

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor und die zweithäufigste Mortalitätsursache der Frau in Deutschland. 1998 erkrankten 46.295 Frauen neu an diesem Tumor [1]. Etwa 19.000 Frauen versterben jährlich daran [2], in der Altersgruppe der Frauen zwischen 35 und 50 Jahren ist das Mammakarzinom die Haupttodesursache [3]. Das durchschnittliche Risiko einer Frau ohne familiäre Vorbelastung an Brustkrebs zu erkranken, liegt zwischen 7 und 10% [4]. Von 100.000 Saarländerinnen erkrankten 1995 123 neu an einem MC. Unter 100.000 altersgleichen Frauen lag die Inzidenz bei den 30–35jährigen bei 22, bei den 40–45jährigen bei 138, bei den 60–65jährigen bei 232 und bei den 75–80jährigen bei 288 [5].

Das lebenslange Risiko einer Frau ohne familiäre Belastung, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt bei 1,4% [6]. Das Ovarialkarzinom hat die höchste Mortalität unter allen gynäkologischen Karzinomen [7]. Im Jahr 1998 erkrankten 7437 Frauen neu an dieser Krebsart [1]. Jährlich versterben daran etwa 7000 Frauen. Mit höherem Lebensalter steigt das Risiko, an dieser Krebsart zu erkranken [8].

Die Mehrzahl der Mamma- und Ovarialkarzinomfälle sind nicht vererbt, jedoch werden etwa 5 bis 10% von diesen Fällen in einem autosomal-dominantem Erbgang weitergegeben [9-11].

1.2 Risiken

Seit Ende 1996 haben Frauen aus Mamma - oder Ovarialkarzinom - belasteten Familien die Möglichkeit, sich in speziellen Sprechstunden über die Risiken einer Erkrankung, die Chancen und möglichen Aussagen einer molekulargenetischen Analyse und der damit verbundenen Konsequenzen ausführlich klinisch, genetisch und psychologisch beraten zu lassen. Die Deutsche Krebshilfe förderte mit interdisziplinären und multizentrischen Schwerpunkten das Sonderprogramm „Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom“. Die Zentren dieses überregionalen Projektes befanden sich in Berlin, Bonn, Dresden, Düsseldorf, Frankfurt / Main, Heidelberg, Kiel, Leipzig, München, Münster, Ulm und Würzburg. In diesen Zentren arbeiteten Gynäkologen, Humangenetiker, Radiologen, Molekulargenetiker und Psychologen interdisziplinär eng zusammen (Deutsches Konsortium für Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom - später nur „Konsortium“ genannt). Seit April 2005 ist für diese Zentren mit den gesetzlichen Krankenkassen ein Vertrag nach SGB V § 116

(Versorgungsforschung) abgeschlossen worden, der für Hochrisikopatientinnen (hier definiert als Mutationsträgerinnen oder Frauen mit einem empirischen Risiko $> 30\%$) Beratung, genetische Testung und Früherkennung regelt.

Die individuelle Abschätzung des empirischen Risikos für das Auftreten von Brustkrebs erfolgt in der Berliner Sprechstunde für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom nach den Tabellen von Chang-Claude. Mit diesen für Deutschland verwendeten Risikotabellen, die auf den sogenannten Claus-Tabellen basieren [12], kann das individuelle Mammakarzinomrisiko einer Frau in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad und der Anzahl der erkrankten Familienangehörigen eingeschätzt werden [13]. Es können generell nur zwei Verwandte berücksichtigt werden. Das Ovarialkrebsrisiko kann nach den Tabellen von Chang-Claude nicht bestimmt werden.

Frauen mit einer positiven Brustkrebs - Familienanamnese haben ein erhöhtes Risiko, selbst an Brustkrebs zu erkranken, d.h. je mehr Verwandte ersten oder zweiten Grades betroffen sind, desto größer wird das Risiko, selbst daran zu erkranken. Außerdem steigt das Risiko der betroffenen Frauen, je jünger die erkrankten Verwandten (Indexpatientinnen) sind [14].

Die aus der Familienanamnese erhaltenen Informationen sind wichtig für die Genauigkeit der Risikoabschätzung. Sind aber zusätzlich noch molekulargenetische Untersuchungsergebnisse (Mutationsanalyse im BRCA1/2-Gen) vorhanden, sind die Risikoabschätzungen noch wesentlich exakter möglich [13]. Außerdem müssen zusätzliche Risikofaktoren, wie u.a. junges Alter bei der Menarche, späte Erstschwangerschaft, späte Menopause und vorhergehende benigne Brusterkrankungen berücksichtigt werden [15].

Nach den Risikotabellen von Chang-Claude hat zum Beispiel eine 25-jährige gesunde Ratsuchende ein empirisches Risiko von 29,5%, wenn die Mutter im Alter von 40 Jahren an Brustkrebs erkrankt ist und bei der Tante die Erstdiagnose im Alter von 50 Jahren gestellt wurde. Falls eine prädiktive genetische Untersuchung dieselbe Mutation ergibt, wie bei den betroffenen Angehörigen, steigt das Risiko auf 60-85%. Fällt die Mutationsanalyse jedoch negativ aus, sinkt das Risiko auf den allgemeinen Durchschnittswert von 8-10% [13].

Eine positive Familienanamnese ist der größte Risikofaktor für ein Ovarialkarzinom. Das lebenslange Risiko einer Frau mit einer betroffenen Verwandten ersten Grades, selbst an Ovarialkarzinom zu erkranken, steigt von dem 1,4%igen Risiko nicht belasteter Frauen, auf 5% an. Bei zwei oder mehr an Ovarialkarzinom erkrankten Verwandten 1.Grades, beträgt das lebenslange Risiko 7%. In dieser Gruppe (bei zwei oder mehr erkrankten Verwandten ersten Grades) besteht eine 3%ige Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein hereditäres

Ovarialkarzinomsyndrom handelt. Diese Frauen haben ein lebenslanges Risiko von 40%, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [6]. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom erhöht sich weiter ab einem Alter über 50 Jahren, bei Kinderlosigkeit und wenn die Frau bereits an Mamma-, Endometrium- oder Kolonkarzinom erkrankt ist [16].

1.3 Gendefekte und deren Risiken

Etwa 5% bis 10 % der Mamma- und Ovarialkarzinome werden autosomal-dominant vererbt, d.h. diese prädisponierenden Gene und damit die Veranlagung für ein Mamma- oder Ovarialkarzinom werden unabhängig vom Geschlecht an die Hälfte der Nachkommen weitergegeben. Diese vererbte Prädisposition führt nicht direkt zu einem Karzinom, sondern erst dann, wenn ein Verlust der Heterozygotie (LOH – Loss of Heterozygotie) auftritt [4]. Der Verlust der Heterozygotie ist von einer variablen Penetranz, d.h. es gibt lebenslang gesunde Mutationsträger.

Mindestens die Hälfte dieser Vererbungen sind den Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen (BRCA1/2 – Breast Cancer) zuzuschreiben. Derzeit wird außerdem noch intensiv nach einem vermutetem 3. Suszeptibilitätsgen für Mamma- und Ovarialkarzinom gesucht [17, 18]. Diese Gene zählen zu den Tumorsuppressorgenen, die Wachstum und Differenzierung in der Zelle regulieren. Durch einen Funktionsverlust dieser Gene können deshalb Mamma- oder Ovarialkarzinome entstehen [19].

Es sind noch weitere Tumordispositionsgene bekannt, die aber nur einen kleinen Teil der hereditären Mamma- und Ovarialkarzinome ausmachen (die Gene für das erbliche Kolonkarzinom- HNPCC, für das Li-Fraumeni-Syndrom- TP53 und für das Cowden-Syndrom – PTEN) [10].

Die Hauptrisiken für Frauen mit einer solchen Genmutation sind frühes Auftreten des Mammakarzinoms, die Ausbildung eines kontralateralen Mammakarzinoms und das Risiko eines Ovarialkarzinoms bzw. einer Peritonealkarzinose [20]. Das hereditäre Mammakarzinom tritt im Durchschnitt 15 bis 20 Jahre früher auf als ein nicht genetisch bedingtes Mammakarzinom [11].

Diese Genträgerinnen (BRCA1 und BRCA2) haben ein lebenslanges Risiko zwischen 56% - 85% an Brustkrebs zu erkranken [21-23], von denen fast die Hälfte bilateral sein wird [21]. Das lebenslange Risiko der Mutationsträgerinnen an Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt zwischen 16% und 60% [20, 22], wobei das Risiko bei den BRCA2 Trägerinnen geringer ist.

Die BRCA assoziierten, insbesondere die BRCA1 assoziierten Mammakarzinome sind hochproliferativ und tendenziell schlechter differenziert [24, 25]. 70% der BRCA1 assoziierten Mammakarzinome sind bei Entdeckung bereits ein Grad III Karzinom mit einer höheren mitotischen Rate und einem größerem Pleomorphismus als sporadische Karzinome [24]. Unter den BRCA1- und BRCA2- Mutationsträgerinnen, bei denen ein jährliches Screening vorgesehen ist, besteht ein erhebliches Risiko des Auftretens eines Karzinoms zwischen den jährlichen Vorsorgeuntersuchungen (Intervallkarzinom) [26].

Bei einer familiären Belastung mit Ovarialkarzinom besteht auch ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken und umgekehrt [27].

1.3.1 BReast CAncer Gen 1 (BRCA 1)

Das BRCA1-Gen wurde auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q21) lokalisiert und es kodiert für ein Protein, das 1863 Aminosäuren lang ist. Es wurden verschiedene Mutationen charakterisiert [28-30]. Easton *et al.* weisen auf diese verschiedenen Mutationen des BRCA1-Gens hin. Sie zeigten, dass das Tumorrisiko am besten durch die Existenz zweier BRCA1-Suszeptibilitätsallele erklärt werden kann. Typ 1 schließt 89% der BRCA1- Mutationen ein und beinhaltet ein 26%iges Risiko bis zum 70.Lebensjahr an Ovarialkarzinom zu erkranken. Typ 2 umfasst 11% der Mutationen und birgt ein 85%iges Risiko bis zum 70.Lebensjahr an Ovarialkarzinom zu erkranken. Das Risiko an Mammakarzinom zu erkranken beträgt beim Vorliegen beider Mutationen bis zum 70.Lebensjahr 85% (Tab.2). Bereits an Mammakarzinom erkrankte Mutationsträgerinnen haben ein lebenslanges Risiko von 64% an kontralateralem Mammakarzinom und ein Risiko von 44% an Ovarialkarzinom zu erkranken [21, 22, 31].

Schätzungsweise 1,7% aller Brustkrebsfälle, die bei den unter 70-jährigen diagnostiziert wurden, sind auf eine BRCA1-Mutation zurückzuführen. Bei den unter 40-jährigen steigt dieser Anteil auf 5,3% und bei den unter 30-jährigen auf 7,5%. Bei den Ovarialkarzinomen liegt der Anteil der BRCA1-Mutationen bei den unter 70-jährigen bei 2,8%, bei den unter 40-jährigen bei 5,7% und bei den unter 30-jährigen bei 5,9% (Tab.1) [32]. Familien mit zwei oder mehr Fällen von früh auftretendem Mammakarzinom und zwei oder mehr Fällen von Ovarialkarzinom haben eine Wahrscheinlichkeit von 92% eine BRCA1-Mutation zu haben [33].

Es besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für BRCA1-Mutationsträger an Prostata- und Kolonkarzinom zu erkranken. Das absolute Risiko dieser Mutationsträger bis zum

	< 70 Jahre	< 40 Jahre	< 30 Jahre
BRCA1-assoziierte Mammakarzinome	1,7%	5,3%	7,5%
BRCA1-assoziierte Ovarialkarzinome	2,8%	5,7%	5,9%

Tabelle 1: prozentualer Anteil BRCA1-assoziiierter Karzinome aller Mammakarzinome bzw. Ovarialkarzinome

70. Lebensjahr an Kolonkarzinom zu erkranken beträgt ungefähr 6%, verglichen mit einem 1-2%igem Risiko der nicht - Mutationsträger. Bis zum 70. Lebensjahr birgt das BRCA1 Gen für die männlichen Träger ein ungefähr 8%iges Risiko an Prostatakarzinom zu erkranken [21].

1.3.2 BRCA2 Gen (BRCA 2)

Die genetische Kopplungsanalyse mit 15 stark brustkrebsbelasteten Familien, die nicht mit dem BRCA1 Gen gekoppelt waren, führte zu der Entdeckung eines zweiten Brustkrebsgens. Dieses BRCA2 Gen wurde auf dem langen Arm des Chromosoms 13 (13q12-13) lokalisiert. Es kodiert für ein Protein, das 3418 Aminosäuren lang ist. Das Brustkrebsrisiko ähnelt dem der BRCA1-Trägerinnen, es birgt jedoch ein niedrigeres Eierstockkrebsrisiko als das BRCA1 Gen (Tab.2) [34, 35].

	MC	OC	MC bei Männern
BRCA1	~ 85%	~ 26% bzw. 85%	-
BRCA2	~ 85%	< 26%	~ 5%
Keine Mutation	~ 8-10%	~ 1,4%	~ 0,025%

Tabelle 2: lebenslanges Mammakarzinom (MC)- und Ovarialkarzinom (OC) - Risiko der Mutationsträgerinnen (MT) im Vergleich zum Risiko ohne vorhandene Mutation

Die Mutationen im BRCA2 Gen werden für etwa 35% der multiplen, früh auftretenden Brustkrebsfälle in einer Familie verantwortlich gemacht [36].

Männer mit dieser Mutation haben ein etwa 5%iges Risiko an Brustkrebs zu erkranken,

welches dem 200-fachen Wert des durchschnittlichen Risikos entspricht. Bei einer BRCA2 Mutation besteht außerdem ein erhöhtes Risiko an Melanomen, Prostata-, Pankreas- und Kehlkopfkrebs zu erkranken. Weiterhin wurden ein vermehrtes Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen, Sarkomen, Karzinomen des Magens und des Darms beobachtet [37].

1.3.3 Unklassifizierte Varianten (UV)

Die sogenannten „unclassified variants“ (UV 1 und 2) sind unklare Ausprägungen (Varianten) der BRCA1- bzw. 2- Gene mit einem unklar erhöhtem Mamma- bzw. Ovarialkarzinomrisiko. Sie können keiner der bisher identifizierten Mutationen zugeordnet werden, sind jedoch nicht als Polymorphismen klassifiziert. Ihre Pathogenität ist unklar, d.h. die klinische Bedeutung dieser Mutationen, die bei einer kompletten Sequenzierung der Gene identifiziert werden, ist unsicher. Frauen mit diesen Mutationen werden trotz des nicht nachgewiesenen erhöhten Risikos vom Deutschen Konsortium für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom zu den Hochrisikopatientinnen gerechnet, bis gegebenenfalls eine Klärung über internationale BRCA1/2- Datenbanken erfolgt.

1.4 Präventionsmöglichkeiten

Die vorliegende Arbeit untersucht spezielle Früherkennungs- bzw. Nachsorgemaßnahmen bei einem ausgewählten Hochrisikokollektiv. Der Begriff Surveillance - Untersuchung wird synonym für Früherkennungs- bzw. Nachsorgemaßnahmen im Hochrisikokollektiv verwendet.

Es sind viele unterschiedliche Faktoren bekannt, die an der Entstehung des Mamma- und Ovarialkarzinoms beteiligt sind. Zu den Risiken des Mammakarzinoms gehören unter anderem eine familiäre Vorgeschichte, eine geringe Anzahl von Kindern und eine späte Schwangerschaft. Diese multifaktorielle Genese des Mammakarzinoms ist einer Primärprävention kaum zugänglich, so dass der Sekundärprävention eine besonders große Bedeutung zukommt. Ziel der sekundären Prävention ist es, die Prognose einer Patientin durch ein möglichst frühes Erkennen des Tumors entscheidend zu verbessern. Diese soll durch eine intensivierete Früherkennung erreicht werden.

Da die Prognose des Mammakarzinoms entscheidend von der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus abhängt und früh entdeckte kleine Tumore eine relativ gute Heilungschance haben, kann eine intensivierete Früherkennung die Letalität senken [38]. Die

Ergebnisse von Tilanus-Linthorst zeigen, dass Frauen mit einer Brustkrebs-Familiengeschichte von einer intensivierten Früherkennung profitieren, da die Mammakarzinome häufiger in früheren und besser therapierbaren Stadien entdeckt werden und eine Senkung der Mortalität durch die intensivierte Früherkennung auch bei Frauen unter 50 Jahren erwartet werden kann [39].

Intervallkarzinome bleiben ein Problem, auch bei Frauen mit einer guten Compliance. 30% bis 40% der Frauen, bei denen ein Mammakarzinom diagnostiziert wird, sterben daran [40]. Bei jüngeren Frauen ist die präklinische Phase kürzer, es kommt schneller zu einem Lymphknotenbefall, das Potential der Tumore zu wachsen und von einem niedrigeren zu einem höheren Grad zu entdifferenzieren ist größer und schneller [41]. Um die Mortalität der Mammakarzinome zu senken, ist ein intensiviertes Früherkennungsprogramm von entscheidender Bedeutung. Es ist wichtig, Frauen mit einem erhöhten empirischen Risiko zu identifizieren, um auch schon bei jungen Frauen die intensivierte Früherkennung durchzuführen. Bei den hereditären Mammakarzinomen sind kürzere Untersuchungsintervalle nötig, um auch die Intervallkarzinome zu erfassen.

Beim Ovarialkarzinom ist die Sekundärprävention schwierig, da charakteristische frühe Warnsignale oft fehlen und die Früherkennungsmethoden hierfür nicht sehr sensitiv sind und in 2% bis 9% falsch positiv sind [42]. Das Ovarialkarzinom wird meist erst in einem recht späten Stadium entdeckt, in dem die 5- Jahres Überlebensrate bereits unter 30% liegt. Eine Früherkennung durch eine regelmäßige Untersuchung könnte die Mortalität erheblich senken. Die Unzugänglichkeit der Ovarien und das Fehlen früher Warnsymptome machen ein Screening jedoch schwierig [43]. Möglichkeiten der primären Präventionen sind die Chemoprävention und eine prophylaktische Ovariectomie.

1.4.1 Primärprävention

Das Ziel der primären Prävention ist es, den Ausbruch einer Erkrankung zu verhindern.

1.4.1.1 chirurgische Prävention

Die prophylaktische Mastektomie ist eine Maßnahme, deren Vor- und Nachteile genau abzuwägen sind. Es gibt keine generellen Empfehlungen, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Hartman et. al beschreiben eine 90%ige Risikoreduktion durch eine prophylaktische

Mastektomie bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko [44]. Bei der entsprechenden Kontrollgruppe, die aus den Schwestern dieser Frauen bestand, erfolgte allerdings kein intensiviertes Vorsorgeprogramm, so dass offen bleibt, ob die prophylaktische Brustamputation ein Vorteil gegenüber der intensivierten Früherkennung ist.

Es muss auch darauf hingewiesen werden, dass trotz Amputation in einzelnen Fällen Karzinome aufgetreten sind. Eine subkutane Mastektomie ist nach herrschender Meinung nicht ausreichend, da bei diesem Eingriff mindestens 5% des Brustdrüsengewebes zurückbleiben [45].

Die Möglichkeiten der Früherkennung des Ovarialkarzinoms sind eingeschränkt. Daher empfiehlt das National Institute of Health Risikopatientinnen eine prophylaktische Ovariectomie nach Abschluss der Familienplanung und ab dem 35. Lebensjahr [46]. Es verbleibt jedoch das Risiko eines extraovariellen Ovarialkarzinoms.

Rebbeck et al. beschreiben eine ca. 50%ige Risikoreduktion des Mammakarzinoms bei BRCA1- oder BRCA2- Mutationsträgerinnen durch eine prophylaktische Ovariectomie [47, 48]. Auch ist es wichtig, die Frauen darüber aufzuklären, dass eine Entfernung der Ovarien keine Garantie dafür ist, von Ovarialkarzinom - ähnlichen Phänomenen, wie der Peritonealkarzinose (extraovarielles Ovarialkarzinom), verschont zu bleiben.

1.4.1.2 Chemoprävention

Tamoxifen wird als Antiöstrogen erfolgreich zur adjuvanten Therapie des Östrogen-positiven Mammakarzinoms eingesetzt. Da diese Östrogenblockade das Vorkommen von kontralateralen Zweittumoren reduziert und dadurch die 10-Jahresüberlebensrate verbessert [49], wurde auch untersucht, ob diese Substanz zur präventiven Therapie des Brustkrebs eingesetzt werden kann.

In einer randomisierten, klinischen Studie des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP P-1 Study) wurde eine Reduktion des Mammakarzinomrisikos durch Tamoxifen von 49% beschrieben. Es wurde auch eine Risikoreduktion nicht-invasiver Mammakarzinome (DCIS – duktales Carcinoma in situ) um 50% durch Tamoxifen beobachtet [50]. Zwei europäische Studien konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen [51, 52]. Der Unterschied dieser Studien lag in der Abschätzung des Brustkrebsrisikos. Fisher et al. definierten die Frauen mit Hilfe des Gail-Models als Hochrisikopatientinnen [53]. Diese Kriterien basieren zum größten Teil auf nicht-genetische Risikofaktoren. Im Gegensatz dazu

waren die Frauen in der englischen Studie deutlich jünger und hatten eine stärkere familiäre Brustkrebsbelastung. Daraus könnte man folgern, dass Tamoxifen einen geringeren Effekt auf die Risikoreduktion bei Frauen mit genetischem Brustkrebsrisiko hat. Mammakarzinome, die bei BRCA1- und BRCA2- Mutationsträgerinnen auftreten, haben meist ein höheres Grading und sind meist Hormon-Rezeptor negativ [24]. Bei diesen Tumoren ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass sie auf Tamoxifen ansprechen. Hier kämen zum Beispiel die Retinoide in Frage, die sowohl rezeptorabhängige und –unabhängige Wirkungen zeigen. Dies muss in Studien noch weiter untersucht werden, genauso wie eine Reihe weiterer Substanzen (Aromatasehemmer, Raloxifen, GnRh-Analoga) mit dem Ziel der Inzidenz- und Mortalitätssenkung [54].

Als Nebenwirkung der Tamoxifenbehandlung muss mit einem erhöhten Risiko für Endometriumkarzinom und thromboembolischen Komplikationen gerechnet werden. Das Risiko an Knochenbrüchen wird gesenkt [50].

Das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken wird umso größer, je mehr ovulatorische Zyklen eine Frau in ihrem Leben durchgemacht hat [55, 56]. Hierbei ist eine Möglichkeit der Chemoprävention die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, welche bei einer Einnahme von 5 Jahren oder mehr die Wahrscheinlichkeit eines Ovarialkarzinoms erheblich senken kann [57, 58]. Narod et al. beschrieben eine 60%ige Risikoreduktion für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms unter BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen bei einer Einnahme von oralen Kontrazeptiva über einen Zeitraum von 6 Jahren oder mehr [59].

1.4.2 Sekundärprävention

Das Ziel der sekundären Prävention ist eine Verminderung der Mortalität durch eine

Empfohlene Vorsorgeuntersuchungen	Häufigkeit der Untersuchung
Selbstuntersuchung der Brüste	monatlich
Mammasonographie	½-jährlich
Klinische Brustuntersuchung	½-jährlich
Mammographie	jährlich ab dem 30.Lebensjahr
Gynäkologische Tastuntersuchung	½-jährlich
Transvaginaler Ultraschall	½-jährlich
Blutuntersuchung auf CA-125	½-jährlich
MRT	jährlich

Tabelle 3: empfohlene Früherkennungsmaßnahmen vom Deutschen Konsortium für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom analog zu Schmutzler et al. [60].

regelmäßige Surveillance. Voraussetzungen dafür sind, dass die angewandte diagnostische Methode die Erkrankung in einem frühen Stadium entdecken kann und dass die Therapie im frühen Stadium der Erkrankung zu einer Verbesserung der Überlebensrate führt [60].

Als Früherkennungsmaßnahmen für Risikopatientinnen wurden vom Deutschen Konsortium für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom die in Tabelle 3 aufgelisteten Maßnahmen empfohlen. Inzwischen wurde die Empfehlung zur Ovarialkarzinomprophylaxe geändert. Da eine Effizienz des transvaginalen Ultraschalls oder der CA-125 Bestimmung nicht nachgewiesen wurde, wird jetzt allen Patientinnen mit einer Mutation (Carrier) die prophylaktische Ovariectomie vor dem 40.Lebensjahr empfohlen.

Da bei den Mutationsträgerinnen ein erhöhtes Risiko eines kontralateralen / ipsilateralen Rezidivs besteht, gelten die Surveillancemaßnahmen sowohl für gesunde Anlageträgerinnen, als auch für bereits an einem Karzinom erkrankte Trägerinnen. Diese Früherkennungsmaßnahmen müssen lebenslang in dem genannten regelmäßigen Intervall durchgeführt werden.

1.4.2.1 Brustselbstuntersuchung

Die Brustselbstuntersuchung sollte am besten jeden Monat nach der Periode durchgeführt werden, um ein Gefühl für normales Brustgewebe und für Veränderungen zu entwickeln. Bisherige Untersuchungen haben zwar noch keinen signifikanten Nutzen nachweisen können [61], aber durch die begrenzte Sensitivität der Mammographie, vor allem bei jüngeren Frauen, gewinnt die Brustselbstuntersuchung bei der Früherkennung von Mammakarzinomen, vor allem bei Frauen mit hohem Risiko, an Bedeutung [62]. Obwohl die meisten Tumore, die bei der Brustselbstuntersuchung entdeckt werden, sich schon in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, ist diese Untersuchung aus oben genannten Gründen eine wichtige und einfache zusätzliche Suchmethode.

1.4.2.2 klinische Brustuntersuchung

Die ärztliche palpatorische und inspektorische Untersuchung der Brustdrüse und der regionären Lymphabflussgebiete sollte im Rahmen der Vorsorge alle 6 Monate durchgeführt werden. Ungefähr 10% der Mammakarzinome können alleine durch die klinische Brustuntersuchung entdeckt werden [63, 64]. Die Sensitivität schwankt hierbei zwischen 17% und 89% und wird beeinflusst von dem Grad und der Größe des Tumors, der Erfahrung des Untersuchers und der Dauer der Untersuchung selbst [64-66]. Die klinische Brustuntersuchung ist, wie die Brustselbstuntersuchung, besonders wichtig bei Frauen mit einem erhöhtem empirischen Risiko [62]. Da einige der bereits tastbaren Tumoren noch nicht mammographisch zu erkennen sind, ist die klinische Brustuntersuchung eine wichtige zusätzliche Früherkennungsmethode.

1.4.2.3 Mammographie

Das Konsortium für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom empfiehlt eine jährliche Mammographie ab dem 30. Lebensjahr. Die Mammographien sollten, wenn möglich, am gleichen Institut vorgenommen werden und mit schon vorhandenen Bildern verglichen werden. Die Frauen sollten darüber informiert werden, dass die Risiken und Vorteile bei Frauen unter 50 Jahren noch nicht nachgewiesen sind und dass die Vorteile für Frauen über 50 Jahren auf Studien über Frauen mit einem durchschnittlichen Brustkrebsrisiko beruhen [62]. Bisher existieren keine Daten über Vor- oder Nachteile der Mammographie für BRCA1/2-Mutationsträger.

Für Frauen im Alter über 40 Jahren mit einem durchschnittlichen Risiko ist der Nutzen der Mammographie gut untersucht. Es wurde eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von 29% bzw. 31% nachgewiesen [67, 68].

Laut Burhenne und Robertson ist die Sensitivität für Frauen unter 50 Jahren geringer (63% bzw. 80%), als für Frauen über 50 Jahren (89% bzw. 94%) [69, 70]. Schreer et al. berichten in ihrer Auswertung über Mammographie-Screening-Studien von einer Sensitivität der Mammographie zwischen 83 und 95% bei einem jährlichen Screening-Intervall [71].

Der geringere Nutzen bei jüngeren Frauen kann auf unterschiedliche Faktoren zurückgeführt werden: Bei den prämenopausalen Frauen wird eine höhere Wachstumsrate der Tumoren angenommen [72-74]. Deshalb sollte die Mammographie jährlich, anstelle der früher üblichen 2-jährigen Intervalle, durchgeführt werden, um so das Auftreten von Intervallkarzinomen zu vermindern [73, 74]. Weitere Erklärungen des geringeren Nutzens könnten zum einen der höhere Anteil an dichtem Brustgewebe bei jüngeren Frauen sein, welches die Sensitivität der Mammographie senkt [41, 75], zum anderen wird eine größere Tumorheterogenität unter jüngeren Frauen beschrieben [41].

Eine Mammographie alle 2 Jahre für Frauen unter 50 und zwischen 50-70 Jahren ist nicht häufig genug, um primären Brustkrebs zu entdecken. Für Frauen über 70 Jahren mag dieses Intervall ausreichend sein [76]. Der Grund hierfür liegt darin, dass bei jungen Frauen nicht nur ein schnelleres Tumorwachstum vorliegt, sondern auch das Potential der Tumoren, Lymphknoten-positiv zu werden und stärker zu entdifferenzieren höher ist und schneller vor sich geht [41, 77, 78]. Ergebnisse der Göteborg- und Malmö-Studien zeigen eine Reduktion der Mortalität um 44% bzw. 36% bei Frauen unter 50 Jahren bei einem Screeningintervall von weniger als 2 Jahren [79, 80].

Nach den Untersuchungen von Tilanus-Linthorst et al. ist die Mammographie jedoch bei Frauen über 25 Jahren mit einem erhöhten familiären Risiko von großem Nutzen, da die Mammakarzinome öfter in einem früheren Stadium gefunden wurden und seltener Lymphknoten-positiv waren [39]. Von Liberman et al. wurden ähnliche Erfahrungen für Frauen zwischen 35 und 39 Jahren beschrieben [81]. Sogar bei jungen Frauen ist die Mammographie die empfindlichste Screeningmethode, um in situ Carcinome zu entdecken [39].

Bei den Frauen unter 50 Jahren, die Mutationsträgerinnen sind, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Mammographie von Nutzen ist größer, als bei unbelasteten Frauen [62].

1.4.2.4 Mammasonographie

Die Mammasonographie sollte in einem halbjährlichen Rhythmus stattfinden. Sie dient als Ergänzung bei jeder Mammographie und als Untersuchung zwischen den Mammographieintervallen. Bei vielen jungen Frauen ist das Mammographie - Screening nicht einfach [82, 83], da durch das dichte Drüsengewebe, welches bei jungen Frauen häufiger vorkommt, mögliche Zeichen der Malignität verborgen werden [38]. Die Sonographie ist deshalb eine wichtige Ergänzung zur Mammographie.

Vor allem in dem dichten Drüsengewebe jüngerer Frauen lassen sich maligne Tumoren ab einer Größe von 5 mm nachweisen. Diese Nachweisgröße kann die Mammographie nicht erreichen. Es lässt sich mit der Sonographie jedoch kein Mikrokalk, als entscheidendes Dignitätskriterium nachweisen und bei großen Brüsten ist die Aussagekraft in den tieferen Schichten eingeschränkt [84]. Durch diese Früherkennungsmethode kann die diagnostische Sicherheit, gemeinsam mit der Mammographie erhöht werden.

Mit der Sonographie kann zwischen zystischen, soliden oder komplexen Veränderungen unterschieden werden [85].

Untersuchungen von Durfee et al. zeigten, dass mit der Kombination von Mammographie und Sonographie 99% aller palpablen Karzinome dargestellt werden können. 10,8% (32 von 295) aller tastbaren Brustkarzinome, die in dieser Studie in der Mammographie nicht zu sehen waren, konnten durch die Sonographie dargestellt werden [86]. Blohmer et al. wiesen in ihrer Studie zur präoperativen sonographischen Diagnostik palpabler Mammatumoren im Vergleich zu anderen Screeningmethoden für die Mammasonographie die höchste Sensitivität (95%) und einen hohen negativen prädiktiven Wert von 94% nach. Die Spezifität und der positive prädiktive Wert ähnelten denen der Mammographie (Spezifität von 80%, positive Prädiktion von 81% für die Mammasonographie) [87].

1.4.2.5 Magnetresonanztomographie

Laut den Empfehlungen des Konsortiums für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom sollte die Magnetresonanztomographie bei den Hochrisikopatientinnen jährlich durchgeführt werden. Ansonsten wird diese Untersuchung nur als Ergänzung empfohlen, wenn die Befunde durch andere Untersuchungen nicht zu klären sind. Eine hohe Sensitivität von bis zu 98% kann hiermit erreicht werden, diese ist jedoch assoziiert mit einer niedrigen Spezifität [88].

Laut Warner et al. und Kriege et al. ist das MRT der Mammographie und der

Mammasonographie beim Screening von Hochrisikopatientinnen überlegen [89, 90].

Das MRT hat wichtige diagnostische Vorteile [40] bei mammographisch dichten Brüsten. Zudem hat es eine Sensitivität zwischen 91% und 98% bei der Aufdeckung von invasiven Mammakarzinomen [91-93]. Laut der Studie von Kriege et al. hat das MRT die besten positiven Vorhersagewerte bei invasiven Mammakarzinomen mit einer Sensitivität von 79,5% und einer Spezifität von 89,8%, im Vergleich zur Mammographie und klinischen Brustuntersuchung mit einer Sensitivität von 33,3% bzw. 17,9% und einer Spezifität von 95% bzw. 98,1% [89]. Bei einer Kombination der Ergebnisse von MRT und Mammographie nahm die Sensitivität zu, während die Spezifität sank [94].

Weitere Vorteile des MRT sind, dass auch Mammakarzinome, die an die Brustwand grenzen, gesehen werden können und ein besseres lokales Staging möglich ist. Das MRT ist in der Lage, die Brustkrebsgröße exakter zu messen und multizentrische Karzinome zu identifizieren [95]. Laut Tilanus-Linthorst ist das Brust-MRT eine bessere Untersuchungsmethode bei jungen Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko, da diese in der Regel eine höhere Gewebedichte aufweisen. [96].

Diese Untersuchungsmethode ist jedoch nicht zuverlässig in der Lage, zwischen benignen und malignen Mikrokalzifizierungen zu unterscheiden. Hierin hat das MRT eine nur 45%ige Sensitivität, eine 72%ige Spezifität, einen positiven prädiktiven Wert von 71% und einen negativen prädiktiven Wert von 46% [97].

1.4.2.6 Ovarialkarzinomfrüherkennung

Da die frühen Stadien des Ovarialkarzinoms keine spezifischen Symptome zeigen, ist die Sekundärprävention nur bedingt möglich. Vom Konsortium für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom wird jeweils eine ½-jährliche gynäkologische Tastuntersuchung, eine transvaginale Ultraschalluntersuchung und eine Bestimmung der Serumkonzentration des Tumormarkers CA-125 empfohlen.

Die bimanuelle rektovaginale Tastuntersuchung als Surveillancemethode für die Frühentdeckung des Ovarialkarzinoms ist uneffektiv, da gegenwärtige Ergebnisse zeigen, dass 70% der Frauen sich bereits mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom präsentieren [98].

CA-125 ist ein Antigen, das von Derivaten des zölonischen Epithels (sekundäre embryonale Leibeshöhle, aus der später Pleura-, Perikardial- und Peritonealhöhle hervorgehen [98])

stammt [99]. Es wird von malignen Tumoren in das Serum ausgeschüttet. Außer bei Ovarialkarzinomen ist es auch bei anderen malignen soliden Tumoren, wie z.B. dem Pankreaskarzinom erhöht. Aber auch verschiedene benigne Veränderungen sind mit einem erhöhtem CA-125-Serumspiegel verbunden (z.B. im 1. Trimenon der Schwangerschaft, bei Endometriose und bei Perikarditis) [42]. Eine frühe Entdeckung eines Ovarialkarzinoms erfordert, dass der angewandte Tumormarker regelmäßig erhöht ist, wenn das Karzinom sich noch in einem frühen Stadium befindet. In vielen Studien wurde der Tumormarker CA-125 zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms als nicht geeignet beschrieben [100, 101]. Dorum et al. beschreiben eine Sensitivität der CA-125-Erhöhung für die Diagnose des Ovarialkarzinoms von 44% und eine Spezifität von 97%. Die positive Prädiktion war 44% und die negative 97%. Keines der Ovarialkarzinome wurde in der Studie von Dorum et al. alleine durch den CA-125-Serumwert diagnostiziert [100]. CA-125 ist bei den meisten Frauen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erhöht, jedoch nur bei 50% der Patientinnen mit einem Karzinom in Stadium 1 [102].

Die transvaginale Sonographie ist bei der Entdeckung und der morphologischen Charakterisierung von ovariellen Veränderungen sehr genau [103, 104]. In der Studie von Dørum et al. erwies sie eine hohe Sensitivität und Spezifität (78% bzw. 99,4%), der positive prädiktive Wert lag bei 87,5% und der negative Vorhersagewert bei 98,8% [100]. Zanotti et al. beschreiben eine etwa 90%ige Sensitivität und eine Spezifität zwischen 56% und 84% [105].

Laut Empfehlungen des National Institute of Health (NIH) sollten Frauen mit einem hohen Risiko für ein Ovarialkarzinom eine Kombination aus jährlicher gynäkologischer Tastuntersuchung, jährlicher Bestimmung des Tumormarkers CA125 und eine transvaginale Ultraschalluntersuchung erhalten [6].

Laut Hogg et al. ist die bilaterale Salpingo-Ovarektomie die effektivste Methode, um das Risiko eines Ovarialkarzinoms zu reduzieren [106].

1.5 Studienbeschreibung

Bei der vorliegenden Studie wurden Patientinnen mit erhöhtem empirischem Risiko für Mammakarzinom (Ratsuchende) und bereits an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankte Frauen (Indexpatientinnen) telefonisch interviewt.

Diese Studie ermittelte das Vorsorgeverhalten dieser familiär vorbelasteten Frauen, nachdem sie in der Sprechstunde der Frauenklinik der Charité für familiären Brustkrebs erstmals

genetisch, psychologisch und klinisch beraten wurden. In dieser Arbeit handelt es sich um ein ausgewähltes Hochrisikokollektiv (erhöhtes empirisches Risiko bzw. bereits erkrankte Frauen) mit speziellen Früherkennungs- bzw. Nachsorgemaßnahmen. Der Begriff Surveillance - Untersuchung wird synonym für Früherkennungs- bzw. Nachsorgemaßnahmen im Hochrisikokollektiv verwendet.

Die Einschlusskriterien waren familienanamnestisch definiert:

- mindestens zwei Frauen einer Familie mit Mamma- oder Ovarialkarzinom, wobei mindestens eine davon vor dem 50.Lebensjahr erkrankt ist
- oder eine Verwandte ersten Grades mit einseitigem Mammakarzinom vor dem 30.Lebensjahr
- oder eine Verwandte ersten Grades mit beidseitigem Mammakarzinom vor dem 40.Lebensjahr
- oder eine Verwandte ersten Grades mit Ovarialkarzinom vor dem 40.Lebensjahr (dieses Kriterium wird inzwischen wegen einer zu geringen Mutationswahrscheinlichkeit nicht mehr verwendet)
- oder ein männlicher Verwandter mit Mammakarzinom

(Einschlußkriterien des Konsortiums Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom).

Im Rahmen der Beratung bekamen die Frauen Informationen über ihr empirisches Risiko an Mamma- oder Ovarialkarzinom zu erkranken, das auf Grund der Familiengeschichte ermittelt wurde. Hierfür sollten die Ratsuchenden genauere Angaben über ihre Familienvorgeschichte mitbringen, welche ihrer Verwandten, an welcher Krebserkrankung und in welchem Alter erkrankt sind. Mit diesen Informationen wurde dann das Mammakarzinomrisiko eingeschätzt. Das Ovarialkarzinomrisiko konnte nicht eingeschätzt werden (siehe 2.3.1).

Bei einem erhöhten Risiko konnte auch die molekulargenetische Untersuchung der BRCA1- und BRCA2- Mutationen eingeschlossen werden. Es wurde über Früherkennungsmaßnahmen, die Möglichkeit und den Sinn einer genetischen Untersuchung zur Aufdeckung eines Gendefektes, über mögliche vorbeugende Behandlungskonzepte und psychologische/ psychotherapeutische Beratungs- und Behandlungsangebote informiert. Auch wurde darüber gesprochen, dass ein negatives Testergebnis nicht ausschließt, dass noch weitere mutierte Genorte, die bisher noch nicht identifiziert wurden, vorliegen können und für eine Tumorentstehung von Bedeutung sein können.

1.6 Fragestellung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Nutzen und damit der Akzeptanz diagnostischer Früherkennungsmaßnahmen des Mamma- und Ovarialkarzinoms bei Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko. Es soll die Frage geklärt werden, wie hoch die Motivation der Frauen ist, das Vorsorgeangebot zu nutzen und sich so mit der Möglichkeit auseinander zu setzen, selbst an Krebs zu erkranken.

Das Vorsorgeverhalten der Frauen wurde mit den vom Konsortium empfohlenen Früherkennungsmaßnahmen für Hochrisikopatientinnen (Tab.3) verglichen. Zusätzlich wurden die persönlichen Risikowahrnehmungen der Frauen erfragt, um diese in Bezug zur Beratung und zum Vorsorgeverhalten zu setzen. Damit ergaben sich folgende Fragestellungen:

- Führen Frauen mit erhöhtem empirischen Risiko (ER) ein intensiveres Vorsorgeprogramm durch als Frauen mit einem niedrigeren ER? (je höher das ER → größere Motivation zu einer intensivierten Früherkennung / optimale Vorsorge) ;
- Stimmen die subjektiven Angaben über das Vorsorgeverhalten mit dem tatsächlich durchgeführten Maßnahmen überein? (sehen die Frauen ihr Vorsorgeverhalten realistisch / ist die Compliance derjenigen Frauen optimal, die angaben, ihre Vorsorge sei seit Beratung gestiegen?)
- Bewegt eine hohe subjektive Risikoeinschätzung die Frauen dazu, eine optimale Vorsorge zu betreiben? (Hohe Compliance bei hoher persönlicher Risikoeinschätzung?)
- Werden die Ängste der Frauen durch das Beratungsgespräch reduziert?
- Ist die subjektive Risikoeinschätzung, an Krebs zu erkranken, nach Beratung realistischer als vor Beratung? (Senkt die Beratung die Ängste der Frauen, selbst an Krebs zu erkranken?/ Beruhigt die Beratung die Frauen?)
- Welchen Einfluss hat die psychische Verfassung auf das Vorsorgeverhalten? (je größer die psychische Belastung, desto schlechter die Compliance?)

1.7 Zielsetzung

Diese Arbeit soll der Darstellung des Vorsorgeverhaltens einer Gruppe von Frauen dienen, die auf Grund ihres erhöhten familiären Mamma- und Ovarialkarzinomrisikos besonderer Beachtung verdienen. Bei dieser Zielgruppe ist die Tumorfrüherkennung besonders wichtig. Diese Arbeit soll zeigen und unterstreichen, dass eine intensive ärztliche Betreuung dieser

Frauen nötig ist und Anregungen und Handlungsansätze für die betreuenden Ärzte liefern, um so ein für diese Frauen nötiges intensives Vorsorgeprogramm zu fördern.