

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Alle in die Untersuchung einbezogenen Frauen wandten sich seit April 1997 an die Spezialsprechstunde für familiäre Brustkrebsbelastung der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Charité in Berlin, unterstützt von der Deutschen Krebshilfe. Diese Patientinnen waren im Rahmen der Erstberatung zur Stammbaumanalyse und Risikoabschätzung über den Studiencharakter dieser Befragung informiert worden. Sie stimmten einer Übermittlung ihrer anonymisierten Daten für eine zentrale Auswertung und der Zusendung von Folgefragebögen zu (informed consent). Für die Krebshilfestudie wurde ein Ethikvotum am Max-Delbrück-Zentrum, Charité Campus Buch eingeholt.

Mit insgesamt 102 Frauen im Alter von 21 bis 67 Jahren wurde ein Telefoninterview geführt. Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 42,5 Jahre (Abb.1).

Diese 102 Frauen setzten sich zusammen aus 85 Ratsuchenden, d.h. gesunde Frauen mit einer familiären Mamma- bzw. Ovarialkarzinombelastung und 17 Indexpatientinnen, d.h. bereits von Mamma- bzw. Ovarialkarzinom betroffene Frauen.

2.2 Ein – und Ausschlusskriterien dieser Studie

Vorraussetzung an der Teilnahme der Studie war eine Erstberatung in der Spezialsprechstunde für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom der Frauenklinik der Charité und ein Arztbrief, der nochmals schriftlich über den Inhalt der humangenetischen

Einschlusskriterien dieser Studie
• Erstberatung in der Spezialsprechstunde für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom
• Arztbrief über humangenetische Sprechstunde
• Erhöhtes empirisches Risiko $\geq 10\%$
• Bereits an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt

Tabelle 4: Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

Sprechstunde informierte. Außerdem musste der Nachweis über ein erhöhtes empirisches Risiko, an Mammakarzinom zu erkranken bestehen, d.h. ein empirisches Risiko von mindestens 10% (Ratsuchende) oder aber die Frauen waren bereits an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankt (Indexpatientinnen) (Tabelle 4).

Als Ausschlusskriterium galt ein errechnetes empirisches Risiko unter 10%.

2.3 Methodik der Datensammlung

Grundlage der Untersuchung war ein selbst entworfener Fragebogen aus verschiedenen Items (siehe Kapitel 10). Die Fragen sollten folgende Punkte erfassen:

1. das Vorsorgeverhalten nach der Erstberatung (Item 1 und 5)
2. subjektive Veränderungen in der Angst vor einer Krebserkrankung (Item 2-4)
3. Neuerkrankungen bei den Frauen selbst (Item 7)
4. Neuerkrankungen innerhalb der Familie (Item 8)
5. die eigene Risikoeinschätzung am Mammakarzinom zu erkranken (Item 9)
6. die Zufriedenheit mit der Betreuung (Item 6)
7. die Verständlichkeit der Beratung (Item 6)

Im Vorfeld der Befragung wurden alle bereits vorhandenen Informationen übernommen, um das Telefoninterview so kurz wie möglich zu gestalten. Die übernommenen Daten bestanden aus 7 Items und gaben über folgende Punkte Auskunft:

1. das Alter der Frauen
2. das Datum der Erstberatung
3. das Vorliegen eines Arztbriefes
4. die Höhe des empirisch errechneten Risikos
5. ob eine Blutentnahme für eine genetische Untersuchung stattgefunden hat
6. bereits stattgefundenen Befundmitteilung über die evtl. durchgeführte genetische Untersuchung
7. Informationen über an Mamma- oder Ovarialkarzinom betroffene Frauen in der Familie.

Es wurde die Methode des Telefoninterviews gewählt, da die Frauen im Vorfeld bereits viele schriftliche Fragebögen erhalten hatten. Deshalb wurde ein kurzer Fragebogen entworfen, um

möglichst präzise Antworten zu bekommen. Auf eine Validierung des Fragebogens wurde verzichtet, da konkrete subjektive Wertungen und Verhaltensänderungen erfragt wurden.

2.3.1 Empirisches Risiko

Das empirisch errechnete Risiko erfasst das individuelle, altersspezifische Risiko bis zum 79.Lebensjahr an Mammakarzinom zu erkranken, abgeleitet von der Anzahl, Erkrankungsalter und dem Verwandtschaftsgrad der erkrankten Familienmitglieder. Bei Erstberatung wurden dafür Stammbäume erstellt, die folgende Informationen enthielten: Anzahl betroffener Angehöriger, Verwandtschaftsgrad der an Mamma- oder Ovarialkarzinom erkrankten Frauen und Erkrankungsalter der betroffenen Frauen. Mit diesen Angaben wurde dann anhand der vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg erstellten Tabellen [13] das individuelle Risiko bis zum 79.Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken, errechnet. Bei mehr als zwei an Mammakarzinom erkrankten Familienmitgliedern, wurde das empirische Risiko anhand der Daten von den zwei Familienmitgliedern mit dem niedrigsten Erkrankungsalter und dem höchsten Verwandtschaftsgrad bestimmt.

Das Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms kann aus den Chang-Claude-Tabellen nicht abgelesen werden.

2.3.2 Blutentnahme und Befundmitteilung

Bei der Erstberatung wurde den Frauen die Möglichkeit der genetischen Testung erklärt. Jedoch erfolgte die Blutentnahme nicht bei der ersten Beratung, so dass sich die Frauen in aller Ruhe noch einmal Gedanken über mögliche Folgen der Genanalyse machen konnten. Weitere Voraussetzungen der genetischen Testung waren die Volljährigkeit der Getesteten, mindestens eine lebende Indexpatientin in der Familie, die bereit war, sich ebenfalls testen zu lassen und der Ausschluss einer labilen psychischen Verfassung.

Zur Mitteilung des Ergebnisses wurden die Frauen nochmals zu einem Gespräch eingeladen.

2.3.3 Durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen

Im Rahmen der Befragung über das Vorsorgeverhalten wurde nach der Häufigkeit der Durchführung der Früherkennungsmaßnahmen Mammographie, Mammasonographie, Brustselbstuntersuchung, MRT, vaginaler Ultraschall, gynäkologische Tastuntersuchung, klinische Brustuntersuchung und Bestimmung von CA-125 gefragt. In den ersten Fragebögen

gab es nur 7 Fragen, um das Vorsorgeverhalten zu erfassen. Zu der Frage nach der halbjährlichen gynäkologischen Untersuchung wurde kurz nach Beginn der Interviewreihe noch eine 8. Frage nach der halbjährlichen klinischen Brustuntersuchung hinzugefügt, so dass bei den ersten sieben Interviews noch nicht detailliert nach der klinischen Brustuntersuchung gefragt wurde. Bei allen übrigen 95 Frauen wurde das jeweilige Vorsorgeverhalten durch 8 Fragen erfasst. Diese Angaben wurden verglichen mit den ärztlichen Empfehlungen zur optimalen Brustkrebsvorsorge für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Als optimale Vorsorge wurde definiert, wenn jeweils halbjährlich eine ärztliche Brustuntersuchung, Mammasonographie, gynäkologische Tastuntersuchung und transvaginale Sonographie und zusätzlich eine jährliche Mammographie durchgeführt wurde. Das MRT wurde in das beurteilte Vorsorgeverhalten nicht mit einbezogen, da es nur bei Frauen mit einem empirischen Risiko $\geq 30\%$ indiziert ist und somit nicht für alle befragten Frauen notwendig war.

Mit einer weiteren Frage wurde nach der Selbsteinschätzung einer eventuellen Änderung des Vorsorgeverhaltens gefragt. Diese subjektive Einschätzung des Vorsorgeverhaltens wurde dann verglichen mit der tatsächlich durchgeführten Früherkennung.

2.3.4 Psychische Veränderungen seit Erstberatung

Mit 3 Items wurden psychische Veränderungen und neu aufgetretene Ängste erfasst. Es wurde erfragt, ob seit der Erstberatung eventuell neue Ängste oder bereits vorhandene noch verstärkt wurden.

Weiterhin wurde die psychische Verfassung mit dem durchgeführten Vorsorgeverhalten verglichen. Hierfür wurden die Antworten der Fragen 2-4 des Fragebogens zusammengefasst (siehe Punkt 10). Sobald eine der Fragen mit „schlechter, stärker bzw. neue Ängste/ Zunahme der Intensität“ beantwortet wurde, wurde dies als eine insgesamt stärkere psychische Belastung gewertet.

2.3.5 Beurteilung der Beratung

Die Frauen wurden nach der allgemeinen Zufriedenheit mit der Beratung, dem Verständnis der gesamten Thematik des erhöhten Brustkrebsrisikos und dem Verständnis der Erklärung des persönlichen Risikos befragt.

2.3.6 Neuerkrankungen

Mit 2 Fragen wurden Neuerkrankungen bzw. Wiedererkrankungen bei den Frauen selbst und innerhalb der Familie erfasst.

2.3.7 Persönliche Risikoeinschätzung

Im Rahmen der telefonischen Befragung wurden die Frauen, die bis zu diesem Zeitpunkt selbst noch nicht an Krebs erkrankt waren, nach ihrer subjektiven prozentualen Schätzung, im Laufe des Lebens selbst an Brustkrebs zu erkranken, befragt. Diese prozentualen Angaben wurden, soweit vorhanden, mit den bereits in einer Vorstudie [107] erfassten subjektiven Risikoeinschätzungen vor Erstberatung verglichen und in ihrer Übereinstimmung beurteilt.

Weiterhin wurden die subjektiven Schätzungen des individuellen Risikos vor bzw. nach Erstberatung jeweils mit dem empirisch errechneten Risiko verglichen und auf Übereinstimmung untersucht.

Orientierend für die subjektive Risikoeinschätzung war das durchschnittliche Mammakarzinomrisiko von 8-10% und das jeweils errechnete empirische Risiko. Die Angabe des durchschnittlichen Risikos an Mammakarzinom zu erkranken, bezieht sich auf einen Betrachtungszeitraum von 79 Lebensjahren und berücksichtigt somit nicht das Alter der Frau. Die Ermittlung des individuellen empirischen Risikos fand, wie in 2.3.1 beschrieben, mit Hilfe der Tabellen des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg [13] statt und berücksichtigte das Alter der Frauen und somit den Anteil krebsfreier Lebensjahre.

2.4 Studienablauf

Nach Erstberatung in der Spezialsprechstunde für familiäre Brustkrebsbelastung der Universitätsfrauenklinik Charité in Berlin in dem Zeitraum von April 1997 bis November 1999 wurde zu den Frauen telefonisch Kontakt aufgenommen. Die oben aufgezählten Einschlusskriterien (siehe 2.2) erfüllten 129 Frauen, von denen 102 telefonisch erreicht wurden. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 79,1%.

Die Frauen wurden nach ihrem empirisch errechneten Risiko in 4 Gruppen eingeteilt (Tab.5).

Eine Frau konnte zu keiner der 4 Risikogruppen zugeteilt werden, da in ihrer Familie lediglich eine Ovarialkarzinombelastung bestand und deshalb keine Berechnung des empirischen Risikos erfolgen konnte. Diese Patientin ist bei der Auswertung der Vorsorgeuntersuchungen in den graphischen Darstellungen nicht dargestellt worden, jedoch in den gesamt-

prozentualen Angaben jeweils mit einbezogen.

Die positiv getesteten Frauen wurden noch einmal gesondert betrachtet (Tab.5).

	Empirisch errechnetes Risiko
Gruppe 1	10 – 20%
Gruppe 2	21 – 30%
Gruppe 3	> 30%
Gruppe 4	Betroffene (Indexpatientinnen)
1 Ratsuchende	Ovarialkarzinombelastung

Sondergruppe	Positiv getestete Frauen (BRCA1/2 , UV1/2)
--------------	---

Tabelle 5: Gruppeneinteilung

2.5 Statistik

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Charité Campus Virchow (Leitung von Prof. Dr. K.-D. Wernecke) wurde die statistische Datenanalyse mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows erstellt. Für die Grafiken und Tabellen wurde das Statistikprogramm SPSS 10.0 und 11.0 für Windows, MS Excel 2000 und MS Word 2000 verwendet.

Die Datenanalyse zur Durchführung des vom Deutschen Konsortium für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom empfohlenen Früherkennungsprogramms erfolgte rein deskriptiv. Die erste Auswertung des Vorsorgeverhaltens in den drei Kategorien – optimale, ausreichende und unzureichende Vorsorge – ergab nur eine sehr kleine Gruppe mit optimaler Vorsorge. Zurückzuführen war dies hauptsächlich auf eine geringe Akzeptanz einer regelmäßigen Mammasonographie. Daher mussten zwei weitere Kategorien eingeführt werden – ein suboptimales und ein komplett unzureichendes Vorsorgeverhalten.