

Aus dem Institut für Radiologie Campus Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ergebnisse des intensivierten Früherkennungsprogramms für
Brustkrebs bei Hochrisikopatientinnen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marina Höhne

aus Tallinn, Estland

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Bick
2. Prof. Dr. med. S. Obenauer
3. Prof. Dr. med. N. Hosten

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhalt

1	Einleitung	5
1.1	Mammakarzinom.....	5
	Risikofaktoren	5
1.2	Familiäres Mammakarzinom	5
	Früherkennungsprogramm/Screening.....	10
1.3	Fragestellung	14
	Themenbezogene Studien	14
2	Methoden und Material	16
2.1	Patientenkollektiv	17
2.2	Hochrisikopatientinnen	18
2.2.1	Bestimmung des empirischen Risikos	18
2.2.2	Heterozygotenrisiko	19
2.2.3	Genetischer Test.....	19
2.3	Radiologische Diagnostik.....	21
2.3.1	Mammographie	22
2.3.2	Magnetresonanztomographie (MRT)	22
2.3.3	Ultraschall	23
2.4	Pathologisch-histologische Untersuchungen.....	24
2.5	Berechnungen und Datenprogramme	27
3	Ergebnisse	27
3.1	Patienten- und Untersuchungskollektiv	27
4	Diskussion.....	37
4.1	Bewertung der Ergebnisse	37
4.1.1	Patientenkollektiv	37
4.1.2	Radiologie	40
4.1.3	Detektionsrate.....	45
4.2	Risikoberechnung	46
4.3	Kombination radiologischer Verfahren bei der Früherkennung.....	46
4.4	Prophylaktische Mastektomie.....	47
5	Zusammenfassung.....	50
6	Literaturverzeichnis	52
	Abbildungsverzeichnis:	58

Tabellenverzeichnis:58

1 Einleitung

1.1 Mammakarzinom

Brustkrebs ist bei Frauen weltweit die häufigste Krebserkrankung, mit einem Anteil von 29 % an allen Krebserkrankungen bei Frauen. Nach dem Stand von 2010 erkrankten allein in Deutschland im Jahr 2006 über 58.000 Frauen an Brustkrebs [1] und die Tendenz ist steigend. Gemäß dem Krebsregister Deutschland stieg die Inzidenz von 1980 bis 2000 stetig an. Schon jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose ist 64 Jahre. Mehr als 50 % der betroffenen Frauen sind 60 bis 70 Jahre alt.

Obwohl die Therapie und die Untersuchungsmethoden weitgehend erforscht und technisch auf einem sehr hohen Niveau angelangt sind und die relative Fünfjahres-Überlebensrate derzeit mit 83–87 % im Vergleich zu dem Wert von 76 % im Jahr 2000 [2] sehr hoch ist, sterben jährlich ca. 17.000 Frauen in Deutschland an dieser Erkrankung. Bei Frauen zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr ist Brustkrebs die häufigste Todesursache. [3]

Risikofaktoren

Die vier wichtigsten Risikofaktoren für Brustkrebs (MC) sind das Geschlecht, das Alter, die Vorgeschichte und die familiäre Belastung. Zusätzliche, weniger bedeutsame Faktoren sind erstens die Zeitspanne des erhöhten Östrogeneinflusses im gesamten Lebensverlauf (verlängert z. B. durch frühere Menarche [4], spätere Menopause, keine oder späte Geburten und hormonelle Substitution [5] [6]), zweitens der Lebensstil (Übergewicht, Alkohol, Bewegungsmangel, Rauchen [7], [8]), drittens Bestrahlung der Brust, der Lymphknoten oder des Mediastinums [9] und viertens die Parenchymdrüsendichte der Brust [10].

1.2 Familiäres Mammakarzinom

Frauen mit familiärer Belastung haben ein drei- bis achtfach erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, als Frauen ohne familiäre Belastung. Rund 5 % aller

Mammakarzinome sind auf erbliche Belastung zurückzuführen. Das sind ca. 2.200 Neuerkrankungen pro Jahr allein in Deutschland. [11]

Für 50 % dieser Erkrankungen sind die Mutationen auf dem BRCA1- oder BRCA2-Gen verantwortlich. BRCA1-Mutationsträgerinnen haben ein Risiko in Höhe von 87 % (72–95 %), an Mammakarzinom, und von 44 % (28–56 %), an Ovarial-Karzinom zu erkranken [12]. Trägerinnen einer BRCA2-Mutation haben ein entsprechendes Risiko von 84 % (43–95 %) für eine Mammakarzinom- und 27 % (0–47 %) für eine Ovarial-Karzinom-Erkrankung. [13]

Die anderen, seltener vorkommenden bekannten Genmutationen, die mit Mammakarzinom einhergehen, sind: eine TP53-Genmutation [14], eine PTEN-Mutation [15] und eine Rare HRAS1-Mutation [16]. Zudem sind heterozygote Träger des ATM-Gens zu nennen [17] [18] sowie CHEK2-, CTLA4-, NBN-, CYP19A1-, TERT- und XRCC-Genmutationen. [19]

Die Mutationen der im Jahr 1994 (BRCA1) [20] und 1995 (BRCA2) entdeckten und beschriebenen Gene BRAC1 und BRAC2 [21] [22] werden autosomal-dominant weitervererbt. Das heißt, dass die Kinder von einer Genmutationsträgerin mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % die Genmutation erben. Die Betroffenen haben demnach ein gesundes und ein mutiertes Gen. Die Erkrankung tritt ein, wenn ein gesundes Gen in einer einzigen Zelle durch spontane Mutation inaktiviert wird. Diese spontanen Mutationen treten im Laufe des Lebens aufgrund äußerer Einflüsse oder der individuellen Lebensweise der Patientin auf.

Dies erklärt, dass die Erkrankung erst im späteren Lebensalter auftritt und auch bei erfolgreicher Therapie des diagnostizierten Mammakarzinoms immer wieder Rezidive und bilaterale Karzinome auftreten können.

Das BRCA1-Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 17 (17q21) und besteht aus 22 kodierenden Exons (insgesamt 24 Exons), die ein Protein aus 1.863 Aminosäuren generieren. [20] Die Funktion des BRCA-Gens ist zum größten Teil bekannt. Es interagiert mit einer Reihe an Proteinen, die an der DNA-Reparatur durch homologe Rekombination beteiligt sind, und ist somit für die Integrität des Genoms verantwortlich. [23] Als weitere Funktionen sind die Zellzyklus-Regulation, Ubiquitilierung und Chromatin-Remodelling zu nennen.

Das BRCA2-Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 13 (13q13.1) und besteht aus 26 kodierenden Exons (insgesamt 27 Exons), die für die Bildung eines Proteins mit 3.418 Aminosäuren zuständig sind. [21] Die Funktion von BRCA2 ist bisher nicht so weitreichend erforscht wie jene von BRCA1, es ist aber klar, dass das BRCA2-Gen auch an der DNA-Reparatur beteiligt ist. [23] Das BRCA2-Gen ist zudem mit Fanconi-Anämie (strahlungssensitives Syndrom) assoziiert. [23]

Die Mutationen im BRCA1- und 2-Gen kommen schätzungsweise in der gesamten Bevölkerung Deutschlands mit einer Rate von 1:345 Personen (0,39%) bzw. bei 115.000 Frauen vor. [24]

Zum Vergleich liegt in England die Prävalenz von Mutationen des BRCA1-Gens in der allgemeinen Bevölkerung zwischen 0,07 % und 0,24 % und zwischen 0,14 % und 0,22 % für BRCA2. [25]

Insbesondere bei Frauen mit einer BRCA1-Mutation werden häufig aggressive, sogenannte triple-negative Karzinome mit relativ schlechter Prognose beobachtet. [26] Brustkrebs ist nicht die einzige Krebserkrankung, für die diese Frauen ein erhöhtes Risiko aufweisen. Die BRCA1- und BRCA2-Genmutationen sind auch mit erhöhtem Risiko für Ovarial- (18–60 %) und Kolon-Karzinom assoziiert. Bei Männern besteht ein Zusammenhang mit dem Hoden-Karzinom.

Zur Identifikation von Frauen mit familiär bedingtem Risiko für Brustkrebs wird bei häufigerem und/oder frühem Auftreten von Brustkrebs in der Familie ein Familienstammbaum erstellt, um das persönliche empirische Risiko der Erkrankung zu ermitteln. Liegt das Risiko, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, über 30 %, so wird empfohlen, bei einem an Brustkrebs erkrankten Familienmitglied (Indexpatientin) eine molekulargenetische Untersuchung durchführen zu lassen. Wird hierbei eine BRCA1- oder BRCA2-Genmutation festgestellt, sollten alle bisher nicht erkrankten weiblichen Familienmitglieder getestet werden, um festzustellen, ob auch sie Genträgerinnen sind. Bei BRCA1- oder BRCA2-positivem Brustkrebs in der Familie und negativem molekulargenetischen Test bei einem gesunden Familienmitglied ist das Risiko für Brustkrebs bei dieser Person gleich dem der gesamten Bevölkerung. Die molekulargenetische Untersuchung erfolgt nur nach ausführlicher psychologisch-genetischer Beratung, einer min-

destens vierwöchigen Bedenkzeit und mit schriftlicher Zustimmung der zu untersuchenden Person.

Grundsätzlich geht die Indikation für eine genetische Testung der Familie mit einer Wahrscheinlichkeit von über 10 % für die mit Brustkrebs assoziierten Genmutationen einher. Die Wahrscheinlichkeit von über 10 % ist gegeben, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist.

Kriterien zur Empfehlung einer genetischen Beratung:

- Mindestens drei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie sind an Brustkrebs erkrankt, unabhängig vom Alter.
- Mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie sind an Brustkrebs erkrankt, davon eine vor dem 51. Lebensjahr.
- Mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie sind an Eierstockkrebs erkrankt.
- Mindestens eine Frau ist an Brustkrebs und eine Frau an Eierstockkrebs oder eine Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt.
- Mindestens eine Frau ist vor dem 36. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt.
- Mindestens eine Frau ist an bilateralem Brustkrebs erkrankt, wobei die erste Brustkrebserkrankung vor dem 51. Lebensjahr aufgetreten ist.
- Mindestens ein Mann in der Familie ist an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt. [27]

Bevor die genetische Beratung erfolgt, wird das empirische Risiko errechnet, hierzu werden verschiedener Programme und Systeme anhand empirischer Untersuchungen und der eigenen Stammbaumuntersuchung verwendet. Hierbei werden insbesondere die Anzahl, das Alter, das Geschlecht und der Verwandtschaftsgrad der betroffenen Mitglieder der Familie einbezogen. Das heterozygote Risiko kann ebenfalls berechnet werden. Dabei handelt es sich um das Risiko für die Patientin, eine pathologische Mutation in einem von zwei Allelen zu haben. Dadurch ist sie wiederum einem hohen Risiko für eine Krebserkrankung der Brust im Laufe des Lebens ausgesetzt.

Zur Berechnung des empirischen Risikos werden diverse Programme mit jeweils unterschiedlichen Berechnungsmethoden verwendet.

Das am häufigsten eingesetzte Programm ist **Cyrillic (BRCAPRO)**, eine Software, die auf Parmigiani et al. 1989 [28] zurückgeht. Es berechnet die heterozygote Wahrscheinlichkeit und die jeweils individuelle Brustkrebskrankungswahrscheinlichkeit. Dabei kommt ein Algorithmus zum Tragen, der auf dem Bayes-Theorem und dem Mendel-Erbgang basiert. Die zur Berechnung benötigten Informationen beziehen sich sämtlich auf Verwandte ersten und zweiten Grades. In die Kalkulation gehen insbesondere das Alter sowohl gesunder als auch erkrankter Familienmitglieder bei Erstdiagnose des Brust- und Ovarial-Karzinoms ein.

Eine weitere Methode greift auf das **Gail-Modell** [29] zurück. Es stammt aus der Fallkontrollstudie BCDDP, die zwischen 1973 und 1980 durchgeführt wurde. Der Nachteil dieses Modells besteht darin, dass nicht alle Faktoren in die Berechnung des Risikos eingehen. Berücksichtigt werden lediglich frühere Brustbiopsien und an Brustkrebs erkrankte Verwandte ersten Grades, sodass die Methode lediglich einer Abschätzung des Brustkrebsrisikos dient. [30]

Die sog. **Claus-Tabellen** basieren auf der Fallkontrollstudie CASH, die in den USA zwischen 1980 und 1982 durchgeführt wurde. Hier werden nur Brustkrebs- und Ovarialkrebserkrankungen der Mutter und der Schwestern der Patientinnen in die Berechnung des Risikos einbezogen. Infolgedessen kann es bei der Berechnung der Wahrscheinlichkeit zu einem zu niedrigen Ergebnis bei großen Familien mit mehreren Betroffenen kommen. Die Tabellen eignen sich zur Berechnung des moderaten (polygen bedingten) familiär bedingten Risikos. Außerdem sagen die Berechnungen nichts über das Risiko für eine Mutation im BRCA1- und BRCA2-Gen oder über die Heterozygoten-Wahrscheinlichkeit aus. [31]

Im Jahr 1995, ebenso auf Daten der Studie CASH basierend und unter Anwendung der Claus-Tabellen, veröffentlichte **Chang-Claude** [32] entsprechende Tabellen für die Berechnung des empirischen Risikos bei Frauen mit familiärem Brustkrebs speziell für Deutschland. [33] [32] [34] Dieses Risiko wird in Abhängigkeit vom Alter, dem Verwandtschaftsgrad, vom Geschlecht und von der Anzahl der betroffenen Mitglieder der Familie der Patientin bestimmt.

Früherkennungsprogramm/Screening

Für Frauen mit familiärer Belastung gibt es derzeit außer der prophylaktischen Mastektomie beider Mammae keine wissenschaftlich belegte Möglichkeit, das Auftreten von Brustkrebs zu verhindern. Die größte Chance auf Heilung birgt die frühe Erkennung einer Krebserkrankung. Daher wird gefährdeten Frauen ein engmaschiges Früherkennungsprogramm empfohlen. Die gängige Krebsfrüherkennung in Form von jährlichen klinischen Untersuchungen der Brust ab dem 30. Lebensjahr und einer Zwei-Ebenen-Mammographie ab dem 50. Lebensjahr ist allerdings für diese Frauen nicht ausreichend. BRCA1- und 2-mutationsbedingte Mammakarzinome sind häufig schnell wachsende und besonders aggressive Karzinome. Sie treten im Unterschied zum sporadischen Brustkrebs, bei dem das mittlere Erkrankungsalter bei 65 Jahren liegt, schon deutlich früher, in einem mittleren Erkrankungsalter von 50 Jahren, auf.

Die wichtigste Maßnahme zur Senkung der Brustkrebsmortalität ist – sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in einem Risikokollektiv – die Früherkennung, da kleine, nur im Rahmen der Früherkennung detektierbare Karzinome eine sehr viel bessere Prognose haben als klinisch diagnostizierte, bereits meist relativ weit fortgeschrittene Karzinome. Bei Hochrisikopatientinnen muss die Früherkennung nur früher (vor dem 50. Lebensjahr) einsetzen, da viele dieser Frauen bereits vor dem 50., zum Teil sogar schon vor dem 40. Lebensjahr erkranken. [35]

	BRCA1		BRCA2	
	MaCa (%)	OvCa (%)	MaCa (%)	OvCa (%)
bis 50. LJ	50	20	30	0,4
bis 80. LJ	80–90	60	80	30

Tab. 1. Kumulatives Risiko für Brust- und Eierstockkrebs bei Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2. (Trägerinnen einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation haben ein hohes Erkrankungsrisiko. [35]). **MaCa:** Mammakarzinom; **OvCa:** Ovarialkarzinom; **LJ:** Lebensjahr

Die Früherkennung bei dieser speziellen Gruppe von Frauen muss daher sinnvollerweise in Zentren geschehen, die eine entsprechende Erfahrung aufweisen. Um Hochrisikofamilien zu helfen, wurde mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe ab Mitte der 1990er-Jahre ein bundesweites Betreuungskonzept etabliert Ein intensiviertes Früh-

erkenntnisprogramm wurde eingeführt, mit dem die erbliche Form von Brustkrebs auch bei jungen Frauen in einem deutlich früheren Stadium und somit mit einer höheren Heilungschance entdeckt werden kann. „In zwölf spezialisierten Zentren in Deutschland werden Frauen umfassend und multidisziplinär beraten, um ihnen eine informierte und selbständige Entscheidung für eine genetische Testung zu erlauben.“ [36] Die Zentren befinden sich in Berlin, Dresden, Düsseldorf, Hannover, Heidelberg, Kiel, Köln/Bonn, Leipzig, München, Münster, Ulm und Würzburg. Hier arbeiten Ärzte vieler Disziplinen zusammen, beispielsweise Radiologen, Gynäkologen, Onkologen, Chirurgen, Psychologen und Pathologen.

Die Zentren müssen folgende Kriterien erfüllen:

- standardisierte interdisziplinäre Beratung
- qualitätsgesicherte molekulargenetische Analyse der BRCA1- und BRCA2-Gene
- strukturiertes Präventionsprogramm
- standardisierte Betreuung und Verfahrensanweisung (SOPs) mit obligater Dokumentation und Nachbeobachtung
- psycho-onkologische Unterstützung im Vorfeld von Entscheidungen
- regelmäßige Qualitäts-, Prozess- und Ergebniskontrollen

Im Rahmen des Screening-Programms für Frauen mit hohem Risiko für Brustkrebs sind diverse regelmäßige Untersuchungen vorgesehen. Dies sind die Selbstuntersuchung der Brust nach ärztlicher Einweisung (monatlich), eine halbjährliche klinische Untersuchung durch einen Arzt, einhergehend mit einer Ultraschalluntersuchung der Brust (mind. 7,5 MHz), die jährliche Mammographie (MAM) und die Kernspintomographie der Brust (MRT). Die oben beschriebenen Untersuchungen sollten ab dem 25. Lebensjahr oder fünf Jahre vor dem bisher frühesten bekannten Erkrankungsalter in der Familie lebenslang durchgeführt werden. Die Mammographie wird in diesem Programm aufgrund der höheren Strahlensensibilität des Drüsenparenchyms bei jungen Frauen erst ab dem 30. Lebensjahr routinemäßig eingesetzt. Die Kernspintomographieuntersuchung wird in der Regel nach dem 55. Lebensjahr oder bei Involution des Drüsenparenchyms (ACR1 oder 2) eingestellt.

Strukturiertes Früherkennungsprogramm

Zielgruppen:

- Frauen mit einer nachgewiesenen pathogenen Mutation in den Genen BRCA1 oder 2
- Frauen mit einem lebenslangen Erkrankungsrisiko für Brustkrebs von 30 % oder höher oder einem Heterozygotenrisiko von 20 % oder höher

Untersuchungen:

- regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust nach ärztlicher Einweisung (*1)
- Tastuntersuchung der Brust und der Eierstöcke alle sechs Monate (*1)
- Ultraschalluntersuchung der Brust (mindestens 7,5 MHz) alle sechs Monate (*1)
- vaginale Ultraschalluntersuchung der Eierstöcke (TVS) alle sechs Monate (*2)
- Tumormarker CA 125 alle sechs Monate (*2)
- Kernspintomographie der Brust (MRM) alle zwölf Monate (*1,3)
- Mammographie der Brust alle zwölf Monate (*3)

Zeitraum:

- *1 ab dem 25. Lebensjahr oder fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie lebenslang
- *2 ab dem 30. Lebensjahr lebenslang
- *3 Aufgrund des dichten Drüsengewebes junger Frauen beginnt die Mammographie erst im 30. Lebensjahr. Die Kernspintomographie endet in der Regel mit dem 50. Lebensjahr oder bei Involution des Drüsenparenchyms. [35]

In einer aktuellen Studie von Rijnsburger [37] werden Mortalitätsdaten von Patientinnen mit intensivierter Früherkennung den Mortalitätszahlen bei Patientinnen ohne intensivierte Früherkennung gegenübergestellt. Patientinnen beider Gruppen wiesen eine hohe familiäre Belastung auf bzw. waren Trägerinnen eines mutierten BRCA1- und BRCA2-Gens. Es zeigt sich eine signifikante Reduktion der Mortalität durch intensivierte Früherkennung.

Zusätzlich wird in Deutschland auf Grundlage eines Beschlusses des Bundestags seit 2005 ein **Nationales Mammographie-Screening-Programm** unter Beachtung der entsprechenden europäischen Leitlinie aufgebaut. Ziel ist, alle Frauen im Alter zwischen 50

und 69 Jahren über die Einwohnermelderegister anzuschreiben, um sie darauf hinzuweisen, dass sie alle zwei Jahre eine Mammographie in einer der Screeningeinheiten durchführen lassen sollten. Seit 2009 sind alle 94 Screeningeinheiten in Betrieb. Die Teilnehmerinnenquote beträgt aktuell ca. 54 %. [38]

Gegenwärtig gibt es in acht der EU-15-Staaten ein Mammographie-Screening-Programm für asymptomatische Frauen, und zwar in Belgien, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Luxemburg, den Niederlanden und in Schweden.

Die Mammographie ist das einzige Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung, für das in randomisierten Studien eine Reduktion der Brustkrebsmortalität nachgewiesen werden konnte [39]. Mittels Mammographie sind Mikroverkalkungen und Verdichtungsherde besonders gut zu entdecken. Während Mikroverkalkungen oft ein Zeichen von frühen (in situ) Formen von Brustkrebs sind, deuten Verdichtungsherde eher auf invasive Formen von Brustkrebs hin.

Da die Hochrisikopatientinnen in der Regel, wie schon mehrfach erwähnt, früher als die allgemeine Bevölkerung ein Mammakarzinom ausbilden, sind diese Frauen auch jünger, wenn die Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt werden. Bei Frauen unter 50 Jahren weist das Drüsenparenchym sehr häufig eine hohe Dichte auf und hat eine heterogene Struktur. Dies kann die Beurteilbarkeit in der Mammographie erschweren: Bei mehr als der Hälfte der Frauen unter 50 Jahren ist diese Heterogenität gegeben, mit einem Drüsenanteil von 51–75 % oder einem extrem dichten Parenchym [40]. Dies erklärt die auffällig niedrige Sensitivität der Mammographie bei jüngeren Frauen [41]. So liegt zum Beispiel im Alter zwischen 40 und 44 die Sensitivität bei 68,6 %, bei Frauen im Alter zwischen 55 und 59 Jahren hingegen bei 75,4 %. [42] Daher liegt der Schluss nahe, dass die alleinige Mammographie bei Frauen mit familiärer Belastung nicht ausreichend ist.

Der Ultraschall ist eine leicht durchführbare und meist gut verfügbare, schnelle und relativ preiswerte Untersuchungsmethode. Man erkennt vor allem bei dichterem Parenchym kleine und Lymphknoten-negative Herde, die in Mammographie oft nicht gesehen werden, besser. [43] [44] [45] [46] [47] Ein Nachteil der Ultraschalluntersuchung ist die schwierige bzw. uneinheitliche Dokumentation, da es bislang keine standardisierten

Protokoll- und Vorgehensweisen gibt. Zudem ist die Qualität der Ergebnisse einer Ultraschalluntersuchung in hohem Maße untersucherabhängig.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist die mit Abstand sensitivste Methode der Brustuntersuchung. Sie ist allerdings nicht überall verfügbar und sehr teuer. Wegen der hohen Sensitivität ist zudem die Rate an falsch-positiven Befunden extrem hoch, was für Frauen oft unnötige Biopsien und eine starke emotionale Belastung nach sich zieht.

1.3 Fragestellung

Ziel vorliegender Arbeit ist es, anhand von Untersuchungsdaten von Hochrisikopatientinnen aus dem interdisziplinären Brustzentrum der Charité Berlin die Auswirkungen des intensivierten Früherkennungsprogramms der Jahre 1997 bis 2007 zu analysieren. Im Endergebnis soll die Frage nach der Effizienz (Karzinomraten, Sensitivität und positiver prädiktiver Wert [ppv] einzelner radiologischer Untersuchungen) dieser aufwendigen Früherkennungsscreenings für diese spezielle Gruppe von Frauen beantwortet werden.

Themenbezogene Studien

In der Fachliteratur sind diverse Studien zum Thema Früherkennung bei Frauen mit erhöhtem Risiko aufgrund von familiärer Belastung zu finden.

Studie	Erhebungszeitraum	Selektionskriterien	Patienten	Screening-Runden	Art der Studie
Kuhl et al. 2005, Deutschland [48]	1996-2002	LR>20 %	529	1542	Überlebens-Kohorten-Studie
Sardanelli et al. 2011 [49]	2000-2007	BRCA1/2-Mutationsträger oder Verwandte 1. Grades oder selbst BRCA1/2- Mutationsträger oder drei und mehr MC/Ov.Ca in der Verwandtschaft ersten und zweiten Grades	501	1592	offene prospektive randomisierte Multizentrische Studie
Warner et al. 2004 [50]	1997-2003	BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger	236	773	Beobachtungsstudie
Kriege et al. 2004 [51], MRISC	1999-2003	LR>15 %	1779	5249	prospektive nicht randomisierte Studie
Lehmann et al. 2005 [52]	1999-2002	LR>15 %	367	367	prospektive multizentrische Studie
Leach et al. "MARIBS" 2005, UK [53]	1997-2004	BRCA1- oder BRCA2-, TP53-Mutation oder Li-Fraumeni-Syndrom oder Verwandte ersten Grades mit BRCA1/2- Mutation oder hohem fam. Risiko für Brustkrebs	649	1232	prospektive multizentrische Kohorten-Studie

Tab. 2. Studien zu Früherkennung bei Frauen mit erhöhtem Risiko aufgrund von familiärer Belastung. **LR:** Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. **MC/Ov.Ca:** Mammakarzinom und Ovarial-Karzinom.

Im Zuge der großen multizentrischen Screening-Studie **MRISC** wurden in der Zeit von 1999 bis 2003 1.779 Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs untersucht. In 5.249 Screening-Runden wurden 50 Karzinome diagnostiziert. Einschlusskriterien waren ein Lebensrisiko von 15 % oder mehr nach den Claus-Tabellen und ein Patientenalter zwischen 25 und 70 Jahren. Die Frauen wurden alle sechs Monate klinisch untersucht und es wurden jährliche Mammographien und MRT-Untersuchungen durchgeführt. [51]

In einer anderen Studie, erstellt von **Lehmann** [52], wurden zwischen 1999 und Januar 2002 prospektiv 171 Frauen im Alter von über 25 Jahren beobachtet, die entweder (1) eine BRCA1/2-Mutation oder (2) einen Verwandten ersten Grades mit BRCA1/2-Mutation oder (3) ein Risiko als Träger für BRCA1 und/oder BRCA2 über 20 % aufwiesen oder (4) jüdischer Herkunft mit Brust- oder Eierstockkrebs in der Familiengeschichte

waren. Das Screening bestand aus den klinischen Untersuchungen, einer Mammographie und einer MRT. Zwischen den Untersuchungen lagen nicht mehr als 90 Tage.

2 Methoden und Material

Vorliegende Arbeit wie auch generell die Vorgehensweise der Charité bei Frauen mit familiärem Risiko für Brustkrebs gehen mit den zu dieser Zeit aktuellen Leitlinien für die hereditäre Brusterkrankung konform. In Ganzen entsprechen diese den aktualisierten Leitlinien von 2008 [27], welche die aktuell wissenschaftlich belegten Empfehlungen zur strukturierten Früherkennung und zur genetischen Beratung und Diagnostik sowie eine Berechnungsweise zur Risikokalkulation für Frauen mit höherem und moderatem familiärem Risiko für Brustkrebs enthalten.

Die vorgenommene Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Wir haben retrospektiv den Erfolg des Früherkennungsprogramms bei Frauen mit hohem Risiko aufgrund von familiärem Risiko untersucht. Es wurden nur Patientinnen des Instituts für Radiologie, interdisziplinäres Brustzentrum, Universitätsklinik Charité in die Studie einbezogen. Eine Übersicht über die Vorgehensweise ist in Abb.1 dargestellt.

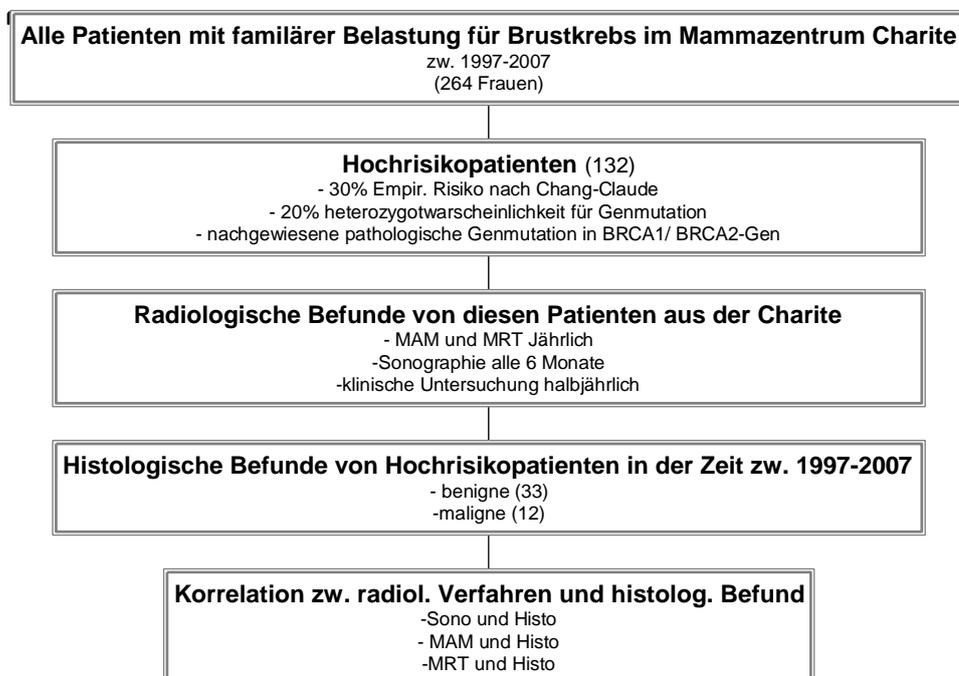


Abbildung 1. *Vorgehensweise und Methoden vorliegender Studie*

2.1 Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv bestand aus 264 Patientinnen, die zwischen 1997 und 2007 am Brustzentrum der Charité aufgrund einer hohen familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs beraten und anschließend in das intensivierete Früherkennungsprogramm aufgenommen wurden. Die Daten stammen zum größten Teil (215 von 264 Patientinnen) aus der zentralen Datenbank des Krebshilfe-Konsortiums in Leipzig. Weitere 33 Datensätze entstammen der elektronischen Datenbank der gynäkologischen Ambulanz der Poliklinik Charité. 16 Patientinnen wurden anhand des RIS (internes elektronisches Datenbankprogramm für alle radiologischen Untersuchungen am Institut für Radiologie der Charité) mit dem festgelegten internen Suchbegriff für Frauen mit familiärem Risiko für Brustkrebs „intensivierte Früherkennung“ ermittelt. Als Stichtage der Datenerhebung wurden der 01.01.1997 und der 10. November 2007 festgelegt.

Aus dem Gesamtkollektiv hatten 132 (50 %) Patientinnen ein hohes Risiko für Brustkrebs. Die Hochrisikodefinition erfolgte gemäß den unter Punkt 2.2 aufgeführten Kriterien. Es wurden Frauen im Alter zwischen 21 und 66 Jahren in die Studie einbezogen (geboren zwischen 1939 und 1982). Die Durchschnittsalter der einzelnen Patientinnen wurden nach der Formel: „(Eintrittsalter der Frau in das Screening-Programm addiert mit dem Austrittsalter der Frau) dividiert durch 2“ ausgerechnet. Das Durchschnittsalter im gesamten Kollektiv „Hochrisikopatientinnen“, das Alter der Patientinnen bei der ersten Untersuchung und das Alter bei der Diagnose des Mammakarzinoms (zwölf Fälle) oder bei Verdacht auf Brustkrebs mit der Durchführung einer histologischer Sicherung (insgesamt 45 Fälle) sind in Abb. 2. dargestellt.

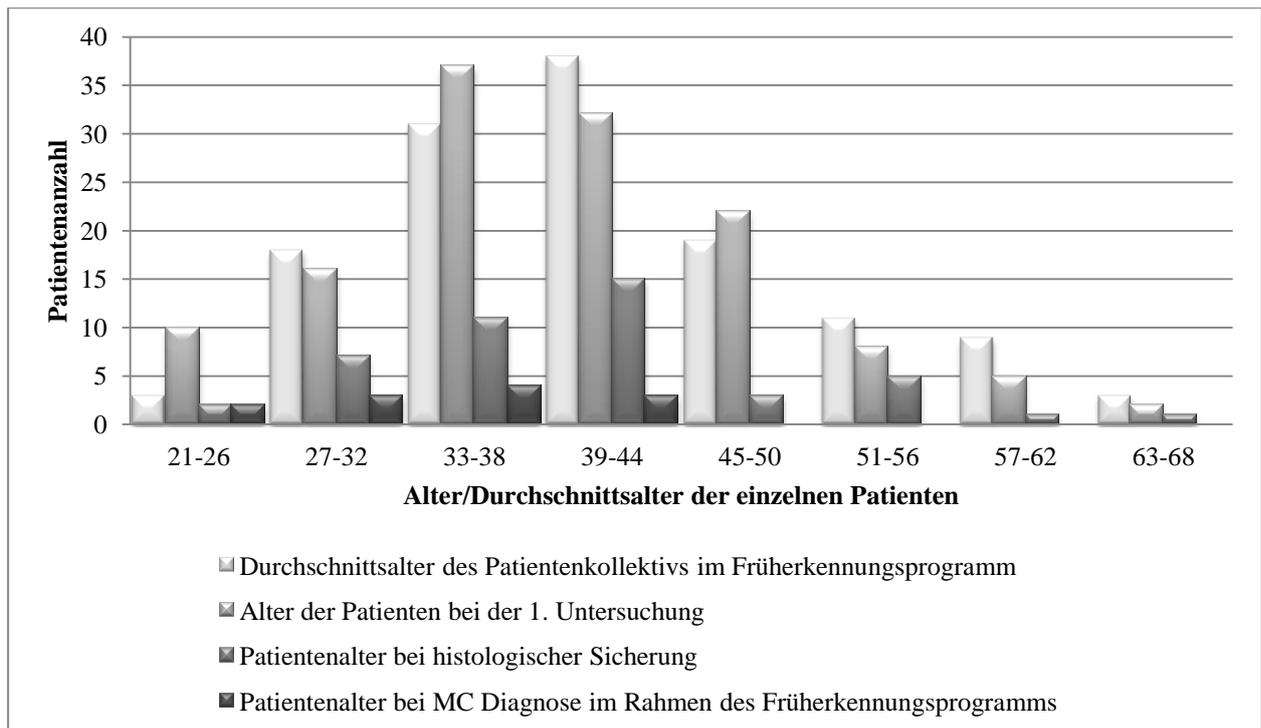


Abbildung 2. *Alter der Patientinnen bei der ersten Untersuchung im Rahmen des Früherkennungsprogramms für Frauen mit hohem Risiko für Mammakarzinom*

2.2 Hochrisikopatientinnen

Für vorliegende Arbeit wurden Hochrisikopatientinnen wie folgt definiert:

- 30 % oder mehr empirisches Risiko nach Chang-Claude [54] oder
- 20 % heterozygoten Risiko [54] oder
- nachgewiesene pathogene Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 [55]

2.2.1 Bestimmung des empirischen Risikos

Bis zum Jahr 2005 erfolgte die Berechnung des empirischen Risikos im Institut für Genetik an der Charité, Universitätsklinik Berlin nach den Tabellen von Chang-Claude. Ab 2005 wurde die Software Cyrillic 6 benutzt, um dieses Risiko zu bestimmen. Um eine einheitliche Risikoberechnung sicherzustellen, wurde das empirische Risiko für alle Patientinnen ab 2005 mithilfe der in den vorhandenen Akten erfassten Familien-

stammbäume nach Chang-Claude neu berechnet. In vorliegende Studie fand nur dieses nach Chang-Claude ermittelte empirische Risiko Eingang. Zur Berechnung wurden die publizierten Tabellen benutzt. [32]

Bei 79 der 264 Patientinnen (30 %) wurde das empirische Risiko nach Chang-Claude bereits im Institut für Genetik an der Charité, Universitätsklinik Berlin berechnet. Von 79 Patientinnen mit empirischem Risiko nach Chang-Claude hatten 36 (45,6 %) ein Risiko >30 % und 43 (54,4 %) ein Risiko < 30 %.

Bei einigen Patientinnen wurde sowohl ein Gentest durchgeführt als auch das empirische Risiko oder das empirische Risiko und das Heterozygotenrisiko ermittelt. Bei diesen Fällen wurde letztlich das höhere Risiko berücksichtigt. Wies eine Patientin z. B. ein empirisches Risiko von 21 % und ein heterozygoten Risiko für BRCA1- oder BRCA2-Mutation von 35 % auf, so wurde die Patientin wegen des heterozygoten Risikos als Hochrisikopatientin eingestuft, obwohl das empirische Risiko unter 30 % lag. Es gab zwei Patientinnen, die von dieser Regelung betroffen waren.

Zwei Patientinnen wurden wegen fehlender Stammbauminformationen und mangels anderer Informationen über ihr spezifisches Risiko neben dem berechneten Risiko nach Cyrillic aus der Studie ausgeschlossen.

2.2.2 Heterozygotenrisiko

Das Heterozygotenrisiko wurde im Institut für Genetik an der Charité Berlin mithilfe der Software Cyrillic 6.1 berechnet. Unter Heterozygotenrisiko versteht man die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pathogenen Mutation in einem Allel der bekannten Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 bei der untersuchten Person. Von 165 Patientinnen ohne nachgewiesene pathogene Mutation hatten 18 (10,9 %) ein Heterozygotenrisiko von >20 %.

2.2.3 Genetischer Test

Der Test wurde im Institut für Genetik an der Charité Berlin nach einer ausführlichen psychologischen und genetischen Beratung durchgeführt.

Für 99 Patientinnen (37,5 %) lag zu Beginn der Studie ein Gentest vor, der bei 59 Patientinnen (60 %) positiv ausgefallen war. Innerhalb dieser Gruppe von 59 wurde bei 46 Patientinnen (46,5 %) eine bekannte Mutation von BRCA1 oder 2 festgestellt, 13 Patientinnen (13,1 %) hatten eine unbekannte Variation (UV) der BRCA1- oder 2-Mutation, die aber mit einem hohen Risiko für Brustkrebs assoziiert ist. Bei 40 Patientinnen war der Test negativ. 165 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht auf mögliche Genmutationen untersucht worden.

Untersuchung	Gentest (99)			empirisches Risiko nach J. Chang-Claude (174)	
	pos.	neg.	UV	>30 % Risiko	<30 % Risiko
Anzahl d. Pat.	46	40	13	58	116

Tab. 3. Verteilung der Risikoberechnungen, im Verlauf des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, bei Patientinnen mit familiär bedingtem hohem Risiko für diese Erkrankung

UV steht für unklassifizierte Varianten von BRCA1- oder 2-Genmutationen. Es gibt insgesamt über 2.000 verschiedene klar definierte Mutationen in diesen Genen. Die UV-Veränderungen verlangen weitere Untersuchungen und eine Klärung der pathologischen Bedeutung.

Für sechs Patientinnen lagen weder Angaben zum empirischen Risiko noch Gentests oder ein Stammbaum für Brustkrebs vor. Sie wurden daher aus der Studie ausgeschlossen.

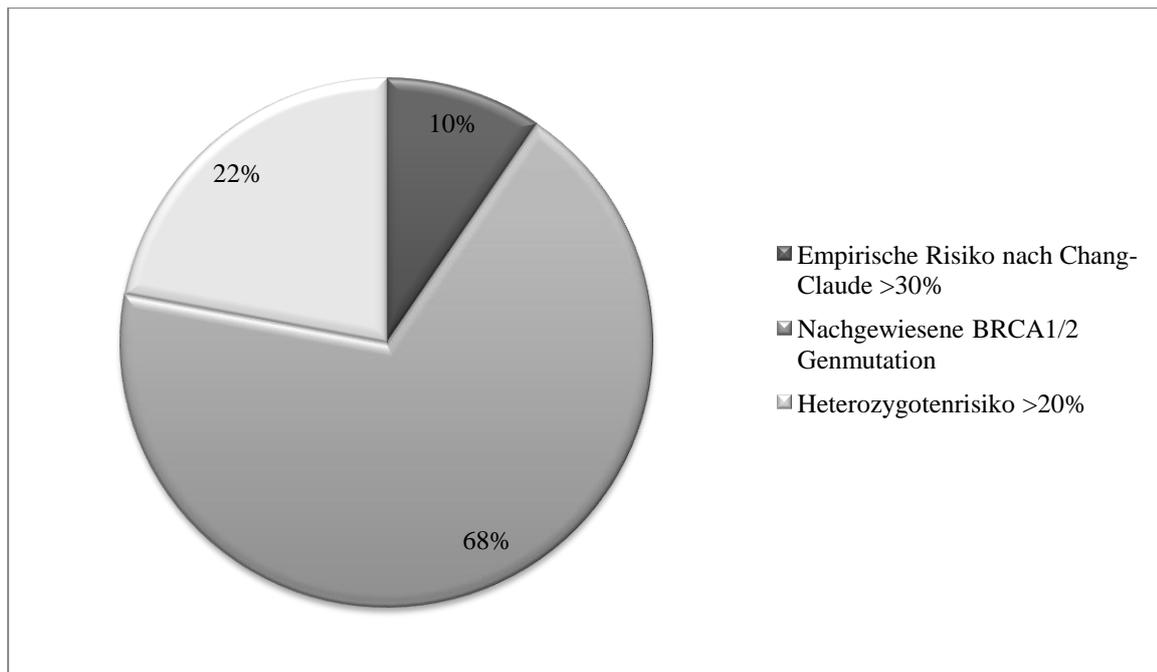


Abbildung 3. Verteilung der Hochrisikokriterien der Patientinnen

2.3 Radiologische Diagnostik

Die Befunde wurden dem radiologischen Informationssystem (RIS) des Instituts für Radiologie der Charité Berlin entnommen. In einigen Fällen wurde die Ultraschalluntersuchung in der gynäkologischen Ambulanz durchgeführt, hier wurden die in der Krankenakte niedergelegten Befunde verwendet. Insgesamt wurden bei 45 Patientinnen mit histologischer Sicherung 102 MRT, 148 MAM und 243 US durchgeführt. Dies entspricht 2,27 MRT, 3,3 MAM und 5,4 US pro Patientin sowie 0,5 MRT, 0,75 MAM und 1,23 US pro Beobachtungsjahr im Früherkennungsprogramm für Hochrisikopatientinnen.

Die Läsion wurde pro Brust gezählt, d. h. mehrere Herde in einer Brust zum gleichen Zeitpunkt wurden als eine Läsion gewertet. Die ipsilaterale Rezidive zu einem späteren Zeitpunkt wurden ebenfalls als eine Läsion gewertet.

Die radiologischen Untersuchungen wurden nach den BIRADS-Kategorien (Breast Imaging – Reporting And Data System) ausgewertet. Die Klassifikation erfolgte nach dem vom American College of Radiology 1992 und 1998 und aktuell 11/2003 veröffentlichten System.

BIRADS 0-3 wurde als benigne gewertet, BIRADS 4-5 als maligne oder positiv.

Bei zwei Karzinomen in einer Brust oder kollateralen, gleichzeitig auftretenden Karzinomen wurde das radiologische Verfahren als positiv bewertet, wenn mindestens eines der beiden Karzinome detektiert wurde. Diese Vorgehensweise folgt der Überlegung, dass die maligne Erkrankung grundsätzlich erkannt wurde und der zweite kontralaterale Herd dann in der präoperativen Evaluation aufgefallen wäre.

2.3.1 Mammographie

Die MAM-Untersuchungen wurden mit folgenden Geräten durchgeführt:

- General Electric Senograph 2000D (digitale Vollfeldmammographie) seit 1999
- General Electric DMR + konventionelles Mammographiegerät

Eine konventionelle oder digitale Mammographie wurde grundsätzlich als Zwei-Ebenen-Mammographie (CC + MLO) beidseitig durchgeführt.

2.3.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT wurde in Bauchlage mit Mamma-Doppelspule durchgeführt und umfasste folgende Sequenzen: Lokalisationsscan, koronare T1-SE, axiale T-SE-F2 und T2-TSE. Koronare Aufnahmen wurden erstellt mittels FLASH-3D-Sequenz vor und zu fünf Zeitpunkten nach Applikation von entweder Omniscan (2002- 06) oder Magnevist (2002- 06), Dotarem (2006- 07) i.v. maschinelle Kontrastmittel Injektion. Insgesamt zehn Pulssequenzen wurden gemessen und Subtraktions- und Projektionsbilder erstellt.

Geräte:

- Magnetom Sonata
- Magnetom Symphony
- Magnetom Vision II

Die BI-RADS-Klassifikation:

Kategorie	Befund	Empfehlung
0	unvollständige Untersuchung	Komplettierung der Diagnostik, z.B. mit Zielaufnahmen, Vergrößerungsaufnahmen, Ultraschall, Kernspintomographie, ist erforderlich.
1	negativ	Routine-Screening
2	benigne	Routine-Screening
3	wahrscheinlich benigne	zeitnahe Kontrolle, z.B. in sechs Monaten
4a	suspekte Veränderung: geringer Malignitätsverdacht	histologische Sicherung
4b	suspekte Veränderung: mittlerer Malignitätsverdacht	histologische Sicherung
4c	suspekte Veränderung: mäßig verdächtig, aber nicht typisch für Malignität	histologische Sicherung
5	höherer Malignitätsverdacht	histologische Sicherung
6	histologisch gesicherte Malignität	adäquate Therapie (OP/Strahlentherapie/Chemotherapie)

Tab. 4. *Bi-RADS-Klassifikation*

2.3.3 Ultraschall

Die Ultraschalluntersuchung wurde zweimal jährlich entweder in der gynäkologischen Ambulanz (Poliklinik Charité) oder am Institut für Radiologie durchgeführt.

Geräte:

Aplio 80 (Toshiba)

- Xario (Toshiba)

- Sonoline Elegra (Siemens)

- Nemio (Toshiba)

- Power Vision 6000 (Toshiba)
- SonoSite 180Plus (SonoSite Inc.)

Sekundäre Ultraschalluntersuchung (Sek. US): Ultraschalluntersuchung, die aufgrund eines Malignitätsverdachts infolge einer Mammographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt wird, um zu überprüfen, ob der Herd nicht retrospektiv in Kenntnis des Mammographie- oder MRT-Befundes auch im Ultraschall zu sehen ist (sogenannter „Second-look“-Ultraschall).

2.4 Pathologisch-histologische Untersuchungen

Alle Gewebeproben, die im Zuge von diagnostischen Stanzbiopsien, prophylaktischen oder therapeutischen Mastektomien oder Ganzresektionen der Mammae entnommen worden waren, wurden im Institut für Pathologie, Charité Berlin pathologisch-histologisch untersucht und nach TNM-Kriterien ein Befund erstellt. Mithilfe der pathologischen Datenbank und Med Vision II wurden alle histologisch-pathologischen Befunde eingesehen und werden in vorliegender Arbeit beurteilt. Es lagen 45 histologisch untersuchte Gewebeproben von 41 Frauen vor. Frauen mit mehreren, zeitlich auseinander liegenden kontralateralen Mammakarzinomen oder Tumoren in beiden Mammae werden als zwei Fälle betrachtet.

Insgesamt wurden zwölf Karzinome festgestellt. Bei 67 % (acht Tumoren) erwiesen sie sich als ein histologisch gesichertes intraduktales invasives Karzinom. Ein Karzinom wurde als invasives intralobuläres und eines als papilläres Karzinom identifiziert. Nur zwei Tumore (17 %) waren reine duktales Karzinome in situ (DCIS).

	IDC	ILC	sonstiges	DCIS	gesamt
Patienten	8*	1	1 papilläres Karzinom	2	12

Tab. 5. Karzinome; **IDC:** invasives intraduktales Karzinom, **ILC:** invasives intralobuläres Karzinom, **DCIS:** duktales Karzinom in situ

Zusätzlich wurden der Hormonrezeptoren-Status, die Lokalisation, die Art der Operation (offene OP, Stanzbiopsie, prophylaktische Mastektomie), das TNM-Stadium und die detaillierte Diagnose erhoben.

T	Ausdehnung des Primärtumors
TX	Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Tumor nachweisbar
TIS	Karzinom in situ
DCIS	duktales Karzinom in situ
LBIS	lobuläres Karzinom in situ
TIS	Morbus Paget (Paget) ohne Tumor
T1	Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
T1mic	mikroinvasiv 0,1 cm oder weniger
T1a	Tumor bis 0,5 cm
T1b	Tumor 0,5–1,0 cm
T1c	Tumor 1,1–2,0 cm
T2	Tumor 2,1–5,0 cm
T3	Tumor > 5,0 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
T4a	Ausdehnung auf Brustwand ohne Pektoralismuskulatur
T4b	mit Ödem (inkl. Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen in der Haut der gleichen Brust
T4c	T4b und T4c
T4d	inflammatorisches Karzinom

Tab. 6. *TNM-Klassifikation; Tumorausdehnung*

N	Lymphknotenmetastasen
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert, oder in ipsilateralen klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer Lymphknotenmetastasen

N2a	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastasen in ipsilateralen klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Involvierung der axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastasen in ipsilateralen axillären und an der A. mammaria interna gelegenen Lymphknoten
N3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Tab. 7. TNM-Klassifikation; Lymphknotenmetastasen

M	Metastasen
MX	Vorhandensein kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 8. TNM-Klassifikation; Metastasen

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, bei denen alle präoperativen Untersuchungen (Mammographie, MRT, Ultraschall- und klinische Untersuchung) außerhalb der Charité durchgeführt worden waren. Wenn die Untersuchungen zum Teil in der Charité und zum Teil extern durchgeführt worden waren, wurden sowohl interne und als auch externe Untersuchungen berücksichtigt.

2.5 Berechnungen und Datenprogramme

Ppv steht für den positiven prädiktiven Wert. Er wurde nach folgender Formel berechnet: $ppv = \frac{\text{richtig-positive Untersuchungen}}{\text{richtig-positive Untersuchungen} + \text{falsch-positive Untersuchungen}}$

Der ppv sagt aus, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der entsprechenden Erkrankung bei der untersuchten Person ist.

Detektionsrate: Die Detektionsrate wird aus der Anzahl der im Screening gefundenen histologisch gesicherten bösartigen Neubildungen der Brust bezogen auf die Anzahl der Screeningsrunden (meistens in 1.000) berechnet.

Sensitivität meint die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses bei Vorliegen der Krankheit. Sie wird wie folgt berechnet: $\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig-positive Tests}}{\text{alle positiven Tests}}$ oder Anteil der Erkrankten, bei denen der Test positiv ist, in Bezug auf alle Erkrankten.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- und Untersuchungskollektiv

Das von uns betrachtete Untersuchungskollektiv bestand aus 132 Frauen, die die Kriterien für Hochrisikopatientinnen erfüllten. Während der Betreuung dieses Kollektivs wurde bei 45 Patientinnen eine histologische Sicherung anhand einer Stanzbiopsie oder einer offenen Operation / prophylaktischen Mastektomie durchgeführt. Bei zwölf Patientinnen hat sich der Befund „maligne“ herausgestellt. Die genauere Verteilung wird in Tab. 9 aufgeführt.

Histologiebefund	maligne	benigne	Insgesamt
offene DE	2	6	8
Stanzbiopsie	10	24	34
prophylaktische Mastektomie	0	3	3
gesamt	12	33	45

Tab. 9. Verteilung nach Art der histologischen Sicherung bei untersuchten Patientinnen

Die Auflistung der Mammakarzinome, aufgeteilt nach Patientinnen mit nachgewiesener BRCA1- oder 2-Mutation und erfolgreich behandeltem Brustkrebs vor der Aufnahme der Patientin in das Früherkennungsprogramm für Frauen mit familiärer Mammakarzinom-Belastung in der Charité, findet sich in Tab. 10.

		Gesamt- kollektiv	Histolo- gie	Karzino- me	Ca in 1. Runde	Ca Früherk.- Run- de
mit Gen- mutation	Ca in Eigenanamnese	21	7	4 (33,3 %)*	2	2
	ohne Ca in Eigenanamnese	37	15	7 (58,3 %)*	6	1
ohne Gen- mutation	Ca in Eigenanamnese	1	1	1 (8,3 %)*	1	0
	ohne Ca in Eigenanamnese	73	22	0	0	0
	gesamt	132	45	12	9	3

Tab. 10. Patientinnen mit Rezidiv-Karzinomen und Zeitpunkt der Diagnose im Früherkennungsprogramm. * Anteil in Prozent der genannten Karzinome in Bezug auf die Gesamtzahl (12) der festgestellten Karzinome in der Studie

Interessant ist, dass bei neun von zwölf Patientinnen ein Karzinom in der ersten Untersuchungsrunde (im ersten Jahr des intensivierten Früherkennungsprogramms) diagnostiziert wurde. Nur drei Karzinome wurden zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert, alle drei Patientinnen hatten eine Genmutation. Bei zwei Patientinnen handelte es sich um die zweite Krebserkrankung der Brustdrüse.

In Tab. 11 sind die präoperativen radiologischen Untersuchungen bei 45 histologisch gesicherten Läsionen aufgeführt. Demnach erhielten 16 Patientinnen (35,6 %) präoperativ keine MRT-Untersuchung, bei den restlichen 29 Patientinnen gab es kein falsch-negatives MRT-Ergebnis, aber zwölf falsch-positive Befunde. Bei Vorliegen eines MAM-Befundes, einer klinischer Untersuchung und eines Ultraschalls gab es nur wenige Patientinnen ohne Untersuchungen vor der histologischen Sicherung der Läsion. Die klinische Untersuchung hat mit sechs von zwölf die höchste Quote von falsch-negativen Ergebnissen.

	positive Untersuchung		negative Untersuchung		nicht durchgeführt		gesamt
	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	
klin. Untersuchung	6	6	6	27	0	0	45
MRT-Befund	6	12	0	10	6	11	45
MAM-Befund	9	13	3	18	0	2	45
primärer Ultraschall	9	7	1	13	0	1	45
Ultraschall (Second-look)	11 (2)	9 (2)	1 (0)	23 (10)			45
Histologie	12			33			45

Tab. 11. Überblick über präoperative Untersuchungen bei Patientinnen mit histologischer Sicherung

Die aus den Ergebnissen der Tab. 12 berechnete Sensitivität und der prädiktive positive Wert (ppv) entsprechen im Großen und Ganzen bereits bekannten Studienergebnissen, wie sie in anderen Publikationen dargestellt sind. Die MRT hat eine Sensitivität von 100 %, kombiniert mit dem niedrigsten ppv-Wert von 33,3 %. Ultraschall hat mit 56 % (primäre US) und 55 % (gesamte Ultraschalluntersuchungen) die besten ppv-Werte aller Methoden und eine relativ hohe Sensitivität mit 90 % für primäre Ultraschalluntersuchungen und 91,7 % für alle durchgeführten Ultraschalluntersuchungen (primär und Second-look). Die Mammographie liegt im Mittelfeld mit einer Sensitivität von 66,7 % und einem moderat besseren ppv-Wert von 38,1 % (im Vergleich zu MRT). Bei klinischen Untersuchungen zeigen sich der niedrigste Sensitivitätswert mit 50 %, jedoch der zweitbeste ppv-Wert von ebenfalls 50 %. Die Ergebnisse spiegeln die Schwächen und Stärken der einzelnen Untersuchungsmethoden deutlich wider.

	MRT	MAM	primäre US	Second-look US	gesamt US	klinische Untersuchung
Sensitivität	100,0 %	66,7 %	90 %	100,0 %	91,7 %	50,0 %
ppv	33,3 %	38,1 %	56 %	50,0 %	55 %	50,0 %

Tab. 12. *Sensitivität und positiver prädiktiver Wert der einzelnen radiologischen Verfahren im Patientenkollektiv*

Bei Weitem nicht alle Patientinnen wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum von elf Jahren im Früherkennungsprogramm untersucht: Von 132 Hochrisikopatientinnen waren es nur zwei, die sich über den ganzen Zeitraum hinweg regelmäßig Früherkennungsuntersuchungen unterzogen haben. Insgesamt sind 500 Beobachtungsrunden in diesem Kollektiv dokumentiert worden, wie Tab. 13 zeigt.

Teilnahmejahr am Früherkennungsprogramm	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J	gesamt
Patienten mit malignem Befund bei histologischer Sicherung (MC)	3	1	0	3	2	1	0	2	0	0	0	12
Patienten gesamt mit histologischer Sicherung	3	9	4	7	9	6	3	3	0	0	1	45
Patienten gesamt ohne histologische Sicherung	19	18	15	11	9	6	3	3	1	1	1	87
Patienten gesamt	22	27	19	18	18	12	6	6	1	1	2	132

Tab. 13. *Patientinnenanzahl nach vorhandener histologischer Sicherung und Dauer der Teilnahme am Früherkennungsprogramm*

	1J	2J	3J	4J	5J	6J	7J	8J	9J	10J	11J	gesamt
Patienten mit malignem Befund (MC)	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
Patienten mit histologischer Sicherung	19	14	6	1	4	1	0	0	0	0	0	45

Tab. 14. Anzahl der Patientinnen im jeweiligen Jahr des Früherkennungsprogramms, in dem die erste histologische Sicherung (mit malignem Befund und insgesamt) erforderlich war

Die meisten Patientinnen wurden über einen Zeitraum von ein bis drei Jahren im Früherkennungsprogramm (16 von 45 Patienten [35,6 %]) betreut. Grafisch dargestellt wird deutlich, dass die jeweilige Anzahl von Patientinnen mit malignem Befund über den Betrachtungszeitraum hinweg im Früherkennungsprogramm annähernd gleichmäßig verteilt ist.

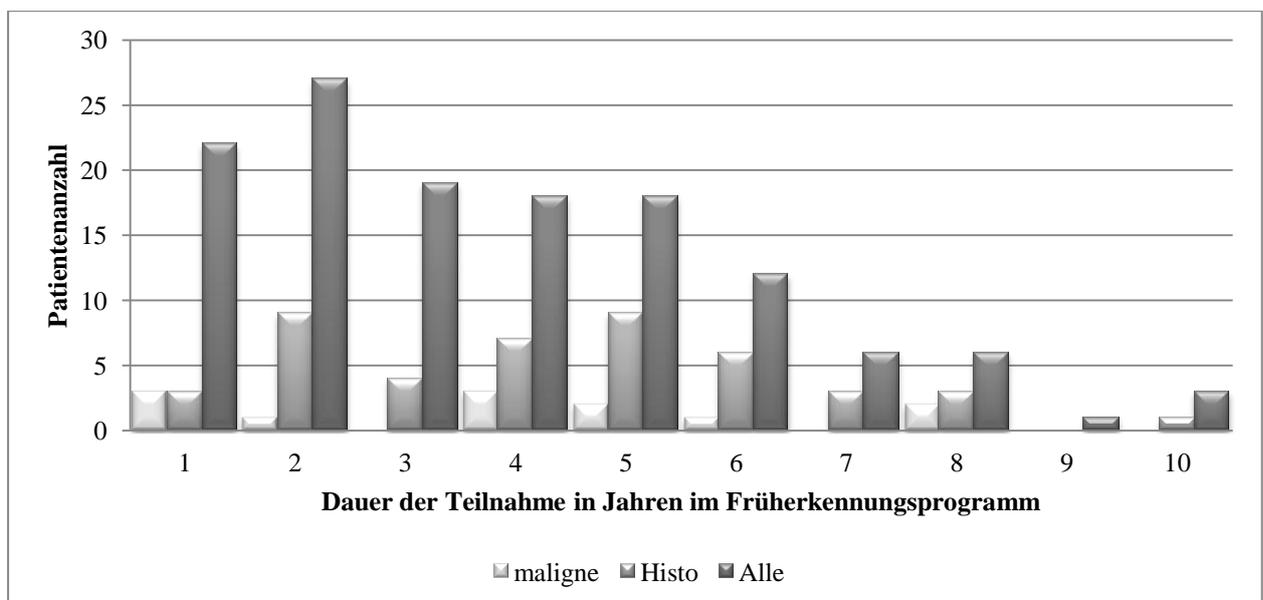


Abbildung 4. Dauer der Teilnahme am Früherkennungsprogramm in Jahren für die verschiedenen Patientenkollektive; **maligne:** Anzahl der Jahre im Früherkennungsprogramm der Patientinnen mit malignem Befund insgesamt. **Histo:**

Anzahl der Jahre im Früherkennungsprogramm der Patientinnen mit durchgeführter histologischer Sicherung bei Verdacht auf Malignität unabhängig von der Enddiagnose.
Alle: Anzahl der Jahre im Früherkennungsprogramm aller Patientinnen, die für die Studie untersucht wurden (132 Patientinnen)

Neun von zwölf Karzinomen wurden in der ersten Runde des Früherkennungsprogramms entdeckt. Bezogen auf die 132 Patientinnen im Früherkennungsprogramm ergibt sich hieraus eine Detektionsrate in der ersten (Prävalenz-) Screening-Runde von 68,2 ‰ (9/132). Im späteren Verlauf des Früherkennungsscreenings wurden nur drei weitere Karzinome über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 368 Beobachtungsjahren entdeckt. Dies entspricht einer jährlichen Detektionsrate in den Folge- (Inzidenz-) Screening-Runden von 8,15‰.

In Tab. 15 sind alle zwölf gesicherten Mammakarzinome aufgelistet. Fünf maligne Tumoren wurden in der rechten Brust und sechs in der linken diagnostiziert. Bei einer Patientin wurden bilaterale Herde gefunden. Bei elf von zwölf Karzinomen wurden bei den Patientinnen genetische Mutationen von BRCA1 (zehn Karzinome [83 ‰]) oder BRCA2 (ein Karzinom [8 ‰]) festgestellt. Bei einer Patientin mit Karzinom wurde keine genetische Mutation nachgewiesen. Sie wurde aufgrund eines empirischen Risikos von 36 ‰ für diese Erkrankung als Hochrisikopatientin eingestuft.

Zusätzlich zu den Ergebnissen der präoperativ durchgeführten radiologischen Untersuchungen wird das Staging in Tab. 15 nach TNM-Klassifikation, dem Hormonrezeptor-Status von Karzinomen und nach Art der invasiven Untersuchung, in deren Verlauf der Befund histologisch gesichert wurde, dargestellt.

Bei zwei von zwölf Karzinomen handelte es sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch um ein reines in-situ-Karzinom (DCIS, beide high Grade), die restlichen zehn Tumore waren invasiv: acht invasiv-duktales Karzinome, vier davon mit Anteilen eines DCIS, ein invasives lobuläres Karzinom und ein papilläres Karzinom mit Anteilen eines DCIS. Von den acht invasiven Karzinomen wies eines einen histologischen Grad 1 auf, vier hatten Grad 2 und drei Grad 3. In zwei Fällen erfolgte eine neoadjuvante Chemotherapie. In einem Fall konnte nach der Chemotherapie kein Karzinom in der histologischen Aufarbeitung entdeckt werden. Im anderen Fall konnte man nur DCIS nachweisen. Bei

beiden Frauen war in den Stanzbiopsien vor der neoadjuvanten Chemotherapie ein invasiv-duktales Karzinom (cT1a und cT2) festgestellt worden.

Ein Tumor war Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptor-positiv; er war zugleich das einzige BRCA2-Genmutation-positive-Karzinom. Bei der Patientin ohne nachgewiesene genetische Veränderung, aber mit einem empirischen Risiko von 36 % war das Karzinom positiv für Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren, doch negativ für HER2-Rezeptoren. Bei zehn BRCA1-positiv malignen Herden gab es ein Karzinom mit Östrogen-Rezeptoren und eines mit HER2-Rezeptoren. Die restlichen acht Tumore waren Rezeptor-negativ.

Nr.	Genetik	Anamnese	Lok.	histol. Befund	Runde	PE	KI.U	US	US2	MAM	MRT	TNP
2	BRCA1-pos.	-	L	IDC	1	Stanze	+	+	n.d	+	+	ER-, PgR-, HER2-neoadjuvante Chemo, danach DCIS, Initial cT2, G2
10	BRCA2-pos.	-	R	IDC+ DCIS	1	Stanze	-	+	n.d	+	n.d	pT3m, pN3a (19/37), G3,ER+, PgR+, HER2+
12	BRCA1-pos.	ja L	R	papCa+DCIS	2	offene OP	-	-	+	-	+	G3, pT1b, ER-, PgR-, HER2+
14	BRCA1-pos.	ja	R	DCIS	1	Stanze	-	+	n.d	-	n.d	pTis
16	BRCA1-pos.	-	L	DCIS	2	Stanze	-	-	n.d	+	n.d	pTis
22	BRCA1-pos.	-	R	IDC	1	Stanze	+	+	+	-	n.d	pT2, pN1, G3,ER-, PgR-, HER2-
23	emp. Ris. 36 %	ja R	L	IDC+ DCIS	1	Stanze	+	+	n.d	+	+	G1, pT1c, pN0, ER+,PgR+,HER2-
31	BRCA1-pos.	-	L	IDC	1	Stanze	+	+	n.d	+	n.d	G2, ypT1c, pN1bi,ER+, PgR-, HER2-
32	BRCA1-pos.	ja R	L	IDC+DCIS	2	Stanze	-	+	n.d	-	n.d	PT1b, pN0 (0/2), G2, ER-,PgR-, HER2-
34	BRCA1-pos.	ja R	L	IDC+ DCIS	1	offene OP	+	+	n.d	+	+	PT1c(m), pN1, G3, ER-, PgR-, HER2-
39	BRCA1-pos.	-	L+R	ILC	1	Stanze	-	+	n.d	+	+	G2 ,ER-, PgR-
41	BRCA1-pos.	-	R	IDC	1	Stanze	+	+	n.d	+	+	ER-, PgR-, HER2- , cT1a,G2 neoadjuvante Chemo, danach keine Malignität

Tab. 15. Präoperative Untersuchungen, Histologie und Rezeptorbefund bei malignem Befund. **Anamn.:** anamnestische Angaben zu früheren Brustkrebserkrankungen. **Lok.:** Herdlokalisation. **Runde:** Untersuchungsrunde. **PE:** Art der Probeentnahme. **KI.U:** Klinische Untersuchung. **US2:** Ultraschall Second-look. **n.d:** nicht durchgeführt

In Tab. 16. sind alle radiologischen präoperativen Befunde mit dem histologischen Ergebnis „gutartig“ im Rahmen des intensivierten Früherkennungsprogramms zusammengefasst. Sie sind nach Lokalisation, Risiko und dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein der Brustkrebserkrankung in der eigenen Vorgeschichte aufgelistet.

Drei der 33 Hochrisikopatientinnen mit benignem histologischem Befund im Rahmen des Früherkennungsprogramms hatten vor der Identifizierung als solche schon einmal eine Brustkrebserkrankung erlitten. Zwei dieser Patientinnen hatten eine prophylaktische Mastektomie mit benignem Befund. Insgesamt wurde im Früherkennungsprogramm bei drei Frauen (2,3 %) eine prophylaktische Mastektomie durchgeführt. Bei keiner der drei wurde ein Brustkrebs in den Amputaten festgestellt.

Bei acht der Patientinnen mit benignem histologischem Befund lag eine BRCA1-Mutation und bei drei eine BRCA2-Mutation vor, bei den übrigen 22 Patientinnen erfolgte die Aufnahme in das Früherkennungsprogramm aufgrund eines Erkrankungsrisikos von ≥ 30 % und/oder einem Heterozygotenrisiko von ≥ 20 %.

17 von 30 (57 %) durchgeführten Biopsien mit Verdacht auf einen malignen Herd lagen in der rechten und 13 (43 %) in der linken Brust.

Nr.	BRCA	Empir.	Heteroz.	Anamn.	Lok.	Runde	Histo.	KI.U	US	US2	MAM	MRT
1	BRCA1	n.d	≥ 20 %	ja L	R	1	offene OP	-	n.d	n.d	+	+
3	BRCA1	n.d	n.d	ja R	L	2	proph. Mastektomie	-	-	-	-	-
4	BRCA1	n.d	n.d	-	R	1	offene OP	-	-	n.d	+	n.d
5	negativ	≥ 30 %	≥ 20 %	-	R	2	Stanze	-	+	n.d	-	n.d
6	BRCA1	<30 %	n.d	-	R	2	Stanze	+	-	n.d	+	+
7	BRCA1	n.d	n.d	ja L	Bsd.	2	proph. Mastektomie	-	-	n.d	-	-
9	n.d	≥ 30 %	n.d	-	R	1	Stanze	-	-	n.d	-	+
11	BRCA2	n.d	n.d	-	L	2	offene OP	-	+	n.d	-	-
13	BRCA1	≥ 30 %	n.d	-	R	1	offene OP	-	-	n.d	-	+
15	n.d	≥ 30 %	n.d	-	L	2	Stanze	+	+	n.d	-	-
17	n.d	≥ 30 %	n.d	-	R	1	Stanze	-	-	n.d	+	n.d
19	n.d	≥ 30 %	n.d	-	L	2	Stanze	-	-	+	-	+
20	n.d	≥ 30 %	n.d	-	L	1	offene OP	-	-	n.d	+	+
24	n.d	≥ 30 %	n.d	-	R	2	Stanze	-	+	n.d	-	n.d
	BRCA1	≥ 30 %	n.d	-	L	2	Stanze	+	-	-	-	-
25	n.d	≥ 30 %	n.d	-	R	2	Stanze	-	-	-	+	-
26	n.d	≥ 30 %	n.d	-	L	2	Stanze	-	-	-	+	n.d
	n.d	≥ 30 %	n.d	-	L	1	offene OP	-	-	n.d	+	-
27	n.d	≥ 30 %	n.d	-	R	1	Stanze	-	-	n.d	-	+
28	n.d	≥ 30 %	n.d	-	R	2	Stanze	-	-	n.d	+	-
29	n.d	≥ 30 %	n.d	-	L	1	Stanze	+	+	n.d	n.d	n.d
30	BRCA2	<30 %	n.d	-	R	2	Stanze	-	-	-	-	+
33	BRCA1	≥ 30 %	n.d	-	L	2	Stanze	-	-	n.d	+	-
35	n.d	≥ 30 %	n.d	-	R	1	Stanze	-	+	+	+	-
36	n.d	≥ 30 %	n.d	-	R	1	Stanze	-	+	-	-	+
37	n.d	≥ 30 %	>20 %	-	R	2	Stanze	-	-	-	-	+
38	n.d	<30 %	>20 %	-	R	1	Stanze	-	-	-	-	+
40	n.d	≥ 30 %	n.d	-	R	2	Stanze	-	+	n.d	n.d	n.d
42	n.d	≥ 30 %	n.d	-	L	1	Stanze	-	-	-	-	+
	negativ	≥ 30 %	n.d	-	L	2	Stanze	+	-	-	+	n.d
43	n.d	≥ 30 %	n.d	-	L	1	Stanze	+	+	n.d	-	n.d
	n.d	≥ 30 %	n.d	-	L	2	Stanze	-	-	n.d	+	n.d
	BRCA2	n.d	n.d	-	Bsd.	2	proph. Mastektomie	-	-	n.d	-	n.d

Tab. 16. Präoperative Untersuchungen bei benignem histologischem Befund. **Empir.:** Empirisches Risiko nach Chang-Claude. **Anamn.:** anamnestische Angaben zu früheren Mammakarzinom-Erkrankungen. **Lok:** Herdlokalisation. **Runde:** Untersuchungsrunde. **KI.U:** Klinische Untersuchung. **n.d:** nicht durchgeführt. **US2:** Ultraschall Second-look

4 Diskussion

4.1 Bewertung der Ergebnisse

4.1.1 Patientenkollektiv

In dem untersuchten Kollektiv von insgesamt 132 Hochrisikopatientinnen wurden in einer Gesamtbeobachtungszeit von insgesamt 366 Patientenjahren zwölf Mammakarzinome diagnostiziert. Dies entspricht einer Karzinomrate von 9,1 % (12/132). Dieser Wert ist im Vergleich zu analogen Studien zu dieser Thematik hoch. Nur in den Publikationen von Warner [50] und Sardinelli [49] werden noch höhere Karzinomraten von 9,3 % und 10,4 % genannt. Insgesamt liegt die Karzinomrate in vergleichbaren Studien zwischen 1,1 % (bei Lehmann [52]) bis 10,4 % (bei Sardinelli [49]).

Diese große Heterogenität könnte, so ist zu vermuten, auf die Auswahl der Kriterien, nach denen die Risikopatienten definiert werden, zurückgehen. Untersucht man jedoch einige Studien unter dieser Maßgabe, ergibt sich ein uneinheitliches Resultat.

So sind zwar in den Studien mit den meisten diagnostizierten Karzinomen nur Patienten mit nachgewiesener genetischer Mutation im BRCA1- oder/und BRCA2-Gen eingeschlossen (Warner [50]: 9,3 % und Sardinelli [49]: 10,4 %). In Studien mit weniger streng definierten Kriterien – Patienten mit Lebensrisiko > 15 % nach Klaus [31] – dagegen sind es nur 2,5 % (Krieger [51]). Die Studie von Lehmann [52], in der nur Patienten mit genetischen Mutationen berücksichtigt werden, weist mit 1,1 % einen unerwartet niedrigen Wert an diagnostizierten Karzinomen aus.

Die Größe der Stichprobe könnte ebenfalls eine Erklärung für diese Unterschiede bieten. In größeren Studien – beispielsweise mit 1.779 Probanden bei Krieger [51] – wurden nur 2,5 Karzinome pro 100 Patienten gefunden. In der nächstgrößeren Studie von Leach [53] mit 649 Patienten beläuft sich der Anteil auf 5,4 %, bei Kuhl [48] mit 529 Patienten auf 8,1 %, und in Sardinellis Studie [49] mit 501 Patienten ist eine Karzinomrate von 10,4 % angegeben. In der Untersuchung von Lehmann [52] mit nur 367 Patienten sind es lediglich 1,1 %.

Andere Studien, die auf Patientenkollektive mit weniger als 300 Frauen basieren, weisen ähnliche Werte aus: 9,1 % (vorliegende Studie) und 9,3 % (Warner et al. [50]).

Neben dem eingeschlossenen Risiko sind weitere wichtige Einflussfaktoren in Bezug auf die Gesamtkarzinomrate das Lebensalter der Patientinnen und der Beobachtungszeitraum. Je größer der Anteil von Erstscreening-Runden in Bezug auf die Gesamtzahl der Screening-Runden ist, desto größer sollte die Detektionsrate sein. In Tab. 17 sind die Anteile der Erstrunden an der Gesamtanzahl der Runden und die Detektionsraten bekannter Studien dargestellt. Fünf Studien weisen einen Anteil von ca. 30 % ([51] [49] [48] [50] und vorliegende Studie) Erst-Screening-Runden an allen Screening-Runden auf. Die Detektionsraten dieser Studien sind aber sehr unterschiedlich mit einem höchsten Wert von 32,7 ‰. [49] und einem niedrigsten Wert von 8,6 ‰. [51]. Die anderen drei Studien liegen in der Mitte, verteilt mit den Werten 28,8 ‰. [48]; 28,5 ‰. [50] und 24,0 ‰. [in unserer Studie].

	Anzahl der Screening-Runden	Patientenanzahl	Anteil der Erstrunden an Gesamtanzahl der Runden	Karzinomrate	Detektionsrate
Kuhl et al. 2005, Deutschland [48]	1.542	529	34 %	8,1 %	28,8 ‰.
Leach et al. 2005, Italien [53]	1.232	649	53 %	5,4 %	28,4 ‰.
Warner et al. 2004, Kanada [50]	773	236	30 %	9,3 %	28,5 ‰.
Kriege et al. 2004 „MRISC“ [51]	5.249	1.779	34 %	2,5 %	8,6 ‰.
Lehmann et al. 2005, USA [52]	367	367	100 %	1,1 %	10,9 ‰.
eigene Ergebnisse	500	132	26 %	9,1 %	24,0 ‰.
Sardinelli et al. 2011, Italien [49]	1.592	501	31 %	10,4 %	32,7 ‰.

Tab. 17. *Der Anteil von Erstscreening-Runden an der Gesamtzahl der Screening-Runden und Detektionsrate bei Frauen mit hereditären Mammakarzinom in publizierten Studien*

Die größte Studie mit einem Patientenkollektiv von 1.779 Frauen (Krieger [51]), die Frauen mit einem Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom von >15 % einschloss, ergab eine Karzinomrate von 2,5 %. Dies entspricht nur einem Drittel der Karzinomrate der oben erwähnten Studie von Warner [50]

Unsere Arbeit gehört mit 132 Patienten zu jenen mit kleineren Patientenkollektiven. Für dieses kleine Kollektiv gibt es verschiedene Gründe.

Große Studien sind multizentrisch, unsere Arbeit schloss jedoch nur Patienten aus der Charité ein; sie ist demnach unizentrisch angelegt. Daraus ergibt sich das deutlich kleinere Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien (Lehman [52], Krieger [51], Leach [53], Kuhl [48], Warner [50], Sardinelli [49]).

Viele Frauen mit familiärer Belastung werden nicht in Brustzentren betreut oder überhaupt nicht als familiär vorbelastet erfasst. Dies ist in erster Linie auf mangelnde Informationen zurückzuführen. Beispielsweise wissen viele Frauen nicht, dass sie durch familiäre Belastung ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs haben oder was sie selbst zur Vorsorge tun können, wo sie sich beraten und betreuen lassen können. Hinzu kommt die Angst vor dieser Erkrankung – vor allem bei Frauen, die ihre Mutter, Tante oder Schwester durch diese Krankheit verloren haben (Operation, Chemotherapie, ggf. Rezidive und letztlich Tod). Viele junge Frauen mit familiärer Belastung werden nicht in speziellen Zentren betreut und nehmen, wenn überhaupt, nur die normale gesetzliche Früherkennung (Tastuntersuchung ab 30 Jahren beim Frauenarzt) wahr. Dadurch kann keine intensive Betreuung und Beobachtung gewährleistet werden. Folglich ist nur ein kleiner Teil der Frauen mit familiärer Belastung für Brustkrebs in Berlin-Brandenburg tatsächlich entsprechend erfasst.

In unserer wurden im Unterschied zu anderen Studien Patientinnen nach den strengen, derzeit in Deutschland gültigen Kriterien für Hochrisiko ausgewählt. Daher sind keine Frauen mit mittlerem und niedrigem Risiko für diese Erkrankung in vorliegender Auswertung berücksichtigt. Größere Studien wie jene von Krieger [51] und Kuhl [48] mit 45 und 43 Karzinomen haben deutlich weiter gefasste Kriterien für ihr Beobachtungskollektiv gewählt (empirisches Risiko von über 15 % oder, bei Kuhl [48], über 20 % nach Klaus). Somit werden deutlich mehr Patientendaten berücksichtigt, woraus tendenziell höhere Karzinomraten resultieren.

4.1.2 Radiologie

Die **MRT** ist bekanntermaßen das sensitivste radiologische Verfahren bei der Diagnostik von Erkrankungen der Brustdrüse [56]. Daher ist es nicht überraschend, hier in unserer Studie einen hohen Sensitivitätswert von 100 % zu erhalten. Dieser „absolute“ Wert ist eher auf die kleinere Anzahl der Karzinome und das nicht immer kontinuierliche MRT-Screening bei allen Patientinnen, also eine niedrigere Anzahl der MRT-Untersuchungen zurückzuführen.

Die Ergebnisse vergleichbarer Studien zeigen eine ähnliche Tendenz zu hohen Werten: Diese liegen bei 71 % bis 100 %, wobei zwei von sieben Studien (vorliegende Studie

eingeschlossen) eine Sensitivität von 100 % ausweisen (Lehmann [52], vorliegende Studie). Zwei Studien (Sardinelli [49] et al. und Kuhl [48]) geben einen Wert von über 90 % wieder (91 % und 95 %), zwei Studien (Warner [51] und Krieger [50]) einen Wert von über 70 % (71 % und 74 %) (Tab. 18 und Tab. 19).

Alle drei Studien mit einem Sensitivitätswert der MRT von 100 % sind eher kleinere Studien mit 100 bis 350 Patienten und einer niedrigen Anzahl von Karzinomen: acht, vier und, in vorliegender Studie, zwölf Karzinome. Immerhin ergibt auch die größere Studie von Kuhl [48] mit 34 Karzinomen eine Sensitivität von 91 %. Insgesamt sprechen die Werte eindeutig für eine sehr hohe Sensitivität des Verfahrens.

Der positive prädiktive Wert (ppv) ist in oben genannten Studien mit Werten zwischen 0,17 (Lehmann [52]) und 0,73 (Leach [52]) breit gestreut. Unsere Ergebnisse mit einem Wert von 0,33 liegen im Mittelfeld und bestätigen damit die Ergebnisse der anderen bekannten Studien.

Dieser doch deutlich niedrigere ppv-Wert im Vergleich zu jenem der Sensitivität zeigt die Schwäche der MRT als radiologisches Screening-Verfahren. Bei nur einem Drittel aller positiven Befunde handelt es sich tatsächlich um maligne Herde. Um Frauen letztlich unnötige Biopsien zu ersparen, erweist es sich als notwendig, in das Früherkennungsprogramm andere radiologische Verfahren einzubeziehen.

Mammographie

Die Sensitivität der Mammographie erweist sich in unserer Arbeit mit 67 % als überraschend hoch. Die Ergebnisse der Studien mit ähnlichen Kriterien zeigen eine MAM-Sensitivität von 13 % bis 60 %. Die großen Abweichungen in den Ergebnissen können auf verschiedenste Ursachen zurückgehen: die Erfahrung des die Bilder bewertenden Arztes, das technische Verfahren (digital/konventionell) der Geräte selbst, der Zeitpunkt der Untersuchung (alle Untersuchungen am gleichen Tag, Zeitspanne zwischen Mammographie, Magnetresonanztomographie und Ultraschall nur wenige Tage oder mehrere Monate), die Durchführung verschiedener Untersuchungen wie Ultraschall und Mammographie direkt nacheinander, sodass die Beurteilung hierdurch beeinflusst wird, sowie der Zeitpunkt der Untersuchung. Bei letzterem Aspekt können z. B. der Zyklus

(kurz vor Menstruation, kurz nach einer Menstruation usw.) und externer hormoneller Einfluss (Medikamente) eine Rolle spielen.

Optimale diagnostische Prämissen zur Sensitivitätsberechnung, isoliert nur für Mammographie bei Frauen mit hohem Risiko für Mammakarzinom wegen familiärer Belastung, wären die folgenden: Mammographien sollten möglichst während der zweiten Zykluswoche durchgeführt werden; die Brust ist dann nicht so empfindlich und weicher, so dass die Röntgenaufnahmen besser beurteilt werden können. Für Frauen nach der Menopause ist der Zeitpunkt der Untersuchung unerheblich. Zusätzlich sollte die Brustdrüsendichte (I oder II) der ACR-Dichte-Klassifikation entsprechen. Die Patientin sollte keine Hormonpräparate einnehmen. Alle Screening-Mammographien sollten doppelbefundet werden.

Der ppv-Wert, der sich aus dem Mammographie-Screening in der allgemeinen Bevölkerung ergibt, beträgt 49,1 % bei Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr. In unserer Arbeit sind es 58 % bei Frauen zwischen dem 21. und 86. Lebensjahr mit einem Durchschnittsalter von 41,5 Jahren. Die Frauen mit diagnostiziertem Karzinom waren in unserer Studie zwischen 28 und 43 Jahre alt, mit einem Durchschnittsalter von 34 Jahren. Es waren somit deutlich jüngere Patientinnen als bei dem Mammographie-Screening in der allgemeinen Bevölkerung. Dies zeigt die Notwendigkeit solcher Früherkennungsprogramme für Frauen mit familiärer Belastung und hohem Risiko für Brustkrebs in schon jungem Alter.

Ultraschall

Die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung in unserer Arbeit beträgt bei der primären (prospektiven) Untersuchung 90 % und der ppv-Wert liegt bei 65 %. Ergänzt um einen Second-look-Ultraschall (retrospektiv), ist die Sensitivität des Ultraschalls 91,7 % und der ppv-Wert 55 %.

In anderen Studien bewegen sich die Sensitivitätswerte für Ultraschall der Brustdrüse bei Frauen mit familiärer Belastung für Brustkrebs zwischen 13 % und 65 % (als Gesamtwert aus primärer und Second-look-Ultraschalluntersuchungen). Das beste Ergebnis liegt somit immer noch ca. 20 % niedriger als in vorliegender Studie. Der ppv-

Wert befindet sich zwischen 11 % und 65 %; mithin liegt das Ergebnis vorliegender Studie 10 % niedriger als der beste Wert vergleichbarer Arbeiten.

Die überraschend guten Ergebnisse für Ultraschall in dieser Studie sind zu einem mit oben genannten Überschneidungen der Untersuchungen an einem Tag und zum anderem mit den Second-look-Ultraschalluntersuchungen zu erklären. Second-look-Ultraschalluntersuchungen werden nach einer ersten Ultraschalluntersuchung mit unauffälligem Befund, aber verdächtigem Befund in der Mammographie oder der MRT ein zweites Mal durchgeführt, um die lokalisierten Herde von benignen Raumforderungen (Zysten/Fibrom usw.) besser zu unterscheiden oder zu prüfen, ob die Möglichkeit besteht, verdächtige Herde anhand des Ultraschalls zu markieren und eine Biopsie durchzuführen.

Die Sensitivität der primären Ultraschalluntersuchung liegt bei 92 % und der ppv-Wert bei 55 %. Die Sensitivität von sekundären Ultraschalluntersuchungen beläuft sich hingegen auf 100 % und der ppv-Wert auf 50 %.

Klinische Untersuchung

Bezüglich der klinischen Untersuchung finden sich nur zwei Studien, und zwar von Sardinelli und von Warner [50] [49], in denen Ergebnisse veröffentlicht sind, die sich zum Vergleich mit unserer Arbeit hinsichtlich Sensitivität und ppv-Wert eignen. Die Sensitivität war mit 9,1 % und 18 % deutlich niedriger als in unserer Studie. Das ist damit zu erklären, dass viele Patientinnen in unserem Kollektiv in der ersten Screening-Runde bereits ein tastbares Karzinom hatten.

Der ppv in unserer Studie war mit 50 % niedriger als bei Sardinelli [49] mit 56 %.

	Alter	Sensitivität				
		Karzinome	Mammographie	Ultraschall	MRT	klinische Untersuchung
Kuhl et al. 2005, Deutschland[48]	42 (27-59)	8,1 % (43/529)	33 %	40 %	91 %	
Leach et al. 2005 „MARIBS“, Italien [53]	35 (31-55)	5,4 % (35/649)	40 %		77 %	
Warner et al. 2004, Kanada [50]	47 (25-65)	9,3 % (22/236)	36 %	33 %	77 %	9,1 %
Kriege et al. 2004, „MRISC“ [51]	40 (19-72)	2,5 % (45/1779)	40 %	-	71 %	-
Lehmann et al. 2005, USA[52]	45 (26-86)	1,1 % (4/367)	25 %	-	100 %	
eigene Ergebnisse	41,5 (21-68)	9,1 % (12/132)	67 %	92 %	100 %	50 %
Sardinelli et al. 2011, Italien [49]	46 (25-79)	10,4 % (52/501)	50 %	52 %	91 %	18 %

Tab. 18. Sensitivität der radiologischen Untersuchungen bei familiärem Risiko in publizierten Studien im Vergleich zu den Ergebnissen vorliegender Studie

	Risiko-kriterien	Patientenanzahl nach Risikokriterien	ppv			
			Mammographie	Ultraschall	MRT	klinische Untersuchung
Kuhl et al. 2005, Deutschland [48]	LR >20 %	110LR 20 % 241 LR 21-40 % 43 BRCA1/2	24 %	11 %	50 %	-
Leach et al. 2005, Italien [53]	BRCA1/2, TP53 positiv, hohes familiäres Risiko	82 BRCA1 38 BRCA2 528 fam. 1 TP53	10 %		73 %	
Warner et al. 2004, Kanada [50]	BRCA1/2 positiv	137 BRCA1 99 BRCA2	83 %	23 %	42 %	

Kriege et al. 2004, "MRISC" [51]	LR>15 %	257 BRCA1 72 BRCA2 1BRCA1+2 1449 LR>15 %	73 %	-	53 %	-
Lehmann et al. 2005, USA [52]	LR>15 %	unbekannt	25 %	-	17 %	
eigene Ergebnisse	LR >20 %	59 BRCA1/2	38 %	55 %	33 %	50 %
Sardinelli et al. 2011, Italien [49]	BRCA1/2 positiv und fam. Belastung	184 BRCA1 146 BRCA2 171 fam. Belastung	71 %	62 %	56 %	56 %

Tab. 19. *Einschlusskriterien für Patientenkollektiv: ppv-Wert der radiologischen Untersuchungen in publizierten Studien und in Ergebnissen vorliegender Studie. LR: Lebensrisiko für Brustkrebserkrankung*

Die regelmäßige Datenerhebung war zusätzlich erschwert, da nicht bei allen Frauen bei der jährlichen Kontrolle alle drei Untersuchungen durchgeführt werden. In seltenen Fällen ist wegen Klaustrophobie und Kontrastmittelallergie eine MRT nicht möglich. Es wird davon ausgegangen, dass ca. 2,3 % aller geplanten MRT-Untersuchungen wegen Klaustrophobie nicht durchführbar sind [57]. In unserer Studie gab es eine Frau mit Kontrastmittelallergie. Bei den übrigen fünf von insgesamt sechs Patientinnen ohne MRT mit diagnostiziertem Mammakarzinom handelte es sich entweder um Patientinnen mit Klaustrophobie oder die Patientinnen lehnten die geplante Untersuchung aus anderen Gründen ab.

4.1.3 Detektionsrate

Die Detektionsrate für Karzinome im Zuge eines Mammographie-Screenings in der allgemeinen Bevölkerung liegt zwischen 5,4 und 6,3 pro 1.000 untersuchten Frauen in der ersten Screening-Runde (Prävalenzrate) und zwischen 3,9 und 4,7 pro 1.000 Frauen in den Folgerunden (Inzidenzrate). [58] [59]

Neun von zwölf Karzinomen wurden in der ersten Runde des Screenings (im ersten Untersuchungsjahr) entdeckt. Daraus resultiert eine Detektionsrate in der ersten (Prävalenz-) Screening-Runde von 68 ‰.

Die Detektionsrate im Zuge der Folge-Screening-Runden betrug in unserer Studie 8,2 Karzinome pro 1.000 Beobachtungsrunden. Dieser Wert liegt somit trotz des niedrigeren Durchschnittsalters der Patientinnen in unserem Kollektiv (41,5 Jahre) und der höheren Untersuchungsfrequenz (Detektionsrate in unserer Studie bezogen auf ein Beobachtungsjahr verglichen mit dem normalen Screening alle zwei Jahre) höher als der Wert in der allgemeinen Bevölkerung beim Mammographie-Screening.

Die Detektionsrate in den Folgerunden ist mit 8,2 ‰ pro Beobachtungsrunde deutlich niedriger als die Detektionsrate in der ersten Runde. Dieser große Unterschied spricht für eine gute diagnostische Sensitivität und eine hohe Effektivität des Screening-Programms.

4.2 Risikoberechnung

Die Berechnung des Risikos, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, erfolgte anhand von Chang-Claude-Tabellen. Diese werden aber seit 2005 an sich nicht mehr zur Berechnung des empirischen Risikos benutzt. Die Gründe dafür sind: keine Berücksichtigung von Ovarial-Karzinomen in der Familie und bei weiter entfernten Verwandten als bei solchen ersten und zweiten Grades. Ein aktuelleres Programm zur Berechnung des Risikos ist das Programm „Cyrillic“, eine Software, die auch entferntere Verwandte und Ovarial-Karzinome berücksichtigt. Das Programm stand jedoch zur Erstellung dieser Studie nicht zur Verfügung.

4.3 Kombination radiologischer Verfahren bei der Früherkennung

Generell lässt sich feststellen: Die radiologischen Verfahren erzeugen nur ergänzend, also wenn sie alle angewandt werden, optimale Ergebnisse. Der Einsatz der Mammographie in Verbindung mit Ultraschall führt zu klareren Resultaten als ein alleiniges Mammographie- oder Ultraschall-Screening, vor allem bei jüngeren Patienten mit genetischer oder familiärer Prädisposition. [60]

Die Studie von Leach 2009 [61] macht deutlich, dass die Sensitivitätswerte der MRT und Mammographie als gemeinsame Screening-Methode höher liegen als bei Untersuchungen nur mit einer der beiden Methoden. Dafür wurden vier Studien [51] [53] [48] [52] miteinander verglichen. Aus kombinierten Untersuchungen ergeben sich Sen-

sitivitätswerte von 86 % bis 94 %, die MRT alleine erzielt Werte von 71 % bis 91 % und die Mammographie zwischen 33 und 40 %.

Die Spezifität jedoch ist bei kombinierten Untersuchungen niedriger als bei den jeweiligen Untersuchungen alleine: Die Spezifität für MRT liegt zwischen 81 % und 97 %, für Mammographie bei 93 % bis 97 %, kombiniert ergeben sich Werte von 77 % und 96 % (es liegen nur zwei Studien vor, die Spezifitätsergebnisse für eine kombinierte Untersuchung präsentieren).

Die in Tab. 18 und Tab. 19 präsentierten Studien verweisen auf einen eindeutigen diagnostischen Vorsprung der MRT gegenüber der Mammographie und der Sonographie. Doch ist mit dem Wissen um die Vor- und Nachteile einzelner radiologischer Methoden zu dem Ergebnis zu gelangen, dass die MRT die anderen Verfahren nicht ersetzen kann. Sie stellt aber eine notwendige Ergänzung zum Screening bei Patienten mit hohem Risiko für ein familiäres Mammakarzinom dar.

Studien zu Frauen ohne familiäre Belastung konnten die Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen bei Frauen mit einer hohen familiären Belastung untermauern. Zum Beispiel zeigt die Studie von Kolb [43], dass die Kombination aus Ultraschall und Mammographie mit 97 % eine signifikant höhere Sensitivität ergibt als die Kombination von Mammographie und klinischer Untersuchung (74 %) oder der getrennte Einsatz der einzelnen Untersuchungsverfahren (Mammographie 77,6 %, klinische Untersuchung 27,6 %, Ultraschall 75,3 %).

4.4 Prophylaktische Mastektomie

Die intensivierete Früherkennung ist eine gute Alternative zur prophylaktischen beidseitigen Mastektomie bei solchen Frauen, die einem hohen Risiko für eine Brustkrebs-erkrankung aufgrund nachgewiesener genetischer Mutation ausgesetzt sind. Insgesamt lag die Fünfjahres-Überlebenserwartung bei Brustkrebs in den Jahren 2005–2007 bei sehr hohen 81–90 %. [62] Bei BRCA1-Mutationsträgerinnen beträgt dieser Wert für BRCA1 73 % [63] und für BRCA2 81–96 %. [64] [60] [65] Das spricht für eine gute Diagnostik und Therapie bei dieser Erkrankung.

Empfohlen werden kann aus heutiger Sicht die einfache Mastektomie unter Mitnahme der gesamten Brustdrüse, des Lobus axillaris, der Mamille, der Pektoralisfaszie und eines Großteils der Haut. Aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos durch zurückgelassenes Drüsengewebe sollte derzeit aufgrund noch fehlender Studiendaten der Mamillen-Areolarkomplex mitreseziert werden. [66]

In Deutschland besteht eine Indikation für prophylaktische Mastektomie, wenn mehrere Faktoren zutreffen: Die Patientin ist über 25 Jahre alt oder der Zeitpunkt der erwogenen Mastektomie liegt fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie; zudem sollte bei dieser Frau eine BRCA1- oder BRCA2-Genmutation nachgewiesen sein, oder sie ist die Verwandte ersten Grades einer Betroffenen aus einer Familie, in der mindestens zwei Familienmitglieder vor dem 50. Lebensjahr an Brustkrebs oder Brust- und Eierstockkrebs erkrankten und in welcher eine molekulär genetische Diagnostik nicht durchgeführt wurde oder nicht eindeutig war. [24]

Beide Vorgehensweisen, sowohl die prophylaktische Mastektomie und als auch das intensiviertes Früherkennungsscreening, haben Vor- und Nachteile, die an dieser Stelle erläutert werden sollen.

Hereditärer Brustkrebs tritt häufig im frühen Erwachsenenalter auf. Prophylaktische Mastektomie ist nur vor dem erstem Auftreten der Krebserkrankung sehr effektiv [67], wenngleich das Risiko für eine Zweiterkrankung durchaus ebenso reduziert wird [68] [69]. Des Weiteren ist die psychische Belastung durch den Verlust beider Brüste und die große Operation nicht zu vernachlässigen. [70] Nach einer Mastektomie werden häufiger weitere Operationen notwendig, z. B. eine Brustrekonstruktion. Damit können – ebenso wie schon mit der primären Resektion – Komplikationen einhergehen. [71]

Zu den Vorteilen der prophylaktischen Mastektomie zählt vor allem die Risikoreduktion: Das Restrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, beläuft sich auf 10 % bis 0 % [67] [72]. Außerdem sind dank des Fortschritts in der plastischen Chirurgie nach der Operation sehr gute Ergebnisse bei der Brustrekonstruktion möglich.

Es gibt auch Stimmen, welche die Mastektomie deswegen als eine effektive Alternative zur intensivierten Früherkennung hervorheben, weil das verbleibende Brustkrebsrisiko

unter 0,2 % pro Frau pro Jahr liege, sodass nach einer prophylaktischen Mastektomie auf jährliche oder halbjährliche Screenings verzichtet werden könne. [73]

In der Studie von Verhoog [74] wird eine kontralaterale Mastektomie bei Brustkrebs in jungen Jahren (unter dem 50. Lebensjahr) bei BRCA1-Mutationsträgerinnen empfohlen, da das Risiko für einen kontralateralen malignen Herd deutlich höher sei als bei BRCA1-Mutationsträgerinnen höheren Alters, bei BRCA2-Mutationsgenträgerinnen oder bei nicht genetisch bedingtem Brustkrebs. Diese Empfehlung wird gegeben, obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen intensiviertem Screening und Mastektomie hinsichtlich der jeweiligen Überlebensraten bei Frauen mit BRCA1-Genmutation festgestellt werden konnte. [75]

Eine prophylaktische Mastektomie wird in aktuellen Studien als sichere und wirksame Maßnahme zur Prävention für asymptomatische Frauen mit hohem familiärem Risiko für Brustkrebs dargestellt. [71]

Auch die intensivierte Früherkennung hat Vor- und Nachteile. Die Brust bleibt bei diesem Verfahren meist vollständig oder zumindest zum Teil (im Fall der Feststellung eines Mammakarzinoms und der Notwendigkeit einer größeren Resektion der Brustdrüsengewebe) erhalten. Durch kurze zeitliche Abstände zwischen den Screening-Runden können die Tumore bei regelmäßiger Teilnahme am Früherkennungsscreening in einem früheren Stadium erkannt werden und sind dadurch gut behandelbar. Außerdem ist das Risiko für Brustkrebs bei Mutationsträgerinnen nicht 100 %. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens **nicht** zu erkranken, liegt je nach Gen-Mutation immerhin zwischen ca. 20 % und 60 %.

Ein Nachteil der intensivierten Früherkennung ergibt sich aus der Frequenz der Untersuchungen: Eine halbjährliche klinische Untersuchung und Sonografie sowie eine jährliche Mammographie plus MRT bedeuten einen immensen Zeitaufwand, psychische Belastungen [76] und Druck für die betroffenen Patientinnen. Infolge der hohen Rate an falsch-positiven Ergebnissen bei MRT-Untersuchungen [77] sind zusätzliche Untersuchungen oder histologische Sicherungen, die sich letztlich als unnötig herausstellen, nicht zu vermeiden. Bei hereditärem Brustkrebs treten häufig rezidive Zweit- oder Dritt-Karzinome im Laufe des Lebens auf, sodass auch nach einer erfolgreichen Therapie weiterhin regelmäßige Untersuchungen und gegebenenfalls mehrere Opera-

tionen oder/und Chemotherapien unabdingbar sind. Jedes Mal ergeben sich ein Risiko für Komplikationen sowie psychische Belastungen.

Ergänzend sei noch die prophylaktische Ovariectomie genannt. Die Ovariectomie reduziert nicht nur das Risiko für ein Ovarial-Karzinom bis zu 90%, sondern auch jenes für ein Mammakarzinom um 50 % oder mehr. [78], [79]. Die prophylaktische Ovariectomie wird in der Regel bei Mutationsträgerinnen ab dem 40. Lebensjahr empfohlen.

Zurzeit liegen nur wenige Studien zum Vergleich der beiden oben genannten Verfahren hinsichtlich der Verringerung der Mortalität bei Frauen mit genetischer Prädisposition für ein Mammakarzinom vor. Aufgrund von relativ kleinen Fallzahlen und angesichts des ethischen Problems, das mit solchen Studien verbunden ist, ist eine Randomisierung kaum möglich. Daher sind im Grunde nur Fallbeobachtungsstudien möglich, die aber weniger aussagekräftig sind.

5 Zusammenfassung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen weltweit. 5 % dieser Erkrankungen sind durch genetische Prädisposition zu erklären. Die größte Chance auf Heilung birgt die möglichst frühe Erkennung einer Krebserkrankung.

Ziel vorliegender Arbeit war es, anhand der Daten von Hochrisikopatientinnen aus dem Brustzentrum der Charité Berlin die Erfolge oder Misserfolge des intensivierten Früherkennungsprogramms in den Jahren zwischen 1997 und 2007 nachzuvollziehen. Im Ergebnis soll die Frage nach der Effizienz (Karzinomraten, Sensitivität und ppv-Wert der einzelnen radiologischen Untersuchung) der aufwendigen Früherkennungsscreenings für diese spezielle Gruppe von Frauen beantwortet werden.

Bei der Studie handelte es sich um eine retrospektive Studie. Das Patientenkollektiv bestand aus Hochrisikopatientinnen, die an der Charité im Rahmen des intensivierten Früherkennungsprogramms zwischen 1997 und 2007 radiologisch untersucht wurden. Die Untersuchung bestand aus einem halbjährlichen Abtasten der Brustdrüse durch einen Arzt, einer halbjährlichen Ultraschalluntersuchung und einer jährlichen Mammographie und MRT. Bei Verdacht auf ein Karzinom wurde eine histologische Sicherung

mittels Stanzbiopsie oder, in seltenen Fällen, durch eine offene Operation durchgeführt. Erhärtete sich der Verdacht auf eine Erkrankung, erfolgte eine offene Operation und eventuell eine Mastektomie zur Karzinomresektion. Es wurden Frauen im Alter zwischen 21 und 66 Jahren (Durchschnittsalter: 41,5 Jahre) mit nachgewiesener BRCA1- und/oder BRCA2-Genmutation oder einem Heterozygotenrisiko für eine derartige Mutation von über 20 % oder einem Risiko von über 30 %, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, in die Studie eingeschlossen.

Von insgesamt 264 Patientinnen entsprachen 132 den strengen Kriterien und wurden in vorliegende Studie aufgenommen. 45 von diesen 132 Patientinnen hatten eine histologische Sicherung erhalten; bei zwölf wurde ein Mammakarzinom nachgewiesen. Alle präoperativen radiologischen Untersuchungen der Brust wurden ausgewertet. Es ergaben sich Sensitivitäts- und ppv-Werte bei einer MRT von 100 % bzw. 33,3 %, bei einer Mammographie von 66,7 % bzw. 38,1 %, bei einer Ultraschalluntersuchung von 91,7 % bzw. 55 % sowie bei der klinischen Untersuchung von 50 % bzw. 50 %.

Die intensivierete Früherkennung an der Charité ist somit eine sinnvolle Alternative zur beidseitigen prophylaktischen Mastektomie. Die hohen Sensitivitätswerte und somit die hohe Effizienz der radiologischen Untersuchungen rechtfertigen den hohen Aufwand und die anfallenden Kosten.

6 Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends*. 7. Ausgabe ed. 2010, Berlin, Deutschland: Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
2. *Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends*. 4. Ausgabe ed. 2004, Saarbrücken, 2004: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland.
3. *Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends*. 6. Ausgabe ed. 2008, Saarbrücken, Deutschland: Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
4. Apter, D. and R. Vihko, *Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983. **57**(1): p. 82-6.
5. Kahlenborn, C., et al., *Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis*. *Mayo Clin Proc*, 2006. **81**(10): p. 1290-302.
6. Kelsey, J.L., M.D. Gammon, and E.M. John, *Reproductive factors and breast cancer*. *Epidemiol Rev*, 1993. **15**(1): p. 36-47.
7. Aronson, K., *Alcohol: a recently identified risk factor for breast cancer*. *Cmaj*, 2003. **168**(9): p. 1147-8.
8. Jay, S.J., *Smoking as a risk factor for breast cancer in women*. *CA Cancer J Clin*, 1998. **48**(3): p. 190-1.
9. Nusbaum, N.J., *Radiation as a risk factor for cancer of the breast*. *N Engl J Med*, 1990. **322**(13): p. 937.
10. Harvey, J.A. and V.E. Bovbjerg, *Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk*. *Radiology*, 2004. **230**(1): p. 29-41.
11. *Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends*. 5. Ausgabe ed. 2006, Saarbrücken. Deutschland: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
12. Ford, D., et al., *Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers*. *Breast Cancer Linkage Consortium*. *Lancet*, 1994. **343**(8899): p. 692-5.
13. Ford, D., et al., *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families*. *The Breast Cancer Linkage Consortium*. *Am J Hum Genet*, 1998. **62**(3): p. 676-89.

14. Malkin, D., et al., *Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms*. Science, 1990. **250**(4985): p. 1233-8.
15. Nelen, M.R., et al., *Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23*. Nat Genet, 1996. **13**(1): p. 114-6.
16. Krontiris, T.G., et al., *An association between the risk of cancer and mutations in the HRAS1 minisatellite locus*. N Engl J Med, 1993. **329**(8): p. 517-23.
17. Easton, D.F., *Cancer risks in A-T heterozygotes*. Int J Radiat Biol, 1994. **66**(6 Suppl): p. S177-82.
18. Olsen, J.H., et al., *Breast and other cancers in 1445 blood relatives of 75 Nordic patients with ataxia telangiectasia*. Br J Cancer, 2005. **93**(2): p. 260-5.
19. Zhang, B., et al., *Genetic variants associated with breast-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence*. Lancet Oncol, 2011. **12**(5): p. 477-88.
20. Miki, Y., et al., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1*. Science, 1994. **266**(5182): p. 66-71.
21. Wooster, R., et al., *Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2*. Nature, 1995. **378**(6559): p. 789-92.
22. Tavtigian, S.V., et al., *The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds*. Nat Genet, 1996. **12**(3): p. 333-7.
23. Venkitaraman, A.R., *Tracing the network connecting BRCA and Fanconi anaemia proteins*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(4): p. 266-76.
24. Schmutzler, R., et al., *[Counselling, genetic testing and prevention in women with hereditary breast- and ovarian cancer. Interdisciplinary recommendations of the consortium "Hereditary Breast- and Ovarian Cancer" of the German Cancer AiD]*. Zentralbl Gynakol, 2003. **125**(12): p. 494-506.
25. *Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group*. Br J Cancer, 2000. **83**(10): p. 1301-8.
26. Maegawa, R.O. and S.C. Tang, *Triple-negative breast cancer: unique biology and its management*. Cancer Invest, 2010. **28**(8): p. 878-83.
27. *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. 2008 [cited; 1 Aktualisierung:]
28. Parmigiani, G., D. Berry, and O. Aguilar, *Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2*. Am J Hum Genet, 1998. **62**(1): p. 145-58.

29. Gail, M.H., et al., *Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually*. J Natl Cancer Inst, 1989. **81**(24): p. 1879-86.
30. Spiegelman, D., et al., *Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(8): p. 600-7.
31. Claus, E.B., et al., *The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer*. Cancer, 1996. **77**(11): p. 2318-24.
32. Chang-Claude, J., et al., *[Risk assessment for familial occurrence of breast cancer]*. Zentralbl Gynakol, 1995. **117**(8): p. 423-34.
33. Chang-Claude, J., et al., *Risk estimation as a decision-making tool for genetic analysis of the breast cancer susceptibility genes. EC Demonstration Project on Familial Breast Cancer*. Dis Markers, 1999. **15**(1-3): p. 53-65.
34. Claus, E.B., N. Risch, and W.D. Thompson, *Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction*. Cancer, 1994. **73**(3): p. 643-51.
35. Schmutzler, R.K., Beckmann, M.W., Kiechle M, *Familiäres Mamma- un Ovarialkarzinom. Vorschlag für ein strukturiertes Früherkennungsprogramm*. Deutsches Ärzteblatt, 2002: p. A1372-A1378.
36. Schmutzler, R.K., et al., *[Clinical counseling and care of women with genetic predisposition to breast and ovarian carcinoma]*. Dtsch Med Wochenschr, 1999. **124**(18): p. 563-6.
37. Rijnsburger, A.J., et al., *BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(36): p. 5265-73.
38. Rabe, D.D.M.P. *Evaluationsbericht 2005–2007 Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland*. 2007 [cited; Kooperationsgemeinschaft Mammographie:]
39. Humphrey, L.L., et al., *Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2002. **137**(5 Part 1): p. 347-60.
40. Mandelson, M.T., et al., *Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(13): p. 1081-7.
41. Yankaskas, B.C., et al., *Performance of first mammography examination in women younger than 40 years*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(10): p. 692-701.

42. Carney, P.A., et al., *Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography*. Ann Intern Med, 2003. **138**(3): p. 168-75.
43. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations*. Radiology, 2002. **225**(1): p. 165-75.
44. Buchberger, W., et al., *Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography*. Semin Ultrasound CT MR, 2000. **21**(4): p. 325-36.
45. Crystal, P., et al., *Using sonography to screen women with mammographically dense breasts*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **181**(1): p. 177-82.
46. Gordon, P.B. and S.L. Goldenberg, *Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review*. Cancer, 1995. **76**(4): p. 626-30.
47. Berg, W.A., *Supplemental screening sonography in dense breasts*. Radiol Clin North Am, 2004. **42**(5): p. 845-51, vi.
48. Kuhl, C.K., et al., *Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(33): p. 8469-76.
49. Sardanelli, F., et al., *Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results*. Invest Radiol, 2011. **46**(2): p. 94-105.
50. Warner, E., et al., *Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination*. Jama, 2004. **292**(11): p. 1317-25.
51. Kriege, M., et al., *Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition*. N Engl J Med, 2004. **351**(5): p. 427-37.
52. Lehman, C.D., et al., *Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging*. Cancer, 2005. **103**(9): p. 1898-905.
53. Leach, M.O., et al., *Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS)*. Lancet, 2005. **365**(9473): p. 1769-78.

54. Becher, H. and J. Chang-Claude, *Estimating disease risks for individuals with a given family history in different populations with an application to breast cancer*. Genet Epidemiol, 1996. **13**(3): p. 229-42.
55. Antoniou, A.C., et al., *Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Am J Hum Genet, 2008. **82**(4): p. 937-48.
56. Davis, P.L. and K.S. McCarty, Jr., *Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent*. Eur Radiol, 1997. **7 Suppl 5**: p. 289-98.
57. Enders, J., et al., *Reduction of claustrophobia with short-bore versus open magnetic resonance imaging: a randomized controlled trial*. PLoS One. **6**(8): p. e23494.
58. Bulliard, J.L., J.P. De Landtsheer, and F. Levi, *Results from the Swiss mammography screening pilot programme*. Eur J Cancer, 2003. **39**(12): p. 1761-9.
59. Duffy, S.W., et al., *What information should be given to women invited for mammographic screening for breast cancer?* Womens Health (Lond Engl), 2006. **2**(6): p. 829-33.
60. Berg, W.A., et al., *Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer*. Jama, 2008. **299**(18): p. 2151-63.
61. Leach, M.O., *Breast cancer screening in women at high risk using MRI*. NMR Biomed, 2009. **22**(1): p. 17-27.
62. Coleman, M.P., et al., *Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data*. Lancet, 2010. **377**(9760): p. 127-38.
63. Moller, P., et al., *Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to BRCA mutation status*. Int J Cancer, 2007. **121**(5): p. 1017-20.
64. *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*. 2008.
65. Budroni, M., et al., *Role of BRCA2 mutation status on overall survival among breast cancer patients from Sardinia*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 62.
66. Pristauz, G., J.B. Geigl, and E. Petru, *[BRCA1- and BRCA2 mutations: Clinical management of patients with hereditary breast and ovarian cancer]*. Wien Med Wochenschr, 2010. **160**(7-8): p. 158-62.

67. Rebbeck, T.R., et al., *Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group*. J Clin Oncol, 2004. **22**(6): p. 1055-62.
68. van Sprundel, T.C., et al., *Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers*. Br J Cancer, 2005. **93**(3): p. 287-92.
69. Kaas, R., et al., *Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer*. Ann Surg, 2010. **251**(3): p. 488-92.
70. Payne, D.K., et al., *Women's regrets after bilateral prophylactic mastectomy*. Ann Surg Oncol, 2000. **7**(2): p. 150-4.
71. Arver, B., et al., *Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey*. Ann Surg, 2011. **253**(6): p. 1147-54.
72. Hartmann, L.C., et al., *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(21): p. 1633-7.
73. Kaas, R., et al., *Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer*. Ann Surg. **251**(3): p. 488-92.
74. Verhoog, L.C., et al., *Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer*. Br J Cancer, 2000. **83**(3): p. 384-6.
75. Brekelmans, C.T., et al., *Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer*. Ann Oncol, 2006. **17**(3): p. 391-400.
76. O'Neill, S.M., et al., *Psychological impact of recall in high-risk breast MRI screening*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **115**(2): p. 365-71.
77. Hoogerbrugge, N., et al., *The impact of a false-positive MRI on the choice for mastectomy in BRCA mutation carriers is limited*. Ann Oncol, 2008. **19**(4): p. 655-9.
78. Rebbeck, T.R., *Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Eur J Cancer, 2002. **38 Suppl 6**: p. S15-7.
79. Kauff, N.D., et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1609-15.

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1. <i>Vorgehensweise und Methoden vorliegender Studie</i>	16
Abbildung 2. <i>Alter der Patientinnen bei der ersten Untersuchung im Rahmen des Früherkennungsprogramms für Frauen mit hohem Risiko für Mammakarzinom</i>	18
Abbildung 3. <i>Verteilung der Hochrisikokriterien der Patientinnen</i>	21
Abbildung 4. <i>Dauer der Teilnahme am Früherkennungsprogramm in Jahren für die verschiedenen Patientenkollektive</i>	31

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1. <i>Kumulatives Risiko für Brust- und Eierstockkrebs bei Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2</i>	10
Tab. 2. <i>Studien zu Früherkennung bei Frauen mit erhöhtem Risiko aufgrund von familiärer Belastung</i>	15
Tab. 3. <i>Verteilung der Risikoberechnungen, im Verlauf des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, bei Patientinnen mit familiär bedingtem hohem Risiko für diese Erkrankung</i>	20
Tab. 4. <i>Bi-RADS-Klassifikation</i>	23
Tab. 5. <i>Karzinome</i>	24
Tab. 6. <i>TNM-Klassifikation; Tumorausdehnung</i>	25
Tab. 7. <i>TNM-Klassifikation; Lymphknotenmetastasen</i>	26
Tab. 8. <i>TNM-Klassifikation; Metastasen</i>	26

Tab. 9. <i>Verteilung nach Art der histologischen Sicherung bei untersuchten Patientinnen</i>	27
Tab. 10. <i>Patientinnen mit Rezidiv-Karzinomen und Zeitpunkt der Diagnose im Früherkennungsprogramm.</i>	28
Tab. 11. <i>Überblick über präoperative Untersuchungen bei Patientinnen mit histologischer Sicherung</i>	29
Tab. 12. <i>Sensitivität und positiver prädiktiver Wert der einzelnen radiologischen Verfahren im Patientenkollektiv</i>	30
Tab. 13. <i>Patientinnenanzahl nach vorhandener histologischer Sicherung und Dauer der Teilnahme am Früherkennungsprogramm</i>	30
Tab. 14. <i>Anzahl der Patientinnen im jeweiligen Jahr des Früherkennungsprogramms, in dem die erste histologische Sicherung (mit malignem Befund und insgesamt) erforderlich war</i>	31
Tab. 15. <i>Präoperative Untersuchungen, Histologie und Rezeptorbefund bei malignem Befund.</i>	34
Tab. 16. <i>Präoperative Untersuchungen bei benignem histologischem Befund.</i>	36
Tab. 17. <i>Der Anteil von Erstscreening-Runden an der Gesamtzahl der Screening- Runden und Detektionsrate bei Frauen mit hereditären Mammakarzinom in publizierten Studien</i>	39
Tab. 18. <i>Sensitivität der radiologischen Untersuchungen bei familiärem Risiko in publizierten Studien im Vergleich zu den Ergebnissen vorliegender Studie</i>	44
Tab. 19. <i>Einschlusskriterien für Patientenkollektiv: ppv-Wert der radiologischen Untersuchungen in publizierten Studien und in Ergebnissen vorliegender Studie</i>	45

Erklärung

Ich Marina Höhne, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Ergebnisse des intensivierten Früherkennungsprogramms für Brustkrebs bei Hochrisikopatientinnen “ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Potsdam, 17.01.2012

Marina Höhne

Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Bick für die Überlassung des Promotionsthemas und die sehr intensive, geduldige und ausführliche Betreuung.

Ich danke weiter den Mitarbeitern des Brustzentrums CCM und der Datenbank in der Poliklinik CCM für die Möglichkeit des Hospitierens und die weitreichende Unterstützung bei meiner Arbeit.

Meinem Ehemann Christoph Höhne danke ich für viel Geduld, Unterstützung mit Rat und Tat und Rückhalt.

Meiner Mutter danke ich für die Ermöglichung des Studiums.