

Aus dem Zentrum für
Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom und der
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Compliance bei Hochrisikopatientinnen für Mamma- und Ovarialkarzinom

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von
Outi Mutlak, geb. Flöter
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Lichtenegger
2. Prof. Dr. med. M. W. Beckmann
3. Prof. Dr. med. M. Untsch

Datum der Promotion: 23.03.2007

Für meine Eltern und Haitham

1.EINLEITUNG	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Risiken	1
1.3 Gendefekte und deren Risiken	3
1.3.1 BReast CAncer Gen 1 (BRCA 1).....	4
1.3.2 BReast CAncer Gen 2 (BRCA 2).....	5
1.3.3 Unklassifizierte Varianten (UV)	6
1.4 Präventionsmöglichkeiten	6
1.4.1 Primärprävention.....	7
1.4.1.1 chirurgische Prävention.....	7
1.4.1.2 Chemoprävention	8
1.4.2 Sekundärprävention.....	10
1.4.2.1 Brustselbstuntersuchung.....	11
1.4.2.2 klinische Brustuntersuchung	11
1.4.2.3 Mammographie	11
1.4.2.4 Mammasonographie	13
1.4.2.5 Magnetresonanztomographie	13
1.4.2.6 Ovarialkarzinomfrüherkennung	14
1.5 Studienbeschreibung	15
1.6 Fragestellung	17
1.7 Zielsetzung	17
2. MATERIAL UND METHODEN	19
2.1 Patientenkollektiv	19
2.2 Ein – und Ausschlusskriterien dieser Studie	19
2.3 Methodik der Datensammlung	20
2.3.1 Empirisches Risiko.....	21

2.3.2 Blutentnahme und Befundmitteilung	21
2.3.3 Durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen	21
2.3.4 Psychische Veränderungen seit Erstberatung	22
2.3.5 Beurteilung der Beratung	22
2.3.6 Neuerkrankungen	23
2.3.7 Persönliche Risikoeinschätzung	23
2.4 Studienablauf.....	23
2.5 Statistik.....	24
3. ERGEBNISSE	25
3.1 Demographische Charakteristika	25
3.1.1 Altersverteilung	25
3.1.2 Gruppenverteilung	25
3.1.3 Beratungszeitraum	28
3.1.4 Beratene Frauen pro Jahr	28
3.2 Familiäre Brustkrebsbelastung.....	29
3.3 Krebsvorsorge.....	32
3.3.1 Monatliche Selbstuntersuchung der Brüste	32
3.3.2 Klinisch-ärztliche Brustuntersuchung (KBU)	34
3.3.3 Gynäkologische Tastuntersuchung	36
3.3.4 Mammographie	37
3.3.5 Mammasonographie	40
3.3.6 Magnetresonanztomographie (MRT)	41
3.3.7 Transvaginaler Ultraschall (TVUS)	42
3.3.8 Blutkontrolle auf CA-125	43
3.4 Vorsorgeverhalten und Compliance.....	45
3.5 Selbsteinschätzung des Vorsorgeverhaltens	49
3.5.1 Vergleich Vorsorgeverhalten subjektiv – objektiv	49
3.6 Psyche	50
3.6.1 Vergleich psychische Verfassung – Vorsorgeverhalten	52

3.7 Beurteilung der Sprechstunde.....	53
3.8 Neuerkrankungen.....	53
3.9 Risikowahrnehmung	55
3.9.1 Risikoschätzung vor Beratung im Vergleich zum empirischen Risiko.....	55
3.9.2 Risikoschätzung nach Beratung im Vergleich zum empirischen Risiko	56
3.9.3 Vergleich zwischen subjektiver Risikoschätzung vor und nach Beratung	57
3.10 Vergleich subjektive Risikowahrnehmung und Vorsorgeverhalten	58
4. DISKUSSION	60
4.1 Akzeptanz des Früherkennungsprogramms	61
4.1.1 Mammasonographie	62
4.1.2 Mammographie	64
4.1.3 Klinische Brustuntersuchung (KBU) und Selbstuntersuchung der Brüste (BSU).....	66
4.1.4 Magnetresonanztomographie (MRT).....	68
4.1.5 Ovarialkarzinomfrüherkennung	69
4.2 Veränderung des Vorsorgeverhaltens.....	71
4.3 Risikowahrnehmung	72
4.3.1 Risikowahrnehmung und Vorsorgeverhalten.....	73
4.4 Veränderung der Ängste	75
4.5 Psychische Faktoren in der Brustkrebsvorsorge.....	75
4.6 Vergleich Vorsorgeverhalten subjektiv – objektiv.....	76
4.7 Familiäre Belastung	77
4.8 Beurteilung der Sprechstunde.....	77
4.9 Schlussfolgerungen.....	77
5. ZUSAMMENFASSUNG	79
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	81

7. TABELLENVERZEICHNIS	83
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	84
9. GLOSSAR	85
10. FRAGEBOGEN	86
11. LITERATURVERZEICHNIS	89

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs.....	25
Abbildung 2: Verteilung des empirischen Risikos.....	26
Abbildung 3: Mutationsverteilung	27
Abbildung 4: Beratene Frauen pro Jahr	28
Abbildung 5: Anzahl der an Brustkrebs erkrankten Frauen pro Familie	30
Abbildung 6: monatliche Brustselbstuntersuchung (BSU) nach Risikogruppen getrennt.....	33
Abbildung 7: Brustselbstuntersuchung (BSU) der positiv getesteten Frauen (n = 14).....	34
Abbildung 8: halbjährliche klinisch-ärztliche Brustuntersuchung (KBU) nach Risikogruppen getrennt (<i>ndg</i> : nicht detailliert gefragt)	35
Abbildung 9: halbjährliche klinisch-ärztliche Brustuntersuchung (KBU) der Mutationsträgerinnen (<i>ndg</i> : nicht detailliert gefragt).....	35
Abbildung 10: halbjährliche bimanuelle Palpation durch den Gynäkologen nach Risikogruppen getrennt	36
Abbildung 11: halbjährliche gynäkologische Tastuntersuchung (Gyn) der Mutationsträgerinnen	37
Abbildung 12: jährliche Mammographie (MG) der Frauen > 30 Jahre nach Risikogruppen getrennt (n = 84).....	38
Abbildung 13: Teilnahme am Mammographie-Screening (MG) nach Altersgruppen	39
Abbildung 14: jährliche Mammographie (MG) der positiv getesteten Frauen>30 Jahre (n=12).....	39
Abbildung 15: halbjährlicher Brustultraschall (BUS) nach Risikogruppen getrennt.	40
Abbildung 16: halbjährlicher Brustultraschall (BUS) der Mutationsträgerinnen	41
Abbildung 17: jährliche Magnetresonanztomographie (MRT) nach Risikogruppen gegliedert	41
Abbildung 18: jährliche Magnetresonanztomographie (MRT) der Mutationsträgerinnen	42
Abbildung 19: halbjährlicher transvaginaler Ultraschall (TVUS) nach Risikogruppen getrennt	43
Abbildung 20: halbjährlicher transvaginaler Ultraschall (TVUS) der Mutationsträgerinnen..	43

Abbildung 21: halbjährliche Blutkontrolle auf CA-125 nach Risikogruppen getrennt	44
Abbildung 22: halbjährliche Blutuntersuchung auf CA-125 der Mutationsträgerinnen.....	44
Abbildung 23: Selbsteinschätzung der Änderung des Vorsorgeverhaltens nach Erstberatung	49
Abbildung 24: psychische Veränderungen nach Risikogruppen	51
Abbildung 25: Vorkommen von Neuerkrankungen insgesamt.....	54
Abbildung 26: Vorkommen von Neuerkrankungen nach Risikogruppen getrennt.....	54
Abbildung 27: Vergleich zwischen der subjektiven Risikoschätzung vor Beratung mit dem Empirischen Risiko ER (n = 55)	56
Abbildung 28: Vergleich zwischen der subjektiven Risikoschätzung nach Beratung mit dem empirischen Risiko (ER) (n = 56)	57
Abbildung 29: Vergleich zwischen der subjektiven Risikoschätzung vor Beratung mit der nach Beratung (n = 42).....	58

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: prozentualer Anteil BRCA1-assoziiertes Karzinome aller Mammakarzinome bzw. Ovarialkarzinome	5
Tabelle 2: lebenslanges Mammakarzinom (MC)- und Ovarialkarzinom (OC) - Risiko der Mutationsträgerinnen (MT) im Vergleich zum Risiko ohne vorhandene Mutation	5
Tabelle 3: empfohlene Früherkennungsmaßnahmen vom Deutschen Konsortium für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom analog zu Schmutzler et al. [58].	10
Tabelle 4: Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie	19
Tabelle 5: Gruppeneinteilung.....	24
Tabelle 6: Gruppenverteilung mit deren Anzahl (ER= empirisches Risiko; OC= Ovarialkarzinom; SG= Sondergruppe).....	26
Tabelle 7: Familiäre Mammakarzinom-Belastung der Mutationsträgerinnen	31
Tabelle 8: Darstellung der einzelnen Vorsorgemaßnahmen und deren jeweilige Teilnahme. 32	
Tabelle 9: Compliance der Mammographie (MG) nach Altersgruppen getrennt	38
Tabelle 10: Definition des Vorsorgeverhaltens nach Kategorien	45
Tabelle 11: Vorsorgeverhalten laut Definition.....	46
Tabelle 12: Vorsorgeverhalten der Mutationsträgerinnen	46
Tabelle 13: Einteilung des Screeningverhaltens nach neuer Definition	47
Tabelle 14: Vorsorgeverhalten nach weiterer Differenzierung.....	48
Tabelle 15: Vorsorgeverhalten der Mutationsträgerinnen nach weiterer Differenzierung	48
Tabelle 16: Vergleich Vorsorgeverhalten subjektiv – objektiv	50
Tabelle 17: psychische Veränderungen der Mutationsträgerinnen.....	52
Tabelle 18: Vergleich psychische Verfassung – Vorsorgeverhalten	52
Tabelle 19: Beurteilung der Sprechstunde	53
Tabelle 20: Vergleich subjektive Risikoempfindung – Vorsorgeverhalten (ER= empirisches Risiko; OC= Ovarialkarzinom).....	59

8. Abkürzungsverzeichnis

BUS	B rustultraschall
BSU	B rustselbstuntersuchung
BRCA 1/2	B reast C ancer Gen 1/2
CA-125	Tumormarker beim Ovarialkarzinom
ER	empirisches R isiko: tabellarisch errechnetes, altersspezifisches Risiko nach Chang-Claude; synonym zu RR
Index	I ndexpatientinnen, von MC betroffene Frauen
KBU	klinisch, ärztliche B rustuntersuchung
Konsortium	Deutsches Konsortium für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom
MC	M ammakarzinom
MG	M ammographie
MRT	M agnetresonanztomographie
MT	M utationsträgerinnen
ndg	nicht d etailliert g efragt
OC	O varialkarzinom
OC-Fam.	O varialkarzinom belastete F amilie
RG	R isikogruppe/n
RR	relatives R isiko; synonym zu ER
RS	R atsuchende
SG	Sondergruppe
TVUS	transvaginaler Ultraschall
UV 1/2	unklassifizierte V ariante von BRCA 1/2

9. Glossar

Compliance	Bereitschaft eines Patienten zur Mitarbeit bei diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen [98]
Empirisches Risiko	individuelle, altersspezifische Risiko bis zum 79. Lebensjahr an MC zu erkranken, errechnet nach den Tabellen von Chang-Claude (Punkt 2.3.1).
Früherkennung/ Nachsorge/ Surveillance	in dieser Arbeit handelt es sich um ein ausgewähltes Hochrisikokollektiv mit speziellen Früherkennungs- bzw. Nachsorgemaßnahmen. Der Begriff Surveillance-Untersuchung wird synonym für Früherkennungs- bzw. Nachsorgemaßnahmen in diesem Hochrisikokollektiv verwendet.
Hochrisikokollektiv	Frauen mit erhöhtem empirischem Risiko für MC ($RR > 10\%$) oder bereits an MC/OC erkrankte Frauen. Einschlusskriterien siehe Punkt 1.5.
Indexpatientinnen	bereits an Mamma- bzw. Ovarialkarzinom erkrankte Frauen
Intervallkarzinom	Karzinom das zwischen zwei Untersuchungsintervallen auftritt
Mutationsträgerinnen	Frauen, bei denen eine Mutation auf dem BREast CANcer Gen 1 bzw. 2 oder eine unklassifizierte Variante nachgewiesen wurde
Polymorphismen	genetische Varianten / Normvarianten
Ratsuchende	gesunde Frauen mit einer familiären Mamma- und/oder Ovarialkarzinombelastung
Unklassifizierte Variante	siehe Punkt 1.3.3

10. Fragebogen

1. Haben Sie regelmäßig folgende, die Ihnen empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt? Und

1a. Wie oft hatten Sie diese seit der Sprechstunde?

	Ja	Nein	Sporadisch	Anzahl der Untersuchungen
Monatliche Selbstuntersuchung der Brüste				
½-jährliche Ultraschalluntersuchung der Brüste				
jährliche Mammographie				
jährliche MRT (Magnetresonanztomographie)				
½-jährliche vaginale Ultraschalluntersuchung				
½-jährliche gynäkologische Untersuchung				
½-jährliche ärztliche Brustuntersuchung				
½-jährliche Blutkontrolle auf CA-125 (Tumormarker für Ovarialkarzinom)				

2. Hat sich Ihre Angst an Krebs zu erkranken seit der Sprechstunde geändert ?

weniger	gleich	stärker

3. Geht es Ihnen seitdem psychisch:

besser	gleich	schlechter

4. Sind Ängste aufgetreten oder haben sich eventuell damals vorhandene geändert?

Nein	
Gleich geblieben	
Neu aufgetreten	
An Intensität abgenommen	
An Intensität zugenommen	

5. Hat die Sprechstunde etwas in Ihrem Verhalten geändert ?

Häufigere Vorsorgeuntersuchungen	
Keine Änderung	
Vorsorgeuntersuchungen sind weniger geworden	
Achte mehr auf meinen Körper	

6. Wie beurteilen Sie im Nachhinein die Sprechstunde?

	Ja	Nein
Fühlten Sie sich gut beraten/betreut?		
Wurde Ihnen das Thema verständlich erklärt?		
Wurde Ihnen das persönliche Risiko verständlich erklärt?		

Frage 7 – 9 bei den Ratsuchenden:

7. Wurden bei Ihnen in letzter Zeit operative Eingriffe vorgenommen?

	Ja	Nein
- an den Brüsten		
- an den Eierstöcken		

8. Sind in Ihrer Familie neue Krebserkrankungen aufgetreten?

Ja	Nein

9. Wie hoch schätzen Sie Ihr Erkrankungsrisiko heute ein?
(ungefähre Angabe in Prozent)

Frage 7 – 9 bei den Indexpatientinnen:

7. Bestand bei Ihnen seit der Sprechstunde der Verdacht auf eine Wiedererkrankung?

Ja	Nein

Wenn ja, bestand der Verdacht auf eine Erkrankung der:

	Ja	Nein
- Brust		
- Lunge		
- Knochen		
- Leber		

8. Sind Ihre Eierstöcke in Ordnung?

Ja	Nein

9. Sind in Ihrer Familie neue Krebserkrankungen aufgetreten?

Ja	Nein

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Compliance bei Hochrisikopatientinnen für Mamma- und Ovarialkarzinom“

im Zentrum für familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom und der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, unter Leitung von Prof. Dr. med.W. Lichtenegger mit Unterstützung durch Dr. med. Ch. Mau und Prof. Dr. med. J.-U. Blohmer ohne sonstige Hilfsmittel selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Berlin, den 01.03.2006

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. W. Lichtenegger möchte ich danken für die Überlassung des Themas dieser Studie.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Ch. Mau für ihre vielseitige Unterstützung und Beratung bei der Planung und Durchführung der Studie.

Außerdem möchte ich mich bei allen Frauen, die sich bereit erklärt haben, an den Interviews teilzunehmen, bedanken. Desweiteren gilt mein Dank Frau E. Classen, für die überaus freundliche Hilfe bei der Suche nach Patientendaten. Für die Bereitstellung der Software zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten möchte ich mich bei Herrn H. Richter vom Institut für Medizinische Biometrie der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin bedanken.