

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Lebensqualität nach prophylaktischer Mastektomie bei  
nachgewiesener BRCA-Mutation im Vergleich zu einer nicht  
operierten Kontrollgruppe

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa- Kathrin Lauterbach

aus Lennestadt

Datum der Promotion: 01.03.2019

## Inhaltsverzeichnis

### **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abstract .....	6
1. Einleitung.....	8
1.1 Das familiäre Mammakarzinom .....	8
1.1.1 Die BRCA-Mutation und Ihre Auswirkung auf die Tumorentstehung .....	8
1.1.2 Genetische Testung .....	10
1.1.3. Die Therapie des hereditären Mammakarzinoms.....	12
1.1.4 Prognose und Outcome bei BRCA-abhängigem Mammakarzinom.....	13
1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und ihre Messung .....	17
1.2.1 Lebensqualität bei BRCA-Mutationsträgerinnen .....	18
1.2.2 Angstepfinden bei nachgewiesener Mutation.....	19
1.2.3. Körperliche Integrität nach prophylaktischer Risikoreduktion .....	21
1.3 Zielsetzung .....	23
2. Methodik.....	25
2.1 Studiendesign .....	25
2.2 Patientenkollektiv .....	25
2.3 Auswahl der Fragebögen .....	28
2.4 Fragebögen .....	28
2.4.1 EORTC QLQ-C30 .....	28
2.4.2 Body Image Scale .....	30
2.4.3 Kurzform des Progredienzangstfragebogens .....	31
2.5 Datenerhebung .....	32
2.6 Statistische Auswertung.....	32
3. Ergebnisse.....	34
3.1 Das Patientenkollektiv.....	34
3.2 Auswertung der Fragebögen .....	38

## Inhaltsverzeichnis

3.2.1 QLQ-C30 .....	38
3.2.1.1 Funktionsskalen und die Globale Lebensqualität .....	39
3.2.1.2 Symptomskalen.....	41
3.2.2 PA-F-KF.....	43
3.2.2.1 Auswertung einzelner Items .....	45
3.2.2.2 Auswertung der Zusatzfrage .....	49
3.2.3 Body Image Scale .....	50
3.2.3.1 Auswertung einzelner Items .....	53
3.2.3.2 Auswertung der Zusatzfrage .....	55
3.3 Auswertung von Zusammenhängen .....	57
3.3.1 Zusammenhang von Patientencharakteristika .....	57
4. Diskussion .....	60
4.1 Einfluss der prophylaktischen Mastektomie .....	60
4.1.1 Zufriedenheit versus perioperative Komplikationen.....	61
4.1.2 Soziale und körperliche Konsequenzen versus psychologischer Nutzen.....	63
4.1.3 Körperliche Integrität gesunder Mutationsträgerinnen versus Karzinompatientinnen .....	67
4.1.4 Einfluss von Kinderwunsch und vorbekannter Depression .....	69
4.2 Evaluation der Studie und Ausblick .....	70
4.3 Zusammenfassung.....	72
5. Literaturverzeichnis.....	74
6. Abbildungsverzeichnis .....	83
7. Tabellenverzeichnis .....	85
8. Fragebögen .....	86
9. Eidesstattliche Versicherung.....	92
10. Lebenslauf.....	93
11. Danksagung.....	94

**Abkürzungsverzeichnis**

AP	Appetitlosigkeit
BET	Brusterhaltende Therapie
BIS	Body Image Scale
BRCA	Breast- Cancer- Gen
CF	Kognitive Funktion
CO	Obstipation
DI	Diarrhö
DY	Dyspnoe
EF	Emotionale Funktion
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrogen Rezeptor
FA	Müdigkeit
FI	Finanzielle Auswirkung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HBOC	Breast and ovarian cancer syndrome
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwerte
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NV	Übelkeit und Erbrechen
PA	Schmerz
PA-F-KF	Kurzform des Progridenzangstfragebogens
PBM	Prophylaktische bilaterale Mastektomie
PBSO	Prophylaktische bilaterale Salpingo- Oophorektomie
PF	Körperliche Funktion
PR	Progesteron Rezeptor
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog- Gen
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Quality of Life

## Abkürzungsverzeichnis

RF	Rollenfunktion
SD	Standardabweichung
SF	Soziale Funktion
SL	Schlaflosigkeit
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPSS	Statistical Package for Social Science
TNBC	Triple- negative Breast Cancer
WHO	World Health Organization

## Abstract

### **Abstract**

Einleitung: Frauen mit einer BRCA- Mutation haben ein Lebenszeitrisiko von bis zu 85% an einem Mammakarzinom zu erkranken. Die prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM) geht mit einer Risikoreduktion von bis zu 100% einher. Die Auswirkung dieser radikalen, irreversiblen Operation auf die Lebensqualität, das Angstniveau und das Körperbild ist bisher nicht hinreichend erforscht. Ziel dieser Studie war es, diese Aspekte genauer zu untersuchen.

Methodik: Retrospektiv wurden nicht erkrankte BRCA- Mutationsträgerinnen aus dem Patientenregister des Brustzentrums der Charité- Universitätsmedizin Berlin befragt. Verglichen wurde die Gruppe der Frauen nach PBM mit einer nicht operierten Kontrollgruppe. Zur Evaluation wurden der QLQ-C30, die Kurzform des Progredienzangstfragebogens (PA-F-KF) und die Body Image Scale ausgewählt. Eine Zusatzfrage diente zur subjektiven Einschätzung der Angst- sowie Körperbildveränderung nach Operation bzw. nach Beginn des intensivierten Screenings.

Ergebnisse: 95 Fragebögen (Antwortrate 71,4%) wurden vollständig zurückgesandt und in die Auswertung einbezogen. Im PA-F-KF erreichten signifikant mehr Frauen in der Kontrollgruppe (22,7% vs.47,2%,  $p= 0.047$ ) eine über dem cut- off- Wert von 34 liegende Punktzahl. In der Fallgruppe war die subjektiv empfundene Angst nach Operation signifikant abnehmend, während sie in der Kontrollgruppe nach Beginn des Screenings mit 41,3% bei den Meisten unverändert war ( $p < 0,001$ ). Mit einem Mittelwert von 11,2 Punkten ( $\pm 7,8$ ) in der Fallgruppe und 2,8 ( $\pm 4,4$ ) in der Kontrollgruppe war die Körperbildwahrnehmung der Frauen nach Mastektomie signifikant beeinträchtigt ( $p= 0,001$ ): Frauen fühlen sich körperlich weniger attraktiv und haben Schwierigkeiten sich nackt zu zeigen und zu betrachten. Mit 92,3% wurde eine hohe Zufriedenheit mit der Entscheidung zu einer PBM verzeichnet. Ein Unterschied der globalen Lebensqualität in den beiden Gruppen zeigte sich nicht.

Diskussion: In unserer Studie zeigte sich in der Fallgruppe eine deutliche Angstreduktion nach PBM. Gleichzeitig zahlen die Frauen mit der prophylaktischen Mastektomie einen hohen Preis in Bezug auf ihre Körperbildwahrnehmung. Die dem gegenüberstehende hohe Zufriedenheitsrate lässt den Schluss zu, dass die deutliche Angstreduktion eine entscheidende Rolle für die Betroffenen spielen könnte.

## Abstract

### Abstract English

**Objectives:** Women with a mutation in the BRCA gene have a life time risk of developing breast cancer of 85%. The prophylactic bilateral mastectomy (PBM) is a risk-reducing surgery with a risk reduction of up to 100%. This radical and irreversible method confronts affected women with a challenging decision. So far, consequences of risk-reducing surgery concerning body image, quality of life and anxiety are not sufficiently analyzed. The aim of this study was to investigate in further research regarding these life-influencing aspects.

**Methods:** Healthy Women with a BRCA mutation were invited to participate in our retrospective study. Comparison was made between women who have undergone PBM (case group) and those who have not (control group). Both groups were equally asked to complete Quality of Life (QLQ-C30), body image and short form of fear of progression questionnaire (PA-F-KF) and to answer additional questions concerning their subjective perception about their body image and fear after undergoing surgery. Participants were recruited from the register of the Brustzentrum Charité-Universitätsmedizin Berlin.

**Results:** A total of 95 questionnaires could be analyzed (response rate = 71,4%). The mean level of anxiety symptoms was significantly elevated in the control group (22,7% vs. 47,2%,  $p=0.047$ ). After PBM the perception of fear was significantly reduced in affected patients while there was no significant change in the control group after start participating in the screening. With a median score of 11,2 ( $\pm 7,8$ ) the women undergoing PBM had a significantly reduced body image perception compared to the control group with a median score of 2,8 ( $\pm 4,4$ ) ( $p=0,001$ ). Prophylactic surgery made them feel physical less attractive. The overall satisfaction after PBM alone was 92,3%. There was no difference in the global quality of life between the two groups.

**Conclusion:** Regarding fear to develop cancer the women in this study seem to benefit from prophylactic mastectomy. Simultaneously, they are paying a high price concerning their body image. However, our study showed a high rate of satisfaction after PBM which can be explained by fear reduction.

### 1. Einleitung

#### 1.1 Das familiäre Mammakarzinom

Jährlich erkranken ca. 70.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs [1]. Das entspricht etwa jeder achten deutschen Frau. Mit 1.677.000 von der International Agency for Research on Cancer verzeichneten Fällen im Jahr 2012 ist es die zweithäufigste Krebserkrankung weltweit [2].

Die Fachdokumentation Krebs gibt das Lebenszeitrisiko für Frauen in Deutschland an Brustkrebs zu erkranken mit 9,2% an [3]. Sind bereits Verwandte erkrankt steigt das individuelle Risiko an [4]. Bei einer Breast-Cancer (BRCA)-Genmutation liegt das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken bei bis zu 84% [5]. Das Risiko, das auch die Gegenseite erkrankt liegt bei bis zu 60% [6].

Jede vierte Frau hat bei Erstdiagnose das 56. Lebensjahr noch nicht erreicht. Im Gegensatz zum sporadischen Brustkrebs erkranken BRCA-Mutationsträgerinnen etwa 20 Jahre früher [7].

Die Ätiologie des sporadischen Brustkrebses ist vermutlich multifaktoriell. Es gibt einige gut erforschte Risikofaktoren, zum Beispiel unter anderem das Alter über 65 Jahre, eine genetische Vorbelastung, Adipositas und Nulliparität [8].

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung von Brustkrebs ist eine positive Familienanamnese. Eine familiäre Häufung zeigt sich bei etwa 20% aller Patientinnen [9]. Dabei steigt das Risiko mit zunehmender Anzahl Erkrankter in der Verwandtschaft und mit abnehmendem Alter bei Erstdiagnose [4].

Das Vorliegen einer genetischen Ursache wird auf bis zu 10% geschätzt [10, 11]. Die am häufigsten vorkommenden prädisponierenden Mutationen machen mit etwa 25-30% das BRCA1 und 2 Gen aus und sind damit für etwa 5% aller Mammakarzinome verantwortlich [12-14]. Ein drittes, 2010 entdecktes hochpenetrantes Gen, RAD51C oder auch BRCA3 genannt, ist in 1,5-4% der Familien mit Brust- oder Eierstockkrebs verändert [9, 13].

##### 1.1.1 Die BRCA-Mutation und Ihre Auswirkung auf die Tumorentstehung

Das BRCA1 Gen wurde 1990 auf dem Chromosom 17q21 lokalisiert [15]. Es besteht aus 24 Exons und kodiert für ein Protein aus 1863 Aminosäuren [15, 16]. Das BRCA2-Gen liegt auf dem Chromosom 13q12 [9], ist aus 27 Exons zusammengesetzt und kodiert für ein noch längeres Protein mit 3418 Aminosäuren [15, 16]. Beide Gene zeigen aufgrund ihrer Länge eine hohe Komplexität, wodurch sich die hohe Anzahl an



## Einleitung

unterschiedlichen Mutationen als auch die Schwierigkeit ihrer Detektion erklären lassen. Das Breast Cancer Information Core hat in seiner Datenbank 1790 verschiedene Mutationen, Polymorphismen und Varianten im BRCA1 Gen und rund 2000 Veränderungen für das BRCA2 Gen gelistet, wovon die Mehrzahl allerdings nur in einzelnen Familien entdeckt wurde [17]. Die Einschätzung der klinischen Bedeutung dieser seltenen Varianten ist und bleibt eine Herausforderung. Kleine Deletionen, Insertionen und Nonsense- Mutationen gehören zu den häufigsten pathogenetischen Mutationen. Mutationen im BRCA1 und BRCA2 Gen werden autosomal dominant mit inkompletter Penetranz vererbt [18]. Um die Rolle der BRCA-Gene für die Entstehung von Tumoren besser verstehen zu können, muss man den Blick auf die Funktion ihrer Genprodukte richten. Sowohl das BRCA1 als auch das BRCA2 Gen sind Tumorsuppressorgene. Sie übernehmen eine wichtige Funktion in der DNA-Reparatur. Unter Beteiligung von RAD51 vermitteln sie die Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination (HR). Dabei dient das gesunde Schwester- Chromatid als Matrize zur Reparatur [19]. BRCA1 lokalisiert dabei in Zusammenarbeit mit RAD51 die Bruchstelle, während BRCA2 diesen Vorgang durch Komplexbildung mit RAD51 zusätzlich erleichtert. Bei einem Doppelstrangdefekt greift ein weniger korrekter single- strang-Reparaturmechanismus ein, der zur Instabilität des Genoms führt [18]. Neben seiner Funktion bei der HR, spielt BRCA1 eine wichtige Rolle im Genom-Überwachungsprozess. Mit dem BRCA- assoziierten RING- Domänen Protein 1 ist BRCA1 außerdem an der Markierung von Proteinen zum Abbau im Proteasom beteiligt (Abbildung 1) [18, 20].

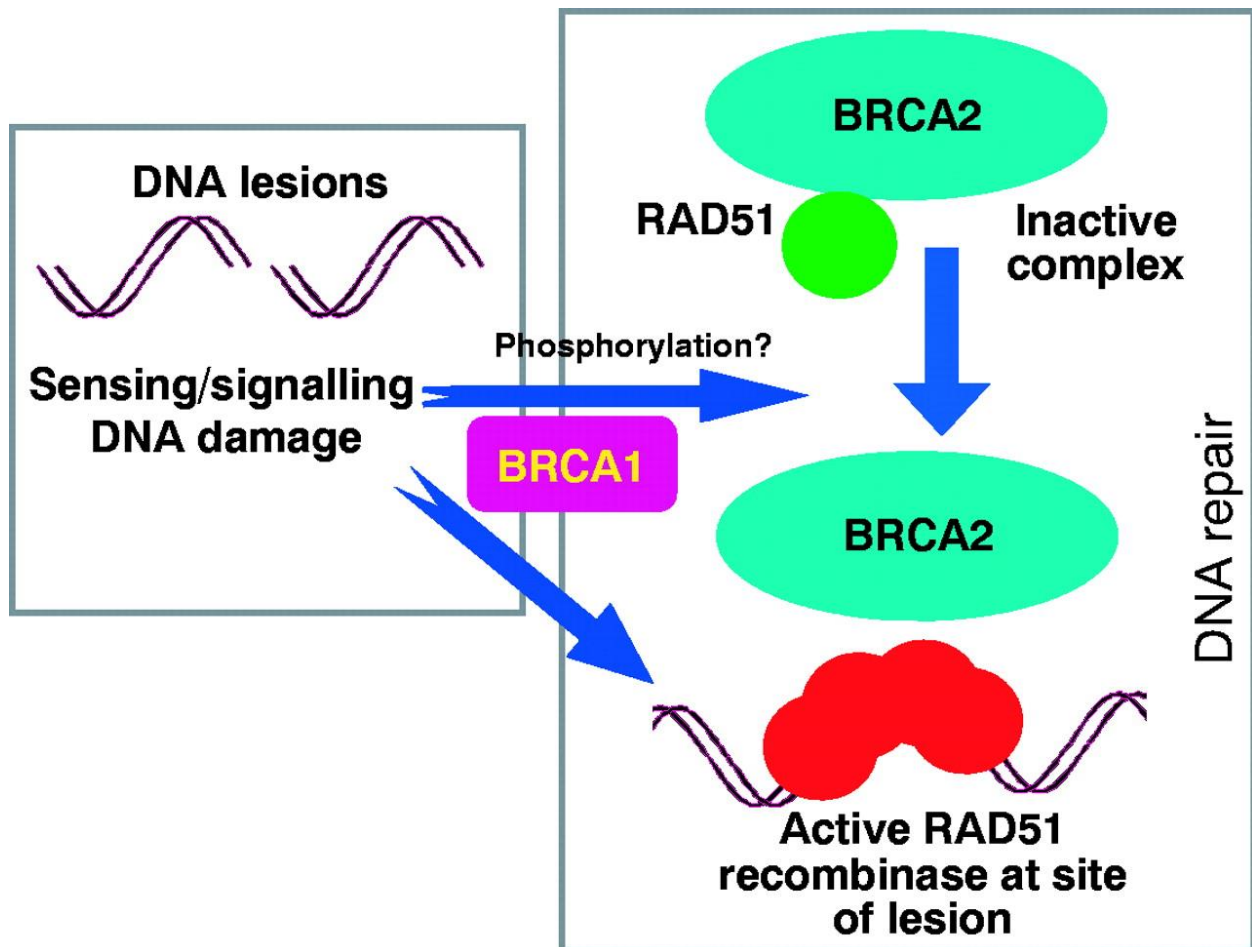


Abbildung 1: Tumorsuppressorgene BRCA 1 und 2. Quelle: Ashok R. Venkitaraman: Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage Journal of Cell Science 2001 114: 3591-3598

Wie bereits erwähnt, liegt bei einer BRCA-Mutation das Lebenszeitrisiko bis zum 70. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken bei bis zu 84% [5]. Die Penetranz wird durch die Art der Mutation und weitere exogene Faktoren beeinflusst. Risikofaktoren für den frühen Krankheitsbeginn sind ein ungesunder Lebensstil und zum Beispiel eine bereits in der Jugend bestehende Adipositas [21].

### 1.1.2 Genetische Testung

Die genetische Testung auf eine Mutation im BRCA- Gen spielt nicht nur für die Überwachung und präventiven Maßnahmen, sondern auch im Falle der Erkrankung für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle.

Zur Einschätzung des genetischen Risikos und der anschließenden Identifizierung der Mutationsträgerinnen ist ein genetisches Beratungsgespräch erforderlich, bei dem ein Drei-Generationenstammbaum erstellt wird. Die Ermittlung von

## Einleitung

Hochrisikopatientinnen, bei denen eine Testung erfolgen sollte, hat sich als eine schwierige Aufgabe herausgestellt, da es keine standardisierten Kriterien gibt nach welchen bei der Identifizierung vorgegangen werden soll. Liegt die Wahrscheinlichkeit für familiären Brust- und Ovarialkarzinom nahe, gibt es verschiedene Risikostratifizierungsmethoden, um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA-Mutation abzuschätzen. Dazu zählen unter anderem die genetischen Kalkulationsmodelle BOADICEA [22] und BRCAPRO [23], die sich in ihrer Sensitivität in Abhängigkeit von der befragten Gruppe unterscheiden. Im Gegensatz zu den empirischen Modellen, beziehen die genetischen Modelle den Vererbungsmodus in die Berechnung mit ein. Beide Modelle sind nur mäßig effektiv in der Risikoeinschätzung [24]. Die Prävalenz der BRCA1/2 Mutation ist in einer Studie mit 21.401 Familien mit Brust und Ovarialkrebs im Rahmen des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs beschrieben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt [25].

*Tabelle 1: Kriterien für die BRCA- Testung und die entsprechende Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA-Mutation, Quelle: Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21.401 families with breast and ovarian cancer, 2016 [25].*

In der Familie ist/ sind:	Prävalenz einer BRCA1/2 Mutation
• Mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt	3,7 %
• 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt, eine davon vor dem 50. Lebensjahr	18,3 %
• Mindestens eine Frau an Brust- und eine Frau an Eierstockkrebs erkrankt	41,6 %
• Eine Frau an beidseitigem Brustkrebs erkrankt, die erste dabei vor dem 51. Lebensjahr	22,7 %
• Eine Frau vor dem 36. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt	13,7 %
• Mindestens ein Mann an Brustkrebs erkrankt und mindestens eine weitere Person an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt	35,8 %
• 2 Frauen an Ovarialkrebs erkrankt	41,9 %

Limitation der genetischen Testung ist die Komplexität der Untersuchung, die durch die Größe der BRCA Gene bedingt ist, und möglicherweise eine Mutation oder ein Mutationsfragment unentdeckt lässt. [26]. Außerdem macht die Mutation im BRCA1 und BRCA2 Gen, wie bereits oben beschrieben, nur einen kleinen Anteil der

## Einleitung

hereditären Mammakarzinome aus, sodass bei negativem Ergebnis prinzipiell auch die anderen Mutationen untersucht werden müssten.

Des Weiteren erfolgt die Risikostratifizierung anhand der Familienanamnese. Mögliche Mutationen bei Betroffenen mit negativer Familienanamnese, bei fehlenden Informationen im Stammbaum oder bei der Übertragung durch nicht erkrankte Männer werden auf diese Weise nicht erfasst und bleiben unerkannt [27].

Grundsätzlich ist zu beachten, dass nicht jede Mutation von klinischer Relevanz ist und nicht jede Mutationsträgerin auch an Brustkrebs erkranken wird, da sich der mutierte Genotyp aufgrund der inkompletten Penetranz [18] nicht zwingend phänotypisch ausprägt.

### **1.1.3. Die Therapie des hereditären Mammakarzinoms**

Grundsätzlich unterscheidet sich die Operationsempfehlung bei bekannter Mutation nicht von der des sporadischen Mammakarzinoms [9, 28]. Im Vordergrund steht hier selbstverständlich der kurative Ansatz, welcher operativ im Rahmen einer kompletten Brustentfernung oder einer brusterhaltenden Therapie (BET), erzielt werden kann. Einer brusterhaltenden Therapie wird obligat eine adjuvante Bestrahlung zur Senkung des Lokalrezidivrisikos angeschlossen [29].

Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit des Lokal- und kontralateralen Rezidivs bei Mutationsträgerinnen im Vergleich signifikant höher und liegt lebenslang bei 47-60% [6, 30]. Aus diesem Grund haben sich im Falle einer Brustkrebserkrankung bei Mutationsträgerinnen die sekundärprophylaktische ipsilaterale Mastektomie und zusätzlich die prophylaktische kontralaterale Mastektomie als effektive Maßnahme herausgestellt, um sowohl das erhöhte Risiko für ein Lokalrezidiv als auch für die Erkrankung der Gegenseite zu reduzieren [31, 32]. Durch die radikale Mastektomie ist das Auftreten eines Lokalrezidivs signifikant geringer, als nach brusterhaltender Therapie (39.2% nach alleiniger BET vs. 14.3% nach Mastektomie,  $p < 0,001$ ) [33]. Insbesondere bei jüngeren Frauen ist dies von entscheidender Bedeutung, da Patientinnen unter 45 Jahren ein statistisch signifikant höheres Risiko für ein Lokalrezidiv bei BET im Vergleich zu über 60-Jährigen haben [34, 35].

In Bezug auf die Systemtherapie richtet sich die Behandlung von Mutationsträgerinnen genau wie bei sporadischem Brustkrebs vorwiegend nach der Immunhistochemie: Bei bestehender Hormonrezeptorpositivität werden in der Regel

## Einleitung

Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, wie Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren, wie zum Beispiel Exemestan, Anastrozol oder Letrozol eingesetzt [29]. Die Indikation zu einer neoadjuvanten Chemotherapie wird an den üblichen Leitlinien orientiert [36]. Im Falle einer HER2-Überexpression ist eine kombinierte Chemoimmuntherapie indiziert [37]. Frauen mit BRCA1-Mutation haben überwiegend triple- negative Karzinome (TNBC), die weder HER2- noch Progesteron- (PR) oder Östrogen-Rezeptoren (OR) exprimieren. Bei diesen Patientinnen ist immer eine Chemotherapie indiziert. Triple negative Karzinome sprechen besonders gut auf eine platinhaltige Chemotherapie an [38-40]. Auch die Wirksamkeit von Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitoren Olaparib, welche durch synthetische Letalität zur Apoptose der entarteten Zellen führen, konnte in Studien bei BRCA-abhängigen Tumoren bestätigt werden [41]. Aktuell laufen prospektive Phase III Studien, in den beide Therapieoptionen weiter evaluiert werden [42].

### **1.1.4 Prognose und Outcome bei BRCA-abhängigem Mammakarzinom**

Allgemein ist festzuhalten, dass das Gesamtüberleben nach der Diagnose Mammakarzinom in den letzten Jahren durch Fortschritte in Chemo- und endokriner Therapie und auch durch Optimierung der chirurgischen Behandlung entscheidend verbessert werden konnte [29]: Laut Cancer Statistics 2013 ist das 5-Jahresüberleben von 75% in den Jahren 1975-1977 auf 90% im Jahr 2008 deutlich angestiegen [43]. Die Prognose ist allerdings stark abhängig von der Ausdehnung des Tumors und den spezifischen immunhistologischen Charakteristika

### **1.1.5 Screening und Risikoreduktion**

Das Nationale Comprehensive Cancer Network (NCCN) hat auf Grundlage gegenwärtiger Literatur und Expertenmeinungen Leitlinien für den Umgang und die Überwachung von Hochrisikopatientinnen veröffentlicht [44], dennoch muss für die optimale Behandlung und Betreuung eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Aktuell sehen die Leitlinien zum einen eine frühere und intensivere Früherkennung vor und zum anderen die bilaterale prophylaktische Mastektomie als primäre Prävention, mit der Möglichkeit einer sofortigen Brustrekonstruktion. Vor dem Hintergrund der problematischen Früherkennung kommt der prophylaktischen Adnexektomie eine besondere Bedeutung zur Reduktion der Inzidenz des hereditären Ovarialkarzinoms zu. Der frühzeitige Hormonentzug hat zudem eine

## Einleitung

signifikante, primärprophylaktische Bedeutung zur Reduktion des Brustkrebsrisikos [44].

Ziel der sekundären Prävention ist es, den Tumor in möglichst frühem, potentiell kurativem Stadium zu diagnostizieren und umgehend zu behandeln. Die normale Brustkrebsfrüherkennungszeitraum, welcher in Deutschland vom 50. bis zum 69. Lebensjahr vorgesehen ist, reicht bei BRCA- Trägerinnen zur frühzeitigen Erfassung einer Tumorerkrankung nicht aus, da das Erkrankungsalter bei ihnen in der Regel bis zu 20 Jahre früher liegen kann [7]. Die übliche Bildgebung ist hierbei für die jungen familiären Risikopatientinnen unzureichend. Junge Frauen haben erwiesenermaßen häufiger eine hohe mammographisch gemessene Dichte als ältere Frauen [45], welche die Tumorerkennung mittels Mammographie erschwert und die Sensitivität auf bis zu 30-48 % herabsetzt [46].

Die aktuellen Empfehlungen zum intensivierten Früherkennungsscreening sehen die monatliche Selbstabtastung der Brust ab dem 18. Lebensjahr, die ärztliche Tast- und Ultraschalluntersuchung alle 6 Monate, die jährliche Magnetresonanztomographie (MRT) ab dem 25. Lebensjahr und die Mammographie alle 1-2 Jahre ab dem 40. Lebensjahr vor [9]. Der Beginn der Vorsorge sollte an das früheste Erkrankungsalter in der Familie angepasst werden und bis zu 10 Jahre vor diesem liegen [13, 47]. Dabei hat die Untersuchung mittels MRT die höchste Sensitivität mit 71% im Vergleich zu 13-40% bei der Mammographie [48]. Die Spezifität des MRT (97,2%) ist mit der der Mammographie (96,8%) vergleichbar. Durch die Screeningmethode mittels MRT wird Brustkrebs erwiesenermaßen früher erkannt [49].

Im Gegensatz zur Brustkrebsfrüherkennung, hat sich bisher für die Früherkennung des Ovarialkarzinoms keine Screeningmethode bewährt. Sowohl der übliche pelvine Ultraschall als auch die Bestimmung des Serum CA-125 Spiegels ab dem 30. Lebensjahr ist in Studien ohne Nutzen gewesen [13].

Das intensivierte Screening für Brustkrebs bei Mutationsträgerinnen stellt eine entscheidende Maßnahme für die Früherkennung von Mammatumoren dar, senkt jedoch nicht das Erkrankungsrisiko. Problematisch sind insbesondere die sogenannten Intervallkarzinome: Karzinome von mehr als 1cm Durchmesser und gegebenenfalls Lymphknotenbefall, die sich zwischen den halbjährigen Untersuchungen mit einer Wahrscheinlichkeit von 20% entwickeln können. Diese Intervalltumoren haben den großen Nachteil, dass sie erwiesenermaßen aggressiver,

## Einleitung

histologisch hochgradiger, häufiger ER und PR negativ und bei Erstdiagnose bereits größer und damit einem höheren TNM- Stadium mit ungünstiger Prognose zuzuordnen sind [50]. Bei Frauen mit geringer mammographischer Dichte hat diese Tumorentität die schlechteste Prognose [51].

Unabhängig davon hat die Mammographie eine deutlich geringere Sensitivität bei der Untersuchung von Mutationsträgerinnen. In einer Studie von Tilanus-Linthorst et al. war sie signifikant häufiger falsch negativ bei Mutationsträgerinnen im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgerinnen (62% vs. 29%  $p = 0.01$ ) [52]. Karzinome bleiben bei Mutationsträgerinnen also deutlich häufiger unerkannt.

Zur wichtigsten primären Prävention des genetisch bedingten Mammakarzinoms zählt die bilaterale prophylaktische Mastektomie (PBM). Sie senkt das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs um 89,5 bis sogar 100% [53].

Bei der prophylaktischen Mastektomie ist die skin- und nipple-sparing Mastectomy als onkologisch sicher akzeptiert. Die kosmetischen und ästhetischen Ergebnisse sind zufriedenstellend. Allerdings ist auf eine sehr saubere Technik zu achten, da das ganze Brustgewebe, vor allem hinter der Mamille und der Areola sorgfältig entfernt werden muss, um die Tumorgenese in diesem Bereich zu verhindern [54].

Betroffenen Frauen sollte immer die Möglichkeiten der Brustrekonstruktion aufgezeigt werden. Generell ist die autologe Rekonstruktion mit besseren ästhetischen Ergebnissen zu verzeichnen als die Rekonstruktion mit Implantaten. Für die autologe Rekonstruktion kommen der Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneus-Lappen für unilaterale oder der tiefe inferiore epigastrische Perforaterlappen für bilaterale Rekonstruktionen in Frage [54].

Die prophylaktische bilaterale Salpingo- Oophorektomie senkt nicht nur das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken um bis zu 97% [9], sondern auch das Brustkrebsrisiko um etwa 50%, sofern die Ovarektomie deutlich vor Eintreten der Menopause erfolgt [13]. Dies konnten Domchek et al. in ihrer großangelegten Studie zeigen. Die PBSO war mit einer Risikoreduktion von bis zu 85% bei BRCA1 Mutationsträgerinnen assoziiert. Unter den BRCA 2 Mutationsträgerinnen wurde nach erfolgreicher PBSO nach sechsjährigem Follow-up kein Brustkrebsereignis verzeichnet. Mit einer Risikoreduktion von 37% unter BRCA1- und 64% bei BRCA2-Mutationsträgerinnen (Hazard Ratio (HR) 0,63 und HR 0,36) ohne vorheriges Brustkrebsereignis zeigt sich auch hier ein deutlicher Effekt, insbesondere in der

## Einleitung

Gruppe der BRCA2-Trägerinnen. Der Unterschied in der Risikoreduktion zwischen BRCA1 und 2 Trägerinnen lässt eine unterschiedliche Tumorgenese der beiden Typen vermuten. Die PBSO senkt außerdem sowohl die Gesamtmortalität (HR 0,45), sowie die Brustkrebs- (HR 0,27) und ovarialkarzinomspezifische Mortalität (HR 0,39) [55]. Die prophylaktische Operation hat darüber hinaus auch eine signifikante Auswirkung auf die Angstreduktion [56, 57] und nimmt möglicherweise die Sorgen vor den regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen.

Da eine PBSO die höchste Effektivität in Bezug auf Krebsprävention zeigt, empfiehlt das NCCN eine PBSO um das 40. Lebensjahr [9] oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, sofern die Familienplanung abgeschlossen ist [44]. Eine direkte Empfehlung – der Kinderwunsch sollte möglichst abgeschlossen sein - oder eine Altersvorgabe für eine PBM gibt es im Gegensatz dazu nicht. Eine PBM im Alter von 25 Jahren zeigte jedoch größte Effektivität in Bezug auf das Überleben im Vergleich zu einer OP mit 40 Jahren [58]. Auch wenn die PBM mit 25 Jahren und die PBSO mit 40 Jahren die Überlebenschancen maximieren [58], gilt generell für beide prophylaktischen Operationen, dass der Zeitpunkt der OP an das jüngste Erkrankungsalter in der Familie angepasst werden sollte [47].

Trotz der deutlichen Risikoreduktion ist zu beachten, dass eine prophylaktische Operation unerwünschte Nebenwirkungen verursachen kann. Nach einer PBM können chronische Schmerzen, Körperwahrnehmungsstörung und sexuelle Dysfunktion auftreten. [59, 60] Die PBSO kann klimakterische Beschwerden, wie Nachtschweiß und Dyspareunie hervorrufen. Zur Behandlung klimakterischer Beschwerden kann insbesondere bei prämenopausalen Frauen, vorausgesetzt in der Vorgeschichte ist keine Brustkrebserkrankung bekannt, eine Hormonersatztherapie angewendet werden, durch welche die Symptomatik verbessert werden kann. [61]. Der Einfluss der Hormonersatztherapie mit Östrogenen und Progesteron auf das Brustkrebsrisiko ist wiederum bislang nicht endgültig geklärt [62].

Außerdem hat die radikale Operation möglicherweise weitreichende Auswirkungen auf die Lebensqualität. Daher ist es eine wichtige Aufgabe diese Auswirkungen und auch den Einfluss auf die Psyche und das Körperbild zu ergründen, um den Betroffenen bei der herausfordernden Entscheidung bezüglich der Prävention und Risikoreduktion beratend besser zur Seite stehen zu können.



### **1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und ihre Messung**

Laut WHO ist Lebensqualität die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen [63].

Lange galten Überleben, körperliche Beschwerden und die Heilung nach einer Diagnosestellung oder nach erfolgter Behandlung als gültiges Messinstrument des Gesundheitszustandes. Durch den Lebensstil und die medizinische Versorgung ist die Lebenserwartung drastisch gestiegen, allerdings bleibt die Frage, ob auch die Lebensqualität eine bessere ist. Deshalb muss der Erfolg, die Effektivität und der Nutzen einer Behandlung, die mit einem längeren Überleben einhergeht, noch auf eine andere Weise gemessen werden und zwar als gesundheitsbezogene Lebensqualität oder health related quality of life (HRQoL) [64]. Der Begriff der HRQoL ist seit Ende der 80er Jahre ein gängiger Begriff in der Fachliteratur [65].

Es hat sich gezeigt, dass das Gesundheitsniveau, das die Patienten empfinden von der individuellen Erwartung, der Chronizität der Krankheit, der familiären Unterstützung und weiteren situativen Faktoren abhängt [64]. Diese muss vor allem bei chronischen und Krebserkrankungen als Maß herangezogen werden. Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt, das sich aus drei Domänen, der körperlichen, der psychischen und der sozialen Domäne zusammensetzt (WHO 1949). Der körperliche Aspekt bezieht sich vor allem auf die körperliche Funktion bzw. Dysfunktion, wie zum Beispiel Schmerz, Übelkeit und Erbrechen oder Mobilität. Psychologisch wird Kummer, Leid, Sorge, Besorgnis und die Stimmungslage betrachtet. Zu den sozialen Punkten zählt die Bewältigung des Alltags mit all seinen Herausforderungen und der eigenen Verantwortung im Beruf und in der Familie [66].

Die Einschätzung des Patienten unterscheidet sich dabei nicht selten von der des behandelnden Arztes, weshalb die aktuellen Fragebögen zur Erhebung der HRQoL von den Patienten selbst ausgefüllt werden [64]. Hierfür wurden verschiedene Messinstrumente entwickelt und auf Validität und Reliabilität getestet. Man kann zwischen generischen, krankheitsübergreifenden und krankheitsspezifischen Instrumenten unterscheiden [66].

### **1.2.1 Lebensqualität bei BRCA-Mutationsträgerinnen**

Die nicht erkrankten Trägerinnen einer BRCA-Mutation sind wegen des gefühlten Erkrankungsrisikos einer besonderen Belastungssituation ausgesetzt. Eine positive Testung ist dabei erst der Anfang für eine Reihe von Entscheidungen, die nicht nur die getestete Person, sondern auch ihre Angehörigen betrifft. Nicht selten berichten die Frauen, dass sie sich allein gelassen fühlen mit der weitreichenden, existentiellen Entscheidung, vor die sie ein positives Gentestergebnis stellt [67].

In diesem Kontext stellt sich zum einen die Frage, ob eine positive Testung allein die Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ohne erhöhtes Brustkrebsrisiko beeinflusst. Zum anderen ist zu betrachten, wie sich im Vergleich dazu die subjektiv empfundene Lebensqualität nach der Entscheidung und nach Durchführung der subkutanen Mastektomie verhält. Brandberg et al. konnte mithilfe des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) zeigen, dass sich keine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität aufzeichnen ließ nach prophylaktischer Mastektomie. Die Frauen wurden vor Operation, 6 und 12 Monate postoperativ befragt. 61% der Frauen gaben an, nach der Operation einen positiven Effekt auf ihr Leben zu verspüren [68]. Nicht operierte Frauen mit einem Hochrisikoprofil unter intensivierter Überwachung hatten im SF-36 Fragen eine signifikant bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität als eine zum Vergleich herangezogen altersentsprechende Normalpopulation. Hier zeigten sich bei der Befragung von Rijnsburger et al. bei 329 Frauen zwei Monate vor dem Screeningtermin und ein bis vier Wochen danach ebenfalls keine Beeinträchtigungen in Bezug auf emotionale, körperliche und soziale Funktionen [69].

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Tumorpatienten hat sich der Quality of life questionnaire QLQ- 30 (Version 3.0) bewehrt. Der gut validierte Fragebogen wurde von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt. Die Version 3.0 umfasst im Gegensatz zum 1987 erstellten EORTC QLQ – 36 insgesamt 30 Fragen. Der Unterschied zur Version 2.0 liegt in der Abänderung der Likertskala für die funktionellen Items. Eine Studie von Bjordal et al. 2000 hat gezeigt, dass die Version 3.0 eine hohe Reliabilität zeigt. Sie gilt derzeit als Standard [70]. Mit dem QLQ- C30 wird unter anderem das seelische Empfinden, sowie die subjektiv empfundene Lebensqualität erfasst, was nicht nur bei Krebspatienten, sondern auch bei nicht erkrankten Mutationsträgerinnen eine Rolle spielt. Der mögliche Einfluss auf die soziale Interaktion und körperliche

## Einleitung

Beeinträchtigungen durch eine prophylaktische Mastektomie können mithilfe des Fragebogens festgestellt werden.

Nicht explizit erfasst werden weder aufgetretene Komplikationen noch die Art der Operation oder die Zufriedenheit mit der Entscheidung für eine operative Intervention. Diese Punkte sollten unter Berücksichtigung der Lebensqualität, dem Angstempfinden und der Körperbildwahrnehmung kritisch betrachtet werden.

### **1.2.2 Angstempfinden bei nachgewiesener Mutation**

Eine prospektive Studie, die die Angst von Mutations- als auch Nicht- Trägerinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren nach Testung betrachtet zeigt eine signifikante Zunahme der Angst und von Depressionen. Sechs und zwölf Monate nach Bekanntgabe des Ergebnisses fiel der erreichte mittlere Wert der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zunächst ab, stieg dann jedoch in beiden Gruppen wieder an [71].

Durch das intensiviert Screening werden Mutationsträgerinnen engmaschig kontrolliert, um einen Tumor frühzeitig zu diagnostizieren. Das Erkrankungsrisiko bleibt dabei jedoch unverändert, sodass die Angst zu erkranken und die Belastung durch die regelmäßigen Untersuchungen nach erfolgter genetischer Testung nicht reduziert wird und Betroffene häufiger zu verstärktem Angstempfinden neigen [72].

Zusätzlich hat das Screening den Nachteil, dass falsch-positive Ergebnisse, die eine weitere Abklärung, wie zum Beispiel eine erneute Bildgebung oder eine Biopsie, erforderlich machen, die Angst der Betroffenen erhöhen und somit möglicherweise eine entscheidende Auswirkung auf die Lebensqualität haben. In einer Studie von Spiegel et al. lag die falsch- positiv Rate bei 33% [73]. Die HAD- Scale wurde in dieser Studie zur Messung des Angstniveaus genutzt. 16% (9/ 55) erreichten Werte über dem cut- off- Wert von 11 und haben damit ein gesteigertes Angstniveau. Weitere 33% (18/ 55) erzielten Punktwerte zwischen 8 und 10, wodurch sie an der Grenze zu einer gesteigerten Angst liegen [73]. Listøl et al. konnte zeigen, dass bei BRCA- Mutationsträgerinnen, die unter größerer Angst leiden, diese durch unterstützende Maßnahmen, wie in diesem Falle group- based patient education reduziert werden könne. Auch ein größeres Maß an Selbstwirksamkeit und ein höherer Bildungsstandard beeinflussen das Angstniveau im positiven Sinne [67]. Besondere Besorgnis zeigte sich auch bei Mutationsträgerinnen, die einen nahen Angehörigen an Brust- oder Eierstockkrebs verloren haben. Die Lebensqualität der Frauen, deren

## Einleitung

Mütter bereits verstorben waren, war signifikant schlechter als bei den Frauen, deren Mütter noch leben. Ebenso zeigten sie ein höheres Stresslevel und eine größere Angst und Sorge in Bezug auf das Erkrankungsrisiko. Diese Ergebnisse zeigten sich sowohl anhand der Fragebögen- Auswertung, als auch an den Biomarkern im Blut: Ein hohes Level an Stress und eine reduzierte Lebensqualität korrelierten mit erhöhten Cortisol- und TNF- alpha- Spiegel im Blut [74].

Ein weiterer Stressfaktor ist familiäre Umfeld. Frauen, die Kinder haben, für die sie eine große Verantwortung tragen und an die sie die Mutation vererbt haben könnten, empfinden aufgrund dessen ein starkes Schuldgefühl gegenüber ihren Kindern oder äußern Bedenken diesbezüglich, wenn sie noch einen Kinderwunsch haben [75].

Aber auch für Singles stellt eine positive Testung eine besondere Herausforderung dar, wenn es um feste Beziehungen geht. In einer Studie von Hamilton et al. gaben Frauen an, dass es schwierig sei den richtigen Zeitpunkt für ein Gespräch über ihre genetische Belastung zu führen und über den Einfluss des Erkrankungsrisikos auf die gemeinsame Zukunft. Frauen, die aufgrund einer prophylaktischen Adnexektomie steril sind, fällt es sehr schwer über das Thema Familienplanung zu sprechen [75].

Durch die Möglichkeit der entscheidenden Risikoreduktion mittels PBM und PBSO hat die Frage nach der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das heißt die Frage nach psychischem und körperlichem Empfinden, sowie sozialen Aspekten, zunehmend an Bedeutung gewonnen. Während der positive Nutzen der irreversiblen Operation auf Mortalität und Inzidenz in diversen Studien nachgewiesen wurde [53, 76], gilt es die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die psychologischen Kosten und Nutzen genetisch belasteter Frauen zu untersuchen. In einer der wenigen Studien hierzu, konnten Hatcher et al. bei einer Gruppe von 79 prophylaktisch operierten Frauen eine Senkung der psychologischen Morbidität (58% präoperativ vs. 41% postoperativ;  $p= 0,04$ ) zeigen. Gleichzeitig waren in der nicht operierten Kontrollgruppe signifikant mehr Frauen mit gesteigertem Angstempfinden [72]. Auch an der Karolinska Universitätsklinik war das Angstgefühl unter den 56 Hochrisikopatientinnen postoperativ im Verlauf abnehmend. Im Vergleich zur präoperativ gemessenen Angst mit einem mittleren Scorewert von 5,59 der HADS war der erzielte Mittelwert mit 3,80 nach sechs und 3,83 nach zwölf Monaten signifikant geringer [68]. Die Lebensqualität gemessen mit dem SF-36 zeigte keine Unterschiede zu den drei gemessenen Zeitpunkten. Sowohl in Bezug auf die

## Einleitung

Subskalen Allgemeine Gesundheit, die mentale Gesundheit, sowie die soziale und körperliche Funktion waren die Mittelwerte kaum abweichend [68].

Die von Mehnert et al. entwickelte Kurzform des Progredienzangst – Fragebogens, der PA-F-KF [77] wendet sich vor allem an Brustkrebspatienten und hat hier eine große Aussagekraft [78]. Die Kurzform zeigte in einer Studie mit 1083 Brustkrebspatientinnen eine angemessene Reliabilität und Validität [77].

Der PA-F-KF ist bisher noch nicht bei der Befragung von nicht erkrankten Mutationsträgerinnen eingesetzt worden. Bei diesem Studienkollektiv hat der Fragebogen durch seine Fragen nach Angst vor Arztterminen und die Angst, dass auch die Kinder die Erkrankung bekommen könnten, eine besondere Relevanz. Auch die weiteren Aspekte, wie die Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen oder die Angst vor Beeinträchtigungen im Alltag ist nicht nur bei bereits erkrankten Frauen von Bedeutung. Gerade bei Frauen mit einem hohen Erkrankungsrisiko durch eine Mutation kommen diese Sorgen ins Spiel und könnten einen entscheidenden Einfluss auf die Entscheidungsfindung in Bezug auf das weitere Procedere nach erfolgter Testung haben.

Interessant ist auch die Gegenüberstellung des psychologischen Nutzens, also die mögliche Angstreduktion durch eine prophylaktische Mastektomie. Diese können mit den im QLQ- C30 erfassten körperlichen und sozialen Einbußen untersucht werden [72].

Weitere Einflussfaktoren auf das Angstepfinden, wie beispielsweise eine vorbekannte Depression sollten hier berücksichtigt und in die Auswertung eingeschlossen werden. Entscheidend für oder gegen eine prophylaktische Operation ist außerdem ein aktuelle noch bestehender Kinderwunsch.

### **1.2.3. Körperliche Integrität nach prophylaktischer Risikoreduktion**

Wenn auch die meisten Frauen allgemein zufrieden sind mit ihrer Entscheidung und dem Operationsergebnis [57], bleibt der Effekt der Operation auf das Erscheinungsbild und die sexuelle Zufriedenheit der Frau weiter zu eruieren. In der großangelegten TiLoop Studie, in der das kosmetische Ergebnis der Sofortrekonstruktion nach Mastektomie sowohl von den Patientinnen selbst als auch von einem unabhängigen Experten beurteilt wird, zeigt sich, dass die Patientinnen

## Einleitung

einen kritischeren Blick auf das chirurgische Ergebnis werfen. Sie bewerteten beispielsweise das Aussehen und die Größe der rekonstruierten Brust schlechter als die Experten [79]. Der Verlust der Brust kann zu einer geschlechtsspezifischen Identitätskrise führen und die Lebensqualität negativ beeinflussen. Zwar wirkt eine sofortige Brustrekonstruktion dem entgegen und kann das Selbstwertgefühl wieder stärken [80], doch kann der Wiederaufbau mit weiteren Komplikationen verbunden sein. In einer Studie von Eck et al. litten 56 der insgesamt 199 Studienteilnehmerinnen (28%) an Komplikationen, wie Hämatome, Nekrosen oder Zellulitis [81]. Auch das Auftreten von Spätkomplikationen ist beschrieben. Hierzu zählen Kapselnekrosen oder auch Implantatrupturen, die eine Reoperation mit Prothesenwechsel nach sich ziehen. Auch ein unzufriedenstellendes kosmetisches Outcome, sowie Asymmetrie können Spätkomplikationen darstellen [82]. Auch McCarthy et al. beschrieb, dass Frauen nach PBM insgesamt eine hohe Zufriedenheit in Bezug auf ihre Entscheidung zugunsten einer operativen Intervention zeigten, dass jedoch die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis reduziert war. [83].

Die validierte Body Image Scale (BIS) [5] von Hopwood et al. 2001 hat eine hohe Reliabilität, klinische Validität und Sensitivität zur Messung der Körperbildwahrnehmung von Brustkrebspatientinnen [84]. Die BIS wurde in Zusammenarbeit mit der EORTC Quality of Life Group erstellt und getestet, sodass die BIS als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 vorgesehen ist.

Die Body Image Scale wurde bisher vor allem zur Beurteilung der Körperbildwahrnehmung bei an Brustkrebs erkrankten Patientinnen untersucht, da die Operation, sowie die Bestrahlung oder eine Systemtherapie Veränderungen des Erscheinungsbildes mit sich ziehen können [84]. Es ist anzunehmen, dass auch die prophylaktische Operation ohne eine weitere Therapie, wie eine Radiatio, durch Narbenbildung, Hautveränderungen und aus der Operation resultierende mögliche Deformationen einen Einfluss auf die körperliche Integrität hat. Gopie et al. haben in Ihrer Studie gezeigt, dass das Körperbild nach prophylaktischer Mastektomie signifikant schlechter war [60]. Es ist notwendig, die mögliche Veränderung durch eine Operation im Vergleich zur Zufriedenheit der Frauen zu betrachten und vor allem auch dem psychologischen Nutzen durch Angstreduktion gegenüberzustellen. Studien haben gezeigt, dass bei hoher Zufriedenheit die subjektiv empfundene

## Einleitung

Körperwahrnehmung nach prophylaktischer Operation bei Hochrisikopatientinnen deutlich beeinträchtigt war [60, 68].

### 1.3 Zielsetzung

Das erste Ziel unserer Studie ist es, zunächst sowohl das allgemeine Empfinden, das Angstempfinden als auch das Gefühl der eigenen Körperbildwahrnehmung der von einer BRCA- Mutation betroffenen Frauen, die nicht erkrankt sind, herauszustellen. Haben die Frauen aufgrund des Wissens an einer BRCA- Mutation zu leiden, eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität? Da Hochrisikopatientinnen, die nicht positiv getestet wurden, im Vergleich zu tatsächlichen Mutationsträgerinnen in Studien andere Ergebnisse erzielten [71], werden explizit nur positiv getestete Frauen eingeschlossen.

Die Betroffenen stehen nach Mitteilung eines positiven genetischen Tests vor einer schwierigen Entscheidung: Die Entfernung des Brustdrüsengewebes senkt zwar das Erkrankungsrisiko, bei mangelnder bzw. durch kleine Fallzahlen limitierter Studienlage bleibt aber die Frage offen, inwieweit die radikale OP negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Psyche der Betroffenen hat [72]. Aus diesem Grund stellen wir eine Gruppe von Frauen mit einer prophylaktischen Entfernung des Brustdrüsengewebes einer Gruppe nicht operierter Frauen unserer Universitätsklinik vergleichend gegenüber, um ein möglichst genaues Bild dieser beiden Gruppen in Bezug auf Körperbildwahrnehmung, Angstniveau und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erstellen.

Ein weiterer Punkt neben der Gegenüberstellung ist auch die Betrachtung der eigenen Einschätzung des Körperbildes und des Angstniveaus der Frauen vor und nach der Operation. Haben die Frauen nach einer prophylaktischen Mastektomie weniger Angst zu erkranken oder leiden sie subjektiv unter einer Beeinträchtigung in Bezug auf ihre Körperbildwahrnehmung? Außerdem geht es um die Erfassung perioperativ aufgetretener Komplikationen und Problematiken, die erfasst werden sollen. Haben Komplikationen und körperliche Beeinträchtigungen einen Einfluss auf die Zufriedenheit?

Die Betreuung der Mutationsträgerinnen stellt eine große Herausforderung dar, aufgrund der Tatsache, dass jeder Fall individuell betrachtet werden muss und die Formulierung von allgemein gültigen Leitlinien sich daher äußerst schwierig gestaltet.

## Einleitung

Zwar gibt es viele Gruppen, wie das BRCA- Netzwerk oder Group- Based- Patient Education Courses, die den Betroffenen eine Unterstützung bieten, indem sie den Frauen Informationen über die Erkrankung, sowie über die Möglichkeiten der Risikoreduktion vermitteln und außerdem die Interaktion der Betroffenen ermöglichen [67]. Dennoch fühlen sich die Frauen oft allein gelassen mit ihrer Entscheidung. Die Arbeit hat das Ziel, die Betroffenen in Zukunft besser beraten zu können. Außerdem sollen mögliche Beschwerden und Komplikationen früher erkannt werden, um sie rechtzeitig zu behandeln und den Betroffenen auch dadurch eine bessere Betreuung bieten zu können.



## **2. Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Studie mit Hilfe von Fragebögen, die mit Zustimmung der Ethikkommission (Projektnummer: E4/123/14) der Charité Berlin in der Klinik für Gynäkologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, durchgeführt wurde.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der Studie wurden gesunde BRCA-Mutationsträgerinnen aus dem Patientenregister des Brustzentrums der Charité rekrutiert, die zwischen 2005 und 2014 positiv getestet und registriert wurden. Mithilfe der Krankenakten erfolgte die retrospektive Datenerhebung, um Mutationsträgerinnen, die eine prophylaktische Entfernung des Brustdrüsengewebes haben vornehmen lassen (Fallgruppe) und Mutationsträgerinnen, die am Früherkennungsprogramm der Charité teilnehmen (Kontrollgruppe), zu erfassen. In die Kontrollgruppe wurden alle Frauen eingeschlossen, die sich zwischen 2012 und 2014 im Rahmen des Früherkennungsprogramms an der Charité vorstellten, mit einer minimalen Teilnahme am Programm über sechs Monate. In die Fallgruppe wurden alle Operierten Frauen eingeschlossen, unabhängig vom Zeitpunkt der Intervention, mindestens jedoch sechs Monate postoperativ.

Eingeschlossen wurden Frauen mit einer BRCA1 oder 2 Mutation, bei denen aufgrund des gleichen Erkrankungsrisikos an Brustkrebs keine Unterschiede gemacht wurden. Weitere Einschlusskriterien waren das weibliche Geschlecht und das Alter über 18 Jahre, die Teilnahme über mindestens sechs Monate am intensivierten Früherkennungsprogramm oder mindestens sechs Monate nach OP.

Das Ausgangskollektiv aus dem Register des Brustzentrums der Charité bestand zum Zeitpunkt der Recherche aus 259 Hochrisikopatientinnen mit BRCA1 oder 2 Mutation. Wir ermittelten aus dem Kollektiv alle Frauen, die nicht an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt waren und erhielten ein Kollektiv von 176 Frauen. 17 Frauen wurden ausgeschlossen, da sie seit 2012 nicht mehr an der Charité vorstellig waren oder dort nicht mehr am Früherkennungsprogramm teilnahmen. Weitere drei mussten ausgeschlossen werden, weil die Teilnahme am Screening weniger als sechs Monate betrug. 156 Frauen konnten somit ins Matching eingeschlossen werden, davon 28

## Methodik

Fälle und 128 Kontrollen. Die Zuordnung der Kontrollen zu den Fällen erfolgte durch altersabhängiges Matching im Verhältnis 1:2 bis 1:4. Neben dem Alter  $\pm 3$  Jahre wurde als weiteres Matching- Kriterium die PBSO hinzugezogen. Patientinnen, die eine PBM erhielten und zusätzlich eine PBSO wurden Kontrollen zugeordnet, die sich ebenfalls prophylaktisch das Brustdrüsengewebe entfernen ließen (Abbildung 2).

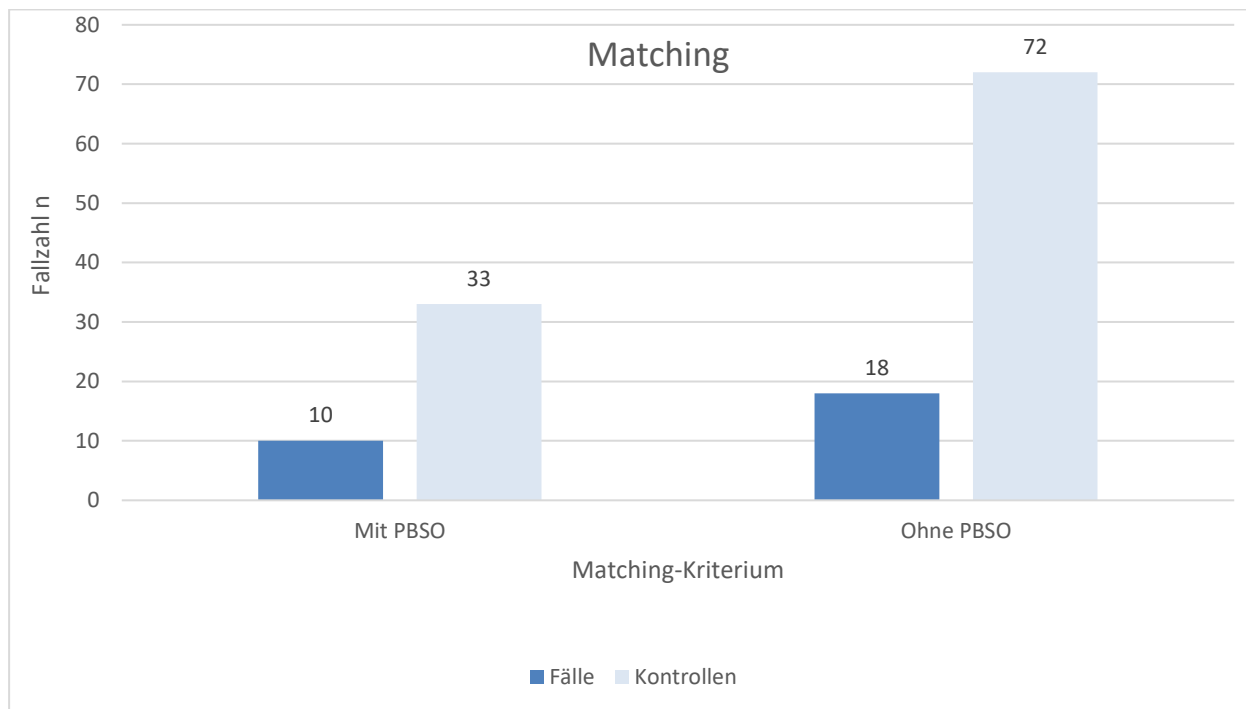


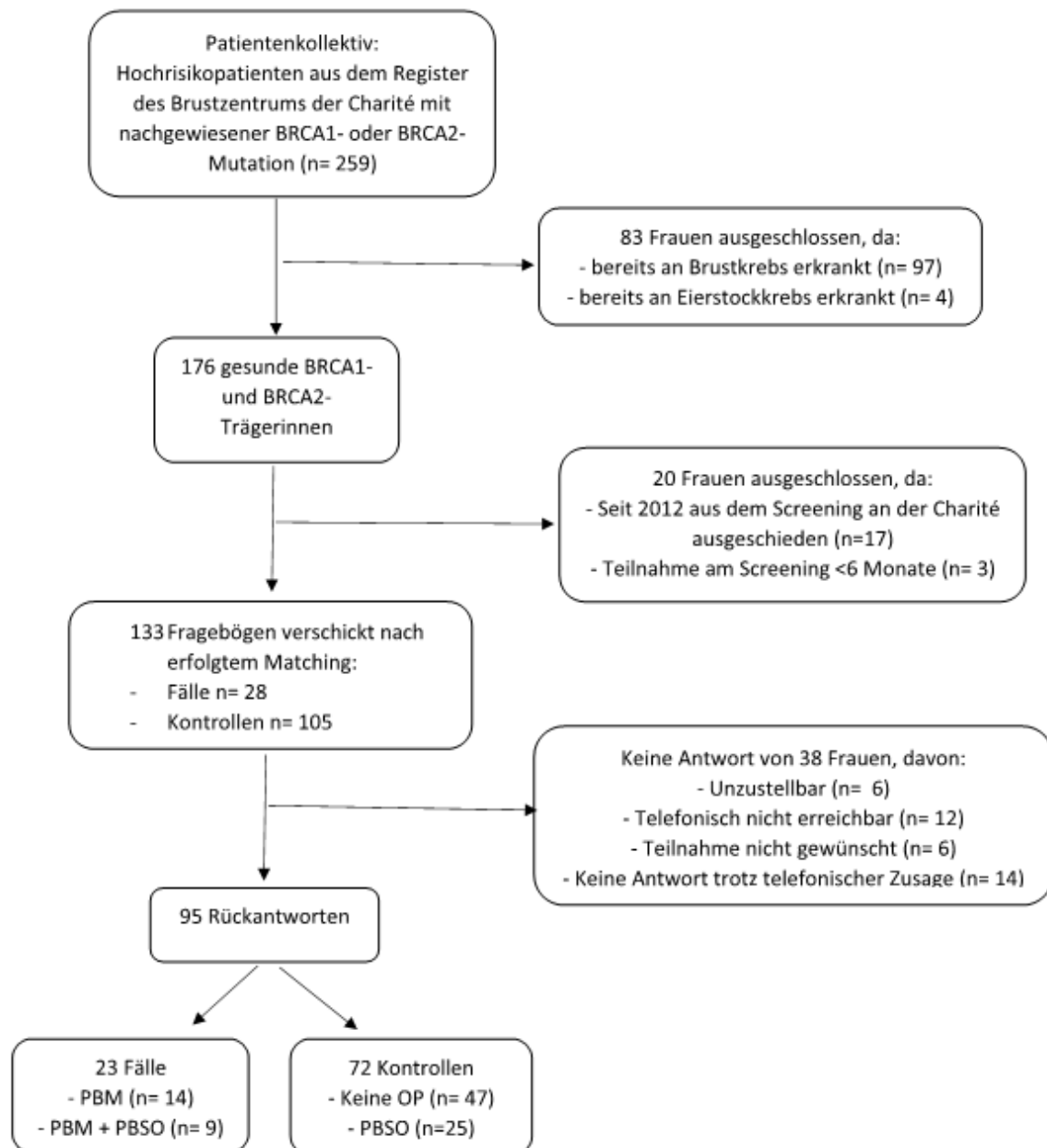
Abbildung 2: Darstellung der Verteilung nach erfolgtem Matching nach Alter und PBSO ja/nein. PBSO= prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie.

Nach erfolgtem Matching wurden insgesamt 133 Fragebögen verschickt. 28 Umfragen gingen an Frauen, die sich einer PBM unterzogen hatten, 10 davon erhielten ebenfalls eine PBSO, und 105 Umfragen wurden an die Kontrollgruppe verschickt, darunter 33 Frauen mit Zustand nach PBSO.

Mit einer Antwortrate von 71,4% wurden insgesamt 95 Fragebögen an die Charité zurückgeschickt, zum Teil nach telefonischer Rücksprache und Klärung von Rückfragen. Die telefonische Rücksprache erfolgte sechs Wochen nach Erhalt der Fragebögen, sofern bis dahin keine Rückantwort erfolgt war. Stimmt die Frauen telefonisch einer Teilnahme zu und waren mit einer Erinnerung einverstanden, wurde sie nach drei Wochen noch einmal kontaktiert. Unter den Rückantworten waren 23 Briefe von Frauen aus der Fallgruppe, 9 mit zusätzlicher PBSO und 72 Briefe aus der Kontrollgruppe, 25 mit PBSO. Das Vorgehen ist in Figur 1 dargestellt.

## Methodik

Von 38 Frauen erhielten wir keine Antwort, davon waren zwölf Patientinnen telefonisch nicht zu kontaktieren, sechs Fragebögen waren nicht zustellbar und/ oder die richtige Adresse konnte nicht ermittelt werden und sechs gaben bei telefonischer Kontaktaufnahme an, dass sie nicht an der Studie teilnehmen möchten. Von den anderen Frauen erhielten wir trotz telefonischer Zusage keine Antwort.



Figur 1: Flussdiagramm zur Stichprobenbeschreibung mit Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie. PBM=prophylaktische bilaterale Mastektomie, PBSO=prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie.

## **2.3 Auswahl der Fragebögen**

Der eigentlichen Befragung ist im Rahmen einer Pilotstudie eine kurze schriftliche Umfrage im BRCA-Gesprächskreis in Potsdam im April 2014 vorausgegangen. In dieser Umfrage galt es, mit betroffenen Mutationsträgerinnen in Kontakt zu treten, um die Notwendigkeit der Durchführung einer Studie zur Lebensqualität herauszustellen, mit dem Ziel einer zukünftig besseren Beratung. Außerdem war es erforderlich zu klären, welche Themen und welche Ängste den Frauen am wichtigsten sind, um diese Punkte mit den entsprechenden Fragebögen bei der tatsächlichen Umfrage erfassen zu können. Auch die bevorzugte Art der Befragung (schriftlich, telefonisch oder persönlich) sollte auf diese Weise ermittelt werden, um eine möglichst hohe Teilnahmerate zu erzielen. Die Anwesenden des Gesprächskreises (n= 7) waren Frauen, bei denen eine BRCA- Mutation nachgewiesen worden war. Zum Teil (n= 2) waren sie bereits an Brustkrebs erkrankt. Eine Teilnehmerin hatte eine prophylaktische Mastektomie durchführen lassen. Die restlichen (n= 4) waren zum Zeitpunkt der Umfrage nicht erkrankt und nahmen am intensivierten Screening teil. Alle Frauen gaben an, dass sie es bevorzugen würden schriftlich befragt zu werden und auch die Aufklärung schriftlich, ohne vorherige telefonische Kontaktaufnahme, per Post erhalten zu wollen. Die Themen, die die Teilnehmerinnen am meisten beschäftigten, waren die Angst zu erkranken, Veränderung des eigenen Körperbildes, körperliche Beschwerden, wie zum Beispiel Schlaflosigkeit, und Beschwerden nach einer möglichen Operation.

Unter Berücksichtigung dieser Angaben, wurden die folgenden Fragebögen ausgewählt. Die versendeten Fragebögen können im Anhang eingesehen werden. Alle Fragebögen sind ins Deutsche übersetzt.

## **2.4 Fragebögen**

### **2.4.1 EORTC QLQ-C30**

Die 30 Fragen des QLQ-C30 erfassen fünf Funktionsskalen, die körperliche, emotionale, soziale, Rollen- und kognitive Funktion und drei symptomorientierte Skalen: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, sowie Schmerz. Die restlichen Einzelfragen beziehen sich auf Symptome, die vor allem bei Krebspatienten gehäuft auftreten: Dyspnoe, Schlafstörung, Appetitmangel, Obstipation, Diarrhö. Abschließend gibt es noch eine Skala für den globalen Gesundheitszustand [85] (Tabelle 2). Bei der Beantwortung der Fragen sollten die Frauen sich auf ihr

## Methodik

Empfinden der letzten Wochen beziehen. Es wurde bewusst nach dem Empfinden über einen längeren Zeitraum gefragt, da die Operation bei dem Kollektiv unterschiedlich lange zurücklag.

Die ersten beiden Skalen werden mit einer 4-wertigen Likertskala von „überhaupt nicht“ (1 Punkt) bis „sehr“ (4 Punkte) bewertet und letztere mit einer 7-wertigen von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“. Die Punktwerte wurden linear in eine 0-100 Punkteskala umgewandelt, um jeder Subgruppe das gleiche Gewicht zuzuteilen. Für die Skalen wurde zunächst der Mittelwert (Raw Score) berechnet:

$$\text{Raw Score (RS)} = \frac{I_1+I_2+I_3+\dots+I_n}{n}$$

Aus den Raw Scores werden die Scores für die einzelnen Skalen und Einzelitems berechnet. Es erfolgt eine lineare Transformation der Raw Scores in die Scores. Die Punktwerte wurden linear in eine 0-100 Punkteskala umgewandelt, um jeder Subgruppe das gleiche Gewicht zuzuteilen.

$$\text{Scores für Funktionsskalen: } S = \left(1 - \frac{RS-1}{range}\right) * 100$$

$$\text{Scores für Symptomskalen und Lebensqualität: } S = \left(\frac{RS-1}{range}\right) * 100$$

Auf der Symptomskala bedeutet ein niedriger Scorewert eine bessere Lebensqualität und eine hohe Score ist gleichbedeutend mit einem höheren Ausmaß an Symptomen bzw. Problemen. Auf der Global Gesundheits- und Funktional-Skala bedeutet ein hoher Score eine bessere Lebensqualität und ein höheres Niveau an Funktionalität [86]. Um die Unterschiede in den Vergleichsgruppen besser einordnen zu können, wurden die von Osoba hierfür ermittelten Veränderungen und ihre entsprechende klinische Relevanz herangezogen. Abweichungen von 5-10 Scorewerten wurden als kleine, von 10-20 Punkten als moderate und > 20 Punkten als starke Veränderung eingestuft [87]. Diese Einteilung erlaubt uns die absoluten Werte in für die Patientinnen wahrnehmbare Veränderungen zu übersetzen.

Tabelle 2: Items der einzelnen Skalen des EORTC – QLQ - C30 Fragebogens, Version 3.0.

Skalen	Items	Abkürzungen	Item in Version 3.0	Zahl der Items
Funktionsskala	Körperliche Funktion	PF	1-5	5
	Emotionale Funktion	EF	21, 22, 23	3
	Soziale Funktion	SF	26, 27	2
	Kognitive Funktion	CF	20, 25	2
	Rollenfunktion	RF	6, 7	2
Symptomskala	Müdigkeit	FA	10, 12, 18	3
	Schmerzen	PA	9, 19	2
	Übelkeit und Erbrechen	NV	14, 15	2
	Dyspnoe	DY	8	1
	Schlaflosigkeit	SL	11	1
	Obstipation	CO	16	1
	Diarrhö	DI	17	1
	Appetitverlust	AP	13	1
	Finanzielle Auswirkung	FI	28	1
Globaler Gesundheitszustand	Gesundheitszustand und Lebensqualität	QoL	29, 30	2

#### 2.4.2 Body Image Scale

Die validierte Body Image Scale (BIS) [5] von Hopwood et al. 2001 wurde genutzt, um die Körperwahrnehmung der Frauen zu erfassen und einen möglichen Unterschied zwischen Operierten und Nicht- Operierten herauszustellen. Die BIS besteht aus 10 Fragen, die zur Einschätzung der eigenen Körperwahrnehmung dienen, wie die Betroffenheit („sich verlegen fühlen“, „sich weniger weiblich fühlen“, „sich weniger attraktiv finden“), das Verhalten („Kontakt vermeiden“, „es schwer finden, sich im Spiegel anzusehen“) oder die Denkweise („unzufrieden mit dem eigenen Aussehen/ mit der Narbe“) [84, 88].

Die Studienteilnehmerinnen werden gebeten, in Bezug auf ihr Gefühl nach einer erfolgten Operation bzw. nach Erhalt eines positiven Testergebnisses eine entsprechende Angabe zu machen. Die Antwortmöglichkeiten reichen von „überhaupt nicht“ (0 Punkte), „ein bisschen“ (1 Punkt), „mäßig“ (2 Punkte) bis „sehr“ (3 Punkte). Die letzte Frage „unzufrieden mit der Narbe“ hat als weitere Antwortmöglichkeit: „nicht

zutreffend“. Die Punkte werden anschließend summiert. Es können zwischen 0 und 30 Punkte erreicht werden. 0 Punkte repräsentieren keine Symptome, wohingegen höhere Punktzahlen Symptome oder Sorgen ausdrücken [84]. Es wurden bisher keine cut-off-Werte für die BIS definiert [89].

Fehlten bei der Beantwortung der BIS mehr als zwei Fragen, galt der Fragebogen als nicht bewertbar. Bei Nichtbeantworten von ein oder zwei Items wurde für diese der Mittelwert der anderen Fragen angenommen [90].

Um die Veränderung des Angstepfindens und der Körperbildwahrnehmung prä- und postoperativ trotz des retrospektiven Studiendesigns vergleichen zu können, wurde eine Zusatzfrage zur subjektiven Einschätzung eingefügt: „Wie schätzen Sie selbst Ihre Körperbildwahrnehmung jetzt im Vergleich zu vor der OP bzw. vor Beginn des intensivierten Screenings ein?“. Für die Beantwortung dieser Frage werden drei Antwortmöglichkeiten gegeben: „beeinträchtigt“, „unverändert“, oder „verbessert“.

### **2.4.3 Kurzform des Progredienzangstfragebogens**

Um die Angst zu erfassen, wurde die Kurzform des Progredienzangst - Fragebogens aus 43 Items eingesetzt, der PA-F-KF, der 2006 von Mehnert et al. entwickelt worden ist [77]. Die Kurzform zeigte in einer Studie mit 1083 Brustkrebspatientinnen eine angemessene Reliabilität (Cronbach's alpha: 0.87) und Validität. Er wendet sich vor allem an Brustkrebspatienten und hat hier eine große Aussagekraft [78]. Er enthält 12 Items, die 5 Bereiche erfassen: affektive Reaktionen, Partnerschaft/Familie, Beruf und Autonomieverlust. Die Beantwortung erfolgt mithilfe einer 5-stufigen Likertskala von „nie“ (1 Punkt) bis „sehr oft“ (5 Punkte) [91]. Bildet man die Summe aus den Antworten, ergibt sich ein Gesamtwert von 12-60 Punkten. Ein Wert von  $\geq 34$  lässt auf eine funktionsgestörte Progredienzangst schließen [78].

Auch hier haben wir eine Zusatzfrage eingefügt: „Wie schätzen Sie selbst Ihre Angst jetzt im Vergleich zum Zeitpunkt vor der OP oder vor Beginn des intensivierten Screenings ein?“ Die Frage konnte mit „geringer“, „unverändert“ oder „verstärkt“ beantwortet werden.

Die Patientinnen wurden darüber hinaus gebeten, persönliche Angaben zu aktuell bestehender Partnerschaft, einer eventuellen Hormonersatztherapie, Kinderwunsch und einer vorbekannten Depression zu machen - alles Kriterien, die möglicherweise die Entscheidung bezüglich einer Operation beeinflusst haben könnten. Außerdem

erfragten wir den Zeitpunkt des Gentestergebnisses in Bezug auf die durchgeführte Operation bzw. der Befragung.

Frauen aus der Fallgruppe und auch aus der Kontrollgruppe, die eine PBSO erhielten, wurden gebeten Angaben zur Operation zu machen. Dazu zählten der Zeitpunkt und die Art der OP, ob nach Mastektomie eine primäre oder sekundäre Rekonstruktion erfolgte, Zufriedenheit mit Ihrer Entscheidung und ob sie sich wieder für die Operation entscheiden würden. Außerdem wurden zwei Freitextfragen zu aufgetretenen Komplikationen und Gründe für die Entscheidung zur prophylaktischen Operation gestellt.

### **2.5 Datenerhebung**

Die Befragten wurden gebeten die im Februar 2015 per Post zugesandten Fragebögen eigenständig nach dem derzeitigen Empfinden auszufüllen und zusammen mit der unterschriebenen Zustimmungserklärung zurückzusenden. Der Umschlag beinhaltete ein Anschreiben im Sinne einer Patienteninformation, die Zustimmungserklärung, die Fragebögen und einen frankierten Rückumschlag. Im Anschreiben wurden die Patientinnen ausführlich über den Ablauf und das Ziel der Studie, den Datenschutz und über die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme informiert.

Bei Nichtantwort, wurden die Studienteilnehmer vier Wochen nach Versand der Fragebögen telefonisch kontaktiert, um sie an die Umfrage zu erinnern, die Studie noch einmal zu beschreiben und um mögliche Fragen zu klären. Stimmtten die Frauen am Telefon der Umfrage zu, wurden sie bei bis dahin nicht erfolgter Rücksendung der Fragebögen, nach vier Wochen noch einmal angeschrieben, mit der Bitte um Teilnahme an der Studie, um trotz kleiner Stichprobe ein möglichst signifikantes Ergebnis erzielen zu können. Frauen, die nach telefonischer Kontaktaufnahme eine Teilnahme ablehnten wurden nicht weiter kontaktiert.

### **2.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Statistical Package for Social Sciences) für Windows in der Version 23.0. Beteiligt bei der Auswertung war außerdem das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin.



## Methodik

Bei der deskriptiven Analyse der Daten wurden Häufigkeitsverteilungen berechnet. Die Angaben sind in Prozent auf eine Nachkommastelle gerundet und jeweils in Fälle und Kontrollen aufgeteilt angegeben.

Bei Berechnungen von Mittelwerten beim Alter und bei den einzelnen Skalenwerten wurde stets die Standardabweichung auf eine Stelle nach dem Komma gerundet mitangegeben. Ab p- Werten von  $\alpha < 0,05$  wurde von Signifikanz ausgegangen.

Die Werte der Lebensqualitätsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 wurden wie oben beschrieben berechnet. Bei nicht normalverteilten Daten wurde eine Transformation vorgenommen zur Erreichung einer Normalverteilung. Konnte keine Normalverteilung erreicht werden, wurden die Variablen zu „keine Veränderung“ („überhaupt nicht“) und „Veränderung“ („wenig“, „mäßig“ und „sehr“) dichotomisiert.

Zur Untersuchung auf Gruppenunterschiede zwischen Fällen und Kontrollen wurden unter Berücksichtigung des Matchings von 1:2 bzw. 1:4 entsprechend linear gemischte bzw. binär oder ordinal gemischte Modelle angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 0,05$  festgelegt. Unterschiede in den Subgruppen wurden mit dem T-Test für unabhängige Variablen berechnet. Die Zusatzfrage nach Veränderung bezüglich der Körperbildwahrnehmung und der Progredienzangst wurde innerhalb der Kontrollen mit dem linear trend test berechnet. Nicht immer war ein Vergleich sinnvoll, sodass bei fehlender Angabe von  $\alpha$  auch kein Test durchgeführt wurde.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Das Patientenkollektiv

Von 133 verschickten Fragebögen konnten 95 Rückantworten in die Auswertung einbezogen werden. Der häufigste Grund für eine Nichtteilnahme war, dass sich die Betroffenen aufgrund der ohnehin belastenden Situation nicht mit dem Thema auseinandersetzen wollten (n=3). Andere lehnten die Teilnahme ohne die Angabe eines Grundes ab (n=3).

Von den 95 auszuwertenden Rückantworten waren 23 aus der Fall- und 72 aus der Kontrollgruppe. 62 Frauen wurden positiv getestet auf das BRCA1- , 32 Frauen auf das BRCA2-Gen und eine Frau auf BRCA1 und 2. Tabelle 3 zeigt die soziodemographischen Daten.

Das mittlere Alter der befragten Frauen aus der Fallgruppe lag bei 39 Jahren (24- 56 Jahre), das der Frauen aus der Kontrollgruppe ebenfalls bei 39 Jahren (23-57 Jahre). Da die Frauen nach dem Alter und PBSO gematched wurden, sind hier keine Unterschiede zu erwarten, weshalb auf eine p- Wert- Berechnung verzichtet werden konnten. Zum Zeitpunkt des Erhalts des Gentestergebnisses lag das mittlere Alter der Fallgruppe bei 32 Jahren. Die Testung erfolgte in den Jahren zwischen 1990 bis 2013. In der Kontrollgruppe fehlte diese Angabe bei sechs Rückantworten. Die Auswertung von n= 66 Kontrollen ergab ein mittleres Alter von 35 Jahren bei Diagnosestellung zwischen 2001 und 2014. Zum Zeitpunkt der Befragung lag die prophylaktische Mastektomie bei den Frauen im Mittel 48 Monate (12- 108 Monate) zurück. Die Frauen wurden im Zeitraum zwischen 2006 und 2014 operiert. Die prophylaktische Entfernung der Adnexe in der Fallgruppe belief sich auf den Zeitraum von 2007 bis 2014, in der Kontrollgruppe fanden die Operationen zwischen 2006 und 2014 statt.

## Ergebnisse

Tabelle 3: Soziodemographische Daten der Stichprobe: n=Fallzahl, SD=Standardabweichung, PBSO=Primäre bilaterale Salpingo-Oophorektomie

	Fälle (n=23)	Kontrollen (n=72)
Mittleres Alter ( $\pm SD$ )	39 Jahre ( $\pm 9$ )	39 Jahre ( $\pm 9$ )
Spannweite	24 - 56 Jahre	23 - 57 Jahre
PBSO	9 (39,1%)	25 (34,7%)
Mittleres Alter bei Erhalt Testergebnis ( $\pm SD$ )	32 Jahre ( $\pm 10$ ) (n=23)	35 Jahre ( $\pm 9$ ) (n=66)

Tabelle 4 zeigt weiter Charakteristika des Patientenkollektivs. Daraus geht hervor, dass die meisten Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Befragung in einer Partnerschaft lebten (Fallgruppe: 78,3%, Kontrollgruppe: 86,1%;  $p=0,37$ ). Sieben von 23 Frauen (31,8%) der Fallgruppe gaben eine Depression in der Vorgeschichte an, im Vergleich zu 19,4% der Kontrollen. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,13$ ), auch wenn in der Fallgruppe prozentual mehr Frauen an einer vorbestehenden Depression litten. Bei weniger als der Hälfte der Frauen in der Fall- und Kontrollgruppe bestand zum Zeitpunkt der Befragung noch ein Kinderwunsch (34,8% vs. 36,1%). Die Frage nach der Einnahme einer Antihormon- oder Hormon-Therapie wurde von allen Frauen mit „nein“ beantwortet.

## Ergebnisse

Tabelle 4: Weitere Charakteristika der Stichprobe. Fälle und Kontrollen gegenübergestellt. n=Fallzahl.  
\*binär gemischte Modelle

	Fälle (n=23)	Kontrollen (n=72)	p- Werte
Vorbestehende Depression	7 (31,8%) (n=22)	14 (19,4%) (n=72)	0,134*
Aktuell Kinderwunsch	8 (34,8%)	26 (36,1%)	0,932*
Partnerschaft	18 (78,3%)	62 (86,1%)	0,373*
(Anti-)Hormon Therapie	0 (0%)	0 (0%)	-

Tabelle 5 zeigt die Zufriedenheit der Frauen mit der jeweils durchgeführten Operation und das Auftreten von Komplikationen. Unter den Frauen mit PBM wurde die Frage nach der Zufriedenheit von einer Frau nicht beantwortet (n=13). 12 von 13 Frauen (92,3%) gaben an, zufrieden zu sein. Fälle, die zusätzlich zur PBM eine PBSO erhielten wurden getrennt betrachtet: Acht von Neun (88,9%) Frauen waren mit ihrer Entscheidung zufrieden. Befragte aus der Kontrollgruppe, die sich prophylaktisch die Adnexe entfernen ließen waren zu 100% zufrieden mit ihrer Entscheidung und alle würden sich wieder für eine Operation entscheiden. Auch in der Fallgruppe gaben alle Befragten an, dass sie wieder diese Entscheidung treffen würden, unabhängig davon, ob sie sich nur das Brustdrüsengewebe oder sowohl Brustdrüsengewebe als auch Eierstöcke entfernen ließen. Alle 23 Frauen entschieden sich nach Mastektomie für eine Rekonstruktion der Brust, 21 (91,3%) für eine primäre und 2 Frauen (8,7%) für eine sekundäre.

In der Fallgruppe zeigte sich eine deutlich höhere Komplikationsrate: 64,4% klagten nach Mastektomie und 66,7% der Frauen mit zusätzlicher PBSO über Komplikationen. Zu den Komplikationen nach PBM zählten allgemeine Komplikationen wie Wundheilungsstörungen (n=2), entzündliche Prozesse (n=3), aber auch Kapselbildungen (n=3) oder Implantatdislokationen (n=1), die einen Implantatwechsel bzw. eine Korrektur erforderten. Bei einer Patientin kam es zur Nachblutung, sodass eine Reoperation durchgeführt werden musste, die einseitig eine größere und deutlich sichtbare Narbe hinterließ. Bei Eigengewebsimplantaten

## Ergebnisse

kam es bei drei Patientinnen zum Absterben des neu implantierten Gewebes, sodass im Folgenden ein künstliches Implantat eingesetzt werden musste. Zwei Patientinnen beklagen nach der Rekonstruktion mit Eigengewebe Schmerzen und Beeinträchtigungen im Bereich des Gesäßes durch den dort entstandenen großen Gewebsverlust. Zwei weitere beschreiben eine Anisomastie nach Rekonstruktion. Unter den Operierten in der Kontrollgruppe, die eine alleinige PBSO erhielten, lag die Rate für Komplikationen mit 20% deutlich niedriger. Hierzu zählten vor allem Wechseljahresbeschwerden, wie Hitzewallungen und Schlaflosigkeit (n=3). Von einer Patientin wurden die aufgetretenen Komplikationen nicht weiter spezifiziert, sondern nur mit „sehr viele“ angegeben und eine Patientin klagte über langanhaltende körperliche Schwäche im Rahmen der Operation.

*Tabelle 5: Angaben zur Zufriedenheit mit der Operation. PBM = primäre bilaterale Mastektomie, PBSO = primäre bilaterale Salpingo – Oophorektomie. n=Fallzahl.*

	PBM (n=14)	PBM + PBSO (n=9)	PBSO (n=25)
Zufriedenheit	12 (92,3%) (n=13)	8 (88,9%)	25 (100%)
Würden sich wieder dafür entscheiden	14 (100%)	9 (100%)	25 (100%)
Komplikationen	9 (64,3%)	6 (66,7%)	5 (20%)

Die Freitextfrage, warum die Entscheidung für eine prophylaktische Operation getroffen wurde, wurde von 22 Frauen aus der Fall- und 23 aus der Kontrollgruppe beantwortet. 59,1% der Frauen antworteten, dass sie das Risiko und die Angst an Brustkrebs zu erkranken senken wollten, weil sie das Leid erkrankter Angehöriger miterlebt haben. Zum Teil zählten die Frauen als Grund auf, wer in der Familie bereits an Brustkrebs erkrankt und daran verstorben ist. 5 Frauen (11,1%) gaben außerdem an, dass sie sich aus Verantwortung gegenüber ihren Familien dafür entschieden haben, um gerade den Kindern die Angst zu nehmen, sie vor möglichen Konsequenzen durch die Erkrankung zu schützen und sie aufwachsen sehen zu können. Zwei Frauen gaben außerdem die Angst vor einer Chemotherapie und vor Metastasen im Falle einer Erkrankung als Grund an. Eine Patientin wurde durch den Rat der Ärzte in ihrer Entscheidung bestärkt, während eine weitere Patientin angab,

## Ergebnisse

dass im Falle einer Erkrankung möglicherweise ohnehin eine Entfernung der ganzen Brust nötig wäre und sie als junge Frau eine Operation noch besser verkraftete. Frauen aus der Kontrollgruppe, die sich zwar die Adnexe entfernen ließen, nicht aber das Brustdrüsengewebe erklärten, dass sie nach abgeschlossenem Kinderwunsch durch die Entfernung der Adnexe das Risiko an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken senken wollten (54%). Auch hier war das Argument, dass bereits viele in der Familie erkrankt bzw. verstorben waren (n=7) und die Verantwortung gegenüber der Familie (n=3) ausschlaggebend. Auch die Empfehlung der behandelnden Ärzte war ein Grund (n=2). Zwei Frauen sei eine Mastektomie zu radikal gewesen. Eine weitere Frau gab an, dass sie sich aufgrund fehlender Screeningmethoden für die Früherkennung von Ovarialtumoren, für eine PBSO entschieden habe.

### **3.2 Auswertung der Fragebögen**

#### **3.2.1 QLQ-C30**

Im Folgenden gibt es eine Übersicht über die Scorewerte der Funktions-, Symptomskalen und der globalen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, sowie die Signifikanz der Gruppenunterschiede (Tabelle 6).

## Ergebnisse

Tabelle 6: Auswertung der einzelnen Items. SD=Standardabweichung, PF=körperliche Funktion, RF=Rollenfunktion, EF=emotionale Funktion, CF=kognitive Funktion, SF=soziale Funktion, FA=Müdigkeit, PA=Schmerzen, NV=Übelkeit und Erbrechen, DY=Dyspnoe, SL=Schlaflosigkeit; CO=Obstipation, DI=Diarrhö, AP=Appetitverlust, FI=Finanzielle Schwierigkeiten, QoL= allgemeine Lebensqualität. \*linear gemischte Modelle, \*\*binär logistische Modelle. p-Wert hervorgehoben=signifikant

Items		Fälle (n=23)	Kontrollen (n=72)	Signifikanz (p-Wert)
Funktionskalen (± SD)	PF	94,8 (± 9,2)	96,5 (± 9,84)	0,294*
	RF	86,2 (± 26,9)	94 (± 18)	<b>0,031**</b>
	EF	69,6 (± 25,2)	73,6 (± 24,4)	0,494*
	CF	89,1 (± 17,1)	87,5 (± 18,3)	0,930*
	SF	76,1 (± 25,5)	89,1 (± 17,7)	<b>0,010*</b>
Symptomskalen (± SD)	FA	23,2 (± 21,4)	19,1 (± 20,9)	0,163*
	PA	18,8 (± 26,3)	9,0 (± 19,6)	<b>0,022**</b>
	NV	2,17 (± 7,6)	2,3 (± 7,0)	0,743**
	DY	10,1 (± 25,5)	5,2 (± 16,6)	0,554**
	SL	31,9 (± 42,0)	22,5 (± 28,6)	0,778**
	CO	7,2 (± 20,0)	10,2 (± 10,7)	0,287**
	DI	2,9 (± 13,9)	6,9 (± 17,6)	0,165**
	AP	2,9 (± 9,6)	4,6 (± 17,1)	0,957**
	FI	18,8 (± 26,3)	2,3 (± 8,6)	<b>0,001**</b>
Globale Lebensqualität (± SD)	QoL	76,4 (± 20,5)	78,6 (± 20,0)	0,515*

### 3.2.1.1 Funktionsskalen und die Globale Lebensqualität

Die Auswertung der Funktionsskalen ergab nur in wenigen Items einen signifikanten Unterschied. In Abbildung 3 sind die Mittelwerte der einzelnen Items dargestellt. Ein hoher Scorewert entspricht einer guten Funktionalität. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war der errechnete Mittelwert bei der Auswertung der sozialen Funktion in der Fallgruppe signifikant kleiner (Fälle: MW = 76,1 vs. Kontrollen: MW =

## Ergebnisse

89,1,  $p = 0,031$ ). Die Abweichung von 13,0 Punkten entspricht einer moderaten klinischen Relevanz [87]. Ebenfalls signifikant, aber von geringer klinischer Relevanz mit einer Differenz von 7,8 Punkten war der Unterschied in der Rollenfunktion (Fälle:  $MW = 86,2$  vs. Kontrollen:  $MW = 94,0$ ,  $p = 0,010$ ). Hierzu zählen Beeinträchtigungen im sozialen Umfeld durch die Behandlung und Beeinträchtigungen bei der Arbeit oder bei Freizeitaktivitäten. Bei den Fragen nach Sorgen, Anspannungsgefühl, Reizbarkeit und Niedergeschlagenheit, die in der emotionalen Funktion zusammengefasst werden, lag der Mittelwert bei den Fällen mit 69,6 Punkten nicht signifikant niedriger als bei den Kontrollen mit 73,6 Punkten ( $p = 0,494$ ). Die kognitive Funktion, d.h. die Fähigkeit sich auf bestimmte Dinge zu konzentrieren oder sich an Dinge zu erinnern, ist in den Gruppen annähernd gleich (Fälle:  $MW = 89,1$  vs. Kontrollen:  $MW = 87,5$ ,  $p = 0,930$ ). Ebenso ist die körperliche Funktion, die sich auf längeres Spaziergehen, körperliche Anstrengung und die Eigenständigkeit bei alltäglichen Dingen, wie Waschen und Essen, bezieht, zu bewerten. Mit einer nicht signifikanten Differenz von 1,7 Punkte ( $p = 0,294$ ) liegt der Mittelwert der Fallgruppe bei 94,8 und der der Kontrollgruppe bei 96,5 Punkten.

Keine signifikante Abweichung zeigte die eigene Einschätzung der globalen Lebensqualität: Die Messung ergab in der Kontrollgruppe einen minimal höheren Scorewert von 78,6 Punkten im Vergleich zur Fallgruppe mit 76,4 ( $p = 0,515$ ).



## Ergebnisse

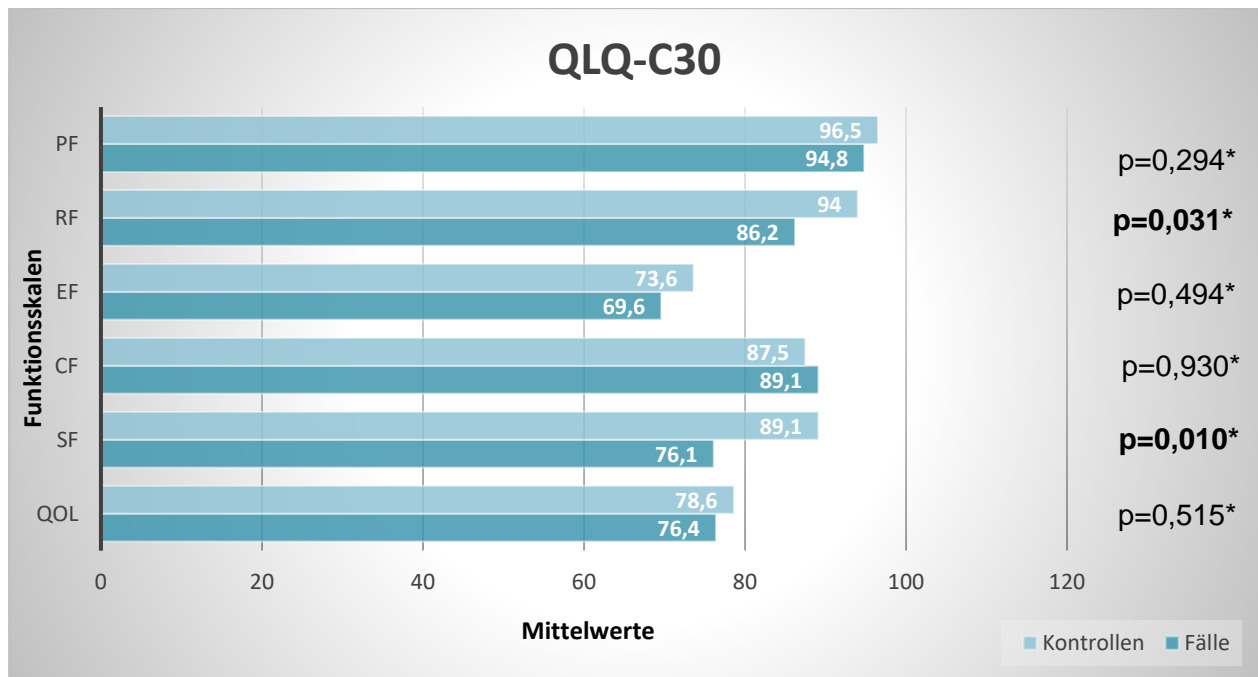


Abbildung 3: Darstellung der Funktionsskalen und der globalen Lebensqualität. PF=körperliche Funktion, RF=Rollenfunktion, EF=emotionale Funktion, CF=kognitive Funktion, SF=soziale Funktion, Qo=allgemeine Lebensqualität. \*linear gemischte Modelle. p-Wert

### 3.2.1.2 Symptomskalen

Die Scorewerte der Symptomskalen sind in Abbildung 6 dargestellt. Je höher der Wert, umso ausgeprägter die Symptome. Bei Betrachtung der Items im Detail wird an dieser Stelle nur auf die erwähnenswerten Unterschiede eingegangen. In zwei Punkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei der Auswertung der Symptomskalen nach Kategorien im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Während in der Kontrollgruppe bei der Frage nach Schmerzen ein Mittelwert von 18,8 Punkten erzielt wurde, lag dieser in der Kontrollgruppe bei 9,0 ( $p = 0,022$ ). Die Differenz von 9,8 Punkten spiegelt eine gering wahrnehmbare Veränderung wider. Nach Kategorisierung der Antworten in Summenwert = 0 („überhaupt keine“ Schmerzen) und Summenwert  $\geq 1$  („wenig“, „mäßig“ und „sehr“) erzielten 56 Frauen (77,8%) in der Kontrollgruppe einen Summenwert von 0, in der Fallgruppe 12 (52,2%) (Abbildung 4).

## Ergebnisse

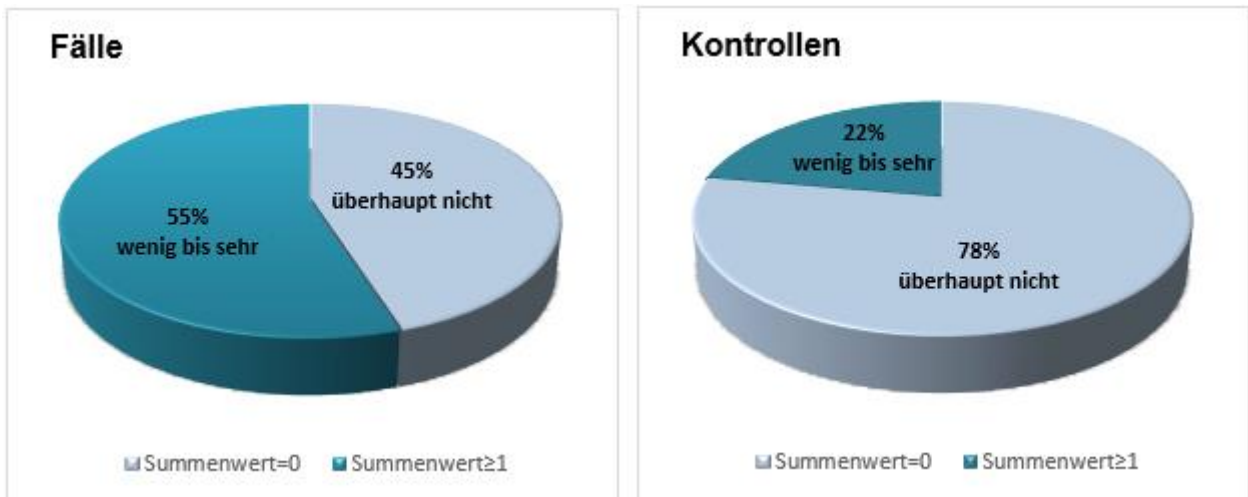


Abbildung 4: Schmerzsymptome in Fall- und Kontrollgruppe nach Kategorien. Fälle  $n=23$ , Kontrollen  $n=72$ . Summenwert=0 entspricht „überhaupt nicht“, Summenwert $\geq 1$  entspricht Beeinträchtigung „wenig“, „mäßig“ oder „sehr“.

In Bezug auf finanzielle Schwierigkeiten ergab die Berechnung ebenso einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,001$ ). Im Vergleich zu einem Scorewert von 2,3 Punkten in der Kontrollgruppe, lag er in der Fallgruppe bei 18,8. Dieser Unterschied hat eine moderate klinische Relevanz mit einer Abweichung von 16,5 Punkten. 91,7% der Kontrollen gaben an, dass sie zum Zeitpunkt der Erhebung „überhaupt keine“ finanziellen Schwierigkeiten hätten, wohingegen dies nur etwas mehr als die Hälfte (56,5%) der Frauen in der Fallgruppe angaben. Umgekehrt beklagten folglich 43,3% der prophylaktisch operierten Kontrollen durch ihre Krankheit finanziell belastet zu sein, in der Kontrollgruppe war dies bei 8,3% der Fall (Abbildung 5).

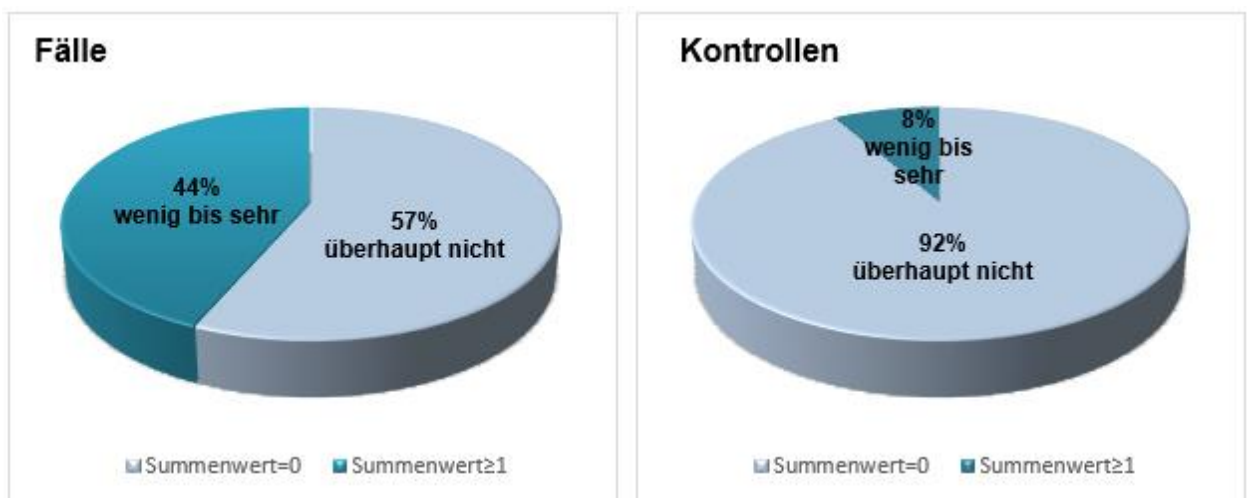


Abbildung 5: Finanzielle Schwierigkeiten in Fall- und Kontrollgruppe nach Kategorien. Fälle  $n=23$ , Kontrollen  $n=72$ . Summenwert = 0 entspricht „überhaupt nicht“, Summenwert  $\geq 1$  entspricht Beeinträchtigung „wenig“, „mäßig“ oder „sehr“.

## Ergebnisse

Von Müdigkeit, Luftnot und Schlaflosigkeit wiesen die Frauen in der Fallgruppe höhere Werte auf, diese waren jedoch im Vergleich nicht signifikant.

Patientinnen in der Kontrollgruppe antworteten auf die Frage nach Appetitverlust, Verdauungsproblemen, wie Diarrhö oder Obstipation, sowie nach Übelkeit und Erbrechen häufiger als die Fallgruppe, dass dies auf sie zutrefte, allerdings sind diese Ergebnisse ohne statistische Signifikanz (Abbildung 6).

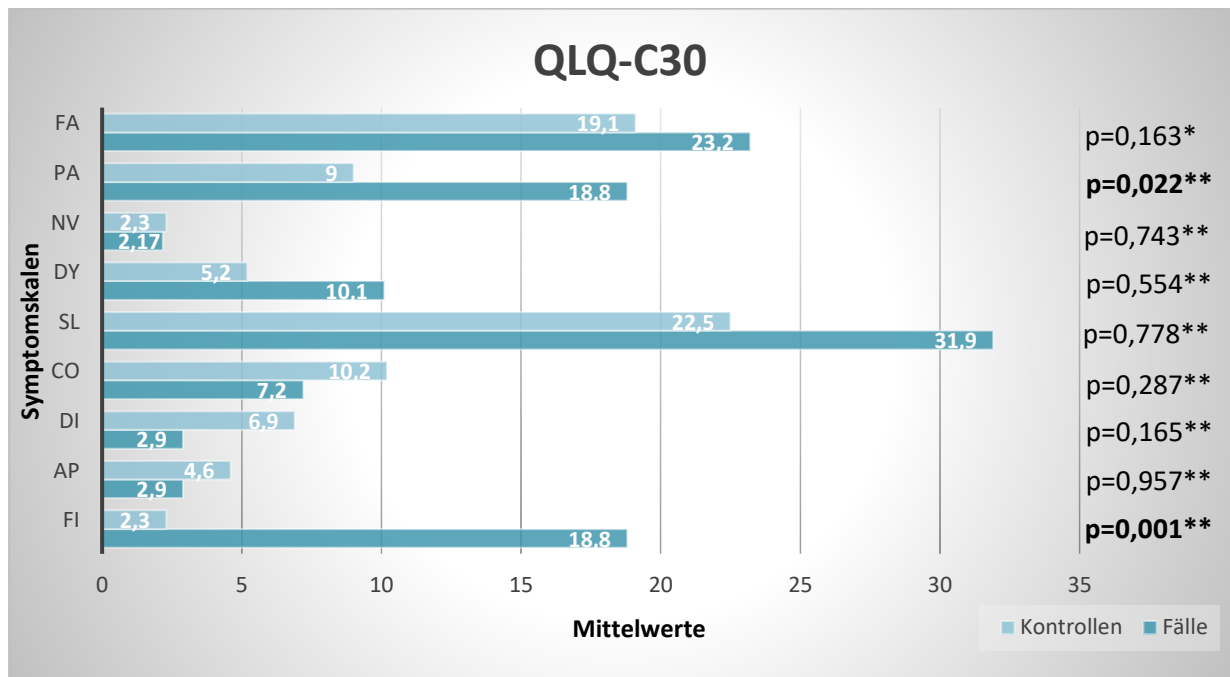


Abbildung 6: Darstellung der Symptomskalen. Fälle n=23, Kontrollen n=72. FA=Müdigkeit, PA=Schmerzen, NV=Übelkeit und Erbrechen, DY=Dyspnoe, SL=Schlaflosigkeit; CO=Obstipation, DI=Diarrhö, AP=Appetitverlust, FI=Finanzielle Schwierigkeiten. \*linear gemischte Modelle, \*\* binär logistische Modelle. p-Wert hervorgehoben=signifikant.

### 3.2.2 PA-F-KF

Tabelle 7 und Abbildung 7 zeigen das Angstniveau in den beiden Gruppen anhand des Mittelwertes der Gesamtpunktzahl und des Cut-off Wertes von  $\geq 34$ . In der Fallgruppe wurde im Mittel ein Punktwert von 29,5 (Spannweite 13-60 Punkte) bei der Beantwortung des Progredienzangstfragebogens erreicht. In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert etwas höher bei 32,0 Punkten (Spannweite 12-55 Punkte) ( $p=0,335$ ). Einen Punktwert über dem Cut-off Wert von  $\geq 34$  Punkten erreichten in der Fallgruppe 22,7% ( $n=5$ ) und in der Kontrollgruppe 47,2% ( $n=34$ ) ( $p=0,047$ ).

## Ergebnisse

Tabelle 7: Angstniveau in der Fall- und Kontrollgruppe. SD=Standardabweichung. \*Test für linear gemischte Modelle.

	Fälle (n=22)	Kontrollen (n=72)	Signifikanz
Mittelwert Gesamtpunktzahl ( $\pm SD$ )	29,5 ( $\pm 10,2$ )	32,0 ( $\pm 10,4$ )	0,335*
Spannweite	13-60 Punkte	12-55 Punkte	
Cut-off Wert $\geq 34$ Punkte	5 (22,7%)	34 (47,2%)	0,047*

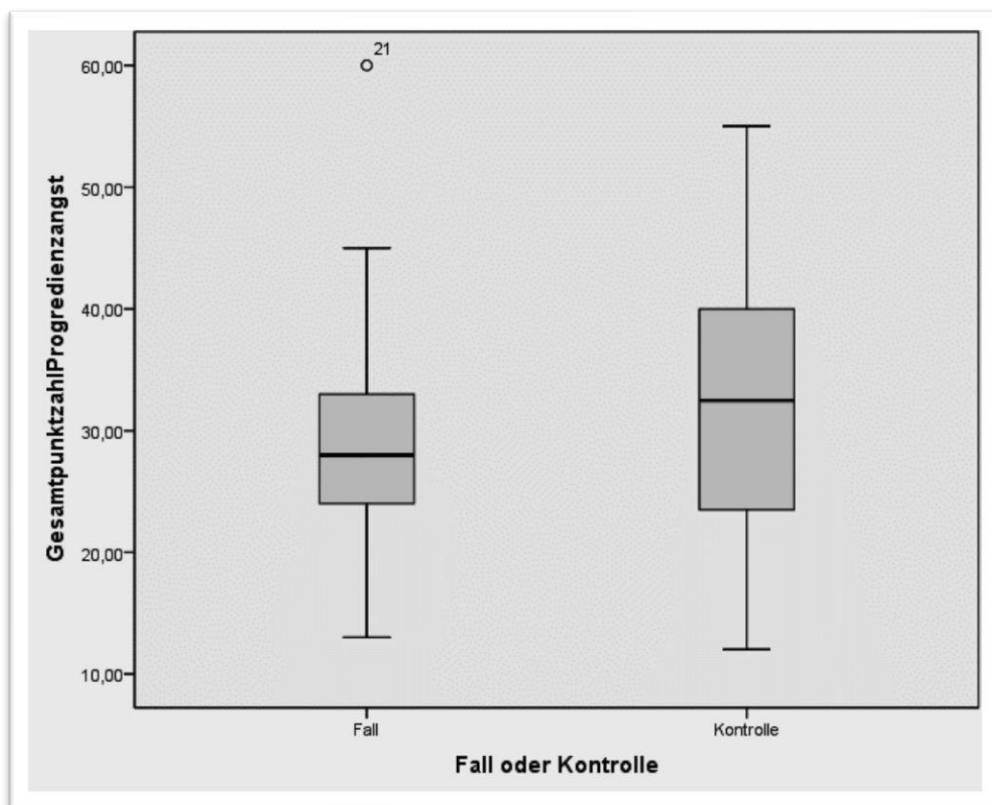


Abbildung 7: Boxplot zum Angstniveau in Fall- und Kontrollgruppe. Fälle n=22, Kontrollen n=72. Mittelwert und maximal erreichte Punktzahl sind in der Kontrollgruppe am größten.

Anschließend erfolgte die Unterteilung in Subgruppen, um herauszufinden, ob sich innerhalb der Kontrollgruppe zwischen den nicht operierten Frauen und denjenigen mit PBSO Unterschiede zeigten (Abbildung 8). Die Berechnung ergab keinen statistischen signifikanten Unterschied (31,5 vs. 32,2;  $p= 0,783$ ). Zum Vergleich erfolgte auch eine Subgruppierung in der Fallgruppe. In der Fallgruppe lag der

## Ergebnisse

Mittelwert mit 30,9 Punkten bei den Frauen mit alleiniger PBM etwas höher als bei den Frauen mit PBM und zusätzlich PBSO mit 27,3 ( $p = 0,440$ ). Aufgrund der kleinen Stichprobe der Fälle wurde hier auf weitere Berechnungen verzichtet.

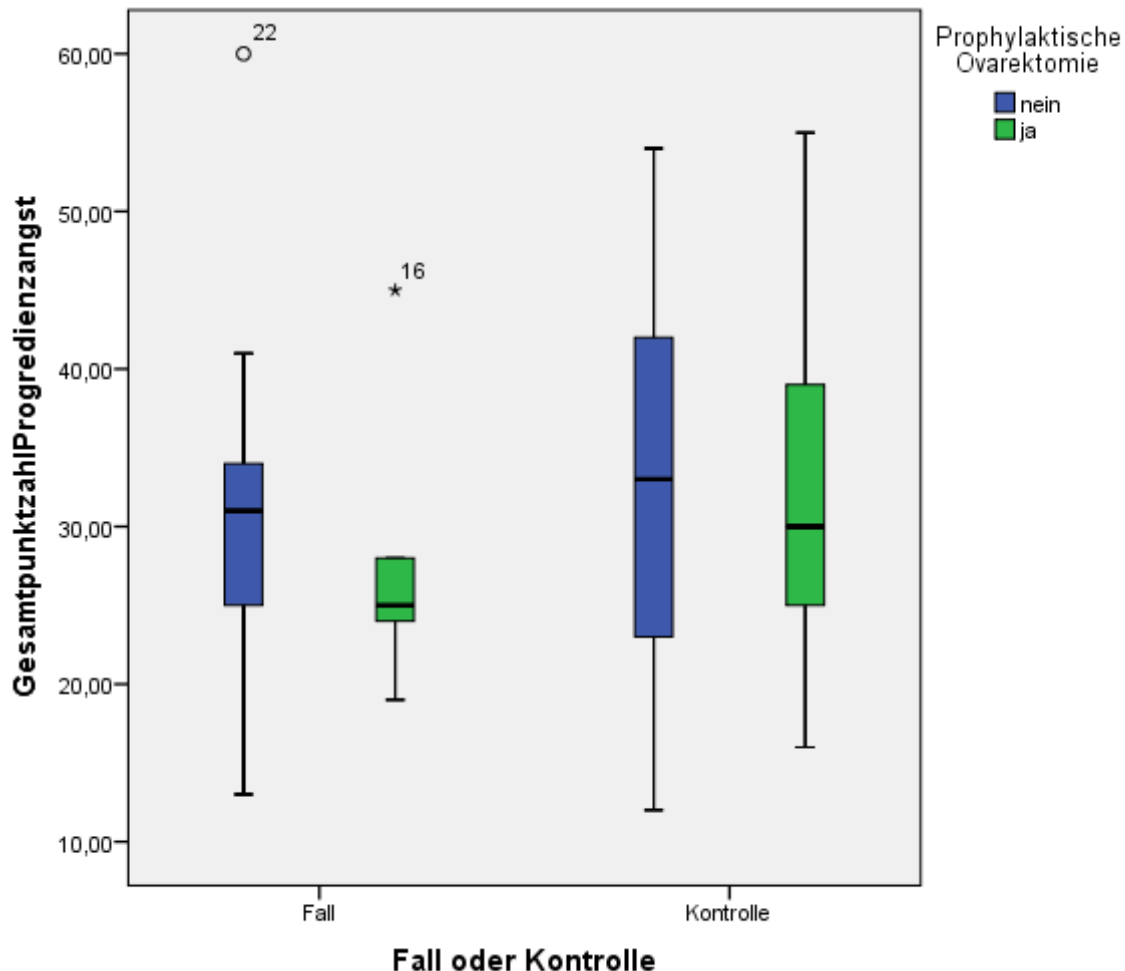


Abbildung 8: Boxplot zum Angstniveau in den Subgruppen. Fälle  $n=22$ , blau=alleinige prophylaktische Mastektomie, grün=prophylaktische Mastektomie und prophylaktische Salpingo-Oophorektomie ( $p = 0,440$  T-Test für unabhängige Stichproben); Kontrollen  $n=72$ , blau=keine OP, grün=prophylaktische Ovarektomie ( $p = 0,783$  T-Test für unabhängige Stichproben).

### 3.2.2.1 Auswertung einzelner Items

Die Gruppen unterscheiden sich nicht nur in der Ausprägung der Progredienzangst insgesamt, sondern auch in den einzelnen Items des Fragebogens. Wir haben uns bei der Auswertung auf die erwähnenswerten Ergebnisse in Rohdaten beschränkt. 22 vollständige Fragebögen der Fälle wurden bei Vollständigkeit mit in die Beurteilung einbezogen.

In der Fallgruppe ergab die Messung bei der Frage, ob es die Betroffene beunruhige, dass ihre Kinder auch an Brustkrebs erkranken könnten die höchsten Punktwerte mit

## Ergebnisse

3,73. Am häufigsten wurde dabei angegeben, dass die betroffenen Frauen diese Frage sehr oft beschäftigte (41%). 14% gaben an, dass sie das nicht beunruhige. In der Kontrollgruppe (MW = 3,31) antworteten weniger Frauen mit „nie“ (11%), allerdings mit 24% auch deutlich weniger mit „sehr oft“. 33,3% der Frauen aus der Kontrollgruppe gaben an, dass es sie manchmal beunruhige ( $p = 0,132$ ) (Abbildung 9).

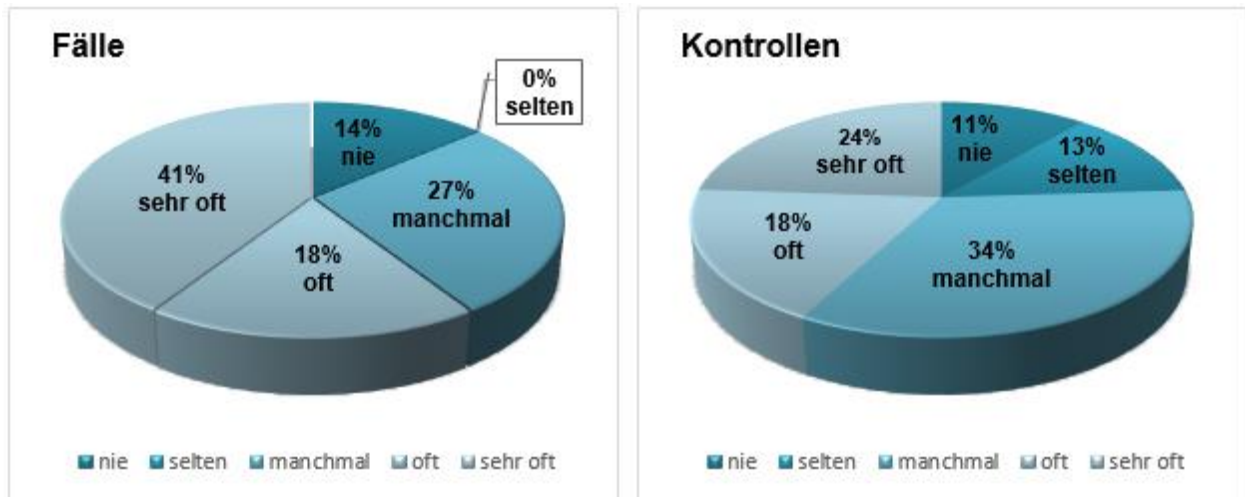


Abbildung 9: Auswertung der Frage „Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich“. Werte gerundet. Fälle  $n=22$ , Kontrollen  $n=72$ .

Außerdem beunruhigte die Frauen die Frage, was aus ihrer Familie wird, wenn ihnen etwas passieren sollte (Abbildung 10). Der Mittelwert in der Fallgruppe ergab 3,32, in der Kontrollgruppe 3,11 Punkte. In beiden Gruppen war der Anteil derer, die diese Frage „nie“ (Fälle:9% vs. Kontrollen:17%) oder „selten“ (Fälle:23% vs. Kontrollen:15%) beschäftigte relativ gering. Insgesamt gaben jeweils 68% an, dass die Frage sie „manchmal“ bis „sehr oft“ beunruhige. In der Fallgruppe antworteten dabei die meisten Frauen (36%) mit „sehr oft“ ( $p = 0,583$ ).

## Ergebnisse

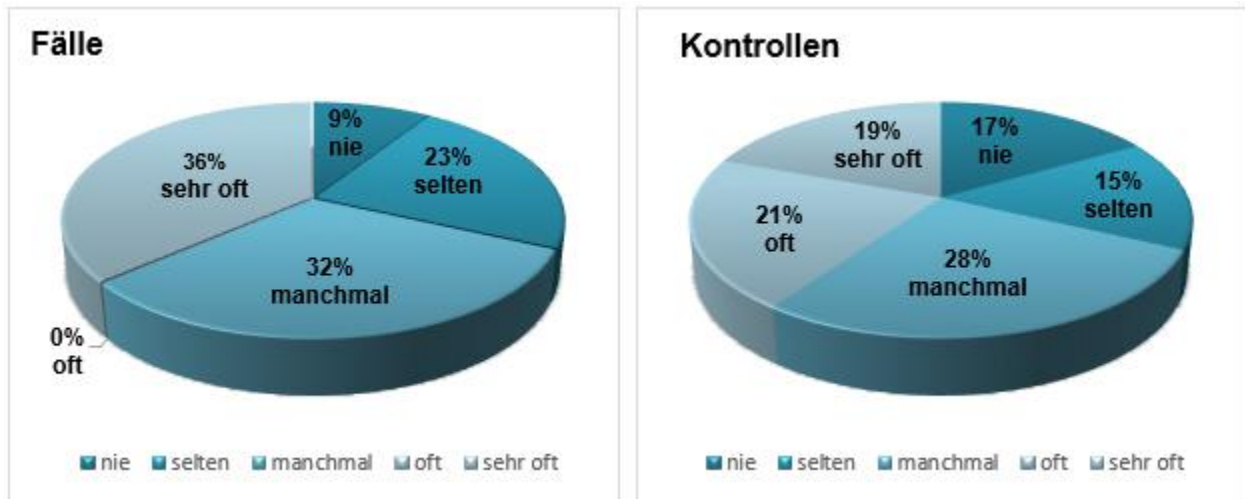


Abbildung 10: Auswertung der Frage „Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte“. Werte gerundet. Fälle  $n=22$ , Kontrollen  $n=72$ .

Ob die Betroffenen die Angst auch körperlich spüren würden, ergab in den Gruppen einen annähernd gleichen Mittelwert von 2,95 in der Fall- bzw. 2,94 in der Kontrollgruppe. Abbildung 11 zeigt, dass sich die Aufteilung der einzelnen Antwortmöglichkeiten nicht wesentlich voneinander unterscheiden ( $p = 0,967$ ).

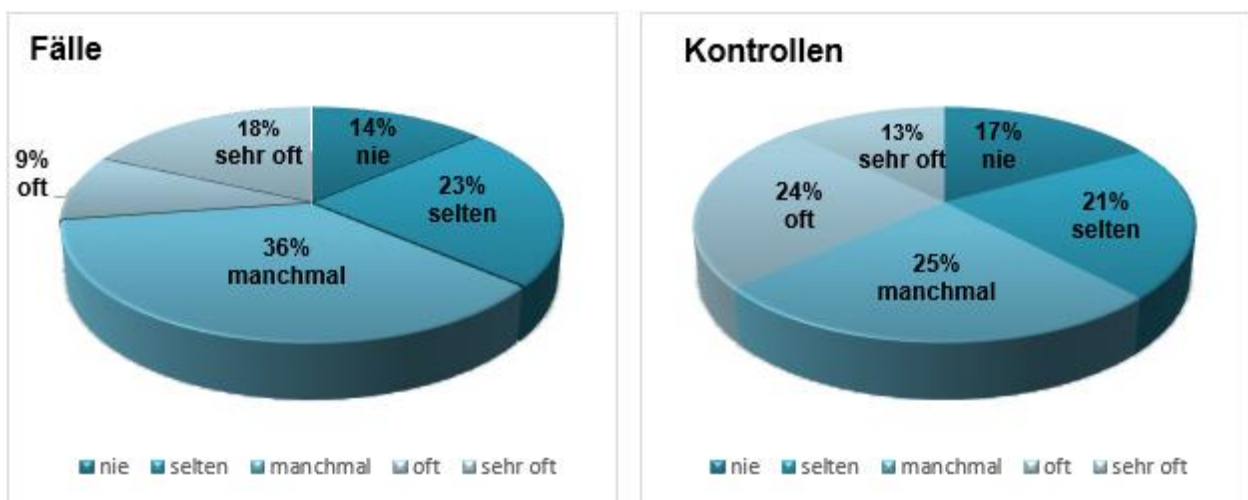


Abbildung 11: Auswertung der Frage „Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich.“ Werte gerundet. Fälle  $n=22$ , Kontrollen  $n=72$ .

In der Kontrollgruppe wurde der höchste Mittelwert bei der Frage nach Nervosität vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen erzielt (Kontrollen:  $MW=3,08$ , Fälle:  $MW=2,50$ ). 10% der Kontrollen gaben an, dass sie „nie“ nervös seien, wohingegen 80% mit „selten“ (29%), „manchmal“ (18%), „oft“ (29%) oder „sehr oft“ (14%) auf die Frage antworteten. In der Fallgruppe waren es vergleichsweise mehr Frauen, die

## Ergebnisse

diese Sorge nicht teilen (27%). Ein Großteil (73%) antwortete auch hier mit „selten“ (23%), „manchmal“ (27%), „oft“ (18%) oder „sehr oft“ (5%). In der Kontrollgruppe wurde demnach häufiger mit „oft“ oder „sehr oft“ geantwortet (Kontrollen:43%, Fälle:23%) ( $p=0,061$ ) (Abbildung 12).

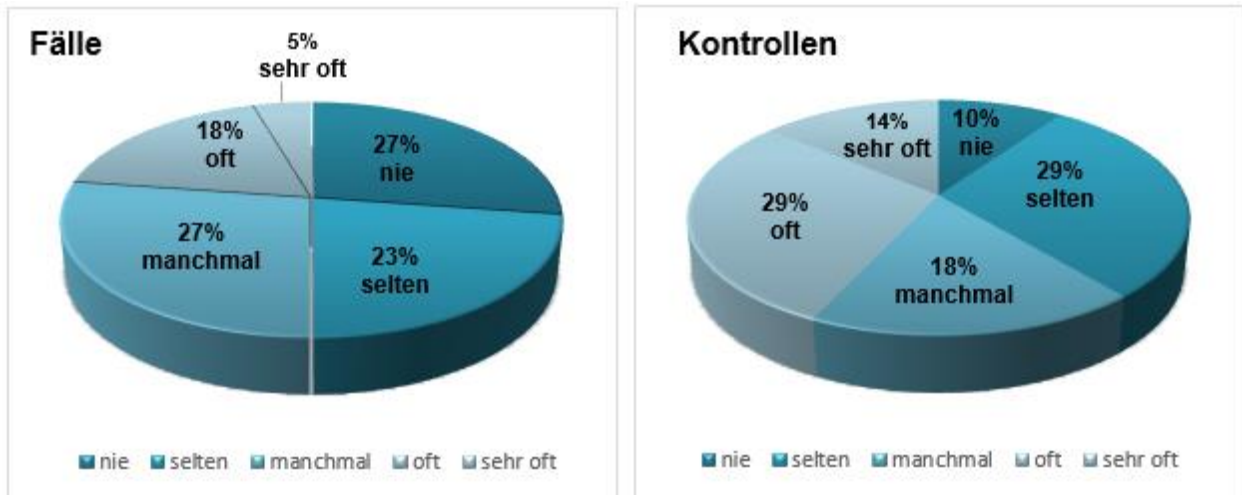


Abbildung 12: Auswertung der Frage „Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös“. Werte gerundet. Fälle  $n=22$ , Kontrollen  $n=72$ .

Ob die Betroffenen Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung hatten, ergab bei den Kontrollen einen höheren Mittelwert (Fälle:  $MW = 2,64$ , Kontrollen:  $MW = 3,01$ ) Die häufigste Antwort war hier in beiden Gruppen „manchmal“ mit 32% in der Fall- und 33% in der Kontrollgruppe. In der Fallgruppe gaben deutlich mehr Frauen an, dass sie die Frage „selten“ (32%) oder sogar „nie“ (18%) beschäftigte, während in der Kontrollgruppe 13% mit „nie“ und 18% mit „selten“ antworteten. Mit insgesamt 36% war der Prozentsatz derer, die „oft“ oder „sehr oft“ Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen hatten in der Kontrollgruppe im Vergleich zu 18% in der Fallgruppe größer ( $p = 0,121$ ) (Abbildung 13).



## Ergebnisse

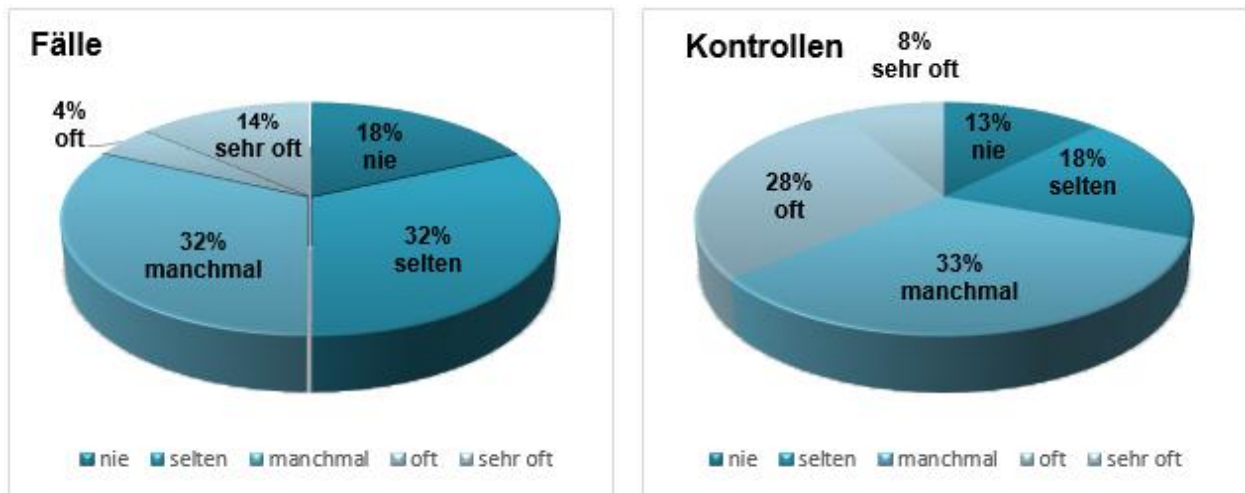


Abbildung 13: Auswertung der Frage „Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung“. Werte gerundet. Fälle n=22, Kontrollen n=72.

### 3.2.2.2 Auswertung der Zusatzfrage

Insgesamt zeigte sich eine signifikante Angstreduktion in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ;  $n=85$ ). Die Frage wurde von 22 Fällen und 63 Kontrollen beantwortet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. 86,4% der Frauen aus der Fallgruppe schätzten ihre eigene Angst zum Zeitpunkt der Befragung im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Operation als geringer ein. Zwei Frauen (9,1%) konnten keine Veränderung festmachen und eine Frau (4,5%) gab an, dass ihre Angst nach der Operation größer gewesen. In der Kontrollgruppe gab ein Drittel (33,3%) eine geringere Angst seit Beginn des Screenings an. Die Mehrzahl (41,3%) gab keine Veränderung an und 25,4% eine verstärkte Angst im Vergleich zum Zeitpunkt vor Beginn des Screenings.

Tabelle 8: Aktuelle Angsteinschätzung im Vergleich zu vor der OP bzw. vor Beginn des intensivierten Screenings.  $n$  gesamt=85. \*Test für ordinal gemischte Modelle

	Fälle (n=22)	Kontrollen (n=63)	Signifikanz
geringer	19 (86,4%)	21 (33,3%)	P<0,001*
unverändert	2 (9,1%)	26 (41,3%)	
verstärkt	1 (4,5%)	16 (25,4%)	

## Ergebnisse

In den Subgruppen innerhalb der Kontrolle ergab die Berechnung einen statistisch gesicherten Trend ( $p = 0,002$ ). Mit einer deutlichen Mehrheit von 60% gaben die prophylaktisch operierten Frauen in der Kontrollgruppe an, dass sie ihr Angstepfingen nach erfolgter OP als geringer einschätzen würden. Ein Anteil von 16% spürten eine verstärkte und 24% eine unveränderte Angst. Bei Nicht-Operierten reduzierte sich die Angst durch Teilnahme am intensivierten Screening nur in 15,8% der Fälle, bei der Mehrzahl war sie unverändert (52,6%) und in 31,6% erhöht (Abbildung 14).

Auf eine Subgruppierung der Fälle wurde auch hier bei der kleinen Stichprobe von  $n=22$  verzichtet.

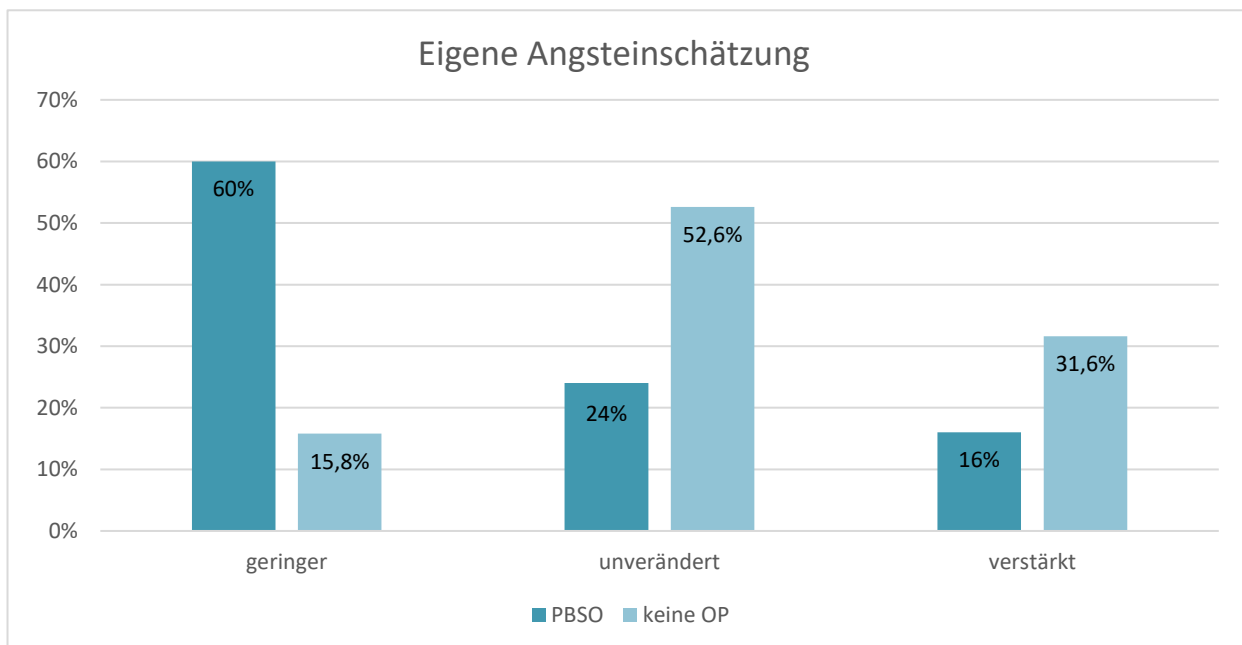


Abbildung 14: Aktuelle eigene Angsteinschätzung der Subgruppen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu vor Beginn des Screenings. Kontrollen  $n=63$ . Subgruppen: dunkelblau=prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO), hellblau=keine OP.  $p = 0,002$  linear trend test

### 3.2.3 Body Image Scale

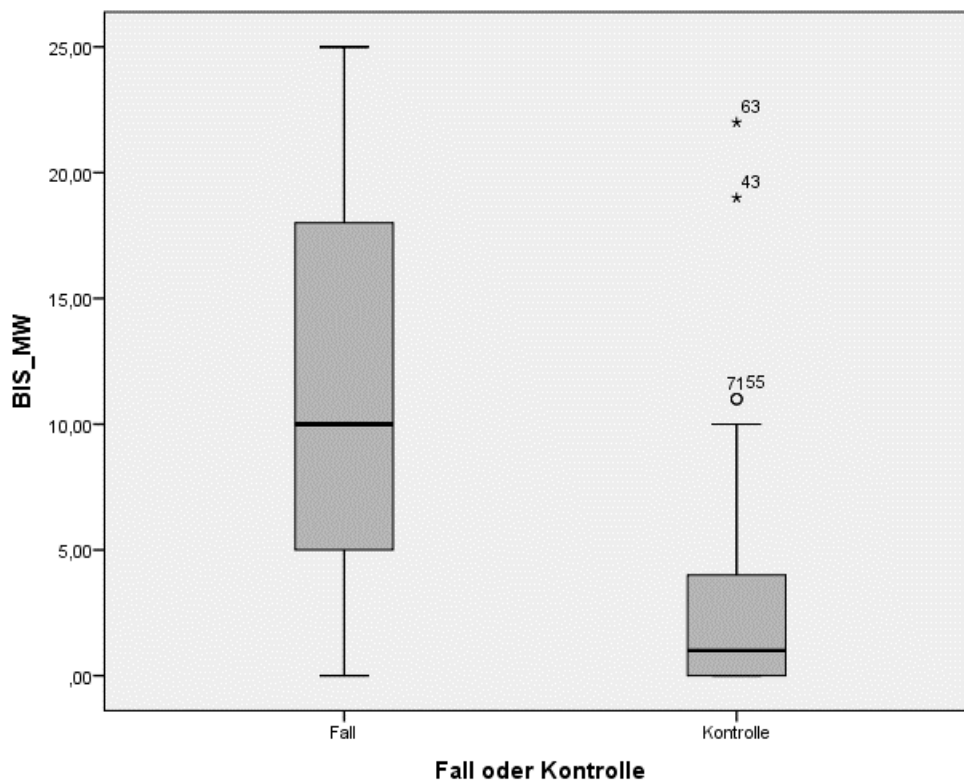
Aus den Antworten der BIS wurden die Mittelwerte der erreichten Gesamtpunktzahl berechnet (Tabelle 9 und Abbildung 15). In der Fallgruppe lag der Mittelwert der Gesamtpunktzahl der Body Image Scale bei 11,2 Punkten. Mit nur 2,7 Punkten ist er in der Kontrollgruppe signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ) und spricht für eine schlechtere Körperbildwahrnehmung nach prophylaktischer Mastektomie. In der Kontrollgruppe konnten 69 Antworten in die Auswertung der BIS einbezogen werden, da drei Frageböden nicht vollständig beantwortet wurden.

## Ergebnisse

Vergleicht man die beiden Gruppen in Hinblick auf einen Wert  $\geq 15$  Punkte, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen. 30,4 % der Fälle erreichten einen Wert  $\geq 15$  im Unterschied zu 2,9% in der Kontrollgruppe ( $p = 0,002$ ).

*Tabelle 9: Körperbildwahrnehmung in der Fall- und Kontrollgruppe. SD=Standardabweichung. \*Test für linear gemischte Modelle.*

	Fälle (n=23)	Kontrollen (n=66)	Signifikanz
Mittelwert Gesamtpunktzahl ( $\pm SD$ )	11,2 ( $\pm 7,8$ )	2,8 ( $\pm 4,4$ )	<0,001*
Spannweite	0-25 Punkte	0- 22 Punkte	
$\geq 15$ Punkte	7 (30,4%)	2 (2,9%)	0,002*



*Abbildung 15: Boxplot der Mittelwerte der Body Image Scale. BIS\_MW=Mittelwert der Body Image Scale. Fälle n=23, Kontrollen n=69.  $p < 0,001$  Test für ordinal gemischte Modelle.*

## Ergebnisse

Bei der Aufteilung der Fallgruppe in PBM und PBM+PBSO fällt auf, dass der Mittelwert in der zweiten Gruppe mit 13,2 Punkten nicht signifikant höher ist als bei alleiniger PBM (MW = 9,9) ( $p = 0,323$ ) bzw. höher ist im Vergleich zur Auswertung der Gesamtgruppe (MW = 11,2).

In der Subgruppierung der Kontrollen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse bei Frauen mit und ohne PBSO ( $p = 0,066$ ) (Abbildung 16).

Auf Subgruppierung in verschiedene Altersklassen wurde aufgrund der kleinen Fallzahl an dieser Stelle verzichtet.

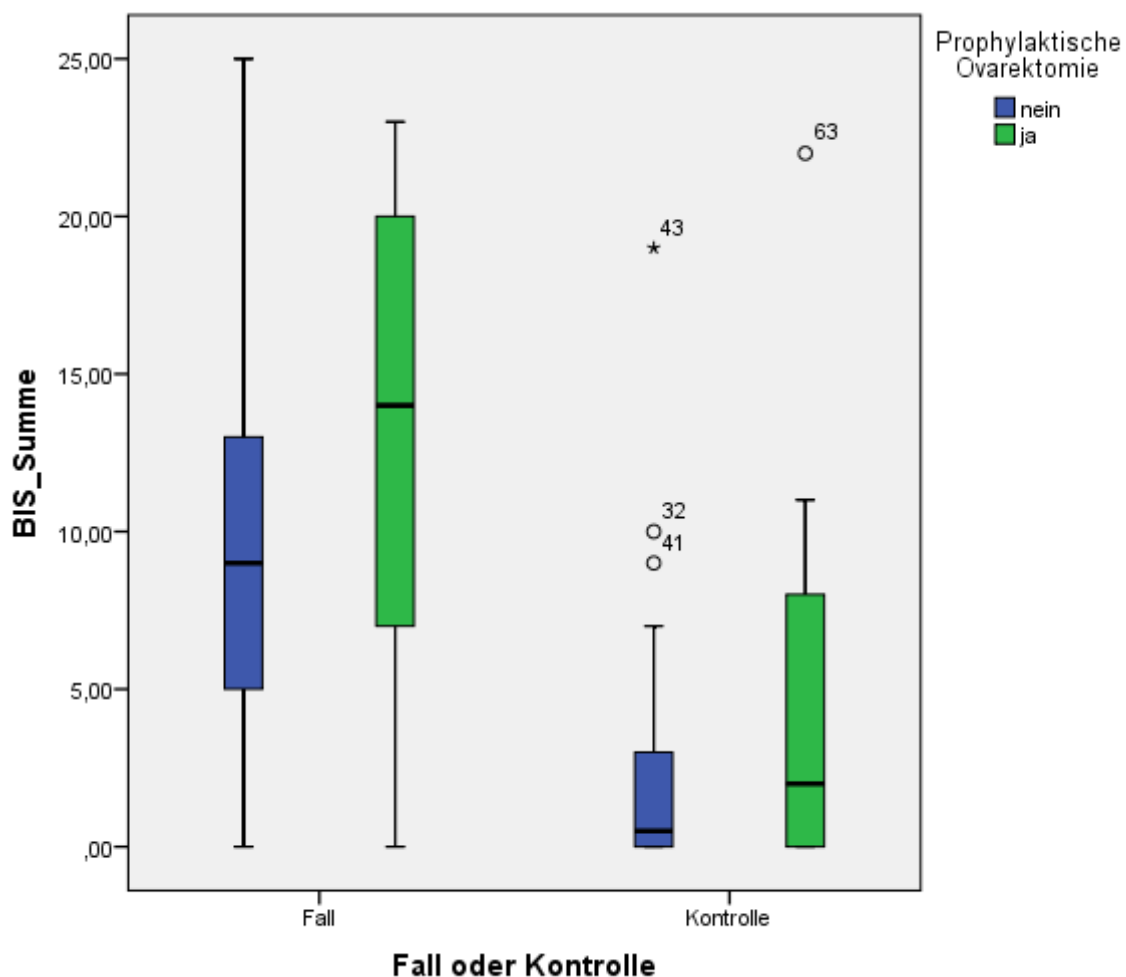


Abbildung 16: Boxplot zur Körperbildwahrnehmung in den Subgruppen. BIS\_Summe=Summenscore der Body Image Scale. Fälle  $n=23$ , blau=alleinige prophylaktische Mastektomie, grün=prophylaktische Mastektomie und prophylaktische Salpingo-Oophorektomie ( $p=0,323$  T-Test für unabhängige Stichproben); Kontrollen  $n=69$ , blau=keine OP, grün=prophylaktische Ovariectomie ( $p = 0,066$  T-Test für unabhängige Stichproben).

### 3.2.3.1 Auswertung einzelner Items

Unterschiede zeigen sich auch bei der Auswertung die Mittelwerte der einzelnen Items der BIS. Hierbei fällt auf, dass die Mittelwerte bei den Kontrollen insgesamt deutlich niedriger liegen und 0,54 nicht überschreitet, wohingegen bei den Fällen Mittelwerte bis 1,57 gemessen wurden. Betrachtet wurden hier die Fragen, bei denen die Berechnung einen hohen Mittelwert ergab. Je höher der Wert, umso stärker die Beeinträchtigung.

Die höchsten Werte wurden in beiden Gruppen bei der Frage, ob die Frauen sich ungerne nackt zeigen würden erzielt. Frauen in der Fallgruppe erreichten einen Mittelwert von 1,57, Kontrollen von 0,54. Abbildung 17 zeigt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Antwortmöglichkeiten im Vergleich zu den Kontrollen. 62% gaben in der Kontrollgruppe an, dass dies „überhaupt nicht“ auf sie zutraf, der Mittelwert betrug 0,54. Dies war nur bei 17% der Fallgruppe der Fall, während mit 83% weit mehr als die Hälfte eine Beeinträchtigung mit „wenig“ (35%), „mäßig“ (22%) oder „sehr“ (26%) angab ( $p < 0,001$ ).

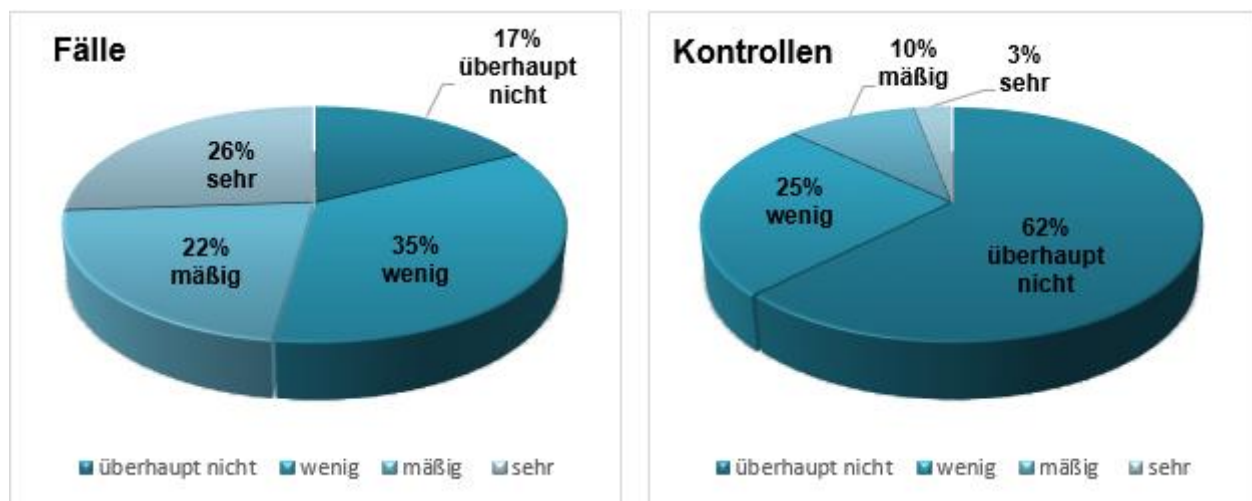


Abbildung 17: Auswertung Frage: „Haben Sie sich aufgrund Ihres Aussehens ungerne nackt gezeigt?“ Fälle und Kontrollen im Vergleich. Werte gerundet. Fälle  $n=23$ , Kontrollen  $n=69$ .

Ein deutlicher Unterschied in der Mittelwertberechnung zeigte sich auch bei der Frage, ob die Frauen sich weniger attraktiv fühlten ( $MW=1,52$  vs.  $MW=0,29$ ). Ähnlich wie bei der vorangehenden Frage war die häufigste Antwort in der Kontrollgruppe „überhaupt nicht“, während es in der Fallgruppe nur 18% waren. Demnach gaben auch hier 82% der Fälle an, dass sie sich weniger attraktiv fühlten (Abbildung 18) ( $p < 0,001$ ).

## Ergebnisse

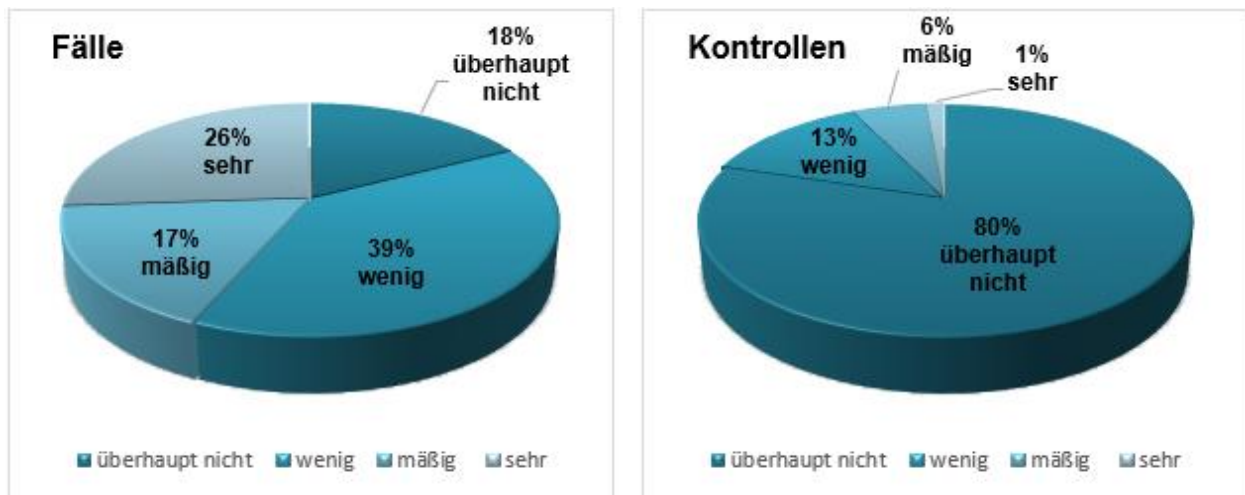


Abbildung 18: Auswertung Frage: „Haben Sie sich körperlich weniger attraktiv gefühlt aufgrund Ihrer Erkrankung oder durch die Behandlung?“ Fälle und Kontrollen im Vergleich. Werte gerundet. Fälle n=23, Kontrollen n=69

In der Fallgruppe ergab auch die Frage, ob es schwer falle, sich selbst nackt zu betrachten, einen hohen Mittelwert von 1,39. Mit 26% beantworteten im Vergleich zu den anderen Fragen etwas mehr Frauen die Fragen mit „überhaupt nicht“. Trotzdem bleibt eine Mehrheit von 74%, der es schwer fällt, sich nackt zu betrachten. In der Kontrollgruppe ist der Anteil der Frauen, die eine Beeinträchtigung beklagten mit 20% deutlich geringer, während 80% die Frage mit überhaupt nicht beantworteten ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 19).

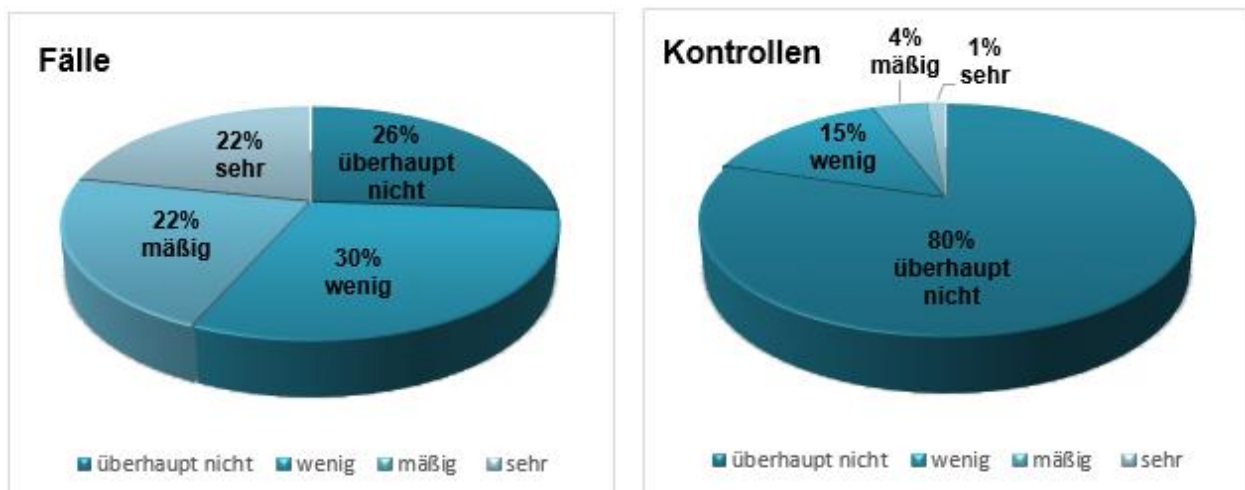


Abbildung 19: Auswertung Frage: „War es schwer für Sie, sich nackt zu betrachten?“ Fälle und Kontrollen im Vergleich. Werte gerundet. Fälle n=23, Kontrollen n=69.

Eine weitere Frage im BIS zielte auf die sexuelle Attraktivität ab. Auch hier lag der errechnete Mittelwert bei den Fällen mit 1,48 höher als bei den Kontrollen mit 0,38.

## Ergebnisse

Die Häufigkeiten der einzelnen Antwortmöglichkeiten sind in Abbildung 20 dargestellt. Mit 31% war der Prozentsatz derer, die sich sexuell weniger attraktiv fühlten in der Fallgruppe etwas höher als im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unter denen, die angaben, dass sie sich weniger attraktiv fühlten, waren umgekehrt mehr Frauen, die „mäßig“ (26%) und „sehr“ (26%), also eine stärkere Beeinträchtigung beklagten, und eine geringe Anzahl an Frauen die „wenig“ (17%) angaben. Die Antworten der Kontrollen unterschieden sich nicht maßgeblich von den Antworten in vorangehenden Fragen, sie waren aber auch hier seltener von einer Beeinträchtigung betroffen. 74% beantworteten die Frage mit „überhaupt nicht“ ( $p < 0,001$ ).

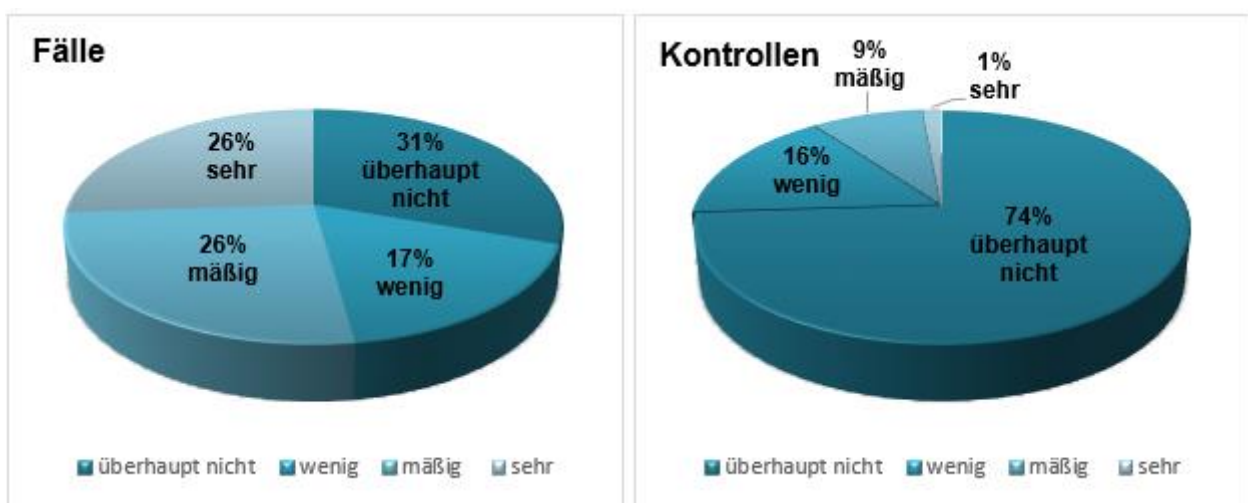


Abbildung 20: Auswertung Frage: „Haben Sie sich sexuell weniger attraktiv gefühlt?“ Fälle und Kontrollen im Vergleich. Werte gerundet. Fälle  $n=23$ , Kontrollen  $n=69$ .

### 3.2.3.2 Auswertung der Zusatzfrage

Die Zusatzfrage nach der aktuellen persönlichen Einschätzung des Körperbildes im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Operation bzw. vor Beginn des intensivierten Screenings, ergab insgesamt keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen ( $p=0,108$ ) (Tabelle 10). Die Frage wurde von allen 23 Fällen und 50 Kontrollen beantwortet und in die Auswertung mit einbezogen. In beiden Gruppen gab die Mehrzahl der Befragten keine Veränderung an (43,5% vs. 70,0%). Die Zahl derer, die eine Verbesserung angaben, ist mit 17,4% in der Fall- und 16,0% in der Kontrollgruppe annähernd gleich, während deutlich mehr Fälle als Kontrollen ihr Körperbild nach der Operation als beeinträchtigt einschätzen (39,1% vs. 14,0%).

Bei der Betrachtung der Kontrollen in den Subgruppen - PBSO vs. nicht Operierte - gibt die Mehrzahl keine Veränderung an (Abbildung 21), wobei weit mehr als die

## Ergebnisse

Hälfte der Frauen (83,3%) nach erfolgter PBSO diese Antwort ankreuzte und 57,7% der Frauen ohne OP. Über ein beeinträchtigt Körperbild klagten etwa gleich viele in den Untergruppen (12,5% der Operierten vs. 12,5% der nicht Operierten). Ein Unterschied zeigt sich allerdings nochmal in Bezug auf eine verbesserte Körperbildwahrnehmung. 26,9% ohne OP empfinden ihr Körperbild als verbessert im Vergleich zu 4,2% der Frauen mit prophylaktischer Entfernung der Eierstöcke. Ein Trend ist statistisch nicht gesichert ( $p = 0,207$ ).

Auch hier wurde aufgrund der kleinen Stichprobe keine Subgruppierung in der Fallgruppe vorgenommen.

*Tabelle 10: Aktuelle eigene Körperbildwahrnehmung im Vergleich zu vor der OP bzw. vor Beginn des intensivierten Screenings Fälle und Kontrollen gegenübergestellt. n gesamt=73. \*Test für ordinal gemischte Modelle.*

	Fälle (n=23)	Kontrollen (n=50)	Signifikanz
beeinträchtigt	9 (39,1%)	7 (14,0%)	p=0,108*
unverändert	10 (43,5%)	35 (70,0%)	
verbessert	4 (17,4%)	8 (16,0%)	



## Ergebnisse

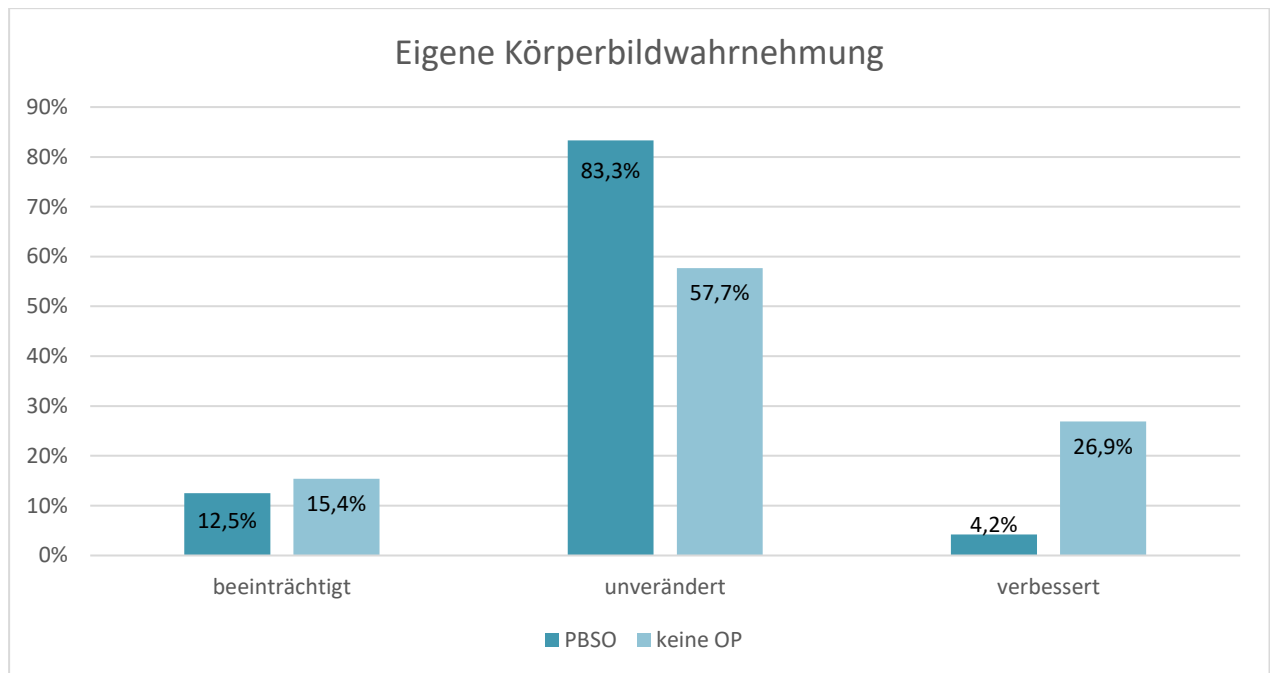


Abbildung 21: Aktuelle eigene Körperbildwahrnehmung der Subgruppen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu vor Beginn des Screenings. Kontrollen n=50. Subgruppen: dunkelblau=prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO), hellblau=keine OP.  $p = 0,207$  linear trend test

### 3.3 Auswertung von Zusammenhängen

#### 3.3.1 Zusammenhang von Patientencharakteristika

Vergleicht man den aktuell noch bestehenden Kinderwunsch in der Gruppe der operierten - PBSO und/oder PBM - mit der Gruppe der Nicht- Operierten, die weder eine PBSO noch eine PBM erhielten, zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied: Von den 47 nicht operierten Frauen haben 25 (53,2%) noch einen Kinderwunsch, wohingegen nur 9 (18,8%) der insgesamt 48 prophylaktisch Operierten angaben, dass bei Befragung noch ein Kinderwunsch bestehe ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 22).

## Ergebnisse

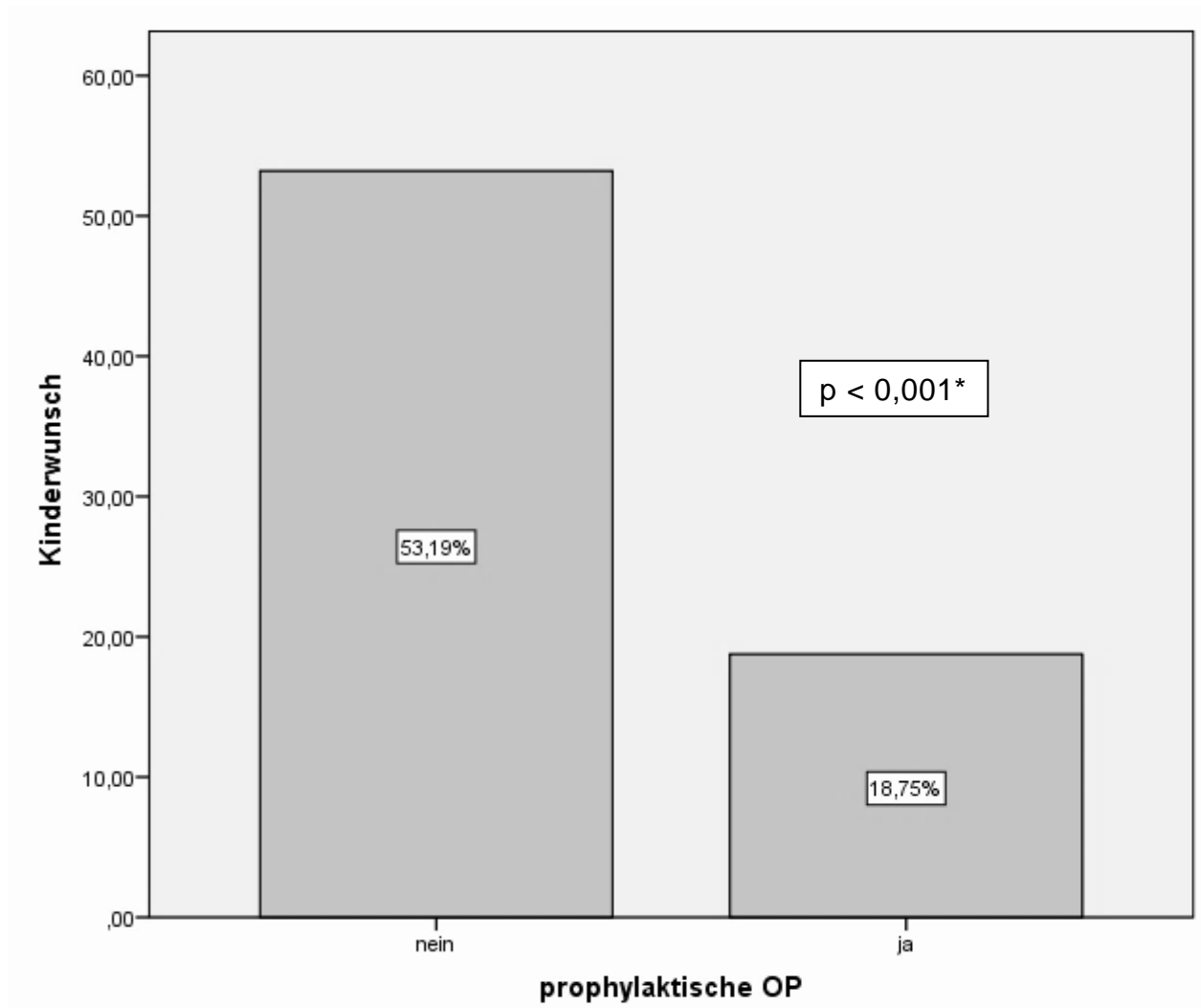


Abbildung 22: Prophylaktische Operation in Abhängigkeit von aktuell bestehendem Kinderwunsch.  $n=95$ . Nein=keine prophylaktische Operation. Ja=prophylaktische Mastektomie oder prophylaktische Salpingo- Oophorektomie. Kinderwunsch in %. \*Chi-Quadrat-Test. Bei 53,2% der nicht Operierten besteht aktuell noch ein Kinderwunsch.

Setzt man eine vorbestehende Depression mit der Gesamtpunktzahl des Progredienzangstfragebogens ins Verhältnis, zeigt sich ebenfalls ein deutlicher Zusammenhang: In der Fallgruppe gaben 31,8% eine vorbestehende Depression an und erreichen einen Mittelwert von 30,0 im Vergleich zu 28,3 Punkten bei den Frauen ohne Depression. In der Kontrollgruppe, in der 19,4% eine Depression in der Vorgeschichte hatten, zeigte sich ein größerer Unterschied in den beiden Subgruppen mit 39,2 vs. 30,2 Punkten. Betrachtet man das gesamte Studienkollektiv haben von den insgesamt 21 Frauen, die eine Depression angaben, einen durchschnittlichen Punktwert von 36,1. Damit liegen diese Frauen im Durchschnitt über dem cut-off-Wert von 34 Punkten und haben somit ein gesteigertes Angstepfinden. Bei den 72 Frauen ohne Depression liegt der Mittelwert der Gesamtpunktzahl bei 29,9 Punkten und damit unter dem cut-off-Wert (Abbildung 23).

## Ergebnisse

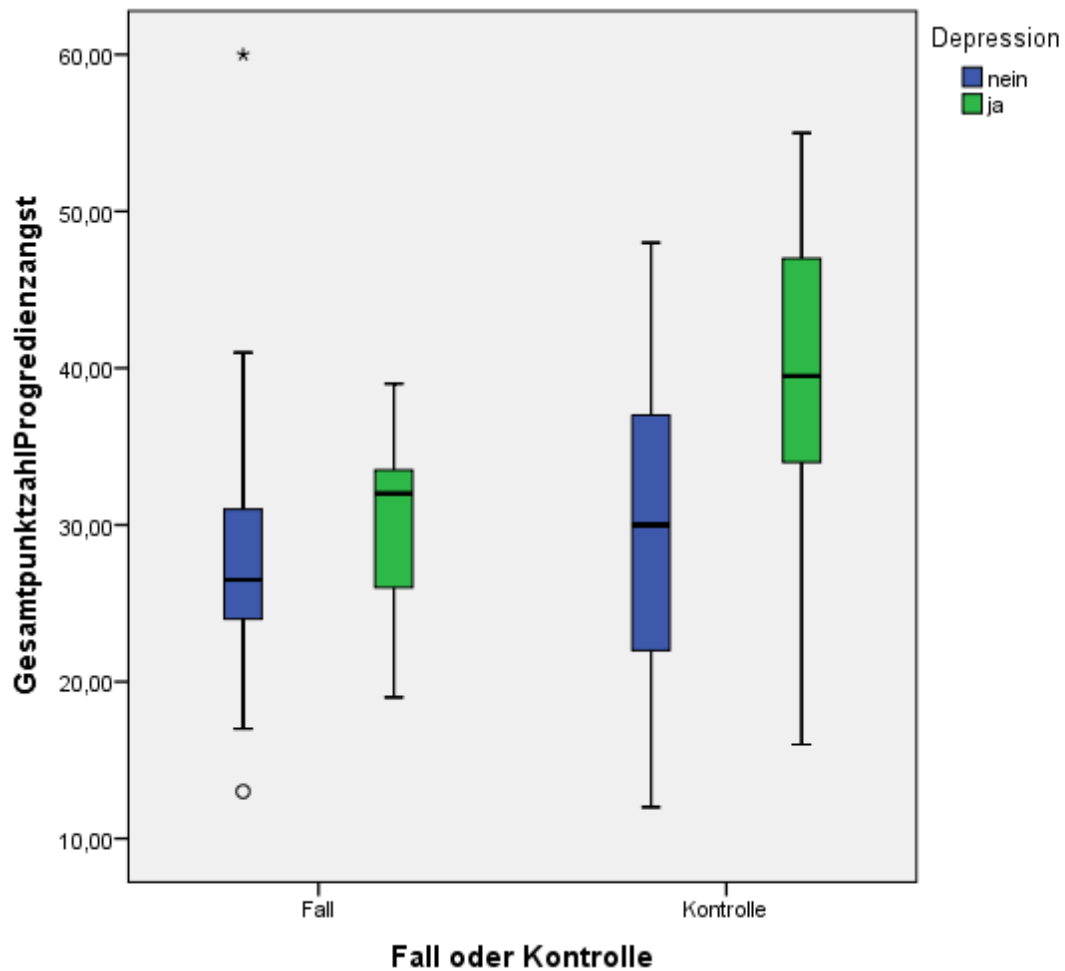


Abbildung 23: Boxplot zu Mittelwerten der Progredienzangst in Bezug zu vorbestehender Depression in Fall- und Kontrollgruppe. Fälle  $n=22$ , blau=keine Depression, grün=vorbestehende Depression. Kontrollen  $n=72$ , blau=keine Depression, grün=vorbestehende Depression. Das größte Angstniveau mit einem mittleren Scorewert von 39,2 zeigen Frauen aus der Kontrollgruppe, die unter einer Depression leiden.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Einfluss der prophylaktischen Mastektomie**

Die prophylaktische bilaterale Mastektomie ist die aussichtsreichste primäre Prävention für BRCA-Mutationsträgerinnen, um ihr Risiko an Brustkrebs zu erkranken, zu senken. Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, inwiefern sich die diese prophylaktische Maßnahme im Vergleich zu einer nicht operierten Kontrollgruppe auf Lebensqualität, das Angstepfinden und die Körperbildwahrnehmung auswirkt, um den Betroffenen einerseits beratend besser zur Seite stehen zu können und andererseits psychosoziale Schwierigkeiten frühzeitig erkennen und angehen zu können. Aufgrund der Seltenheit der Mutation gibt es bisher wenige Studien, die den Effekt einer positiven Gentestung auf das Leben der Betroffenen näher betrachten, weshalb es keine wissenschaftlich fundierte Hilfestellung für die Betroffenen in ihrer Entscheidungsfindung gibt. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung gab es in der Literatur zwar vergleichbare Studien, die sich mit dem Thema befassten und Hochrisikopatientinnen befragten, jedoch gab es noch keine Studien, die wie die vorliegende, welche mit ganzheitlichem Blick und mit gezielt gestellten Fragebögen sowohl Lebensqualität als auch Angstniveau und Körperbild von BRCA-Mutationsträgerinnen mit und ohne prophylaktische Operation verglichen und in Beziehung setzten.

Die beiden Gruppen entsprechen zwei gut vergleichbaren Kollektiven, auch in Hinblick auf die prophylaktische Adnexektomie. Auf diesen Punkt wurde besonderer Wert gelegt, um eine Beeinflussung der Lebensqualität durch die PBSO auszuschließen.

BRCA-Mutationsträgerinnen stehen vor der schwierigen Entscheidung, wie sie mit dem Gentestergebnis umgehen und ob sie entsprechende risikoreduzierende Maßnahmen durchführen lassen. Nur ein kleiner Teil der Betroffenen entscheidet sich für eine prophylaktische Operation [92], dabei war ist bisher unklar, wie sich dieser Schritt auf die langfristige Lebensqualität auswirkt. Aus diesem Grund haben wir in unserer Studie bisher erstmalig Betroffene systematisch befragt, um die körperliche, psychische und soziale Zufriedenheit nach einer solchen Operation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu ermitteln.

### 4.1.1 Zufriedenheit versus perioperative Komplikationen

In vorliegender Studie bestand allgemein eine große Zufriedenheit unter den operierten Frauen. Gleichzeitig zeigte sich eine relativ hohe Rate operativer Komplikationen von 64,3% in der PBM-Gruppe und von 66,7% in der PBM + PBSO-Gruppe. Dies steht erst einmal im Widerspruch zu der großen Zufriedenheit und lässt vermuten, dass der langfristige psychologische Nutzen durch die Risikoreduktion einen wesentlichen Einfluss ausüben könnte und die zum Teil nur kurzfristig bestehenden- und schon länger zurückliegenden Komplikationen bei der aktuellen Befragung nicht mehr relevant waren. Die Zufriedenheit in unserer Fallgruppe stimmt mit anderen ähnlich angelegten Studien zur langfristigen Zufriedenheit überein. Metcalfe et al. berichten von einer Zufriedenheitsrate von bis zu 97%, wobei die Zufriedenheit zum Teil mit dem Alter und dem Erkrankungsrisiko korrelierte: Jüngere Frauen waren seltener überaus zufrieden [93]. Ebenso fragten Geiger et al. in einer Umfrage eine operierte Gruppe von 106 Frauen nach ihrem Befinden nach einer prophylaktischen bilateralen Mastektomie. Die langfristige Zufriedenheit lag bei 86 % [94]. In einer weiteren Studie von Frost et al. wurden 572 Frauen, in deren Familiengeschichte Brustkrebs aufgetreten war, nach prophylaktischer Entfernung des Brustdrüsengewebes nach ihrer Lebensqualität befragt. Die große Mehrheit der Frauen (70%) gaben an, zufrieden zu sein, 11% blieben neutral und ein kleiner Teil von 19% war unzufrieden. Das Zufriedenheitsniveau war unabhängig vom Alter und vom Zeitpunkt der Befragung nach erfolgter Operation [57].

Die Rate derer, die sich wieder für die Operation entscheiden würden sogar bei 100%, was die allgemein hohe Gesamtzufriedenheit widerspiegelt. Es bleibt zu bedenken, dass Betroffene, die mit ihrer Entscheidung unzufrieden wären, möglicherweise die Teilnahme an unserer Studie und auch an anderen Studien abgelehnt haben könnten und dadurch eine falsch hohe Zufriedenheitsrate gemessen wurde.

Im Gegensatz zu den bisherigen retrospektiv erhobenen Studienergebnissen zeigte die erste Auswertung der *TiLOOP Bra* Studie ein abweichendes Ergebnis. Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte Studie, in die 267 Frauen eingeschlossen wurden. Die Frauen erhielten nach erfolgter Mastektomie eine Sofortrekonstruktion mit subpektoralen Silikonimplantaten und kaudaler Titannetzabdeckung. Ziel der Studie war die Bewertung der Komplikationen und des kosmetischen Ergebnisses sowohl durch die Patientinnen als auch durch ein unabhängiges Gremium. Die bisherige Auswertung schließt die ersten 60

## Diskussion

Patientinnen ein und bezieht sich auf den Zeitpunkt sechs Monate nach Abschluss der Rekonstruktion. Bei der Beurteilung des Aussehens wurde die Einschätzung des unabhängigen Experten der Selbsteinschätzung der Patientinnen gegenübergestellt. Die kosmetische Beurteilung von Seiten des unabhängigen Experten fiel dabei besser aus als die individuelle Einschätzung der Patientinnen. Signifikante Unterschiede zeigten sich in Bezug auf Aussehen ( $p = 0,0094$ ) und Größe ( $p = 0,000028$ ): Beim Aussehen bewerteten die Experten in 40% der Fälle ( $n=60$ ) das Ergebnis besser als die Patientinnen und bezogen auf die Größe waren es 43,3%. Auch die Frage nach Gleichheit, gleicher Größe ( $n=20$ ) und Alignment, die nur bei denjenigen Frauen betrachtet wurden, die eine bilaterale Mastektomie erhielten ( $n=21$ ) lag die Selbsteinschätzung der Patientinnen in Bezug auf oben genannte Punkte häufiger unter der des Arztes [79]. Eine norwegische Studie, in der sowohl nach der allgemeinen Zufriedenheit als auch spezifisch nach der Zufriedenheit der Konsistenz und der Symmetrie der rekonstruierten Mammae gefragt wurde, unterstreicht dies. Während 74% der 176 Befragten eine Erleichterung nach erfolgter OP verspürten, waren nur 52% (82/158) bzw. 54% (86/158) wirklich zufrieden mit Konsistenz und Symmetrie der Rekonstruktion. Dennoch würden 84% sich wieder für eine Mastektomie mit Rekonstruktion entscheiden [82]. Im ersten Moment scheinen diese Ergebnisse im Widerspruch zu der allgemeinen Zufriedenheit zu stehen. Bedenkt man jedoch, dass die Zufriedenheit sich nicht explizit auf das Operationsergebnis bezieht, sondern den positiven Effekt der Risikoreduktion mit einbezieht, scheint es logisch, dass dieser Aspekt einen deutlich positiveren Einfluss hat als das endgültige Aussehen der operierten Brust. Bis zu 80% der Frauen empfinden, dass die prophylaktische Operation es wert ist die negativen Konsequenzen in Kauf zu nehmen [71].

Mit sechs Monaten postoperativ lag die Rekonstruktion in der *TiLOOP*-Studie bei weitem noch nicht so lange zurück, wie in unserer Auswertung. Die praktische Erfahrung hat gezeigt, dass die Zufriedenheit im Laufe der Zeit durch Adaptation an das veränderte Körperbild zunehmen kann, so dass hier ein weiterer Grund für die Diskrepanz zwischen vorliegender Studie und der *TiLoop*- Studie liegen könnte. Die Komplikationsrate war mit 74 unerwünschten Ereignissen der zum Zeitpunkt der Auswertung 153 behandelten Patientinnen (48,4%) geringer als in unserer Studie. Nekrosen und Hämatome waren die am Häufigsten genannten Komplikationen. Im Vergleich war der Anteil der Kapsel-fibrosen in unserer Auswertung deutlich höher

## Diskussion

was mit der längeren Beobachtungszeit zu erklären ist, aber auch mit unterschiedlichen Rekonstruktionstechniken. Nekrosen und Hämatome wurden dagegen seltener beschrieben. Möglicherweise ist dies ebenfalls mit Unterschieden bei der Rekonstruktionsmethode zu erklären. Wegen der geringen Patientenzahl wurden die Komplikationen bei verschiedenen Rekonstruktionstechniken in der vorliegenden Auswertung nicht gesondert beurteilt.

### **4.1.2 Soziale und körperliche Konsequenzen versus psychologischer Nutzen**

Die Auswertung des QLQ-C30 ergab in unserer Studie, dass die soziale Funktion, das Zusammenleben mit der Familie und den Mitmenschen, in der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant eingeschränkt ist ( $p = 0,010$ ). Der Unterschied von 13,0 Scorepunkten entspricht einer moderaten klinischen Relevanz [87]. Der gut validierte Fragebogen zur Lebensqualität bietet Grundlage zahlreicher Studien. So führen Hinz et al. in einer großangelegten Studie alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte für die Lebensqualität in der deutschen Bevölkerung auf. 2448 Erwachsene, die die deutsche Allgemeinbevölkerung repräsentieren, wurden in die Studie eingeschlossen und beantworteten den EORTC QLQ-C30 Fragebogen [95]. Auch beim Vergleich der Funktionsskalen des vorliegenden Kollektivs mit den entsprechenden Ergebnissen von Hinz et al. fällt auf, dass unser Kollektiv die soziale Funktion insgesamt schlechter beurteilt: In der Gruppe der 30- bis 39-jährigen Frauen lag der mittlere Wert bei 94,6 und der Mittelwert aller 2448 Befragten bei 93,6 Punkten. In unserer Fallgruppe war hingegen mit 18,5 Scorepunkten Abweichung eine wahrnehmbare Verschlechterung zu verzeichnen. Eine Beeinträchtigung im Familienleben oder auch im Zusammenleben mit anderen Menschen lässt sich möglicherweise mit der Beeinträchtigung des Körperbildes erklären. Augenscheinliche Veränderungen durch die Operation und das eigene Unwohlsein machen einen Rückzug aus dem sozialen Umfeld denkbar. Unumgängliche Krankenhausaufenthalte durch die Operation und krankheitsbedingte Ausfälle können die familiäre Situation im häuslichen Umfeld erschweren und das Familienleben stark beeinflussen. Ebenso war die Rollenfunktion in unserer Fallgruppe beeinträchtigt. Die Rollenfunktion erfasst Einschränkungen im Alltag, bei der Arbeit und in der Freizeit. Bringt man auch hier einen Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung an [95], liegt mit einem Unterschied von 7,8 Punkten lediglich eine leichte Beeinträchtigung der Fallgruppe vor, wohingegen die Kontrollgruppe

## Diskussion

eine ebenso gute Rollenfunktion aufwies wie Frauen zwischen 30-39 Jahren in der Studie von Hinz et al. Der Unterschied lässt sich am ehesten auf die angegebenen Komplikationen der Operation zurückführen. Drei Frauen unserer Studie, bei denen eine Rekonstruktion mit Eigengewebe erfolgte, klagten über Schmerzen durch den entstandenen Gewebsverlust im Bereich des Gesäßes, was das Sitzen im Alltag und bei unterschiedlichsten Freizeitaktivitäten erschweren würde. Eine Frau beschrieb explizit, dass sie seit der Operation ihrem langjährigen Hobby, dem Reiten, nicht mehr nachgehen könne. Im Rahmen der prophylaktischen Entfernung der Adnexe wurden ebenfalls Beeinträchtigungen beschrieben.

Bei der Bewertung der Ergebnisse sollte bedacht werden, welchen Einfluss das Auftreten einer Brustkrebserkrankung für die Lebensqualität der Betroffenen hätte: Chu et al. untersuchten Frauen, die an einem primär invasiven nicht metastasierten Mammakarzinom erkrankt waren. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant verschlechterte Lebensqualität. Ebenfalls beeinträchtigt war die kognitive ( $81.37 \pm 23.42$ ) und Rollenfunktion der Betroffenen ( $80.03 \pm 27.04$ ) [96]. Betrachtet man in der Studie von Chu et al. die Symptomskalen des QLQ-C30, so sind die am stärksten ausgeprägten Symptome Müdigkeit, Schmerzen und Schlaflosigkeit. Auch in unserer Studie liegt der Schwerpunkt auf diesen Symptomen. Die Schmerzproblematik lässt sich durch postoperative Schmerzen, sowie Schmerzen durch eine autologe Rekonstruktion erklären, von denen die Kontrollgruppe selbstverständlich nicht betroffen ist. Chu et al. haben allerdings noch höhere Scorewerte, also eine stärkere Beschwerdesymptomatik in der Gruppe der Operierten gemessen [96].

Unsere Daten belegen somit zwar eine Verschlechterung der Lebensqualität prophylaktisch operierter Frauen im Vergleich zu der Kontrollgruppe, durch das Auftreten eines Mammakarzinoms würde diese jedoch noch weit schlechter ausfallen und dies muss angesichts der hohen Krankheitswahrscheinlichkeit unseres Studienkollektivs bei der Gesamtbewertung der Daten berücksichtigt werden.

Ein deutlicher Unterschied zeigte sich in Bezug auf finanzielle Schwierigkeiten, bei denen unsere Fallgruppe im Vergleich zu Chu et al. eine nachweisliche Beeinträchtigung zeigt ( $18,8 \pm 26,3$  vs.  $9,42 \pm 24,55$ ) [96]. Bei einer nachgewiesenen Mutation tragen im Regelfall die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für die Mastektomie sowie für die Rekonstruktion. Laut dem deutschen Krebsforschungszentrum gibt es jedoch bisher keinen Rechtsanspruch und die



## Diskussion

Kostenübernahme muss zuvor mit der entsprechenden Kasse geklärt werden [97]. Aber auch wenn die Kosten extern getragen werden, entstehen den Betroffenen, vermutlich in erster Linie durch den langfristigen Tätigkeitsausfall, vermeintliche Kosten. Dies kann die Relevanz der finanziellen Schwierigkeiten unserer Fallgruppe erklären. Diese Ergebnisse sollten aus unserer Sicht in Zukunft unbedingt bei der Betreuung von BRCA-Mutationsträgerinnen berücksichtigt werden. Insbesondere sollten weiterführende Studien zum Einfluss der Sorge über finanzielle Schwierigkeiten durchgeführt werden, um die Patientinnen zukünftig besser beraten und mögliche Sorgen nehmen zu können. Interessant wäre an dieser Stelle auch zu erfahren, ob Bildungsstand und Einkommen einen Einfluss auf die Entscheidung für eine Operation haben und gebildete Frauen sich eher für eine Operation entscheiden. Dieser Aspekt war jedoch nicht Bestandteil unserer Studie und sollte in Folgestudien näher untersucht werden.

Die globale Lebensqualität unseres Kollektivs weicht mit 6,2 bzw. 4,0 Scorepunkten nur geringfügig von der Gruppe der Normalverteilten 30 – 39-Jährigen Frauen ab und der durchschnittlich erreichte Wert liegt sogar über dem der Allgemeinbevölkerung [95]. Diese Ergebnisse sind mit denen anderer Studien vereinbar. Auch Geiger et al., die in ihrer Studie die Zufriedenheit mit der eigenen Lebensqualität zwischen Operierten mit Nicht-Operierten vergleichen, stellten heraus, dass in den Vergleichsgruppen eine gleiche Zufriedenheit mit der eigenen Lebensqualität von 61% herrscht [94].

Auch hier lässt sich wieder die Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der Studie von Chu et al. mit an Brustkrebs erkrankten Frauen anführen, die die Lebensqualität ebenfalls mithilfe des QLQ-C30 Fragebogens evaluierte. Mit einem mittleren Punktwert von 65,26 (SD = 19,06) ist die Lebensqualität bei bereits erkrankten Frauen insgesamt eine schlechtere als in unserem Kollektiv [96]. Dieser Sachverhalt ist nach unserer Einschätzung bei der Beratung und Entscheidungsfindung bezüglich einer prophylaktischen Operation wie bereits erwähnt nicht zu vernachlässigen.

Die real empfundene Angst wurde mithilfe des Progredienzangstfragebogens erfasst, um zu sehen, ob sich in den untersuchten Gruppen oder auch in Folge einer Operation eine Veränderung darstellt. Die Auswertung ergab, dass die Patientinnen sich nach prophylaktischer Mastektomie sicherer fühlten, wohingegen die regelmäßige Teilnahme am Screening lässt die Frauen in einer größeren Sorge. Dies

## Diskussion

ist mit der nachweislichen Risikoreduktion durch die prophylaktische Operation erklärbar [53]. Dass der Mittelwert in der Fallgruppe jedoch trotzdem noch relativ hoch ist und sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den erzielten Mittelwert zeigt, wird verständlich, wenn man die einzelnen Items des PA-F-KF näher betrachtet. Zu den Items zählt unter anderem die Frage, ob es die Betroffenen beunruhigt, dass auch ihre Kinder die Krankheit bekommen könnten. Diese Sorge kann und wird den Frauen durch die primäre Prävention nicht genommen, da die autosomal dominante Vererbung des mutierten BRCA-Gens [18] natürlich nicht zu verhindern ist. In der Tat beschäftigte diese Sorge die Frauen Fallgruppe am stärksten. Weitere Ängste, beispielweise ob es die Frauen beunruhigt, was aus ihrer Familie wird, wenn ihnen was zustoßen würde, werden durch die Operation vermutlich nicht nachhaltig beeinflusst, da sie relativ allgemein gehalten wurden und nicht direkt in Verbindung mit dem Erkrankungsprofil des untersuchten Kollektivs stehen müssen. Auch die Allgemeinbevölkerung ist von dieser Sorge möglicherweise sehr stark betroffen, unabhängig von ihren genetischen Voraussetzungen. Die Sorge vor bevorstehenden Arztterminen bzw. Kontrolluntersuchungen rückt im Gegensatz dazu in der Fallgruppe durch die Risikoreduktion in den Hintergrund und kann ein Grund dafür sein, dass das Angstempfinden generell geringer war. In dem Kontrollkollektiv war diese Sorge dagegen an vorderster Stelle. Eine weitere Besorgnis der Kontrollgruppe betrifft die drastischen medizinischen Maßnahmen, die im Krankheitsfall auf sie zukommen könnten. Die Tatsache, dass prophylaktisch operierte Frauen mit der bilateralen Mastektomie bereits eine drastische Maßnahme in Kauf genommen haben, erklärt, dass dies für sie weniger besorgniserregend war. Der Progredienzangstfragebogen hat bei der Befragung von Brustkrebspatientinnen eine hohe Aussagekraft. Eine weiter in diesem Bereich durchgeführte Studie ergab einen mittleren Scorewert von 32,50 (SD = 9,82) bis 34,88 (SD = 9,21) bei Mammakarzinompatientinnen [98]. Der Mittelwert erreicht nahezu den für eine hohe Progredienzangst festgelegten Wert  $\geq 34$ . Auf ein geschlechter- und tumorartunabhängiges Kollektiv von 2059 Krebspatientinnen in einer Studie von Hinz et al. von angewandt, wird im PA-F-KF ein weitaus geringerer mittlerer Wert von 24,9 (SD=9,1) erzielt, der mit 10 Punkten Abstand zum cut-off-Wert weit entfernt ist von einem gestörten Angstempfinden [78]. Mutationsträgerinnen leben demzufolge mit einer gleichartigen Besorgnis wie bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen, bei denen die Besorgnis in der Angst vor dem Wiederauftreten begründet liegt. Diese

## Diskussion

Erkenntnis macht eine engmaschige psychoonkologische Betreuung der BRCA-Mutationsträgerinnen, sowie eine professionelle, fundierte Beratung unumgänglich. Dass die Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität in unserer Studie nicht eingeschränkt ist, lässt die Vermutung zu, dass die Angstreduktion eine entscheidende Rolle spielt und die gebesserte psychosoziale Situation die anderen Leiden oder Einbußen in den Hintergrund rücken lässt. Eine frühzeitige prophylaktische Operation sollte im individuellen Gespräch zur Angstreduktion angeboten werden.

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie gab es keine andere Arbeit, die das Angstniveau bei Hochrisikopatientinnen mit der Kurzform des Progredienzangstfragebogens PA-F-KF evaluierte. Jedoch stellten sowohl Hatcher et al. anhand der Spielberger state-trait anxiety inventory [72], als auch Borreani et al. mit der Anxiety and Depression Scale [56] in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fest, dass nicht operierte Hochrisikopatientinnen eine deutlichere Angstneigung aufwiesen. Chronische Angst in der Gruppe der Operierten reduzierte sich postoperativ über die Zeit. In der nicht operierten Kontrollgruppe blieb der hohe Angstzustand über den Zeitraum der Befragung erhalten [56, 72].

Zusammenfassend sprechen unserer Ergebnisse dafür, dass die prophylaktische Mastektomie einen reduzierenden Einfluss auf einzelne Aspekte der Lebensqualität hat. Auf der anderen Seite gehen die entsprechenden prophylaktischen Eingriffe mit einer offenkundigen Angstreduktion einher. Bei der subjektiven allgemeinen Einschätzung der Lebensqualität und der Zufriedenheit mit dem Gesundheitszustand spiegelt sich dies jedoch nicht wieder. Die Angstreduktion scheint letztendlich bei der Gesamtbetrachtung zu überwiegen.

### **4.1.3 Körperliche Integrität gesunder Mutationsträgerinnen versus Karzinompatientinnen**

Wir vermuteten, dass im Gegensatz zur Angstreduktion das Körperbild durch die Operation beeinträchtigt sein könnte. Tatsächlich zeigten unsere Ergebnisse, dass prophylaktisch operierte Frauen signifikant häufiger eine gestörte körperliche Integrität aufwiesen. Die am stärksten ins Gewicht fallenden Items, die bei den meisten Frauen eine Unzufriedenheit ergaben, bezogen sich vor allem auf Fragen

## Diskussion

der Intimität, wie das Nacktsein und die sexuelle Attraktivität. Dieses Resultat ist übereinstimmend mit dem von Gopie et al., die mit einer abgewandelten Body Image Scale die Körperbildwahrnehmung von Hochrisikopatientinnen zum Zeitpunkt T0 (präoperativ), T1 (6 Monate postoperativ) und T2 (21 Monate postoperativ) verglichen [60]. Auch in einer prospektiven schwedischen Studie mit Hochrisikopatientinnen gaben 46% einen negativen Aspekt auf die Intimität nach PBM an. Interessant ist hier, dass bei der Auswertung der BIS in den einzelnen Punkten nur ein geringer Prozentsatz eine Beeinträchtigung sechs und zwölf Monate postoperativ angibt [68]. Während sich in unserer Studie 26% nach PBM körperlich sehr viel weniger attraktiv fanden, waren es in der Studie von Brandberg et al 0%. In Bezug auf sexuelle Attraktivität waren es 2%, die sich „sehr viel“ weniger attraktiv fanden im Vergleich zu 22% in unserer Studie. Möglicherweise liegt in der schwedischen Studie eine Unterschätzung der Körperbildbeeinträchtigung noch prophylaktischer Operation vor. Aufgrund eines unterschiedlichen Studiendesigns (prospektiv vs. retrospektiv) und der Tatsache, dass der Zeitpunkt der Befragung nach PBM nicht identisch ist, sind die Studien nur bedingt vergleichbar. Außerdem sind unsere Patientinnen alle positiv auf eine BRCA- Mutation getestet und dementsprechend einem nachweisbar erhöhten Risiko ausgesetzt. Ostrom et al. verglich in einer Studie diese beiden Gruppen und konnte zeigen, dass das Breast related body image der Mutationsträgerinnen signifikant schlechter war im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgerinnen mit einem erhöhten Risiko. Die beiden Gruppen wurden prospektiv über einen Zeitraum von 5 Jahren nach genetischer Testung beobachtet. In der Gruppe der Mutationsträgerinnen war eine Abnahme der Zufriedenheit mit dem breast related body image über 5 Jahre zu verzeichnen [71].

Zusätzlich bleibt bei der Einschätzung der Körperbildwahrnehmung zu bedenken, dass der Einfluss einer ergänzenden PBSO ebenfalls betrachtet werden muss, da sie bekanntlich einen Effekt auf das Körperbildgefühl hat.

Bekleidet und allgemein im Alltag sind die Frauen weniger von der Operation berührt, sodass der soziale Kontakt nicht gemieden wird. 98% des Hochrisikokollektivs des Karolinska Universitätsklinikums gaben an, dass sie den Kontakt zu ihren Mitmenschen in der Zeit von zwölf Monaten postoperativ nicht mieden [68]. Aufgrund der Tatsache, dass alle Frauen unserer Fallgruppe eine primäre Rekonstruktion haben vornehmen lassen, die im bekleideten Zustand keinen Hinweis darauf gibt, ob die Frauen eine Prothese tragen, ist dieser Punkt nachvollziehbar.

## Diskussion

Die von uns eingefügte Zusatzfrage zum Vergleich des Körperbildes prä- und postoperativ ergab zum Großteil keine subjektiv empfundene Beeinträchtigung des Körperbildes durch die Operation. Zu einem ähnlichen Schluss kamen Frost et al.: Der mittlere erreichte Scorewert der Body Image Scale war prä- und postoperativ gleich [57]. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von Gopie et al. die 6 Monate postoperativ ein weniger positives Körperbild im Vergleich zu präoperativ zeigten. 21 Monate später war das Bild jedoch wieder deutlich gebessert [60]. Dass sich das schlechtere Outcome in der BIS in unserer Fallgruppe nicht so stark zeigt wie erwartet, könnte daran liegen, dass die Operation bereits länger zurückliegt und sich das Empfinden wie Gopie et al. zeigten, langfristig wieder verbessert. Eine genauere Aussage hierzu lässt sich mithilfe unserer derzeitigen Datenlage allerdings nicht treffen. Diese Varianz fordert dazu auf eine langfristige prospektive Studie zu veranlassen, die die Body Image zwischen Operierten und nicht Operierten sowohl prä- als auch postoperativ über einen längeren Zeitraum näher verfolgt und auch die Möglichkeit der Mastektomie mit oder ohne Rekonstruktion näher beleuchtet.

Bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen litten in einer anderen Studie allerdings unter einem wesentlich schlechteren Körperbild [89] als Frauen unserer Studie nach prophylaktischer Operation. Zu beachten ist beim Vergleich der Ergebnisse, dass die Teilnehmerinnen in dieser Studie im Mittel etwas älter waren als in unserer Studie und diese Tatsache einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Außerdem erhielten die Frauen zum Teil eine brusterhaltende Therapie, die ein deutlich besseres Ergebnis bezüglich des Body Image ergab als nach totaler Mastektomie mit oder ohne Rekonstruktion [89]. Angesichts der hohen Erkrankungsrate der Mutationsträgerinnen ist das schlechtere Körperbild erkrankter Frauen im Vergleich zu dem weniger stark beeinträchtigten Bild prophylaktisch Operierter im Gespräch mit Ratsuchenden zu beachten. An dieser Stelle ist allerdings auch zu betonen, dass nicht erkrankte BRCA-Mutationsträgerinnen, die sich nicht haben operieren lassen, wie zu erwarten mit Abstand das am wenigsten beeinträchtigte Körperbild haben.

### **4.1.4 Einfluss von Kinderwunsch und vorbekannter Depression**

Es scheint logisch, dass ein noch bestehender Kinderwunsch die Entscheidung Für oder Wider eine prophylaktische Operation beeinflusst. Es zeigte sich bestätigend, dass sich mehr Frauen operieren ließen, die die Familienplanung schon

## Diskussion

abgeschlossen hatten. Einige Frauen der Kontrollgruppe gaben an, dass sie eine prophylaktische Operation nach abgeschlossener Familienplanung geplant haben, was unsere Hypothese ebenfalls unterstützte.

Untersucht wurde außerdem der Zusammenhang einer vorbestehenden Depression und dem Angstempfinden, um zu ermitteln, ob für Frauen, bei denen bereits eine Depression bekannt war, der positive Gentest besorgniserregter aufgefasst wurde und sie sich vermehrt Gedanken über den Krankheitsverlauf dieser Diagnose machen. Wie vermutet ergab die Analyse eine positive Beziehung. Die Kontrollen, die unter einer Depression litten, haben ein wahrnehmbar gestörtes Angstempfinden, in der Fallgruppe ist der Wert nicht wesentlich verändert im Vergleich zu den nicht vorbelasteten Teilnehmerinnen. Besteht also im Vorhinein bereits eine Depression, scheinen insbesondere die nicht operierten Kontrollen unter einer noch größeren Besorgnis zu leiden. Das ist dadurch zu erklären, dass durch den positiven Gentest zu der ohnehin als belastend empfundenen Lebenssituation ein weiterer Faktor hinzukommt, der die Psyche stark beansprucht. Bei der Beratung sollten Komorbiditäten wie eine Depression mit bedacht werden und evaluiert werden, in welcher psychischen Lage die Frauen sich in der aktuellen Situation befinden.

### **4.2 Evaluation der Studie und Ausblick**

Zu den Stärken dieser Umfrage zählt insbesondere, dass es bisher ausgesprochen wenige Arbeiten gibt, die sich mit dem Empfinden der Frauen, die durch eine BRCA-Mutation ein deutlich erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem Mamma- und Ovarialkarzinom haben, beschäftigt. Unsere Studie gibt einen Eindruck über die Bedeutsamkeit dieser Fragestellung. Die hohe Rücklaufquote der Fragebögen (72,4%) macht unverkennbar klar, wie wichtig es den Frauen ist, ihre Erfahrungen zu teilen, um anderen Betroffenen bei der Entscheidung eine Stütze bieten zu können. Trotz der mittelgroßen Fallzahl (n=95) ist das prospektive Design unserer Studie eine seiner Hauptstärken. Ebenso wie der Vergleich zu einer nicht operierten Kontrollgruppe. Während andere Studien alle Hochrisikopatientinnen einschließen, betrachteten wir ausschließlich Frauen mit nachgewiesener BRCA-Mutation. Unser gesamtes Kollektiv bringt also das gleiche Risikoprofil für die Erkrankung an Brustkrebs mit [5]. Es ist anzunehmen, dass bei einer anderen Patientenauswahl vor allem das Angstempfinden bei low-risk und high-risk-Fällen ein anderes ist. Diesen

## Diskussion

potenziellen Störfaktor halten wir durch dieses Einschlusskriterium besonders flach. Das Matching, welches sowohl altersentsprechend durchgeführt wurde als auch die PBSO einschloss, macht die beiden Gruppen gut vergleichbar.

Leider bringt insbesondere die kleine Zahl in der Fallgruppe (n=23), bedingt durch die begrenzte Anzahl an jährlich durchgeführten prophylaktischen Mastektomien, eine Limitation mit sich. Um die Fallzahl nicht noch weiter reduzieren zu müssen, haben wir großzügige Einschlusskriterien gewählt, die in verschiedenen Punkten einen Störfaktor darstellen könnten. Alle Frauen kamen aus dem Zentrum für Brust Eierstockkrebs der Charité. Einerseits sind die Frauen an unterschiedlichen Kliniken operiert worden, wodurch das Resultat nicht gleichwertig zu betrachten ist. Das Aussehen hat sicherlich einen großen Einfluss sowohl auf die Zufriedenheit als auch insbesondere auf das Körperbild, aber auch auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität. Des Weiteren lag der Zeitpunkt der Befragung nach erfolgter OP im Mittel bei 48 Monaten und reichte somit von 12 bis 108 Monaten. Wir verzichteten auch hier auf ein weiteres Ausschlusskriterium aufgrund der geringen Fallzahl. Diese Tatsache führt möglicherweise zu einer großen Diskrepanz bei der Beantwortung der Fragen, insbesondere bei der Zufriedenheit mit dem Körperbild, aber auch bei der Lebensqualität. Studien haben gezeigt, dass anfängliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität sich über die Zeit deutlich verbessern [99] und somit der Zeitpunkt der Befragung einen Einfluss auf das Ergebnis hat. Hier gilt es eine Folgestudie durchzuführen, die den Zeitpunkt der Befragung nach Operation auf einen bestimmten Zeitrahmen festlegt.

Aufgrund der kleinen Stichprobe, insbesondere in der Fallgruppe, wurde auf eine Subgruppenbildung in verschiedene Altersklassen verzichtet. Zahlreiche Studien sprechen dafür, dass das Alter einen Einfluss haben könnte [78, 93]. So haben jüngere Frauen mehr Sorgen in Bezug auf ihre körperliche Integrität als Ältere [84]. Ebenso wurde aufgrund der kleinen Fallzahl die Frage nach Brustkrebsinzidenz und Todesfällen in der Familie nicht betrachtet. Daher gilt es in Zukunft eine prospektive Langzeitstudie zu entwickeln, in der die Wertigkeit der prophylaktischen Operation unter Berücksichtigung verschiedener Rekonstruktionsverfahren vs. intensiverer Früherkennung validiert wird. Neben der Reduktion der Brustkrebsinzidenz sind Aspekte der Lebensqualität, kosmetischen Zufriedenheit, der körperlichen Funktion und der Komplikationsraten zu berücksichtigen. Unsere Ergebnisse weisen

## Diskussion

außerdem daraufhin, dass bei der Beratung der Mutationsträgerinnen auf Komplikationen, Veränderungen des Körperbildes und potenzielle finanzielle Schwierigkeiten durch eine eventuell längere operationsbedingte Arbeitsunfähigkeit hingewiesen werden sollte.

### **4.3 Zusammenfassung**

Das familiäre Mammakarzinom – insbesondere das BRCA1/2 assoziierte - macht zwar nur einen kleinen Anteil aller Brusttumoren aus, spielt aber in Hinblick auf primäre und sekundäre Prävention eine weitaus entscheidendere Rolle, da Betroffene mit einem Risiko von bis zu 84% an Brustkrebs erkranken [5]. Die Erkrankung tritt zudem bereits bis zu 20 Jahre früher auf als das sporadische Mammakarzinom [7]. Mutationsträgerinnen werden aus diesen Gründen engmaschig betreut. Der Effekt des intensivierten Screenings auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Auswirkungen durch eine prophylaktische Operation sind entscheidende Punkte für die Betreuung und Beratung der Betroffenen.

Wie in unseren Ergebnissen herausgearbeitet, ergab unserer Studie eindeutige und signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe was Body Image Scale, Progredienzangst und einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 angeht bei annähernd gleicher globaler Lebensqualität: Nach prophylaktischer Mastektomie war das Angstempfinden signifikant reduziert. Die Körperbildwahrnehmung im Gegensatz dazu negativ beeinflusst. Die operierten Frauen hatten signifikant mehr Schmerzen und finanzielle Probleme als die nicht operierte Kontrollgruppe.

Unsere Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich das deutlich schlechtere Körperbild in der Fallgruppe weder auf die globale Lebensqualität noch auf die Zufriedenheit mit der Entscheidung für eine Operation auswirkt.

Die Angstreduktion durch die Operation und der damit erreichte psychologische Nutzen scheinen letztendlich zu überwiegen. Dennoch ist die hohe Rate von Komplikationen, die durch die Operation entstehen können nicht zu unterschätzen. Außerdem ist die prophylaktische bilaterale Mastektomie eine irreversible Entscheidung. Die Beeinträchtigung in einzelnen Aspekten wie der Rollenfunktion, der sozialen Funktionalität, der Schmerzsymptomatik und der finanziellen Situation sind vor dem Gesamthintergrund bei der Beratung und der Entscheidungsfindung mit ins Kalkül zu ziehen. Da Mutationsträgerinnen nachweislich früher erkranken, ist frühzeitig an eine prophylaktische Operation zu denken. Dies wiederum macht die



## Diskussion

Empfehlung der zeitnahen Umsetzung eines bestehenden Kinderwunsches verständlich.

Zukünftig sind systematische, groß angelegte Untersuchungen von BRCA-Mutationsträgerinnen zur besseren Beurteilung der Lebensqualität unter Miteinbeziehung des Verlaufs und weiterer Einflussfaktoren nötig.

Um eine bessere Aussagekraft der Ergebnisse zu erhalten, sollte eine Studie unter Betrachtung des Gesamtkonsortiums durchgeführt werden. Unsere Studie gilt hier nur als Einstieg. Sie zeigt, dass das Thema „Prophylaktische Operation ja/nein?“ ein höchst brisantes Thema ist, was weitere Forschung unabdingbar macht.

Der Einblick, den wir mit unserer Studie in die Problematik der Entscheidungsfindung gewonnen haben, zeigt, dass eine Balance gefunden werden muss zwischen dem psychologischen Nutzen und der Angstreduktion einerseits und der Beeinträchtigung der eigenen Körperbildwahrnehmung andererseits, in Abhängigkeit von noch bestehendem Kinderwunsch und Familienplanung, ebenso wie bestehenden Komorbiditäten wie einer Depression.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), *Brustkrebs (Mammakarzinom) ICD-10 C50*. 2012; Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html) (Stand: 16.10.2016).
2. IARC GLOBOCAN, *Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*; 2012,.
3. Schön, D., J. Bertz, B. Görsch, J. Haberland, and B.M. Kurth, [*Federal Cancer Reporting Unit. Surveillance program for cancer registration in Germany*]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2004. **47**(5): p. 429-36.
4. Lalloo, F. and D.G. Evans, *Familial breast cancer*. Clin Genet, 2012. **82**(2): p. 105-14.
5. Ford, D., D.F. Easton, M. Stratton, S. Narod, D. Goldgar, P. Devilee, D.T. Bishop, B. Weber, G. Lenoir, J. Chang-Claude, H. Sobol, M.D. Teare, J. Struwing, A. Arason, S. Scherneck, J. Peto, T.R. Rebbeck, P. Tonin, S. Neuhausen, R. Barkardottir, J. Eyfjord, H. Lynch, B.A. Ponder, S.A. Gayther, and M. Zelada-Hedman, *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.
6. Kiechle, M. *Erblicher Brustkrebs - Wenn der Krebs in den Genen liegt*. 2015; Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/erblicher-brustkrebs-wenn-der-k.html> (Stand: 15.10.2016).
7. Mavaddat, N., D. Barrowdale, I.L. Andrulis, S.M. Domchek, D. Eccles, H. Nevanlinna, S.J. Ramus, A. Spurdle, M. Robson, M. Sherman, A.M. Mulligan, F.J. Couch, C. Engel, L. McGuffog, S. Healey, O.M. Sinilnikova, M.C. Southey, M.B. Terry, D. Goldgar, F. O'Malley, E.M. John, R. Janavicius, L. Tihomirova, T.V. Hansen, F.C. Nielsen, A. Osorio, A. Stavropoulou, J. Benítez, S. Manoukian, B. Peissel, M. Barile, S. Volorio, B. Pasini, R. Dolcetti, A.L. Putignano, L. Ottini, P. Radice, U. Hamann, M.U. Rashid, F.B. Hogervorst, M. Kriege, R.B. van der Luijt, S. Peock, D. Frost, D.G. Evans, C. Brewer, L. Walker, M.T. Rogers, L.E. Side, C. Houghton, J. Weaver, A.K. Godwin, R.K. Schmutzler, B. Wappenschmidt, A. Meindl, K. Kast, N. Arnold, D. Niederacher, C. Sutter, H. Deissler, D. Gadzicki, S. Preisler-Adams, R. Varon-Mateeva, I. Schönbuchner, H. Gevensleben, D. Stoppa-Lyonnet, M. Belotti, L. Barjhoux, C. Isaacs, B.N. Peshkin, T. Caldes, M. de la Hoya, C. Cañadas, T. Heikkinen, P. Heikkilä, K. Aittomäki, I. Blanco, C. Lazaro, J. Brunet, B.A. Agnarsson, A. Arason, R.B. Barkardottir, M. Dumont, J. Simard, M. Montagna, S. Agata, E. D'Andrea, M. Yan, S. Fox, T.R. Rebbeck, W. Rubinstein, N. Tung, J.E. Garber, X. Wang, Z. Fredericksen, V.S. Pankratz, N.M. Lindor, C. Szabo, K. Offit, R. Sakr, M.M. Gaudet, C.F. Singer, M.K. Tea, C. Rappaport, P.L. Mai, M.H. Greene, A. Sokolenko, E. Imyanitov, A.E. Toland, L. Senter, K. Sweet, M. Thomassen, A.M. Gerdes, T. Kruse, M. Caligo, P. Aretini, J. Rantala, A. von Wachenfeld, K. Henriksson, L. Steele, S.L. Neuhausen, R. Nussbaum, M. Beattie, K. Odunsi, L. Sucheston, S.A. Gayther, K. Nathanson, J. Gross, C. Walsh, B. Karlan, G. Chenevix-Trench, D.F. Easton, A.C. Antoniou, HEBON, EMBRACE, G.S. Collaborators, k. Investigators, S.-B. Collaborators and C.o.I.o.M.o. BRCA1/2, *Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of*

- Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012. **21**(1): p. 134-47.
8. Advani, P. and A. Moreno-Aspitia, *Current strategies for the prevention of breast cancer*. *Breast Cancer* (Dove Med Press), 2014. **6**: p. 59-71.
  9. Meindl, A., N. Ditsch, K. Kast, K. Rhiem, and R.K. Schmutzler, *Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts*. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. **108**(19): p. 323-30.
  10. Osorio, A., A. Barroso, B. Martínez, A. Cebrián, J.M. San Román, F. Lobo, M. Robledo, and J. Benítez, *Molecular analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in 32 breast and/or ovarian cancer Spanish families*. *Br J Cancer*, 2000. **82**(7): p. 1266-70.
  11. Economopoulou, P., G. Dimitriadis, and A. Psyrris, *Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes*. *Cancer Treat Rev*, 2015. **41**(1): p. 1-8.
  12. Imyanitov, E.N. and T. Byrski, *Systemic treatment for hereditary cancers: a 2012 update*. *Hered Cancer Clin Pract*, 2013. **11**(1): p. 2.
  13. Shiovitz, S. and L.A. Korde, *Genetics of Breast Cancer: A Topic in Evolution*. *Ann Oncol*, 2015.
  14. Turnbull, C. and N. Rahman, *Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future*. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2008. **9**: p. 321-45.
  15. Miki, Y., J. Swensen, D. Shattuck-Eidens, P.A. Futreal, K. Harshman, S. Tavtigian, Q. Liu, C. Cochran, L.M. Bennett, and W. Ding, *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1*. *Science*, 1994. **266**(5182): p. 66-71.
  16. Wooster, R., G. Bignell, J. Lancaster, S. Swift, S. Seal, J. Mangion, N. Collins, S. Gregory, C. Gumbs, and G. Micklem, *Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2*. *Nature*, 1995. **378**(6559): p. 789-92.
  17. *Breast Cancer Information Core (BIC)*. 2012; ; Available from: <https://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/> (Stand: 16.10.2016).
  18. Larsen, M.J., M. Thomassen, A.M. Gerdes, and T.A. Kruse, *Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics*. *Breast Cancer* (Auckl), 2014. **8**: p. 145-55.
  19. Roy, R., J. Chun, and S.N. Powell, *BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection*. *Nat Rev Cancer*, 2012. **12**(1): p. 68-78.
  20. Venkitaraman, A.R., *Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage*. *J Cell Sci*, 2001. **114**(Pt 20): p. 3591-8.
  21. King, M.C., J.H. Marks, J.B. Mandell, and N.Y.B.C.S. Group, *Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2*. *Science*, 2003. **302**(5645): p. 643-6.
  22. Berry, D.A., E.S. Iversen, D.F. Gudbjartsson, E.H. Hiller, J.E. Garber, B.N. Peshkin, C. Lerman, P. Watson, H.T. Lynch, S.G. Hilsenbeck, W.S. Rubinstein, K.S. Hughes, and G. Parmigiani, *BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(11): p. 2701-12.
  23. Antoniou, A.C., A.P. Cunningham, J. Peto, D.G. Evans, F. Lalloo, S.A. Narod, H.A. Risch, J.E. Eyfjord, J.L. Hopper, M.C. Southey, H. Olsson, O. Johannsson, A. Borg, B. Pasini, B. Passini, P. Radice, S. Manoukian, D.M. Eccles, N. Tang, E. Olah, H. Anton-Culver, E. Warner, J. Lubinski, J. Gronwald, B. Gorski, L. Tryggvadottir, K. Syrjakoski, O.P. Kallioniemi, H. Eerola, H.

- Nevanlinna, P.D. Pharoah, and D.F. Easton, *The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions*. Br J Cancer, 2008. **98**(8): p. 1457-66.
24. Barcenas, C.H., G.M. Hosain, B. Arun, J. Zong, X. Zhou, J. Chen, J.M. Cortada, G.B. Mills, G.E. Tomlinson, A.R. Miller, L.C. Strong, and C.I. Amos, *Assessing BRCA carrier probabilities in extended families*. J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 354-60.
  25. Kast, K., K. Rhiem, B. Wappenschmidt, E. Hahnen, J. Hauke, B. Bluemcke, V. Zarghooni, N. Herold, N. Ditsch, M. Kiechle, M. Braun, C. Fischer, N. Dikow, S. Schott, N. Rahner, D. Niederacher, T. Fehm, A. Gehrig, C. Mueller-Reible, N. Arnold, N. Maass, G. Borck, N. de Gregorio, C. Scholz, B. Auber, R. Varon-Manteeva, D. Speiser, J. Horvath, N. Lichey, P. Wimberger, S. Stark, U. Faust, B.H. Weber, G. Emons, S. Zachariae, A. Meindl, R.K. Schmutzler, C. Engel, and G.C.f.H.B.a.O.C. (GC-HBOC), *Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer*. J Med Genet, 2016. **53**(7): p. 465-71.
  26. Cragun, D. and T. Pal, *Identification, Evaluation, and Treatment of Patients with Hereditary Cancer Risk within the United States*. ISRN Oncol, 2013. **2013**: p. 260847.
  27. Brozek, I., M. Ratajska, M. Piatkowska, A. Kluska, A. Balabas, M. Dabrowska, D. Nowakowska, A. Niwinska, J. Rachtan, J. Steffen, and J. Limon, *Limited significance of family history for presence of BRCA1 gene mutation in Polish breast and ovarian cancer cases*. Fam Cancer, 2012. **11**(3): p. 351-4.
  28. Fatouros, M., G. Baltoyiannis, and D.H. Roukos, *The predominant role of surgery in the prevention and new trends in the surgical treatment of women with BRCA1/2 mutations*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 21-33.
  29. Miller, E., H.J. Lee, A. Lulla, L. Hernandez, P. Gokare, and B. Lim, *Current treatment of early breast cancer: adjuvant and neoadjuvant therapy*. F1000Res, 2014. **3**: p. 198.
  30. Graeser, M.K., C. Engel, K. Rhiem, D. Gadzicki, U. Bick, K. Kast, U.G. Froster, B. Schlehe, A. Bechtold, N. Arnold, S. Preisler-Adams, C. Nestle-Kraemling, M. Zaino, M. Loeffler, M. Kiechle, A. Meindl, D. Varga, and R.K. Schmutzler, *Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. J Clin Oncol, 2009. **27**(35): p. 5887-92.
  31. Boughey, J.C., T.L. Hoskin, A.C. Degnim, T.A. Sellers, J.L. Johnson, M.J. Kasner, L.C. Hartmann, and M.H. Frost, *Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(10): p. 2702-9.
  32. Finch, A.P., J. Lubinski, P. Møller, C.F. Singer, B. Karlan, L. Senter, B. Rosen, L. Maehle, P. Ghadirian, C. Cybulski, T. Huzarski, A. Eisen, W.D. Foulkes, C. Kim-Sing, P. Ainsworth, N. Tung, H.T. Lynch, S. Neuhausen, K.A. Metcalfe, I. Thompson, J. Murphy, P. Sun, and S.A. Narod, *Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. J Clin Oncol, 2014. **32**(15): p. 1547-53.
  33. Fisher, B., S. Anderson, J. Bryant, R.G. Margolese, M. Deutsch, E.R. Fisher, J.H. Jeong, and N. Wolmark, *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1233-41.

34. Veronesi, U., N. Cascinelli, L. Mariani, M. Greco, R. Saccozzi, A. Luini, M. Aguilar, and E. Marubini, *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
35. Blichert-Toft, M., M. Nielsen, M. Düring, S. Møller, F. Rank, M. Overgaard, and H.T. Mouridsen, *Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol*. *Acta Oncol*, 2008. **47**(4): p. 672-81.
36. (DKG), D.K. and D.G.f.G.u.G. (DGGG). *Leitlinie Mammakarzinom der Frau; Diagnostik, Therapie, Nachsorge*. 2012; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_k\\_S3\\_\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07-abgelaufen.pdf).
37. Yamshiro, H., H. Iwata, N. Masuda, N. Yamamoto, R. Nishimura, S. Ohtani, N. Sato, M. Takahashi, T. Kamio, K. Yamazaki, T. Saito, M. Kato, T. Lee, S. Ohno, K. Kuroi, T. Takano, M. Takada, S. Yasuno, S. Morita, and M. Toi, *Outcomes of trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer patients*. *Int J Clin Oncol*, 2015.
38. von Minckwitz, G., A. Schneeweiss, S. Loibl, C. Salat, C. Denkert, M. Rezai, J.U. Blohmer, C. Jackisch, S. Paepke, B. Gerber, D.M. Zahm, S. Kümmel, H. Eidtmann, P. Klare, J. Huober, S. Costa, H. Tesch, C. Hanusch, J. Hilfrich, F. Khandan, P.A. Fasching, B.V. Sinn, K. Engels, K. Mehta, V. Nekljudova, and M. Untch, *Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(7): p. 747-56.
39. Silver, D.P., A.L. Richardson, A.C. Eklund, Z.C. Wang, Z. Szallasi, Q. Li, N. Juul, C.O. Leong, D. Calogrias, A. Buraimoh, A. Fatima, R.S. Gelman, P.D. Ryan, N.M. Tung, A. De Nicolo, S. Ganesan, A. Miron, C. Colin, D.C. Sgroi, L.W. Ellisen, E.P. Winer, and J.E. Garber, *Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(7): p. 1145-53.
40. Byrski, T., T. Huzarski, R. Dent, E. Marczyk, M. Jasiowka, J. Gronwald, J. Jakubowicz, C. Cybulski, R. Wisniowski, D. Godlewski, J. Lubinski, and S.A. Narod, *Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients*. *Breast Cancer Res Treat*, 2014. **147**(2): p. 401-5.
41. Tutt, A., M. Robson, J.E. Garber, S.M. Domchek, M.W. Audeh, J.N. Weitzel, M. Friedlander, B. Arun, N. Loman, R.K. Schmutzler, A. Wardley, G. Mitchell, H. Earl, M. Wickens, and J. Carmichael, *Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial*. *Lancet*, 2010. **376**(9737): p. 235-44.
42. Sistigu, A., G. Manic, F. Obrist, and I. Vitale, *Trial watch - inhibiting PARP enzymes for anticancer therapy*. *Mol Cell Oncol*, 2016. **3**(2): p. e1053594.
43. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2013*. *CA Cancer J Clin*, 2013. **63**(1): p. 11-30.
44. Daly, M.B., R. Pilarski, J.E. Axilbund, M. Berry, S.S. Buys, B. Crawford, M. Farmer, S. Friedman, J.E. Garber, S. Khan, C. Klein, W. Kohlmann, A. Kurian, J.K. Litton, L. Madlensky, P.K. Marcom, S.D. Merajver, K. Offit, T. Pal, H. Rana, G. Reiser, M.E. Robson, K.M. Shannon, E. Swisher, N.C. Voian, J.N. Weitzel, A. Whelan, M.J. Wick, G.L. Wiesner, M. Dwyer, R. Kumar, and S. Darlow,

- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2015.* J Natl Compr Canc Netw, 2016. **14**(2): p. 153-62.
45. Sprague, B.L., R.E. Gangnon, V. Burt, A. Trentham-Dietz, J.M. Hampton, R.D. Wellman, K. Kerlikowske, and D.L. Miglioretti, *Prevalence of mammographically dense breasts in the United States.* J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(10).
  46. Sullivan, C.L., A. Pandya, R.J. Min, M. Drotman, and K. Hentel, *The development and implementation of a patient-centered radiology consultation service: a focus on breast density and additional screening options.* Clin Imaging, 2015.
  47. Stan, D.L., L.T. Shuster, M.J. Wick, C.L. Swanson, S. Pruthi, and J.N. Bakkum-Gamez, *Challenging and complex decisions in the management of the BRCA mutation carrier.* J Womens Health (Larchmt), 2013. **22**(10): p. 825-34.
  48. Chiarelli, A.M., M.V. Prummel, D. Muradali, V. Majpruz, M. Horgan, J.C. Carroll, A. Eisen, W.S. Meschino, R.S. Shumak, E. Warner, and L. Rabeneck, *Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: results of the initial screen from the ontario high risk breast screening program.* J Clin Oncol, 2014. **32**(21): p. 2224-30.
  49. Kuhl, C.K., S. Schrading, C.C. Leutner, N. Morakkabati-Spitz, E. Wardelmann, R. Fimmers, W. Kuhn, and H.H. Schild, *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.
  50. Kirsh, V.A., A.M. Chiarelli, S.A. Edwards, F.P. O'Malley, R.S. Shumak, M.J. Yaffe, and N.F. Boyd, *Tumor characteristics associated with mammographic detection of breast cancer in the Ontario breast screening program.* J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(12): p. 942-50.
  51. Holm, J., K. Humphreys, J. Li, A. Ploner, A. Cheddad, M. Eriksson, S. Törnberg, P. Hall, and K. Czene, *Risk Factors and Tumor Characteristics of Interval Cancers by Mammographic Density.* J Clin Oncol, 2015.
  52. Tilanus-Linthorst, M., L. Verhoog, I.M. Obdeijn, K. Bartels, M. Menke-Pluymers, A. Eggermont, J. Klijn, H. Meijers-Heijboer, T. van der Kwast, and C. Brekelmans, *A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography.* Int J Cancer, 2002. **102**(1): p. 91-5.
  53. Hartmann, L.C., T.A. Sellers, D.J. Schaid, T.S. Frank, C.L. Soderberg, D.L. Sitta, M.H. Frost, C.S. Grant, J.H. Donohue, J.E. Woods, S.K. McDonnell, C.W. Vockley, A. Deffenbaugh, F.J. Couch, and R.B. Jenkins, *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers.* J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(21): p. 1633-7.
  54. Nestle-Krämling, C. and T. Kühn, *Role of Breast Surgery in BRCA Mutation Carriers.* Breast Care (Basel), 2012. **7**(5): p. 378-82.
  55. Domchek, S.M., T.M. Friebel, C.F. Singer, D.G. Evans, H.T. Lynch, C. Isaacs, J.E. Garber, S.L. Neuhausen, E. Matloff, R. Eeles, G. Pichert, L. Van t'veer, N. Tung, J.N. Weitzel, F.J. Couch, W.S. Rubinstein, P.A. Ganz, M.B. Daly, O.I. Olopade, G. Tomlinson, J. Schildkraut, J.L. Blum, and T.R. Rebbeck, *Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality.* JAMA, 2010. **304**(9): p. 967-75.
  56. Borreani, C., S. Manoukian, E. Bianchi, C. Brunelli, B. Peissel, A. Caruso, G. Morasso, and M.A. Pierotti, *The psychological impact of breast and ovarian*

- cancer preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.* Clin Genet, 2014. **85**(1): p. 7-15.
57. Frost, M.H., D.J. Schaid, T.A. Sellers, J.M. Slezak, P.G. Arnold, J.E. Woods, P.M. Petty, J.L. Johnson, D.L. Sitta, S.K. McDonnell, T.A. Rummans, R.B. Jenkins, J.A. Sloan, and L.C. Hartmann, *Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy.* JAMA, 2000. **284**(3): p. 319-24.
  58. Kurian, A.W., B.M. Sigal, and S.K. Plevritis, *Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers.* J Clin Oncol, 2010. **28**(2): p. 222-31.
  59. Gahm, J., M. Wickman, and Y. Brandberg, *Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer--prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery.* Breast, 2010. **19**(6): p. 462-9.
  60. Gopie, J.P., M.A. Mureau, C. Seynaeve, M.M. Ter Kuile, M.B. Menke-Pluymers, R. Timman, and A. Tibben, *Body image issues after bilateral prophylactic mastectomy with breast reconstruction in healthy women at risk for hereditary breast cancer.* Fam Cancer, 2013. **12**(3): p. 479-87.
  61. Finch, A., K.A. Metcalfe, J.K. Chiang, L. Elit, J. McLaughlin, C. Springate, R. Demsky, J. Murphy, B. Rosen, and S.A. Narod, *The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation.* Gynecol Oncol, 2011. **121**(1): p. 163-8.
  62. Shapiro, S., R.D. Farmer, J.C. Stevenson, H.G. Burger, A.O. Mueck, and A. Gompel, *Does hormone replacement therapy (HRT) cause breast cancer? An application of causal principles to three studies.* J Fam Plann Reprod Health Care, 2013. **39**(2): p. 80-8.
  63. *Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL).* Qual Life Res, 1993. **2**(2): p. 153-9.
  64. Nguyen, L.L. and A.J. Henry, *Health-related quality of life: a measure of process and outcome.* Vasc Med, 2010. **15**(3): p. 233-4.
  65. Radoschewski, M., *Gesundheitsbezogene Lebensqualität-Konzepte und Maße, Entwicklungen und Stand im Überblick 2000*, Springer Verlag, 2000: Bundesgesundheitsblatt -Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. p. 165-189.
  66. Langenhoff, B.S., P.F. Krabbe, T. Wobbes, and T.J. Ruers, *Quality of life as an outcome measure in surgical oncology.* Br J Surg, 2001. **88**(5): p. 643-52.
  67. Listøl, W., H. Høberg-Vetti, G.E. Eide, and C. Bjorvatn, *Anxiety and depression symptoms among women attending group-based patient education courses for hereditary breast and ovarian cancer.* Hered Cancer Clin Pract, 2017. **15**: p. 2.
  68. Brandberg, Y., K. Sandelin, S. Erikson, G. Jurell, A. Liljegren, A. Lindblom, A. Lindén, A. von Wachenfeldt, M. Wickman, and B. Arver, *Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study.* J Clin Oncol, 2008. **26**(24): p. 3943-9.
  69. Rijnsburger, A.J., M.L. Essink-Bot, S. van Dooren, G.J. Borsboom, C. Seynaeve, C.C. Bartels, J.G. Klijn, A. Tibben, and H.J. de Koning, *Impact of screening for breast cancer in high-risk women on health-related quality of life.* Br J Cancer, 2004. **91**(1): p. 69-76.

70. Bjordal, K., A. de Graeff, P.M. Fayers, E. Hammerlid, C. van Pottelsberghe, D. Curran, M. Ahlner-Elmqvist, E.J. Maher, J.W. Meyza, A. Brédart, A.L. Söderholm, J.J. Arraras, J.S. Feine, H. Abendstein, R.P. Morton, T. Pignon, P. Huguenin, A. Bottomly, and S. Kaasa, *A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group.* Eur J Cancer, 2000. **36**(14): p. 1796-807.
71. van Oostrom, I., H. Meijers-Heijboer, L.N. Lodder, H.J. Duivendoorn, A.R. van Gool, C. Seynaeve, C.A. van der Meer, J.G. Klijn, B.N. van Geel, C.W. Burger, J.W. Wladimiroff, and A. Tibben, *Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study.* J Clin Oncol, 2003. **21**(20): p. 3867-74.
72. Hatcher, M.B., L. Fallowfield, and R. A'Hern, *The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews.* BMJ, 2001. **322**(7278): p. 76.
73. Spiegel, T.N., M.J. Esplen, K.A. Hill, J. Wong, P.A. Causer, and E. Warner, *Psychological impact of recall on women with BRCA mutations undergoing MRI surveillance.* Breast, 2011. **20**(5): p. 424-30.
74. Wenzel, L., K. Osann, J. Lester, R. Kurz, S. Hsieh, E.L. Nelson, and B. Karlan, *Biopsychological stress factors in BRCA mutation carriers.* Psychosomatics, 2012. **53**(6): p. 582-90.
75. Hamilton, R.J., N.A. Innella, and D.T. Bounds, *Living With Genetic Vulnerability: a Life Course Perspective.* J Genet Couns, 2016. **25**(1): p. 49-61.
76. Rebbeck, T.R., T. Friebel, H.T. Lynch, S.L. Neuhausen, L. van 't Veer, J.E. Garber, G.R. Evans, S.A. Narod, C. Isaacs, E. Matloff, M.B. Daly, O.I. Olopade, and B.L. Weber, *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.
77. Mehnert, A., P. Herschbach, P. Berg, G. Henrich, and U. Koch, *[Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF)].* Z Psychosom Med Psychother, 2006. **52**(3): p. 274-88.
78. Hinz, A., A. Mehnert, J. Ernst, P. Herschbach, and T. Schulte, *Fear of progression in patients 6 months after cancer rehabilitation-a- validation study of the fear of progression questionnaire FoP-Q-12.* Support Care Cancer, 2015. **23**(6): p. 1579-87.
79. Paepke, S., S. Tofall, and K. Klein, *Klinische Studie TiLoop Bra.* 08.11.2016: pfm medical ag - Prüfarzttreffen.
80. Rowland, E. and A. Metcalfe, *A systematic review of men's experiences of their partner's mastectomy: coping with altered bodies.* Psychooncology, 2014. **23**(9): p. 963-74.
81. Eck, D.L., S.A. McLaughlin, S.P. Terkonda, B. Rawal, and G. Perdakis, *Effects of Immediate Reconstruction on Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients.* Ann Plast Surg, 2015.
82. Hagen, A.I., L. Mæhle, N. Vedå, H.H. Vetti, A. Stormorken, T. Ludvigsen, B. Guntvedt, A.E. Isern, E. Schlichting, G. Kleppe, A. Bofin, H.P. Gullestad, and P. Møller, *Risk reducing mastectomy, breast reconstruction and patient satisfaction in Norwegian BRCA1/2 mutation carriers.* Breast, 2014. **23**(1): p. 38-43.



83. McCarthy, C.M., J.B. Hamill, H.M. Kim, J. Qi, E. Wilkins, and A.L. Pusic, *Impact of Bilateral Prophylactic Mastectomy and Immediate Reconstruction on Health-Related Quality of Life in Women at High Risk for Breast Carcinoma: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study*. *Ann Surg Oncol*, 2017. **24**(9): p. 2502-2508.
84. Hopwood, P., I. Fletcher, A. Lee, and S. Al Ghazal, *A body image scale for use with cancer patients*. *Eur J Cancer*, 2001. **37**(2): p. 189-97.
85. Aaronson, N.K., S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N.J. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S.B. Fleishman, and J.C. de Haes, *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. *J Natl Cancer Inst*, 1993. **85**(5): p. 365-76.
86. Fayers, P.M., *Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30*. *Eur J Cancer*, 2001. **37**(11): p. 1331-4.
87. Osoba, D., *What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology*. *Eur J Cancer*, 1999. **35**(11): p. 1565-70.
88. van Verschuer, V.M., W.W. Vrijland, I. Mares-Engelberts, and T.M. Klem, *Reliability and validity of the Dutch-translated Body Image Scale*. *Qual Life Res*, 2015.
89. Kim, M.K., T. Kim, H.G. Moon, U.S. Jin, K. Kim, J. Kim, J.W. Lee, E. Lee, T.K. Yoo, D.Y. Noh, K.W. Minn, and W. Han, *Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery*. *Eur J Surg Oncol*, 2014.
90. Hopwood, P., A. Lee, A. Shenton, A. Baildam, A. Brain, F. Lalloo, G. Evans, and A. Howell, *Clinical follow-up after bilateral risk reducing ('prophylactic') mastectomy: mental health and body image outcomes*. *Psychooncology*, 2000. **9**(6): p. 462-72.
91. Bölter, A.F., J. Lange, B. Anger, S. Olbricht, M. Köhler, and J. Frommer, *[Who has more anxiety concerning a shortened life span: terminal cancer patients or those in curative therapy?]*. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2010. **60**(7): p. 255-61.
92. Schumacher, B. *Für welche Frauen ist die prophylaktische Brustentfernung eine Option, wie wird sie durchgeführt und wer trägt die Kosten?* 2013; Available from: <http://www.senolog.de/fur-welche-frauen-ist-die-prophylaktische-brustentfernung-eine-option-wie-wird-sie-durchgefuehrt-und-wer-tragt-die-kosten/>.
93. Metcalfe, K.A., M.J. Esplen, V. Goel, and S.A. Narod, *Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy*. *Psychooncology*, 2004. **13**(1): p. 14-25.
94. Geiger, A.M., L. Nekhlyudov, L.J. Herrinton, S.J. Rolnick, S.M. Greene, C.N. West, E.L. Harris, J.G. Elmore, A. Altschuler, I.L. Liu, S.W. Fletcher, and K.M. Emmons, *Quality of life after bilateral prophylactic mastectomy*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(2): p. 686-94.
95. Hinz, A., S. Singer, and E. Brähler, *European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies*. *Acta Oncol*, 2014. **53**(7): p. 958-65.
96. Chu, W.O., P.O. Dialla, P. Roignot, M.C. Bone-Lepinoy, M.L. Poillot, C. Coutant, P. Arveux, and T.S. Dabakuyo-Yonli, *Determinants of quality of life among long-term breast cancer survivors*. *Qual Life Res*, 2016. **25**(8): p. 1981-90.

## Verzeichnisse

97. *Deutsches Krebsforschungszentrum, Familiärer Brust- und Eierstockkrebs.* 2016; Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-familiaerer-brustkrebs.pdf> (Stand: 16.10.2016).
98. Melchior, H., C. Büscher, A. Thorenz, A. Grochocka, U. Koch, and B. Watzke, *Self-efficacy and fear of cancer progression during the year following diagnosis of breast cancer.* *Psychooncology*, 2013. **22**(1): p. 39-45.
99. Klein, D., M. Mercier, E. Abeilard, M. Puyraveau, A. Danzon, V. Dalstein, A. Pozet, A.V. Guizard, M. Henry-Amar, and M. Velten, *Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study.* *Breast Cancer Res Treat*, 2011. **129**(1): p. 125-34.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Tumorsuppressorgene BRCA 1 und 2. Quelle: Ashok R. Venkitaraman: Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage Journal of Cell Science 2001 114: 3591-3598</i> .....	10
<i>Abbildung 2: Darstellung der Verteilung nach erfolgtem Matching nach Alter und PBSO ja/nein. PBSO= prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie</i> .....	26
<i>Abbildung 3: Darstellung der Funktionsskalen und der globalen Lebensqualität. PF=körperliche Funktion, RF=Rollenfunktion, EF=emotionale Funktion, CF=kognitive Funktion, SF=soziale Funktion, Qo=allgemeine Lebensqualität. *linear gemischte Modelle. p-Wert</i> .....	41
<i>Abbildung 4: Schmerzsymptome in Fall- und Kontrollgruppe nach Kategorien. Fälle n=23, Kontrollen n=72. Summenwert=0 entspricht „überhaupt nicht“, Summerwert<math>\geq</math>1 entspricht Beeinträchtigung „wenig“, „mäßig“ oder „sehr“</i> .....	42
<i>Abbildung 5: Finanzielle Schwierigkeiten in Fall- und Kontrollgruppe nach Kategorien. Fälle n=23, Kontrollen n=72. Summenwert = 0 entspricht „überhaupt nicht“, Summerwert <math>\geq</math> 1 entspricht Beeinträchtigung „wenig“, „mäßig“ oder „sehr“</i> .....	42
<i>Abbildung 6: Darstellung der Symptomskalen. Fälle n=23, Kontrollen n=72. FA=Müdigkeit, PA=Schmerzen, NV=Übelkeit und Erbrechen, DY=Dyspnoe, SL=Schlaflosigkeit; CO=Obstipation, DI=Diarrhö, AP=Appetitverlust, FI=Finanzielle Schwierigkeiten. *linear gemischte Modelle, ** binär logistische Modelle. p-Wert hervorgehoben=signifikant</i> .....	43
<i>Abbildung 7: Boxplot zum Angstniveau in Fall- und Kontrollgruppe. Fälle n=22, Kontrollen n=72. Mittelwert und maximal erreichte Punktzahl sind in der Kontrollgruppe am größten</i> .....	44
<i>Abbildung 8: Boxplot zum Angstniveau in den Subgruppen. Fälle n=22, blau=alleinige prophylaktische Mastektomie, grün=prophylaktische Mastektomie und prophylaktische Salpingo-Oophorektomie (p = 0,440 T-Test für unabhängige Stichproben); Kontrollen n=72, blau=keine OP, grün=prophylaktische Ovarektomie (p = 0,783 T-Test für unabhängige Stichproben)</i> .....	45
<i>Abbildung 9: Auswertung der Frage „Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich“. Werte gerundet. Fälle n=22, Kontrollen n=72</i> .....	46
<i>Abbildung 10: Auswertung der Frage „Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte“. Werte gerundet. Fälle n=22, Kontrollen n=72</i> .....	47
<i>Abbildung 11: Auswertung der Frage „Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich.“ Werte gerundet. Fälle n=22, Kontrollen n=72</i> .....	47
<i>Abbildung 12: Auswertung der Frage „Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös“. Werte gerundet. Fälle n=22, Kontrollen n=72</i> .....	48
<i>Abbildung 13: Auswertung der Frage „Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung“. Werte gerundet. Fälle n=22, Kontrollen n= 72</i> .....	49
<i>Abbildung 14: Aktuelle eigene Angsteinschätzung der Subgruppen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu vor Beginn des Screenings. Kontrollen n=63. Subgruppen: dunkelblau=prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO), hellblau=keine OP. p = 0,002 linear trend test</i> .....	50
<i>Abbildung 15: Boxplot der Mittelwerte der Body Image Scale. BIS_MW=Mittelwert der Body Image Scale. Fälle n=23, Kontrollen n=69. p &lt; 0,001 Test für ordinal gemischte Modelle</i> .....	51

## Verzeichnisse

<i>Abbildung 16: Boxplot zur Körperbildwahrnehmung in den Subgruppen. BIS_Summe=Summenscore der Body Image Scale. Fälle n=23, blau=alleinige prophylaktische Mastektomie, grün=prophylaktische Mastektomie und prophylaktische Salpingo-Oophorektomie (p=0,323 T-Test für unabhängige Stichproben); Kontrollen n=69, blau=keine OP, grün=prophylaktische Ovarektomie (p = 0,066 T-Test für unabhängige Stichproben).</i>	52
<i>Abbildung 17: Auswertung Frage: „Haben Sie sich aufgrund Ihres Aussehens ungern nackt gezeigt?“ Fälle und Kontrollen im Vergleich. Werte gerundet. Fälle n=23, Kontrollen n=69.</i>	53
<i>Abbildung 18: Auswertung Frage: „Haben Sie sich körperlich weniger attraktiv gefühlt aufgrund Ihrer Erkrankung oder durch die Behandlung?“ Fälle und Kontrollen im Vergleich. Werte gerundet. Fälle n=23, Kontrollen n=69</i>	54
<i>Abbildung 19: Auswertung Frage: „War es schwer für Sie, sich nackt zu betrachten?“ Fälle und Kontrollen im Vergleich. Werte gerundet. Fälle n=23, Kontrollen n=69.</i>	54
<i>Abbildung 20: Auswertung Frage: „Haben Sie sich sexuell weniger attraktiv gefühlt?“ Fälle und Kontrollen im Vergleich. Werte gerundet. Fälle n=23, Kontrollen n=69.</i>	55
<i>Abbildung 21: Aktuelle eigene Körperbildwahrnehmung der Subgruppen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu vor Beginn des Screenings. Kontrollen n=50. Subgruppen: dunkelblau=prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO), hellblau=keine OP. p = 0,207 linear trend test</i>	57
<i>Abbildung 22: Prophylaktische Operation in Abhängigkeit von aktuell bestehendem Kinderwunsch. n=95. Nein=keine prophylaktische Operation. Ja=prophylaktische Mastektomie oder prophylaktische Salpingo- Oophorektomie. Kinderwunsch in %. *Chi-Quadrat-Test. Bei 53,2% der nicht Operierten besteht aktuell noch ein Kinderwunsch.</i>	58
<i>Abbildung 23: Boxplot zu Mittelwerten der Progredienzangst in Bezug zu vorbestehender Depression in Fall- und Kontrollgruppe. Fälle n=22, blau=keine Depression, grün=vorbestehende Depression. Kontrollen n=72, blau=keine Depression, grün=vorbestehende Depression. Das größte Angstniveau mit einem mittleren Scorewert von 39,2 zeigen Frauen aus der Kontrollgruppe, die unter einer Depression leiden.</i>	59
 <i>Figur 1: Flussdiagramm zur Stichprobenbeschreibung mit Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie. PBM=prophylaktische bilaterale Mastektomie, PBSO=prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie</i>	28

## 7. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Kriterien für die BRCA- Testung und die entsprechende Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer BRCA-Mutation, Quelle: Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21.401 families with breast and ovarian cancer, 2016 [25].</i>	11
<i>Tabelle 2: Items der einzelnen Skalen des EORTC – QLQ - C30 Fragebogens, Version 3.0.</i>	30
<i>Tabelle 3: Soziodemographische Daten der Stichprobe: n=Fallzahl, SD=Standardabweichung, PBSO=Primäre bilaterale Salpingo-Oophorektomie</i>	35
<i>Tabelle 4: Weitere Charakteristika der Stichprobe. Fälle und Kontrollen gegenübergestellt. n=Fallzahl. *binär gemischte Modelle</i>	36
<i>Tabelle 5: Angaben zur Zufriedenheit mit der Operation. PBM = primäre bilaterale Mastektomie, PBSO = primäre bilaterale Salpingo – Oophorektomie. n=Fallzahl.</i>	37
<i>Tabelle 6: Auswertung der einzelnen Items. SD=Standardabweichung, PF=körperliche Funktion, RF=Rollenfunktion, EF=emotionale Funktion, CF=kognitive Funktion, SF=soziale Funktion, FA=Müdigkeit, PA=Schmerzen, NV=Übelkeit und Erbrechen, DY=Dyspnoe, SL=Schlaflosigkeit; CO=Obstipation, DI=Diarrhö, AP=Appetitverlust, FI=Finanzielle Schwierigkeiten, QoL= allgemeine Lebensqualität. *linear gemischte Modelle, **binär logistische Modelle. p-Wert hervorgehoben=signifikant.</i>	39
<i>Tabelle 7: Angstniveau in der Fall- und Kontrollgruppe. SD=Standardabweichung. *Test für linear gemischte Modelle.</i>	44
<i>Tabelle 8: Aktuelle Angsteinschätzung im Vergleich zu vor der OP bzw. vor Beginn des intensivierten Screenings. n gesamt=85. *Test für ordinal gemischte Modelle</i>	49
<i>Tabelle 9: Körperbildwahrnehmung in der Fall- und Kontrollgruppe. SD=Standardabweichung. *Test für linear gemischte Modelle.</i>	51
<i>Tabelle 10: Aktuelle eigene Körperbildwahrnehmung im Vergleich zu vor der OP bzw. vor Beginn des intensivierten Screenings Fälle und Kontrollen gegenübergestellt. n gesamt=73. *Test für ordinal gemischte Modelle.</i>	56

## Fragebögen

### 8. Fragebögen

#### Persönliche Angaben:

1. Alter: \_\_\_\_\_ Jahre

2. Leben Sie zurzeit in einer Partnerschaft?

Nein

Ja

3. Besteht bei Ihnen derzeit noch ein Kinderwunsch?

Nein/ Familienplanung abgeschlossen

Ja

4. Machen sie eine (Anti-)Hormontherapie?

Nein

Ja, welche? -

---

5. Besteht oder bestand bei Ihnen in der Vorgeschichte eine Depression?

Nein

Ja

6. Wann haben Sie das Ergebnis des Gentests erhalten? \_\_\_\_\_ (Monat), \_\_\_\_\_ (Jahr)

7. Haben Sie sich prophylaktisch operieren lassen?

Nein

Ja

7.1. Welche OP ?  Ovariectomie, wann? \_\_\_\_\_

Mastektomie, wann? \_\_\_\_\_

7.1.1. Mit Rekonstruktion?  Nein

Ja, sofortige Rekonstruktion?  Nein, wann? \_\_\_\_

Ja

7.3. Sind Sie zufrieden mit Ihrer Entscheidung?

Nein

Ja

## Fragebögen

7.4. Würden Sie sich wieder für eine Operation entscheiden?

Nein

Ja

7.5. Warum haben Sie sich für die OP entschieden?

---

---

---

7.6. Gab es in Folge der Operation Komplikationen?

## Fragebögen

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit (EORTC QLQ- C30), Ihre Körperwahrnehmung (Body Image Scale), Ihre Zukunftsorgen (Progredienzangstfragebogen) betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie einen Haken bei der Antwort setzen, die am besten auf Sie zutrifft. Bitte beantworten Sie möglichst alle Fragen. Sollten Fragen nicht auf Sie zutreffen, weil sie beispielweise keine Familie haben, kreuzen Sie bitte „nie“ oder „überhaupt nicht“ an.



### EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Während der letzten Wochen:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Waren Sie kurzatmig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hatten Sie Schmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Mussten Sie sich ausruhen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Fühlten Sie sich schwach?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



# Fragebögen

13. Hatten Sie Appetitmangel?
14. War Ihnen übel?
15. Haben Sie erbrochen?

**Während der letzten Wochen:**

überhaupt

nicht wenig mäßig sehr

16. Hatten Sie Verstopfung?
17. Hatten Sie Durchfall?
18. Waren Sie müde?
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?
21. Fühlten Sie sich angespannt?
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?
23. Waren Sie reizbar?
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?

überhaupt

nicht wenig mäßig sehr

27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?

**Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft**

sehr schlecht

ausgezeichnet

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Wochen einschätzen? 1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen? 1 2 3 4 5 6 7

# Fragebögen

## BODY IMAGE SCALE

	überhaupt			
	Nicht	wenig	mäßig	sehr
1. Haben Sie sich aufgrund Ihres Aussehens ungern nackt gezeigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Haben Sie sich körperlich weniger attraktiv gefühlt aufgrund Ihrer Erkrankung oder durch die Behandlung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Haben Sie sich auch bekleidet unzufrieden gefühlt mit Ihrem Aussehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Haben Sie sich weniger weiblich gefühlt aufgrund Ihrer Erkrankung oder durch die Behandlung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. War es schwer für Sie, sich nackt zu betrachten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Haben Sie sich sexuell weniger attraktiv gefühlt aufgrund Ihrer Erkrankung oder durch die Behandlung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Haben Sie durch das Empfinden über Ihr Aussehen den Kontakt zu anderen vermieden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Haben Sie Ihren Körper als weniger vollständig empfunden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Haben Sie sich unzufrieden gefühlt mit Ihrem Körper?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Waren/ Sind Sie unzufrieden mit dem Aussehen der Narbe?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nicht zutreffend	<input type="checkbox"/>		

Original Version Dr. P. Hopwood (2000)

### Zusatzfrage

	beeinträchtigt	unverändert	verbessert
11. Wie schätzen Sie selbst Ihre Körperbildwahrnehmung jetzt im Vergleich zu vor der OP bzw. vor Beginn des intensivierten Screenings ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Fragebögen

## Kurzform des Progredienzangstfragebogen- PA-F-KF

	nie	selten	manch- mal	oft	sehr oft
1. Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich habe Angst vor Schmerzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein macht mir Angst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Es beunruhigt mich, dass ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich habe Sorge, dass ich meinen Hobbys wegen meiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich mache mir Sorgen, dass meine Medikamente meinem Körper Schaden könnten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Der Gedanke, ich könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© PA-F-KF TUM 2001

---

### Zusatzfrage

	geringer	unverändert	verstärkt
13. Wie schätzen Sie selbst Ihre Angst zu erkranken jetzt im Vergleich zu vor der OP bzw. vor Beginn des intensivierten Screening ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Eidesstattliche Versicherung

### **9. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Lisa- Kathrin Lauterbach, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Lebensqualität nach prophylaktischer Mastektomie bei nachgewiesener BRCA- Mutation im Vergleich zu einer nicht operierten Kontrollgruppe selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

## **10. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Danksagung

### **11. Danksagung**

An erster Stelle möchte ich den Frauen danken, die sich – trotz des äußerst sensiblen Themas - bereit erklärt und sich die Zeit genommen haben, Auskunft über ihre Lebensqualität und ihr Empfinden zu geben.

Weiterhin gilt mein Dank meiner Betreuerin Frau Dr. Nikola Bangemann für die Themenvergabe, sowie ihre hilfreichen Denkanstöße, sowie ihre Geduld und Unterstützung, wenn der Fortgang zwischenzeitlich stockte. Außerdem danke ich meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. Mandy Mangler für ihre wertvollen Anregungen, ihre offene und ehrliche Kritik und ihre motivierenden Worte.

Auch Frau Dr. Dorothee Speiser möchte ich herzlich danken für Bereitstellung der Daten und ihr konstruktives Input, das wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Ein besonderer Dank gilt auch Frau Priv.-Doz. Dr. phil. Ulrike Grittner für ihre Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Auch Tobias, meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf einem Weg durchs Studium und die Promotion begleitet haben, gilt mein besonderer Dank für ihr geduldiges Zuhören, ihre aufmunternden Worte und ihr widerstandloses Korrekturlesen.