht auf ein individuell, je nach Risiko, für sie zugeschnittenes intensiviertes Früherkennungsprogramm (36). Zu diesen Früherkennungsmaßnahmen gehören die in Tabelle 2 aufgelisteten Maßnahmen.

Tabelle 2: Intensivierte Früherkennungsmaßnahmen

Intensivierte Früherkennungsmaßnahmen		
Untersuchung	Vorteile	Nachteile
Mammographie	Hohe Sensitivität und Spezifität	Strahlenbelastung Für jüngere PatientInnen < 40 Lebensjahr nicht geeignet
Mamma-sonographie	Keine Strahlenbelastung Kein Kontrastmittel Als ergänzende Untersuchung geeignet	Geringe Spezifität Untersucherabhängige Ergebnisse
MRT-Mammographie	Keine Strahlenbelastung Für jüngere PatientInnen geeignet	Gegebenenfalls Einsatz von Kontrastmittel

Tabelle 2: Untersuchungen im Rahmen der intensivierten Früherkennung mit Vor- und Nachteilen.

Ziel dieser intensivierten Früherkennung ist es, das Mammakarzinom in einem frühen Stadium zu entdecken und somit die Heilungswahrscheinlichkeit mit einer weniger intensivierten Therapie zu erhöhen. Mit der intensivierten Früherkennung, steigt jedoch die Rate der falsch positiven Ergebnisse, die weiter abgeklärt werden müssen und somit zu einer starken psychischen Belastung der Frauen führen können.

Bei der Vorsorge des Ovarialkarzinoms wird die jährliche gynäkologische Untersuchung empfohlen. Studien zu einer intensivierten Ovarialkarzinomfrüherkennung konnten keine früheren Karzinomstadien detektiert werden, somit wurde dies nicht eingeführt (103).

Mammographie

Im Jahre 2002 wurde vom Bundestag die Einführung eines qualitätsgesicherten Screening-Programm zur Früherkennung vom Mammakarzinom beschlossen (104). In diesem Rahmen wurde das erste Einladungssystem in Deutschland etabliert, welches seit 2009 bundesweit Frauen zwischen dem 50. und dem 69. Lebensjahr alle zwei Jahre zur Mammographie einlädt. Damit wurde das größte Screening-Programm Europas errichtet (105). Im Jahresbericht zur Qualitätssicherung von 2017 der Kooperationsgemeinschaft Mammographie wurde aufgezeigt, dass 2017 fast 2,8 Millionen Frauen in Deutschland zum Screening gegangen sind (105). Bei 118.000 wurde eine weitere Abklärung veranlasst, da es Auffälligkeiten in den Bildern gab, wobei bei 16.369 Frauen ein Mammakarzinom entdeckt wurde (105).

Die Mammographie hat als einzige der Vorsorgemaßnahmen eine Strahlenbelastung. Eine Abwägung des Risiko-/Nutzen-Verhältnisses ist daher wichtig. Dennoch zeigte eine Veröffentlichung von Pace und Keating, dass das Mammographiescreening die Mortalität um bis zu 19 % senken kann (106).

Da der häufigste Faktor vom Mammakarzinom das Alter ist, wird die Mammographie erst als Regelvorsorge ab dem 50. Lebensjahr angeboten (107). Die Dichte des Brustdrüsengewebes nimmt mit dem Alter ab, somit nimmt die Sensitivität der Mammographie zu und zeigt somit weniger häufig falsch negative Befunde. Das *American College of Radiology* (ACR) hat eine Einteilung der Brustdichte vorgenommen, um damit die Aussagekraft der Mammographie einzugliedern (Tabelle 3).

Tabelle 3: ACR-Klassifikationen

ACR-Klassifikation	Befund	Bedeutung für die Mammographie
A	Fast ausschließlich Fettgewebe/Involution	Hohe Sensitivität – sehr gute Beurteilung
B	Vereinzelt Dichte Areale/Teilinvolution	Gute Sensitivität – gute Beurteilung
C	Beginnende Auflockerung des Gewebes	Nicht alle Areale sind gut zu beurteilen
D	Sehr Dichtes Gewebe	Schlechte Sensitivität – schlechte Beurteilung

Tabelle 3: Standardisierte Einteilung des Brustdrüsengewebes nach Dichte und dessen Beurteilbarkeit in der Mammographie vom *American College of Radiology* (ACR) (108), modifiziert nach Dr. G. Sauer (109).

Frauen mit einem familiär erhöhten Mammakarzinomrisiko werden in dem Mammographiescreening-Programm nicht berücksichtigt, da das Erkrankungsrisiko früher liegt. Dementsprechend ist das Brustdrüsengewebe dichter und die anfallende Strahlenbelastung wäre bei häufiger falsch negativen Befunden erhöht (110). Zur Erhöhung der Sensitivität und Spezifität, werden die Bilder von zwei unabhängigen Untersuchern angeschaut, um somit die Überdiagnosen zu reduzieren (105). Damit der Informationsaustausch standardisiert erfolgt, wurde von der ACR ein *breast imaging, reporting and data system*, kurz BI-RADS-Klassifikation, erstellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: BI-RADS-Klassifikationen

BI-RADS-Klassifikation	Bedeutung	Empfehlung
0	Beurteilung nicht möglich	Weitere Bildgebung / Voraufnahmen notwendig
1	Unauffälliger Befund	Kontrolle in der nächsten geplanten Vorsorge
2	Eindeutig benigne Befunde (z.B. Fibroadenom, Implantat, Narbe)	Kontrolle in der nächsten geplanten Vorsorge
3	Wahrscheinlich benigner Befund, mit typischen benignen Charakteristika, jedoch nicht sicher abgrenzbar	Kontrolle in 3-6 Monaten
4	Verdächtiger Befund, fehlen der üblichen benignen Charakteristika (z.B. Mikrokalk)	Biopsie des Befundes
5	Hoch verdächtiger Befund mit typischen malignen Charakteristika	Biopsie des Befundes
6	Karzinom welches bereits histologisch gesichert wurde	Stadiengerechte Therapie

Tabelle 4: Standardisierte Klassifikation zur Befundung der Mammographie vom *American College of Radiology* (ACR) (108), modifiziert nach Dr. G. Sauer (109).

Die Weiterentwicklung der Mammographie ist die Tomosynthese. Mit ihr werden die Bilder dreidimensional dargestellt. Dies gelingt durch die Aufnahme von mehreren zweidimensionalen Bildern und der anschließenden Berechnung eines dreidimensionalen Bildes. Dies bringt den Vorteil, dass Karzinome, welche normalerweise durch Überlappungen nicht zu entdecken sind, sichtbar werden. In Studien wurde gezeigt, dass sich dadurch die Wiedereinbestellungsrate verringert (111). Um die Sensitivität zu erhöhen, müssen die Radiologen lernen, die neuen Bilder richtig zu interpretieren. Zurzeit laufen Studien, damit Empfehlungen für die Leitlinie ausgesprochen werden können (111).

Mammasonographie

Ergänzend zur ärztlichen Tastuntersuchung oder bei auffälligen MRT- bzw. Mammographiebefunden sollte die Ultraschalluntersuchung der Brust stattfinden. Der Ultraschall der Brust ist kostengünstig und ohne Risiken, wie z.B. Strahlenbelastung oder Kontrastmittelgabe. Diese Untersuchung kann bei Schwangeren, Frauen mit einer erhöhten Brustdrüsendichte oder mit Implantaten durchgeführt werden. In der Sonographie können solide von zystischen Läsionen unterschieden werden (112).

Die Ultraschalluntersuchung hat nur eine geringe Spezifität und zieht somit häufig weitere Untersuchungen nach sich (112, 113). Es gibt mittlerweile automatisierte Sonographiegeräte, welche die Brust automatisch schallen. Dadurch werden Fehler minimiert, wie z.B. das inkomplette Schallen der Brust. Bisher konnten noch keine Spezifitäts- und Sensitivitätserhöhungen gegenüber der manuellen Ultraschalldiagnostik gefunden werden (8, 114).

MRT-Mammographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das empfindlichste Verfahren in der intensivierten Früherkennung, welches keine Strahlenbelastung hat. Diese Untersuchung wird einmal jährlich für Frauen empfohlen, die eine erbliche Vorbelastung in der Familie haben. Um ein besseres Ergebnis zu erhalten, werden häufig Kontrastmittel venös appliziert, um eine Anreicherung des Kontrastmittels im Tumorgewebe zu erzielen. Dichtes Gewebe bringt häufig falsch positive Ergebnisse, weshalb eine weitere Abklärung zum Beispiel mittels der Sonographie erfolgen sollte (8, 113).

Nicht für alle Patientengruppen, wie z.B. Klaustrophobiker und Patientinnen, die Kontrastmittelallergien haben, ist das MRT geeignet. Bei Schwangeren muss auf das Kontrastmittel verzichtet werden. Mittlerweile gibt es MRT-Untersuchungen, die eine diffusionsgewichtete Bildaufnahme ermöglichen, sodass auf eine Kontrastmittelgabe verzichtet werden kann. Dazu laufen noch Studien, weshalb bisher keine Empfehlung dazu gegeben werden kann (8).

Wiedereinbestellungen

Jede Auffälligkeit sowohl in der Mammographie als auch in den anderen Vorsorgeuntersuchungen zieht weitere abklärende Untersuchungen nach sich und bedeutet für die Frau eine psychische Belastung. Wiedereinbestellungen erfolgen, wenn es Auffälligkeiten in der Mammographie oder der klinischen Untersuchung gab oder bei Mängeln in den Bildaufnahmen (105).

Weitere Abklärungen werden erst durch nicht invasive diagnostische Maßnahmen wie Sonographie, MRT und Mammographie durchgeführt. Sollte der Verdacht auf ein malignes Geschehen weiterhin bestehen, wird eine Biopsie durchgeführt.

Zudem können Vorsorgeuntersuchungen auf einen frühzeitigen Zeitpunkt datiert werden, um somit eine vorzeitige Kontrolle stattfinden zu lassen (105).

4.4 Ziele der Arbeit

Mit einer Mutation im BRCA1- oder im BRCA2-Gen erhöht sich das relative Risiko für eine Frau an einem Mamma- bzw. Ovarialkarzinom zu erkranken. Für diese Frauen wurden spezialisierte Zentren gegründet, an die sie sich wenden können, wenn sie aufgrund ihrer familiären Anamnese glauben ein erhöhtes Risiko zu haben. In diesen Zentren wird in der Beratung festgestellt, ob eine Wahrscheinlichkeit vorliegt, eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen zu tragen. Sollte die Wahrscheinlichkeit bestehen, wird den Ratsuchenden die Genanalyse angeboten. Für die Frauen gibt es bei einer positiven Diagnose auf eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen die Frage, welche präventive Maßnahme für sie die richtige ist: Geht sie den Schritt einer risikoreduzierenden Operation mit der Entfernung der Ovarien bzw. der Mamma oder geht sie in die intensivierete Früherkennung, um einen sich ggf. entwickelnden Tumor frühzeitig zu erkennen?

In dieser Arbeit sollen die Erfahrungen des Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs des Universitätsklinikum Düsseldorf mit den getesteten und prophylaktisch operierten BRCA1- und BRCA2-Genmutationsträgerinnen dargestellt werden. Daten zur prophylaktischen Operation werden seit Beginn des ZFBK statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse sollen den Beratenden und Operierenden zur Unterstützung der Risikostratifikation von Komplikationen und deren begünstigenden Faktoren dienen. Es wurden drei Gruppen gebildet, um zu unterscheiden, ob die Patientinnen sich [A] rein prophylaktisch im ZFBK vorgestellt haben oder sie [B] bei der Vorstellung aktuell an einem Karzinom erkrankt sind bzw. [C] eine maligne Erkrankung in der Anamnese hatten.

Es erfolgte ein Vergleich dieser drei Gruppen hinsichtlich der Zeitspannen von Vorstellung im ZFBK und der ersten risikoreduzierenden Operation.

Untersucht wurde die Frage, ob die Rekonstruktion der Mamma, mit Einsetzen eines Netzes, mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einhergeht.

Zudem wurde geprüft, ob die Lifestylefaktoren: rauchen; ein erhöhter BMI und Diabetes mellitus einen negativen Einfluss auf die postoperativen Komplikationsraten haben.

Zusätzlich wurden die operativen Schnittführungen und Operationstechniken hinsichtlich ihrer Komplikationsraten untersucht. Ziel soll es sein, signifikante Faktoren zu finden, welche einen Einfluss auf die Komplikationen haben, um Frauen besser beraten zu können.

5 Material und Methoden

5.1 Ethikvotum, Studiendesign und Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Studie auf der Grundlage des positiven Ethikvotums mit dem Aktenzeichen 4454 vom 22.08.2016.

In den Datensatz wurden alle Patienten inkludiert, bei denen durch das ZFBK Düsseldorf zwischen 1997 und 2020 eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen nachgewiesen wurde.

Die Daten der positiv Getesteten wurden vom molekulargenetischen Forschungslabor des Universitätsklinikum Düsseldorf bereitgestellt. In die Studie einbezogen wurden 139 Patienten, welche an der Universitätsklinik Düsseldorf eine prophylaktische Operation durchführen ließen. Männliche Patienten wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert anhand der digitalisierten Akten. Verwendet wurde die Pegasos-Software der Firma nexus/marabu und unterstützend die Software MEDICO KIS der Firma CGM, in der die digitalen Arztbriefe und OP-Berichte gesichert sind. Die Parameter wurden mit Microsoft® Excel für Mac Version 16 erfasst. Einschlusskriterien für diese Studie waren [1] die Durchführung einer ein- oder beidseitigen risikoreduzierenden Mastektomie, [2] die Durchführung einer beidseitigen Salpingo-Oophorektomie sowie [3] die Durchführung einer ein- oder beidseitigen risikoreduzierenden Mastektomie und gleich- oder zweizeitigen beidseitigen Salpingo-Oophorektomie. Die gesamte operative Therapie erfolgte bei allen Patienten hierbei in der gynäkologischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf.

Ausschlusskriterien waren die Durchführung der genetischen oder operativen Therapie an einem anderen Standort.

Des Weiteren wurden folgende soziodemographische Faktoren einbezogen und analysiert:

- Patientenidentifikationsnummer des ZFBK
- Alter
- Größe und Gewicht
- Anzahl der geborenen Kinder
- Stillanamnese
- Vorerkrankungen: Nikotinabusus, Diabetes mellitus
- Datum der Erstvorstellung im ZFBK
- Datum der genetischen Untersuchung

- Datum der Ergebnismitteilung der genetischen Untersuchung
- Familiäre Häufung von Mamma- und Ovarialkarzinomen, bzw. nachgewiesene BRCA1 bzw. BRCA2 Mutationen in der Familie
- Nachweis einer BRCA1- bzw. BRCA2- Genmutation
- Teilnahme an der intensivierten Früherkennung.

Die Einteilung der Patientinnen erfolgte in drei Subgruppen:

Gruppe A: Prophylaktische Testung und Operation ohne Nachweis einer Tumorerkrankung

Gruppe B: Genetische Testung aufgrund einer zum Einbezugszeitraum bestehenden Tumorerkrankung

Gruppe C: Genetische Testung mehr als 2 Jahre nach Erstdiagnose einer Tumorerkrankung.

Bei allen Patientinnen erfolgte zudem die Erfassung des Datums der Erstdiagnose, der Hormonrezeptor- sowie Her2neu-Status und die Dokumentation von erfolgten Therapien.

5.2 Therapiebezogene Daten

Risikoreduzierende Mastektomie

Bei der Durchführung einer RRM wurden folgende Daten analysiert:

- Operationsverfahren: hautsparende, nippelsparende oder modifizierte radikale Mastektomie, Schnittführung und Operationsdatum
- Durchführung eines Wiederaufbaus, Wiederaufbautechnik, Nutzung eines Interponates, Implantatwechsel oder -verlust, Gewicht und Art des Implantats, Drainageneinlage und Rekonstruktionsdatum
- Durchführung eines *Follow-up*-MRT 12 Monate postoperativ, Anteil an Restdrüsengewebe im MRT
- Erfassung postoperativer Komplikationen
- postoperative Liegedauer
- peri- und postoperativ verabreichte Antibiotikatherapie
- Eintretende Mammakarzinomerkrankungen nach RRM.

Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie

Nach erfolgter risikoreduzierender bilateralen Salpingo-Oophorektomie wurden folgende Daten einbezogen:

- Operationszeitpunkt, Schnittführung und Operationstechnik, Drainageneinlage
- Voroperationen am Bauchraum
- Erfassung von Komplikationen und postoperativer Liegedauer
- peri- und postoperativ verabreichte Antibiotikatherapie.

5.3 Statistische Methoden

Deskriptive Statistik

Die Statistische Analyse erfolgte unter Verwendung der IBM SPSS Statistics Version 26 (IBM, Armonk, New York, US). Die Daten wurden mittels standardisierter deskriptiver Statistik unter Nutzung absoluter und relativer Häufigkeiten für kategoriale Variablen sowie den Median für kontinuierliche Variablen beschrieben und graphisch aufgearbeitet. Für stetige Variablen wurden Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung bestimmt, für die kategorialen Variablen Häufigkeiten der einzelnen Ausprägungen.

Induktive Statistik

Um mögliche Zusammenhänge zu detektieren, wurden Korrelationen für die mamma- und patientinnenspezifischen Variablen erstellt. Korrelationsanalysen erfolgten mittels einer Korrelation nach Pearson sowie punktbiserial bei dichotomen und metrischen Variablen. Zur Interpretation erfolgte die Abstufung nach Cohen, $> \pm 0,1$ beschreibt eine schwache Korrelation, $> \pm 0,3$ eine mittlere Korrelation und $> \pm 0,5$ eine starke Korrelation. Im Anschluss wurden diese möglichen Zusammenhänge mittels Korrelations- und Varianzanalysen analysiert, sofern eine Normalverteilung der Variablen bestand. Die statistische Signifikanz wurde für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau angegeben. Bevor nicht-parametrische Tests durchgeführt wurden (Mann-Whitney-U, Kruskal-Wallis), wurden die Daten auf Normalverteilung untersucht (Kolmogorov-Smirnov- Test). Jeder Analyse wurde die Varianzhomogenität mittels Levene-Tests vorgeschaltet. Zur Analyse von Zusammenhängen zwischen kategorischen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest durchgeführt. Die Berechnung der Effektstärke erfolgte mittels Cramers-V. Bei fehlenden Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test wurde der exakten Fisher-Test oder Freeman-Halton-Test verwendet.

Patienten mit fehlenden Daten wurden von der korrespondierenden statistischen Analyse ausgeschlossen, jedoch nicht aus der gesamten Studie.

Klinisch relevante Signifikanz wurde ab einem p-Wert von 0,05 angenommen. Alle dargestellten p-Werte sind zweiseitig. Ein Konfidenzintervall von 95 % wurde verwendet. Bei allen p-Werten handelt es sich um korrigierte p-Werte, post-hoc-Tests wurden in jede Analyse mit einbezogen.

6 Ergebnisse

6.1 Patientenbezogene Daten

6.1.1 Kollektiv der Mutationsträgerinnen

Insgesamt wurden 139 Patientinnen berücksichtigt, bei denen im Zeitraum von 1997 bis Ende 2020 im ZFBK am Universitätsklinikum Düsseldorf eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen nachgewiesen werden konnte und welche eine risikoreduzierende Operation durchführen ließen. Zum Ende der Erfassung waren 3 Patientinnen ($n = 3$, 2,16 %) verstorben, 46 ($n = 46$; 33,09 %) lebten zum Ende der Erhebung, bei den restlichen 90 Patientinnen ($n = 90$; 64,75 %) fehlt diese Information.

Abb. 1 zeigt die Verteilung dieser 139 Patientinnen nach verschiedenen Gesichtspunkten. Die Darstellung nach Gruppen bezieht sich auf den Grund der Vorstellung beim ZFBK: Gruppe A [Prophylaktische Testung und Operation ohne Nachweis einer Tumorerkrankung], Gruppe B [Genetische Testung aufgrund einer zum Einbezugszeitraum bestehenden Tumorerkrankung] und Gruppe C [Genetische Testung mehr als 2 Jahre nach Erstdiagnose einer Tumorerkrankung]. Hinsichtlich dieser Gruppen sind die 139 beobachteten Patientinnen relativ gleichverteilt. Die Verteilung nach mutiertem Gen ist hingegen ungleich: ca. 2/3 der Patientinnen wiesen eine Mutation im BRCA1-Gen auf, ca. 1/3 im BRCA2-Gen. Unter 5% (6 Patientinnen) wiesen eine Mutation in beiden Genen auf. Hinsichtlich der durchgeführten prophylaktischen OP-Maßnahmen dominieren alleinige Mastektomie und alleinige bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit jeweils 46 Fällen bzw. 33,09%. Die gemeinsame RRM und RRSO sowie eine RRM nach bereits durchgeführter RRSO war mit 19 bzw. 18 Fällen vorhanden. Eine RRSO nach RRM erfolgte bei lediglich 10 Patientinnen.

Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen

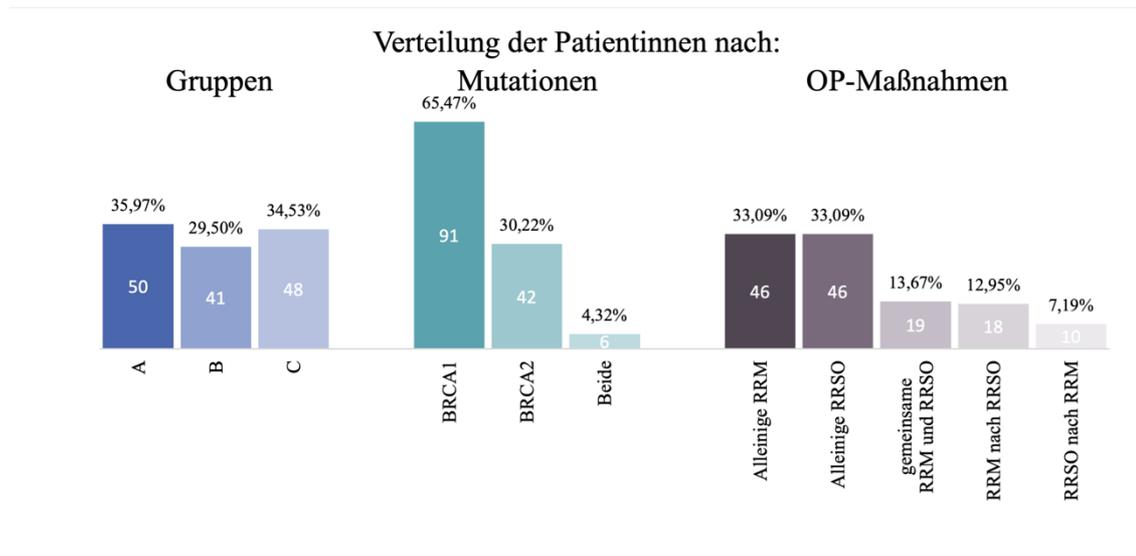


Abb. 1: Verteilung der Patientinnen nach Gruppen auf den Grund der Vorstellung im ZFBK (Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs) (A: rein prophylaktische Vorstellung; B: mit aktueller Karzinomdiagnose; C: mit einer Karzinomdiagnose in der Anamnese); nach nachgewiesener Mutation (BRCA1; BRCA2 oder BRCA1 und BRCA2-Mutation) und nach OP-Maßnahmen in ihrer Reihenfolge (RRSO: risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie; RRM: risikoreduzierende Mastektomie). n Anzahl der Patientinnen.

6.1.2 Altersverteilung

Vorstellung ZFBK, erste prophylaktische Operation und Karzinomerstdiagnose

Die meisten Patientinnen waren bei der Erstvorstellung im ZFBK zwischen Mitte 30 und Ende 40 Jahre alt, die Altersspanne dabei war groß (20–70 Jahre) (Abb. 2). Dabei zeigte sich, dass Gruppe A tendenziell jünger als Gruppe B und Gruppe C ist. Bei der Erstkarzinomdiagnose war dies umgekehrt, dort war Gruppe C eher jünger als Gruppe A und Gruppe B, was angesichts der Definition der Gruppe nicht verwunderlich ist. Bei der ersten prophylaktischen Operation waren die Patientinnen aus Gruppe C mit einem medianen Alter von 48 Jahren älter als Gruppe A und Gruppe B mit einem Medianen Alter von jeweils 40 Jahren.

Abb. 2: Altersverteilung bei Erstvorstellung, erster prophylaktischer Operation und Karzinomerstdiagnose, nach Gruppen sortiert

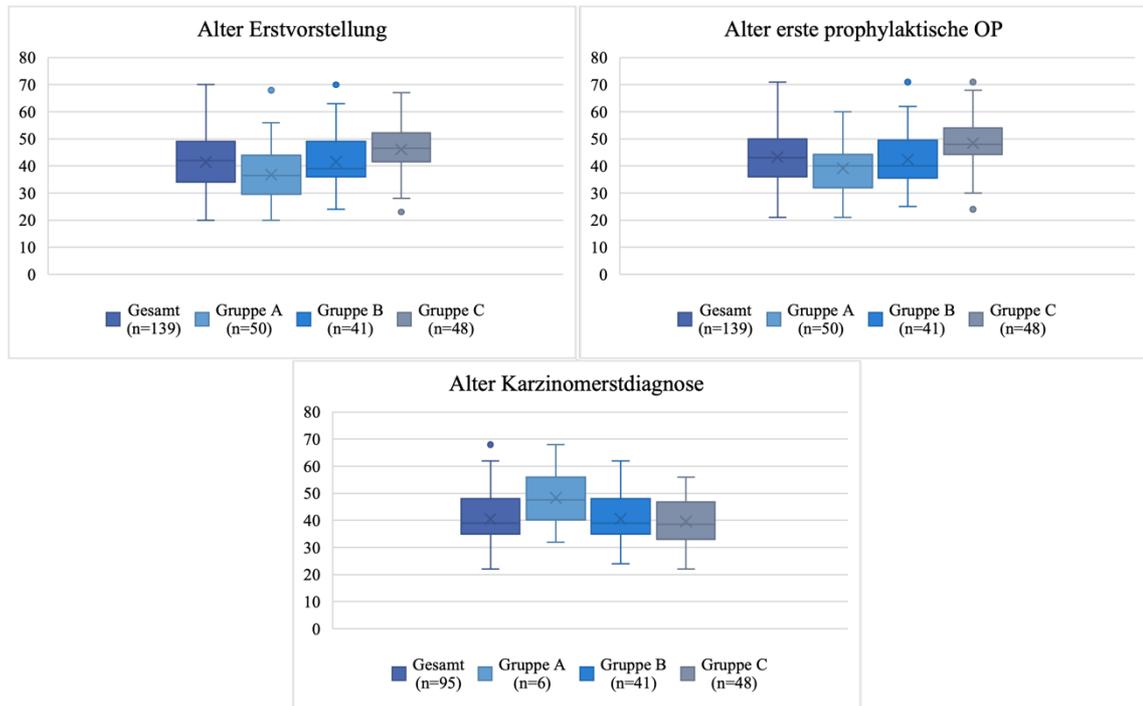


Abb. 2: Altersverteilung bei der Erstvorstellung im ZFBK (Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs), der ersten prophylaktischen Operation und der Karzinomerstdiagnose. Nach Gruppen sortiert (Gesamt: alle betreffenden Patientinnen; A: rein prophylaktische Vorstellung; B: mit aktueller Karzinomdiagnose; C: mit einer Karzinomdiagnose in der Anamnese). *n* Anzahl der Patientinnen.

Risikoreduzierende Mastektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie

In Gruppe C bei der alleinigen risikoreduzierenden Mastektomie waren die Patientinnen wesentlich älter als bei beiden anderen Gruppen (Abb. 3). Bei der alleinigen risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie und der gemeinsamen RRM und RRSO zeigte sich das nicht so. Bei der alleinigen RRSO zeigte sich ebenfalls in Gruppe C ein höheres Alter im Vergleich zu den anderen Gruppen. Bei der gemeinsamen RRM und RRSO war die Altersverteilung gleichmäßig (43–45 Jahre).

Abb. 3: Altersverteilung bei alleiniger RRM/RRSO und gemeinsamer RRM und RRSO

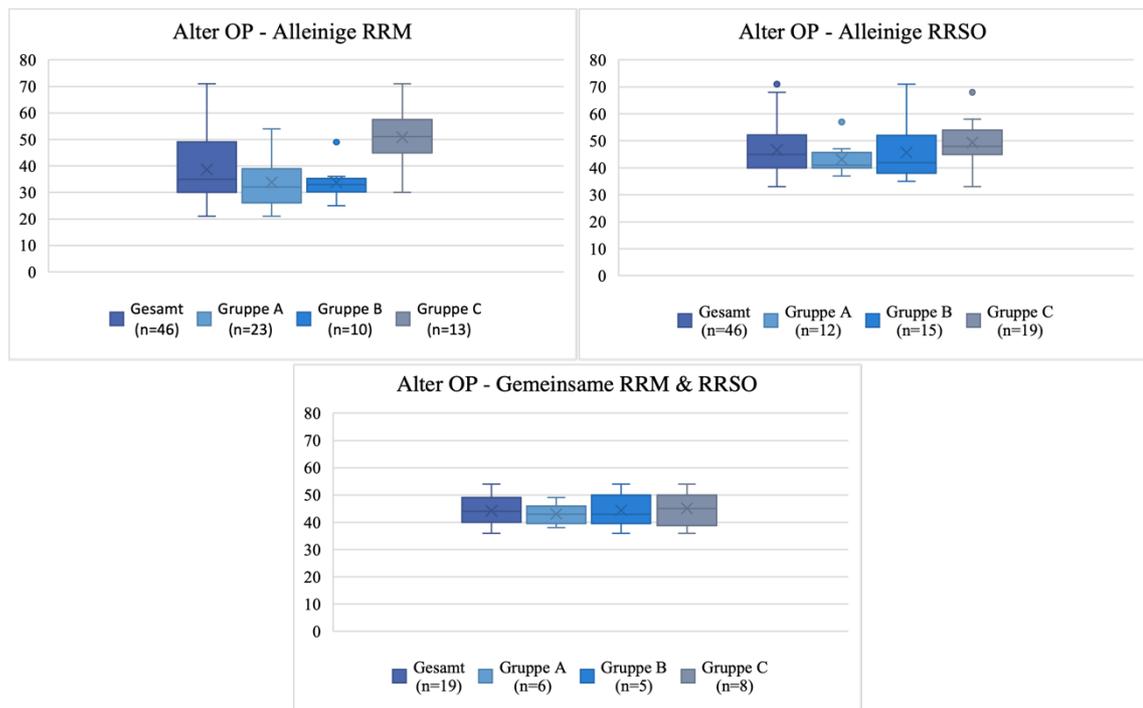


Abb. 3: Altersverteilung bei der alleinigen RRM (risikoreduzierende Mastektomie), der alleinigen RRSO: risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie) und der gemeinsamen RRM und RRSO. Nach Gruppen sortiert (Gesamt: alle betreffenden Patientinnen; A: rein prophylaktische Vorstellung; B: mit aktueller Karzinomdiagnose; C: mit einer Karzinomdiagnose in der Anamnese). *n* Anzahl der Patientinnen.

6.1.3 Zeiträume seit der ersten Vorstellung

Abb. 4 zeigt, dass der Zeitraum von der Erstvorstellung bis zur genetischen Testung im ZFBK stark von Ausreißern geprägt ist. Bei Gruppe B und C vergehen bis auf die Ausreißer quasi immer 0 Tage, bei Gruppe A im Median auch 0 Tage, im 75% Quantil jedoch 103 Tage. Die Ergebnismitteilung findet im Median nach 120 Tagen statt, bei Gruppe B tendenziell schneller (Median 76 Tage). Insgesamt ist die Ergebnismitteilung sehr stark von Ausreißern geprägt, mit teils sehr langen Zeiträumen (maximal 3765 Tagen). Bei der Ergebnismitteilung wurden nur 137 Patientinnen ($n = 137$; 98,56 %) berücksichtigt. Die beiden anderen Patientinnen waren nur zur Ergebnissicherung und zur prophylaktischen Operation im Düsseldorfer ZFBK. Bei ihnen erfolgte bereits in den Niederlanden eine erste genetische Testung. Vier Patientinnen ($n = 4$; 2,92 %) erhielten ihr Ergebnis erst nach erfolgter prophylaktischer Operation. Hier war die Indikation für eine prophylaktische Operation bereits vorher aufgrund von einer positiven Familienanamnese, suspekten Befunden oder einer bereits geplanten simultanen therapeutischen Operation gestellt worden.

Die Zeit bis zur ersten prophylaktischen OP ist ebenfalls mit starken Ausreißern geprägt, diesmal auch ins Negative, da eine Patientin sich bereits 7 Jahre und 9 Monate vor der Vorstellung im ZFBK einer RRSO in der Universitätsklinik Düsseldorf unterzog. In Gruppe B war die Zeit am kürzesten von der Vorstellung bis zur ersten prophylaktischen Operation.

Abb. 4: Zeiträume seit der ersten Vorstellung im ZFBK bis zur Testung, Ergebnismitteilung und zur ersten prophylaktischen Operation

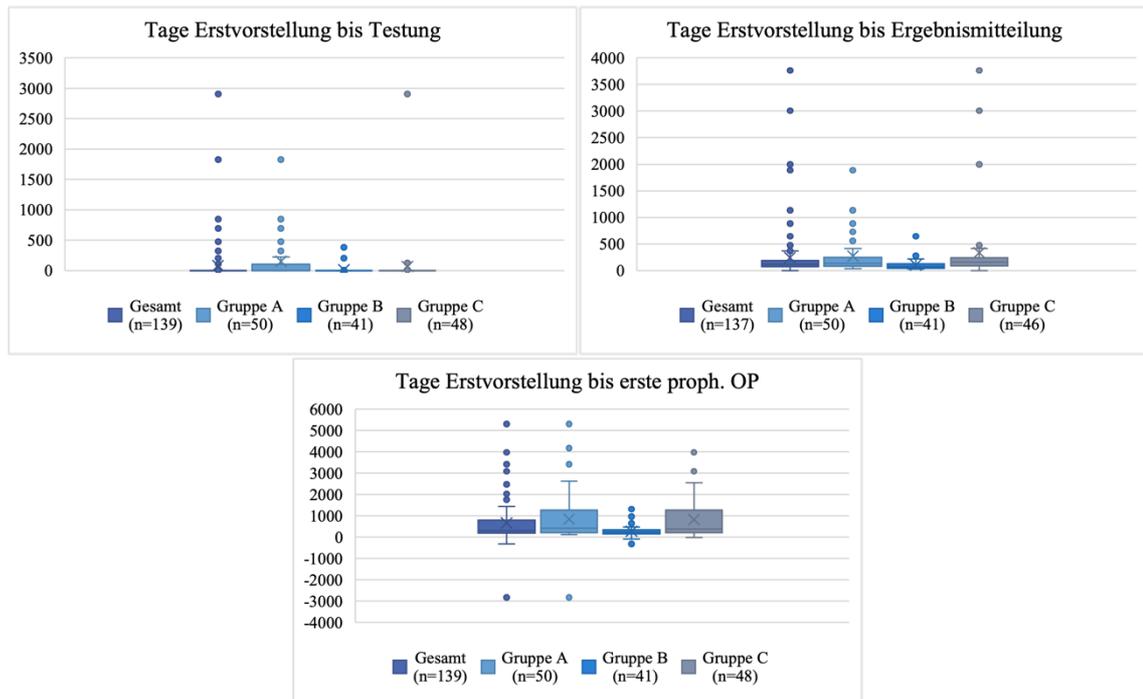


Abb. 4: Zeiträume in Tagen seit der ersten Vorstellung im ZFBK (Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs), bis zur genetischen Testung, Ergebnismitteilung und ersten prophylaktischen Operation. Nach Gruppen sortiert (Gesamt: alle betreffenden Patientinnen; A: rein prophylaktische Vorstellung; B: mit aktueller Karzinomdiagnose; C: mit einer Karzinomdiagnose in der Anamnese). *n* Anzahl der Patientinnen.

6.1.4 Soziodemographische Faktoren

Kinder

Von den untersuchten 138 Patientinnen hatten 100 Patientinnen ($n = 100$; 72,46 %) Kinder, bei einer Patientin ($n = 1$; 0,72 %) fehlte diese Angabe (Tabelle 5). Im Durchschnitt hatten die Patientinnen 1,47 Kinder ($n = 138$; Kinderanzahl 0–5 Kinder). 22 von 93 Patientinnen ($n = 22$; 23,66 %), die eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie haben durchführen lassen, hatten zum Zeitpunkt der Operation keine Kinder. 71 Patientinnen ($n = 71$; 76,34 %) hatten bei der RRSO Kinder. Tabelle 5 stellt die Anzahl der Kinder der Patientinnen nach RRSO dar.

Tabelle 5: Anzahl der Kinder

		Salpingo-Oophorektomie-OP		Gesamt	
		nein	ja		
Kinderanzahl	0	Anzahl $n =$	16	22	38
		n (%)	35,56	23,66	27,54
	1	Anzahl $n =$	11	20	31
		n (%)	24,4	21,5	22,5
	2	Anzahl $n =$	13	33	46
		n (%)	28,89	35,48	33,33
	3	Anzahl $n =$	3	12	15
		n (%)	6,7	12,9	10,9
	4	Anzahl $n =$	2	3	5
		n (%)	4,44	3,23	3,62
	5	Anzahl $n =$	0	3	3
		n (%)	0,00	3,23	2,17
Gesamt		Anzahl $n =$	45	93	138
		n (%)	100,0	100,0	100,0

Tabelle 5: Kreuztabelle, Darstellung der Anzahl der Kinder zu den Frauen zum Zeitpunkt der risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie. Bei keiner durchgeführten Salpingo-Oophorektomie, Anzahl der Kinder zum Endzeitpunkt der Erfassung. n Anzahl der Patientinnen.

Vorerkrankungen

38 Patientinnen ($n = 38$; 27,34 %) gaben einen Nikotinabusus an, bei zwei Patientinnen ($n = 2$; 1,44 %) wurde der Raucherstatus nicht dokumentiert.

4 Patientinnen ($n = 4$; 2,88 %) gaben in der Anamnese einen Diabetes mellitus Typ II an, eine Patientin ($n = 1$; 0,72 %) mit notwendiger Insulineinnahme. Bei zwei Patientinnen ($n = 2$; 1,44 %) fehlte die Dokumentation dieses Anamnesepunktes.

Stillen

Insgesamt gaben von 100 Patientinnen, die Kinder hatten, 76 Patientinnen ($n = 76$; 54,68 %) an, dass sie gestillt haben. Bei 16 Patientinnen ($n = 16$; 11,51 %) wurde dokumentiert, dass sie nicht gestillt haben und bei 8 Frauen ($n = 8$; 5,76 %) lagen keine Informationen zur Stillanamnese vor. Eine Auswertung der Länge der Stillperiode war aufgrund einer fehlenden Dokumentation nicht möglich.

6.1.5 Einflüsse des Alters, Anzahl der Kinder und Stillens auf die Mastektomie und Salpingo-Oophorektomie

Im Folgenden wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Durchführung einer prophylaktischen Mastektomie oder Adnexektomie sowie auf die positive Diagnose eines entsprechenden Karzinoms untersucht. Dabei wurden das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Vorstellung im ZFBK, die Anzahl der Kinder sowie der Faktor Stillen als mögliche Einflussgrößen betrachtet und die Korrelationen nach Pearson analysiert (Tabelle 6). Hierbei zeigt sich insbesondere der Faktor Alter signifikant (jeweils auf 1% Niveau), sowohl im Hinblick auf Mastektomie/Salpingo-Oophorektomie als auch auf Karzinomdiagnosen. Die Korrelation ist dabei schwach negativ hinsichtlich der Mastektomie und mittelstark positiv mit der Salpingo-Oophorektomie, was auf Basis der deskriptiven Daten in Kapitel 6.1.2 zu erwarten war. Hinsichtlich der Karzinomdiagnosen ist die Korrelation mit dem Faktor Alter mittelstark positiv bei Mammakarzinom-erkrankungen und schwach positiv bei Ovarialkarzinom-erkrankungen.

Der Faktor Kinder weist keine signifikante Korrelation mit den zu erklärenden Variablen auf. Unabhängig von der Signifikanz sind die hier beobachteten Korrelationen betraglich zu vernachlässigen. Allerdings ist der Faktor Kinder signifikant und positiv mit den Faktoren Alter bei der Vorstellung im ZFBK und Stillen korreliert.

Der Faktor Stillen wiederum weist eine signifikante (5% Niveau), allerdings nur schwach negative Korrelation zur Mastektomie und eine ebenfalls signifikante (1% Niveau), allerdings nur schwach positive Korrelation zur Adnexektomie auf. Die Korrelationen zu den Karzinomdiagnosen sind bei diesem Faktor weder signifikant noch betraglich relevant. Tabelle 6 fasst alle hier diskutierten Ergebnisse zusammen.

Tabelle 6: Korrelation zwischen Alter der Patientinnen bei der Vorstellung im ZFBK, der Kinderanzahl, des Stillens, der Mastektomie, der bilateralen Salpingo-Oophorektomie, dem Mamma- und Ovarialkarzinom

		Alter bei Vorstellung im ZFBK	Kinder Anzahl	Stillen	Mast- ektomie	Salpingo- Oophor- ektomie	Mamma- karzinom	Ovarial- karzinom
Alter bei Vorstellung im ZFBK	Pearson- Korrelation	1	,258**	,265**	-,220**	,371**	,329**	,232**
	Sig. (2-seitig)		,002	,002	,009	,000	,000	,006
	<i>n</i>	139	138	130	139	139	139	139
Kinder Anzahl	Pearson- Korrelation	,258**	1	,627**	-,067	,154	,109	,052
	Sig. (2-seitig)	,002		,000	,435	,071	,203	,543
	<i>n</i>	138	138	130	138	138	138	138
Stillen	Pearson- Korrelation	,265**	,627**	1	-,215*	,252**	,057	,060
	Sig. (2-seitig)	,002	,000		,014	,004	,521	,499
	<i>n</i>	130	130	130	130	130	130	130
Mast- ektomie	Pearson- Korrelation	-,220**	-,067	-,215*	1	-,495**	-,115	,136
	Sig. (2-seitig)	,009	,435	,014		,000	,178	,111
	<i>n</i>	139	138	130	139	139	139	139
Salpingo- Oophor- ektomie	Pearson- Korrelation	,371**	,154	,252**	-,495**	1	,273**	-,275**
	Sig. (2-seitig)	,000	,071	,004	,000		,001	,001
	<i>n</i>	139	138	130	139	139	139	139
Mamma- karzinom	Pearson- Korrelation	,329**	,109	,057	-,115	,273**	1	-,107
	Sig. (2-seitig)	,000	,203	,521	,178	,001		,210
	<i>n</i>	139	138	130	139	139	139	139
Ovarial- karzinom	Pearson- Korrelation	,232**	,052	,060	,136	-,275**	-,107	1
	Sig. (2-seitig)	,006	,543	,499	,111	,001	,210	
	<i>n</i>	139	138	130	139	139	139	139

Tabelle 6: Pearson-Korrelation. ZFBK Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, Sig. Signifikanz, *n* Anzahl der Patientinnen.

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

6.2 Erhebung der tumorbezogenen Daten

Zur Erhebung der Tumorbezogenen Daten wurden die Zeitpunkte der Mamma- und Ovarialkarzinomdiagnosen erfasst (Abb. 5). Es zeigte sich, dass im Erfassungszeitraum fünf Patientinnen, welche sich in der intensivierten Früherkennung befunden haben und sich initial nur prophylaktisch im ZFBK haben testen lassen an einem Mammakarzinom erkrankten. Zudem erkrankte eine Frau nach der RRSO an einem Mammakarzinom. Insgesamt erkrankten von den erfassten Patientinnen nur fünf an einem Ovarialkarzinom davon zwei zusätzlich mit einem Mammakarzinom. Die einseitige Mammakarzinomerkrankung trat am häufigsten auf, dabei lagen rechts etwas mehr Fälle als links vor. Eine BRCA1-Mutation lag am meisten bei den Karzinomerkrankungen vor. In nur vier Fällen war eine Mutation in beiden BRCA-Genen vorhanden. Bei den fünf Ovarialkarzinomen konnte bei vieren eine BRCA1-Mutation nachgewiesen werden.

Abb. 5: Säulendiagramm der tumorbezogenen Daten

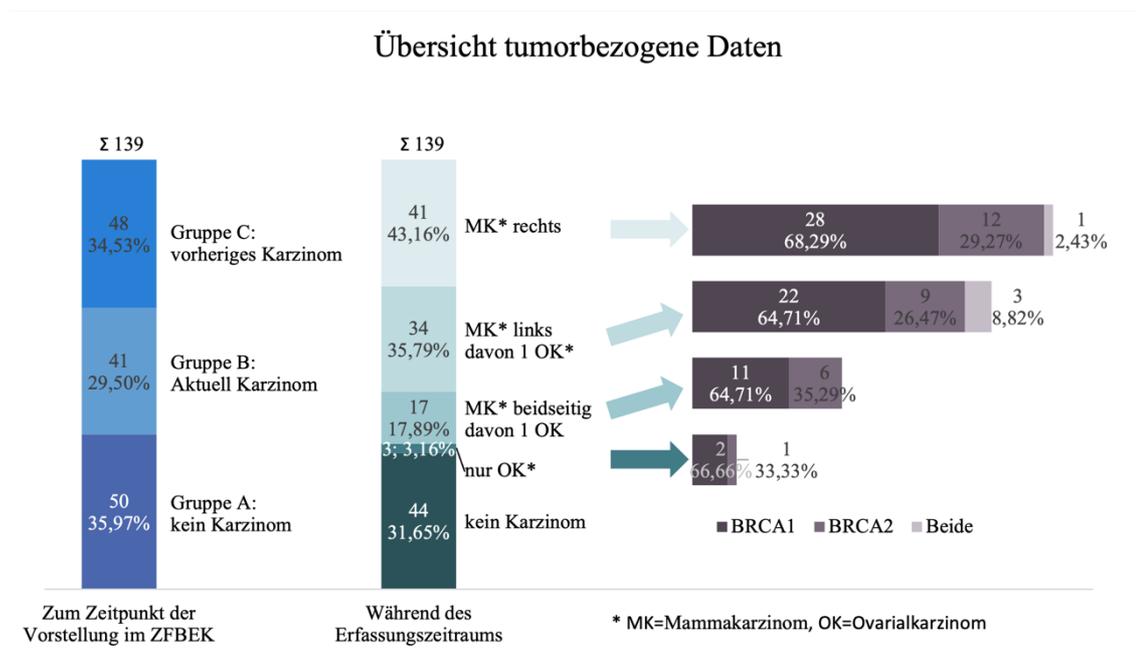


Abb. 5: Säulendiagramm der Tumorbezogenen Daten, zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im ZFBK (Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs) und im Verlaufe des Erfassungszeitraums. Nach Gruppen A–C (A: rein prophylaktische Vorstellung; B: mit aktueller Karzinomdiagnose; C: mit einer Karzinomdiagnose in der Anamnese), Karzinomerkrankung und BRCA-Mutation sortiert, n Anzahl der Patientinnen.

6.2.1 Erstdiagnose – Zeiträume und Altersverteilung

40,5 Jahre ($n = 95$; Altersspanne: 22–68 Jahre) waren die Patientinnen im Durchschnitt alt, als sie ihre Erstdiagnose Mamma- bzw. Ovarialkarzinom bekamen.

Abb. 6 zeigt, dass von der Erstdiagnose Mamma- bzw. Ovarialkarzinom bis zur Vorstellung im ZFBK durchschnittlich 1.312,6 Tage ($n = 95$; Zeitspanne: -10.668–3.583 Tage; SD : 2234,59) vergingen. Der Zeitraum von Erstdiagnose zum Test war im Mittel 1.360,7 Tage ($n = 95$; Zeitspanne: -10.668–3.583 Tage; SD : 2287,77). Bis zur ersten prophylaktischen Operation vergingen durchschnittlich 1.879,3 Tage ($n = 95$; Zeitspanne: -10.990–2.737 Tage; SD : 2372,67).

In Gruppe A erfolgte die Vorstellung im ZFBK, die genetische Testung und die erste prophylaktische Operation vor der Krebserstdiagnose. In Gruppe B war kein bzw. nur ein sehr kurzer zeitlicher Abstand von der Erstdiagnose, bis zur Testung und zur ersten prophylaktischen Operation. Bei der Gruppe C waren die Abstände teils sehr groß. Diese Daten passen zu den Definitionen der Gruppen.

Abb. 6: Zeitspannen von Karzinomerstdiagnose zur Vorstellung im ZFBK, genetischer Testung und zur ersten prophylaktischen Operation

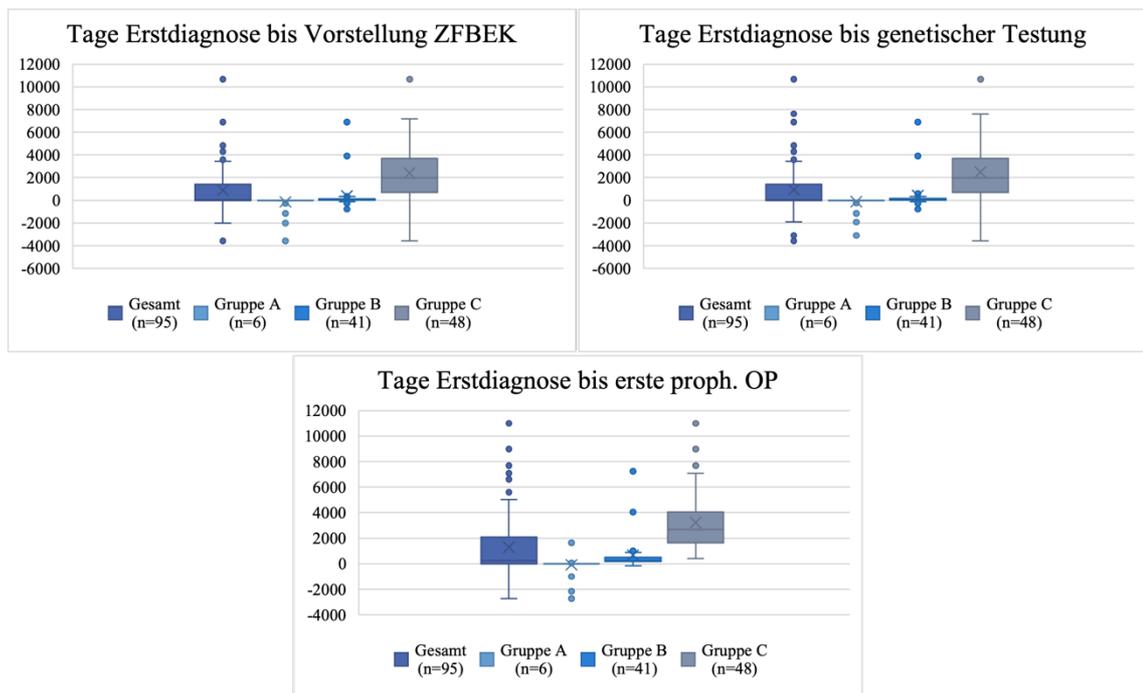


Abb. 6: Zeitspannen (in Tagen) seit der Krebserstdiagnose bis zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im ZFBK (Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs), der genetischen Testung und der ersten prophylaktischen Operation. Nach Gruppen sortiert (Gesamt: alle betreffenden Patientinnen; A: rein prophylaktische Vorstellung; B: mit aktueller Karzinomdiagnose; C: mit einer Karzinomdiagnose in der Anamnese), n Anzahl der Patientinnen.

Es scheint, dass das Alter bei Erstdiagnose bei Patientinnen mit Mutationen im BRCA1-Gen kleiner ist (39,11 Jahre; $n = 63$; $SD: 8,34$) als bei Patientinnen mit Mutationen im BRCA2-Gen (44,07 Jahre; $n = 28$; $SD: 8,97$). Es zeigten sich nicht signifikante Varianzunterschiede ($F = 2,04$; $p = 0,157$). Somit wird der t-Test für gleiche Varianzen genutzt. Dieser liefert ein signifikantes Ergebnis ($t(89) = -2,56$; $p = 0,012$; $d = 0,58$). Der Effekt ist mittelstark. Somit ist das Alter bei Erstdiagnose tatsächlich abhängig von der Art der BRCA1 Mutation.

Intensivierte Früherkennung

81 der Patientinnen ($n = 81$; 58,27 %) befanden sich bis zur prophylaktischen Operation in der intensivierten Früherkennung. 58 Patientinnen ($n = 58$; 41,73 %) waren nicht in der intensivierten Früherkennung (Tabelle 7). Es zeigt sich, dass die Patientinnen, die aktuell an einem Karzinom erkrankt sind (Gruppe B), sich weniger häufig in der intensivierten Früherkennung befanden. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind gemäß Freeman-Halton-Test signifikant ($p = 0,000$; $V = 0,41$). Der Effekt ist mittelstark.

Tabelle 7: Häufigkeit der intensivierten Früherkennung, nach Gruppen verteilt bei der Vorstellung im ZFBK

			Intensivierte Früherkennung		Gesamt
			nein	ja	
Grund der Vorstellung im ZFBK	Rein prophylaktisch (Gruppe A)	Anzahl $n =$ $n (%)$	14 28,0	36 72,0	50 100,0
	Aktuell Karzinomdiagnose (Gruppe B)	Anzahl $n =$ $n (%)$	30 73,17	11 26,83	41 100,0
	Karzinomdiagnose in der Anamnese (Gruppe C)	Anzahl $n =$ $n (%)$	14 29,17	34 70,83	48 100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	58	81	139
		$n (%)$	41,73	58,27	100,0

Tabelle 7: Kreuztabelle, Teilnahme an der intensivierten Früherkennung nach dem Grund der Vorstellung im ZFBK nach den Gruppen A – C sortiert. ZFBK Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, n Anzahl der Patientinnen.

6.2.2 Familiäre Einflussfaktoren

Im Folgendem Kapitel werden mögliche Einflussfaktoren von familiär gehäuften Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinom sowie familiär gehäuft auftretenden BRCA1/2-Mutationen auf die Vorstellung im ZFBK untersucht.

Familiäres Mammakarzinom

129 Patientinnen ($n = 129$; 92,81 %) stammen aus einer mit Mammakarzinom vorbelasteten Familie (Tabelle 8). Aus Gruppe A, die sich rein prophylaktisch haben testen lassen, stammen alle Patientinnen ($n = 50$; 100 %) aus Mammakarzinom vorbelasteten Familien. 36 von 41 Patientinnen ($n = 36$; 87,8 %), die zum Zeitpunkt der Vorstellung im ZFBK ein Mamma- oder Ovarialkarzinom hatten (Gruppe B) und 43 von 48 Patientinnen ($n = 43$; 89,58 %) die bei Vorstellung in ihrer Anamnese ein Karzinom hatten (Gruppe C) kamen aus einer Mammakarzinom Familie. Bei einer Karzinomdiagnose in der Anamnese und einer aktuellen Karzinomdiagnose lag etwas weniger häufig ein familiäres Mammakarzinom vor.

Tabelle 8: Häufigkeit des familiären Mammakarzinoms, nach Gruppen verteilt bei der Vorstellung im ZFBK

			familiäres Mammakarzinom		Gesamt
			nein	ja	
Grund der Vorstellung im ZFBK	Rein prophylaktisch (Gruppe A)	Anzahl $n =$ n (%)	0 0,0	50 100,0	50 100,0
	Aktuell Karzinomdiagnose (Gruppe B)	Anzahl $n =$ n (%)	5 12,2	36 87,8	41 100,0
	Karzinomdiagnose in der Anamnese (Gruppe C)	Anzahl $n =$ n (%)	5 10,42	43 89,58	48 100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	10	129	139
		n (%)	7,19	92,81	100,0

Tabelle 8: Kreuztabelle, Häufigkeit des familiären Mamakarzinoms nach dem Grund der Vorstellung im ZFBK mit den Gruppen A-C sortiert. ZFBK Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, n Anzahl der Patientinnen.

Familiäres Ovarialkarzinom

44 Patientinnen ($n = 44$; 31,65 %) kamen aus einer an Ovarialkarzinom belasteten Familie (Tabelle 9). 21 von 50 Patientinnen ($n = 11$; 26,83 %) der Gruppe A, 11 von 41 Patientinnen ($n = 11$; 26,83 %) der Gruppe B und 12 von 48 Patientinnen ($n = 12$; 25 %) der Gruppe C haben eine an Ovarialkarzinomen belastete Familie. Es zeigt sich, dass bei einer Karzinomdiagnose in der Anamnese und aktueller Karzinomdiagnose von Brust- oder Eierstockkrebs etwas weniger häufig ein familiäres Ovarialkarzinom vorlag.

Tabelle 9: Häufigkeit des familiären Ovarialkarzinoms, nach Gruppen verteilt bei der Vorstellung im ZFBK

			familiäres Ovarialkarzinom		Gesamt
			nein	ja	
Grund der Vorstellung im ZFBK	Rein prophylaktisch (Gruppe A)	Anzahl $n =$ $n (%)$	29 58,0	21 42,0	50 100,0
	Aktuell Karzinomdiagnose (Gruppe B)	Anzahl $n =$ $n (%)$	30 73,17	11 26,83	41 100,0
	Karzinomdiagnose in der Anamnese (Gruppe C)	Anzahl $n =$ $n (%)$	36 75,0	21 25,0	48 100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	95	44	139
		$n (%)$	68,35	31,65	100,0

Tabelle 9: Kreuztabelle, Häufigkeit des familiären Ovarialkarzinoms nach dem Grund der Vorstellung im ZFBK mit den Gruppen A-C sortiert, ZFBK Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, n Anzahl der Patientinnen.

Familiäre BRCA1/2-Mutation

Tabelle 10 zeigt, dass bei 86 Patientinnen ($n = 86$; 61,87 %) eine familiäre Häufung von BRCA-Mutationen vorlag. Aus Gruppe A kamen 41 von 50 Patientinnen ($n = 41$; 82 %), aus Gruppe B 19 von 41 Patientinnen ($n = 19$; 46,34 %) und aus Gruppe C 26 von 48 Patientinnen ($n = 26$; 54,17 %) aus einer mit BRCA-Mutationen belasteten Familie. Bei einer Karzinomdiagnose in der Anamnese und aktueller Karzinomdiagnose lag weniger häufig eine familiäre BRCA-Mutation vor.

Tabelle 10: Häufigkeit der familiären BRCA-Mutation, nach Gruppen verteilt bei der Vorstellung im ZFBK

		familiäre BRCA-Mutation		Gesamt	
		nein	ja		
Grund der Vorstellung im ZFBK	Rein prophylaktisch (Gruppe A)	Anzahl $n =$ $n (%)$	9 18,0	41 82,0	50 100,0
	Aktuell Karzinomdiagnose (Gruppe B)	Anzahl $n =$ $n (%)$	22 53,66	19 46,34	41 100,0
	Karzinomdiagnose in der Anamnese (Gruppe C)	Anzahl $n =$ $n (%)$	22 45,83	26 54,17	48 100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	53	86	139
		$n (%)$	38,13	61,87	100,0

Tabelle 10: Kreuztabelle, Häufigkeit der familiären BRCA-Mutation nach dem Grund der Vorstellung im ZFBK mit den Gruppen A-C sortiert, ZFBK Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, n Anzahl der Patientinnen.

Von den untersuchten Einflussfaktoren waren die folgenden signifikant: familiär gehäuftes Auftreten von Mammakarzinom und familiäre BRCA1/2-Mutationen. Ihr Einfluss ist schwach bzw. mittelstark. Dies passt zur Erwartung.

6.3 Erhebung der therapiebezogenen Daten

6.3.1 Daten zur risikoreduzierender Mastektomie

Wenn die Patientinnen die Mastektomie und bilateralen Salpingo-Oophorektomie am Universitätsklinikum Düsseldorf durchführen ließen, vergingen im Durchschnitt 501,96 Tage ($n = 47$; Zeitspanne: 0–3.792 Tage) zwischen den beiden Operationen. Wie anfangs erwähnt, haben 93 Patientinnen ($n = 93$; 66,91 %) eine RRM vorgenommen, davon 44 Patientinnen ($n = 44$; 47,31 %) als einseitige risikoreduzierende Mastektomie. Eine rechtsseitige Mastektomie war bei 19 Patientinnen ($n = 19$; 43,18 %) und eine linksseitige Mastektomie bei 25 Patientinnen ($n = 25$, 56,81 %) vorgenommen worden. Die zweiseitige Mastektomie nahmen 49 Patientinnen ($n = 49$; 52,69 %) vor.

Art der Mastektomie und Schnittführung

Es wurde bei der RRM in 63 Fällen ($n = 63$; 67,74 %) eine *Nipple-Sparing-Mastectomy* durchgeführt. Weiterhin unterzogen sich 21 Patientinnen ($n = 21$; 22,58 %) einer *Skin-Sparing-Mastectomy*. Bei 9 Patientinnen ($n = 9$; 9,68 %) wurde eine modifizierte radikale Mastektomie angewandt. Abb. 7 zeigt die genutzten Verfahren bei der Mastektomie über den erfassten Zeitraum. Es ist zu erkennen, dass über die Jahre die *Nipple-Sparing-Mastectomy* häufiger als die weiteren Methoden verwendet wurde. Mittels Freeman-Halton-Test wird auf Unterschiede zwischen den OP-Verfahren geprüft. Dieser liefert ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,218$; $V = 0,48$).

Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Mastektomieverfahren

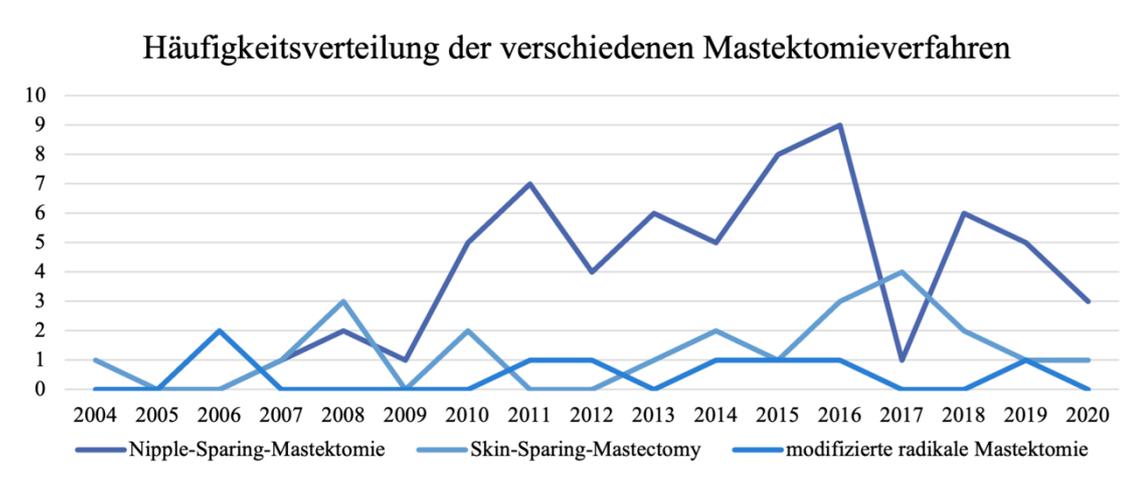


Abb. 7: Als Zeitrahmen gilt der Zeitraum der erfassten Daten, die erste risikoreduzierende Mastektomie fand am 16.12.2004 statt. Dargestellt sind die *Nipple-Sparing-Mastectomy*, die *Skin-Sparing-Mastectomy* und die modifizierte radikale Mastektomie. n Anzahl der Patientinnen.

Im Weiteren wird untersucht, ob die Bevorzugung altersabhängig ist. Hierzu wird eine Varianzanalyse verwendet. Es zeigten sich dabei in Abhängigkeit der OP-Verfahren folgendes Durchschnittsalter:

Bei der *Nipple-Sparing-Mastectomy* sind die Patientinnen im Durchschnitt mit 39,1 Jahre (SD 9,7 Jahre) am jüngsten, gefolgt von der *Skin-Sparing-Mastectomy* mit 39,6 Jahre (SD 10,8 Jahre). Bei der modifizierten radikalen Mastektomie, die nur selten zur RRM verwendet wird, ist das Durchschnittsalter der Patientinnen 45,4 Jahre und somit höher als bei den übrigen Methoden, jedoch ist die Stichprobe mit 9 Patientinnen sehr klein und die Standardabweichung mit 16,1 Jahren größer als die der anderen.

Der Levene-Test liefert ein nicht signifikantes Ergebnis ($F(2, 90) = 2,69; p = 0,073$). Somit ist Varianzhomogenität gegeben. Die Varianzanalyse liefert dabei keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den Verfahren ($F(2, 90) = 1,41; p = 0,249; \eta^2 = 0,03$).

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der genutzten Schnittführungen. Es wurde der inframammäre Zugang am häufigsten genutzt. Hierauf folgt die invertierte T-Schnittführung. Deutlich seltener wurden die periareoläre Schnittführung und die modifizierte radikale Mastektomie genutzt. Eine Patientin ($n = 1; 1,08 \%$) erkrankte fast 7 Jahre vor der beidseitigen RRM am rechtsseitigen Mammakarzinom. Sie erhielt eine Chemotherapie, Bestrahlung und eine brusterhaltende Tumorentfernung. Bei ihr entschied man sich bei der RRM für den rechtsseitigen inframammären Zugang und linksseitig für die invertierte T-Schnittführung. In allen anderen Fällen wurde bei der beidseitigen Mastektomie die gleiche Schnittführung für beide Seiten gewählt. Zwischen 2009 und 2016 wurden der inframammäre Zugang und die invertierte T-Schnittführung häufig genutzt. Ab etwa 2017 wird der inframammäre Zugang gehäuft genutzt. Mittels Freeman-Halton-Test wird auf Unterschiede zwischen den Schnittführungen geprüft. Dieser liefert ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,198; V = 0,44$).

Bei 3 Patientinnen ($n = 3; 3,23 \%$) wurde kein Operationsbericht für die beidseitige RRM verfasst und bei einer Patientin ($n = 1; 1,08 \%$) wurde bei der linksseitigen RRM kein Operationsbericht angelegt.

Intraoperativ wurde bei allen Patientinnen bei der Mastektomie mindestens eine Drainage gelegt.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Schnittführungen

Verwendete Schnittführung	Häufigkeit $n =$	Prozent (%)
inframammärer Zugang	41	44,09
invertierte T-Schnittführung	30	32,26
periareoläre Schnittführung	12	12,9
Modifizierte radikale Mastektomie	5	5,38
inframammärer Zugang & invertierte T-Schnittführung	1	1,08
Gesamt	89	95,7
Fehlende Dokumentation	4	4,3
Gesamt	93	100,0

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Schnittführungen der risikoreduzierenden Mastektomie. Fehlende Dokumentation in den digitalen und physischen Akten, n Anzahl der Patientinnen.

Verlaufs-MRT und Restdrüsengewebe

Ein *follow-up*-MRT hat bei 50 Patientinnen ($n = 50$; 53,76 %) ein Jahr nach der RRM stattgefunden. Bei 43 Patientinnen ($n = 43$; 46,24 %) wurde bis zum Endzeitpunkt der Datenerfassung kein MRT gemacht. Von allen Patientinnen, die eine RRM hatten, wurde bei 48 Patientinnen ($n = 48$; 51,61 %) dokumentiert, ob Restdrüsengewebe vorhanden war. Dies wurde durch das *follow-up*-MRT oder während der Operation festgestellt. Bei 16 Patientinnen ($n = 16$; 33,33 %) war Restdrüsengewebe vorhanden. Bei 32 Patientinnen ($n = 32$; 66,67 %) konnte kein Restdrüsengewebe nachgewiesen werden. Bei den restlichen 45 Patientinnen ($n = 45$; 48,39 %) erfolgte keine Dokumentation.

Wiederaufbau der Brust

Nach der RRM entschieden sich 5 der 93 Patientinnen ($n = 5$; 5,38 %) gegen den Wiederaufbau der Brust. Einen autologen Aufbau mittels Eigenfett nutzte eine Patientin ($n = 1$; 1,08 %), die Rekonstruktion mittels DIEP- und TRAM-Lappen haben 8 Patientinnen ($n = 8$; 8,6 %) durchführen lassen.

79 Patientinnen ($n = 79$; 84,95 %) entschieden sich für den heterologen Wiederaufbau. 85 der 88 Patientinnen ($n = 88$; 96,59 %) entschied sich für die einzeitige Mastektomie und Wiederaufbau. Abb. 8 zeigt die Wiederaufbauverfahren über den erfassten Zeitraum. Bei 3 Patientinnen ($n = 3$; 3,41 %) wurde ein zweizeitiger heterologe Wiederaufbau durchgeführt. Die Tage zwischen der RRM und dem Wiederaufbau betragen 260, 281 und 511 Tage. Es ist zu erkennen, dass ein Implantat deutlich häufiger genutzt wurde als die übrigen Methoden. Eigenfett wurde nur einmal genutzt, die Rekonstruktion der Brust hingegen öfter, jedoch vergleichsweise selten.

Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Wiederaufbauverfahren nach einer risikoreduzierenden Mastektomie

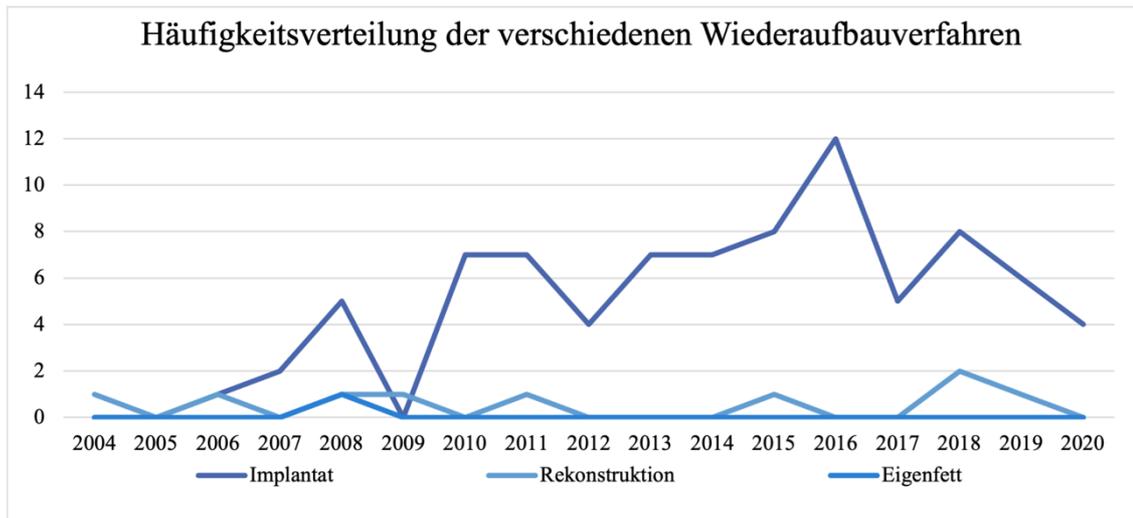


Abb. 8: Als Zeitrahmen gilt der Zeitraum der erfassten Daten, die erste risikoreduzierende Mastektomie mit einzeitigem Wiederaufbau fand am 16.12.2004 statt. Dargestellt sind die Wiederaufbauten mittels Implantat, Rekonstruktion (autolog mittels DIEP- oder TRAM-Lappen) und mit Eigenfett, n Anzahl der Patientinnen.

Bei der Implantateinlage wurde bei 43 der 79 Patientinnen ($n = 43$; 54,43 %) ein Netz verwendet (Tabelle 12). Am häufigsten wurde das titanisierte synthetische Netz TiLOOP® Bra verwendet.

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Netze zur Wiederherstellung der Brust nach einer risikoreduzierenden Mastektomie

Verwendete Netze	Häufigkeit $n =$	Prozent (%)
TiLOOP® Bra	36	83,72
ULTRAPRO® Mesh	1	2,33
SERI®-Mesh	2	4,65
Strattice™	2	4,65
Fehlende Dokumentation	2	4,65
Gesamt	43	100,0

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der verschieden eingesetzten Netze. Fehlende Dokumentation in den digitalen und physischen Akten, n Anzahl der Patientinnen.

Kommende Abbildung (Abb. 9) zeigt die Nutzung eines Netzes über den erfassten Zeitraum. Es ist zu erkennen, dass die Nutzung eines Netzes zwischen 2009 und bis 2016 ansteigt. Danach folgt eine reduzierte Anwendung.

Abb. 9 Häufigkeitsverteilung der verwendeten Netze bei der Wiederherstellung der Brust nach einer risikoreduzierenden Mastektomie

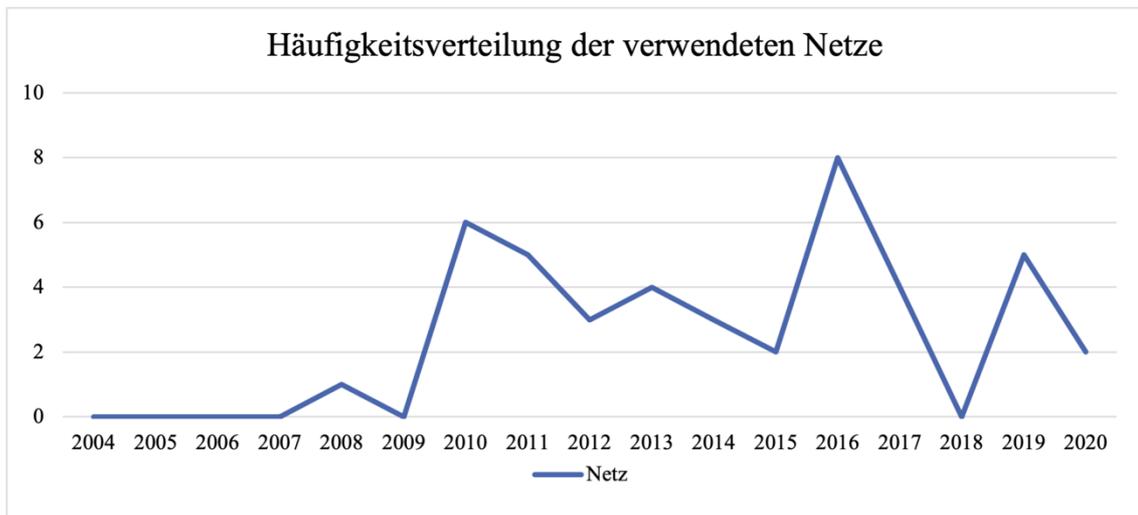


Abb. 9: Als Zeitrahmen gilt der Zeitraum der erfassten Daten, die erste risikoreduzierende Mastektomie mit Wiederaufbau fand am 16.12.2004 statt. Dargestellt sind alle verwendeten Netze über den ausgewerteten Zeitraum, n Anzahl der Patientinnen.

6.3.2 Daten zur risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie

Wie anfangs erwähnt, haben 93 Patientinnen ($n = 93$; 66,91 %) eine RRSO vorgenommen, davon 46 Patientinnen ($n = 46$; 49,46 %) als alleinige risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie.

Voroperationen

Bei 20 Patientinnen ($n = 20$; 21,51 %) wurde vor der RRSO eine *Sectio caesarea* durchgeführt und bei 31 Patientinnen ($n = 31$; 33,33 %) wurde außer einer *Sectio caesarea* mindestens ein Baucheingriff vorgenommen.

Drainagenanlage

Bei 23 Patientinnen ($n = 23$; 24,73 %) wurde mindestens eine Drainage nach der RRSO gelegt. Im Weiteren wird der Zusammenhang zwischen der Verwendung einer Drainage und einer vorher stattgefundenen *Sectio caesarea*, sofern diese dokumentiert wurde, untersucht. Es zeigt sich, dass marginal häufiger eine Drainage gelegt wurde, wenn eine *Sectio caesarea* stattgefunden hatte. Die Unterschiede sind gemäß Fisher-Test nicht signifikant ($p = 0,696$; $\varphi = 0,05$) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Häufigkeit der Verwendung einer Drainage zu einer Voroperation am Bauch (*Sectio caesarea*)

		<i>Sectio caesarea</i>		Gesamt	
		Nein	Ja		
Drainagen	nein	Anzahl $n =$	48	17	65
		n (%)	73,85	26,15	100,0
	ja	Anzahl $n =$	6	3	9
		n (%)	66,67	33,33	100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	54	20	74
		n (%)	72,97	27,03	100,0

Tabelle 13: Kreuztabelle, Häufigkeit der Verwendung von Drainagen bei einer in der Anamnese stattgefundenen Operation am Bauch, hier *Sectio caesarea*, n Anzahl der Patientinnen.

Nun wird der Zusammenhang zwischen der Verwendung einer Drainage und mindestens eines präoperativen Baueingriffs außer einer *Sectio caesarea* untersucht. Hierzu zählt zum Beispiel die Appendektomie. Tabelle 14 zeigt die bivariate Verteilung. Es zeigt sich, dass häufiger Baueingriffe vorlagen, wenn eine Drainage verwendet wurde. Die Unterschiede sind gemäß Fisher-Test nicht signifikant ($p = 0,218$; $\varphi = 0,15$).

Tabelle 14: Häufigkeit der Verwendung einer Drainage zu einer Voroperation am Bauch (außer *Sectio caesarea*)

		Baueingriffe außer <i>Sectio caesarea</i>		Gesamt	
		Nein	Ja		
Drainagen	nein	Anzahl $n =$	55	24	79
		n (%)	69,62	30,38	100,0
	ja	Anzahl $n =$	7	7	14
		n (%)	50,0	50,0	100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	62	31	93
		n (%)	66,67	33,33	100,0

Tabelle 14: Kreuztabelle, Häufigkeit der Verwendung von Drainagen bei einer in der Anamnese stattgefundenen Operation am Bauch, außer einer *Sectio caesarea*, n Anzahl der Patientinnen.

Schnittführung

Bei allen Patientinnen ($n = 93$; 100 %) wurde bei der RRSO die Laparoskopie als Zugangsweg gewählt.

6.3.3 Antibiotische Therapie

Bei allen Patientinnen mit einer RRM ($n = 93$; 100 %) wurde eine antibiotische Prophylaxe während der Operation durchgeführt. Bei 43 Patientinnen ($n = 43$; 46,24 %) wurde die Antibiose bis zum Zug der Drainagen fortgeführt. Die übrigen 50 Patientinnen ($n = 50$; 53,76 %) wurde die antibiotische Therapie über einen kürzeren Zeitraum verabreicht. Bei der RRSO zeigte sich, dass bei 84 Patientinnen ($n = 84$; 90,32 %) eine Antibiose vorlag, bei 9 ($n = 9$; 9,68 %) nicht. Von den 14 Patientinnen ($n = 14$; 15,05 %) die eine Drainage bekommen haben, erhielten 2 Patientinnen ($n = 2$; 14,29 %) die antibiotische Therapie bis zum Zug der Drainage, die weiteren 12 Patientinnen ($n = 12$; 85,71 %) erhielten eine antibiotische Therapie meist als Single Shot intraoperativ.

6.3.4 Komplikationen

Risikoreduzierende Mastektomie

Bei der RRM trat initial in 37 Fällen ($n = 37$; 39,78 %) eine Komplikation auf. Bei 56 Patientinnen ($n = 56$; 60,22 %) wurden keine Komplikation verzeichnet. Keine Patientin verstarb an den Komplikationen.

Tabelle 15 gibt die Verteilung der initialen Komplikationen bei der Mastektomie wieder. Am häufigsten kam eine Kapsel Fibrose ($n = 11$; 11,83 %), gefolgt von Wundheilungsstörungen ($n = 5$; 5,38 %) und interventionsbedürftigen Hämatomen ($n = 5$; 5,38 %) vor. Die übrigen Komplikationen traten seltener auf. Für die weitere Berechnung wurden die ein- oder zweimal auftretenden Komplikationen als sonstige Komplikationen zusammengefasst.

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der initialen Komplikationen bei der risikoreduzierenden Mastektomie

Art der Komplikation	Häufigkeit <i>n</i> =	Prozent (%)
Keine Komplikationen	56	60,22
Kapselfibrose	11	11,83
Wundheilungsstörung	5	5,38
Behandlungsbedürftiges Hämatom	5	5,38
Mamillennekrose	3	3,23
Rippling	3	3,23
Entzündung	3	3,23
Serombildung	2	2,15
Prothesendisslokation	1	1,08
Hautnekrose	1	1,08
infiziertes Hämatom	1	1,08
Dog Ears	1	1,08
Schmerzen	1	1,08
Gesamt	93	100,0

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der initial aufgetretenen Komplikationen nach risikoreduzierender Mastektomie, *n* Anzahl der Patientinnen, sofern mehrere Komplikationen bei einer Patientin aufgetreten sind, so ist hier die erste aufgeführt.

Im Verlauf traten bei 12 (*n* = 12; 12,9 %) Patientinnen nochmal Komplikationen auf (Tabelle 16). Die häufigsten Ursachen waren eine Prothesendisslokation (*n* = 5; 5,38 %) gefolgt von einer Kapselfibrose (*n* = 3; 3,23 %). Die übrigen Komplikationen traten seltener auf.

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der folgenden Komplikationen bei der risikoreduzierenden Mastektomie

Art der Komplikation	Häufigkeit <i>n</i> =	Prozent (%)
Keine weiteren Komplikationen	81	87,1
Prothesendisslokation	5	5,38
Kapselfibrose	3	3,23
Rippling	2	2,15
Entzündung	1	1,08
Wundheilungsstörung	1	1,08
Gesamt	93	100,0

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der im weiteren Verlauf aufgetretenen Komplikationen, nachdem bereits eine Komplikation aufgetreten ist, *n* Anzahl der Patientinnen.

Bezüglich der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BMI und Art der initialen Komplikation wurde eine Varianzanalyse berechnet. Es zeigt sich, dass der BMI bei Wundheilungsstörungen im Durchschnitt am höchsten (BMI: 30,49) ist (Tabelle 17).

Es folgen Hämatome, Mamillennekrosen, keine Komplikationen, Kapsel-fibrosen, sonstigen Komplikationen, Entzündungen und Rippling.

Tabelle 17: Korrelation der initial aufgetretenen Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit dem BMI

Initiale Komplikationen	Mittelwert BMI	Standardabweichung	<i>n</i> =
Wundheilungsstörung	30,49	5,69	5
Behandlungsbedürftiges Hämatom	25,87	7,51	5
Mamillennekrose	25,74	6,76	3
Keine Komplikationen	24,75	5,13	56
Kapsel-fibrose	24,42	5,38	11
Sonstige Komplikationen	23,51	4,93	7
Entzündung	22,99	6,41	3
Rippling	22,24	2,37	3
Gesamt	24,92	5,34	93

Tabelle 17: Darstellung der Korrelation der initialen Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit dem BMI, Abhängige Variable: BMI *Body Mass Index* (kg/m²), sonstige Komplikationen: die Komplikationen aus Tabelle 15, welche eine Häufigkeit von ≤ 2 aufwiesen, *n* Anzahl der Patientinnen.

Es konnte hierbei keine Verletzung der Varianzhomogenität festgestellt werden. Der Levene-Test liefert ein nicht signifikantes Ergebnis ($F(4, 85) = 0,41; p = 0,896$). Innerhalb der Varianzanalyse zeigten sich nicht signifikante Unterschiede zwischen den initialen Komplikationen bezüglich des BMI ($F(4, 85) = 1,02; p = 0,421; \eta^2 = 0,08$).

Zum Zusammenhang zwischen dem Alter bei der Vorstellung im ZFBK und Art der initialen Komplikation wurde eine Varianzanalyse berechnet. Tabelle 18 zeigt das mittlere Alter bei Vorstellung im ZFBK nach initialer Komplikationsart. Es zeigt sich, dass das Alter bei Vorstellung bei Wundheilungsstörungen im Durchschnitt am höchsten ist (49,2 Jahre). Es folgen sonstige Komplikationen, Mamillennekrose, keine Komplikationen, Kapsel-fibrose, Rippling, Entzündungen und Hämatome.

Tabelle 18: Korrelation der initial aufgetretenen Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit dem Alter bei der Vorstellung im ZFBK

Initiale Komplikationen	Mittelwert Alter (in Jahren)	Standardabweichung	$n =$
Wundheilungsstörung	49,20	8,87	5
Sonstige Komplikationen	43,86	16,68	7
Mamillennekrose	40,67	3,21	3
Keine Komplikationen	39,32	10,69	56
Kapselbibrose	38,36	7,94	11
Rippling	37,67	14,22	3
Entzündung	37,00	10,82	3
Behandlungsbedürftiges Hämatom	35,80	8,01	5
Gesamt	39,81	10,70	93

Tabelle 18: Darstellung der Korrelation der initialen Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit dem Alter bei Vorstellung im ZFBK, abhängige Variable: Alter bei Vorstellung im ZFBK. Sonstige Komplikationen: die Komplikationen aus Tabelle 15, welche eine Häufigkeit von ≤ 2 aufwiesen, ZFBK Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, n Anzahl der Patientinnen.

Hierbei kam es zu keiner Verletzung der Varianzhomogenität, weshalb der Levene-Test genutzt wurde. Dieser liefert allerdings ein nicht signifikantes Ergebnis ($F(4, 85) = 1,52$; $p = 0,173$) und auch innerhalb der Varianzanalyse wiesen die Unterschiede zwischen den Komplikationen bezüglich des Alters keine Signifikanz auf ($F(4, 85) = 0,88$; $p = 0,525$; $\eta^2 = 0,07$).

Im Weiteren wurden nun die Zusammenhänge zwischen initialen Komplikationen und dem Raucherstatus untersucht. Die bivariate Verteilung zwischen initialen Komplikationen und dem Raucherstatus wird in Tabelle 19 dargestellt. Kapselbibrosen, Wundheilungsstörungen und Hämatome scheinen bei Raucherinnen häufiger aufzutreten als bei Nicht-Raucherinnen. Die Annahmen des χ^2 -Tests waren verletzt, weswegen der Freeman-Halton-Test zur Analyse benutzt wird. Dieser weist zwar auf einen mittelstarken Effekt hin, liefert aber ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,058$; $V = 0,35$).

Tabelle 19: Häufigkeit der initialen Komplikationen in Zusammenhang mit dem Raucherstatus nach einer risikoreduzierenden Mastektomie

		Raucherin		Gesamt
		Nein	Ja	
Keine Komplikation	Anzahl $n =$	44	12	56
	n (%)	72,1	38,7	60,9
Rippling	Anzahl $n =$	1	1	2
	n (%)	1,6	3,2	2,2
Kapsel­fibrose	Anzahl $n =$	5	6	11
	n (%)	8,2	19,4	12,0
Wundheilungsstörung	Anzahl $n =$	2	3	5
	n (%)	3,3	9,7	5,4
Hämatom	Anzahl $n =$	2	3	5
	n (%)	3,3	9,7	5,4
Entzündung	Anzahl $n =$	2	1	3
	n (%)	3,3	3,2	3,3
Mamillen­nekrose	Anzahl $n =$	2	1	3
	n (%)	3,3	3,2	3,3
Sonstige Komplikationen	Anzahl $n =$	3	4	7
	n (%)	4,9	12,9	7,6
Gesamt	Anzahl $n =$	61	31	92
	n (%)	100,0	100,0	100,0

Tabelle 19: Kreuztabelle, Häufigkeit der initialen Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie in Zusammenhang mit dem Raucherstatus, sonstige Komplikationen: die Komplikationen aus Tabelle 15, welche eine Häufigkeit von ≤ 2 aufwiesen, n Anzahl der Patientinnen.

Kommende Tabelle 20 betrachtet die Abhängigkeit der Komplikationen zu den verwendeten Schnittführungen. Es zeigte sich, dass bei der invertierten T-Schnittführung prozentual am häufigsten Komplikationen auftraten. Die Unterschiede sind gemäß Freeman-Halton-Test nicht-signifikant ($p = 0,426$, $V = 0,21$).

Tabelle 20: Häufigkeit der Komplikationen nach der gewählten Schnittführung der risikoreduzierenden Mastektomie

		Komplikationen		Gesamt
		Nein	Ja	
Inframammärer Zugang	Anzahl $n =$	25	16	41
	$n (%)$	61,0	39,0	100,0
Invertierte T-Schnittführung	Anzahl $n =$	14	16	30
	$n (%)$	46,7	53,3	100,0
periareoläre Schnittführung	Anzahl $n =$	9	3	12
	$n (%)$	75,0	25,0	100,0
Modifizierte radikale Mastektomie	Anzahl $n =$	3	2	5
	$n (%)$	60,0	40,0	100,0
inframammärer Zugang & invertierte T-Schnittführung	Anzahl $n =$	1	0	1
	$n (%)$	100,0	0,0	100,0
Fehlende Dokumentation	Anzahl $n =$	3	1	4
	$n (%)$	75,0	25,0	100,0
Gesamt	Anzahl $n =$	55	38	93
	$n (%)$	59,14	40,86	100,0

Tabelle 20: Kreuztabelle, Häufigkeit der Komplikationen nach Schnittführung der risikoreduzierenden Mastektomie, bei einer Patientin wurde der inframammäre Zugang für die bereits in der Anamnese an Mammakarzinom therapierten Brust und kontralateral die invertierte T-Schnittführung angewandt, n Anzahl der Patientinnen.

Der Zusammenhang zwischen dem Einsetzen eines Netzes und dem Auftreten von Komplikationen wird untersucht. Bei Verwendung eines Netzes treten Komplikationen seltener auf (Tabelle 21). Der Unterschied beträgt circa 13 Prozentpunkte. Die Unterschiede sind gemäß Fisher-Test nicht signifikant ($p = 0,209$; $\phi = 0,14$).

Tabelle 21: Häufigkeit der Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit Wiederaufbau bei der Verwendung eines Netzes

			Komplikationen		Gesamt
			nein	Ja	
Netz	nein	Anzahl $n =$	27	23	50
		$n (%)$	54,0	46,0	100,0
	ja	Anzahl $n =$	29	14	43
		$n (%)$	67,4	32,6	100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	56	37	93
		$n (%)$	60,2	39,8	100,0

Tabelle 21: Kreuztabelle, Häufigkeit der Komplikationen bei der Verwendung eines Netzes zur Wiederherstellung der Brust, nach einer risikoreduzierender Mastektomie, alle Netze wurden berücksichtigt, n Anzahl der Patientinnen.

Tabelle 22 zeigt die Abhängigkeit der Komplikationen von der Art des verwendeten Netzes. Die Unterschiede sind gemäß Freeman-Halton-Test nicht signifikant ($p = 0,695$; $V = 0,20$).

Tabelle 22: Häufigkeit der Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit Wiederaufbau bei der Verwendung eines Netzes

		Komplikationen		Gesamt
		Nein	Ja	
Kein Netz	Anzahl $n =$	27	23	50
	n (%)	54,0	46,0	100,0
TiLoop® Bra	Anzahl $n =$	24	12	36
	n (%)	66,7	33,3	100,0
Ultrapro® Mesh	Anzahl $n =$	1	0	1
	n (%)	100,0	0,0	100,0
Seri®-Mesh	Anzahl $n =$	1	1	2
	n (%)	50,0	50,0	100,0
Strattice™	Anzahl $n =$	2	0	2
	n (%)	100,0	0,0	100,0
Fehlende Dokumentation	Anzahl $n =$	1	1	2
	n (%)	50,0	50,0	100,0
Gesamt	Anzahl $n =$	56	37	93
	n (%)	60,2	39,8	100,0

Tabelle 22: Kreuztabelle, Häufigkeit der Komplikationen bei der Verwendung eines Netzes zur Wiederherstellung der Brust nach einer risikoreduzierenden Mastektomie, nach Netzen sortiert, n Anzahl der Patientinnen, bei zwei Patientinnen fehlte die Dokumentation.

Vorbehandlungen und Komplikationsraten der Mastektomie

83 der 95 Patientinnen ($n = 83$; 87,37 %), die in ihrer Anamnese ein Karzinom hatten bzw. die aktuell ein Karzinom hatten, hatten mindestens eine Chemotherapie vor der prophylaktischen Operation. Bei einer präoperativ stattgefundenen Chemotherapie treten Komplikationen prozentuell häufiger auf (Tabelle 23). Der Unterschied beträgt etwa 6 Prozentpunkte. Die Unterschiede sind gemäß Fisher-Test nicht signifikant ($p = 1,000$; $\varphi = 0,05$).

Tabelle 23: Korrelation von Auftreten von Komplikationen nach einer präoperativen Chemotherapie bei einer risikoreduzierenden Mastektomie

		Komplikationen		Gesamt	
		Nein	ja		
präoperative Chemotherapie	Nein	Anzahl $n =$	10	2	12
		n (%)	83,33	16,67	100,0
	Ja	Anzahl $n =$	64	19	83
		n (%)	77,11	22,89	100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	74	21	95
		n (%)	77,89	22,11	100,0

Tabelle 23: Kreuztabelle, Häufigkeit von Komplikationen nach einer präoperativen Chemotherapie bei einer risikoreduzierenden Mastektomie, n Anzahl der Patientinnen, eingeschlossene Patientinnen: alle mit einer Karzinomerkkrankung in der Anamnese.

46 der 95 Patientinnen ($n = 46$; 48,42 %), die bereits ein Karzinom hatten, hatten vor der einzeitigen prophylaktischen und therapeutischen Operation eine Bestrahlung der therapeutisch zu operierenden Brust. Wenn keine präoperative Bestrahlung stattgefunden hat, so treten Komplikationen auch seltener auf (Tabelle 24). Der Unterschied beträgt etwa 12 Prozentpunkte. Die Unterschiede sind gemäß Fisher-Test nicht signifikant ($p = 0,217$; $\varphi = 0,14$).

Tabelle 24: Zusammenhang von einer präoperativen Strahlentherapie der therapeutisch operierten Brust und Komplikationen der prophylaktisch operierten Brust

		Komplikationen		Gesamt	
		Nein	Ja		
präoperative Bestrahlung	Nein	Anzahl $n =$	41	8	49
		n (%)	83,67	16,33	100,0
	Ja	Anzahl $n =$	33	13	46
		n (%)	71,74	28,26	100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	74	21	95
		n (%)	77,89	22,11	100,0

Tabelle 24: Kreuztabelle, Häufigkeit von Komplikationen an der prophylaktisch operierten Brust nach einer präoperativen Bestrahlung der therapeutisch operierten Brust bei einzeitiger Operation, n Anzahl der Patientinnen, eingeschlossene Patientinnen: alle mit einer Karzinomerkkrankung in der Anamnese.

Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen der Bestrahlung der Brust, die später prophylaktisch operiert wird und dem Auftreten von Komplikationen nach der risikoreduzierenden Mastektomie untersucht. Wenn keine Bestrahlung stattgefunden hat, so treten Komplikationen auch seltener auf (Tabelle 25). Der Unterschied beträgt etwa 43 Prozentpunkte. Die Unterschiede sind gemäß Fisher-Test vom mittelstarken Effekt und signifikant ($p = 0,000$; $\varphi = 0,45$).

Tabelle 25: Zusammenhang von einer anamnestisch therapeutischen Strahlentherapie bei der später prophylaktisch operierten Brust und auftretenden Komplikationen

		Komplikationen		Gesamt	
		Nein	Ja		
In der Anamnese: Bestrahlung der prophylaktisch operierten Brust	Nein	Anzahl $n =$ $n (\%)$	64 87,67	9 12,33	73 100,0
	Ja	Anzahl $n =$ $n (\%)$	8 42,11	11 57,89	19 100,0
Gesamt		Anzahl $n =$ $n (\%)$	72 78,26	20 21,74	92 100,0

Tabelle 25: Kreuztabelle, Häufigkeit von Komplikationen nach einer präoperativen Bestrahlung der selbigen Brust, die im Verlaufe prophylaktisch operiert wird, n Anzahl der Patientinnen, Eingeschlossene Patientinnen: alle mit einer Karzinomerkkrankung in der Anamnese.

Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie

Bei der risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie traten in 3 Fällen ($n = 3, 3,23 \%$) Komplikationen auf. Bei weiteren 90 ($n = 90, 96,77 \%$) lag keine Komplikation vor. Die Komplikationen waren eine Wundheilungsstörung im Bereich der suprathoraxären Laparoskopienaht, ein Scheidenriss und eine Verletzung der Blase während der bilateralen Salpingo-Oophorektomie.

Es wurde eine Varianzanalyse bezüglich des Zusammenhangs zwischen BMI, Alter bei Vorstellung im ZFBK und Art der Komplikation berechnet. Da bei den RRSO nur drei Komplikationen auftraten wird die Variable dichotom, keine Komplikation gegen Komplikation. In Korrelation mit dem BMI ergab sich eine unbedeutende und nicht signifikante Pearson-Korrelation ($r = 0,09; p = 0,390$). In Korrelation mit dem Alter bei Vorstellung im ZFBK, ergab sich eine unbedeutende und nicht signifikante Pearson-Korrelation ($r = -0,02; p = 0,985$). 2 von 3 Patientinnen ($n = 2; 66,67 \%$), bei denen eine Komplikation nach der bilateralen Salpingo-Oophorektomie stattgefunden hat, haben geraucht (Tabelle 26). Der exakte Test nach Fisher liefert ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,156; \varphi = 0,18$).

Tabelle 26: Korrelation der Komplikationen und dem Raucherstatus bei der risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie

		Komplikationen		Gesamt	
		nein	ja		
Raucherin	Nein	Anzahl $n =$	67	1	68
		n (%)	98,5	1,5	100,0
	Ja	Anzahl $n =$	21	2	23
		n (%)	91,3	8,7	100,0
Gesamt		Anzahl $n =$	88	3	91
		n (%)	96,7	3,3	100,0

Tabelle 26: Darstellung der Korrelation der Komplikationen nach einer risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie mit dem Raucherstatus, n Anzahl der Patientinnen, bei zwei Patientinnen wurde der Raucherstatus nicht dokumentiert.

6.3.5 Liegedauer nach prophylaktischer Operation

Risikoreduzierende Mastektomie

Die durchschnittliche Liegedauer nach einer RRM betrug 9,33 Tage ($n = 46$; Zeitspanne: 4–24 Tage; SD : 5,31 Tage).

Bei der gleichzeitigen RRM und RRSO lagen die Patientinnen im Mittel 10,49 Tage ($n = 47$; Zeitspanne: 3–29 Tage; SD : 5,45 Tage) im Universitäts-klinikum Düsseldorf. Im Weiteren wird der Zusammenhang zwischen der Liegedauer bei der RRM und dem Raucherstatus, dem Alter und dem BMI untersucht. Hierzu werden Korrelationen nach Pearson genutzt. Dabei korreliert der BMI mittelstark positiv und signifikant mit der Liegedauer ($r = 0,34$; $p = 0,001$). Zwischen Liegedauer und Raucher-status besteht nur eine unbedeutsame und nicht signifikante Korrelation ($r = 0,00$; $p = 0,978$). Im Falle des Zusammenhangs zwischen Alter und Liegedauer zeigte sich eine schwach positive und signifikante Korrelation ($r = 0,29$; $p = 0,005$). In einer Varianz-analyse wird untersucht, welche initialen Komplikationsarten einen Einfluss auf die Liegedauer ausüben könnten (Tabelle 27). Hierbei zeigt sich, dass bei Kapsel-fibrosen, gefolgt von Wundheilungsstörungen und behandlungsbedürftigen Hämatomen, die Liegedauer am höchsten ist. Hierauf folgen sonstigen Komplikationen, Rippling, Entzündungen, keine Komplikationen und Mamillennekrose.

Tabelle 27: Korrelation der initialen Komplikationen, nach einer risikoreduzierenden Mastektomie, mit der Liegedauer im Universitätsklinikum Düsseldorf

Initiale Komplikationen	Mittelwert		<i>n</i> =
	Liegedauer (in Tagen)	Standardabweichung	
Kapsel­fibrose	12,73	4,94	11
Wundheilungsstörung	11,80	6,53	5
Behandlungsbedürftiges Hämatom	11,80	5,85	5
Sonstige Komplikationen	11,43	7,16	7
Rippling	9,33	3,21	3
Entzündung	9,00	2,00	3
Mamillennekrose	8,00	0,00	3
Keine Komplikationen	7,91	3,73	56
Gesamt	9,25	4,65	93

Tabelle 27: Darstellung der Korrelation der initialen Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit der Liegedauer im Universitätsklinikum Düsseldorf, sonstige Komplikationen: die Komplikationen aus Tabelle 15, welche eine Häufigkeit von ≤ 2 aufwiesen, *n* Anzahl der Patientinnen.

Der Levene-Test liefert hierbei ein signifikantes Ergebnis ($F(4, 85) = 4,12; p = 0,001$). Somit sollte die Varianzanalyse wegen der verletzten Varianzhomogenität mittels der Welch-Korrektur berechnet werden. Jedoch lässt sich diese nicht bei einer Standardabweichung von 0 bei der Liegedauer für die Patientinnen mit Mamillennekrose berechnen. Somit wird die Varianzanalyse ohne Welch-Korrektur ausgeführt. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Komplikationsarten ($F(4, 85) = 2,47; p = 0,023; \eta^2 = 0,17$).

Da signifikante Unterschiede zwischen den Komplikationen vorlagen, wird nun in einer Post-Hoc-Analyse geprüft, wie sich die genauen Unterschiede darstellen. Hierzu wurde wegen der verletzten Varianzhomogenität und wegen des multiplen Testens die Korrektur nach Games-Howell verwendet. Es zeigten sich hierbei bei keinem der untersuchten Zusammenhänge ein signifikanter Unterschied. Auf eine detaillierte Darstellung der einzelnen Ergebnisse wird an dieser Stelle im Sinne der Lesbarkeit verzichtet. Eine Übersicht aller Ergebnisse hierzu findet sich in Anhang (Anhang 1).

Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie

Bei der RRSO war die Liegedauer im Durchschnitt 1,98 Tage ($n = 46$; Zeitspanne: 0–10 Tage; SD : 1,93 Tage). Bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Liegedauer bei der RRSO und potenziellen Einflussfaktoren konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Betrachtet wurden dabei die Faktoren BMI ($r = -0,11$; $p = 0,311$), Raucherstatus ($r = 0,03$; $p = 0,774$) und Alter ($r = -0,08$; $p = 0,450$). Auch zwischen Patientinnen, bei denen Komplikationen bei der RRSO auftraten, und jenen, bei denen keine auftraten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Liegedauer ($t(91) = -1,81$; $p = 0,073$; $d = 1,06$), auch wenn der Effekt bei der Signifikanz stark gewesen wäre und es signifikante Varianzunterschiede in der Liegedauer zwischen beiden Gruppen gibt ($F = 0,78$; $p = 0,379$).

7 Diskussion

7.1 Datenerhebung

Diese Arbeit zeigt die Erfahrungen mit risikoreduzierenden Mastektomien und bilateralen Salpingo-Oophorektomien bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen des Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs der Universitätsklinik Düsseldorf von 1997 bis 2020. Psychologische Werte wurden in dieser Studie nicht erhoben.

Die Beratung im ZFBK ist, bei der Entscheidung der anschließenden Optionen, dabei die erste Entscheidungshilfe, wenn es darum geht, was ein positives Genanalyseergebnis bedeutet. Ergebnisse der Studie von Wassermann, Rhiem und Schmutzler (115) zeigen, dass es eine Korrelation zwischen einem erhöhten Angstwert bei Mutationsträgerinnen und der Entscheidung zur RRM, unabhängig von der persönlichen Anamnese gibt. Frauen ohne einen erhöhten Angstwert blieben überwiegend in der intensivierten Früherkennung (115). Dies ist ein Faktor der in der Beratung der Ratsuchenden mit bedacht werden sollte. Den Weg der risikoreduzierenden Mastektomie und bilateralen Salpingo-Oophorektomie gehen am Universitätsklinikum Düsseldorf die wenigsten Frauen. Von allen Frauen, bei denen eine Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen in Düsseldorf entdeckt wurde, ließen sich nur 17,46 % prophylaktisch operieren. Jeweils 33,09 % führten eine alleinige risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder eine risikoreduzierende Mastektomie durch, 33,81 % entschieden sich für eine RRM und RRSO. Die Überlegung, dass Frauen mit einer nachgewiesenen BRCA1- und BRCA2-Mutation sich eher einer risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie und einer risikoreduzierenden Mastektomie unterziehen zeigt sich in den Daten dieser Studie nicht.

7.2 Das Kollektiv der Mutationsträgerinnen

Das Gesamtkollektiv dieser Studie setzt sich aus 139 Patientinnen zusammen, die eine Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen hatten und sich prophylaktisch einer Mastektomie bzw. bilateralen Salpingo-Oophorektomie unterzogen. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die Patientinnen, die bei der Vorstellung im ZFBK bisher keine Karzinomerkkrankung in der Anamnese hatten (Gruppe A), Patientinnen die aktuell an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt waren (Gruppe B) oder die vor Jahren eine maligne Erkrankung an der Mamma oder den Ovarien hatten (Gruppe C). Im Durchschnitt lag das Alter bei Vorstellung im ZFBK bei 41,4 Jahren, wobei die

Patientinnen der Gruppe A, die vorher keine Karzinomdiagnose hatten, mit 36,7 Jahren am jüngsten waren. Zum Zeitpunkt der alleinigen RRM waren die Patientinnen durchschnittlich jünger (38,6 Jahre) als bei einer alleinigen RRSO, bei der die Patientinnen durchschnittlich am ältesten waren (46,6 Jahre). Dies lässt sich damit begründen, dass die Familienplanung bei der RRSO abgeschlossen sein muss, bevor die Entnahme der Ovarien durchgeführt werden kann. Was Metcalfe et al. in mehreren Studien aufzeigt, ist, dass eine frühe Mammakarzinomerkrankung mit einem höheren Risiko einhergeht, an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken (13, 116, 117). Somit bietet die RRM bei bereits an Mammakarzinom erkrankten Frauen, eine Risikoreduktion für ein kontralaterales Mammakarzinom. Im Weiteren konnte Metcalfe et al. auch aufzeigen, dass eine RRSO das Risiko reduziert, an kontralateralem Mammakarzinom zu erkranken (116). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass die Patientinnen in dieser Studie, die aktuell ein Karzinom zum Zeitpunkt der Vorstellung im ZFBK hatten (Gruppe B), sich am schnellsten prophylaktisch operieren (nach 0,8 Jahre) ließen. Die therapeutische und risikoreduzierende Mastektomie wurde dabei zeitgleich durchgeführt. Die Patientinnen, die sich rein prophylaktisch haben testen lassen (Gruppe A), und diejenigen, die bereits ein Karzinom in der Vergangenheit hatten (Gruppe C), warteten durchschnittlich 2,3 und 2,2 Jahre bis zur ersten prophylaktischen Operation. Die Häufigkeitsverteilung der BRCA-Mutationen in dieser Arbeit (BRCA1 > BRCA2), spiegelt die der allgemeinen Bevölkerung wieder (118).

Das frühe Alter an einem Mamma- bzw. Ovarialkarzinom zu erkranken, lag in dieser Studie bei 40,5 Jahren. Es wird auch durch vielen anderen Studien aufgezeigt, dass eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen zu einer frühen Erkrankung führt (6, 7).

Bei der Analyse der Daten in dieser Studie fällt auf, dass ein vermuteter protektiver Faktor, das Stillen, keinen nachweisbaren Einfluss auf das Mamma- und Ovarialkarzinom hat. Dies widerspricht anderen bisher publizierten Daten, die nachwiesen, dass ein Jahr Stillen zur Risikoreduktion um 4,3 % an einem Mammakarzinom zu erkranken führt (119, 120). Eine mögliche Erklärung wäre, dass die in dieser Studie betrachteten Patientinnen nur kurz gestillt haben und nicht über längere Zeit. Da jedoch über die Zeiträume des Stillens selten eine Dokumentation erfolgte, kann dies nicht mit Sicherheit gesagt werden. Zudem haben nur 76 % der Patientinnen, die Kinder hatten, gestillt.

61,87 % der Patientinnen kamen aus einer Familie mit einer nachgewiesenen BRCA-Mutation, jedoch kamen insgesamt 92,81 % der Patientinnen aus einer mit Mamma-

karzinomen vorbelasteten Familie. Dies könnte darauf hinweisen, dass bei den Familien eventuell auch eine (bisher nicht erkannte) BRCA-Mutation vorliegt. Die Mutationsanalyse existiert erst seit 1997 und gegebenenfalls waren die pathologischen Proben der Verwandten nicht mehr vorhanden, um die Indexpersonen zu identifizieren.

7.3 Die risikoreduzierende Mastektomie

Das durchschnittliche Alter bei der RRM ohne vorheriges Karzinom (Gruppe A) lag in dieser Studie bei durchschnittlich 33,8 Jahren. Dieses durchschnittliche Alter ist niedriger als in der Studie von Metcalfe et al., welche sich auf Daten zur RRM bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen aus insgesamt 9 Ländern (ohne Deutschland) stützt. Hier beträgt das durchschnittliche Alter 40,7 Jahre (117).

Bei der Beratung im ZFBK wurden den Frauen die unterschiedlichen Mastektomie-Optionen dargestellt. Nach der Beratung entschied sich der Großteil der Frauen zur *Nipple-Sparing-Mastectomy*. Das geschah in dem Bewusstsein, dass der Erhalt der Brustwarze mit dem dahinter verbliebenden Restdrüsengewebe, ein Risiko darstellt, ein Mammakarzinom zu entwickeln. Studien zeigten, dass der Erhalt des Nippel-Areola-Komplexes zu einer verbesserten Patientenzufriedenheit beiträgt, da dies das entscheidende visuelle Merkmal der Brust darstellt (121). Diese Methode erspart zudem das Rekonstruieren und Tätowieren einer Brustwarze.

Als Schnittführung wurde am meisten der inframammäre Zugang gefolgt von der invertierten T-Schnittführung gewählt. Es fand kein Wandel der Schnittführungen in der Zeit statt. Beides waren im Dokumentationszeitraum die meistgewählten Schnittführungen. Bei einem Drittel der Patientinnen wurde dokumentiert, dass Restdrüsengewebe vorhanden sei. Diese Zahl ist nur auf Grundlage der im Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführten MRT-Untersuchung, ein Jahr nach der Operation bzw. durch die intraoperative Feststellung, erhoben worden. Bei den Patientinnen, die sich im letzten Jahr der Datenerhebung prophylaktisch haben operieren lassen, wurden nicht erfasst, ob bei ihnen ein MRT durchgeführt wurde. Auch entschließen sich manche Patientinnen, dass MRT an anderen Kliniken durchführen zu lassen. Diese Ergebnisse wurden dem ZFBK nicht mitgeteilt. Auf Grund dessen kann diese Zahl nur unter Vorbehalt verwenden werden.

7.4 Rekonstruktion der Brust

Eine Rekonstruktion der Brust mittels Implantat wurde bei 85 % der Patientinnen durchgeführt. Eine autologe Rekonstruktion ließen nur 9 % durchführen. Hierbei ist bei der Aufklärung wichtig, die Vor- und Nachteile zu erläutern. Die MROC- (*Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium*) Studie zeigte, dass Patientinnen, die sich für eine autologe Rekonstruktion entschieden, langfristig zufriedener waren. Es zeigte sich aber ein schlechteres Wohlbefinden im Bereich der Entnahmestelle für die autologe Rekonstruktion, was die Patientinnen in Kauf nahmen. Auch die Patientinnen, die sich für Implantate entschieden, waren insgesamt zu ihrem Ausgangswert zufriedener (122). Es zeigte sich in der Studie, dass die vorherige Selbstwahrnehmung wichtig für die Entscheidung der richtigen Brustrekonstruktion ist. Bei der Beratung sollte somit auf die aktuelle Selbstwahrnehmung und das Körperwohlbefinden eingegangen werden.

Bei knapp mehr als der Hälfte der Patientinnen (54 %), die sich für ein Implantat entschied, wurde zur Unterstützung zusätzlich ein Netz eingenäht. Hier wurde am meisten das synthetische Netz mit Titanoberfläche der Firma pfm medical (TiLoop® Bra) verwendet. Eine kleinere Studie, die synthetische Netze mit Titanoberfläche und Netze aus einer azellulären Matrix untersuchte, kam zu dem Schluss, dass beide einen nicht signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Komplikationsraten aufweisen (123). Dennoch gibt es aktuell zu wenige Studien, die die verschiedensten Netze direkt miteinander vergleicht, sodass es an der Erfahrung des Operators liegt, ob und welches Netz für den behandelnden Patienten richtig ist. Bei zwei Patienten wurde das SERI® Mesh (Seri Surgical Scaffold) benutzt, welches vom Markt genommen wurde, wie bereits in der Einleitung erläutert.

Es gibt immer den Wandel der Zeit, die Weiterentwicklung und neue Erkenntnisse. Wie am Beispiel eines Netzes zu sehen ist, welches nicht mehr zugelassen ist. Man kann bei der Beratung immer nur den aktuellen Stand der Medizin und des eigenen Wissens vermitteln, und man kann nicht wissen, welche neuen Erkenntnisse noch herausgefunden werden, wie z.B. das Auftreten von BIA-ALCL.

7.5 Die risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie

Das durchschnittliche Alter bei der alleinigen RRSO ohne vorherige Karzinomerkrankung (Gruppe A) betrug in dieser Studie 43,2 Jahre. Die Studie von Eisen et al. zeigte auf, dass eine frühe (< 40 Jahre) RRSO bei Frauen mit einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation das Mammakarzinomrisiko signifikant reduziert (87). Hier muss man beachten, dass die Familienplanung abgeschlossen sein muss. Vor dem Hintergrund, dass erstgebärenden Frauen immer älter werden (2020 waren die Frauen bei der ersten Geburt ihres Kindes durchschnittlich 30,2 Jahre alt (124)) wird der Zeitpunkt der RRSO für diese Frauen erst später realisierbar werden. Wenn man das durchschnittliche Alter aller Frauen bei ihrer ersten Vorstellung im ZFBK von 41,4 Jahren betrachtet, so bemerkt man, dass eine frühzeitige Beratung von potenziell betroffenen Frauen für eine BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation wichtig ist. Gegebenenfalls sollten die Frauen so sensibilisiert werden, dass sie Ihre Familienangehörigen informieren. So können die Frauen ihre Familienplanung und eine RRSO in frühen Jahren in Betracht ziehen, um eine zusätzliche Risikoreduktion zu erfahren. In den Daten dieser Studie zeigte sich in der Analyse, dass eine vorherige *Sectio caesarea* oder eine sonstige Bauchoperation nicht die Rate der gelegten Drainagen nach der prophylaktischen Operation erhöht.

7.6 Komplikationen

7.6.1 Risikoreduzierende Mastektomie

Prozentual gesehen traten bei der RRSO weniger Komplikationen auf als im Vergleich zur RRM (3,23 % im Vergleich zu 39,78 %). Die absolute Zahl der Komplikationen bei einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie (drei) im untersuchten Datensatz ist zu klein, als dass man daraus schlussfolgern könnte, was einen Einfluss auf die Komplikationsrate haben könnte.

7.6.2 Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie

Bei der RRM kamen insgesamt 49 Komplikationen vor, davon 37 initial und 12 im Verlauf nach bereits aufgetretenen Komplikationen. Bei 60 % der Patientinnen gab es keine Komplikationen. Die Kapselbildung kam in dieser Studie am häufigsten vor. Zu bedenken ist, dass bei der Mastektomie mit anschließendem Wiederaufbau Fremdmaterial in den Körper eingebracht wird, was vor allem die Komplikationen mit

einer Kapsel­fibrose erhöht. Bei einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie besteht diese Gefahr nicht.

Es gibt viele Studien, die untersuchen, welche Faktoren das Auftreten der Kapsel­fibrosen reduzieren können. Bisher scheinen texturierte Implantate unter Verwendung einer azellulären Matrix das Risiko am besten zu minimieren (76). Demgegenüber steht das Risiko eines BIA-ALCL, welches vor allem bei texturierten Implantaten höher ist.

In den Daten traten Komplikationen bei der Verwendung eines Netzes seltener auf im Vergleich zur Rekonstruktion ohne Netz (33 % im Vergleich zu 46 %). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,209$).

Bei der risikoreduzierenden Mastektomie konnte bei einer einzigen Patientin mit einer Entzündung der Brust als Erreger ein Staphylococcus aureus nachgewiesen werden. Bei keiner anderen Patientin konnte bei den postoperativen Entzündungen ein Erreger nachgewiesen werden.

Das RKI und die AWMF erstellen unter anderem Leitlinien zur Infektionsprophylaxe sowie perioperative und periinterventionelle Antibiotikaprophylaxe (125, 126), da ein verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika zur Vermeidung von Infektionen, Entwicklung von Resistenzen und Aufrechterhaltung des Magen-Darm-Milieus wichtig ist. Hai et al. versuchte mittels Datenbankrecherche herauszufinden, ob eine verlängerte postoperative systemische Antibiotikagabe das Infektionsrisiko bei einer Mastektomie mit sofortiger und zeitversetzter Rekonstruktion senkt. Es zeigte sich in vereinzelt Studien, dass eine verlängerte (> 24 Stunde) Gabe von systemisch wirkenden Antibiotika zu keiner signifikanten Reduktion der postoperativen Infektionen führt (127). Dies müsste jedoch in größeren prospektiven Studien weiter untersucht werden.

Alle Patientinnen mit einer RRM erhielten eine antibiotische Prophylaxe und dennoch kam es bei 3,23 % zu postoperativen Entzündungen. Im Gegensatz zu den Patientinnen mit einer RRM erhielten nur 90 % der Patienten eine antibiotische Prophylaxe bei der RRSO. Alle Patientinnen, die eine Drainage erhalten haben, erhielten auch eine antibiotische Therapie.

Die Patientinnen, bei denen als Komplikation die Wundheilungsstörung aufgetreten ist, hatten einen durchschnittlichen BMI (>30), der als Adipositas Grad I eingestuft wird. Signifikant zeigte sich eine erhöhte Liegedauer bei einem erhöhten BMI aber nur in Verbindung mit höherem Alter ($p = 0,001$; $p = 0,005$). Bei Raucherinnen traten Kapsel­fibrosen, Wundheilungsstörungen und Hämatome häufiger auf als bei Nicht-

Raucherinnen. Diese und andere Komplikationen zeigten sich bei Raucherinnen und Patientinnen mit einem erhöhten BMI aber nicht signifikant erhöht ($p = 0,058$). Bei nur vier Patientinnen mit Diabetes mellitus in der Anamnese zeigten sich hier ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Auftretens von Komplikationen. Zusammengefasst haben damit die Lifestylefaktoren (rauchen, erhöhter BMI und Diabetes mellitus) in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsraten und es können entsprechend keine Empfehlungen für die Beratungspraxis abgeleitet werden. Auch die gewählten Schnittführungen waren nicht signifikant ($p = 0,426$) in Bezug auf die Komplikationen, es zeigte sich nur ein prozentual höheres Auftreten von Komplikationen bei der invertierten T-Schnittführung.

Bei 23 % der Patienten kam es auf Grund von Komplikationen zu einem Verlust beziehungsweise Wechsel des Implantats.

7.6.3 Komplikationen in Bezug auf Vorbehandlungen

Bei bereits stattgefundenen Operationen ist die Anforderung an den Operateur für die risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie und Mastektomie erhöht. Es finden sich Verwachsungen, Narben und teilweise schlechter durchblutetes Gewebe vor. Bei einer präoperativ stattgefundenen Chemotherapie traten Komplikationen prozentuell häufiger auf (23 % im Vergleich zu 17 %), jedoch war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,217$). Signifikant ($p = 0,000$) war der Unterschied beim Auftreten von Komplikationen bei einer vorherigen Bestrahlung der Jahre später prophylaktisch operierten Brust. Fand eine andere Bestrahlung statt, nicht jedoch an der später prophylaktisch operierten Brust, so gab es keinen signifikanten ($p = 0,217$) Unterschied im Auftreten von Komplikationen. Das zeigt, dass die ionisierte Strahlung durch die entstehenden Fibrosen Einfluss auf das Gewebe hat.

Eine große Studie von Nealon et al. zeigte auf, dass es eine signifikant höhere Revisionsrate an der prophylaktisch operierten Brust gab, wenn gleichzeitig eine therapeutische Operation der kontralateralen Brust vorgenommen wurde. Die Rate der Kapsel Fibrose war bei den therapeutisch operierten Brüsten höher (128). Als Ursache wird vermutet, dass die Chemotherapie einen Einfluss ausübt. Dies konnte von weiteren jedoch kleineren Studien nicht belegt werden. Dennoch ist dies ein wichtiger Aspekt, um den Zeitpunkt der kontralateralen RRM nach einer therapeutischen Mastektomie festzulegen.

7.7 Schlussfolgerung

Die Genanalyse wird in den nächsten Jahrzehnten immer mehr Teil des Lebens werden. Bereits heutzutage können wir in der Präimplantationsdiagnostik die Embryonen auf Erkrankungen untersuchen, ob das Risiko einer sehr schweren Erkrankung besteht. Hierzu zählen zum Beispiel: Chorea Huntington, Zystische Fibrose, spinale Muskelatrophie oder die Osteogenesis imperfecta. Das Mammakarzinom gehört nicht zu den sehr schweren Erkrankungen, dementsprechend darf diese genetische Analyse in der Präimplantationsdiagnostik nicht in Deutschland durchgeführt werden. Frühzeitig erkannt gehört das Mammakarzinom zu den behandelbaren Erkrankungen. Auch bedeutet eine Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen nicht automatisch, dass man am Mammakarzinom erkranken wird. Andere Länder wie England, die Niederlande oder Israel führen, im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik, die genetischen Untersuchungen auf BRCA1- und BRCA2-Mutationen durch (129, 130, 131).

Die zunehmenden genetischen Analysen stellen die Kostenträger vor neue Probleme. Zu den Leistungen, die eine Krankenkasse laut Sozialgesetzbuch erbringen muss, gehören keine prophylaktischen Operationen, um ein mögliches Erkrankungsrisiko zu reduzieren. Für jede prophylaktische Operation muss vorher bei den Kostenträgern ein Antrag auf Übernahme der Kosten gestellt werden. Bisher fehlen noch Auswertungen, um herauszufinden, ob eine Kostenübernahme langfristig die Ausgaben senkt, da weniger Aufwendungen zur Karzinombehandlung und deren Folgekosten getätigt werden müssen. Andererseits müsste man festlegen, wie hoch das genetisch festgestellte Risiko sein muss, um eine prophylaktische Operation zu finanzieren. Bei zu geringem festgelegtem Risiko besteht die Möglichkeit, dass Betroffene, die sehr ängstlich sind, in ihrer Angst bestärkt werden und dass zu viele operiert werden. Bei zu hohem festgelegtem Risiko könnten zu wenig Betroffene operiert werden, sodass dies eine zu kleine Auswirkung für die Krankenkassen haben könnte.

Das Sensibilisieren für das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom sind grundlegende Voraussetzungen, um betroffene Familien adäquat zu beraten. Die Internetpräsenz des deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs ist bereits ein niederschwelliges Angebot, wo sich Ratsuchende erste Informationen einholen können. In den weiteren Beratungsgesprächen ist es wichtig auf die Ängste und Wünsche der Ratsuchenden einzugehen und bei Bestätigung eines erhöhten Risikos für ein familiäres Mamma- bzw. Ovarialkarzinom eine detaillierte Aufklärung über die weiteren

Therapieoptionen zu geben. Jede Person bringt ihre eigene physische und psychische Konstitution mit, es ist wichtig diese zu berücksichtigen und die passende Vorsorge-maßnahme gemeinsam mit den Betroffenen zu finden. Für die Frauen ist eine Möglichkeit die prophylaktische Operation der Mamma und der Ovarien. Jede Operation birgt Risiken, worüber die Frauen ausführlich aufgeklärt werden müssen. Neue Erkenntnisse im Laufe der Jahre bringen neue Therapieoptionen, wie z.B. das der Erhalt des Nippel-Areola-Komplexes nur noch ein sehr geringes Restrisiko birgt ein Mammakarzinom zu entwickeln. Als mit den prophylaktischen Operationen zur Risikoreduktion begonnen wurde, sah man im Erhalt des Nippel-Areola-Komplexes noch ein erhöhtes Restrisiko. Der Fortschritt der Operationstechniken hat maßgeblich dazu und zur Reduktion der Komplikationsraten beigetragen.

Die Arbeit beschäftigt sich nur mit dem bereits gegangenen Weg der risikoreduzierenden Mastektomie und bilateralen Salpingo-Oophorektomie der Patientinnen, die eine Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen haben. Der Entscheidungsweg dorthin, der psychologische Aspekt und die Zufriedenheit nach der Entscheidung wurden hier außen vorgelassen. Dies könnte Gegenstand weiterer Arbeiten sein, die das Hauptaugenmerk auf diese Aspekte legen.

Der Beobachtungszeitraum von 23 Jahren in einem Zentrum ist sehr klein gefasst, sodass mögliche eintretende Komplikationen nicht unbedingt erfasst wurden.

Sollten die Patientinnen weggezogen sein oder sich Rat in einem anderen Klinikum gesucht haben, so sind die weiteren Verlaufsdaten in dieser Studie nicht miterfasst worden. Es wurde nur ein kleiner Teil der Frauen angeschaut, der positiv auf eine Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen in Düsseldorf getestet wurde. Es könnten alle Frauen erfasst werden, die in Düsseldorf getestet wurden und sich in anderen Kliniken zur prophylaktischen Operation vorgestellt haben oder sich in Düsseldorf nicht nur aufgrund einer BRCA-Mutation, sondern auch bei anderen vorliegenden genetischen Mutationen oder familiären Risiken, prophylaktisch operieren ließen.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Patientinnen	27
Abb. 2: Altersverteilung bei Erstvorstellung, erster prophylaktischer Operation und Karzinomerstdiagnose, nach Gruppen sortiert.....	28
Abb. 3: Altersverteilung bei alleiniger RRM/RRSO und gemeinsamer RRM und RRSO	29
Abb. 4: Zeiträume seit der ersten Vorstellung im ZFBK bis zur Testung, Ergebnismitteilung und zur ersten prophylaktischen Operation.....	30
Abb. 5: Säulendiagramm der tumorbezogenen Daten	34
Abb. 6: Zeitspannen von Karzinomerstdiagnose zur Vorstellung im ZFBK, genetischer Testung und zur ersten prophylaktischen Operation	35
Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Mastektomieverfahren	40
Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Wiederaufbauverfahren nach einer risikoreduzierenden Mastektomie	43
Abb. 9 Häufigkeitsverteilung der verwendeten Netze bei der Wiederherstellung der Brust nach einer risikoreduzierenden Mastektomie	44

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kumulatives Erkrankungsrisiko bei einer BRCA1/2-Mutation	2
Tabelle 2: Intensivierte Früherkennungsmaßnahmen.....	17
Tabelle 3: ACR-Klassifikationen.....	18
Tabelle 4: BI-RADS-Klassifikationen.....	19
Tabelle 5: Anzahl der Kinder.....	31
Tabelle 6: Korrelation zwischen Alter der Patientinnen bei der Vorstellung im ZFBK, der Kinderanzahl, des Stillens, der Mastektomie, der bilateralen Salpingo- Oophorektomie, dem Mamma- und Ovarialkarzinom.....	33
Tabelle 7: Häufigkeit der intensivierten Früherkennung, nach Gruppen verteilt bei der Vorstellung im ZFBK.....	36
Tabelle 8: Häufigkeit des familiären Mammakarzinoms, nach Gruppen verteilt bei der Vorstellung im ZFBK.....	37
Tabelle 9: Häufigkeit des familiären Ovarialkarzinoms, nach Gruppen verteilt bei der Vorstellung im ZFBK.....	38

Tabelle 10: Häufigkeit der familiären BRCA-Mutation, nach Gruppen verteilt bei der Vorstellung im ZFBK.....	39
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Schnittführungen.....	41
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Netze zur Wiederherstellung der Brust nach einer risikoreduzierenden Mastektomie.....	43
Tabelle 13: Häufigkeit der Verwendung einer Drainage zu einer Voroperation am Bauch (<i>Sectio caesarea</i>).....	45
Tabelle 14: Häufigkeit der Verwendung einer Drainage zu einer Voroperation am Bauch (außer <i>Sectio caesarea</i>).....	45
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der initialen Komplikationen bei der risikoreduzierenden Mastektomie.....	47
Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der folgenden Komplikationen bei der risikoreduzierenden Mastektomie.....	47
Tabelle 17: Korrelation der initial aufgetretenen Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit dem BMI.....	48
Tabelle 18: Korrelation der initial aufgetretenen Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit dem Alter bei der Vorstellung im ZFBK.....	49
Tabelle 19: Häufigkeit der initialen Komplikationen in Zusammenhang mit dem Raucherstatus nach einer risikoreduzierenden Mastektomie.....	50
Tabelle 20: Häufigkeit der Komplikationen nach der gewählten Schnittführung der risikoreduzierenden Mastektomie.....	51
Tabelle 21: Häufigkeit der Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit Wiederaufbau bei der Verwendung eines Netzes.....	51
Tabelle 22: Häufigkeit der Komplikationen nach einer risikoreduzierenden Mastektomie mit Wiederaufbau bei der Verwendung eines Netzes.....	52
Tabelle 23: Korrelation von Auftreten von Komplikationen nach einer präoperativen Chemotherapie bei einer risikoreduzierenden Mastektomie.....	53
Tabelle 24: Zusammenhang von einer präoperativen Strahlentherapie der therapeutisch operierten Brust und Komplikationen der prophylaktisch operierten Brust.....	53
Tabelle 25: Zusammenhang von einer anamnestic therapeutischen Strahlentherapie bei der später prophylaktisch operierten Brust und auftretenden Komplikationen ..	54

Tabelle 26: Korrelation der Komplikationen und dem Raucherstatus bei der risikoreduzierenden bilateralen Salpingo-Oophorektomie	55
Tabelle 27: Korrelation der initialen Komplikationen, nach einer risikoreduzierenden Mastektomie, mit der Liegedauer im Universtätsklinikum Düsseldorf.....	56

10 Literaturverzeichnis

1. Hall J. M., Lee M. K., Newman B., Morrow J. E., Anderson L. A., et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990; 250 (4988): S. 1684-1689.
2. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P. A., Harshman K., et al. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Science*. 1994; 266 (5182): S. 66-71.
3. Wooster R., Neuhausen S. L., Mangion J., Quirk Y., Ford D., et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994; 265 (5181): S. 2088-2090.
4. Stauber M. und Weyerstahl T. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2001. S. 371-372.
5. Thomssen C. und Wand D. Hereditärer Brustkrebs. *Der Onkologe*. 2012; 18 (3): S. 216-223.
6. Beckmann M. W. und Lux M. P. Hereditäres Mammakarzinom. *Der Onkologe*. 2004; 10 (1): S. 20-28.
7. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe und AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2020.
8. International Agency for Research on Cancer und Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016.
9. Sørlie T., Tibshirani R., Parker J., Hastie T., Marron J. S., et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100 (14): S. 8418-8423.
10. Gevensleben H., Serçe N. und Büttner R. Hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinome. *Der Pathologe*. 2010; 31 (6): S. 438-444.
11. Lakhani S. R., Jacquemier J., Sloane J. P., Gusterson B. A., Anderson T. J., et al. Multifactorial Analysis of Differences Between Sporadic Breast Cancers and Cancers Involving BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 90 (15): S. 1138-1145.
12. Rhiem K., Engel C., Graeser M., Zachariae S., Kast K., et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research*. 2012; 14 (6): S. R156.
13. Metcalfe K., Lynch H. T., Ghadirian P., Tung N., Olivotto I., et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22 (12): S. 2328-2335.

14. Graeser M. K., Engel C., Rhiem K., Gadzicki D., Bick U., et al. Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27 (35): S. 5887-5892.
15. Schmalfeldt B. und Burges A. Ovarialkarzinom. *Der Gynäkologe*. 2013; 46 (4): S. 255-266.
16. Kiechle M., Arnold N. und Schlegelberger B. Hereditäres Ovarialkarzinom. *Der Onkologe*. 2008; 14 (11): S. 1120-1129.
17. Walsh T., Casadei S., Lee M. K., Pennil C. C., Nord A. S., et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108 (44): S. 18032-18037.
18. Hartmann A. und Lax S. A., A. Hereditary breast and ovarian cancer. *Pathologe*. 2017; 38 (3): S. 149-155.
19. Werness B. A., Ramus S. J., DiCioccio R. A., Whittemore A. S., Garlinghouse-Jones K., et al. Histopathology, FIGO Stage, and BRCA Mutation Status of Ovarian Cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2004; 23 (1): S. 29-34.
20. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe und AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2020.
21. Kotsopoulos J. BRCA Mutations and Breast Cancer Prevention. *Cancers*. 2018; 10 (12): S. 524.
22. Meijers-Heijboer H., van Geel B., van Putten W. L., Henzen-Logmans S. C., Seynaeve C., et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England Journal of Medicine*. 2001; 345 (3): S. 159-164.
23. Daly M. B., Pal T., Berry M. P., Buys S. S., Dickson P., et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021; 19 (1): S. 77-102.
24. Beckmann M. W., Niederacher D., Goecke T. O., Boddien-Heidrich R., Schnürch H.-G., et al. Hochrisikofamilien mit Mamma- und Ovarialkarzinomen: Möglichkeiten der Beratung, genetischen Analyse und Früherkennung. *Deutsches Ärzteblatt*. 1997; 94 (4): S. A161-A167.
25. Bick U. Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs. *Der Radiologe*. 1997; 37 (8): S. 591-596.

26. Schmutzler R., Kempe M., Kiechle M. und Beckmann M. W. Klinische Beratung und Betreuung von Frauen mit erblicher Disposition für das Mamma- und Ovarialkarzinom. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1999; 124 (18): S. 563-566.
27. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Zentren Familiärer Brust- und Eierstockkrebs in Deutschland, 2023, <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/das-konsortium/zentren-des-konsortiums/> [zuletzt abgerufen am 12.09.2023].
28. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Indikationen für einen Gentest, 2021, <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/indikationen-gentest/> [zuletzt abgerufen am 12.09.2023].
29. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Die TruRisk® Genpanel-Analyse bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs, 2021, <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/truriskr-genpanel-analyse/> [zuletzt abgerufen am 12.09.2023].
30. Wappenschmidt B., Hauke J., Faust U., Niederacher D., Wiesmüller L., et al. Criteria of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer for the Classification of Germline Sequence Variants in Risk Genes for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*. 2020; 80 (4): S. 410-429.
31. Fasching P. und Rhiem K. Brustkrebsrisiko und Prävention, 2020, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2002_Brustkrebsrisiko%20und%20Praevention_mit%20Literatur.pdf [zuletzt abgerufen am 12.09.2023].
32. Rhiem K., Auber B., Briest S., Dikow N., Ditsch N., et al. Consensus Recommendations of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2022; 17 (2): S. 199-207.
33. Plon S. E., Eccles D. M., Easton D., Foulkes W. D., Genuardi M., et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Human Mutation*. 2008; 29 (11): S. 1282-1291.
34. Hartmann L. C., Schaid D. J., Woods J. E., Crotty T. P., Myers J. L., et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340 (2): S. 77-84.
35. Rebbeck T. R., Friebel T., Lynch H. T., Neuhausen S. L., van 't Veer L., et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22 (6): S. 1055-1062.

36. Meier F., Ried J., Harney A., Rhiem K., Neusser S., et al. Entitlement to prophylactic treatment in cases of genetic predisposition for breast cancer: Interdisciplinary perspectives. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017; 60 (10): S. 1102-1108.
37. Gilmour A., Cutress R., Gandhi A., Harcourt D., Little K., et al. Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021; 47 (9): S. 2272-2285.
38. Torresan R. Z., Santos C. C. d., Okamura H. und Alvarenga M. Evaluation of Residual Glandular Tissue After Skin-Sparing Mastectomies. *Annals of Surgical Oncology*. 2005; 12 (12): S. 1037-1044.
39. van Verschuer V. M., van Deurzen C. H., Westenend P. J., Rothbarth J., Verhoef C., et al. Prophylactic nipple-sparing mastectomy leaves more terminal duct lobular units in situ as compared with skin-sparing mastectomy. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2014; 38 (5): S. 706-712.
40. Rusby J. E., Brachtel E. F., Taghian A., Michaelson J. S., Koerner F. C., et al. Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy. *The American Journal of Surgery*. 2007; 194 (4): S. 433-437.
41. Garstka M., Henriquez A., Kelly B. N., Webster A., Khubchandani J. A., et al. How Protective are Nipple-Sparing Prophylactic Mastectomies in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers? *Annals of Surgical Oncology*. 2021; 28 (10): S. 5657-5662.
42. Jakub J. W., Peled A. W., Gray R. J., Greenup R. A., Kiluk J. V., et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surgery*. 2018; 153 (2): S. 123-129.
43. Manning A. T., Wood C., Eaton A., Stempel M., Capko D., et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *British Journal of Surgery*. 2015; 102 (11): S. 1354-1359.
44. Gahm J., Hansson P., Brandberg Y. und Wickman M. Breast sensibility after bilateral risk-reducing mastectomy and immediate breast reconstruction: A prospective study. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2013; 66 (11): S. 1521-1527.
45. Galimberti V., Vicini E., Corso G., Morigi C., Fontana S., et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast*. 2017; 34 (Suppl 1): S. 82-84.
46. Fansa H. und Heitmann C. *Brustchirurgie*. Berlin: Springer; 2018.
47. Thill M. Prophylaktische subkutane Mastektomie mit subpektoraler Implantateinlage. *Journal für Ästhetische Chirurgie*. 2020; 13 (4): S. 185-193.
48. Cunnick G. H. und Mokbel K. Skin-sparing mastectomy. *The American Journal of Surgery*. 2004; 188 (1): S. 78-84.

49. Munhoz A. M., Aldrighi C., Montag E., Arruda E., Aldrighi J. M., et al. Optimizing the nipple-areola sparing mastectomy with double concentric periareolar incision and biodimensional expander-implant reconstruction: Aesthetic and technical refinements. *The Breast*. 2009; 18 (6): S. 356-367.
50. Rifkin W. J., Robinson I. S., Kloer C., Cripps C. N., Boyd C. J., et al. Gender-affirming Mastectomy: Comparison of Periareolar and Double Incision Patterns. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2022; 10 (5): S. e4356.
51. Munhoz A. M., Aldrighi C. M., Montag E., Arruda E. G., Aldrighi J. M., et al. Clinical outcomes following nipple-areola-sparing mastectomy with immediate implant-based breast reconstruction: a 12-year experience with an analysis of patient and breast-related factors for complications. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013; 140 (3): S. 545-555.
52. Munder B., Seidenstücker K., Köppe T., Witzel C., Hagouan M., et al. Schnittführungen bei der beidseitigen skin sparing mastektomie (SSM) und mikrochirurgischer Sofortrekonstruktion durch Eigengewebe (DIEP oder S/I-GAP). *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 2011; 8 (02): S. A137.
53. Frey J. D., Salibian A. A., Levine J. P., Karp N. S. und Choi M. Incision Choices in Nipple-Sparing Mastectomy: A Comparative Analysis of Outcomes and Evolution of a Clinical Algorithm. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018; 142 (6): S. 826e-835e.
54. Crowe J., Joseph P., Kim J. A., Yetman R., Banbury J., Patrick R. J., et al. Nipple-Sparing Mastectomy: Technique and Results of 54 Procedures. *Archives of Surgery*. 2004; 139 (2): S. 148-150.
55. Eldor L. und Spiegel A. Breast Reconstruction after Bilateral Prophylactic Mastectomy in Women at High Risk for Breast Cancer. *The Breast Journal*. 2009; 15 (s1): S. S81-S89.
56. Nestle-Krämling C. und Thill M. Netz- und matrixgestützte Implantatrekonstruktion. *Der Gynäkologe*. 2016; 49 (3): S. 166-172.
57. Schoberleitner I., Augustin A., Egle D., Brunner C., Amort B., et al. Is It All about Surface Topography? An Intra-Individual Clinical Outcome Analysis of Two Different Implant Surfaces in Breast Reconstruction. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12 (4).
58. Jacobs J. M. S. und Salzberg C. A. Direct to Implant Reconstruction. *Clinics in Plastic Surgery*. 2023; 50 (2): S. 243-248.
59. Jandali Z., Jiga L., Merwart B., Lam M. C., Jess G., et al. Brustwiederherstellung. Wiederherstellungsoperationen nach Brustkrebs. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. S. 47-193.
60. Hillard C., Fowler J. D., Barta R. und Cunningham B. Silicone breast implant rupture: a review. *Gland Surgery*. 2017; 6 (2): S. 163-168.

61. Dieterich M. Brustrekonstruktion mit Implantat und Netz oder Matrix. *Journal für Ästhetische Chirurgie*. 2016; 9 (3): S. 103-111.
62. U.S. Food and Drug Administration. Warning Letter, 2015, <https://www.fda.gov/oc/ocresources/files/06-15/06-06-15-allergan.pdf?1486520843> [zuletzt abgerufen am 12.09.2023].
63. Kristin Compton. Seri Surgical Scaffold: Drugwatch; 2022, <https://www.drugwatch.com/seri-scaffold/> [zuletzt abgerufen am 12.09.2023].
64. Sofregen Medical Inc. SERI Surgical Scaffold Is No Longer Commercially Available, <https://www.sofregen.com/discontinued-seri-surgical-scaffold#:~:text=SERI%20Surgical%20Scaffold%20Is%20No,that%20SERI%20would%20be%20discontinued.> [zuletzt abgerufen am 12.09.2023].
65. Delay E., Meruta A. C. und Guerid S. Indications and Controversies in Total Breast Reconstruction with Lipomodeling. *Clinics in Plastic Surgery*. 2018; 45 (1): S. 111-117.
66. Schmauss D., Machens H. G. und Harder Y. Breast Reconstruction after Mastectomy. *Frontiers in Surgery*. 2015; 2: S. 71.
67. Eisenhardt S. U., Momeni A., von Fritschen U., Horch R. E., Stark G. B., et al. Brustrekonstruktion mit freien TRAM oder DIEP Lappen – Was ist zeitgemäßer Standard? *Handchirurgie - Mikrochirurgie - Plastische Chirurgie*. 2018; 50 (04): S. 248-255.
68. Moberg I. O., Schou Bredal I., Schneider M. R., Tønseth K. A. und Schlichting E. Complications, risk factors, and patients-reported outcomes after skin-sparing mastectomy followed by breast reconstruction in women with BRCA mutations. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2018; 52 (4): S. 234-239.
69. Casella D., Di Taranto G., Marcasciano M., Sordi S., Kothari A., et al. Nipple-sparing bilateral prophylactic mastectomy and immediate reconstruction with TiLoop® Bra mesh in BRCA1/2 mutation carriers: A prospective study of long-term and patient reported outcomes using the BREAST-Q. *The Breast*. 2018; (39): S. 8-13.
70. Friedrich M., Krämer S., Friedrich D., Kraft C., Maass N., et al. Difficulties of Breast Reconstruction - Problems That No One Likes to Face. *Anticancer Research*. 2021; 41 (11): S. 5365-5375.
71. Agrawal A., Ayantunde A. A. und Cheung K. L. Concepts of Seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ Journal of Surgery*. 2006; 76 (12): S. 1088-1095.
72. Sung Jae Ahn, Tae Yong Woo, Dong Won Lee, Dae Hyun Lew und Seung Yong Song. Nipple-areolar complex ischemia and necrosis in nipple-sparing mastectomy. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018; 44 (8): S. 1170-1176.

73. Henderson J. R., Tao A., Kirwan C. C. und Barr L. Immediate breast reconstruction does not increase postmastectomy pain. *Annals of Surgical Oncology*. 2014; 21 (1): S. 113-117.
74. Martineau J., Kalbermatten D. F. und Oranges C. M. Safety and Efficacy of the Superior Gluteal Artery Perforator (SGAP) Flap in Autologous Breast Reconstruction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (18).
75. Park S., Yoon C., Bae S. J., Cha C., Kim D., et al. Comparison of complications according to incision types in nipple-sparing mastectomy and immediate reconstruction. *The Breast*. 2020; 53: S. 85-91.
76. Headon H., Kasem A. und Mokbel K. Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. *Archives of Plastic Surgery*. 2015; 42 (5): S. 532-543.
77. Pantelides N. M. und Srinivasan J. R. Rippling Following Breast Augmentation or Reconstruction: Aetiology, Emerging Treatment Options and a Novel Classification of Severity. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2018; 42 (4): S. 980-985.
78. Knight H. J., Musgrove J. J., Youssef M. M. G., Ferguson D. J., Olsen S. B., et al. Significantly reducing implant loss rates in immediate implant-based breast reconstruction: A protocol and completed audit of quality assurance. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2020; 73 (6): S. 1043-1049.
79. Barton M. B., West C. N., Liu I.-L. A., Harris E. L., Rolnick S. J., et al. Complications Following Bilateral Prophylactic Mastectomy. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2005; 2005 (35): S. 61-66.
80. Tønseth K. A., Hokland B. M., Tindholdt T. T., Abyholm F. E. und Stavem K. Quality of life, patient satisfaction and cosmetic outcome after breast reconstruction using DIEP flap or expandable breast implant. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2008; 61 (10): S. 1188-1194.
81. Liu C., Zhuang Y., Momeni A., Luan J., Chung M. T., et al. Quality of life and patient satisfaction after microsurgical abdominal flap versus staged expander/implant breast reconstruction: a critical study of unilateral immediate breast reconstruction using patient-reported outcomes instrument BREAST-Q. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014; 146 (1): S. 117-126.
82. Keech J. A., Jr. und Creech B. J. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1997; 100 (2): S. 554-555.
83. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A., Harris N. L., Stein H., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127 (20): S. 2375-2390.

84. Rastogi P., Deva A. K. und Prince H. M. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018; 13 (6): S. 516-524.
85. Rhiem K. und Schmutzler R. K. Risk-adapted surveillance: focus on familial breast and ovarian cancer. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014; 57 (3): S. 307-311.
86. Kauff N. D., Satagopan J. M., Robson M. E., Scheuer L., Hensley M., et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346 (21): S. 1609-1615.
87. Eisen A., Lubinski J., Klijn J., Moller P., Lynch H. T., et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23 (30): S. 7491-7496.
88. Colditz G. A., Willett W. C., Stampfer M. J., Rosner B., Speizer F. E., et al. Menopause and the Risk of Coronary Heart Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 1987; 316 (18): S. 1105-1110.
89. Kotsopoulos J., Gronwald J., Karlan B. Y., Huzarski T., Tung N., et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncology*. 2018; 4 (8): S. 1059-1065.
90. Menon U., Karpinskyj C. und Gentry-Maharaj A. Ovarian Cancer Prevention and Screening. *Obstetrics & Gynecology*. 2018; 131 (5).
91. Frank V., Schmidt E. H. und DeWilde R. L. Komplikationen nach laparoskopischen und offen-chirurgischen Eingriffen in der Gynäkologie. *Gynäkologische Endoskopie pro und contra*. Heidelberg: Steinkopff; 2002. S. 181-205.
92. Diener M. K., Voss S., Jensen K., Büchler M. W. und Seiler C. M. Elective Midline Laparotomy Closure: The INLINE Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgery*. 2010; 251 (5): S. 843-856.
93. Cuzick J., Sestak I., Bonanni B., Costantino J. P., Cummings S., et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013; 381 (9880): S. 1827-1834.
94. Vogel V. G., Costantino J. P., Wickerham D. L., Cronin W. M., Cecchini R. S., et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *Jama*. 2006; 295 (23): S. 2727-2741.
95. Bevers T. B., Ward J. H., Arun B. K., Colditz G. A., Cowan K. H., et al. Breast Cancer Risk Reduction, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015; 13 (7): S. 880-915.

96. Gronwald J., Tung N., Foulkes W. D., Offit K., Gershoni R., et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *International Journal of Cancer*. 2006; 118 (9): S. 2281-2284.
97. Narod S. A., Brunet J. S., Ghadirian P., Robson M., Heimdal K., et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet*. 2000; 356 (9245): S. 1876-1881.
98. Nemati Shafae M., Goutsouliak K., Lin H., Bevers T. B., Gutierrez-Barrera A., et al. Aromatase inhibitors and contralateral breast cancer in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022; 196 (1): S. 143-152.
99. Narod S. A., Risch H., Moslehi R., Dørum A., Neuhausen S., et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339 (7): S. 424-428.
100. Iodice S., Barile M., Rotmensz N., Feroce I., Bonanni B., et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2010; 46 (12): S. 2275-2284.
101. Narod S. A., Dubé M. P., Klijn J., Lubinski J., Lynch H. T., et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94 (23): S. 1773-1779.
102. Haile R. W., Thomas D. C., McGuire V., Felberg A., John E. M., et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006; 15 (10): S. 1863-1870.
103. van der Velde N. M., Mourits M. J., Arts H. J., de Vries J., Leegte B. K., et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *International Journal of Cancer*. 2009; 124 (4): S. 919-923.
104. Dr. Malek D. und Rabe P. Evaluationsbericht 2005–2007, Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Kooperationsgemeinschaft Mammographie. 2009.
105. Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Jahresbericht Qualitätssicherung 2017, Ergebnisse des Deutschen Mammographie-Screening-Programms. 2019.
106. Pace L. E. und Keating N. L. A Systematic Assessment of Benefits and Risks to Guide Breast Cancer Screening Decisions. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311 (13): S. 1327-1335.
107. Warner E., Plewes D. B., Shumak R. S., Catzavelos G. C., Di Prospero L. S., et al. Comparison of Breast Magnetic Resonance Imaging, Mammography, and Ultrasound for Surveillance of Women at High Risk for Hereditary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19 (15): S. 3524-3531.

108. D'Orsi C., Sickles E., Mendelson E. und Morris E. American College of Radiology breast imaging reporting and data system BI-RADS. American College of Radiology, 2013. S. 758-761.
109. Sauer G., Kreienberg R., Kurzeder C. und Schreer I. Bedeutung der BI-RADS-Klassifikation in der Mammadiagnostik. *Der Gynäkologe*. 2006; 39 (7): S. 516-523.
110. Matsen C. B. und Neumayer L. A. Breast Cancer: A Review for the General Surgeon. *JAMA Surgery*. 2013; 148 (10): S. 971-980.
111. Sprague B. L., Coley R. Y., Kerlikowske K., Rauscher G. H., Henderson L. M., et al. Assessment of Radiologist Performance in Breast Cancer Screening Using Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography. *JAMA Network Open*. 2020; 3 (3): S. 1-13.
112. Kolak A., Kamińska M., Sygit K., Budny A., Surdyka D., et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017; 24 (4): S. 549-553.
113. Berg W. A., Zhang Z., Lehrer D., Jong R. A., Pisano E. D., et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *Jama*. 2012; 307 (13): S. 1394-1404.
114. Depretto C., Liguori A., Primolevo A., Di Cosimo S., Cartia F., et al. Automated breast ultrasound compared to hand-held ultrasound in surveillance after breast-conserving surgery. *Tumori Journal*. 2021; 107 (2): S. 132-138.
115. Wassermann K., Rhiem K. und Schmutzler R. Der Einfluss von Disstress und Persönlichkeitsfaktoren auf die Entscheidung über präventive Maßnahmen nach Feststellung einer BRCA-Mutation. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*. 2016; (76): S. 184.
116. Metcalfe K., Gershman S., Lynch H. T., Ghadirian P., Tung N., et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer*. 2011; 104 (9): S. 1384-1392.
117. Metcalfe K. A., Birenbaum-Carmeli D., Lubinski J., Gronwald J., Lynch H., et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer*. 2008; 122 (9): S. 2017-2022.
118. Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. BRCA1, BRCA2 und Krebsentstehung, 2022, <https://www.brustgenberatung.at/info/brca-1-brca-2-und-krebsentstehung-2/> [zuletzt abgerufen am 12.09.2023].
119. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet*. 2002; 360 (9328): S. 187-195.

120. Rhiem K. und Schmutzler R. K. Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Der Onkologe*. 2015; 21 (3): S. 202-210.
121. Djohan R., Gage E., Gatherwright J., Pavri S., Firouz J., et al. Patient Satisfaction following Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction: An 8-Year Outcome Study [Outcomes Article]. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010; 125 (3).
122. Santosa K. B., Qi J., Kim H. M., Hamill J. B., Wilkins E. G., et al. Long-term Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. *JAMA Surgery*. 2018; 153 (10): S. 891-899.
123. Eichler C., Schulz C., Thangarajah F., Malter W., Warm M., et al. A Retrospective Head-to-head Comparison Between TiLoop Bra/TiMesh® and Seragyn® in 320 Cases of Reconstructive Breast Surgery. *Anticancer Research*. 2019; 39 (5): S. 2599-2605.
124. Destatis. Bei der Geburt ihres ersten Kindes sind Frauen in Deutschland durchschnittlich 30,2 Jahre alt, 2022, https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2022/PD22_18_p002.html [zuletzt abgerufen am 12.09.2023].
125. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). Prävention postoperativer Wundinfektionen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2018; 61 (4): S. 448-473.
126. Arbeitskreis "Krankenhaus- & Praxishygiene" der AWMF. Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis - Perioperative Antibiotikaprophylaxe., 2012.
127. Hai Y., Chong W. und Lazar M. A. Extended Prophylactic Antibiotics for Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2020; 8 (1): S. e2613.
128. Nealon K. P., Sobti N., Gadd M., Specht M. und Liao E. C. Assessing the additional surgical risk of contralateral prophylactic mastectomy and immediate breast implant reconstruction. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 179 (2): S. 255-265.
129. Geraedts J., Coonen E., Dreesen J., Paulussen A. und de Die-Smulders C. Präimplantationsdiagnostik in den Niederlanden. *medizinische genetik*. 2016; 28 (3): S. 310-319.
130. Menon U., Harper J., Sharma A., Fraser L., Burnell M., et al. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. *Human Reproduction*. 2007; 22 (6): S. 1573-1577.
131. Sagi M., Weinberg N., Eilat A., Aizenman E., Werner M., et al. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1/2--a novel clinical experience. *Prenatal Diagnosis*. 2009; 29 (5): S. 508-513.

11 Anhang

Anhang 1: Post Hoc Analyse zur Korrelation zwischen den initialen Komplikationen, nach einer prophylaktischen Mastektomie, mit der Liegedauer im Universitätsklinikum Düsseldorf

	Rippling	Kapsel-fibrose	Wundheil-störung	Behandlungs-bedürftiges Hämatom	Entzündung	Mamillen-nekrose	Sonstige Komplikation
Keine Komplikation	0,984	0,120	0,860	0,800	0,970	1,000	0,880
Rippling	-	0,817	0,993	0,989	1,000	0,985	0,997
Kapsel-fibrose		-	1,000	1,000	0,539	0,116	1,000
Wundheil-störung			-	1,000	0,974	0,836	1,000
Behandlungs-bedürftiges Hämatom				-	0,960	0,830	1,000
Entzündung					-	0,964	0,986
Mamillen-nekrose						-	0,883

Anhang 1: Post Hoc Analyse mit Korrektur nach Games-Howell.