

Aus dem Lehrstuhl für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Evaluation der Versorgungsstruktur der Patientinnen des  
Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Regensburg – Früherkennung  
und Nachsorge

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Mikosch Augele

2024



Aus dem Lehrstuhl für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Evaluation der Versorgungsstruktur der Patientinnen des  
Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Regensburg – Früherkennung  
und Nachsorge

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Mikosch Augele

2024

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Stephan Seitz

2. Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Christoph Nießen

Tag der mündlichen Prüfung:

06.05.2024

# Inhaltsverzeichnis

## 1 Einleitung

### 1.1 Epidemiologie Brustkrebs

1.1.1 Epidemiologie Brustkrebs weltweit

1.1.2 Epidemiologie Brustkrebs Deutschland

1.1.3 Epidemiologie Brustkrebs bei Mutationen

### 1.2 Epidemiologie Eierstockkrebs

1.2.1 Epidemiologie Eierstockkrebs weltweit

1.2.2 Epidemiologie Eierstockkrebs Deutschland

1.2.3 Epidemiologie Eierstockkrebs bei Mutationen

### 1.3 Risikofaktoren Brust- und Eierstockkrebs

### 1.4 Früherkennung und Nachsorge

### 1.5 Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) Regensburg

### 1.6 Fragestellung

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung

### 2.2 Auswertung

### 2.3 strukturierte Literaturrecherche

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Anteil der gesunden und erkrankten Personen

### 3.2 Anteil der Mutationen bei gesunden und erkrankten Personen

### 3.3 sonstige Mutationen bei gesunden und erkrankten Personen

### 3.4 Alter

#### 3.4.1 Alter aller Erfassten

3.4.2 Alter der Personen mit BRCA1-Mutation

3.4.3 Alter der Personen mit BRCA2-Mutation

3.4.4 Alter der Personen ohne Mutation

3.4.5 Alter der Personen mit sonstigen Mutationen

3.4.6 Alter bei Erstdiagnose

3.5 IFN-Teilnahmezeit aller Erfassten

3.6 Teilnehmerate und Adhärenz gesunder Personen

3.7 Teilnehmerate und Adhärenz erkrankter Personen

3.8 strukturierte Literaturrecherche

4 Diskussion

5 Zusammenfassung

6 Abbildungsverzeichnis

7 Literaturverzeichnis

8 Danksagung

9 Lebenslauf

# Erläuterung

Da Brustkrebs größtenteils und Eierstockkrebs ausschließlich eine Erkrankung ist, die Frauen betrifft, wurde in dieser Arbeit entweder die weibliche Form oder eine geschlechtsneutrale Form verwendet. Die männliche Form ist damit ausdrücklich miteinbezogen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie Brustkrebs

### 1.1.1 Epidemiologie Brustkrebs weltweit

Im Jahr 2020 wurden weltweit 19,3 Millionen neue Krebserkrankungen diagnostiziert, davon ungefähr 2,3 Millionen neue Fälle von Brustkrebs. Damit ist Brustkrebs mit 11,7 % noch vor Lungenkrebs (11,4 %) die weltweit häufigste Krebserkrankung. Im Jahr 2020 starben 9,96 Millionen Menschen an einer Krebserkrankung, davon starben 6,9 % (685.000) an Brustkrebs [1].

### 1.1.2 Epidemiologie Brustkrebs Deutschland

In Deutschland erkrankten im Jahr 2018 69.900 Frauen an Brustkrebs. Somit ist auch in Deutschland der Brustkerbs mit 30,0 % die häufigste Krebsneuerkrankung unter Frauen. Mit 17,7 % (18.591) ist Brustkrebs auch die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland im Jahr 2018 [2]. Im selben Jahr lag in Deutschland das Lebenszeitrisiko für Frauen, an Brustkrebs zu erkranken, bei 12,4 %. Das Lebenszeitrisiko daran zu sterben, lag im gleichen Zeitraum bei 3,5 %. 2018 erkrankten im Vergleich 760 Männer in Deutschland an Brustkrebs. Das entsprechende Lebenszeitrisiko zu erkranken, lag für Männer somit bei nur 0,1 %, daran zu sterben bei <0,1 %. Die relative Fünfjahresüberlebensrate bei Frauen liegt bei 86 %. Die relative Überlebensrate wird als Quotient aus dem tatsächlichen Überleben der Krebspatientinnen und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet [3].



### 1.1.3 Epidemiologie Brustkrebs bei Mutationen

Bei Mutationen auf bestimmten Genen, z.B. den BRCA-Genen, steigt das Risiko deutlich, an Brustkrebs zu erkranken. Eine familiäre Häufung zeigt sich bei bis zu einem Viertel der Erkrankten [4]. Das Lebenszeitrisiko zu erkranken, liegt für Frauen, bei denen eine BRCA-Mutation festgestellt wurde, bei 72 % für eine Mutation im BRCA1- und bei 69 % für eine Mutation auf dem BRCA2-Gen [5]. Auch das Risiko, an kontralateralem Brustkrebs zu erkranken, ist bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation erhöht [5, 6]. Dorling et al. hat 34 Genmutationen hinsichtlich des Risikos, an Brustkrebs zu erkranken, untersucht. In absteigender Reihenfolge hinsichtlich des Risikos sind dies: [7]

| <b>Mutation</b> | <b>Odds Ratio (95 % KI)</b> |
|-----------------|-----------------------------|
| • BRCA1         | 10,57                       |
| • BRCA2         | 5,85                        |
| • PALB2         | 5,02                        |
| • TP53          | 3,06                        |
| • CHEK2         | 2,54                        |
| • PTEN          | 2,25                        |
| • ATM           | 2,10                        |
| • BARD1         | 2,09                        |
| • MSH6          | 1,96                        |
| • RAD51C        | 1,93                        |
| • RAD51D        | 1,80                        |
| • NF1           | 1,76                        |
| • STK11         | 1,60                        |
| • FANCC         | 1,26                        |
| • PMS2          | 1,16                        |
| • BRIP1         | 1,11                        |
| • RAD50         | 1,08                        |
| • FANCM         | 1,06                        |

- MSH2 1,06
- MUTYH 1,00
- ABRAXAS1 0,98
- XRCC2 0,96
- NBN 0,90
- MRE11 0,88
- CDH1 0,86
- RECQL 0,84
- EPCAM 0,73
- RINT1 0,72
- GEN1 0,66
- BABAM2 0,62
- MLH1 0,58
- AKT1 0,47
- MEN1 0,37
- PIK3CA 0,21

## **1.2 Epidemiologie Eierstockkrebs**

### **1.2.1 Epidemiologie Eierstockkrebs weltweit**

Eierstockkrebs wurde im Jahr 2020 weltweit bei 314.000 Frauen diagnostiziert. Das entspricht ca. 3 % aller Krebserkrankungen bei Frauen. 208.000 Frauen starben 2020 weltweit an Eierstockkrebs. Das entspricht 4,7 % aller weltweiten krebsbedingten Sterbefälle bei Frauen in 2020 [1].

### **1.2.2 Epidemiologie Eierstockkrebs Deutschland**

In Deutschland erkrankten im Jahr 2018 7.300 Frauen an Eierstockkrebs. Mit 3,1 % stellt er die achthäufigste Krebserkrankung bei Frauen dar. 2018 starben in Deutschland 5.326 Frauen an Eierstockkrebs. Dies macht 5,1 % der krebsbedingten Sterbefälle bei Frauen aus [2]. Das Lebenszeitrisiko für Frauen an Eierstockkrebs zu erkranken, lag in Deutschland im gleichen Zeitraum bei 1,3 %. Das Lebenszeitrisiko an einem Eierstockkrebs zu sterben, lag bei 1,0 %. Aufgrund der oftmals späten Diagnosestellung liegt die relative Fünfjahresüberlebensrate bei nur 42 %.

### **1.2.3 Epidemiologie Eierstockkrebs bei Mutationen**

Bei Mutationen auf bestimmten Genen, z.B. den BRCA-Genen, steigt das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, an. Solche Mutationen zeigen sich bei bis zu einem Viertel der Erkrankten [8]. Das Lebenszeitrisiko zu erkranken liegt für Frauen, bei denen eine BRCA-Mutation festgestellt wurde, bei 41 % für eine Mutation auf dem BRCA1-Gen und bei 17 % für eine Mutation auf dem BRCA2-Gen [5].

## 1.3 Risikofaktoren

Anhand der Epidemiologie ist erkennbar, dass das Geschlecht ein Hauptrisikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs ist [1, 2]. Weitere bekannte Risikofaktoren für Brustkrebs sind:

- höheres Alter [4]
- familiäre Krebsanamnese [9, 10]
- genetisches Risiko [5, 7]
- persönliche Brustkrebsanamnese, z.B. ductales carcinoma in situ (DCIS) [11]
- Nikotin [12]
- Alkohol [13, 14]
- verminderte körperliche Aktivität [15]
- Übergewicht [15]
- kanzerogene Substanzen [16]
- ionisierende Strahlung [17]
- geringe Geburtenzahl [18]
- keine oder nur kurze Stillperioden [19, 20]
- hohe Anzahl der Menstruationszyklen (frühe Menarche, späte Menopause) [21]
- endokrine Interventionen (z.B. Hormontherapie, hormonelle Kontrazeption, etc.) [22]
- hohe Brustdichte [23]
- großer Brustumfang [24]
- Hyperthyreose [25]
- Schichtarbeit [26]
- künstliches Licht während der Nacht [27]

Bisher gibt es keine ausreichende Evidenz, dass aluminiumhaltige Deodorants Brustkrebs verursachen [28].

In mehreren Studien wurde belegt, dass mehr als ein Drittel der postmenopausalen Brustkrebserkrankungen durch modifizierbare Risikofaktoren entstehen und damit auch vermeidbar wären [29].

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöht sich leicht bei oraler Kontrazeption, das Risiko, an Brustkrebs zu versterben, ändert sich hingegen dadurch nicht [30, 31]. Im Gegensatz dazu reduziert sich das Risiko für Eierstockkrebs durch eine orale Kontrazeption [32].

Die Risikofaktoren für eine Erkrankung an Eierstockkrebs entsprechen zu einem großen Teil denen für Brustkrebs. Auch hier sind unter anderem Alter, Bewegungsmangel, Exposition zu Noxen und Kinderlosigkeit wichtige Risikofaktoren [33]. Als Ausnahme muss die orale Kontrazeption genannt werden, welche protektive Eigenschaften in Bezug auf Eierstockkrebs hat [32].

## **1.4 Früherkennung und Nachsorge**

In Deutschland übernehmen die Krankenkassen die Kosten für die Früherkennung von Brustkrebs. Diese Untersuchungen werden durchgeführt, um die Diagnose in einem frühen Krankheitsstadium zu stellen und der Patientin dadurch früher eine gezielte Therapie zukommen lassen zu können. Ziel ist es, dadurch die Mortalität durch Brustkrebs zu senken. Dafür werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Frauen ab dem 30. Lebensjahr: Einmal im Jahr wird die Brust auf Form und Größe inspiziert und die Brustwarzen und die Lymphknoten axillär-, clavicular- und sternal abgetastet.
- Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr: Zusätzlich zur Tastuntersuchung wird alle zwei Jahre ein Mammographie-Screening empfohlen.

Für Frauen, bei denen eine brustkrebsrisiko-erhöhende genetische Mutation festgestellt wurde oder in deren Familien im jungen Alter gehäuft Brustkerbs vorkommt, wurde

deutschlandweit ab 2005 das intensiviertere Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFN) eingeführt. Das „Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs“ war maßgeblich daran beteiligt [34]. Anfangs sollte jede Frau zwischen 25 und 55 Jahre mit einer BRCA1/2-Mutation oder einem Brustkrebsrisiko von mindestens 30 % jährlich eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Tastuntersuchung und halbjährlich eine Mammasonographie durchführen lassen. Zusätzlich konnten diese Frauen ab dem 30. Lebensjahr jährlich eine Mammographie durchführen lassen. Im Laufe der Zeit wurde in Studien gezeigt, dass die Mammographie im jungen Alter im Vergleich zum MRT zu keiner höheren Brustkrebs-Detektionsrate führt [35]. Heute werden Mammographien erst ab 40 Jahren und nur alle ein oder zwei Jahre empfohlen in Abhängigkeit der Brustdrüsendichte und des Befundes [34].

Seit 2013 besteht das IFN-Programm aus drei Gruppen. Dabei unterscheidet sich je nach Gruppe das Eintritts- und Endalter der IFN-Untersuchungen:

Die erste Gruppe sind Ratsuchende und Patientinnen mit einer Mutation eines der Hochrisikogene, z.B. BRCA1, BRCA2, TP53 und PALB2 [7]. Diese Gruppe ist durch spezielle Verträge mit den Krankenkassen berechtigt, einmal im Jahr eine Mamma-MRT Untersuchung mit einer ergänzenden Mammasonographie durchführen zu lassen. Zusätzlich wird halbjährlich eine Mammasonographie angeboten. Eine Mammographie wird ergänzend jährlich angeboten. Insbesondere bei sehr geringer Brustdrüsendichte wird eine zusätzliche Mammographie durchgeführt. Die Teilnehmerinnen sind berechtigt, ab dem 25. Lebensjahr an dem IFN-Programm teilzunehmen.

Die Gruppe zwei umfasst Patientinnen und Ratsuchende mit Mutationen moderater Risikogene, z.B. CHEK2, BARD1, ATM und RAD51 [7]. Bei diesen Frauen kann die Teilnahme an dem IFN-Programm ab dem 30. Lebensjahr erfolgen und endet mit dem vollendeten 70. Lebensjahr. Es werden die Untersuchungen im selben Schema (MRT und Mammographie jährlich, Sonographie zusätzlich halbjährlich) wie bei Gruppe eins durchgeführt.

Die Gruppe drei umfasst Patientinnen und Ratsuchende mit einem statistisch hohen Erkrankungsrisiko, bei denen aber keine Mutation eines Risikogens festgestellt werden konnte. Die Früherkennung erfolgt ab dem 30. Lebensjahr und endet mit dem 50. Lebensjahr, wobei diese Frauen dann in das allgemeine Screening-Programm überführt werden. Zwischen dem 30. und dem 50. Lebensjahr werden die Untersuchungen im selben Schema (MRT und Mammographie jährlich, Sonographie zusätzlich halbjährlich) wie bei Gruppe eins und zwei durchgeführt.

Um festzustellen bei welchen Patientinnen oder Ratsuchenden eine humangenetische Beratung und ggf. molekulargenetische Testung angezeigt und zu empfehlen ist, wurde vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs eine Checkliste zur Erfassung einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs erstellt [36, 37]. Einschlusskriterien sind unter anderem „Familien mit (je aus einer Familienseite) [..]

- mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen, unabhängig vom Alter
- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Geburtstag) erkrankt ist
- mindestens einer an Brust- und [zusätzlich] einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 51. Geburtstag
- mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Geburtstag
- mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mindestens einem/einer weiteren Erkrankten an Brust- oder Eierstockkrebs“ [37]

Neben diesen Einschlusskriterien bei der Familienanamnese gibt es auch noch spezielle Kriterien für die Patientenanamnese:

- „eigene Erkrankung an einem triple-negativen Mammakarzinom (Fehlen der Expression des Östrogenrezeptors (ER), des Progesteronrezeptors (PR) und des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-2-Rezeptors) [38] mit einem Erkrankungsalter  $\leq 60$  Jahre
- eigene Erkrankung an einem Ovarialkarzinom“ [37]

In der Humangenetik des Universitätsklinikums Regensburg wurden berechnigte Personen auf Mutationen der folgenden Gene untersucht:

1. bis 2015: BRCA1 und BRCA2
2. von 2015 bis Ende 2017: BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, NBN und TP53
3. seit Januar 2018: wie 2., aber keine Untersuchung mehr von NBN, dafür von BRIP1
4. seit 2019: wie 2. und 3., zusätzliche Untersuchung von BARD1

Aktuell werden bei Ratsuchenden also elf Gene, BRCA1, BRCA2, CHEK2, BARD1, ATM, PALB2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, CDH1 und TP53, untersucht [39]. Bis 2015 wurde nur auf eine Mutation der BRCA1 und BRCA2 Gene hin untersucht.

2005 wurde das Mammographie-Screening in Deutschland eingeführt. In der Folge kam es bis 2009 zu einem starken Anstieg diagnostizierter Brustkrebserkrankungen. Die Neuerkrankungsinzidenz je 100.000 stieg dabei von ca. 100 auf 125. Seitdem sind die Zahlen der Erstdiagnosen leicht abfallend. Die altersstandardisierte Sterberate war in dem gesamten Zeitraum leicht rückläufig [4].



## **1.5 Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) Regensburg**

Das Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) Regensburg ist seit 2011 aktiv und Teil des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Aktuell gibt es in Deutschland 23 Zentren. Im Jahr 2020 wurde das FBREK-Zentrum Regensburg als eines der ersten Konsortialzentren nach den Maßgaben der Deutschen Krebsgesellschaft durch die OnkoZert®-GmbH zertifiziert [40]. OnkoZert® ist ein unabhängiges Institut, das im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft das Zertifizierungssystem zur Überprüfung von Organkrebszentren und onkologischen Zentren gemäß den entsprechenden fachlichen Anforderungen betreut. Die Zentren des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs führen eine interdisziplinäre umfassende Beratung und Versorgung von Patientinnen und deren Angehörigen durch. Dies beinhaltet eine interdisziplinäre, humangenetische und gynäkologische Beratung, die molekulargenetische Testung auf bekannte Risikogene sowie das Angebot zur Teilnahme an einem strukturierten, intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFN). Des Weiteren werden Beratung und Durchführung von risikoreduzierenden, operativen Maßnahmen und tumorspezifischen Systemtherapien angeboten. Im FBREK-Zentrum Regensburg werden aktuell mehr als 700 Patientinnen und Ratsuchende betreut.

## **1.6 Fragestellung**

Diese medizinische Doktorarbeit soll die Versorgungsstruktur (insbesondere Früherkennung und Nachsorge) des Hochrisikokollektivs, welches am FBREK-Zentrum betreut wird, systematisch erfassen und evaluieren. Die Arbeit soll nicht nur die aktuelle Situation beschreiben, sondern auch das Ableiten konkreter Handlungsmaßnahmen für die klinische Versorgung und Versorgungsforschung ermöglichen. Die Fragestellungen, die für diese Arbeit festgelegt wurden, beziehen sich auf das intensivierte Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFN) des FBREK-Zentrums Regensburg. Folgende Punkte sollen untersucht werden:

- Wie hoch ist die Teilnahmerate an der IFN?
- Wie hoch ist die Adhärenz an der IFN?
- Wie ist die Altersstruktur des erfassten Kollektivs?
- Wie hoch ist das durchschnittliche Erkrankungsalter?
- Gibt es mit Blick auf die vorgenannten Fragen Unterschiede zwischen den einzelnen Risikogruppen?
- Wie hoch ist der Anteil der bereits an Brustkrebs Erkrankten?
- Wie hoch ist der Anteil der nicht erkrankten Personen?
- Wie hoch ist der Anteil verschiedener Mutationen bei erkrankten und gesunden Personen?

Die Ergebnisse sollen anhand der aktuell existierenden Literatur beurteilt und interpretiert werden. Weitere Maßnahmen für das Zentrum sollen abgeleitet und evtl. weiterführende Fragestellungen entwickelt werden.

## **2 Material und Methoden**

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Daten der Krankenhaus- und Patienten-Dokumentationssysteme. Der Hauptteil der Daten konnte anhand des Krankenhaus- und Patienten-Dokumentationssystems, Medical Control Center (MCC) der Meierhofer AG, am Caritas-Krankenhaus, St. Josef, Regensburg erhoben werden. Zusätzlich wurde auf Daten des Dokumentationssystems der Registerstudie, BRCA-2006, des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs zugegriffen. Zur Vervollständigung des Datensatzes wurde sowohl das Patientendokumentationssystem „Medical Office“ von INDAMED verwendet als auch auf physikalische Patientenakten des Instituts für Humangenetik des Universitätsklinikum Regensburg zugegriffen. Anhand dieser Daten wurde ein Datensatz mit zuvor definierten Variablen erstellt.

Die Arbeit wurde im Rahmen des Projektes, Evaluation der Versorgungsstruktur der PatientInnen des Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Regensburg, erstellt und wurde konform der Deklaration von Helsinki und nach GCP/ICH durchgeführt (Ethikkommission bei der Universität Regensburg – 21-2297-104).

Es erfolgte zudem eine strukturierte Literaturrecherche.

### **2.1 Datenerhebung**

Der Erfassungszeitraum umfasst Patientinnen, die zwischen dem 01.01.2012 bis 30.12.2020 in Behandlung oder Beratung waren. Die Datenerhebung begann am 08.02.2021 und endete am 18.10.2021. Die Datenerhebung fand aufgrund des strikten Datenschutzes immer vor Ort in den Kliniken statt. Es wurde ein Arbeitsplatz am Caritas Krankenhaus, St. Josef, Regensburg mit Zugriff auf die BRCA2006-Datenbank und die Kliniksoftware, MCC, eingerichtet. Auch am Universitätsklinikum Regensburg wurde im Fachbereich der Humangenetik ein Arbeitsplatz eingerichtet, um auf deren Datenbank zugreifen zu können.

Die Regensburger Kohorte wurde in acht Gruppen eingeteilt und in separaten Excel-Tabellen erfasst.

- gesunde Personen mit einer BRCA1-Mutation („BRCA1 gesund“)
- gesunde Personen mit einer BRCA2-Mutation („BRCA2 gesund“)
- gesunde Personen mit einer anderen relevanten Mutation, z.B. CHEK2, PALB2, RAD51, ATM, NBN, BARD1 („Sonstige gesund“)
- gesunde Personen mit einer erhöhten familiären Belastung ohne eine Mutation („keine Mutation gesund“)
- erkrankte Personen mit einer BRCA1-Mutation („BRCA1 erkrankt“)
- erkrankte Personen mit einer BRCA2-Mutation („BRCA2 erkrankt“)
- erkrankte Personen mit einer anderen relevanten Mutation, z.B. CHEK2, PALB2, RAD51, ATM, NBN, BARD1 („sonstige erkrankt“)
- erkrankte Personen ohne Nachweis einer Mutation („keine Mutation erkrankt“)

Als gesund gelten Personen, die nicht vor oder während des Erfassungszeitraums an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten. Gesunde werden nicht als Patientinnen, sondern als Ratsuchende oder Gesunde bezeichnet.

Die Einschlusskriterien für eine erhöhte familiäre Belastung wurden vom Deutschen Konsortium für Familiärer Brust- und Eierstockkrebs erarbeitet und für diese Arbeit übernommen [36].

Die Datenstruktur wurde in den gruppenspezifischen Excel-Tabellen identisch aufgebaut. Für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom wurden dieselben Daten erfasst wie für Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Es folgt eine Liste der erfassten Variablen:

- Name
- Geburtsdatum
- Datum der ersten humangenetischen Beratung
- weitere Informationen zur humangenetischen Testung
- getestete Mutation
- Patienten ID
- Ort der Früherkennung
- Daten aller IFN-Untersuchungen zwischen 01.01.2012 und 31.12.2020, aufgeteilt nach der jeweiligen Untersuchungsmethode (Ultraschall, Mammographie oder Magnetresonanztomographie)
- Zeitraum zwischen der ersten und der letzten IFN-Untersuchung in Monaten
- Regelmäßigkeit der Teilnahme an IFN-Untersuchungen
- Alter in Jahren bezogen auf den Stichtag 30.12.2020.

Zusätzlich wurde bei der Tabelle der erkrankten Patientinnen erfasst:

- Datum Erstdiagnose
- Befund der Erstdiagnose

Diese zusätzlichen Daten wurden für Mamma-, Ovarial- und Zweitkarzinome sowie Rezidive erfasst.

Der Datensatz mit den Namen verbleibt auf dem klinikinternen Server.

## 2.2 Auswertung

Für die Auswertung wurden die Daten anonymisiert und aggregiert. Der Datensatz wurde in Excel 2013 erfasst. Um die gewünschten Auswertungen durchzuführen, wurden die benötigten Daten aus den acht vorher beschriebenen Gruppen in einer großen Datei zusammengeführt und ausgewertet. Es wurden folgende Definitionen festgelegt:

- Nichtteilnahme: Personen, die nach der ersten Vorstellung bzw. Beratung keine Vorsorgeuntersuchung im Zentrum wahrgenommen haben
- Teilnahme: alle IFN-Untersuchungen einer Person innerhalb eines Jahres zählen als *eine* Teilnahme
- Teilnahmezeit: Zeitraum zwischen der ersten und der letzten IFN-Untersuchung in Monaten
- Alter: Die Berechnung des Alters erfolgte bezogen auf den Stichtag 30.12.2020 und wurde in Jahren angegeben.
- Alter bei Erstdiagnose: Die Berechnung des Alters erfolgte aus der Differenz zwischen Geburtsdatum und dem Datum der Erstdiagnose und wurde in Jahren angegeben. Es wurde auf das letzte volle Jahr abgerundet.
- Adhärenz: Wiederholte Teilnahme (mehr als zwei Teilnahmen) mit einer Frequenz von mindestens einer Untersuchung alle zwei Jahre. Eine Unterbrechung der Teilnahme an den IFN-Untersuchungen von länger als zwei Jahren wurde als Abbruch im Sinne der Adhärenz definiert.

Ratsuchenden und Patientinnen ist es freigestellt, ob sie die IFN-Untersuchung am FBREK Zentrum oder extern bei niedergelassenen Ärzten durchführen. Bei allen Auswertungen, die mit IFN-Untersuchungsdaten erhoben wurden, muss deshalb beachtet werden, dass nur die Daten der IFN-Untersuchungen des eigenen FBREK-Zentrums in Regensburg vorliegen.

Zur statistischen Überprüfung der Aussagekraft der Daten wurden einseitige T-Tests durchgeführt. Ein Ergebnis wurde als signifikant eingestuft, wenn die

Irrtumswahrscheinlichkeit (Alpha Wert) unter 5 % lag. Die erhobenen Daten entsprechen teilweise der Nominalskala und teilweise der Kardinalskala. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden Mittelwerte und Mediane angegeben und berechnet.

## **2.3 strukturierte Literaturrecherche**

Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu vergleichen, einzuordnen und zu interpretieren, wurde eine strukturierte Literaturrecherche durchgeführt. Die PubMed® Suche umfasst folgende Suchbegriffe:

- BRCA AND breast screening
- BRCA AND early detection
- high risk AND screening AND breast cancer AND adherence
- high risk AND early detection AND breast cancer AND adherence

Es wurde nach Publikationen im Zeitraum Beginn des Jahres 2010 bis Ende des Jahres 2021 gesucht. Die Publikationen wurden auf Relevanz geprüft bezüglich der Fragen der Adhärenz und Teilnehmerate.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Anteil der gesunden und erkrankten Personen

Die Kohorte wurde in zwei Hauptgruppen unterteilt.

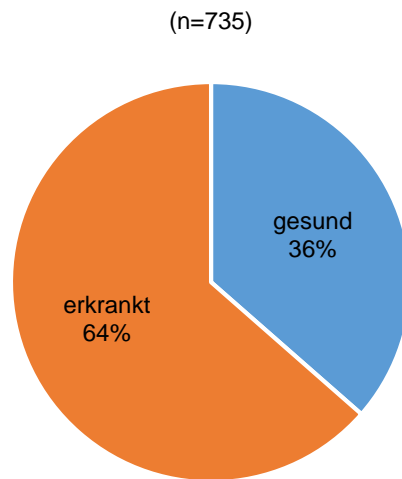


Abbildung 1: Anteil der gesunden und erkrankten Personen

Alle erfassten Personen wurden in diesem Kreisdiagramm in zwei unterschiedliche Gruppen unterteilt. Die Anteile wurden in Prozent aller erfassten Personen angegeben (n = 735). Es zeigt sich, dass ungefähr zwei Drittel der Personen zum Stichtag 30.12.2020 erkrankt war. Fast alle Erkannten waren schon erkrankt als sie sich erstmals im Zentrum vorgestellt hatten (466/467). Etwa ein Drittel der Personen war bis zum Ende des Erhebungszeitraumes gesund. Eine genauere Unterteilung der Erkrankten und Gesunden wird an späterer Stelle in dieser Arbeit näher dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass fast zwei Drittel der untersuchten Personen am Zentrum zum Stichtag 30.12.2020 erkrankt waren.



## 3.2 Anteil der Mutationen bei gesunden und erkrankten Personen

Hier wurden alle Erfassten nach Art der Mutation und nach Erkrankungsstatus unterteilt.

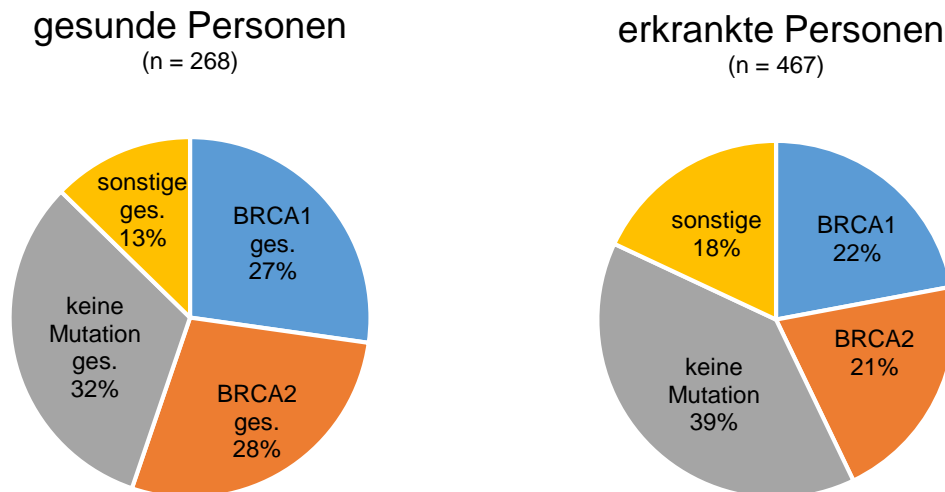


Abbildung 2: Anteil der Mutationen bei gesunden und erkrankten Personen

In diesen beiden Kreisdiagrammen wird die Häufigkeit der einzelnen Risikogruppen in Prozent aller Gesunden (n = 268) und aller Erkrankten (n = 467) angegeben. Unter den Gesunden wurde bei 55 % (128/268) eine Mutation im BRCA-Gen festgestellt, danach entfallen jeweils ca. die Hälfte auf das BRCA1- und BRCA2-Gen. Der Anteil aller anderen relevanten Mutationen ist jeweils klein, weswegen diese unter „sonstige gesund“ zusammengefasst wurden. Zusammengefasst machen diese Patientinnen jedoch einen nicht zu vernachlässigenden Anteil von 13 % (34/268) aus. Gesunde Personen mit einer erhöhten familiären Belastung ohne Nachweis einer relevanten Mutation „keine Mutation gesund“ sind am FBREK Regensburg häufiger vertreten als Personen mit jeweils einer BRCA1-oder BRCA2-Mutation.

Unter den Erkrankten wurde bei 43 % (202/467) eine Mutation im BRCA-Gen festgestellt. Auch hier war die Aufteilung zwischen BRCA1- und BRCA2-Mutation mit 22 % beziehungsweise 21 % fast gleich. Für die größte Gruppe der Erkrankten, 39 %

(181/467), konnte in der humangenetischen Untersuchung keine relevante Mutation festgestellt werden („keine Mutation erkrankt“). Der Anteil aller anderen relevanten Mutationen ist ebenfalls jeweils klein, weswegen dieser unter „sonstige erkrankt“ zusammengefasst wurde. Er macht in seiner Summe aber relativ viel, nämlich 18 % (84/467) der Erkrankten aus.

Zusammenfassend lässt sich aus den Daten ersehen, dass bei über der Hälfte der Gesunden eine Mutation im BRCA-Gen vorliegt, und dass bei mehr als einem Drittel der Erkrankten keine Mutation festgestellt wurde.

### 3.3 sonstige Mutationen bei gesunden und erkrankten Personen

Es wurde das Verteilungsmuster der Mutationen, die nicht das BRCA-Gen betreffen, der Risikogruppen „sonstige Mutationen bei Gesunden und Erkrankten“ erfasst.

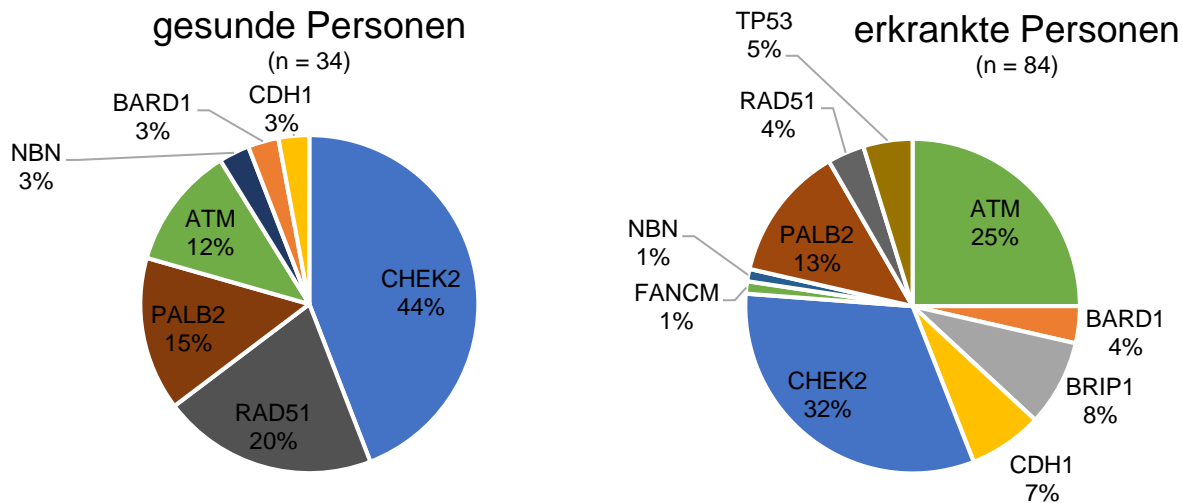


Abbildung 3: sonstige Mutationen bei gesunden und erkrankten Personen

In dieser Abbildung wird in zwei Kreisdiagrammen das Verteilungsmuster der sonstigen Mutationen bei Gesunden und Erkrankten visualisiert. Zur besseren Übersicht hat jede Mutation bei Gesunden und Erkrankten den gleichen Farbton. Die Häufigkeit der

Mutationen wird in Prozent aller sonstigen Mutationen bei Gesunden (n = 34) und Erkrankten (n = 84) angegeben.

Die größte Untergruppe der Nicht-BRCA-Gen-Mutationen ist bei den Gesunden mit 44 % (15/34) und den Erkrankten mit 32 % (27/84) die CHEK2-Mutation. PALB2-Mutationen sind prozentual bei Gesunden etwa genauso häufig wie bei Erkrankten 15 % (5/34) beziehungsweise 13 % (11/84). Veränderungen im FANCM-, RAD51-, BARD1-, CDH1-, BRIP1- und NBN-Gen hingegen sind relativ selten. Diese Mutationen konnten im gesamten Erhebungszeitraum jeweils nur bei einigen wenigen Frauen nachgewiesen werden. Veränderungen auf dem ATM-Gen sind bei Erkrankten mit 25 % (21/84) deutlich häufiger als bei Gesunden mit nur 12 % (4/34). Im Gegensatz dazu ist die Gruppe „RAD51“ bei Gesunden mit 20 % (7/34) größer als bei Erkrankten mit nur 4 % (3/84).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CHEK2-Mutation die häufigste Nicht-BRCA-Mutation in der Kohorte der Gesunden und Erkrankten ist. Des Weiteren unterscheidet sich die prozentuale Verteilung zwischen Gesunden und Erkrankten mit einer Mutation auf dem ATM- (25 % bei Erkrankten im Vergleich zu 12 % bei Gesunden) und RAD51-Gen (4 % bei Erkrankten im Vergleich zu 20 % bei Gesunden) stark.

## 3.4 Alter

Zur besseren Verständlich- und Übersichtlichkeit wurde entweder der Durchschnitt mit Standardabweichung oder Durchschnitt und Median abgebildet.

### 3.4.1 Alter aller Erfassten

Das mittlere Alter aller erfassten Frauen wird in den zwei Gruppen „gesund“ und „erkrankt“ dargestellt.

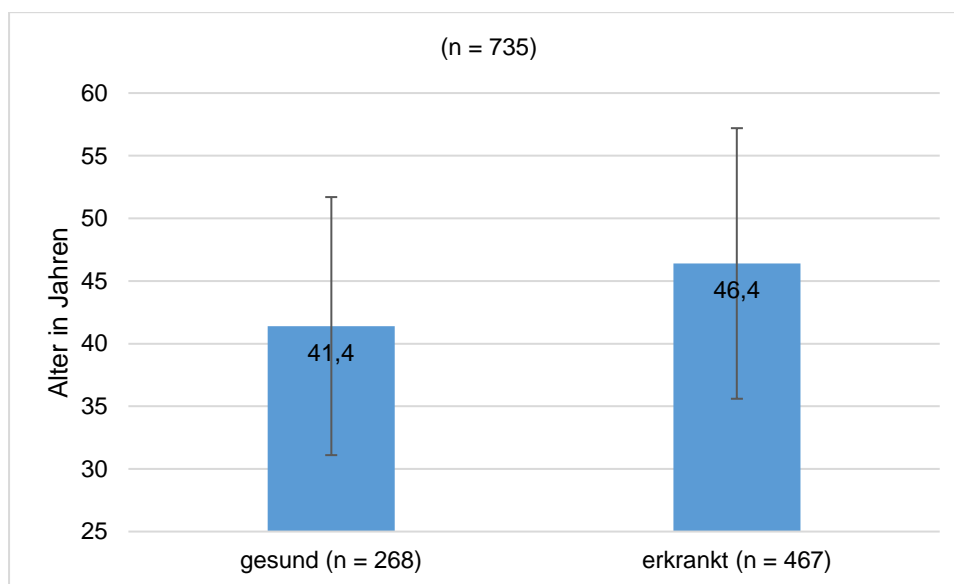


Abbildung 4: mittleres Alter aller Erfassten

Die Daten werden anhand eines Säulendiagrammes visualisiert. Auf der Y-Achse ist das Alter in Jahresschritten angegeben. Die Skala reicht in Fünfjahresschritten von 25 bis 60 Jahre. Auf der X-Achse sind die zwei Gruppen, gesund (n = 268) und erkrankt (n = 467), aufgetragen. In beiden Gruppen wurde die Standardabweichung eingezeichnet. Die Berechnung des Alters erfolgte bezogen auf den Stichtag 30. Dezember 2020.

Bei beiden Gruppen ist die Standardabweichung mit ca. 10 Jahren ähnlich groß. Der einseitige T-Test zeigt, dass sich das mittlere Alter der Erkrankten statistisch signifikant

( $p < 0,001$ ) von dem mittleren Alter der Gesunden unterscheidet. Ebenso zeigt sich, dass mehr Erkrankte als Gesunde erfasst sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das mittlere Alter der Gesunden deutlich kleiner ist als das der Erkrankten.

### 3.4.2 Alter der Personen mit BRCA1-Mutation

Es werden die mittleren und medianen Alter aller Gesunden und Erkrankten mit einer BRCA1-Mutation untersucht.

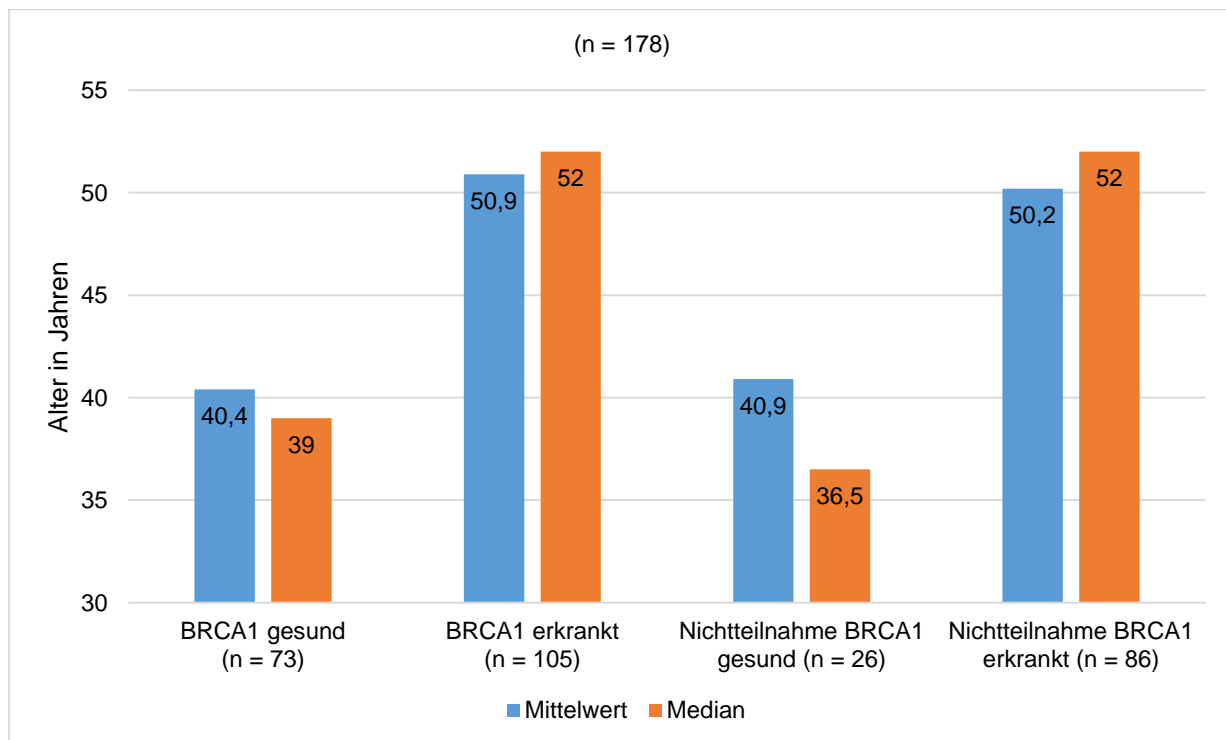


Abbildung 5: mittlere und mediane Alter BRCA1

In diesem Säulendiagramm werden die mittleren und medianen Alter der Gesunden und Erkrankten mit einer BRCA1-Mutation dargestellt. Auf der Y-Achse ist das Alter in Jahresschritten angegeben. Die Skala reicht in Fünfjahresschritten von 30 bis 55 Jahre. Auf der X-Achse sind vier Gruppen aufgetragen, BRCA1 gesund (n = 73), BRCA1 erkrankt (n = 105), Nichtteilnahme BRCA1 gesund (n = 26) und Nichtteilnahme BRCA1 erkrankt (n = 86). Jede Gruppe wiederum enthält zwei farblich unterschiedliche Säulen

mit den Mittelwerten und Medianen. Die Berechnung des Alters erfolgte bezogen auf den Stichtag 30. Dezember 2020.

In allen Gruppen unterscheiden sich Mittelwert und Median nur wenig. Erkrankte Personen mit einer BRCA1-Mutation sind im Mittel 10,5 Jahre älter als gesunde mit derselben Mutation. Der Mittelwert und der Median unterscheiden sich nicht stark zwischen allen Erfassten mit einer BRCA1-Mutation und den Erfassten, die nicht am IFN-Programm („Nichtteilnahme“) an dem Zentrum teilnahmen. Bei der Gruppe „Nichtteilnahme“ ist das mittlere Alter ebenso deutlich (9,7Jahre) höher bei den Erkrankten als bei den Gesunden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das mittlere Alter der Gesunden mit einer BRCA1-Mutation statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) kleiner ist als das der Erkrankten mit BRCA1-Mutation.

### 3.4.3 Alter der Personen mit BRCA2-Mutation

Es werden die mittleren und medianen Alter der Gesunden und Erkrankten mit einer BRCA2-Mutation untersucht.

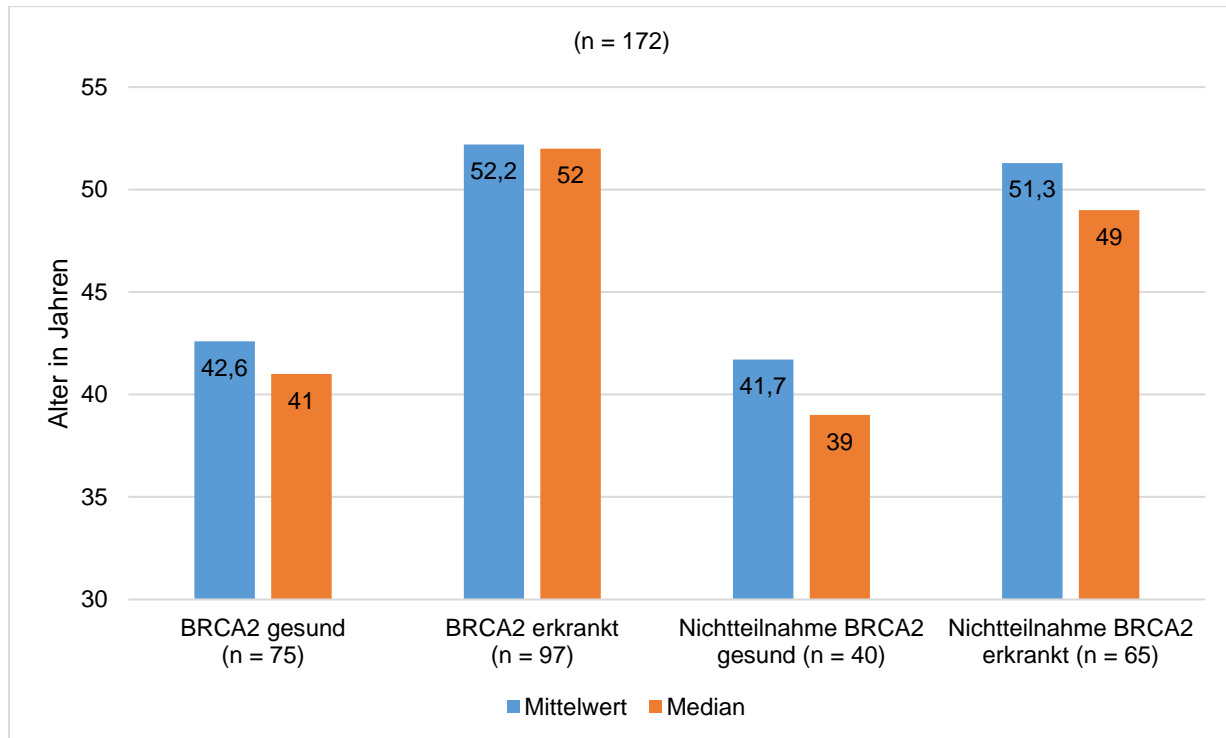


Abbildung 6: mittlere und mediane Alter BRCA2

In diesem Säulendiagramm werden die mittleren und medianen Alter der Gesunden und Erkrankten mit einer BRCA2-Mutation dargestellt. Die Skala reicht an der Y-Achse in Fünfjahresschritten von 30 bis 55 Jahre. Auf der X-Achse sind vier Gruppen aufgetragen, BRCA2 gesund (n = 75), BRCA2 erkrankt (n = 97), Nichtteilnahme BRCA2 gesund (n = 40) und Nichtteilnahme BRCA2 erkrankt (n = 65). Jede Gruppe wiederum enthält zwei farblich unterschiedliche Säulen mit den Mittelwerten und Medianen. Die Berechnung des Alters erfolgt bezogen auf den Stichtag 30. Dezember 2020.

Erkrankte Personen mit einer BRCA2-Mutation sind im Mittel 9,8 Jahre älter als gesunde Personen mit derselben Mutation. Der Mittelwert ist bei den Erfassten mit einer BRCA2-Mutation, die nicht am IFN-Programm teilnahmen („Nichtteilnahme BRCA2 gesund“), um

0,9 Jahre kleiner als bei teilnehmenden Gesunden mit einer BRCA2-Mutation. In allen Gruppen unterscheiden sich Mittelwert und Median nur wenig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die mittleren und medianen Alter der Gesunden mit einer BRCA2-Mutation statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) kleiner sind als die der Erkrankten mit der gleichen Mutation.

### 3.4.4 Alter der Personen mit keiner Mutation

Es werden die mittleren und medianen Alter der Gesunden und Erkrankten untersucht, bei denen keine relevante Mutation nachgewiesen werden konnte.

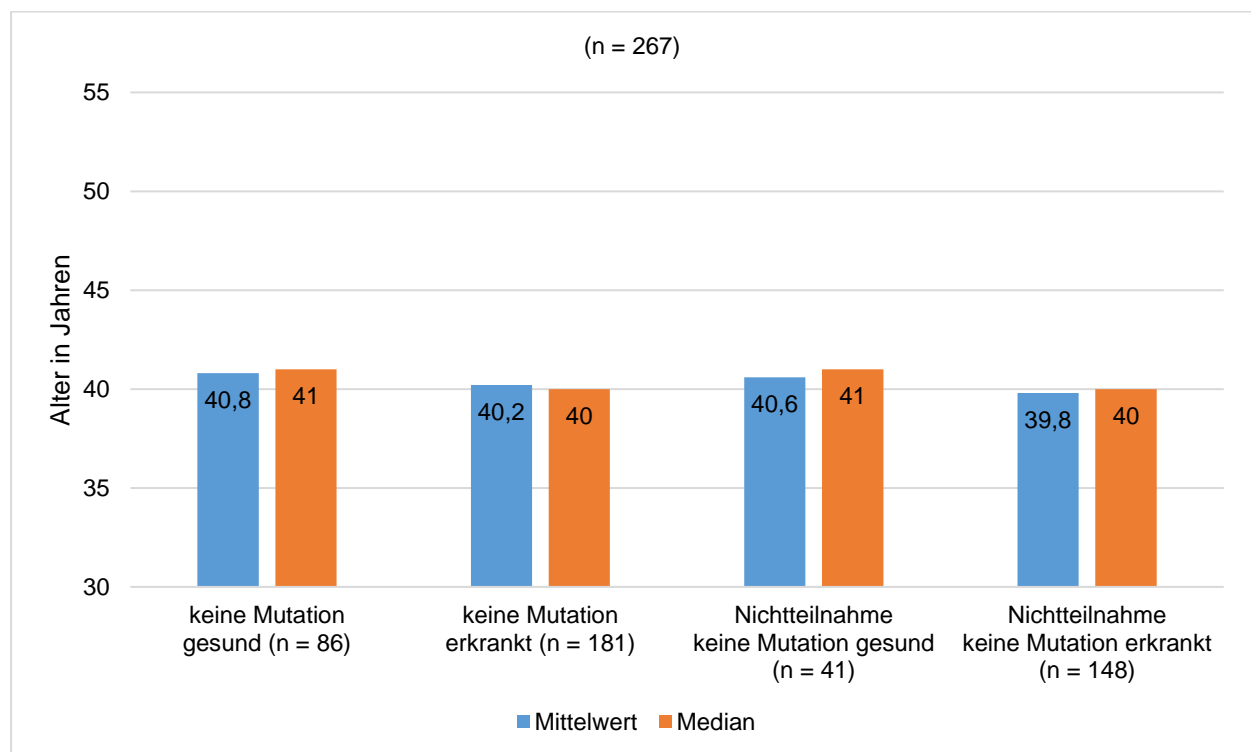


Abbildung 7: mittlere und mediane Alter keine Mutation

In diesem Säulendiagramm werden die mittleren und medianen Alter der Gesunden und Erkrankten ohne Mutation dargestellt. Auf der Y-Achse ist das Alter in Jahresschritten angegeben. Die Skala reicht in Fünffahresschritten von 30 bis 55 Jahre. Auf der X-Achse sind vier Gruppen aufgetragen, keine Mutation gesund (n = 86), keine Mutation erkrankt (n = 181), Nichtteilnahme keine Mutation gesund (n = 41) und Nichtteilnahme keine



Mutation erkrankt ( $n = 148$ ). Jede Gruppe wiederum enthält zwei farblich unterschiedliche Säulen mit den Mittelwerten und Medianen. Die Berechnung des Alters erfolgt bezogen auf den Stichtag 30. Dezember 2020.

Es zeigen sich vergleichbare mittlere und mediane Alter in der Kohorte „keine Mutation“. Im Mittel sind Erkrankte, bei denen keine relevante Mutation nachgewiesen werden konnte, sogar 0,6 Jahre jünger als entsprechende Gesunde. Hierbei handelt es sich aber nicht um eine statistisch signifikante Differenz des medianen Alters ( $p = 0,17$ ). Erkrankte ohne Mutation, die nicht am IFN-Programm teilnahmen, sind im Mittel um 0,8 Jahre jünger als Gesunde ohne Mutation, die nicht teilnahmen. In allen Gruppen unterscheiden sich Mittelwert und Median nur geringfügig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die mittleren und medianen Alter der Gesunden und Erkrankten ohne Mutation nicht signifikant ( $p = 0,17$ ) unterscheiden. Das Alter der Personen, die nicht am IFN-Programm teilnehmen, unterscheidet sich kaum von den Personen die am Programm teilnehmen.

### 3.4.5 Alter der Personen mit sonstigen Mutationen

Es werden die mittleren und medianen Alter der Gesunden und Erkrankten mit Mutationen, die nicht das BRCA-Gen betreffen, erfasst. („Sonstige“)

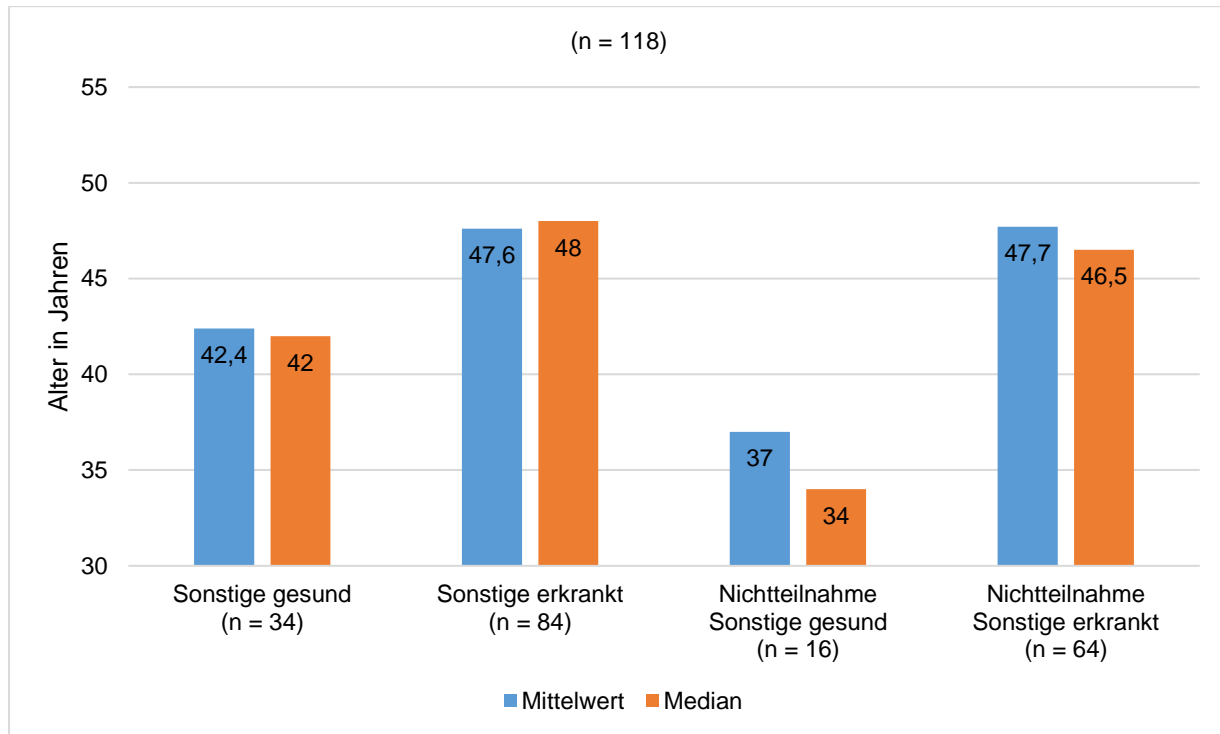


Abbildung 8: mittlere und mediane Alter mit sonstigen Mutationen

Die Daten werden anhand eines Säulendiagramms abgebildet. Auf der Y-Achse ist das Alter in Jahresschritten angegeben. Die Skala reicht in Fünfjahresschritten von 30 bis 55 Jahre. Auf der X-Achse sind vier Gruppen aufgetragen, Sonstige gesund (n = 34), Sonstige erkrankt (n = 84), Nichtteilnahme Sonstige gesund (n = 16) und Nichtteilnahme Sonstige erkrankt (n = 64). Jede Gruppe wiederum enthält zwei farblich unterschiedliche Säulen mit den Mittelwerten und Medianen. Die Berechnung des Alters erfolgt bezogen auf den Stichtag 30. Dezember 2020.

In der Gruppe „Nichtteilnahme Sonstige gesund“ zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen Mittelwert und Median von drei Jahren. Dies könnte an der geringen Teilnehmerate liegen. Zusätzlich wird der relative Unterschied zwischen Median und Mittelwert größer, da der Zahlenwert kleiner wird. Erkrankte mit einer Nicht-BRCA-Mutation sind im Mittel 5,2 Jahre älter als Gesunde mit einer Nicht-BRCA-Mutation.

Gesunde mit einer Nicht-BRCA-Mutation, die nicht am IFN-Programm teilnahmen, sind im Mittel 5,2 Jahre jünger als teilnehmende Gesunden mit einer Nicht-BRCA-Mutation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die mittleren und medianen Alter der Gesunden mit einer Nicht-BRCA-Mutation kleiner sind als die der Erkrankten mit einer Nicht-BRCA-Mutation.

### 3.4.6 Alter bei Erstdiagnose

Es wird das mittlere Alter Erkrankter bei der Erstdiagnose in vier Gruppen genauer betrachtet.

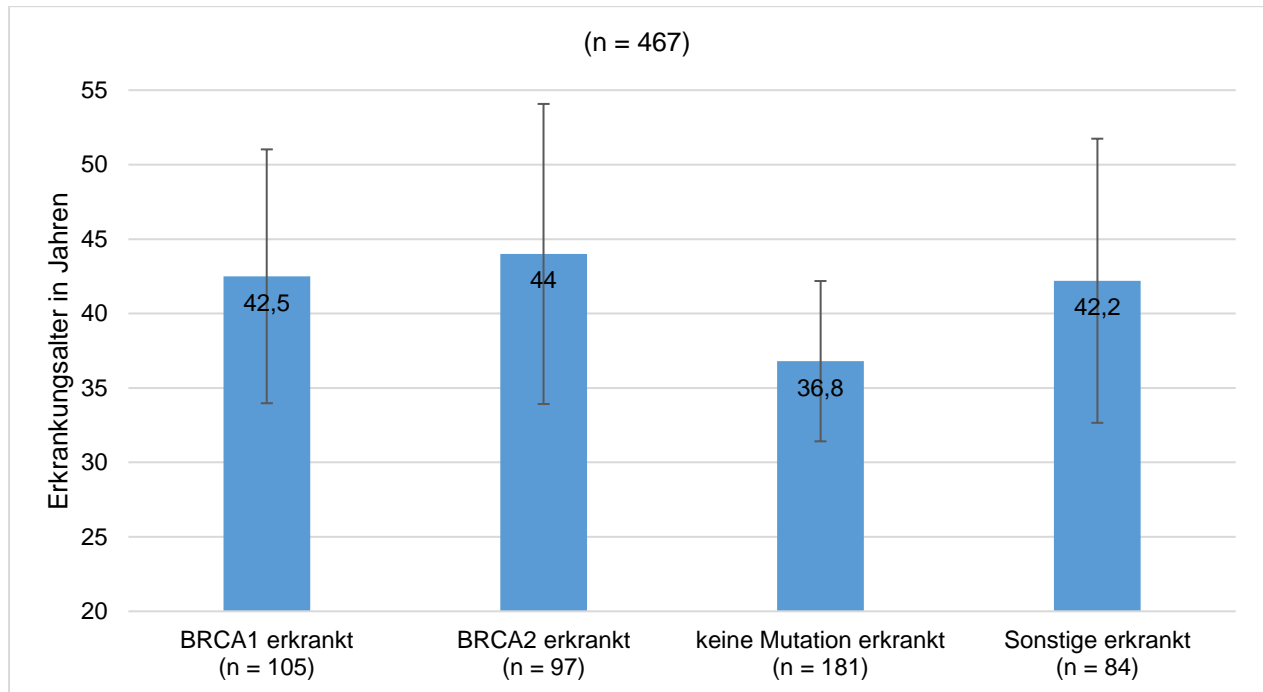


Abbildung 9: mittleres Alter bei Erstdiagnose erkrankter Personen

Zur Visualisierung dieser Variablen wird ein Säulendiagramm verwendet. Auf der Y-Achse ist das Alter in Fünfjahresschritten aufgetragen. Die Skala reicht von 20 bis 55 Jahre. Auf der X-Achse sind vier Gruppen aufgetragen, BRCA1 erkrankt (n = 105), BRCA2 erkrankt (n = 97), keine Mutation erkrankt (n = 181) und Sonstige erkrankt (n = 84). Bei jeder Gruppe wurde die Standardabweichung eingezeichnet. Die Berechnung des Alters erfolgte aus der Differenz zwischen Geburtsdatum und dem Datum der Erstdiagnose und wird in Jahren angegeben.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose ist in den Gruppen „BRCA1 erkrankt“, „BRCA2 erkrankt“ und Nicht-BRCA-Mutationen („Sonstige erkrankt“) ähnlich. Die Personen der Gruppe „keine Mutation erkrankt“ erkrankten im Mittel 7,2 Jahre früher als die Gruppe mit einer BRCA2-Mutation. Am ältesten sind, mit im Mittel 44 Jahren, erkrankte Personen bei denen eine BRCA2-Mutation nachgewiesen wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Erkrankte mit keiner relevanten Mutation „keine Mutation erkrankt“ statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) im Vergleich am frühesten erkrankten.

### 3.5 IFN-Teilnahmezeit aller Erfassten

Hier werden die mittlere und mediane Teilnahmezeit aller Erfassten an dem IFN-Programm nach den Kriterien, gesund und erkrankt, unterteilt und erfasst.

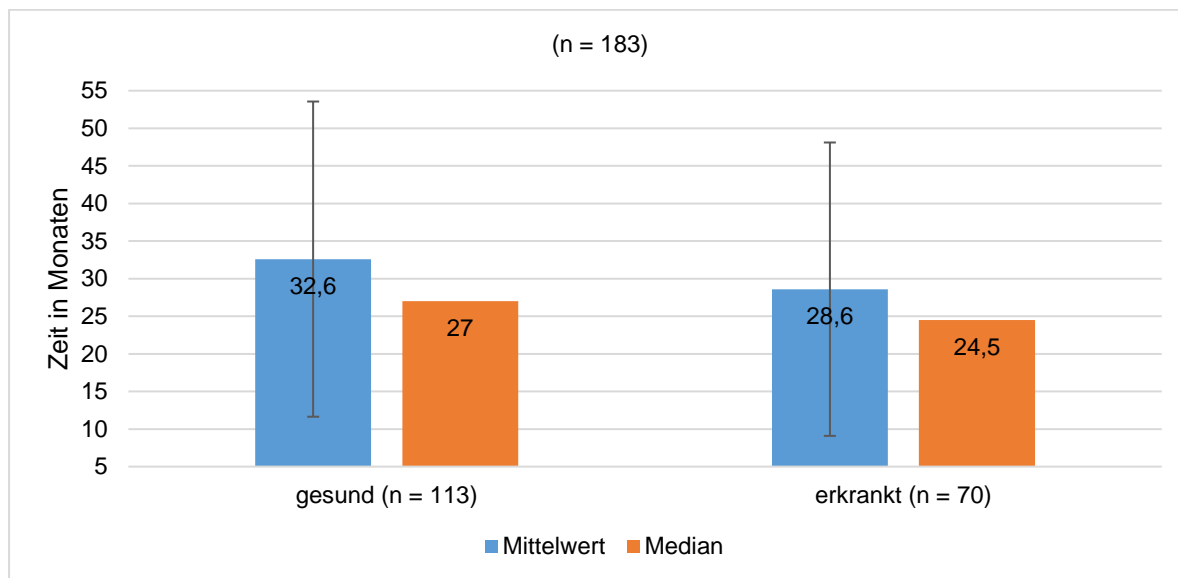


Abbildung 10: IFN Teilnahmezeit aller Erfassten

Die IFN-Teilnahmezeit wird anhand eines Säulendiagramms visualisiert. Auf der Y-Achse ist die Teilnahmezeit in 5 Monatsschritten aufgezeichnet. Die Skala reicht von 5 bis 55 Monaten. Auf der X-Achse sind zwei Gruppen aufgetragen, gesund (n = 113) und erkrankt (n = 70).

Insgesamt nahmen mehr Gesunde als Erkrankte an dem IFN-Programm teil. Jede Gruppe wiederum ist mit zwei farblich unterschiedlichen Säulen mit den Mittelwerten und Medianen dargestellt. Die Standardabweichung ist in beiden Gruppen groß. Die Teilnahmezeit umfasst die Zeit von der ersten bis zur letzten dokumentierten IFN-Untersuchung am Zentrum und wird in Monaten angegeben. Erfasst wurden nur Personen, die am IFN-Programm teilgenommen haben.

Bei beiden Gruppen ist der Median kleiner als der Durchschnitt. Gesunde haben im Mittel vier Monate länger an dem IFN-Programm teilgenommen. Auch im Median haben die Gesunden 2,5 Monate länger an dem IFN-Programm teilgenommen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Gesunde sowohl länger als auch häufiger an dem IFN-Programm teilgenommen haben als Erkrankte.

### 3.6 Teilnehmerate und Adhärenz gesunder Personen

Die Kohorte der Gesunden wird in Bezug auf Teilnehmerate und Adhärenz in vier Gruppen untersucht.

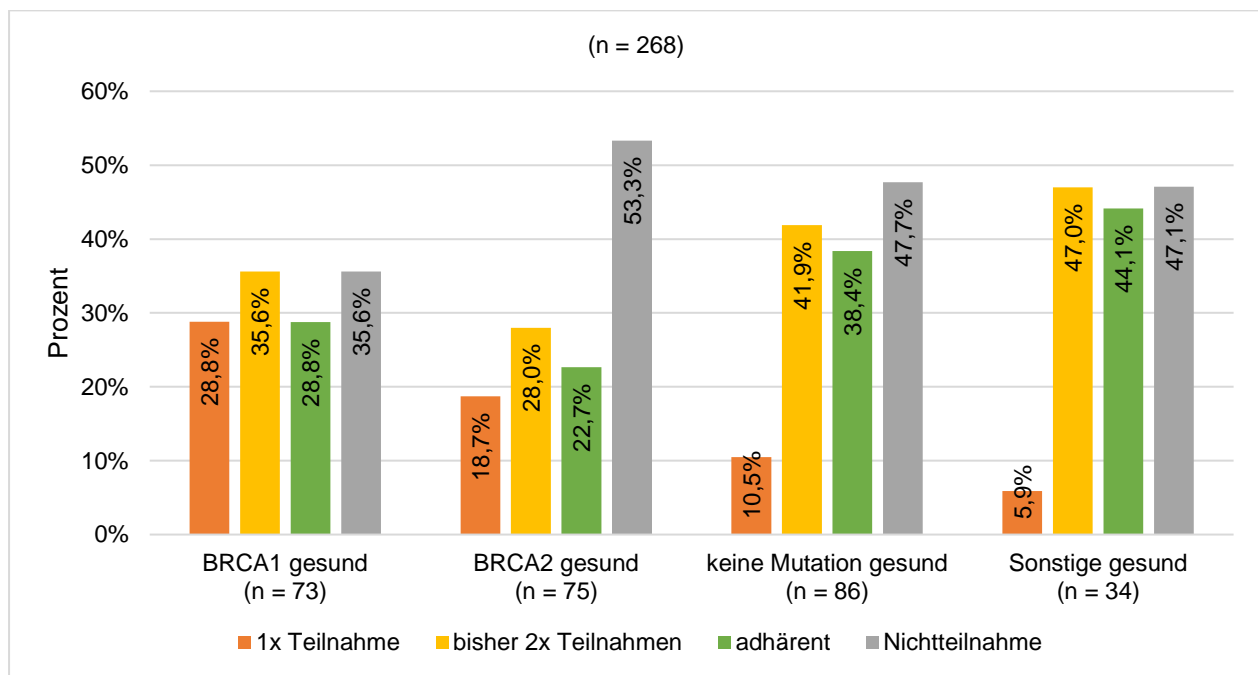


Abbildung 11: Teilnehmerate und Adhärenz gesunder Personen

In diesem Säulendiagramm werden die Teilnehmerate und Adhärenz Gesunder visualisiert. Auf der Y-Achse sind Prozentwerte in 10 %-Schritten von 0 % bis 60 % aufgetragen. Auf der X-Achse sind vier Gruppen aufgetragen, BRCA1 gesund (n = 73), BRCA2 gesund (n = 75), keine Mutation gesund (n = 86) und Sonstige gesund (n = 34). Jede Gruppe wiederum besteht aus vier Säulen, die in Prozent den Anteil der Nichtteilnahme, einer Teilnahme, bisher zwei Teilnahmen und Adhärenz angeben. Die

Definitionen der Säulen und der dazugehörigen Farben sind in der Legende angegeben. In diesem spezifischen Fall steht der Begriff der Adhärenz dafür, dass die Teilnahmeberechtigten auch tatsächlich wiederholt (mehr als zwei Teilnahmen) mit einer Frequenz von mindestens einer Untersuchung alle zwei Jahre an dem Programm teilnahmen. Eine Unterbrechung der Teilnahme an den IFN-Untersuchungen von länger als zwei Jahren gilt als Abbruch. In der Gruppe „bisher 2x Teilnahmen“ befinden sich auch Personen, die zweimal oder häufiger an den IFN-Untersuchungen teilgenommen haben aber zwischen den Teilnahmen mehr als zwei Jahre Zeitdifferenz hatten.

Personen, die bisher zweimal teilgenommen hatten, sind zu einem sehr hohen Prozentsatz auch adhärent. 53 % der Gesunden mit einer BRCA2-Mutation haben nach der Erstdiagnose nicht weiter an dem IFN-Programm im Zentrum teilgenommen. Von den Gesunden mit einer BRCA1-Mutation haben nur 35,6 % nicht an dem IFN-Programm teilgenommen. Gesunde mit einer BRCA1-Mutation nehmen also statistisch signifikant häufiger an IFN-Untersuchungen teil als Gesunde mit einer BRCA2-Mutation. 28,8 % der Gesunden mit einer BRCA1-Mutation haben nur einmal an dem IFN-Programm teilgenommen. Personen der Gruppen „keine Mutation gesund“ und „Sonstige gesund“ haben sehr ähnliche Teilnahmeraten. In beiden Gruppen waren ca. 47 % nur erstregistriert und nahmen an IFN-Untersuchungen nie teil. Mit 38,4 % der Gruppe „keine Mutation gesund“ und 44,1 % der Gruppe „Sonstige gesund“ ist der Anteil der Adhärennten aber im Vergleich zu den anderen Gruppen hoch.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Anteil adhärenter Teilnehmer bei Gesunden mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation geringer ist als bei Gesunden ohne Mutation und Gesunden mit einer Nicht-BRCA-Mutation.

### 3.7 Teilnahme rate und Adhärenz erkrankter Personen

Die Kohorte der Erkrankten wird in Bezug auf Teilnahme rate und Adhärenz in vier Gruppen untersucht.

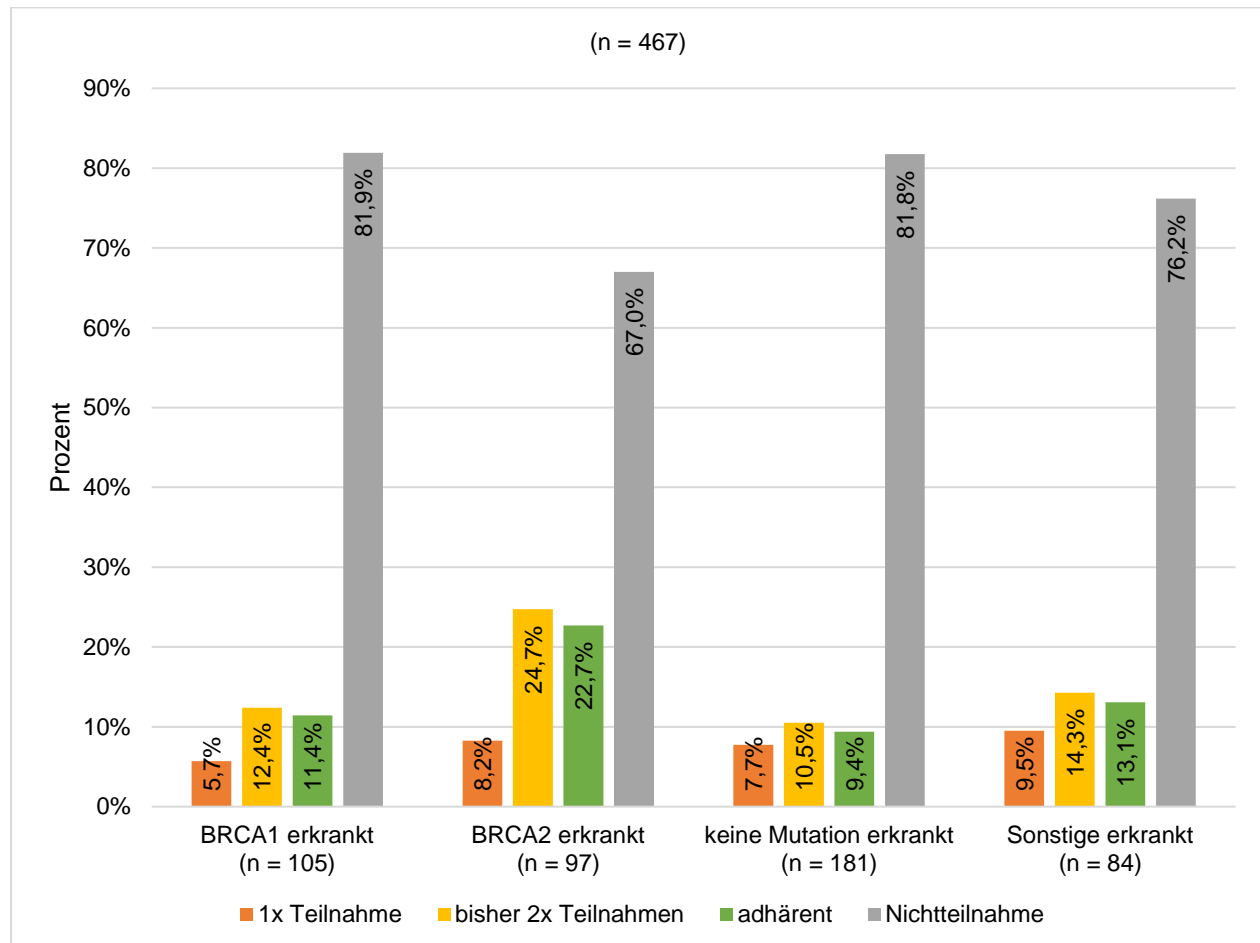


Abbildung 12: Teilnahme rate und Adhärenz erkrankter Personen

Die Daten werden anhand eines Säulendiagramms visualisiert. Auf der Y-Achse sind in 10 %-Schritten Prozentwerte von 0 % bis 90 % aufgetragen. Auf der X-Achse sind vier Gruppen aufgetragen, BRCA1 erkrankt (n = 105), BRCA2 erkrankt (n = 97), keine Mutation erkrankt (n = 181) und sonstige erkrankt (n = 84). Jede Gruppe wiederum besteht aus vier Säulen, die in Prozent den Anteil der Nichtteilnahme, einer Teilnahme, bisher zwei Teilnahmen und Adhärenz angeben. Die Definitionen der Säulen und der dazugehörigen Farben sind in einer Legende unterhalb des Diagramms erklärt.



Es sticht heraus, dass der prozentuale Anteil der Erkrankten, die nicht an IFN-Untersuchungen teilnehmen, in den Gruppen „BRCA1 erkrankt“ und „keine Mutation erkrankt“ bei über 81 % liegt. Erkrankte mit einer BRCA2-Mutation haben mit 67 % den kleinsten Anteil der Nichtteilnahme. Personen, die bisher zweimal teilgenommen haben, sind zu einem sehr hohen Prozentsatz auch adhärent. Erkrankte mit einer BRCA2-Mutation haben mit 22,7 % die größte adhärente Gruppe. Mit nur 9,4 % aller Erkrankten ohne Mutation, „keine Mutation erkrankt“, ist die Adhärenz in dieser Gruppe am kleinsten. Insgesamt sind die Teilnahmerate und Adhärenz der Erkrankten in den Gruppen „BRCA1 erkrankt“, „keine Mutation erkrankt“ und „sonstige erkrankt“ ähnlich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Großteil der Erkrankten nicht an der IFN teilnehmen.

### **3.8 strukturierte Literaturrecherche**

Bei der PubMed®-Suche ergaben die festgelegten Suchbegriffe folgende Trefferzahlen:

- BRCA AND breast screening (n = 1553)
- BRCA AND early detection (n = 470)
- high risk AND screening AND breast cancer AND adherence (n = 237)
- high risk AND early detection AND breast cancer AND adherence (n = 103)

Im ersten Schritt der Recherche wurden Artikel, in denen es nicht um die Organe, Brust oder Gebärmutter, ging, aussortiert. Sie wurden nicht näher begutachtet. Ebenso wurden Publikationen ausgeschlossen, aus deren Titel hervorging, dass es sich nicht um Krebsfrüherkennung handelt. Bei den verbleibenden Publikationen wurden die Zusammenfassungen durchgelesen und erhoben, ob es in den Publikationen vergleichbare Daten, zu den Daten in dieser Arbeit, bezüglich der Fragen der Adhärenz und Teilnahmerate gab. Unter Teilnahmerate ist hier im speziellen die Teilnahmerate, an einem (intensivierten) Krebsfrüherkennungsprogramm gemeint. Die strukturierte

Literaturrecherche ergab für diese Fragestellung keine relevanten Ergebnisse. Aufgrund dieses Mangels an Vergleichsdaten und, um dennoch gewisse Vergleiche ziehen zu können, wurde bei dieser Arbeit unter anderem auf Daten des Screeningprogramms der Kooperationsgemeinschaft Mammographie zurückgegriffen [41,52].

## 4 Diskussion

Abbildung 1 zeigt, dass zwei Drittel der Erfassten zum Stichtag 30.12.2020 erkrankt waren. Bei der Erstvorstellung an dem Zentrum war schon der Großteil der Gruppe „Erkrankt“ erkrankt. Ein Drittel war zu dem Stichtag gesund. Das Verhältnis zwei Drittel erkrankt zu einem Drittel gesund spiegelt das Verhältnis im klinischem Alltag des Zentrum wider. Bei einer prädiktiven Prätestwahrscheinlichkeit von 50 % gesunder Familienangehöriger, erscheint das Verhältnis zwei Drittel zu einem Drittel dennoch im Verhältnis zu hoch. Der Zugang zum Zentrum erfolgt also am ehesten bei Vorliegen einer Erkrankung. Das Verhältnis von Erkrankten zu Gesunden deutet darauf hin, dass gesunde Familienmitglieder weniger häufig die Beratung im Zentrum suchen. Als Ursache dafür, dass gesunde Familienmitglieder weniger häufig in Beratung kommen, wäre eine mangelnde Kommunikation und Informationsweitergabe der Getesteten an andere Familienmitglieder denkbar. Des Weiteren wäre die Angst vor einem ungünstigen Ergebnis der Genuntersuchung oder vor Entdeckung einer Krebserkrankung als Faktor denkbar. Auch eine Bevorzugung einer Arztpraxis gegenüber dem Zentrum aus diversen Gründen oder negative Berichte der Getesteten über die Erlebnisse, den Ablauf und/oder den persönlichen Umgang wären denkbar. Hier wäre zukünftig eine genauere Evaluation wünschenswert, um adäquate Maßnahmen abzuleiten, die diese mögliche Lücke der nicht durchgeführten Beratungen bzw. molekulargenetischen Testungen schließt und die Quote zwischen erkrankt und gesund erhöht.

Nur bei einer erkrankten Person konnte der Datensatz zeigen, dass diese bereits vor ihrer Erstdiagnose an IFN-Untersuchungen teilgenommen hatte. Bei sechs erkrankten Frauen konnte nachgewiesen werden, dass sie an IFN-Untersuchungen teilgenommen hatten, bevor sie an einem Rezidiv erkrankten. Eine mögliche Erklärung dafür, dass so wenige gesunde Frauen vor ihrer Erkrankung in dem Datensatz der IFN erfasst sind, ist, dass die notwendigen IFN-Daten für Erkrankte vor der Erstdiagnose nicht vollständig erfasst wurden, beziehungsweise verloren gegangen sind. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass Erkrankte erst dann zum Zentrum kommen, wenn die Diagnose Brustkerbs schon gestellt

wurde. Es wurden keine Daten von anderen Zentren in Deutschland gefunden, mit denen diesbezüglich ein Vergleich gezogen werden konnte.

Bei über der Hälfte der Gesunden liegt eine Mutation in einem der BRCA-Gene vor und bei über einem Drittel der Erkrankten wurde keine Mutation festgestellt. Bei 43 % der Erkrankten liegt eine Mutation in einem der BRCA-Gene vor (Abbildung 2). In Studien wurde gezeigt, dass die Rate der BRCA1-oder BRCA2-Mutationen bei Erkrankten jeweils bei ca. 12-15 % liegt [42]. Es zeigt sich also, dass an dem Zentrum ein erhöhter Anteil an Frauen mit einer BRCA-Mutation betreut wird. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass am Zentrum ein spezielles schon vorab „angereichertes“ Kollektiv betreut wird und auch prädiagnostiv getestet wird mit einer Prätestwahrscheinlichkeit von 50 %. Des Weiteren ist es möglich, dass Frauen mit einer Mutation aufgrund des höheren Erkrankungsrisikos dazu neigen, bevorzugt ein entsprechendes Zentrum für die ärztliche Betreuung in Anspruch zu nehmen. Hier ist auch wichtig zu erwähnen, dass bei Gesunden und Erkrankten der Gruppe „keine Mutation“ nur auf den aktuell getesteten Genen keine Mutation nachgewiesen werden konnte, so dass durchaus Mutationen auf anderen nicht untersuchten Genen vorliegen könnten. Welche Gene in der humangenetischen Untersuchung getestet werden, wird vom Deutschen Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs in dem TruRisk®-Gen-Panel festgelegt. Aktuell umfasst diese Liste elf Gene. Bis 2015 wurde nur auf BRCA1 und BRCA2 untersucht. Von 2015 bis Ende 2017 wurden BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, NBN und TP53 analysiert. Im Januar 2018 wurde die Untersuchung des NBN-Gen eingestellt und durch das BRIP1-Gen ersetzt. Seit 2019 wird zusätzlich auf eine BARD1-Mutation untersucht [39]. Das Konsortium evaluiert jährlich das Gen-Panel und passt es dem aktuellen Stand der Forschung an [39, 43].

Abbildung 3 zeigt, dass CHEK2-Mutationen die häufigsten Nicht-BRCA-Mutationen in der Kohorte der Gesunden und Erkrankten an dem Zentrum sind. CHEK2 gehört zu den moderaten Risikogenen und wurde auch in anderen Studien als das häufigste mutierte Nicht-BRCA-Gen beschrieben [44, 45].

Bei weiterer Betrachtung der Abbildung 3 zeigt sich, dass auch der Anteil der PALB2-Mutationen bei den Gesunden und den Erkrankten ähnlich ist. Die Häufigkeit von PALB2,

einem Hochrisikogen, lag mit etwa 15 % auf dem gleichen Niveau wie in einer anderen Studie, welche 15,2 % angab [46]. Bemerkenswert ist außerdem, dass der Anteil an RAD51-Mutationen an dem Zentrum bei Erkrankten deutlich niedriger ist als bei Gesunden. Um die Abbildung übersichtlich zu halten, wurden RAD51C und RAD51D zusammengenommen und als RAD51 dargestellt. Da RAD51 zu den moderaten Risikogenen gehört, würde man unter den Erkrankten eigentlich eine ähnliche Rate erwarten wie unter den Gesunden [7]. Umgekehrt zu den RAD51-Mutationen verhält es sich mit dem Anteil der ATM-Mutationen. Dieser ist bei Erkrankten doppelt so groß wie bei Gesunden. Auch das ATM-Gen wird zu den moderaten Risikogenen gezählt [7]. Anhand dieser Ergebnisse könnte man vermuten, dass innerhalb der moderaten Risikogene eine Mutation auf dem ATM-Gen deutlich risikoreicher ist als eine Mutation auf dem RAD51-Gen. Risikoreicher deswegen, weil ein deutlich größerer Anteil der Erkrankten eine Mutation auf dem ATM-als auf dem RAD51-Gen hat. Dieser Befund wird auch durch eine publizierte Studie untermauert, bei der deutlich mehr Personen mit einer ATM-Mutation als mit einer RAD51-Mutation an Brustkrebs erkrankt sind [7]. Diese Daten sind allerdings mit großer Vorsicht zu interpretieren wegen der kleinen Fallzahlen. Die Daten sind zwar in der Literatur kongruent - allerdings kann hier bereits eine große Familie mit entsprechend vielen Personen das Bild deutlich beeinflussen.

Die mittleren und medianen Alter der Gesunden sind in der Regensburger Kohorte deutlich kleiner als die der Erkrankten (Abbildung 4). Dieses Ergebnis unterstreicht, dass das Alter ein Hauptrisikofaktor für Brustkerbs ist [4]. Ebenso bestätigt es, dass erkrankte Frauen, die berechtigt sind, an dem IFN-Programm teilzunehmen, im Mittel jünger erkranken als Frauen aus der restlichen Bevölkerung [47].

Dass bei Personen mit einer BRCA-Mutation Gesunde jünger sind als Erkrankte, ist ebenfalls plausibel. Dabei sind Gesunde mit einer BRCA1-Mutation (Abbildung 5) im Mittel jünger als Gesunde mit einer BRCA2-Mutation (Abbildung 6). Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur, die für Personen mit BRCA1-Mutationen eine deutlich höhere Erkrankungsinzidenz in der jüngsten Altersgruppe zwischen 30 und 40 Jahren angibt [5]. Eine hohe Erkrankungsinzidenz im jungen Alter führt zu weniger gesunden älteren

Personen. Dadurch kommt es zu einem jüngeren Altersdurchschnitt bei Gesunden mit einer BRCA1-Mutation.

Bei allen Personen mit einer Mutation sind die mittleren und medianen Alter der Gesunden kleiner als die der Erkrankten. Bei Personen mit einer BRCA-Mutation unterscheiden sich die Gesunden und die Erkrankten im Mittel um ungefähr zehn Jahre (Abbildung 5 und Abbildung 6). Bei Personen mit einer Nicht-BRCA-Mutation „Sonstige“ (Abbildung 8) unterscheiden sich die Gesunden und die Erkrankten im Mittel nur um ca. fünf Jahre. Die Differenz zwischen Gesunden und Erkrankten, bezogen auf das mittlere Alter, ist also bei Personen mit einer Nicht-BRCA-Mutation nur halb so groß wie bei Personen mit einer BRCA-Mutation. Der Großteil des Unterschiedes ist mit dem jüngeren Durchschnittsalter der Erkrankten mit einer Nicht-BRCA-Mutation zu erklären. Die Ursache dieser beobachteten Altersunterschiede ist an dieser Stelle jedoch nicht weiter erklärbar.

Im Gegensatz zu allen Personen, bei denen eine Mutation festgestellt werden konnte, war das mittlere und mediane Alter der Gesunden und der Erkrankten ohne Mutation fast identisch (Abbildung 7). Damit unterscheidet sich diese Gruppe von allen anderen Gruppen, bei denen Erkrankte im Mittel älter sind als Gesunde. Der Unterschied beruht darauf, dass das mittlere Alter der Erkrankten ohne Mutation viel kleiner ist als bei allen anderen Erkrankten. Sowohl bei den Gesunden als auch bei den erkrankten Personen ohne Mutation ist die Gesamtzahl „n“ relativ groß. Die Standardabweichung ist mit 5,0 Jahren bei den Gesunden ebenfalls vergleichbar mit der bei den Erkrankten (5,3 Jahre). Somit ist ein statistischer Fehler unwahrscheinlich. Dieses Ergebnis erscheint erstaunlich, liegt aber am ehesten an der Anreicherung dieser Altersgruppe aufgrund der Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs mit entsprechender Gewichtung für Indikationen zur humangenetischen Beratung und Testung bei sehr jungen Patientinnen bzw. Patientinnen mit Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr mit mindestens einer weiteren erkrankten Person in der Familie. Diese erkrankten Personen werden häufig getestet mit einer relativ geringen Prätestwahrscheinlichkeit. In der Gruppe von Patientinnen mit Mutationen in den BRCA-Genen kommen Einschluss Kriterien hinzu, die für eine ggf. höhere Prätestwahrscheinlichkeit sprechen könnten. Um hier eine klare Interpretation zu

schaffen, wären die testindizierenden Einschlusskriterien zu überprüfen und statistisch auszuwerten ggf. mit Erfassung und Vergleich in anderen Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs.

Bei allen erfassten Personen (Abbildung 5 - 8) gab es bei dem mittleren und medianen Alter kaum Unterschiede zwischen Personen, die an dem IFN-Programm teilgenommen und denen, die nicht teilgenommen haben. Es scheint also, dass das Alter die Entscheidung, an dem IFN-Programm des Zentrums teilzunehmen, nicht wesentlich beeinflusst.

Das Durchschnittsalter bei Erkrankung mit einer BRCA-Mutation (Abbildung 9) entspricht mit 42 bis 44 Jahren den Angaben der Literatur, in der für eine Erkrankung mit einer BRCA-Mutation ein Durchschnittsalter von 42 bis 45 Jahren angegeben wird [48]. Ebenso ist aus der Abbildung ersichtlich, dass Personen mit einer BRCA1-Mutation etwas früher als Personen mit einer BRCA2-Mutation erkranken, wie auch schon bei anderen Studien beschrieben [5].

Die Auswertung dieser Studie zeigt ebenfalls, dass Personen mit keiner relevanten Mutation am frühesten erkranken (Abbildung 9). Dies steht im Gegensatz zu publizierten Erkenntnissen. Dort werden die BRCA-Mutationen als risikoreichste Mutationen beschrieben, also mit dem höchsten Risiko, im Laufe des Lebens daran zu erkranken [5, 49]. Man würde daher erwarten, dass erkrankte Personen mit einer BRCA-Mutation jünger sind als erkrankte Personen mit keiner relevanten Mutation. Ebenso wird in der Literatur erwähnt, dass bei einem großen Anteil der jungen Erkrankten eine BRCA-Mutation nachgewiesen werden konnte [50]. Die Interpretation dieses Ergebnisses wurde bereits im vorigen Absatz diskutiert und ist höchstwahrscheinlich auf einen anreichernden Effekt aufgrund der testindizierenden Einschlusskriterien im Kollektiv des Zentrums zu sehen. Eventuell spielt hier auch eine fälschlicherweise angenommene Sicherheit seitens der Patientinnen eine Rolle, da keine Mutation gefunden werden konnte. Es sollte im klinischen Alltag also auch speziell darauf geachtet werden, möglichst viele Personen dieser Gruppe davon zu überzeugen, regelmäßig an dem IFN-Programm teilzunehmen. Auch hier wäre wieder ein Vergleich mit ähnlichen Daten von anderen Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs hilfreich.

In Abbildung 10 erkennt man, dass Gesunde länger an dem IFN-Programm teilgenommen haben als Erkrankte. Der mittlere Unterschied der Teilnahmezeit ist mit 2,5 Monaten jedoch nicht groß. Des Weiteren zeigt sich, dass mehr Gesunde als Erkrankte teilgenommen haben. Die auf den ersten Blick kurz wirkende Teilnahmezeit von 28 bis 32 Monaten muss man in Relation zu dem neunjährigen Beobachtungszeitraum stellen. Ebenfalls muss beachtet werden, dass die Anzahl der rekrutierten Personen von 2013 bis 2020 konstant stark anstieg. Deutschlandweit stieg in diesem Zeitraum die Anzahl bei allen Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs von 42.000 auf 104.000 [51].

Abbildung 11 zeigt die Teilnahmerate und Adhärenz der Gesunden. Die Rate der Nichtteilnahme aller Gesunden an der IFN, außer denen mit einer BRCA1-Mutation, liegt mit ca. 50 % genauso hoch wie die Nichtteilnahmerate von Gesunden am normalen Brustkrebs-Screening in Deutschland. In früheren Studien wurde gezeigt, dass die Teilnahmequote an dem Brust-Screening-Programm in Deutschland in den Jahren 2017, 2018 und 2019 bei ca. 50 % der Berechtigten lag [23, 52, 53]. Die Nichtteilnahmerate bei Gesunden mit einer BRCA1-Mutation liegt in unserem Datensatz dagegen mit 35,6 % deutlich niedriger. Eine niedrige Nichtteilnahmerate bedeutet, dass die Teilnahmerate hoch ist. Ein möglicher Grund könnte sein, dass in der Literatur BRCA1 als risikoreichste Mutation beschrieben wird und somit von Personen mit einer solchen Mutation als am gefährlichsten wahrgenommen wird und von Ärztinnen und Ärzten am eindringlichsten zur Vorsorge geraten wird [5, 49, 51]. Ebenso zeigt sich, dass Gesunde, die schon zweimal an dem IFN-Programm teilgenommen haben, zu einem sehr großen Teil auch weiterhin regelmäßig an dem IFN-Programm teilnahmen. Dieses Verhalten konnte auch bei dem normalen Brust-Screening beobachtet werden [52].

Ebenso zeigt Abbildung 11, dass der Anteil adhärenter Gesunder mit einer BRCA1-oder BRCA2-Mutation deutlich geringer ist als von Gesunden ohne Mutation, „keine Mutation gesund“, und mit einer Nicht-BRCA-Mutation, „Sonstige gesund“. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass Personen mit einer BRCA-Mutation zwar ihre erste IFN-Untersuchung am Zentrum in Regensburg durchführen lassen, die Folgeuntersuchungen dann jedoch außerhalb des Zentrums wahrnehmen. Des Weiteren ist es möglich, dass sie aus „Angst“ vor einer (Fehl-)diagnose keine weiteren IFN-Untersuchungen mehr



durchführen lassen. Hier wäre eine konkrete Handlungsmaßnahme, die Gesunden zu befragen, ob, und wenn ja, warum sie nur einmal teilgenommen haben.

Die Teilnahmerate erscheint bei den Gesunden grundsätzlich niedrig für ein solches Hochrisikokollektiv mit einer anzunehmenden ernsthaften Motivation für sekundärprophylaktische Maßnahmen.

Abbildung 12 zeigt, dass ein Großteil der Erkrankten nicht an der IFN teilnimmt. Im Gegensatz zu den Gesunden ist bei den Erkrankten die Rate der Adhärenz bei Patientinnen mit einer BRCA2-Mutation mit 22,7 % mit Abstand am größten. Die Adhärenzrate ist fast doppelt so hoch wie bei Erkrankten mit einer BRCA1-Mutation mit 11,4 %. Anders als in der Literatur veröffentlicht, konnte hier nicht bestätigt werden, dass die Teilnahmerate an dem Screening Programm von Brustkrebsüberlebenden, unabhängig vom Alter, ähnlich ist wie bei Frauen ohne vorherige Krebsdiagnose [54]. Ebenso wie bei den Gesunden zeigt sich, dass Erkrankte, die schon zweimal an dem IFN-Programm teilgenommen haben, zu einem sehr großen Teil adhären sind. Ein Grund für die sehr niedrige Teilnahmerate an dem IFN-Programm könnte auch sein, dass im Zuge der Erkrankung eine risikoreduzierende Brustentfernung durchgeführt wurde und somit keine Teilnahme mehr an dem INF-Programm notwendig ist.

Es ist aber davon auszugehen, dass das größte Potential hinsichtlich einer Teilnahme an der Nachsorge bei den betreuenden niedergelassenen Frauen- und Hausärzten liegt. Das intensivierete Nachsorge- und Früherkennungsprogramm hat eine Untersuchungsfrequenz, die ähnlich ist wie die allgemein empfohlene Nachsorge. Bei der allgemein empfohlenen Nachsorge ist allerdings nicht das Brust-MRT inkludiert. Es erscheint durchaus möglich, dass sowohl den Patientinnen als auch den Kollegen die Möglichkeit einer Teilnahme am IFN nicht bekannt ist. Um diese Hypothese zu untermauern, wäre eine Umfrage unter Patientinnen und unter den Kollegen sinnvoll. Auch andere Gründe der Nicht-Teilnahme bei den Erkrankten könnten so evaluiert werden und ggf. entsprechende Maßnahmen abgeleitet werden. Es könnte dann auch geprüft werden, ob durch Beseitigung eventueller Ursachen die Adhärenz an dem IFN-Programm erhöht werden kann.

Bisher wurden in dieser Arbeit Daten des Zentrums und der Literatur betrachtet. Abgesehen davon gibt es bei direkt oder indirekt betroffenen Personen eine große Sorge davor, erkrankt zu sein. Auch die Vorstellung, davon zu erfahren, dass man Genträger ist, bereitet Zukunftsängste, mit denen die Personen unter Umständen nicht umzugehen wissen. Daher wird es einen in Zahlen nicht messbaren Anteil geben, der aus diesen Gründen nicht teilnimmt oder abbricht. Hier würde es sich unter Umständen lohnen, in dem Werbe- und Informationsverfahren die Möglichkeit einer psychologischen Beratung oder gegebenenfalls Begleitung anzubieten.

Eine Evaluation der Versorgungsstruktur der Patientinnen eines anderen Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs im Bereich der Früherkennung und Nachsorge gab es zu dem Erstellungszeitpunkt dieser Arbeit nicht bzw. wurde noch nicht publiziert. Auch die strukturierte Literaturrecherche bei PubMed® ergab weltweit keine relevanten Vergleichsdaten. Daher gibt es keine direkten Vergleichsdaten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen relevante Versorgungsergebnisse für *ein* Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs in Deutschland. Es besteht ein erheblicher Forschungsbedarf in der Versorgung dieser Hochrisikopatientinnen. Die hier dargestellten Ergebnisse sollen Anlass zu weiteren Evaluationen am Ort selbst als auch im gesamten Konsortium geben. Die Daten sollten darüber hinaus mit Outcome-Versorgungseffekten kombiniert werden, um die Relevanz und Umsetzbarkeit bestimmter Maßnahmen zu bestimmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass insgesamt die Teilnahmerate eher gering ist, vor allem mit Blick auf die hohe genetische/ familiäre Belastung des Kollektivs. Eine direkte Vergleichbarkeit mit der Literatur oder anderen Zentren ist aufgrund von mangelnden Daten nicht möglich.

Zusätzlich gibt es eine Blackbox bezüglich der Vorsorge außerhalb des Zentrums. Hier wäre es sinnvoll einen Dialog mit regionalen Vorsorgern (Radiologen und Gynäkologen) einzugehen und eine gemeinsame Datenbank unter Einhaltung des Datenschutzes für zukünftige Forschung und Qualitätssicherung zu etablieren.

Des Weiteren wäre eine prospektive Befragung der Teilnehmerinnen am Zentrum zu Motivation und zukünftiger Teilnahme und wie die Teilnahmerate aus Sicht der Betroffenen erhöht werden könnte, sinnvoll.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde die Versorgungsstruktur der Patientinnen des Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Regensburg bezüglich Früherkennung und Nachsorge evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass die häufigste Mutation der Patientinnen und Ratsuchenden des Zentrums eine Mutation auf dem BRCA-Gen war. Ebenso wurde gezeigt, dass nach der BRCA-Gen-Mutation die zweithäufigste Personengruppe die der Gesunden und Erkrankten ohne eine nachweisbare Mutation war. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass nur die Gene auf eine Mutation untersucht werden, die von dem Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs in ihrem TruRisk® Gen Panel aufgelistet sind [39].

Anhand der Altersstruktur konnte gezeigt werden, dass das Alter auf die Entscheidung, an dem IFN-Programm teilzunehmen, keinen relevanten Einfluss hat. Die meisten Ergebnisse konnten mit Angaben aus der Literatur verifiziert werden. Eine Feststellung, für die das nicht galt, war das Erkrankungsalter. An dem Zentrum in Regensburg sind Personen, bei denen keine Mutation festgestellt werden konnte, am frühesten erkrankt; früher als Personen mit einer BRCA-Mutation und dadurch anders, als es allgemein in der Literatur beschrieben wird. Das Erkrankungsalter der Regensburger Kohorte mit einer BRCA-Mutation steht jedoch mit den Angaben aus der Literatur im Einklang.

Weiterhin zeigt diese Arbeit, dass die Teilnahmerate der Gesunden an dem IFN-Programm auf einem ähnlichen Niveau war, wie die Teilnahmerate an dem bundesweit angebotenen Brustkrebs-Screening. Gesunde mit einer BRCA1-Mutation hatten sogar eine deutlich höhere Teilnahmerate. Die Teilnahmerate der Erkrankten an dem IFN-Programm war jedoch niedrig.

Zur Verbesserung der Versorgungsstruktur der Patientinnen wäre es sinnvoll und wünschenswert, in den anderen Zentren des IFN eine ähnliche Datenauswertung durchzuführen und die Ergebnisse miteinander zu vergleichen. Desweiteren wäre es für das Zentrum in Regensburg von Nutzen, in einer Umfrage unter den Teilnehmerinnen die erhobenen Daten zu verifizieren beziehungsweise Begründungen für beobachtete Abweichungen und Besonderheiten zu erhalten. Dies ist eine notwendige Voraussetzung,

um die hier erarbeiteten Vorschläge und Handlungsmaßnahmen umzusetzen und dadurch die Versorgung der Patientinnen und Ratsuchenden weiter zu verbessern.

# 6 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Anteil der gesunden und erkrankten Personen

Abbildung 2: Anteil der Mutationen bei gesunden und erkrankten Personen

Abbildung 3: sonstige Mutationen bei gesunden und erkrankten Personen

Abbildung 4: mittleres Alter aller Erfassten

Abbildung 5: mittlere und mediane Alter BRCA1

Abbildung 6: mittlere und mediane Alter BRCA2

Abbildung 7: mittlere und mediane Alter keine Mutation

Abbildung 8: mittlere und mediane Alter mit sonstigen Mutationen

Abbildung 9: mittleres Alter bei Erstdiagnose erkrankter Personen

Abbildung 10: IFN Teilnahmezeit aller Erfassten

Abbildung 11: Teilnehmerate und Adhärenz gesunder Personen

Abbildung 12: Teilnehmerate und Adhärenz erkrankter Personen

# 7 Literaturverzeichnis

## References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71:209–249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Robert Koch-Institut (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018 Gesamt. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html). Accessed 16 Mar 2022
3. Robert Koch-Institut (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018 Methoden. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html). Accessed 16 Mar 2022
4. Robert Koch-Institut (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018 Mamma. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html). Accessed 16 Mar 2022
5. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. (2017) Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 317:2402–2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112
6. Graeser MK, Engel C, Rhiem K et al. (2009) Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27:5887–5892. doi: 10.1200/JCO.2008.19.9430
7. Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. (2021) Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 384:428–439. doi: 10.1056/NEJMoa1913948
8. Robert Koch-Institut (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018 Ovar. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html). Accessed 16 Mar 2022
9. Rahner N, Steinke V (2008) Hereditary cancer syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 105:706–714. doi: 10.3238/arztebl.2008.0706

10. Mukama T, Fallah M, Brenner H et al. (2020) Risk of invasive breast cancer in relatives of patients with breast carcinoma in situ: a prospective cohort study. *BMC medicine* 18:295. doi: 10.1186/s12916-020-01772-x
11. Peila R, Arthur R, Rohan TE (2020) Risk factors for ductal carcinoma in situ of the breast in the UK Biobank cohort study. *Cancer epidemiology* 64:101648. doi: 10.1016/j.canep.2019.101648
12. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J et al. (2013) Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 105:515–525. doi: 10.1093/jnci/djt023
13. Puvanesarajah S, Gapstur SM, Gansler T et al. (2020) Epidemiologic risk factors for in situ and invasive ductal breast cancer among regularly screened postmenopausal women by grade in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer causes & control : CCC* 31:95–103. doi: 10.1007/s10552-019-01253-4
14. Bagnardi V, Rota M, Botteri E et al. (2015) Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *British journal of cancer* 112:580–593. doi: 10.1038/bjc.2014.579
15. Nunez C, Bauman A, Egger S et al. (2017) Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer epidemiology* 47:56–63. doi: 10.1016/j.canep.2017.01.002
16. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C et al. (2017) State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environmental health : a global access science source* 16:94. doi: 10.1186/s12940-017-0287-4
17. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE (2005) Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast cancer research : BCR* 7:21–32. doi: 10.1186/bcr970
18. Li C, Fan Z, Lin X et al. (2021) Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology* 75:102050. doi: 10.1016/j.canep.2021.102050
19. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ et al. (2015) Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 104:96–113. doi: 10.1111/apa.13102

20. Fortner RT, Sisti J, Chai B et al. (2019) Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. *Breast cancer research : BCR* 21:40. doi: 10.1186/s13058-019-1119-y
21. (2012) Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology* 13:1141–1151. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4
22. (2019) Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet* 394:1159–1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
23. Cerimele F, Tagliati C, Salvatori F et al. (2022) Invasive ductal carcinoma mammographic findings: Correlation with age, breast composition and tumor size. *Breast disease* 41:45–49. doi: 10.3233/BD-201072
24. Jansen LA, Backstein RM, Brown MH (2014) Breast size and breast cancer: a systematic review. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 67:1615–1623. doi: 10.1016/j.bjps.2014.10.001
25. Yang H, Holowko N, Grassmann F et al. (2020) Hyperthyroidism is associated with breast cancer risk and mammographic and genetic risk predictors. *BMC medicine* 18:225. doi: 10.1186/s12916-020-01690-y
26. Lin X, Chen W, Wei F et al. (2015) Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep medicine* 16:1381–1387. doi: 10.1016/j.sleep.2015.02.543
27. James P, Bertrand KA, Hart JE et al. (2017) Outdoor Light at Night and Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II. *Environmental health perspectives* 125:87010. doi: 10.1289/EHP935
28. Allam MF (2016) Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review. *Central European journal of public health* 24:245–247. doi: 10.21101/cejph.a4475
29. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA et al. (2016) Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *American journal of epidemiology* 184:884–893. doi: 10.1093/aje/kww145



30. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC et al. (2017) Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 377:2228–2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732
31. Nur U, El Reda D, Hashim D et al. (2019) A prospective investigation of oral contraceptive use and breast cancer mortality: findings from the Swedish women's lifestyle and health cohort. *BMC cancer* 19:807. doi: 10.1186/s12885-019-5985-6
32. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP et al. (2013) Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 22:1931–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298
33. Deutsche Krebsgesellschaft (2022) Eierstockkrebs - Ursache und Risikofaktoren | DKG. Accessed 14 Mar 2022
34. Bick U, Engel C, Krug B et al. (2019) High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 175:217–228. doi: 10.1007/s10549-019-05152-9
35. Obdeijn I-M, Winter-Warnars GAO, Mann RM et al. (2014) Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 144:577–582. doi: 10.1007/s10549-014-2888-8
36. Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (2020) Checkliste zur Erfassung einer familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs. V2\_05.08.2020
37. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (2021) Brustkrebsrisiko\_und\_Praevention
38. Lyons TG (2019) Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Treat Options in Oncol* 20:82. doi: 10.1007/s11864-019-0682-x
39. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (2022) Protokolle der AG TruRisk® Genpanel. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/truriskr-genpanel-analyse/>. Accessed 17 Mar 2022
40. Onkoziert (2021) Phasen der Zertifizierung - Onkoziert. <https://www.onkoziert.de/informationen/phasen/>. Accessed 21 Sep 2021

41. Dr. rer. nat. Elisabeth Hand (2022) Jahresbericht-Evaluation-2020 Deutsches Mammographie-Screening-Programm. Kooperationsgemeinschaft Mammographie
42. Stoppa-Lyonnet D (2016) The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet* 24 Suppl 1:S3-9. doi: 10.1038/ejhg.2016.93
43. (2022) TruRisk® Genpanel-Analyse. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/truriskr-genpanel-analyse/>. Accessed 16 Mar 2022
44. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. (2021) A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 384:440–451. doi: 10.1056/NEJMoa2005936
45. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M et al. (2020) CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells* 9. doi: 10.3390/cells9122675
46. Tung N, Battelli C, Allen B et al. (2015) Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 121:25–33. doi: 10.1002/cncr.29010
47. Wörmann B (2017) Grundlagen, Früherkennung, Diagnostik und Therapie (Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment). *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 40:55–64
48. Stiftung Deutsche Krebshilfe (2018) Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUK EwiPv5-uh9D2AhX2\\_7sIHbWyCvIQFnoECA4QAw&url=https%3A%2F%2Fwww.krebshilfe.de%2Finfomaterial%2FBlauer\\_Ratgeber%2FFamiliaerer-Brust-und-Eierstockkrebs\\_BlaueRatgeber\\_DeutscheKrebshilfe.pdf&usg=AOvVaw2leZi5nGMU6WMSNCNpMyN2](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUK EwiPv5-uh9D2AhX2_7sIHbWyCvIQFnoECA4QAw&url=https%3A%2F%2Fwww.krebshilfe.de%2Finfomaterial%2FBlauer_Ratgeber%2FFamiliaerer-Brust-und-Eierstockkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf&usg=AOvVaw2leZi5nGMU6WMSNCNpMyN2). Accessed 18 Mar 2022
49. Engel C, Fischer C, Zachariae S et al. (2020) Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. *Int J Cancer* 146:999–1009. doi: 10.1002/ijc.32396

50. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et al. (2018) Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *The Lancet Oncology* 19:169–180. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4
51. Prof. Dr. med. Rita Schumtzler (2020) Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs DK-FBREK. [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiWmdaiidL2AhVKmqQKHecRDWMQFnoECAIQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.bundesgesundheitsministerium.de%2Ffileadmin%2FDateien%2F3\\_Downloads%2FG%2FgenomDE%2FDokumente%2F7-genomDE\\_Conference\\_Prof.Dr.Schumtzler\\_FBREK.pdf&usg=AOvVaw1s-08ZCXcxXikKHAYAKBVm](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiWmdaiidL2AhVKmqQKHecRDWMQFnoECAIQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.bundesgesundheitsministerium.de%2Ffileadmin%2FDateien%2F3_Downloads%2FG%2FgenomDE%2FDokumente%2F7-genomDE_Conference_Prof.Dr.Schumtzler_FBREK.pdf&usg=AOvVaw1s-08ZCXcxXikKHAYAKBVm). Accessed 19 Mar 2022
52. Dr. rer. nat. Vanessa Käb-Sanyal (2021) Jahresbericht Evaluation 2019 Deutsches Mammographie-Screening-Programm. Kooperationsgemeinschaft Mammographie
53. Braun B, Khil L, Tio J et al. (2018) Differences in Breast Cancer Characteristics by Mammography Screening Participation or Non-Participation. *Dtsch Arztebl Int* 115:520–527. doi: 10.3238/arztebl.2018.0520
54. Larsen MB, Vejborg I, Njor SH (2020) Participation in breast cancer screening among breast cancer survivors -A nationwide register-based cohort study. *Breast* 54:31–36. doi: 10.1016/j.breast.2020.08.012

## 8 Danksagung

Ganz herzlich bedanken für die exzellente Unterstützung und immer wieder motivierende Worte möchte ich mich bei meinem Betreuer und Doktorvater Dr. Stephan Seitz. Er hat es geschafft, neben seiner Tätigkeit in der Klinik immer Zeit für mich und meine Arbeit zu finden und mit seinen Ideen und Ratschlägen maßgeblich diese Arbeit zu unterstützen.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken für die Unterstützung in meiner schulischen und akademischen Laufbahn. Dadurch wurde diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

# 9 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Geburtsdatum: 12.05.1998  
Geburtsort: Berlin-Charlottenburg  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: Ledig

## Schullaufbahn

4/2003 - 7/2007 International School of Zug and Lucerne  
7/2007 Umzug nach Deutschland  
9/2007 - 7/2009 Volksschule Buchenberg  
9/2009 - 7/2013 Carl-von-Linde-Gymnasium Kempten (Allgäu)  
9/2013 - 7/2014 Colegio Málaga Institute of Technology MIT®, Austauschjahr in Malaga, Spanien  
9/2014 – 5/2017 Carl-von-Linde-Gymnasium Kempten (Allgäu)  
5/2017 Abitur

## **Studium**

|         |  |
|---------|--|
| 10/2017 | Studium Humanmedizin, Universität Regensburg             |
| 10/2018 | Tutor am Lehrstuhl der Anatomie                          |
| 09/2019 | Erstes Staatsexamen                                      |
| 02/2020 | Famulatur allgemeinmedizinische Hausarztpraxis           |
| 03/2020 | Famulatur Geriatrie Kliniken Hochfranken, Naila          |
| 08/2020 | Famulatur allgemeinmedizinische Hausarztpraxis           |
| 09/2020 | Famulatur Kinderchirurgie St. Joseph Krankenhaus, Berlin |
| 10/2022 | Zweites Staatsexamen                                     |
| 11/2023 | Drittes Staatsexamen                                     |

## **Promotion**

|              |   |
|--------------|---|
| Seit 02/2021 | Thema: Evaluation der Versorgungsstruktur der Patientinnen des Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Regensburg – Früherkennung und Nachsorge |
|--------------|---|

## **Besondere Kenntnisse:**

|                |  |
|----------------|--|
| Sprachen:      | Spanisch, Englisch (native speaker Niveau), Latein                 |
| PC-Kenntnisse: | MS-Word, Excel, PowerPoint und medatixx (Praxissoftware für Ärzte) |

## **Besondere Interessen**

Sport: Karate, Ski Alpin, Schwimmen, Rennradfahren

- Bayerischer Karatemeister 2012 & 2015
- Bayerischer Vizemeister 2013
- Mitglied im Bayerischen Landeskader 2013 und 2014

Flugschein PPL

## **Eidesstattliche Erklärung zur Prüfungsleistung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen verwendet habe. Die Stellen, die anderen Werken (gilt ebenso für Werke aus elektronischen Datenbanken oder aus dem Internet) wörtlich oder sinngemäß entnommen sind, habe ich unter Angabe der Quelle und Einhaltung der Regeln wissenschaftlichen Zitierens kenntlich gemacht. Diese Versicherung umfasst auch in der Arbeit verwendete bildliche Darstellungen, Tabellen, Kartenskizzen und gelieferte Zeichnungen. Mir ist bewusst, dass Täuschungen nach der für mich gültigen Studien- und Prüfungsordnung geahndet werden.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift des Verfassers