

Aus der Klinik für Gynäkologie, Charité Campus Mitte,  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse der Lebensqualität mit und ohne prophylaktischer Ovariectomie  
bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen

Quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO)  
in women with a pathogenic BRCA variant

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicole Zilski

aus Cottbus

Datum der Promotion: 03.03.2023

## **Vorwort**

Teile dieser Dissertation wurden als Posterpräsentation auf dem 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V 2020 veröffentlicht.

Der Titel lautete „Analyse der Lebensqualität mit und ohne prophylaktische Ovariectomie bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen – ALOB-Studie“.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>9</b>
<b>Abstract: Deutsch</b>	<b>10</b>
<b>Abstract: English</b>	<b>12</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>14</b>
<b>1.1 BRCA1/2</b>	<b>14</b>
1.1.1 Bedeutung und Funktion	14
1.1.2 Vererbung und Pathogenität	15
1.1.3 Genetische Analyse	17
<b>1.2 Ovarialkarzinom</b>	<b>17</b>
1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	17
1.2.2 Screening	18
1.2.3 Klassifikation	18
1.2.3.1 Histologische Klassifikation	18
1.2.3.2 Grading	18
1.2.3.3 TNM- und FIGO-Klassifikation	19
1.2.4 Prognosefaktoren	22
1.2.5 Therapie	22
1.2.5.1 Intraoperatives Staging und Tumorresektion	22
1.2.5.2 Chemotherapie	22
1.2.5.3 Besonderheit der Therapie bei pathogener BRCA1/2-Variante	23
1.2.6 Rezidivrate	23
<b>1.3 Umgang mit genetischen Risiken für Ovarialkarzinome</b>	<b>24</b>
1.3.1 Risikobestimmung	24
1.3.1.1 Beratungsgespräch	24
1.3.1.2 Genetische Analyse	25
1.3.2 Intensiviertes Früherkennungsprogramm	26
1.3.3 Risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie	27
1.3.3.1 Klimakterische Veränderung und gesundheitliche Folgen nach RRSO	28
1.3.3.2 Hormonersatztherapie	29
<b>1.4 Fragestellung und Arbeitshypothesen</b>	<b>29</b>

## Inhaltsverzeichnis

<b>2. Material und Methoden</b>	<b>31</b>
<b>2.1 Studienaufbau</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Fragebogaufbau</b>	<b>33</b>
2.2.1 Erhebung demografischer Daten	35
2.2.2 Erhebung von Angst und Depressivität	35
2.2.3 Erhebung der Lebensqualität und des Gesundheitsstatus	36
2.2.4 Erhebung klimakterischer Beschwerden	37
2.2.5 Erhebung von Maßnahmen zur Linderung klimakterischer Beschwerden	37
<b>2.3 Statistische Auswertung</b>	<b>38</b>
2.3.1 Demografische Analyse	38
2.3.2 Multiple lineare Regression	39
2.3.2.1 Minimal clinic important difference (MCID)	39
2.3.2.2 Unterschiede Operationsgruppe vs. Kontrollgruppe	40
2.3.2.3 Klimakterische Veränderungen in der Operationsgruppe	40
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>41</b>
<b>3.1 Kollektivbeschreibung</b>	<b>41</b>
3.1.1 Soziodemografische Daten	43
3.1.1.1 Alter	43
3.1.1.2 Familienstand	43
3.1.1.3 Berufstätigkeit	44
3.1.1.4 Kinderanzahl	44
3.1.1.5 Pathogene BRCA-Variante	44
3.1.1.6 Mammakarzinom und Metastasierung	44
3.1.2 Kontrollgruppe	44
3.1.2.1 Menopausenstatus in der Kontrollgruppe	44
3.1.2.2 Wunsch nach RRSO in der Kontrollgruppe	44
3.1.3 Operationsgruppe	45
3.1.3.1 Alter zum Zeitpunkt der RRSO	45
3.1.3.2 Präoperativer Menopausenstatus in der Operationsgruppe	45
3.1.3.3 Maßnahmen zur Minderung postoperativer Beschwerden in der Operationsgruppe	45
3.1.3.4 Unterteilung der Operationsgruppe abhängig vom Operationszeitpunkt	45
<b>3.2 Vergleich Operationsgruppe mit Kontrollgruppe</b>	<b>46</b>
3.2.1 Unterschiede in Angst (GAD-7) und Depressivität (PHQ-9)	47

## Inhaltsverzeichnis

3.2.2 Unterschiede im Gesundheitsfragebogen (EORTC QLQ-C30)	48
3.2.2.1 Funktionelle Subskalen	50
3.2.2.2 Symptomsubskalen	50
3.2.2.3 Globale Gesundheit und Lebensqualität	50
<b>3.3 Vergleich innerhalb der Operationsgruppe</b>	<b>51</b>
3.3.1 Veränderung klimakterischer Beschwerden über die Zeit	51
3.3.1.1 Vasomotorischer Symptomkomplex	53
3.3.1.2 Physischer Symptomkomplex	53
3.3.1.3 Sexueller Symptomkomplex	54
3.3.1.4 Psychosozialer Symptomkomplex	54
3.3.2 Einflussfaktoren auf die klimakterischen Symptome	54
3.3.2.1 Menopausenstatus	55
3.3.2.2 Mammakarzinomerkrankung	56
3.3.2.3 Maßnahmen zur Linderung der klimakterischen Beschwerden	57
3.3.2.3.1 Effekt von Sport, HRT und deren Kombination auf vasomotorische Symptome nach RRSO	59
3.3.2.3.2 Effekt von Sport, HRT und deren Kombination auf physische Symptome nach RRSO	59
3.3.2.3.3 Effekt von Sport, HRT und deren Kombination auf sexuelle Symptome nach RRSO	59
<b>4. Diskussion</b>	<b>60</b>
<b>4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse</b>	<b>60</b>
<b>4.2 Diskussion Methodik</b>	<b>61</b>
4.2.1 Befragungsformat	61
4.2.2 Messinstrumente	62
<b>4.3 Diskussion Ergebnisse</b>	<b>62</b>
4.3.1 Probandinnenkollektiv	63
4.3.2 Demografie	63
4.3.2.1 Operations- vs. Kontrollgruppe	63
4.3.2.2 Operationsgruppe	64
4.3.3 Vergleich Operationsgruppe mit Kontrollgruppe	66
4.3.3.1 Angst (GAD-7)	66
4.3.3.2 Depressivität (PHQ-9)	68
4.3.3.3 Einflussfaktoren auf Gesundheitsfragebogen (EORTC QLQ-C30)	69

## Inhaltsverzeichnis

4.3.3.3.1 RRSO	69
4.3.3.3.2 Mammakarzinom	70
4.3.3.3.3 Berufstätigkeit und Partnerschaft	70
4.3.4 Vergleich innerhalb der Operationsgruppe	71
4.3.4.1 Einflussfaktor Zeit	71
4.3.4.2 Einflussfaktor präoperativer Menopausenstatus	73
4.3.4.3 Einflussfaktor Mammakarzinom	75
4.3.4.4 Einflussfaktor Sport und HRT	76
4.3.4.4.1 Sport	76
4.3.4.4.2 HRT	76
4.3.4.4.1 Sport und HRT	77
<b>4.4 Schlussfolgerung und Ausblick</b>	<b>79</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>Anhang</b>	<b>96</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung</b>	<b>108</b>
<b>Tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>110</b>
<b>Publikationsliste</b>	<b>112</b>
<b>Danksagung</b>	<b>113</b>
<b>Bescheinigung Statistik</b>	<b>114</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<i>ATM</i>	Ataxia Telangiectasia Mutated
BMI	Body-Mass-Index
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
<i>BRCA1</i>	Breast Cancer Susceptibility Gene 1
<i>BRCA2</i>	Breast Cancer Susceptibility Gene 2
CA125	Cancer-Antigen 125
DK-FBREK	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EORTC QLQ-C30	EORTC quality of life questionnaire C30
FBREK	Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d` Obstétrique
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder
HRT	Hormonersatztherapie
KG	Kontrollgruppe
MaCa	Mammakarzinom
MCID	Minimal clinic important difference
MENQOL™	Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Pro-be Amplification
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next Generation Sequencing
OP	Operation
OPG	Operationsgruppe
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1
PCR	Polymerasekettenreaktion
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
QOL	Lebensqualität
RRSO	Risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie
UICC	International Union against Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Position der BRCA-Gene auf den Chromosomen_____	14
Abbildung 2: Aktivierung und Funktion der BRCA-Gene bei der DNA-Reparatur_____	15
Abbildung 3: Vererbungsschemata der BRCA-Gene bei einem Merkmalsträger in der 1. Generation_____	16
Abbildung 4: Flussdiagramm Kontaktaufnahme und Studienteilnahme_____	32
Abbildung 5: Flussdiagramm Studiendesign_____	34
Abbildung 6: Unterschied zwischen Operations- und Kontrollgruppe in Gesundheitszustand und Lebensqualität zum Befragungszeitpunkt_____	51
Abbildung 7: Veränderung der klimakterischen Symptome über die Zeit_____	53
Abbildung 8: Unterschied in klimakterischen Symptomen nach präoperativen Menopausenstatus einen Monat nach RRSO_____	56
Abbildung 9: Effekt von Sport, HRT oder deren Kombination auf klimakterische Symptome verglichen zu keiner Maßnahmen Nutzung_____	58



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierung der Karzinome nach WHO-Klassifikation	19
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach TNM- und FIGO-Klassifikation	20
Tabelle 3: Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	24
Tabelle 4: Übersicht MCIDs der verwendeten Fragebögen	40
Tabelle 5: Demografische Verteilung Operationsgruppe und Kontrollgruppe	42
Tabelle 6: Einflussfaktoren auf den GAD-7 und PHQ-9	47
Tabelle 7: Einflussfaktoren auf den EORTC QLQ-C30	48
Tabelle 8: Klimakterische Symptome einen Monat postoperativ und zum Befragungszeitpunkt	52
Tabelle 9: Einflussfaktoren auf klimakterische Symptome nach RRSO	55
Tabelle 10: Effekt von Sport, HRT und deren Kombination auf vasomotorische, physische und sexuelle Symptome nach RRSO	58

## **Abstract: Deutsch**

### **Einleitung**

Die Risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie (RRSO) wird Frauen mit pathogener BRCA-Variante empfohlen, um ihr Lebenszeitrisiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, zu reduzieren. In einer Stichprobe von Trägerinnen pathogener BRCA-Varianten wurden Frauen nach RRSO hinsichtlich Angst, Depression, Lebensqualität und Gesundheitszustand mit Probandinnen verglichen, bei denen bis zum Studienzeitpunkt bislang keine RRSO durchgeführt wurde. Darüber hinaus wurde innerhalb der Operationsgruppe der Einfluss von präoperativem Menopausenstatus, Zeit nach RRSO, Mammakarzinom sowie Einnahme einer Hormonersatztherapie (HRT) auf klimakterische Beschwerden nach RRSO untersucht.

### **Methodik**

In die Studie wurden Frauen aufgenommen, bei denen zwischen 2015-2018 eine pathogene BRCA-Variante nachgewiesen wurde und die nicht an einem Ovarialkarzinom erkrankt waren. Bei allen Probandinnen wurden Angst, Depression und Lebensqualität erhoben. Innerhalb der Operationsgruppe wurden die Frauen zusätzlich nach klimakterischen Beschwerden einen Monat nach RRSO sowie zum Erhebungszeitpunkt befragt. Überdies sollten die Probandinnen mit RRSO angeben, ob sie sportlich aktiv waren oder eine HRT nutzten.

### **Ergebnisse**

In die Studie wurden 134 Frauen eingeschlossen: 90 (67%) waren per RRSO operiert worden. Die Kontrollgruppe bildeten 44 (33%) Probandinnen, die bislang nicht operiert worden waren. Zum Erhebungszeitpunkt von November 2019 bis März 2020 gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Angst, Depression und Lebensqualität. Probandinnen nach RRSO berichteten einen signifikant schlechteren Gesundheitsstaus als nicht operierte ( $p = 0,05$ ). In der Operationsgruppe fühlten sich initial prämenopausale Frauen mehr von sexuellen ( $b = 0,91$ ;  $p = 0,19$ ) und weniger von vasomotorischen ( $b = (- 1,09)$ ;  $p = 0,13$ ) Beschwerden gestört als präoperativ postmenopausale Probandinnen. Die Zeit nach RRSO hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Beschwerden. Durch sportliche Aktivität und/ oder HRT konnten die

vasomotorischen Symptome nach RRSO reduziert ( $p = 0,07$ ) und die körperliche Funktion signifikant ( $p < 0,01$ ) verbessert werden.

### **Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit stellt dar, dass Frauen nach RRSO zwar einen schlechteren Gesundheitszustand berichteten, dafür aber keinen Unterschied in Angst, Depression und Lebensqualität zur Kontrollgruppe zeigten. Präoperativ prämenopausale Frauen scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben, nach RRSO verstärkt unter sexuellen Beschwerden zu leiden. Dies sollte einen wichtigen Punkt im Beratungsgespräch darstellen. Durch sportliche Aktivität und HRT ließen sich klimakterische Beschwerden nach RRSO reduzieren.

## **Abstract: English**

### **Objective**

Risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) is recommended to women with a pathogenic BRCA variant to reduce their lifetime risk of ovarian cancer. In the present study all women were BRCA carriers. Anxiety, depression, quality of life (QOL) and health status of women after RRSO were compared to women who opted against surgery or have not had RRSO yet. Furthermore, the impact of timeline, preoperative menopausal status, breast cancer history and hormone replacement therapy (HRT) on menopausal symptoms was evaluated in BRCA-carriers after RRSO.

### **Patients and Methods**

Women who tested positive for a pathogenic BRCA variant between 2015 and 2018 were included in the study. Anxiety, depression levels and QOL were measured in all subjects. Women who underwent RRSO treatment were asked to remember menopausal complaints, they experienced one month after RRSO, and to report any current complaints, they had at time of survey. Furthermore, physical exercise and use of HRT was evaluated in the RRSO group.

### **Results**

134 women were included: 90 (67%) underwent RRSO (experimental group) and 44 (33%) have not had surgery yet (control group). There was no difference in anxiety and depression levels as well as in QOL between the control and experimental group, at time of survey. Women who underwent RRSO reported a significant lower global health status ( $p = 0.05$ ). Initial premenopausal women were bothered more by sexual functioning than women who were postmenopausal at time of surgery ( $b = 0.91$ ;  $p = 0.19$ ). Furthermore, they experienced less vasomotor complaints than postmenopausal women ( $b = (-1.09)$ ;  $p = 0.13$ ). Time after RRSO did not affect the course of menopausal symptoms. Physical exercise and/ or use of HRT reduced vasomotor symptoms ( $p = 0.07$ ) and improved physical functioning significantly ( $p < 0.01$ ).

### **Conclusion**

Our study indicated that women who underwent RRSO experienced on the one hand a decline in global health status but on the other hand no difference in QOL compared to

## Abstract: English

controls. Furthermore, premenopausal patients seemed to be at higher risk to experience a decrease of sexual functioning after surgery. Use of HRT and physical functioning improved menopausal complaints.

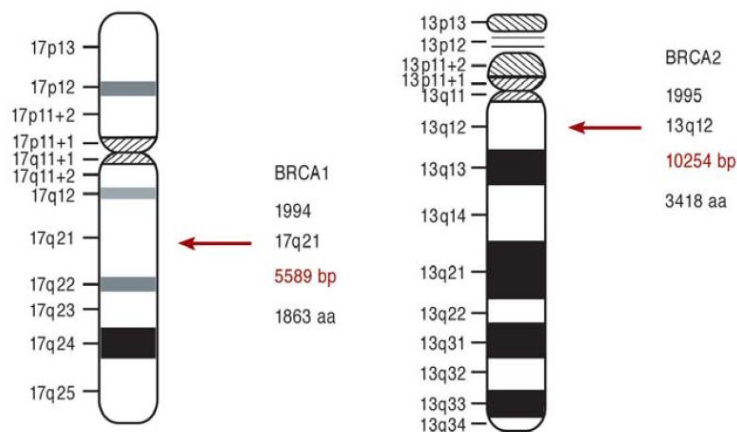
These findings should be included in preoperative counselling of women considering RRSO.

# 1. Einleitung

## 1.1 BRCA1/2

### 1.1.1 Bedeutung und Funktion

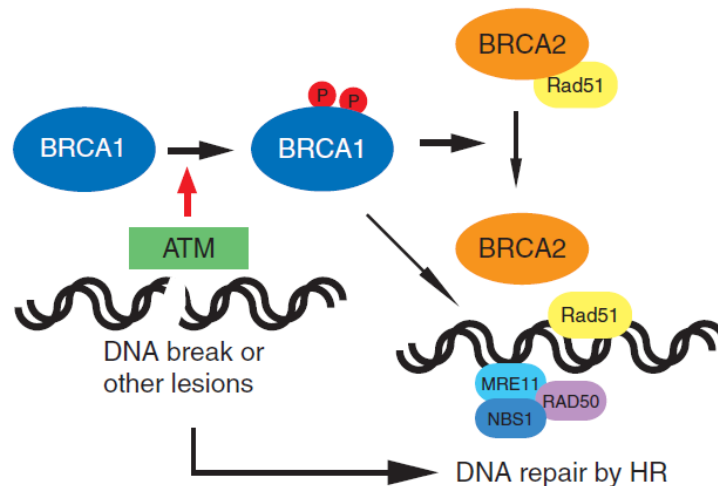
Das *BRCA1*-Gen befindet sich auf dem langen Arm des Chromosom 17. Es besteht aus 24 Exons und codiert ein 220kD schweres Protein aus 1863 Aminosäuren. Auf dem langen Arm von Chromosom 13 liegt das *BRCA2*-Gen. Es umfasst 27 Exons und 3418 Aminosäuren (Gewicht 384kD) (1-3). Die Position der BRCA-Gene auf den Chromosomen ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1: Position der BRCA-Gene auf den Chromosomen (4)**

Die BRCA-Gene gehören zur Gruppe der Tumorsuppressorgene und sind als solche an wichtigen zellulären Prozessen zur DNA-Reparatur beteiligt. Sie beeinflussen die Transkription von Genen, die neben der DNA-Reparatur auch den Zellzyklus und die Apoptose (5) (den programmierten Zelltod (6)) regulieren. Wird die DNA beispielsweise durch ionisierende Strahlung beschädigt, aktiviert dies die *ATM*-Kinase, die wiederum das *BRCA1*-Gen phosphoryliert. Durch die Phosphorylierung bildet *BRCA1* einen Komplex mit DNA-Reparatur-Proteinen, wodurch sowohl die Erneuerung von Doppelstrangbrüchen als auch die homologe Rekombination initiiert wird. Ähnlich wirkt auch das *BRCA2*-Gen, allerdings bindet es direkt an *RAD51*, ein wichtiges Protein für die Reparatur von Doppelstrangbrüchen, und bewirkt damit den Transport und die Bindung von *RAD51* an die DNA (5). Die Aktivierung der BRCA-Gene und ihre Bindung an Reparaturkomplexe ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

## Einleitung



**Abbildung 2: Aktivierung und Funktion der BRCA-Gene bei der DNA-Reparatur (5)**

Daneben spielt das *BRCA1*-Gen eine wichtige Rolle in der Steuerung des Zellzyklus. Es sorgt für die Aktivierung bestimmter Checkpoints, wodurch die Replikation in der Zelle gestoppt wird und genug Zeit für die DNA-Reparatur bleibt. Zudem kann es über bestimmte Stress-Antwortwege die Apoptose der Zelle einleiten (5).

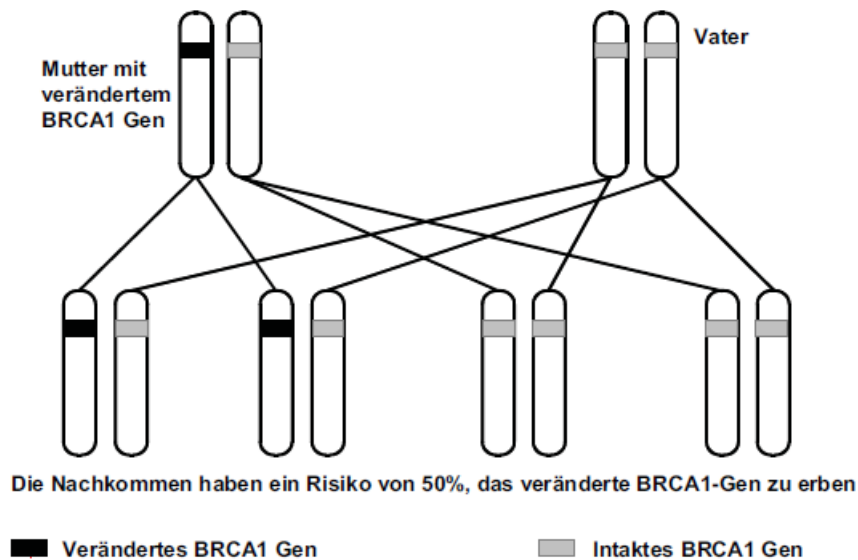
Kommt es nun zu pathogenen Veränderungen in den BRCA-Genen, können diese ihre Funktion als Tumorsuppressoren nicht mehr richtig ausführen. Damit sind wichtige DNA-Reparaturmechanismen gestört und das wiederum begünstigt die Entstehung von Tumoren (7).

### 1.1.2 Vererbung und Pathogenität

Das menschliche Genom besteht aus etwa 20 000 - 25 000 Genen (8), die für bestimmte Merkmale kodieren. Jedes Gen besteht aus zwei Allelen, von denen jeweils eines von der Mutter und eines vom Vater stammt (9).

Tritt eine pathogene *BRCA1/2*-Variante in den Keimzellen auf, spricht man von einer pathogenen Keimbahnveränderung, die an die nächste Generation weitergegeben werden kann. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant (9). Das bedeutet, ein mutiertes Allel ist ausreichend für die Manifestierung des Merkmals (10). Ist ein Elternteil Träger\*in des veränderten Gens, wird dieses zu 50% an die Nachkommen vererbt (9). Das Vererbungsschemata der BRCA-Gene zeigt Abbildung 3.

## Einleitung



**Abbildung 3: Vererbungsschemata der BRCA-Gene bei einem Merkmalsträger in der 1. Generation (9)**

Nicht jeder\*jede Träger\*in einer pathogenen BRCA-Variante erkrankt im Laufe des Lebens (11). Dies liegt daran, dass ein intaktes Allel des Tumorsuppressorgens ausreicht, um dessen Funktion aufrecht zu erhalten. Daher bedarf es für einen funktionellen Ausfall im Weiteren auch einer Veränderung im zweiten Allel. Erst eine Mutation beider Allele führt zur Inaktivierung des gesamten Gens. Diesen Vorgang beschrieb Knudson 1971 in der 2-Hit-Hypothese anhand des Retinoblastom. Dabei ist das erste Ereignis eine Keimbahnmutation, die vererbt wird. Beim zweiten Hit handelt es sich um eine erworbene Mutation auf somatischer Ebene. Beide Ereignisse sind Voraussetzung für die Entstehung eines Karzinoms (12, 13).

Mutationen können auf verschiedenen Wegen Genveränderungen hervorrufen. Die DNA besteht aus Nukleotiden, von denen jeweils drei ein Codon bilden, welches für eine bestimmte Aminosäure steht. Durch Verlust oder Einbau einzelner Nukleotide kann es zum Verschieben des Leserrasters kommen, was als Frameshift bezeichnet wird. Ebenfalls kann ein Nukleotidaustausch das Kodieren von falschen Aminosäuren (Missense-Mutation) oder das frühzeitige Beenden der Proteinsynthese (Nonsense-Mutation) bewirken. All das kann zu Funktionsveränderungen beziehungsweise Funktionsverlust von Proteinen führen (9).

Es gibt sehr viele verschiedene pathogene BRCA-Varianten, die sich sowohl im kodierenden Exon- als auch im nicht kodierenden Intronbereich befinden können (11).



Diese werden in international großen Datenbanken integriert, um die klinische Bedeutung der einzelnen Varianten besser erfassen zu können (14, 15). Derzeit sind etwa 4900 pathogene BRCA-Varianten beschrieben (16). Das Finden dieser ist stark abhängig von der Methode, ihrer Sensitivität und der Ergebnisinterpretation (11).

### 1.1.3 Genetische Analyse

Zur Detektion großer Deletionen oder Duplikationen wurde eine lange Zeit die Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)-Analyse genutzt. Einen Nachteil dieser Sequenzierungsmethode stellen der große Zeitaufwand sowie die hohen Kosten dar (17, 18).

Daher wird derzeit vorrangig die Next Generation Sequencing (NGS)-Technologie zum Nachweis pathogener BRCA-Varianten angewandt (17, 19). Im Vergleich zu anderen Sequenzierungsmethoden bietet das NGS den Vorteil, einzelne DNA-Abschnitte gleichzeitig zu untersuchen, wodurch zeitsparend das gesamte Genom analysiert werden kann. Das NGS nutzt die Polymerasekettenreaktion (PCR) zum Vervielfältigen der DNA (19-21). Hierbei kommt es nach Aufspaltung (Denaturierung) des DNA-Doppelstranges zur Anlagerung von Oligonukleotiden. An diese werden mithilfe der DNA-Polymerase freie Desoxynucleosid-Triphosphate angelagert, bis es zum Stopp kommt und eine Kopie des DNA-Fragmentes vorliegt (22).

Dadurch können Deletionen, Duplikationen sowie Kopienzahlvarianten detektiert werden (19).

## 1.2 Ovarialkarzinom

### 1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Jährlich erkranken 7300 Frauen in Deutschland an einem Ovarialkarzinom. Mit 3,1% steht es an achter Stelle der Krebsneuerkrankungen und bildet zudem die fünfthäufigste Krebstodesursache der Frau (23). 10 - 15% aller Ovarialkarzinome sind genetisch bedingt, wobei das Lebenszeitrisiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, als Trägerin einer pathogenen *BRCA1*-Variante bei 35 - 59% und einer pathogenen *BRCA2*-Variante bei 11 - 17% liegt (24).

Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva sowie die Geburt eines oder mehrerer Kinder können zu einer Risikoreduktion führen (25, 26). Demgegenüber gilt die

Hormonersatztherapie (HRT) als möglicher Risikofaktor für die Entstehung des Ovarialkarzinoms (27).

### **1.2.2 Screening**

Zurzeit gibt es keine geeigneten Screening-Methoden, mit denen das Ovarialkarzinom frühzeitig diagnostiziert werden kann. Als gängigste Untersuchungsmethode in praxi kommt der transvaginale Ultraschall zum Einsatz.

Hiermit kann meist die Morphologie und das Volumen der Ovarien sowie eventuelle Ovarialzysten beurteilt oder Aszites festgestellt werden (28, 29). Durch den Einsatz des transvaginalen Ultraschalls konnte die Mortalität jedoch nicht reduziert werden (30). Auch die Bestimmung des Tumormarkers Cancer-Antigen 125 (CA125) scheint nach aktuellen Studien, keinen Vorteil in der Früherkennung von Eierstockkrebs zu bringen (31).

### **1.2.3 Klassifikation**

#### **1.2.3.1 Histologische Klassifikation**

Die histologische Einteilung des Ovarialkarzinoms erfolgt anhand der WHO-Klassifikation. Diese bezieht sich auf Genese und Histopathologie des Tumors. Es werden folgende histologische Typen des Ovarialkarzinoms unterschieden: serös, muzinös, seromuzinös, endometrioid, klarzellig, maligner Brenner, undifferenziert, Karzinosarkom (32).

#### **1.2.3.2 Grading**

Bei einigen der histologischen Klassen ist eine Graduierung möglich. Die serösen Karzinome bilden hierbei eine Besonderheit. Diese werden in low-grade und high-grade seröse Karzinome untergliedert, wobei es sich um zwei unterschiedliche Tumorarten handelt, die durch verschiedene Mutationen entstehen (32). Die Graduierung der Karzinome nach WHO-Klassifikation ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Graduierung der Karzinome nach WHO-Klassifikation (32)**

Histologie	Graduierung			Erkrankung/Bemerkung
	Low-grade (G 1)	-	High-grade (G 3)	
Serös	Low-grade (G 1)	-	High-grade (G 3)	
Muzinös	-	-	-	keine einheitliche Graduierung
Seromuzinös	-	-	-	
Endometrioid	G 1	G 2	G 3	analog dem Endometrium
Klarzellig	-	-	G 3	werden immer als G 3 klassifiziert
Maligner Brenner	-	-	-	keine Graduierung
Undifferenziert	-	-	-	gelten als hoch maligne
Karzinosarkom	-	-	-	

Kurman und Shih entwickelten zudem ein dualistisches Einteilungsmodell, nach dem es zwei Typen von Ovarialkarzinomen gibt. Typ 1-Tumore sind bis auf das klarzellige Karzinom low-grade Tumore, sie haben eine gute Prognose und machen 10% der Mortalität bei Ovarialkarzinomen aus. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem low-grade seröse und muzinöse Karzinome sowie maligne Brennertumore. 75% der Ovarialkarzinome gehören zu Typ 2. Es handelt sich hierbei um high-grade Karzinome wie das Karzinosarkom, undifferenzierte und high-grade seröse Karzinom, die oft spät diagnostiziert werden, schnell wachsen und eine schlechte Prognose haben (32, 33).

### 1.2.3.3 TNM- und FIGO-Klassifikation

Des Weiteren kann eine Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms anhand des intraoperativen makroskopischen Befundes erfolgen. Hierfür werden das TNM-System der UICC und/ oder die FIGO-Stadien genutzt. Beide Klassifikationssysteme stimmen größtenteils überein (32).

Das TNM-System beinhaltet folgende Komponenten: die Tumorausbreitung (T), einen möglichen Lymphknotenbefall (N) und den Nachweis von Fernmetastasen (M). Mit den Ziffern 0–3 hinter den Komponenten wird deren Ausmaß angegeben. Die Klassifikation kann entweder klinisch (cTNM) oder pathologisch (pTNM) erfolgen (34).

Im T1-Stadium (FIGO I) ist der Tumorbefall auf Ovarien oder Tuben begrenzt. Zusätzlich können maligne Zelle in der Spülzytologie oder im Aszites gefunden werden. Von einem T2-Stadium (FIGO II) spricht man, wenn zusätzlich eine

## Einleitung

Ausbreitung in das kleine Becken mit beispielsweise Infiltration des Peritoneums nachgewiesen wird. Das Vorhandensein retroperitonealer Lymphknotenmetastasen und/ oder Befall des Peritoneums außerhalb des kleinen Beckens entspricht Stadium 3 (FIGO III). Werden zusätzlich Fernmetastasen diagnostiziert, liegt FIGO IV vor. Peritonealmetastasen gelten nicht als Fernmetastasen (34). Die detaillierte Stadieneinteilung nach TNM- und FIGO-Klassifikation befindet sich in der Tabelle 2.

**Tabelle 2: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach TNM- und FIGO-Klassifikation (32, 34)**

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Definition</b>
Tx		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
T1a	IA	auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1	IC1	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	IC2	präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien

## Einleitung

	T2b		IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1			III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
	T3			Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
		N1a	IIIA1i	Metastasen ≤ 10 mm
		N1b	IIIAii	Metastasen > 10 mm
	T3a jedes N		IIIA2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
	T3b jedes N		IIIB	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
	T3c jedes N		IIIC	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
M1			IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
	M1a		IVA	Pleuraerguß mit positiver Zytologie
	M1b		IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

### **1.2.4 Prognosefaktoren**

Die Prognose des Ovarialkarzinoms ist abhängig von Tumorstadium, postoperativen Tumorrest, histologischen Typ, Grading, Alter und Allgemeinzustand der Patientin sowie leitliniengerechter Therapie (32). Überdies konnte gezeigt werden, dass sich das Vorliegen einer pathogenen BRCA-Variante positiv auf die 5-Jahresüberlebensrate auswirkt. Fünf Jahre nach Diagnosezeitpunkt lebten 44 - 52% Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Variante im Vergleich zu 36% von Nicht-Mutationsträgerinnen (35). Der Einfluss bestimmter Parameter des Lebensstils wie BMI, Ernährung und physische Aktivität muss in zukünftigen Studien geprüft werden (35).

### **1.2.5 Therapie**

#### **1.2.5.1 Intraoperatives Staging und Tumorresektion**

Zu Beginn ist ein adäquates chirurgisches Tumorstaging für die weitere Therapieplanung von großer Bedeutung (32, 36). Per Laparotomie wird der Bauchraum eröffnet und exploriert, es folgen Spülzytologie, Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie. Danach werden sowohl Teile des Omentum als auch pelvine und paraaortale Lymphknoten entfernt. Zudem folgt die Biopsieentnahme sowohl aus auffälligen als auch aus makroskopisch unauffälligen Peritonealabschnitten, um einen möglichen Befall dessen beurteilen zu können (32, 36, 37).

In einem frühen Tumorstadium (FIGO I) ist es möglich, organerhaltend zu operieren, sofern ein Kinderwunsch besteht. Bei fortgeschrittenen Karzinomen können abhängig von der Tumorausbreitung zusätzlich Abschnitte des Darms oder Peritoneums reseziert sowie Oberbaucheingriffe durchgeführt werden (32, 36).

Der postoperativ vorhandene Tumorrest ist ein entscheidender Faktor für die Wirksamkeit der anschließenden Chemotherapie und damit die Mortalität. Von daher ist das oberste Ziel einer Operation, die komplette Tumorfreiheit beziehungsweise die größtmögliche Tumorreduktion zu erreichen (32, 36, 38).

#### **1.2.5.2 Chemotherapie**

Für Patientinnen mit Tumorstadium IA Grad 1 ist die operative Resektion ausreichend und eine adjuvante Chemotherapie nicht indiziert. Bei allen anderen Tumorstadien erfolgt nach der Operation eine Chemotherapie. Diese besteht nach aktuellem Standard aus sechs Zyklen Carboplatin AUC 5 (32).

Bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIIB – IV) wird eine Kombination aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> empfohlen (32, 36).

Zusätzlich ist die Gabe von Bevacizumab ab dem Stadium IIIB – IV für insgesamt 12 - 15 Monate möglich (32). Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der die Angiogenese durch Bindung der vascular endothelial growth factor (VEGF) – Liganden hemmt, womit diese nicht mehr an den VEGF-Rezeptor andocken und das Gefäßwachstum aktivieren können. Dadurch kann das progressionsfreie Überleben der Patientinnen verlängert werden (39).

### **1.2.5.3 Besonderheit der Therapie bei pathogener *BRCA1/2*-Variante**

Patientinnen mit einem hereditären Ovarialkarzinom sprechen besser auf Chemotherapie an als Patientinnen mit sporadischem Ovarialkarzinom. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die Zellen mit pathogener BRCA-Variante eine höhere Teilungsrate aufweisen und somit sensitiver auf Chemotherapeutika reagieren (40). Die erhöhte Chemotherapeutika-Sensitivität ist eine mögliche Ursache sowohl für die verlängerte Überlebenszeit als auch das verlängerte rezidivfreie Intervall bei Patientinnen mit pathogener BRCA-Variante im Vergleich zu Frauen mit sporadischem Ovarialkarzinom (41).

Als besondere Therapiemöglichkeit bei Trägerinnen pathogener BRCA-Varianten gelten die Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP-1) -Inhibitoren. PARP-Enzyme dienen im Körper zur Reparatur von DNA-Einzelstrangdefekten. Durch deren Hemmung über PARP-Inhibitoren können diese Defekte nicht repariert werden. Das führt zu Doppelstrangbrüchen in den Tumorzellen und letztendlich zu deren Apoptose (42).

PARP-Inhibitoren können bei Patientinnen mit pathogener BRCA-Variante und rezidiviertem, platinsensitivem high-grade Ovarialkarzinom eingesetzt werden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass unter Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert wurde (43-45).

### **1.2.6 Rezidivrate**

Die Rezidivrate des Ovarialkarzinoms ist hoch. Dabei treten die meisten Rezidive ein bis fünf Jahre nach Beendigung der Therapie auf (46, 47). Dies kann meist über den Anstieg des Tumormarkers CA125 erkannt werden, wobei die Relevanz des Anstiegs in Abhängigkeit zu der prätherapeutischen Höhe des CA125 eingeschätzt wird (48).

Sollte das Rezidiv innerhalb der ersten sechs Monate auftreten, kann das ein schlechtes Ansprechen des Tumors auf die platinhaltige Chemotherapie bedeuten. Als platinsensitiv gelten Tumorrezidive, die frühestens nach sechs Monaten diagnostiziert werden. Nach aktueller Leitlinie scheint diese zeitliche Einteilung nicht mehr ausreichend zu sein, da weitere Faktoren ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung eines Rezidivs ausüben könnten. Dennoch wird weiterhin Patientinnen mit gutem Ansprechen auf platinhaltige Chemotherapie die Rezidiv-Behandlung mit platinhaltiger Kombinationschemotherapie empfohlen (32).

Der Nutzen einer operativen Rezidivtherapie wird derzeit in Studien geprüft. Patientinnen mit platinsensitivem Ovarialkarzinom könnten von einer Rezidivoperation profitieren. Dabei scheint der Therapieerfolg abhängig vom Ausmaß der Tumorresektion zu sein (49, 50).

### **1.3 Umgang mit genetischen Risiken für Ovarialkarzinome**

#### **1.3.1 Risikobestimmung**

##### **1.3.1.1 Beratungsgespräch**

Ratsuchende mit Fragen zur familiären Belastung sollten sich an ein Zentrum des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBREK) wenden. Zu Beginn wird geklärt, ob die Ratsuchenden die Einschlusskriterien erfüllen und somit eine interdisziplinäre Beratung indiziert ist (51). Jede selbst an einem Ovarialkarzinom erkrankte Patientin erfüllt per se die Einschlusskriterien des DK-FBREK (52). Die Einschlusskriterien sind in Tabelle 3 dargestellt.

#### **Tabelle 3: Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (52)**

1. mindestens drei Frauen mit Mammakarzinomerkrankungen unabhängig vom Alter
2. mindestens zwei Frauen mit Mammakarzinomerkrankungen, davon eine vor dem 51. Geburtstag
3. mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau und mindestens eine an Eierstockkrebs erkrankte Frau oder eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
4. mindestens zwei Frauen mit Ovarialkarzinomerkrankungen unabhängig vom Alter
5. mindestens eine Frau mit Mammakarzinomerkrankung vor dem 36. Geburtstag



## Einleitung

6. mindestens eine Frau mit einer bilateralen Mammakarzinomerkrankung, die erste vor dem 51. Geburtstag
7. mindestens ein Mann mit Mammakarzinomerkrankung und eine Frau mit Mamma- oder Ovarialkarzinomerkrankung unabhängig vom Alter
8. mindestens eine Frau mit triple-negativer Mammakarzinomerkrankung vor dem 50. Geburtstag
9. mindestens eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung vor dem 80. Geburtstag

Die anschließende Beratung wird interdisziplinär von Gynäkolog\*innen und Genetiker\*innen durchgeführt (51, 53). Dabei ist von Bedeutung, dass die Gesprächsführung auf den jeweiligen Wissenstand und auf individuelle Fragestellungen des\*der Ratsuchenden abgestimmt ist (9). Zur Beratung sollte der\*die Ratsuchende einen ausgefüllten Familienstammbaum über mindestens drei Generationen mitbringen. Anhand der Familienanamnese wird dann das genetische Risiko ermittelt (53). Zudem erfolgt eine umfassende Aufklärung über die Bedeutung der zu untersuchenden Gene, ihre Vererbungsmechanismen, das Analyseprinzip und die Implikation einer genetischen Untersuchung für weitere Familienangehörige. Außerdem sollte darauf hingewiesen werden, dass jederzeit das Recht auf Nichtwissen besteht (9).

Die gynäkologische Beratung fokussiert auf die Vermittlung des Erkrankungsrisikos für Brust- und Eierstockkrebs über einen bestimmten Zeitraum. Zudem werden mögliche Maßnahmen wie die Aufnahme in ein Früherkennungsprogramm sowie prophylaktische Operationen, die bei Nachweis einer pathogenen BRCA-Variante durchgeführt werden könnten, besprochen (9, 53).

### **1.3.1.2 Genetische Analyse**

Wenn die Einschlusskriterien erfüllt sind, alle Beratungsgespräche stattgefunden haben und genug Bedenkzeit gegeben wurde, kann die genetische Analyse erfolgen (53). Hierbei gilt der\*die an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankte, noch lebende Verwandte als Indexperson, die zuerst untersucht wird. Sollte bei der Indexperson eine pathogene Variante gefunden werden, werden alle weiteren Angehörigen auf diese bereits identifizierte Variante untersucht (51, 53). Ist das Ergebnis der Indexperson negativ, wird auf eine Analyse von gesunden Ratsuchenden verzichtet (9). Falls die Indexperson bereits verstorben ist oder einer Analyse nicht zustimmt,

kann eine prädiktive Untersuchung des\*der gesunden Ratsuchenden erfolgen, sofern eine empirische Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit von  $\geq 10\%$  besteht (54).

Das Ergebnis liegt ca. vier Wochen nach Blutentnahme vor. Bei nachgewiesener pathogener Variante wird eine Bestätigung durch eine zweite, unabhängige Probe empfohlen (55). Die Befundmitteilung erfolgt ebenfalls in einem Beratungsgespräch. Hierbei können Fragen der Ratsuchenden beantwortet und bei Nachweis einer pathogenen Variante Möglichkeiten der Früherkennung und prophylaktischen Maßnahmen besprochen werden (53).

### 1.3.2 Intensiviertes Früherkennungsprogramm

In das intensivierte Früherkennungsprogramm werden alle Personen mit nachgewiesener pathogener Variante in den Hochrisiko- (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PALB2*) oder in den moderat-penetranten Risikogenen (*ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*) aufgenommen (56). Zudem ist eine Teilnahme an dem Programm bei nicht nachgewiesener pathogener Variante möglich unter der Voraussetzung, dass die Person vor dem 46. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankte (57) oder bei gesunden Ratsuchenden ein 10-Jahres-Erkrankungsrisiko von  $\geq 5\%$  nach Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA)-Kalkulation besteht (58). Je nachdem, welche Teilnahmevoraussetzung erfüllt ist, wird die Person zu einer von drei Risikogruppen zugeteilt (57).

Die Berechnung nach BOADICEA berücksichtigt persönliche Risikofaktoren (Bsp. Stammbaum, BMI, Brustdichte), wodurch eine individuelle Berechnung möglich ist (58, 59).

So kann für jede\*n Ratsuchende\*n speziell bestimmt werden, ab welchem Alter das Risiko an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken, stark ansteigt (59, 60). Basierend auf diesen Daten kann dann entschieden werden, zu welchem Zeitpunkt risikoreduzierende Maßnahmen (Bsp. prophylaktische Mastektomie) am besten durchgeführt werden sollten (59).

Das intensivierte Früherkennungsprogramm für Brustkrebs beinhaltet eine jährliche MRT-Untersuchung, die Mammographie ab dem 40. - 45. Lebensjahr alle ein bis zwei Jahre sowie Ultraschalluntersuchungen alle sechs bis zwölf Monate (61, 62). Die Aufnahme in das Programm kann abhängig von der vorliegenden Variantenart

zwischen dem 20. – 30. Lebensjahr oder fünf Jahre vor dem frühesten Alter eines an Brustkrebs erkrankten Familienmitgliedes erfolgen (56, 62).

Mit Vollendung des 70. Lebensjahres beziehungsweise bei Risikopatienten\*innen ohne nachgewiesene pathogene Variante bereits mit Vollendung des 50. Lebensjahres endet die Teilnahme am Früherkennungsprogramm und die Patienten\*innen kehren zurück in die Regelversorgung (62). Ebenso kann es zur Beendigung kommen, falls eine komplette Mastektomie stattgefunden hat, Metastasen diagnostiziert werden oder die Teilnahme über mehr als zwei Jahre unterbrochen wurde (63).

Neben dem intensivierten Früherkennungsprogramm besteht die Möglichkeit der prophylaktischen Mastektomie mit gegebenenfalls folgender Brustrekonstruktion, um das Brustkrebsrisiko zu minimieren (4).

Wie unter 1.2.2 bereits angemerkt, gibt es zurzeit kein Früherkennungsprogramm, mit dessen Hilfe Eierstockkrebs frühzeitig diagnostiziert werden kann. Die gynäkologische Untersuchung sowie der transvaginale Ultraschall haben mit 20% und 33% keinen ausreichend großen positiven prädiktiven Wert (64).

Auch die Bestimmung des Tumormarkers CA125 ist kein Diagnosekriterium, da eine Erhöhung auch durch andere Erkrankungen wie Endometriose, benigne Gewebeveränderungen oder Eileiterentzündung ausgelöst werden kann und somit nicht spezifisch auf ein Ovarialkarzinom hinweist (28). Daher wird Trägerinnen einer pathogenen Variante in BRCA die prophylaktische Salpingo-Ovarektomie als risikoreduzierende Operation nach Abschluss der Familienplanung empfohlen (4).

### **1.3.3 Risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie**

Durch die risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie (RRSO) kann das Risiko von Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Variante, an Ovarialkarzinom zu erkranken, um 80% gesenkt werden (65).

Der Einfluss der RRSO auf das Brustkrebsrisiko von Mutationsträgerinnen ist Gegenstand der derzeitigen Forschung. Wurde in älteren Studien von einer Risikoreduktion von bis zu 50% ausgegangen (66), zeigt der Großteil aktueller Studien keinen Zusammenhang zwischen RRSO und dem Brustkrebsrisiko. Dies wird zum Teil auf Bias sowie auf nicht kontrollierte Confounder in älteren Arbeiten zurückgeführt (67). Einige Studien deuten darauf hin, dass sowohl die vorliegende pathogene BRCA-

## Einleitung

Variante (68), sowie das Alter, in dem die Frauen per RRSO operiert werden, den Effekt der RRSO auf das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, beeinflussen (67).

Während Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Variante mit 40 Jahren ein Risiko von 3% für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms haben, steigt dieses im Alter von 50 Jahren auf 10% (69). Daher wird die RRSO Frauen mit pathogener *BRCA1*-Variante in dem Alter von 35 - 40 Jahren empfohlen. Sollte eine pathogene *BRCA2*-Variante vorliegen, ist die RRSO zwischen dem 40. - 45. Lebensjahr indiziert (69). Voraussetzung ist jeweils, dass der Kinderwunsch abgeschlossen ist, eine interdisziplinäre Beratung mit Erläuterung des individuellen Erkrankungsrisikos für Brust- und Eierstockkrebs der Ratsuchenden sowie der Screening Möglichkeiten stattgefunden hat, eine ausführliche Aufklärung über die Operation und Restrisiken nach dieser erfolgte und der Patientin ausreichend Bedenkzeit gegeben wurde. Sollten diese Indikationen erfüllt sein, kann die RRSO durchgeführt werden (54, 55, 69) .

Die Operation sollte, wenn möglich, laparoskopisch durchgeführt werden. Es kommt zur vollständigen Entfernung der Ovarien sowie der Eileiter (70). Dabei kommt vor allem der präzisen Präparation und Entfernung der Salpingen vom Uterus eine besondere Bedeutung zu. Hier darf kein Rest verbleiben (71). Zusätzlich kann eine Spülung und Biopsieentnahme des Peritoneums erfolgen (72). Die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes ist von großer Bedeutung. So konnten Studien zeigen, dass in 6 - 17% der Fälle ein okkultes Malignom anhand der Biopsie diagnostiziert wurde bei zum Teil vorherigen, unauffälligen Ultraschalluntersuchungen (73-75).

### **1.3.3.1 Klimakterische Veränderung und gesundheitliche Folgen nach RRSO**

Durch die RRSO kommt es zu einer verminderten Östrogen- und Progesteronproduktion, was zu klimakterischen Symptomen führt. Sollte die Menopause vor dem 41. Lebensjahr eintreten, wird dies als prämatüre Ovarialinsuffizienz bezeichnet. Sie geht mit vasomotorischen Beschwerden wie dem Auftreten von Hitzewallungen und Schweißausbrüchen, aber auch einer Verschlechterung der sexuellen Funktion einher (76, 77).

Frauen kommen durchschnittlich im Alter von 52 Jahren auf natürliche Weise in die Menopause (77). Ist diese operativ induziert, berichten die Frauen von stärkeren sexuellen Dysfunktionen und klimakterischen Symptomen im Vergleich zu Frauen mit

natürlich eingetretener Menopause (78, 79). Zudem konnte gezeigt werden, dass prämenopausale Frauen eine stärkere Zunahme vasomotorischer Beschwerden nach RRSO erfahren als Frauen, die vor der Operation bereits in der Menopause waren (80).

Der abnehmende Östrogenspiegel hat nicht nur Auswirkungen auf die klimakterischen Veränderungen, sondern auch auf den Knochenstoffwechsel. Die Knochendichte und -struktur nimmt ab, was mit einer erhöhten Frakturgefahr verbunden ist. Um dem vorzubeugen, wird eine HRT empfohlen (77, 78, 81).

Zudem erhöht die RRSO bei prämenopausalen Frauen das Risiko für kognitive Einschränkungen und Demenz im höheren Lebensalter. Auch hier kann der Einsatz einer HRT bis zum natürlichen Menopausenalter das Risiko kognitiver Beeinträchtigungen minimieren (78, 81).

### **1.3.3.2 Hormonersatztherapie**

Der Einsatz einer HRT zur Reduktion klimakterischer Beschwerden wird aufgrund möglicher Nebenwirkungen kontrovers diskutiert und stellt eine individuelle Entscheidung zwischen Patientin und Arzt\*Ärztin dar (82, 83).

Es gibt zwei verschiedene Behandlungsmöglichkeiten: 1. der Einsatz von Östrogen als Monotherapie bei Frauen nach stattgefundener Hysterektomie oder 2. die Kombination aus Östrogen plus Gestagen. Die HRT gilt als effektivste Möglichkeit, menopausale Beschwerden zu vermindern, scheint jedoch das Auftreten thromboembolischer Ereignisse oder kardiovaskulärer Erkrankungen zu erhöhen (82).

Daneben ist der Einfluss der HRT auf das Entstehen von Brustkrebs von großer Bedeutung. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass durch die kurzzeitige HRT-Einnahme kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zu erwarten ist (83, 84). Die Östrogenmonotherapie scheint das Mammakarzinomrisiko nicht zu erhöhen, bezogen auf die Kombinationstherapie sind weitere Studien nötig (83, 85).

Die HRT übt vor allem einen positiven Einfluss auf die vasomotorischen Beschwerden nach der Operation bei zuvor prämenopausalen Frauen aus, jedoch kann der Ausgangswert vor der RRSO nicht wieder erreicht werden (80, 86).

## **1.4 Fragestellung und Arbeitshypothesen**

Die Ergebnisse aus der Literatur lassen offen, inwieweit die RRSO die körperliche und psychische Gesundheit von Trägerinnen pathogener BRCA-Varianten beeinflusst.

## Einleitung

Zudem ist unklar, welchen Effekt der präoperative Menopausenstatus und die Zeit nach RRSO auf die klimakterischen Beschwerden nach der Operation ausüben.

In der vorliegenden Arbeit soll ermittelt werden, wie viele Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Variante sich für die prophylaktische Entfernung der Eierstöcke und Eileiter entschlossen hatten.

Zudem soll ein Gruppenvergleich zwischen Probandinnen mit versus ohne stattgefundener RRSO erstellt werden. Hierbei sollen die Gruppen hinsichtlich Angst und Depressivität aber auch der Lebensqualität auf Unterschiede untersucht werden. Ziel ist, den Einfluss der Operation auf das Leben der Frauen zu ermitteln.

Innerhalb der Gruppe mit durchgeführter RRSO sollen die Veränderungen der klimakterischen Beschwerden über die Zeit analysiert werden. Überdies soll der Einfluss verschiedener Parameter wie Menopausenstatus präoperativ, Alter zum Operationszeitpunkt und Krebserkrankung auf die klimakterischen Beschwerden evaluiert werden.

Des Weiteren soll in dieser Untersuchung der Frage nachgegangen werden, welche möglichen Therapieoptionen zur Minderung der klimakterischen Symptome von den Patientinnen gewählt wurden und welchen Erfolg diese kurz- und langfristig hatten.

Hieraus ergeben sich folgende Arbeitshypothesen:

H<sub>1</sub>: Frauen mit pathogener *BRCA1/2*-Variante unterscheiden sich nach RRSO in der Lebensqualität von Frauen mit pathogener *BRCA1/2*-Variante ohne RRSO.

H<sub>2</sub>: Im Vergleich zu einem Monat postoperativ verändern sich die klimakterischen Symptome über die Zeit nach RRSO.

H<sub>3</sub>: Der Zeitpunkt der RRSO (prä- oder postmenopausal) ist relevant für die Stärke der klimakterischen Symptome.

H<sub>4</sub>: Der Einsatz der HRT allein wirkt sich auf die klimakterischen Symptome nach RRSO aus.

Die Studie soll als Pilotprojekt für weitere Studien dienen. Die Ergebnisse sollen bei der Beratung von Frauen, die vor der Entscheidung einer prophylaktischen Ovariectomie stehen, helfen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienaufbau

Innerhalb der vorliegenden Studie wurden Frauen, bei denen im Zeitraum von 2015 - 2018 am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) der Charité eine pathogene BRCA-Variante diagnostiziert wurde, kontaktiert und hinsichtlich ihrer Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer RRSO befragt. Die Studie wurde von November 2019 bis März 2020 am FBREK-Zentrum der Charité durchgeführt. Zuvor erfolgte eine Prüfung und Bewilligung der Studie durch die Ethikkommission der Charité (Antragsnummer EA4/198/19).

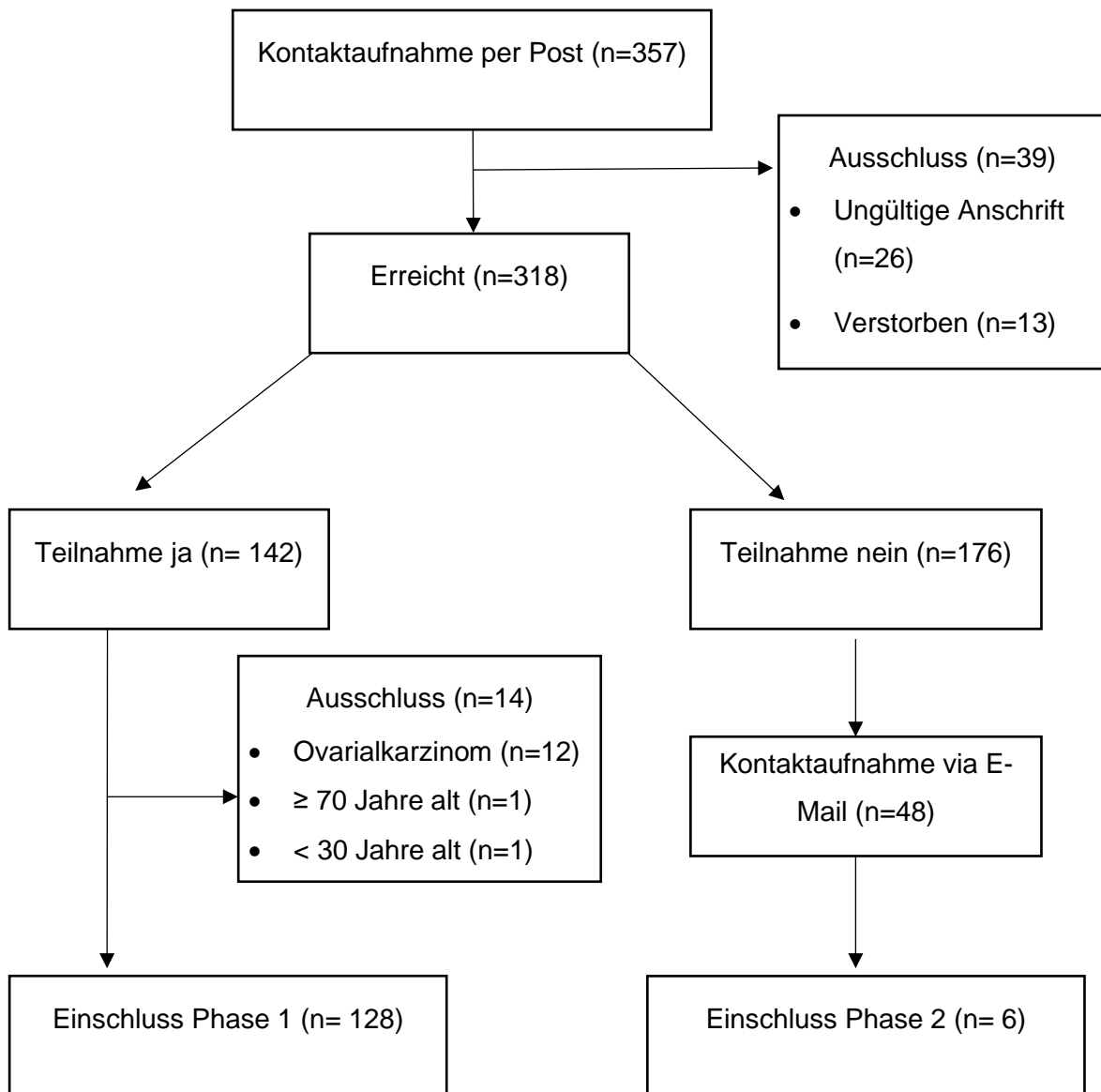
Folgende Einschlusskriterien sollten die Probandinnen erfüllen:

- Alter zwischen 30 -70 Jahren
- Trägerin einer pathogenen *BRCA1/2*-Variante
- Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung mit Zustimmung zur Kontaktaufnahme für Studienzwecke
- nicht an Ovarialkarzinom erkrankt

Waren die Einschlusskriterien erfüllt, wurde die Ratsuchende schriftlich kontaktiert. Insgesamt bestand die Studie aus zwei Phasen. In der ersten Phase erfolgte die Kontaktaufnahme postalisch. Hierbei bekamen die potenziellen Probandinnen beide Fragebögen zugesandt mit der Bitte um Studienteilnahme und der Ausfüllung des für sie zutreffenden Fragebogens. Nach Abschluss der ersten Phase wurden die Studienunterlagen per E-Mail an die Ratsuchenden verschickt, die einer Kontaktaufnahme in dieser Form zugestimmt und eine gültige E-Mail-Adresse in den Unterlagen angegeben hatten. In der zweiten Phase wurden nur Ratsuchende angeschrieben, die nicht an der ersten Phase teilgenommen hatten.

Die zweiphasige Kontaktaufnahme wurde gewählt, da die Testung und die Erhebung der Einverständniserklärung der potentiellen Probandinnen in den Jahren zwischen 2015 - 2018 stattgefunden hatte. Bei der Erstellung des Studiendesigns war nicht klar, wie viele Frauen damals der Kontaktaufnahme per E-Mail zugestimmt hatten, da die digitale Kommunikation erst in den Jahren danach stark zunahm (87). Um möglichst viele Frauen erreichen zu können, wurde sich daher sowohl für die postalische als auch elektronische Kontaktaufnahme entschieden.

Eine detaillierte Darstellung der zweiphasigen Kontaktaufnahme ist in der Abbildung 8 zu finden.



Phase 1: Kontaktaufnahme per Post

Phase 2: Kontaktaufnahme via E-Mail

**Abbildung 4: Flussdiagramm Kontaktaufnahme und Studienteilnahme**



## 2.2 Fragebogenaufbau

An die Probandinnen wurden zwei Fragebögen verschickt. Fragebogen A war für Probandinnen, die bislang nicht per RRSO behandelt wurden und Fragebogen B für Frauen, die bereits per RRSO operiert worden waren. Die Probandinnen mussten selbstständig den für sie zutreffenden Fragebogen auswählen. Beide Fragebögen erfassten identische demografische Daten jeweils mit einigen zusätzlichen Variablen. In beiden Fragebögen wurden die Parameter Angst und Depressivität sowie Lebensqualität und Gesundheitsstatus mit denselben Messinstrumenten erhoben. Im Fragebogen B wurden zusätzlich klimakterische Beschwerden sowie die Nutzung von Maßnahmen zur Symptomlinderung und deren Erfolg erfragt. Das Studiendesign ist in der Abbildung 5 dargestellt.

Die eingesetzten Messinstrumente werden in den Abschnitten 2.2.1 - 2.2.5 erläutert. Die beiden Fragebögen sind im Anhang (Seite 96 - 107) angefügt.

## Methodik

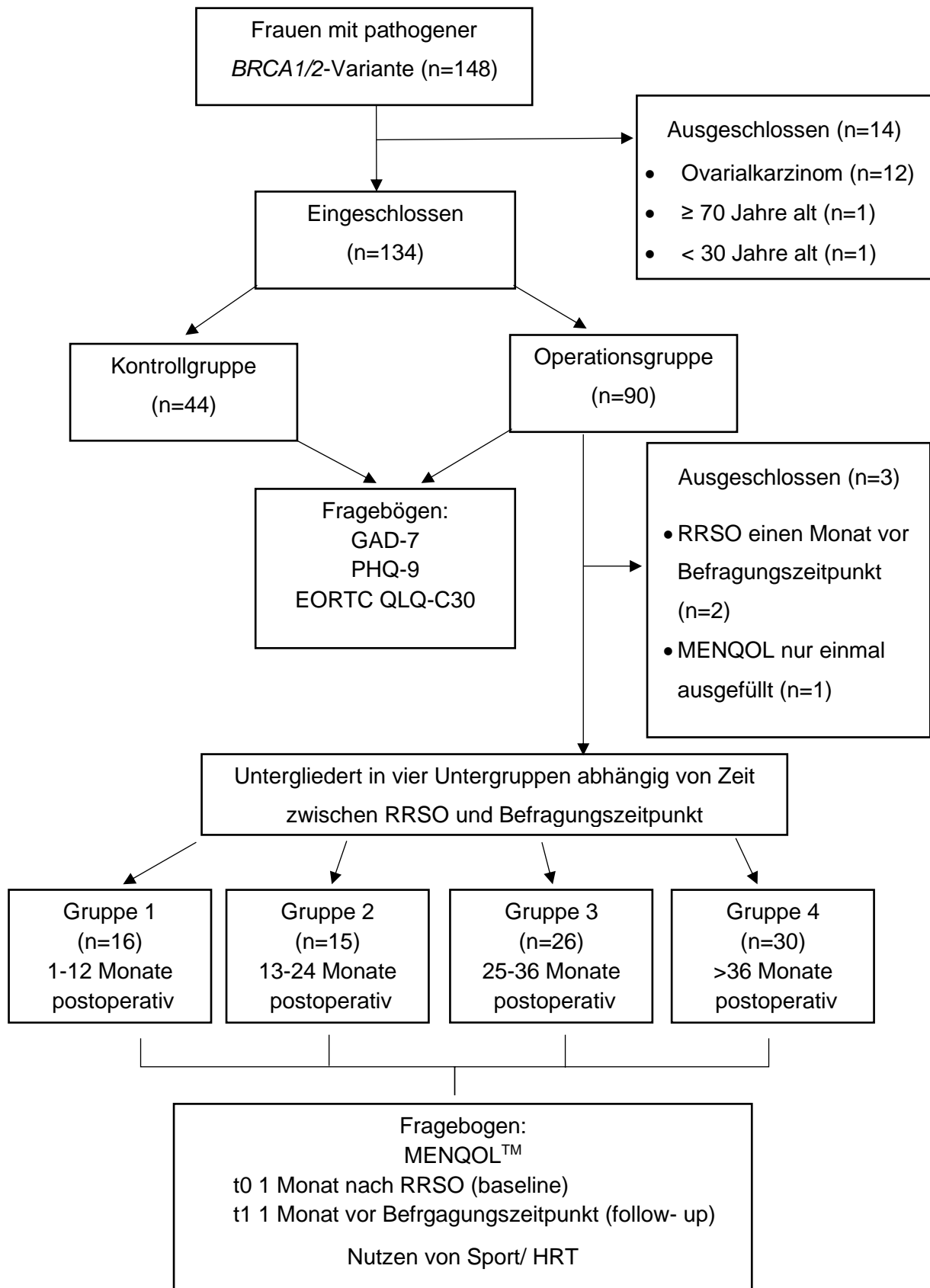


Abbildung 5: Flussdiagramm Studiendesign

### **2.2.1 Erhebung demografischer Daten**

Folgende demografische Variablen wurden in beiden Fragebögen erhoben:

- Familienstand
- Berufstätigkeit
- Anzahl an leiblichen Kindern
- Zeitpunkt der genetischen Analyse und vorliegende pathogene Variante
- Krebserkrankung und gegebenenfalls Zeitpunkt der Diagnose
- Metastasierung und gegebenenfalls Zeitpunkt der Diagnose

Für die Auswertung wurden die Probandinnen in den Variablen „Familienstand“ sowie „Berufstätigkeit“ in zwei Gruppen gegliedert. Sie wurden der Gruppe „Partnerschaft“ zugeordnet, wenn sie verheiratet waren oder in einer festen Partnerschaft lebten. Geschiedene, verwitwete oder ledige Frauen bildeten die Gruppe „alleinstehend“. Probandinnen wurden als „berufstätig ja“ eingestuft, wenn sie im Fragebogen „berufstätig/ in Ausbildung“ angegeben hatten. Alle anderen Antworten wurden als „berufstätig nein“ zusammengefasst.

In dem Fragebogen A wurde zusätzlich der Menopausenstatus der Probandinnen erfasst. Sie wurden als prämenopausal eingestuft, wenn sie innerhalb des letzten Jahres vor Befragungszeitpunkt mindestens einmal menstruiert hatten. Zudem wurde erfragt, ob sie planen, sich zukünftig per RRSO operieren zu lassen.

Um den präoperativen Menopausenstatus in der Gruppe der per RRSO operierten Probandinnen zu ermitteln, sollten die Frauen im Fragebogen B angeben, ob sie innerhalb eines Jahres vor der RRSO menstruiert hatten. Wenn dies zutraf, wurde die Probandin als prämenopausal definiert. Zudem wurde der Zeitpunkt der RRSO erfragt.

### **2.2.2 Erhebung von Angst und Depressivität**

Die psychische Belastung der Probandinnen wurde mittels Generalized Anxiety Disorder (GAD)-7 erfasst. Hierbei handelt es sich um einen validierten Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erhebung genereller Angst. Der Fragebogen besteht aus sieben Items.

Mithilfe des Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 wurde das Ausmaß der Depressivität ermittelt. Der Fragebogen beinhaltet insgesamt neun Items

Es wurde jeweils die deutsche Version beider Fragebögen genutzt. Bei beiden Messinstrumenten sollten die Probandinnen auf einer Skala von 0 bis 3 angeben, wie

stark sie sich durch die Beschwerden in den letzten zwei Wochen beeinträchtigt gefühlt hatten. Dabei bedeutete der Wert 0 „überhaupt nicht“ und der Wert 3 „beinahe jeden Tag“.

Bei der Auswertung wurde pro Bogen eine Gesamtpunktzahl durch die Addition der einzelnen Spaltensummen errechnet. Im GAD-7 liegt die Maximalpunktzahl bei 21 Punkten. Dabei bedeuten 5-9 Punkte eine milde, 10-14 Punkte eine moderate und 15 Punkte und mehr eine schwere Angstsymptomatik

Im PHQ-9 können maximal 27 Punkte erreicht werden. Dabei stehen Gesamtwerte von 5-9 für eine milde, 10-14 für eine moderate, 15-19 für eine mittelschwere und Werte ab 20 für eine schwere Depressivität (88, 89).

### **2.2.3 Erhebung der Lebensqualität und des Gesundheitsstatus**

Die Lebensqualität und der Gesundheitsstatus der Probandinnen wurden durch die deutsche Version des EORTC quality of life questionnaire (QLQ) C30 (Version 3.0) ermittelt. Der Fragebogen besteht aus 30 Items, die in zehn Subskalen untergliedert sind. Es gibt fünf funktionelle Subskalen (physische -, rollen-, emotionale -, kognitive - und soziale Funktion), drei Symptomsubskalen (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen), eine Subskala zur Lebensqualität und globalen Gesundheit sowie sechs zusätzliche Items (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten).

Die Probandinnen sollten jeweils auf einer Skala von 1 bis 4 angeben, wie häufig bestimmte Symptome in der letzten Woche aufgetreten waren oder wie stark sie sich durch diese beeinträchtigt gefühlt hatten. Dabei bedeutete 1 „überhaupt nicht“ und 4 „sehr“.

Bei der Erfassung der Lebensqualität und globalen Gesundheit wurden die Probandinnen gebeten, ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand innerhalb der letzten Woche vor dem Befragungszeitpunkt auf einer Skala von 1 bis 7 (1= „sehr schlecht“, 7= „ausgezeichnet“) einzuschätzen. In dem Fragebogen B wurden die Probandinnen zusätzlich gebeten, ihre Lebensqualität vor der RRSO anzugeben.

Pro Subskala wurde der Mittelwert aus den dazugehörigen Items errechnet. Dieser wurde in einen Wert zwischen 0 – 100 transferiert. Dabei stehen hohe Werte für ein hohes Maß an Funktionalität und eine hohe Lebensqualität. In den Symptomsubskalen stehen hohe Werte für eine große Beeinträchtigung durch die Symptome (90, 91).

In der Studie wurde vorab festgelegt, welche Skalen für die Fragestellung relevant sind. Dabei wurden alle funktionellen Subskalen, Lebensqualität und globale Gesundheit sowie zwei Symptomsubskalen (Fatigue, Schmerzen) und ein extra Item (Insomnie) als relevant für die Fragestellungen eingestuft und später ausgewertet.

### **2.2.4 Erhebung klimakterischer Beschwerden**

Die Erfassung der klimakterischen Beschwerden erfolgte nur bei Frauen mit durchgeführter RRSO. Dafür wurde die deutsche Version des Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)<sup>TM</sup> genutzt. Die Probandinnen wurden gebeten, das Ausmaß ihrer klimakterischen Beschwerden sowohl einen Monat nach RRSO als auch einen Monat vor dem Befragungszeitpunkt einzuschätzen. Dabei sollten sie angeben, ob sie das jeweilige Symptom verspürt hatten. Falls ja, wurde auf einer Skala von 0 bis 6 (0= „überhaupt nicht störend“, 6= „äußerst störend“) erfragt, wie störend das Symptom empfunden wurde.

Der MENQOL<sup>TM</sup> besteht aus 29 Items, die in vier Bereiche untergliedert werden: vasomotorische Symptome (drei Items, Hitzewallungen, übermäßiges Schwitzen und Nachtschweiß), psychosoziale Symptome (sieben Items, z.B. deprimiert/niedergeschlagen sein, Bedürfnis allein sein zu wollen), physische Symptome (16 Items, z.B. Schlafprobleme, Schmerzen, Energiemangel, verminderte Ausdauer, Gewichtszunahme, Obstipation, Inkontinenz) und Sexualität (drei Items, z.B. vaginale Trockenheit, Vermeidung von Intimität).

Für die Auswertung erfolgte die Umkodierung der Werte in eine 8-Punkteskala, dabei steht der Wert 1 für keine Symptome und der Wert 8 für äußerst störende Symptome. Anschließend wurde pro Bereich der Mittelwert aus den dazugehörigen Itemantworten errechnet, der Werte von 1 bis 8 annehmen kann (92, 93).

### **2.2.5 Erhebung von Maßnahmen zur Linderung klimakterischer Beschwerden**

In Fragebogen B wurde ebenfalls erfragt, ob Maßnahmen zur Linderung der klimakterischen Beschwerden nach RRSO ergriffen worden waren. Dabei konnten die Probandinnen zwischen folgenden Maßnahmen wählen (Mehrfachnennungen waren möglich):

- Sport
- Entspannungsübungen
- Pflanzliche Präparate
- Hormonersatztherapie (rein Östrogen, Gestagen-Östrogen- oder anderes Präparat)
- Andere (Freitextangabe)

Die Probandinnen sollten zusätzlich auf einer Skala von 1 bis 5 (1= „gar nicht“, 5= „sehr“) einschätzen, wie sehr die genutzten Maßnahmen die Beschwerden gelindert hatten.

Für die Auswertung wurden Probandinnen, die Sport, Entspannungsübungen pflanzliche Präparate oder „Anderes“ nutzten, in der Gruppe „Sport“ zusammengefasst.

Zwar wurden auch in Fragebogen A die Probandinnen in prä- und postmenopausal untergliedert, dennoch erfolgte in dieser Gruppe keine Erhebung von Maßnahmen zur Beschwerdeminderung. Vorab wurde davon ausgegangen, dass die Mehrheit der bislang noch nicht operierten Probandinnen prämenopausal sein würde. Die Frage nach klimakterischen Beschwerden und deren Linderung hätte eventuell zu Verwirrung geführt, da sie für den Großteil nicht zutreffend gewesen wäre. Um die Teilnahme an der Studie angenehmer zu gestalten und der in Bezug auf die Hauptfragestellung untergeordneten Relevanz dieser Erhebung, wurde daher darauf im Fragebogen A verzichtet.

## **2.3 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden mithilfe von IBM SPSS Statistics 25.0 anonymisiert statistisch ausgewertet. Bei allen Analysen wurden als statistisch signifikant p-Werte  $\leq 0,05$  gewertet.

### **2.3.1 Demografische Analyse**

Bei den demografischen Variablen wurde jeweils die Anzahl der Probandinnen sowie deren Prozentanteil am Gesamtkollektiv angegeben. Für die Darstellung der Altersverteilung wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Zusätzlich wurde die Gruppe, der per RRSO operierten Probandinnen, mit den nicht operierten Frauen auf Unterschiede in der demografischen Verteilung untersucht. Dies

erfolgte bei kontinuierlichen Variablen mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test für die Berechnung genutzt.

### 2.3.2 Multiple lineare Regression

Die Berechnung von Effekten einer unabhängigen Variablen (z.B. RRSO) auf eine abhängige Variable (z.B. Depressivität) erfolgte mittels multipler linearer Regression. Dabei konnte für den Einfluss anderer unabhängiger Variablen (z.B. Mammakarzinomkrankung) kontrolliert werden. In den im Kapitel drei dargestellten Ergebnissen zeigt der Regressionskoeffizient den Effekt der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable an. Dieser Effekt wurde auf Signifikanz geprüft.

Bei dichotomen Variablen (z.B. per RRSO operiert ja/ nein) wurde eine Ausprägung der Variable als Referenzkategorie festgelegt (z.B. nicht operiert). Der Regressionskoeffizient gibt an, um wie viele Einheiten sich die andere Variablenausprägung (z.B. per RRSO operiert) von der Referenzkategorie in der abhängigen Variablen (z.B. Depressivität) unterschied.

Für kontinuierliche Variablen (z.B. Alter) entsprach der Regressionskoeffizient dem Ausmaß der Änderung der unabhängigen Variable, wenn die abhängige Variable um eine Einheit erhöht wird (z.B. Veränderung des Depressionslevels um x Einheiten, wenn die Probandin ein Jahr älter wäre).

#### 2.3.2.1 Minimal clinic important difference (MCID)

Um die klinische Relevanz eines Effektes einschätzen zu können, wurde der Regressionskoeffizient mit dem MCID des jeweiligen Fragebogens verglichen. Werte des Regressionskoeffizienten  $\geq$  MCID wurden als klinisch relevant eingestuft. Zusätzlich wurde das Konfidenzintervall ausgewertet. Die MCIDs der verwendeten Fragebögen sind in Tabelle 4 angegeben.

**Tabelle 4: Übersicht MCIDs der verwendeten Fragebögen**

Fragebogen	MCID
GAD-7 (94)	4
PHQ-9 (95)	5
EORTC QLQ-C30 (96)	>10
MENQOL™ (92, 93)	1

### **2.3.2.2 Unterschiede Operationsgruppe vs. Kontrollgruppe**

Unterschiede zwischen Operations- und Kontrollgruppe im GAD-7, PHQ-9 und EORTC QLQ-C30 wurden mittels multipler linearer Regression untersucht. Dabei wurde für den Einfluss von Mammakarzinomkrankung, Alter, Berufstätigkeit, Familienstand und Kinderanzahl kontrolliert.

### **2.3.2.3 Klimakterische Veränderungen in der Operationsgruppe**

Das Kollektiv nach RRSO wurde in vier Gruppen untergliedert, um zeitliche Veränderungen der klimakterischen Symptome darzustellen. Dies erfolgte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der RRSO: Gruppe 1: 1-12 Monate postoperativ; Gruppe 2: 13-24 Monate postoperativ; Gruppe 3: 25-36 Monate postoperativ; Gruppe 4: > 36 Monate postoperativ.

Hierfür wurde pro Gruppe mittels gepaartem t-Test die Veränderung zwischen Baseline und Follow-up-Wert untersucht. Zudem wurden die Baseline und Follow-up-Werte zwischen den Gruppen mittels multipler linearer Regression unter Kontrolle von präoperativen Menopausenstatus, Alter zur RRSO, Mammakarzinomkrankung und Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden auf signifikante Unterschiede geprüft.



### 3. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind wie folgt strukturiert: Zuerst wird in Kapitel 3.1 das Probandinnenkollektiv beschrieben. Im Kapitel 3.2 (ab Seite 46) erfolgt ein Vergleich der per RRSO operierten Probandinnen (= Operationsgruppe (OPG)) mit den nicht operierten Frauen (= Kontrollgruppe (KG)) hinsichtlich Angst, Depressivität, Gesundheit und Lebensqualität. Anschließend wird in Kapitel 3.3 (ab Seite 51) die Operationsgruppe allein untersucht und die Veränderungen der klimakterischen Symptome innerhalb dieser Gruppe dargestellt.

#### 3.1 Kollektivbeschreibung

Insgesamt wurden 357 Frauen kontaktiert. Davon hatten 26 (7,3%) eine ungültige Postanschrift und 13 (3,6%) waren verstorben, so dass 318 (89,1%) erreicht wurden. An der ersten Phase nahmen 142 (44,7%) Probandinnen teil. Von diesen mussten 14 (9,9%) ausgeschlossen werden: 12 Probandinnen gaben an, an einem Ovarialkarzinom erkrankt zu sein, zwei Frauen lagen außerhalb der Altersspanne. Nach der ersten Phase wurden 128 (40,3%) Probandinnen in die Studie aufgenommen.

Von den 176 (55,3%) Frauen, die nicht an der ersten Phase teilnahmen, konnten 48 (27,3%) Probandinnen per E-Mail kontaktiert werden. Der Rücklauf in der zweiten Phase lag bei sechs (12,5%) Probandinnen. Die zweiphasige Kontaktaufnahme sowie die Rücklaufquote sind in der Abbildung 4 (Seite 32) veranschaulicht.

Insgesamt waren 90 (67,2%) der 134 Probandinnen per RRSO operiert worden. Die Kontrollgruppe bestand somit aus 44 Probandinnen (32,8%) ohne durchgeführte RRSO zum Befragungszeitpunkt. Durch fehlende Angaben kann bei einigen Fragestellungen die Probandinnenanzahl von der Gesamtprobandinnenanzahl abweichen.

Die demografische Verteilung beider Kollektive ist in Tabelle 5 dargestellt. Fehlende Angaben wurden als „fehlend“ in der Tabelle gekennzeichnet. Mittelwerte, Standardabweichungen und Prozentangaben wurden auf eine Kommastelle gerundet.

## Ergebnisse

**Tabelle 5: Demografische Verteilung Operationsgruppe und Kontrollgruppe**

Parameter	Operationsgruppe n = 90	Kontrollgruppe n = 44	p-Wert
Aktuelles Alter in Jahren M (SD)	52,2 (7,9)	39,5 (9,4)	<0,01
Alter zum Zeitpunkt der RRSO in Jahren M (SD)		-	
Gesamt	49,1 (8,0)		
<i>BRCA1</i>	47,7 (7,8)		
<i>BRCA2</i>	52,1 (7,9)		
Familienstand n (%)			0,87
Partnerschaft	65 (72,2)	32 (72,7)	
Alleinstehend	24 (26,7)	11 (25,0)	
Fehlend	1 (1,1)	1 (2,3)	
Berufstätig n (%)			0,95
ja	70 (77,8)	34 (77,3)	
nein	20 (22,2)	10 (22,7)	
Kinder n (%)			<0,01
0	18 (20,0)	16 (36,4)	
1	21 (23,3)	14 (31,8)	
2	37 (41,1)	12 (27,3)	
3	11 (12,2)	2 (4,5)	
≥ 4	2 (2,2)	0	
Fehlend	1 (1,1)	0	
pathogene <i>BRCA</i> Variante n (%)			0,54
<i>BRCA1</i>	62 (68,9)	28 (63,6)	
<i>BRCA2</i>	28 (31,1)	16 (36,4)	
MaCa n (%)			0,21
Nein	29 (32,2)	19 (43,2)	
Ja	61 (67,8)	25 (56,8)	
Metastasen n (%)			0,37
Nein	82 (91,1)	39 (88,6)	
Ja	6 (6,7)	5 (11,4)	
Fehlend	2 (2,2)	0	
Aktueller Menopausenstatus n (%)			
Prämenopausal	-	33 (75,0)	
Postmenopausal	-	10 (22,7)	
Fehlend	-	1 (2,3)	

## Ergebnisse

RRSO zukünftig geplant n (%)			
Nein	-	8 (18,2)	
Ja	-	34 (77,3)	
Fehlend	-	2 (4,5)	
Menopausenstatus präoperativ n (%)			
prämenopausal	42 (46,7)	-	
postmenopausal	48 (53,3)	-	
Maßnahmen zur Beschwerdeminderung n (%)			
keine	9 (6,7)	-	
Sport	58 (43,3)	-	
HRT	9 (6,7)	-	
Sport + HRT	14 (10,4)	-	
Zeit zwischen RRSO und Befragung in Jahren M (SD)	2,9 (3,5)	-	
Operationsgruppen n (%)			
Gruppe 1	16 (18,4)	-	
Gruppe 2	15 (17,2)	-	
Gruppe 3	26 (29,9)	-	
Gruppe 4	30 (34,5)	-	

Gruppe 1: 2-12 Monate postoperativ, Gruppe 2: 13-24 Monate postoperativ, Gruppe 3: 25-36 Monate postoperativ, Gruppe 4: > 36 Monate postoperativ  
HRT: Hormonersatztherapie; M (SD): Mittelwert (Standardabweichung); MaCa: Mammakarzinom; n: Anzahl

### 3.1.1 Soziodemografische Daten

#### 3.1.1.1 Alter

Die Probandinnen in der Operationsgruppen waren zum Zeitpunkt der Befragung mit durchschnittlich 52,2 Jahre (SD 7,9) signifikant älter als Probandinnen in der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ).

#### 3.1.1.2 Familienstand

In beiden Gruppen lebten die meisten Probandinnen in einer festen Partnerschaft (OPG  $n = 65$ ; 72,2%; KG  $n = 32$ ; 72,7%). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Familienstand zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,87$ ).

### **3.1.1.3 Berufstätigkeit**

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in der Berufstätigkeit ( $p = 0,95$ ). Die Mehrheit (77%) der Probandinnen war in beiden Gruppen berufstätig.

### **3.1.1.4 Kinderanzahl**

In der Anzahl der Kinder gab es zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,01$ ). In der Kontrollgruppe waren 36,4% ( $n = 16$ ) kinderlos in der Operationsgruppen waren es mit 20% ( $n = 18$ ) weniger Probandinnen. Von den Frauen mit Kindern hatten in der Kontrollgruppe die meisten ein Kind ( $n = 14$ ; 31,8%), in der Operationsgruppe traten zwei Kinder am häufigsten auf ( $n = 37$ ; 41,1%). Zudem gaben 13 (14,4%) der per RRSO operierten Frauen an, mehr als zwei Kinder zu haben (vgl. KG  $n = 2$ ; 4,5%).

### **3.1.1.5 Pathogene BRCA-Variante**

In beiden Gruppen wiesen die meisten Probandinnen eine pathogene Variante im *BRCA1*-Gen auf (OPG  $n = 62$ ; 68,9%; KG  $n = 28$ ; 63,6%).

### **3.1.1.6 Mammakarzinom und Metastasierung**

Die meisten Probandinnen in beiden Gruppen waren an einem Mammakarzinom erkrankt. Die Operationsgruppe hatte mit 67,8% ( $n = 61$ ) mehr erkrankte Probandinnen als die Kontrollgruppe ( $n = 25$ ; 56,8%). Davon waren in der Operationsgruppe sechs (6,7%) und in der Kontrollgruppe fünf (11,4%) metastasiert. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Inzidenz eines Mammakarzinoms ( $p = 0,21$ ) sowie in der Metastasierung ( $p = 0,37$ ).

## **3.1.2 Kontrollgruppe**

### **3.1.2.1 Menopausenstatus in der Kontrollgruppe**

In der Kontrollgruppe waren die meisten Frauen ( $n = 33$ ; 75%) prämenopausal zum Befragungszeitpunkt.

### **3.1.2.2 Wunsch nach RRSO in der Kontrollgruppe**

Zudem planten 34 Frauen (77,3%) in der Kontrollgruppe, sich zukünftig per RRSO operieren zu lassen.

### **3.1.3 Operationsgruppe**

#### **3.1.3.1 Alter zum Zeitpunkt der RRSO**

Die Probandinnen waren im Durchschnitt mit 49,1 Jahren (SD 8,0) per RRSO operiert worden. Unterteilt man sie nach pathogener BRCA-Variante ließen sich Trägerinnen einer pathogenen *BRCA1*-Variante durchschnittlich etwas jünger operieren als Frauen mit pathogener *BRCA2*-Variante ( $47,7 \pm 7,8$  vs.  $52,1 \pm 7,9$ ).

#### **3.1.3.2 Präoperativer Menopausenstatus in der Operationsgruppe**

Zum Zeitpunkt der RRSO waren mehr Frauen aus der Operationsgruppe postmenopausal ( $n = 48$ ; 53,3%) als prämenopausal ( $n = 42$ ; 46,7%).

#### **3.1.3.3 Maßnahmen zur Minderung postoperativer Beschwerden in der Operationsgruppe**

Die meisten Frauen ( $n = 58$ ; 43,3%) machten Sport, Entspannungsübungen etc., um Beschwerden nach der RRSO zu mindern. Eine Hormonersatztherapie allein wurde von neun (6,7%) der 90 Probandinnen durchgeführt. Die Kombination aus Sport und Hormonersatztherapie nutzen 14 (10,4%) der von insgesamt 90 operierten Frauen.

#### **3.1.3.4 Unterteilung der Operationsgruppe abhängig vom Operationszeitpunkt**

Probandinnen innerhalb der Operationsgruppe wurden in Abhängigkeit zum Operationszeitpunkt in vier Untergruppen unterteilt. Dabei wurden von den 90 operierten Probandinnen zwei Frauen ausgeschlossen, da der Abstand des Befragungszeitpunktes zu der Operation weniger als einen Monat betrug. Eine weitere Probandin machte nur Angaben zu einem Befragungszeitpunkt und wurde daher ebenfalls nicht mit in die Auswertung aufgenommen.

Die meisten Probandinnen ( $n = 30$ ; 34,5%) waren über 36 Monate postoperativ (Gruppe 4). Bei 26 Frauen (29,9%) lagen 25-36 Monate zwischen RRSO und Befragung (Gruppe 3). Die wenigsten Probandinnen befanden sich 13-24 Monate ( $n = 15$ ; 17,2%; Gruppe 2) beziehungsweise bis zu einem Jahr ( $n = 16$ ; 18,4%; Gruppe 1) postoperativ.

### **3.2 Vergleich Operationsgruppe mit Kontrollgruppe**

Im Folgenden wurden Unterschiede zwischen Operations- und Kontrollgruppe in den Parametern Angst, Depressivität, Gesundheit und Lebensqualität untersucht. Dabei wurde für den Einfluss von Mammakarzinomerkkrankung, Alter, Berufstätigkeit, Familienstand und Kinderanzahl kontrolliert. In den Tabellen 6 - 7 sind die Ergebnisse dargestellt. Signifikante ( $p \leq 0,05$ ) oder klinisch relevante Zusammenhänge (Regressionskoeffizient  $\geq$  MCID) sind hervorgehoben.

## Ergebnisse

### 3.2.1 Unterschiede in Angst (GAD-7) und Depressivität (PHQ-9)

**Tabelle 6: Einflussfaktoren auf den GAD-7 und PHQ-9**

Fragebogen	RRSO (ja)		MaCa (ja)		Partnerschaft (ja)		Berufstätig (ja)	
	Regressions- koeffizient	p - Wert	Regressions- koeffizient	p - Wert	Regressions- koeffizient	p - Wert	Regressions- koeffizient	p - Wert
GAD-7 n= 131	1,02 [KI -1,41 – 3,45]	0,41	0,54 [KI -1,34 – 2,42]	0,57	-0,79 [KI -2,83 – 1,26]	0,45	<b>-2,52</b> [KI -4,91 – (-0,12)]	<b>0,04</b>
PHQ-9 n= 127	1,12 [KI -1,55 – 3,79]	0,41	-0,04 [KI -2,09 – 2,0]	0,97	-2,09 [KI -4,37 – 0,29]	0,07	<b>-3,30</b> [KI -5,92 – (-0,69)]	<b>0,01</b>

erhöhte Werte entsprechen einem Anstieg der Beschwerden; 0 = überhaupt nicht und 3 = beinahe jeden Tag

GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7; KI: 95%- Konfidenzintervall; MaCa: Mammakarzinom; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; RRSO: risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie

Probandinnen, die per RRSO operiert worden waren, unterschieden sich nicht signifikant in Angst und Depressivität von der Kontrollgruppe ( $p = 0,41$ ). Frauen, die berufstätig waren, gaben signifikant weniger Angst ( $p = 0,04$ ) und Depressivität ( $p = 0,01$ ) an.

## Ergebnisse

### 3.2.2 Unterschiede im Gesundheitsfragebogen (EORTC QLQ-C30)

**Tabelle 7: Einflussfaktoren auf den EORTC QLQ-C30**

Skala	RRSO (ja)		MaCa (ja)		Partnerschaft (ja)		Berufstätig (ja)	
	Regressions- koeffizient	p - Wert	Regressions- koeffizient	p - Wert	Regressions- koeffizient	p - Wert	Regressions- koeffizient	p - Wert
PF <sup>a</sup> n=128	1,46 [KI -5,0- 7,91]	0,66	-0,88 [KI -5,83 – 4,07]	0,73	4,15 [KI -1,38 – 9,68]	0,14	<b>12,84</b> [KI 6,41 – 19,28]	<b>&lt;0,01</b>
RF <sup>a</sup> n=128	0,12 [KI -12,44 – 12,67]	0,99	-9,27 [KI -18,89 - 0,36]	0,06	4,10 [KI -6,65 - 14,86]	0,45	<b>19,63</b> [KI 7,10 - 32,16]	<b>&lt;0,01</b>
EF <sup>a</sup>	-1,31 [KI -14,60 - 11,99]	0,85	-3,57 [KI -13,86 - 6,72]	0,49	7,06 [KI -4,21 - 18,33]	0,22	6,40 [KI -6,84 - 19,64]	0,34
CF <sup>a</sup>	-2,96 [KI -15,88 - 9,84]	0,65	-3,38 [KI -13,29 - 6,54]	0,50	5,49 [KI -5,37 - 16,35]	0,32	<b>15,64</b> [KI 2,88 - 28,39]	<b>0,02</b>
SF <sup>a</sup>	-1,64 [KI -15,81 - 12,54]	0,82	-6,69 [KI -17,66 - 4,29]	0,23	3,84 [KI -8,18 - 15,86]	0,53	<b>11,64</b> [KI -2,48 - 25,75]	<b>0,11</b>
FA <sup>b</sup>	6,84 [KI -5,88 - 19,56]	0,29	8,74 [KI -1,11 - 18,58]	0,08	-7,04 [KI -17,83 - 3,74]	0,20	<b>-20,73</b> [KI -33,39 – ( -8,07)]	<b>&lt;0,01</b>
PA <sup>b</sup>	2,36 [KI -12,60 - 17,32]	0,76	-0,77 [KI -12,35 - 10,81]	0,90	-7,38 [KI -20,06 - 5,31]	0,25	<b>-12,72</b> [KI -27,61 - 2,18]	<b>0,09</b>
SL <sup>b</sup> n= 131	<b>14,76</b> [KI -3,74 - 33,26]	<b>0,12</b>	5,71 [KI -8,47 - 19,89]	0,43	-2,72 [KI -18,57 - 13,13]	0,74	-6,98 [KI -25,44 - 11,48]	0,46
QL2 <sup>c</sup> n= 131	-6,95 [KI -17,38 - 3,47]	0,19	-0,58 [KI -8,66 - 7,50]	0,89	<b>9,34</b> [KI 0,56; 18,12]	<b>0,04</b>	<b>11,59</b> [KI 1,32 - 21,87]	<b>0,03</b>



## Ergebnisse

GHS <sup>c</sup> n= 131	<b>-0,66</b> [KI -1,31 - 0]	<b>0,05</b>	0,03 [KI -0,47 - 0,53]	0,91	<b>0,55</b> [KI 0 - 1,09]	<b>0,05</b>	<b>0,75</b> [KI 0,11 - 1,39]	<b>0,02</b>
QOL <sup>c</sup> n= 131	-0,18 [KI -0,82 - 0,47]	0,59	-0,10 [KI -0,60 - 0,40]	0,70	<b>0,57</b> [KI 0,03 - 1,12]	<b>0,04</b>	<b>0,64</b> [KI 0,01 - 1,28]	<b>0,05</b>

CF: Cognitive functioning; EF: Emotional functioning; FA: Fatigue; GHS: Global health status; KI: 95%- Konfidenzintervall; MaCa: Mammakarzinom; PA: Pain; PF: Physical functioning; RF: Role functioning; RRSO: risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie; SF: Social functioning; SL: Insomnia; QL2: Global health statut+Quality of life; QOL: Quality of life

<sup>a</sup> erhöhte Werte entsprechen einem hohen Funktionslevel

<sup>b</sup> erhöhte Werte entsprechen einem Anstieg der Symptome

<sup>c</sup> erhöhte Werte entsprechen einem höheren Gesundheitszustand/ einer höheren Lebensqualität

### **3.2.2.1 Funktionelle Subskalen**

In den funktionellen Subskalen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Operations- und Kontrollgruppe. Berufstätige Probandinnen hatten signifikant höhere körperliche ( $p < 0,01$ ) und kognitive ( $p = 0,02$ ) Funktionslevel (= physical & cognitive functioning) und fühlten sich bei der Arbeit oder Freizeitbeschäftigung (= role functioning) signifikant weniger eingeschränkt ( $p < 0,01$ ) als nicht berufstätigen Frauen. Im Bereich des Soziallebens (= social functioning) war der Einfluss der Berufstätigkeit klinisch relevant, da der Regressionskoeffizient (11,64) über dem MCID (10) lag ( $p = 0,11$ ).

### **3.2.2.2 Symptomsubskalen**

Probandinnen in der Operationsgruppe berichteten von mehr Insomnie als Frauen in der Kontrollgruppe. Trotz fehlender Signifikanz ( $p = 0,12$ ) war dieser Unterschied klinisch relevant (Regressionskoeffizient = 14,76). Frauen, die berufstätig waren, berichteten von signifikant weniger Fatigue ( $p < 0,01$ ) und geringeren Schmerzen ( $p = 0,09$ ) als nicht berufstätige Probandinnen.

### **3.2.2.3 Globale Gesundheit und Lebensqualität**

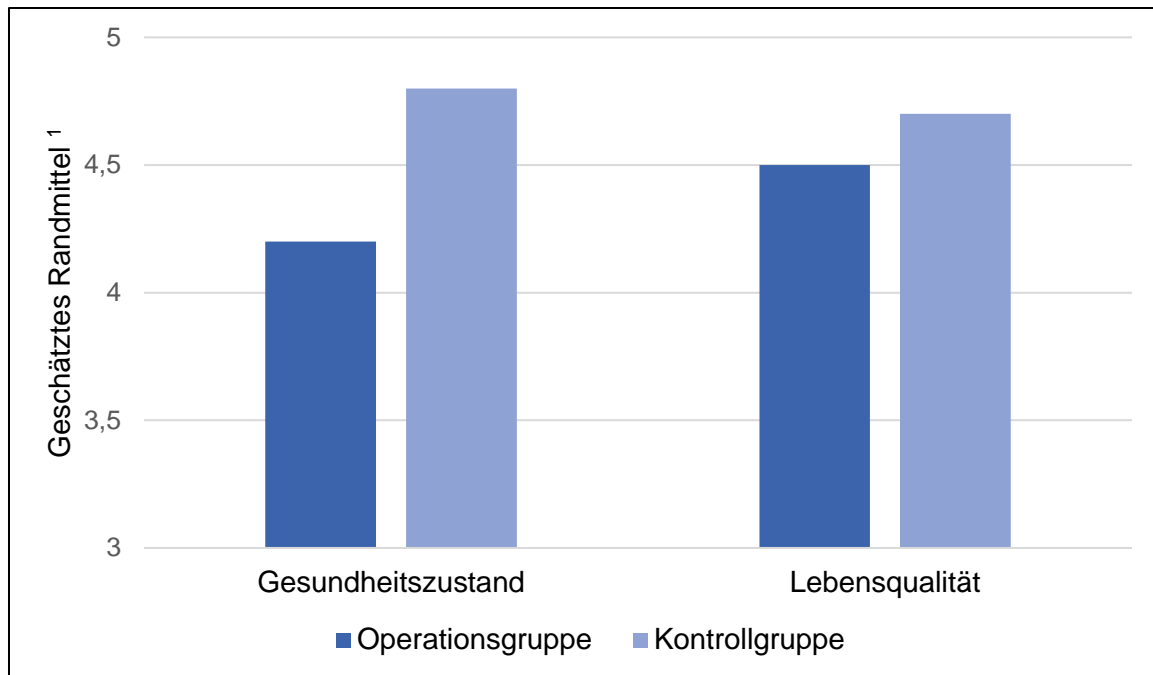
Zuerst wurden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität zusammengefasst ausgewertet (QL2). Dabei hatte die Operationsgruppe einen geringeren Wert als die Kontrollgruppe (Regressionskoeffizient = (-6,95);  $p = 0,19$ ).

Um diesen Unterschied genauer zu erfassen, wurden beide Items zusätzlich getrennt voneinander analysiert. Hier zeigte sich eine signifikante Abnahme des Gesundheitszustandes bei Probandinnen mit RRSO ( $p = 0,05$ ). Es ergab sich jedoch kein Unterschied in der Lebensqualität zwischen der Operations- und Kontrollgruppe ( $p = 0,59$ ). Damit konnte  $H_1$  nicht bestätigt werden.

Der Vergleich des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität zwischen Operations- und Kontrollgruppe ist in Abbildung 6 dargestellt.

Partnerschaft und Berufstätigkeit hatten einen positiv signifikanten Einfluss auf Gesundheitszustand und Lebensqualität ( $p \leq 0,05$ ).

## Ergebnisse



erhöhte Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand/ einer höheren Lebensqualität; 1 = sehr schlecht und 7 = ausgezeichnet

<sup>1</sup> Kontrollvariablen auf folgende Werte festgelegt: Alter = 47,96; Kinderanzahl = 1,34

**Abbildung 6: Unterschied zwischen Operations- und Kontrollgruppe in Gesundheitszustand und Lebensqualität zum Befragungszeitpunkt**

### 3.3 Vergleich innerhalb der Operationsgruppe

Wie im Kapitel 3.1.3.4 bereits beschrieben, gingen von den 90 Probandinnen, die per RRSO operiert worden waren, 87 in die folgende Datenauswertung ein.

#### 3.3.1 Veränderung klimakterischer Beschwerden über die Zeit

Im Folgenden wurde untersucht, ob sich die klimakterischen Beschwerden zwischen den Gruppen unterschieden und über die Zeit veränderten. Dabei wurde in den Baseline-Werten für den Einfluss von Mammakarzinomerkkrankung, Alter zur OP und präoperativer Menopausenstatus kontrolliert. In den Follow-up-Werten wurden der Baseline-Wert sowie Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden als zusätzliche Kontrollvariablen aufgenommen. Signifikante ( $p \leq 0,05$ ) oder klinisch relevante Zusammenhänge (Regressionskoeffizient  $\geq$  MCID) Werte sind hervorgehoben.

In der Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Analyse nach Symptomkomplex dargestellt. Die Abbildung 7 zeigt Veränderungen der klimakterischen Beschwerden über die Zeit.

## Ergebnisse

**Tabelle 8: Klimakterische Beschwerden einen Monat postoperativ und zum Befragungszeitpunkt**

<b>Symptom-komplex</b>	<b>Gruppe 1</b> n = 16 M (SD)	<b>Gruppe 2</b> n = 15 M (SD)	<b>Gruppe 3</b> n = 26 M (SD)	<b>Gruppe 4</b> n = 30 M (SD)	<b>p-Wert</b>
<b>vasomotorisch</b>					
Baseline	4,58 (2,45)	4,17 (2,18)	4,17 (2,47)	3,70 (2,34)	0,47
Follow-up	3,48 (2,45)	3,33 (2,36)	4,11 (2,34)	3,46 (2,29)	
Change	<b>-1,10 (1,96)</b>	-0,83 (1,49)	-0,06 (1,84)	-0,24 (1,52)	0,15
p-Wert	<b>0,04</b>	<b>0,05</b>	0,87	0,38	
<b>physisch</b>					
Baseline	3,11 (1,45)	3,38 (1,80)	2,96 (1,32)	3,12 (1,54)	0,88
Follow-up	3,18 (1,30)	3,43 (1,62)	3,14 (1,31)	3,38 (1,38)	
Change	0,08 (1,58)	0,05 (0,61)	0,18 (0,93)	0,26 (1,10)	0,93
p-Wert	0,85	0,77	0,34	0,21	
<b>sexuell</b>					
Baseline	2,44 (1,48)	4,27 (2,87)	3,88 (2,49)	3,37 (2,03)	0,13
Follow-up	2,42 (1,35)	3,87 (2,67)	3,90 (2,68)	3,27 (1,91)	
Change	-0,02 (0,96)	-0,40 (0,92)	0,01 (1,68)	-0,10 (0,91)	0,74
p-Wert	0,93	0,11	0,97	0,55	
<b>psychosozial</b>					
Baseline	2,80 (1,50)	3,51 (2,53)	2,78 (1,66)	2,71 (1,61)	0,62
Follow-up	2,79 (1,39)	3,63 (2,51)	2,78 (1,64)	2,84 (1,83)	
Change	- 0,02 (1,48)	0,11 (0,73)	0 (1,04)	0,13 (1,22)	0,87
p-Wert	0,96	0,55	1,00	0,57	

erhöhte Werte entsprechen einem Anstieg der wahrgenommenen Symptombeschwerden; 1= keine Symptome und 8=Symptome sind äußerst störend

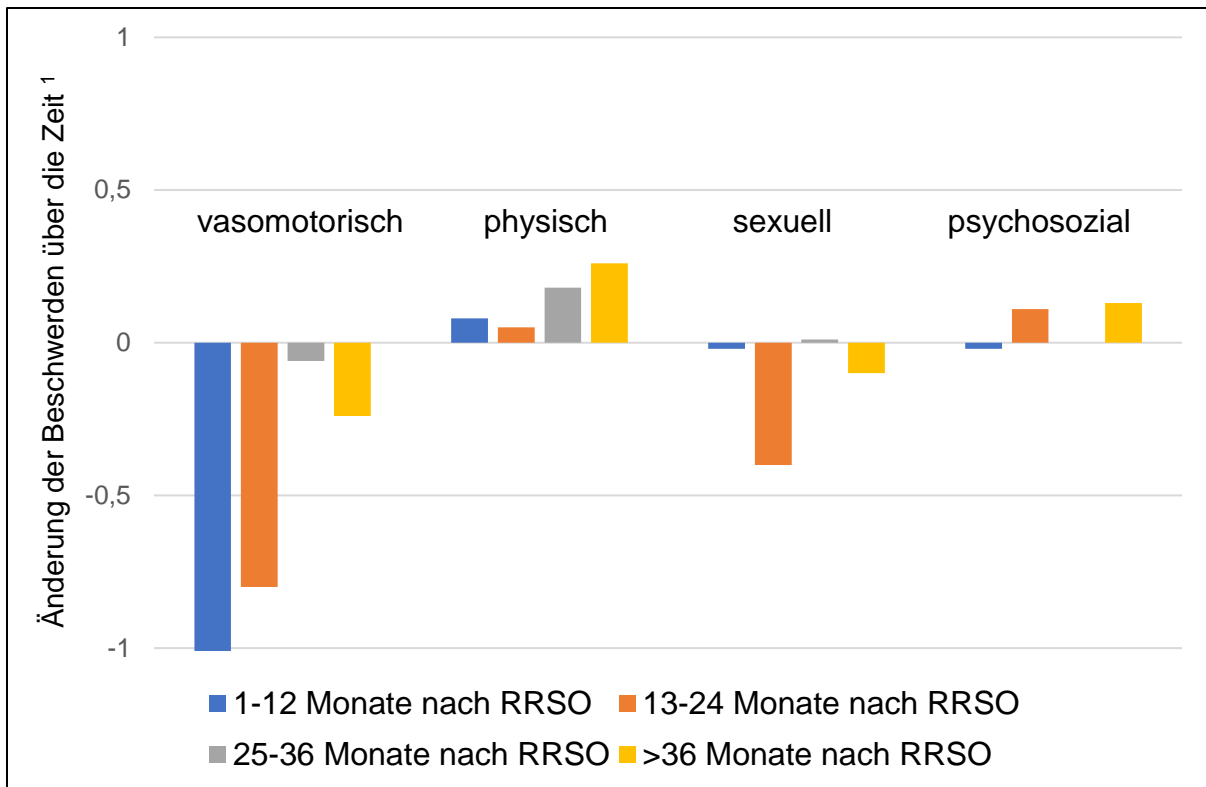
Gruppe 1: 2-12 Monate postoperativ, Gruppe 2: 13-24 Monate postoperativ, Gruppe 3: 25-36 Monate postoperativ, Gruppe 4: > 36 Monate postoperativ

Baseline Wert: Symptome innerhalb des ersten Monats postoperativ

Follow-up Wert: Symptome innerhalb eines Monats vor Befragungszeitpunkt

M (SD): Mittelwert (Standardabweichung)

## Ergebnisse



positive Werte entsprechen einem Anstieg der Beschwerden über die Zeit, negative Werte entsprechen einer Abnahme der Beschwerden über die Zeit; 1= keine Symptome und 8=Symptome sind äußerst störend

RRSO: risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie

<sup>1</sup> Differenz zwischen Baseline and Follow-up

**Abbildung 7: Veränderung der klimakterischen Symptome über die Zeit**

### 3.3.1.1 Vasomotorischer Symptomkomplex

Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in den Baseline- ( $p = 0,47$ ) und Follow-up-Werten ( $p = 0,15$ ).

Alle Gruppen berichteten von einer Abnahme der vasomotorischen Beschwerden wie Hitzewallungen oder Nachtschweiß über die Zeit. Abbildung 7 verdeutlicht, dass in den Gruppen 1 und 2 diese Veränderung am größten und zudem signifikant war ( $p \leq 0,05$ ).

### 3.3.1.2 Physischer Symptomkomplex

Sowohl einen Monat postoperativ als auch zum Befragungszeitpunkt fühlten sich die Probandinnen leicht (Mittelwert  $\approx 3$ ) durch physische Symptome wie Schlafprobleme, Schmerzen, Gewichtszunahme oder Energiemangel gestört. Alle Probandinnen berichteten von einer Zunahme der körperlichen Beschwerden nach RRSO. Diese war in keiner Gruppe signifikant. Zudem gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in den Befragungszeitpunkten ( $p \geq 0,88$ ).

### **3.3.1.3 Sexueller Symptomkomplex**

Die Gruppen 2 und 3 fühlten sich einen Monat postoperativ stärker durch vaginale Trockenheit oder verminderte Libido gestört als die Gruppen 1 und 4 (4,27; 3,88 vs. 2,44; 3,37). Trotzdem gab es unter Berücksichtigung der Kontrollvariablen keinen signifikanten Unterschied in den Baseline- ( $p = 0,13$ ) und Follow-up-Werten ( $p = 0,74$ ) zwischen den Gruppen. Die sexuellen Beschwerden veränderten sich über die Zeit innerhalb der Gruppen 1,3,4 kaum. Die Gruppe 2 bemerkte die stärkste jedoch nicht signifikante Verbesserung der sexuellen Beschwerden (Change = (-0,40);  $p = 0,11$ ).

### **3.3.1.4 Psychosozialer Symptomkomplex**

In den psychosozialen Symptomen wie Gefühl von Ängstlichkeit oder Unzufriedenheit mit dem eigenen Leben ergab die Analyse der Baseline-Werte keinen Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,62$ ). In den Gruppen 1 und 3 veränderten sich die Werte zwischen den Befragungszeitpunkten kaum bis gar nicht (Change  $\leq 0,02$ ;  $p \geq 0,96$ ). Insgesamt kam es zu keiner signifikanten Änderung der wahrgenommenen psychosozialen Beschwerden über die Zeit ( $p = 0,87$ ).

Zu H<sub>2</sub> kann zusammengefasst gesagt werden, dass sie für alle klimakterischen Symptomkomplexe abgelehnt wurde.

### **3.3.2 Einflussfaktoren auf die klimakterischen Symptome**

Im folgenden Abschnitt wurde der Einfluss der Variablen Menopausenstatus vor der Operation, Mammakarzinomkrankung und Maßnahmen zur Linderung der postoperativen Beschwerden auf die klimakterischen Symptome untersucht unter Kontrolle des Alters zur RRSO, OPG und ggf. Baseline-Werten. Hierbei wurde analysiert, wie groß der Einfluss der jeweiligen Variablen auf die Baseline- und Follow-up-Werte der einzelnen Symptomkomplexe war.

Lag keine Signifikanz vor, wurden die Ergebnisse bei einem Regressionskoeffizienten  $\geq 1$  ( $\hat{=}$  MCID) als klinisch relevant eingestuft.

Der Einfluss der Kontrollvariablen auf die klimakterischen Symptome ist in der Tabelle 9 dargestellt. Signifikante ( $p \leq 0,05$ ) oder klinisch relevante Zusammenhänge (Regressionskoeffizient  $\geq$  MCID) sind hervorgehoben.

## Ergebnisse

**Tabelle 9: Einflussfaktoren auf klimakterische Symptome nach RRSO**

Symptomkomplex	Präoperativer Menopausenstatus (prämenopausal)		MaCa (ja)		HRT / Sport (ja)	
	Regressionskoeffizient	p-Wert	Regressionskoeffizient	p-Wert	Regressionskoeffizient	p-Wert
<b>Baseline</b>						
vasomotorisch	<b>-1,09</b> [KI -2,43 - 0,25]	<b>0,13</b>	-0,76 [KI -2,08 - 0,56]	0,25	-	
physisch	-0,18 [KI -1,10 - 0,74]	0,70	0,19 [KI -0,67 - 1,04]	0,66	-	
sexuell	0,91 [KI -0,45 - 2,27]	0,19	0,97 [KI -0,29 - 2,24]	0,13	-	
psychosozial	0,34 [KI -0,74 - 1,43]	0,53	0,52 [KI -0,50 - 1,52]	0,32	-	
<b>Follow-up</b>						
vasomotorisch	-0,28 [KI -1,20 - 0,64]	0,55	0,71 [KI -0,14 - 1,56]	0,10	<b>-1,07</b> [KI -2,11 - 0,07]	<b>0,07</b>
physisch	-0,10 [KI -0,66 - 0,46]	0,72	0,30 [KI -0,22 - 0,82]	0,25	<b>-0,96</b> [KI -1,66 - 0,26]	<b>&lt;0,01</b>
sexuell	0,23 [KI -0,47 - 0,94]	0,51	0,22 [KI -0,44 - 0,94]	0,51	-0,78 [KI -1,67 - 0,11]	0,08
psychosozial	0,22 [KI -0,42 - 0,86]	0,49	<b>0,70</b> [KI 0,11 - 1,29]	<b>0,02</b>	-0,39 [KI -1,20 - 0,42]	0,34

erhöhte Werte entsprechen einem Anstieg der Beschwerden; 1= keine Symptome und 8=Symptome sind äußerst störend

KI: 95%-Konfidenzintervall

Baseline Wert: Symptome innerhalb des ersten Monats postoperativ

Follow-up Wert: Symptome innerhalb eines Monats vor Befragungszeitpunkt

### 3.3.2.1 Menopausenstatus

Bei der Analyse des Menopausenstatus wurde die Gruppe der postmenopausalen Probandinnen als Referenzkategorie festgelegt. Alle in der Tabelle 9 angegebenen Werte beziehen sich auf prämenopausale Frauen und zeigen, wie stark sich diese von den postmenopausalen Teilnehmerinnen in den Symptomkomplexen unterschieden. Zwischen den prä- & postmenopausalen Probandinnen gab es zu beiden Zeitpunkten keinen signifikanten Unterschied in den physischen und psychosozialen Symptomen ( $p \geq 0,49$ ; Abbildung 8).

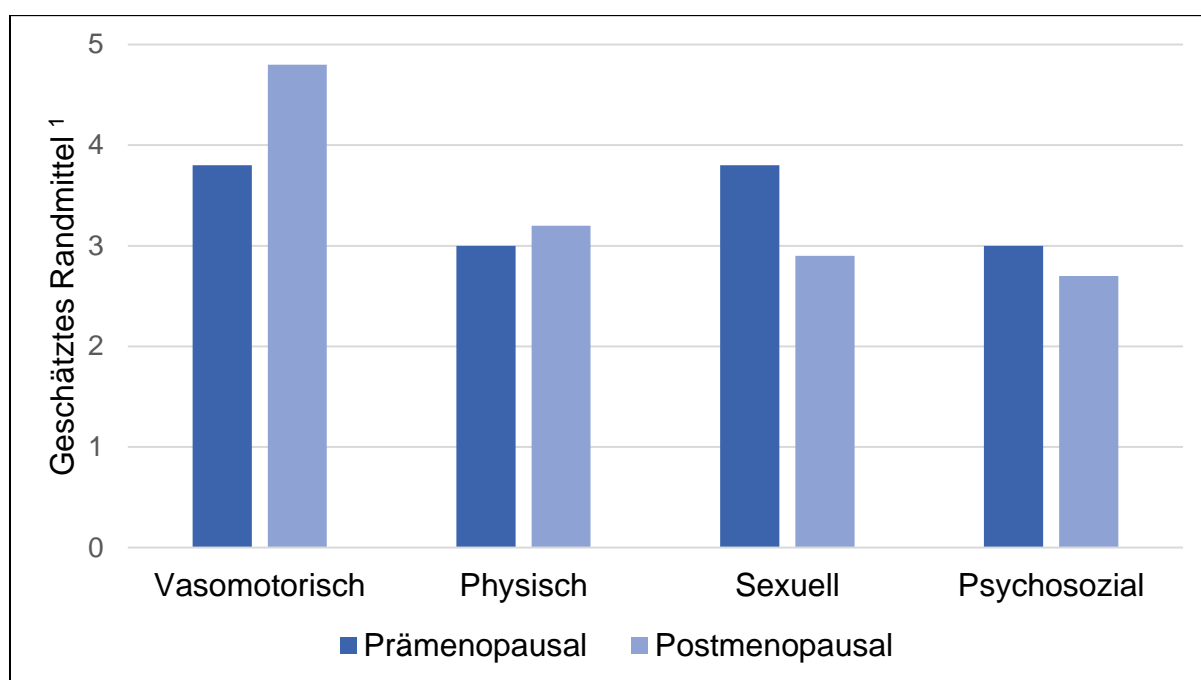
Abbildung 8 zeigt, dass Frauen, die vor der RRSO prämenopausal waren, sich kurz nach der Operation weniger durch die vasomotorischen Symptome gestört fühlten als

## Ergebnisse

bereits postmenopausale Frauen (Regressionskoeffizient = (-1,09);  $p = 0,13$ ). Im Unterschied dazu gaben die prämenopausalen Probandinnen mehr sexuelle Beschwerden kurz nach der RRSO an als die postmenopausalen ((Regressionskoeffizient = 0,91;  $p = 0,19$ ). Diese nicht signifikanten Unterschiede können als klinisch relevant eingestuft werden, da die Regressionskoeffizienten beider Symptomkomplexe nahe beziehungsweise größer I11 (= MCID) waren.

Zum Follow-up lag kein Unterschied im Menopausenstatus in den Symptomkomplexen vor ( $p \geq 0,49$ ).

Zusammengefasst kann  $H_3$  nicht als bestätigt angesehen werden.



erhöhte Werte entsprechen einem Anstieg der Beschwerden; 1= keine Symptome und 8=Symptome sind äußerst störend

<sup>1</sup> Kontrollvariablen auf folgende Werte festgelegt: Alter = 48,7 Jahre

### **Abbildung 8: Unterschied in klimakterischen Symptomen nach präoperativen Menopausenstatus einen Monat nach RRSO**

#### **3.3.2.2 Mammakarzinomerkrankung**

Zur Untersuchung des Einflusses einer Mammakarzinomerkrankung wurden die nicht erkrankten Probandinnen als Referenzgruppe betrachtet. Die in Tabelle 9 angegebenen Werte stellen den Unterschied der an Mammakarzinom erkrankten Probandinnen zu den nicht Erkrankten dar.

Einen Monat postoperativ ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mammakarzinomerkrankung und den vasomotorischen, physischen und



## Ergebnisse

psychosozialen Beschwerden finden ( $p \geq 0,25$ ). An einem Mammakarzinom erkrankten Probandinnen fühlten sich stärker durch sexuelle Symptome gestört als Probandinnen ohne Erkrankung. Der nicht signifikante Unterschied ( $p = 0,13$ ) von 0,97 lag nahe des MCIDs und auch das Konfidenzintervall zeigte stärkere sexuelle Beschwerden bei an Mammakarzinom erkrankten Probandinnen im Vergleich zu Gesunden an (KI [-0,29; 2,24]).

Probandinnen, die zuvor an einem Mammakarzinom erkrankt waren, fühlten sich zum Follow-up stärker durch klimakterische Symptome beeinträchtigt als die nicht Erkrankten. Dieser Unterschied war jedoch nur in dem psychosozialen Symptomkomplex signifikant ( $p = 0,02$ ).

### **3.3.2.3 Maßnahmen zur Linderung der klimakterischen Beschwerden**

Die Probandinnen wurden zusätzlich befragt, ob sie nach der Operation Maßnahmen zur Linderung der klimakterischen Beschwerden ergriffen und wie gut diese gewirkt hatten. Zuerst wurde geprüft, ob die Nutzung solcher Maßnahmen im Allgemeinen einen Einfluss auf die klimakterischen Symptome zum Follow-up ausübte (Tabelle 9). Probandinnen, die Maßnahmen ergriffen hatten, fühlten sich weniger durch vasomotorische ( $p = 0,07$ ), sexuelle ( $p = 0,08$ ) und physische ( $p < 0,01$ ) Beschwerden zum Follow-up gestört als Probandinnen, die keine Maßnahmen ergriffen hatten. In dem psychosozialen Symptomkomplex wurde kein signifikanter oder klinisch relevanter Zusammenhang zwischen Nutzung von Therapieoptionen und Symptomlinderung gefunden ( $p = 0,34$ ; Regressionskoeffizient = (-0,39)).

Im Folgenden wurde untersucht, welche ergriffene Therapiemaßnahme den größten Effekt auf die Beschwerden ausübte. Hierbei wurden nur die Symptomkomplexe analysiert, bei denen bereits zuvor ein Effekt der Therapiemaßnahmen gezeigt werden konnte (vgl. Tabelle 9).

In der Tabelle 10 ist der Einfluss von Sport, HRT und die Kombination aus Sport plus HRT auf die vasomotorischen, physischen und sexuellen Beschwerden im Vergleich zu keiner Therapieanwendung dargestellt. Signifikante ( $p \leq 0,05$ ) oder klinisch relevante Zusammenhänge (Regressionskoeffizient  $\geq$  MCID) Werte sind hervorgehoben.

Abbildung 9 verdeutlicht die unterschiedlich starken Effekte zusätzlich.

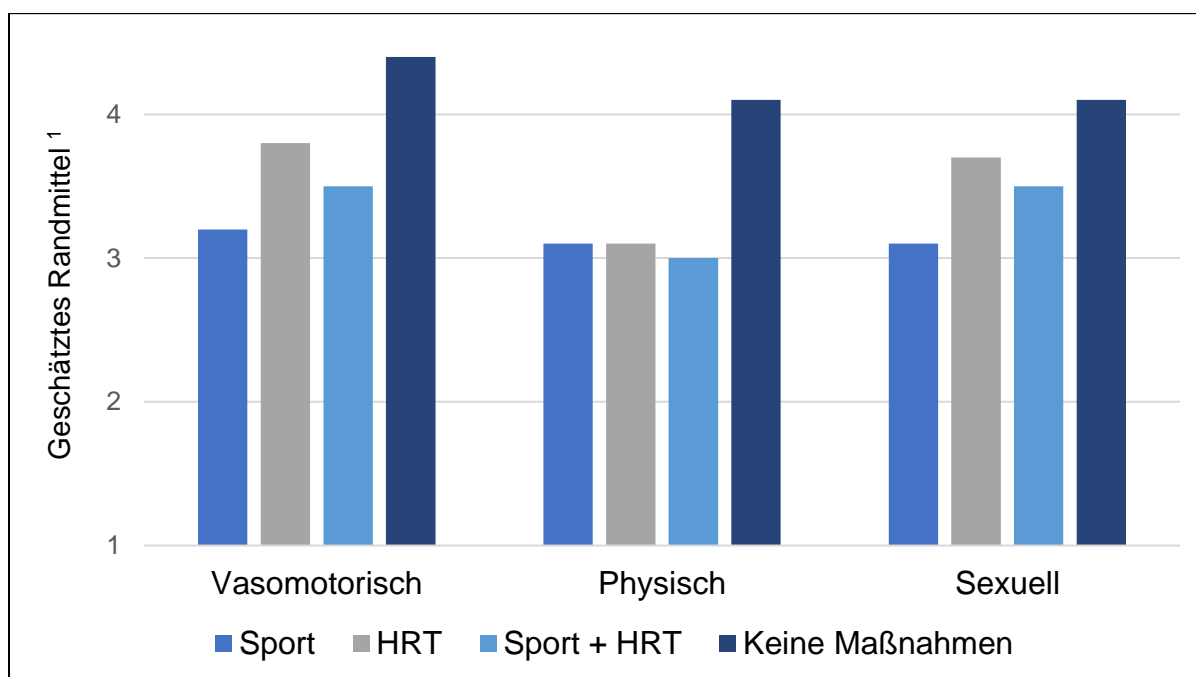
## Ergebnisse

**Tabelle 10: Effekt von Sport, HRT und deren Kombination auf vasomotorische, physische und sexuelle Symptome nach RRSO**

Symptom-komplex	Sport		HRT		HRT + Sport	
	Regressions-koeffizient	p - Wert	Regressions-koeffizient	p- Wert	Regressions-koeffizient	p- Wert
vasomotorisch	<b>-1,26</b> [KI -2,47 - 0,06]	<b>0,04</b>	-0,58 [KI -2,09 – 0,92]	0,44	-0,95 [KI -2,41 - 0,51]	0,20
physisch	<b>-0,94</b> [KI -1,68 – (-0,21)]	<b>0,01</b>	<b>-0,97</b> [KI -1,89 – (-0,05)]	<b>0,04</b>	<b>-1,06</b> [KI -1,97 - 0,14]	<b>0,02</b>
sexuell	<b>-0,96</b> [KI -1,89 – (- 0,04)]	<b>0,04</b>	-0,35 [KI -1,53 – 0,76]	0,50	-0,56 [KI -1,68 - 0,56]	0,32

erhöhte Werte entsprechen einem Anstieg der Beschwerden; 1= keine Symptome und 8=Symptome sind äußerst störend

HRT: Hormonersatztherapie; KI: 95%-Konfidenzintervall



höhere Werte entsprechen einem Anstieg der wahrgenommenen Symptombeschwerden; 1= keine Symptome und 8=Symptome sind äußerst störend

<sup>1</sup> Kontrollvariablen auf folgende Werte festgelegt: Alter = 48,7

HRT: Hormonersatztherapie

**Abbildung 9: Effekt von Sport, HRT oder deren Kombination auf klimakterische Symptome verglichen zu keiner Maßnahmen Nutzung**

### **3.3.2.3.1 Effekt von Sport, HRT und deren Kombination auf vasomotorische Symptome nach RRSO**

Obwohl kein signifikanter Unterschied in der Nutzung von Therapiemaßnahmen im Vergleich zu keiner Anwendung im Einfluss auf vasomotorische Beschwerden gefunden wurde, wiesen der Regressionskoeffizient (-1,07) und das Konfidenzintervall [-2,11; 0,07] auf einen Effekt hin (vgl. Tabelle 9). Daher wurde der Einfluss der unterschiedlichen Maßnahmen auf die vasomotorischen Beschwerden analysiert. Probandinnen, die Sport trieben, zeigten mit einer Differenz von (-1,26) den größten, signifikanten Unterschied zu keiner Therapienutzung ( $p = 0,04$ ). Durch die zusätzliche Einnahme von Hormonersatzpräparaten konnte keine signifikante Symptomlinderung im Vergleich zu keiner Nutzung erreicht werden ( $p = 0,20$ ). Allerdings lag der Regressionskoeffizient (= (-0,95)) nahe dem MCID und das Konfidenzintervall überwiegend im negativen Bereich (KI [-2,41; 0,51]). Die alleinige HRT brachte keinen Vorteil ( $p = 0,44$ ).

### **3.3.2.3.2 Effekt von Sport, HRT und deren Kombination auf physische Symptome nach RRSO**

Alle Therapieoptionen führten zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Beschwerden wie Schmerzen, verminderte Ausdauer oder Gewichtszunahme ( $p \leq 0,04$ ), wobei durch die Kombination aus Sport und HRT die größte Veränderung im Vergleich zu keiner Maßnahmenutzung erreicht wurde (Regressionskoeffizient = (-1,06)).

### **3.3.2.3.3 Effekt von Sport, HRT und deren Kombination auf sexuelle Symptome nach RRSO**

Durch Anwendung von Therapiemöglichkeiten konnte keine signifikante Symptomverbesserung der sexuellen Beschwerden erzielt werden ( $p = 0,08$ ; vgl. Tabelle 9). Da das Konfidenzintervall ([-1,67; 0,11]) eine Symptomlinderung anzeigte, erfolgte dennoch die Analyse der verschiedenen Therapieoptionen. Hierbei wurde ein signifikanter Vorteil von Sport im Vergleich zu keiner Therapie gefunden ( $p = 0,04$ ).

H<sub>4</sub> konnte für die physischen Symptome bestätigt werden, für die übrigen klimakterischen Beschwerden jedoch nicht.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden Trägerinnen einer pathogener BRCA-Variante nach RRSO mit nicht-operierten BRCA-Trägerinnen hinsichtlich verschiedener Parameter verglichen. Zu den in der Einleitung definierten Fragestellungen:

- wie viele Frauen mit pathogener BRCA-Variante des FBREK-Zentrums der Charité wurden per RRSO operiert
- unterschieden sich die per RRSO operierten Probandinnen von nicht operierten Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Variante in Angst, Depressivität und Lebensqualität
- veränderten sich die klimakterischen Beschwerden nach RRSO über die Zeit
- gab es weitere Einflussfaktoren, die einen Effekt auf klimakterische Beschwerden nach RRSO ausübten

lassen sich folgende Aussagen treffen:

Insgesamt hatten sich 90 (67,2%) Probandinnen bis zum Ende des Befragungszeitpunkts im März 2020 per RRSO operieren lassen. Frauen, die per RRSO operiert worden waren, unterschieden sich nicht von Probandinnen ohne RRSO in den Parametern Angst, Depressivität und Lebensqualität. Allerdings gaben die operierten Probandinnen einen signifikant schlechteren Gesundheitsstatus im Vergleich zur Kontrollgruppe an ( $p = 0,05$ ).

Die klimakterischen Beschwerden nach RRSO blieben über die Zeit von durchschnittlich drei Jahren zwischen Operation und Befragung konstant niedrig. Frauen gaben ein bis zwei Jahre postoperativ eine signifikante Verbesserung vasomotorischer Beschwerden an ( $p \leq 0,05$ ). Probandinnen, die vor der RRSO prämenopausal waren, fühlten sich einen Monat postoperativ stärker durch sexuelle Symptome gestört, nahmen aber weniger vasomotorische Beschwerden wahr als postmenopausale Probandinnen. Durch die Nutzung von Sport und/oder HRT konnten vasomotorische, physische und sexuelle Beschwerden gemindert werden.

Damit konnten alle Fragestellungen beantwortet werden. Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse separat diskutiert.

## 4.2 Diskussion Methodik

### 4.2.1 Befragungsformat

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten mittels Fragebögen erhoben. Dabei mussten die Probandinnen selbstständig den für sie zutreffenden Fragebogen auswählen. Obwohl dies zum einen im Anschreiben an die Frauen als auch auf den Fragebögen erklärt war, kam es bei einigen Probandinnen zu Missverständnissen. Insgesamt füllten sechs (4,5%) Frauen beide Fragebögen aus und hatten damit einen deutlichen Mehraufwand. Dieses Missverständnis könnte bei Paper-Pencil-Befragungen durch unterschiedlich farbige Fragebögen vermieden werden. Bei einer online-gestützten Befragung könnte eine Software den richtigen Fragebogen für die Probandin anhand vorheriger Angaben auswählen.

Die Fragebögen bestanden aus sieben beziehungsweise 14 Seiten, was für die meisten Probandinnen gut zu bewältigen war. Dennoch wurden zum Teil nicht alle Items beantwortet, so dass es bei einigen Fragestellungen zu fehlenden Angaben kam. Zwei (1,5%) Probandinnen brachen das Ausfüllen frühzeitig ab.

Im Durchschnitt waren die Probandinnen  $2,9 \pm 3,5$  Jahre postoperativ. Damit mussten sie ihre wahrgenommen klimakterischen Beschwerden über eine lange Zeit zurückerinnern. Dies könnte einen Bias erzeugt haben (97). Zudem sollten die Probandinnen ihre aktuellen klimakterischen Beschwerden angeben, was ebenfalls zu einer Verfälschung der erinnerten Angaben geführt haben könnte (98).

Die Probandinnen wurden in der ersten Phase postalisch und in der zweiten Phase online kontaktiert. Dies bedeutete einen hohen Arbeitsaufwand vor allem für die Vorbereitung der ersten Phase sowie einen hohen Papierverbrauch. Grundsätzlich gilt eine online-gestützte Befragung als umweltfreundlicher und kostensparender verglichen zur Papierbefragung. Zudem war das händische Überführen der Antworten aus dem Papierfragebogen in SPSS sehr zeitaufwändig und könnte zu fehlerhaften Daten geführt haben. Eine Software gestützte Übertragung der online erhobenen Daten in SPSS wäre daher ökonomischer.

Überdies wurde in früheren Studien gezeigt, dass jüngere Frauen die online Version bevorzugen. Erst ab dem Alter von 50 - 60 Jahren steigt der Anteil an Frauen, die die papierbezogene Befragung präferieren, an (99, 100). Das in der vorliegenden Arbeit

untersuchte Kollektiv lag mit einem Durchschnittsalter von  $52,2 \pm 7,9$  (OPG) Jahren und  $39,5 \pm 9,4$  (KG) Jahren direkt zwischen diesen beiden Bereichen.

Trotz der bereits genannten Vorteile einer Online-Befragung wurde dieses Format nicht für die erste Phase genutzt, da nur 112 (31%) Probandinnen vorab ihre Zustimmung für eine Online-Kontaktaufnahme gegeben hatten. Ein Grund dafür könnte sein, dass sich das Kollektiv auf Teilnehmerinnen bezog, die in den Jahren 2015 – 2018 initial registriert wurden. Die digitale Kommunikation hat sich vor allem in den letzten beiden Jahren auch in der medizinischen Welt verbessert (87).

### 4.2.2 Messinstrumente

Bei allen in der vorliegenden Arbeit genutzten Fragebögen handelt es sich um standardisierte Messinstrumente, von denen eine validierte deutsche Version vorlag (88-90, 92, 93). Zudem wurden diese Fragebögen auch in anderen Studien, die den Einfluss der RRSO auf das Leben und die klimakterischen Beschwerden von Frauen mit pathogener BRCA-Variante untersuchten, genutzt (101-104). Damit ist eine Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeit mit anderen Studien gegeben.

**Fazit:** In zukünftigen Studien sollte eine prospektive Befragung erfolgen. Falls die Einwilligung der Probandinnen vorliegt, sollte die Befragung vorrangig online gestützt stattfinden. Die Zuteilung des Fragebogens sollte vorab durch das Studienteam oder Software gestützt erfolgen. Die hier verwendeten standardisierten Fragebögen könnten in zukünftigen Studien genutzt werden, um eine gute wissenschaftliche Praxis sowie die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten.

## 4.3 Diskussion Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert und in Bezug zu früheren Studien gesetzt. Dabei orientiert sich die Abfolge an der Gliederung der Ergebnisse: Zuerst werden das Probandinnenkollektiv und die demografische Vergleichbarkeit der Operationsgruppe mit der Kontrollgruppe sowie die Auswertung weiterer gruppenspezifischer Variablen diskutiert. Anschließend wird auf die Ergebnisse des Gruppenvergleiches hinsichtlich Angst, Depressivität und Lebensqualität eingegangen. Zum Schluss erfolgt die Diskussion der klimakterischen Beschwerden sowie des Effektes weiterer Variablen innerhalb der Operationsgruppe.

### 4.3.1 Probandinnenkollektiv

An der Studie nahmen 134 Probandinnen teil, von denen 90 (67,2%) per RRSO operiert worden waren. Die Kontrollgruppe bildeten 44 (32,8%) Frauen. Damit deckt sich die Anzahl der Probandinnen mit jener anderer Studien, die eine Gesamtprobandinnenanzahl von 52 - 119 aufwiesen (104, 105). Die Anzahl der per RRSO operierten Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Variante lag dort zwischen 30 bis 119 Frauen (79, 86, 104, 105). In Studien, in denen eine Kontrollgruppe betrachtet wurde, bestand diese aus 22 – 60 Probandinnen (79, 105).

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus Frauen mit pathogener BRCA-Variante, die auch am FBREK-Zentrum der Charité genetisch untersucht worden waren. Damit erhielten alle Probandinnen dieselbe Beratung und waren davon ausgehend auf demselben Wissenstand hinsichtlich ihrer genetischen Prädisposition und möglicher prophylaktischer Maßnahmen.

**Fazit:** Die vorliegende Studie ist hinsichtlich der Fallzahl mit anderen Studien vergleichbar.

### 4.3.2 Demografie

#### 4.3.2.1 Operations- vs. Kontrollgruppe

Probandinnen, die per RRSO operiert worden waren, waren signifikant älter ( $52,2 \pm 7,9$ ) als Probandinnen ohne RRSO ( $39,5 \pm 9,4$ ;  $p < 0,01$ ). Zudem gab es zwischen den beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied in der Kinderanzahl ( $p < 0,01$ ).

Während die Mehrheit der operierten Frauen ( $n = 50$ ; 55,5%) mehrere Kinder hatte, gab die Mehrheit in der Kontrollgruppe ( $n = 30$ ; 68,2%) an, kinderlos zu sein bzw. ein Kind zu haben.

Um diese Unterschiede zu erklären, ist von Bedeutung, dass die Kontrollgruppe größtenteils aus Probandinnen bestand, die sich zukünftig per RRSO operieren lassen möchten ( $n = 34$ ; 77,3%). Zwar waren sie mit durchschnittlich  $39,5 \pm 9,4$  Jahren in dem Alter, in der die RRSO für Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Variante empfohlen wird (77), lagen allerdings deutlich unter dem Durchschnittsalter, in dem die Frauen in der Operationsgruppe per RRSO operiert worden waren ( $49,1 \pm 8,0$ ).

Eine mögliche Ursache für die bis zum Befragungszeitpunkt noch nicht durchgeführte Operation wäre, dass die Frauen die Indikationen für die RRSO teilweise noch nicht erfüllten (54, 69). Sie hatten, wie oben beschrieben, weniger Kinder als Frauen in der

Operationsgruppe, was auf eine noch nicht abgeschlossene Familienplanung hinweisen könnte. Dass die Kinderanzahl ein wichtiger Einflussfaktor für die Entscheidung zur RRSO ist, zeigte eine Studie von Chai et al. Hier wurden Trägerinnen einer pathogenen *BRCA1*-Variante mit zwei Kindern signifikant häufiger per RRSO operiert als kinderlose (106).

Hinsichtlich Familienstand, Berufstätigkeit sowie Mammakarzinomerkrankung gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen in der vorliegenden Arbeit. Die meisten Frauen lebten in beiden Gruppen in einer festen Partnerschaft (72%) und waren berufstätig (77%). In einer Analyse von Evers et al. war die Mehrheit der Frauen, die sich für eine genetische Beratung entschieden hatten, ebenfalls berufstätig und in einer festen Partnerschaft (107).

Zudem war in der vorliegenden Arbeit die Mehrheit der Probandinnen ( $n = 61$ ; 67,8%) in der Operationsgruppe an einem Mammakarzinom erkrankt. In der Kontrollgruppe waren es zwar weniger ( $n = 25$ ; 56,8%) aber dennoch mehr als die Hälfte. Auch dies lässt sich damit begründen, dass die Mehrheit der Frauen in der Kontrollgruppe ( $n = 34$ ; 77,3%) die RRSO zukünftig plant.

Miller et al. zeigten, dass Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt waren, sich eher für die RRSO entschlossen als nicht Erkrankte (108).

In beiden Gruppen gab es mehr Frauen mit pathogener *BRCA1*-Variante ( $\geq 63,6\%$ ) als *BRCA2*-Variante ( $\geq 31,1\%$ ). Armstrong et al. beschrieben in einer aktuellen Analyse einen erheblichen Unterschied in der Prävalenz pathogener BRCA-Varianten weltweit (109). Studien, die die Mutationshäufigkeit in Deutschland untersuchten, zeigten, dass die pathogene *BRCA1*-Variante häufiger als die pathogene *BRCA2*-Variante auftritt (110, 111).

### **4.3.2.2 Operationsgruppe**

Obwohl die Indikation für die RRSO im Alter von 35 – 45 Jahren bei Frauen mit pathogener BRCA-Variante liegt (77), ließen sich die Probandinnen in der vorliegenden Arbeit im Durchschnitt erst im Alter von 49 Jahren operieren. Dies wurde bereits in der Literatur beschrieben. Garcia et al. zeigten, dass von 225 untersuchten Probandinnen sich nur 17% vor dem 40. Lebensjahr operieren ließen (112).



## Diskussion

Wird das durchschnittliche Operationsalter in der vorliegenden Arbeit getrennt nach pathogener BRCA-Variante betrachtet, lag es für beide Varianten über dem empfohlenen Alter (77). So ließen sich Probandinnen mit pathogener *BRCA1*-Variante im Alter von rund 48 Jahren ( $SD \pm 7,8$ ) und damit drei Jahre später als empfohlen (77) operieren. Bei vorliegender pathogener *BRCA2*-Variante entschieden sich die Probandinnen sogar sieben Jahre ( $M = 52,1 \pm 7,9$ ) über der Altersempfehlung für die RRSO (77). Bei beiden Varianten war die Altersspanne sehr weit ( $SD \approx (\pm 8)$ ).

Eine Studie von Finch et al. zeigte, dass die höchste Inzidenz des Ovarialkarzinoms bei Trägerinnen einer pathogenen *BRCA1*-Variante im Alter zwischen 50 - 59 Jahren liegt. Bei Frauen mit pathogener *BRCA2*-Variante ist sie am höchsten zwischen dem 60. - 69. Lebensjahr (65). Ähnliche Daten veröffentlichten Kuchenbaecker et al. Hier stieg die Inzidenz erst im Alter zwischen 61 - 70 Jahren für beide pathogenen Varianten deutlich an. Wobei die Inzidenz und das kumulative Risiko mit 80 Jahren an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, bei Trägerinnen einer pathogenen *BRCA1*-Variante höher war (*BRCA1* 44% vs. *BRCA2* 17%) (113).

Durch das anscheinend erst im höheren Alter ansteigende Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, lässt sich unter anderem erklären, warum die Operation bei den Probandinnen in der vorliegenden Arbeit und speziell bei Trägerinnen einer pathogenen *BRCA2*-Variante später als empfohlen durchgeführt wurde.

Zudem wurde in früheren Studien das höhere Operationsalter darauf zurückgeführt, dass Frauen die Nebenwirkungen des plötzlichen durch die RRSO ausgelösten Menopausenbeginns fürchten und sich daher erst operieren lassen wollen, nachdem sie auf natürliche Weise in die Menopause gelangt sind (76, 108).

Dies zeigte sich ebenfalls in der vorliegenden Arbeit, in der 53,3% ( $n = 48$ ) bereits postmenopausal zum Zeitpunkt der RRSO waren. Im Vergleich dazu, war die Mehrheit der Frauen in der Kontrollgruppe prämenopausal (75%). Es demonstriert aber auch, dass für jede Frau eine individuelle Beratung und Risikokalkulation stattfinden sollte, um den bestmöglichen Zeitpunkt für die RRSO zu bestimmen.

In der vorliegenden Arbeit nahmen nur 6,7% der Probandinnen Hormonersatzpräparate ein, um klimakterische Beschwerden nach RRSO zu mindern. Dafür gibt es zwei Erklärungsansätze: Zum einen ist die HRT bei Frauen nach Mammakarzinom kontraindiziert (114). In der Operationsgruppe war die Mehrheit der

Probandinnen (67,8%) an einem Mammakarzinom erkrankt und daher die Einnahme einer HRT für sie nicht möglich.

Zum anderen wird die HRT derzeit nur für Frauen, die zum Zeitpunkt der RRSO prämenopausal sind, empfohlen. Die Einnahme sollte bis zum Alter des natürlichen Menopauseneintritts (ca. 50 Jahre) erfolgen (84). Der Anteil der präoperativ prämenopausalen Probandinnen war in der vorliegenden Arbeit gering (46,7%), überdies waren die Probandinnen durchschnittlich 49 Jahre zum Zeitpunkt der RRSO und damit nahe am natürlichen Menopausenalter.

Die RRSO kann negative Effekte auf das kardiovaskuläre System (78, 81) sowie auf die Knochengesundheit (81, 115) haben vor allem bei prämenopausalen Frauen, wenn diese keine HRT einnehmen (78). In früheren Studien konnte zudem der positive Einfluss von sportlicher Aktivität auf diese Parameter gezeigt werden (116-118). Daher wird Frauen nach RRSO empfohlen, sportlich aktiv zu sein (81). Der Großteil der operierten Probandinnen (53,7%) in der vorliegenden Arbeit nahm diese Empfehlung an und trieb nach der RRSO regelmäßig Sport.

Ein Merkmal der vorliegenden Arbeit ist der lange Erhebungszeitraum zwischen RRSO und Befragung. Dieser erstreckte sich durchschnittlich über  $2,9 \pm 3,5$  Jahre, wobei die meisten Probandinnen (34%) über drei Jahre postoperativ waren. In anderen Studien, die ebenfalls klimakterische Veränderungen nach RRSO untersuchten, lag das Follow-up bei ein bis drei Jahren (79, 80, 86, 119). Damit ist anzunehmen, dass eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien gegeben ist.

Ein Großteil der publizierten Arbeiten hatte jedoch ein prospektives Studiendesign. Dort gaben die Probandinnen zu verschiedenen Messzeitpunkten ihre jeweiligen aktuellen Beschwerden an (80, 86, 119). In der vorliegenden Arbeit war dies zum Teil nicht der Fall. Zwar mussten die Teilnehmerinnen ihre aktuellen klimakterischen Symptome einschätzen, aber auch die Beschwerden kurz nach der RRSO zurückerinnern. Der dabei eventuell entstandene Bias (vgl. 4.2.1), stellt eine Schwäche dieser Studie dar.

### **4.3.3 Vergleich Operationsgruppe mit Kontrollgruppe**

#### **4.3.3.1 Angst (GAD-7)**

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Operations- und Kontrollgruppe hinsichtlich genereller Angst ( $p = 0,41$ ).

## Diskussion

In früheren Studien wurde eine signifikante Abnahme der Angst nach RRSO (103, 120-122) beschrieben. Dabei wurde überwiegend speziell die Angst vor einer Krebserkrankung untersucht (103, 120, 121). In einigen Studien gab es einen kleinen Anteil operierten Probandinnen (18,6% - 27%), die auch nach der RRSO Angst hatten, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (120, 123).

Heiniger et al. fanden keinen Unterschied in genereller Angst zwischen operierten Frauen mit pathogener BRCA-Variante und Kontrollgruppe. Die Probandinnen hatten nach RRSO jedoch signifikant weniger Angst, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, als die Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ). Die Kontrollgruppe bestand vorwiegend aus Frauen ohne pathogene BRCA-Varianten (96,3%) (124).

Hickey et al. verglichen prämenopausale Trägerinnen einer pathogenen BRCA-Variante nach RRSO mit Nicht-Trägerinnen, die keine RRSO planten. Hierbei wurde wie in der vorliegenden Studie ebenfalls der GAD-7 verwendet. Drei Monate postoperativ zeigten die operierten Probandinnen signifikant höhere Angstlevel ( $p = 0,01$ ). Nach sechs Monaten postoperativ gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den Gruppen (101).

In der vorliegenden Studie wurde die generelle Angst der Probandinnen erfragt. Da es einen Unterschied zwischen genereller und krebsbezogener Angst zu geben scheint (124), ist die Vergleichbarkeit mit den anderen Studien nur eingeschränkt möglich, da dort hauptsächlich die Angst vor einer Krebserkrankung untersucht wurde (103, 120, 121). In der vorliegenden Studie wurde der GAD-7 als Messinstrument zur Erhebung der generellen Angst genutzt. Um die Länge des Fragebogens zu reduzieren, wurde auf die Erhebung der krebsspezifischen Angst verzichtet.

Es lagen keine präoperativen Werte der per RRSO operierten Frauen vor, so dass keine Aussage zur Veränderung der Ängstlichkeit nach RRSO getroffen werden kann. In früheren Studien bestand die Kontrollgruppe vorrangig aus Probandinnen ohne pathogene BRCA-Variante. In der vorliegenden Arbeit setzte sich die Kontrollgruppe nur aus Frauen mit pathogener BRCA-Variante zusammen, was eine Besonderheit der Arbeit darstellt. Von den Probandinnen in der Kontrollgruppe gab die Mehrheit (77,3%) an, zukünftig die RRSO zu planen. Dies könnte eine Erklärung sein, warum die Kontrollgruppe nicht mehr Angst angab als die Operationsgruppe.

**Fazit:** In zukünftigen Studien sollte die generelle und krebsspezifische Angst gesondert vor und nach der RRSO erhoben werden, um den Einfluss der RRSO bestimmen zu können. Zudem sollte die Erhebung zu mehreren Zeitpunkten postoperativ erfolgen, um zeitliche Veränderungen zu untersuchen.

### 4.3.3.2 Depressivität (PHQ-9)

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Depressivität ( $p = 0,41$ ) zwischen den Gruppen, allerdings gaben die per RRSO operierten Probandinnen mehr depressive Symptome in der vorliegenden Studie an (Regressionskoeffizient = 1,12). Zudem berichteten die Probandinnen nach RRSO von mehr Schlafproblemen und Schwierigkeiten bei der Konzentration (Cognitive functioning) als Frauen ohne RRSO. Beide Punkte gelten als Zusatzsymptome bei der Diagnosestellung einer depressiven Episode (125) und unterstreichen somit das häufigere Auftreten depressiver Symptome in der Operationsgruppe.

Eine aktuelle Studie von Hickey et al. zeigte keinen signifikanten Unterschied im Anstieg der Depression nach RRSO verglichen mit einer Kontrollgruppe aus gesunden Frauen. Allerdings verdoppelte sich in der RRSO-Gruppe der Anteil an Probandinnen mit depressiven Symptomen nach drei Monaten postoperativ (14,5% auf 27,1%;  $p = 0,01$ ), während der Anteil in der Kontrollgruppe konstant blieb (11.1% vs. 12.1%) (101). Stanisz et al. beschrieben ebenfalls eine signifikante Zunahme depressiver Symptome nach RRSO ( $p = 0,02$ ) (122). Andere Studien fanden keinen Anstieg der Depression nach RRSO verglichen mit der Normalbevölkerung (123) oder mit präoperativen Werten (120). Im Unterschied dazu gab die RRSO-Gruppe in der Studie von Michelsen et al. signifikant weniger depressive Symptome an ( $p < 0,001$ ) verglichen mit einer Kontrollgruppe (126).

**Fazit:** Es ist unklar, ob und wie stark depressive Symptome nach RRSO ansteigen. Wie die vorliegende und andere Studien zeigten, gibt es anscheinend einen gewissen Anteil an Trägerinnen einer pathogener BRCA-Variante mit erhöhter Vulnerabilität, eine Depression nach RRSO zu entwickeln. Daher sollte in der präoperativen Beratung und in der postoperativen Nachbetreuung verstärkt auf vulnerable Patientinnen und depressive Symptome geachtet werden, um diese gegebenenfalls frühzeitig behandeln zu können.

### **4.3.3.3 Einflussfaktoren auf Gesundheitsfragebogen (EORTC QLQ-C30)**

#### **4.3.3.3.1 RRSO**

Frauen mit pathogener BRCA-Variante nach RRSO zeigten keine relevanten Unterschiede in der körperlichen und kognitiven Funktion, im Sozialleben und im emotionalen Erleben sowie bei der Teilhabe an Arbeit oder Freizeitbeschäftigungen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Auch in anderen Studien, die ebenfalls den EORTC QLQ-C30 als Messinstrument nutzten, wurde kein klinisch relevanter Unterschied zwischen per RRSO operierten Probandinnen und Normalbevölkerung in den funktionellen Subskalen gefunden (102, 127). Fang et al. beschrieben eine signifikante Abnahme der körperlichen und sozialen Funktion einen Monat postoperativ. Bereits nach sechs Monaten war dieser Unterschied schwächer und die Probandinnen kehrten zu den präoperativen Werten zurück. Damit weist die Studie von Fang et al. auf eine zeitliche Veränderung der Funktionalität hin, die in weiteren Arbeiten geprüft werden sollte (119). Zudem könnte dieser Zusammenhang erklären, warum kein signifikanter Effekt der RRSO in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde, da die Probandinnen im Mittel drei Jahre postoperativ zum Befragungszeitpunkt waren.

In der vorliegenden Arbeit berichteten die Frauen in der Operationsgruppe von mehr Fatigue, Schmerzen und Insomnie, wobei nur die Zunahme der Schlafprobleme klinisch relevant war (Regressionskoeffizient = 14,8;  $p = 0,12$ ).

In der Literatur ist der Anstieg von Schlafproblemen sowie eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung nach RRSO bereits beschrieben worden (122). Daneben berichteten Probandinnen in der Arbeit von Benschushan et al. ebenfalls von mehr Insomnie und Kopfschmerzen verglichen mit Frauen, die natürlich in die Menopause gekommen waren (79), oder in einer Studie von Michelsen et al. von mehr Schmerzen und Obstipationen als die Kontrollgruppe ohne RRSO (126).

Die Zunahme der Symptome könnte erklären, warum in der vorliegenden Arbeit Frauen mit pathogener BRCA-Variante in der Operationsgruppe einen signifikant schlechteren Gesundheitszustand als die in der Kontrollgruppe angaben ( $p = 0,05$ ). Im Gegensatz dazu gab es keinen Unterschied in der Lebensqualität zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,59$ ). Frühere Studien zeigten ebenfalls, dass Frauen nach RRSO dieselbe Lebensqualität hatten, wie die Normalbevölkerung (79, 103, 123).

Zudem gaben in der Literatur 41 - 85 % der Probandinnen an, trotz schlechteren Gesundheitszustands zufrieden mit der Entscheidung für die RRSO zu sein (103, 123).

### **4.3.3.3.2 Mammakarzinom**

Zwar übte das Mammakarzinom in der vorliegenden Studie keinen signifikanten oder klinisch relevanten Einfluss auf die Parameter des EORTC QLQ-C30 aus, dennoch berichteten die Probandinnen mit Mammakarzinom von abnehmender kognitiver und körperlicher Funktion, einem eingeschränkten Sozialleben sowie von zunehmender Fatigue.

In einer Studie von Michelsen et al. hatten Probandinnen mit Mammakarzinom eine klinisch signifikant schlechtere körperliche Funktion, niedrigere Lebensqualität und mehr Fatigue (127). Andere Autoren berichteten von einem negativen Effekt des Mammakarzinoms auf körperliche und soziale Funktion (102). Dieser Effekt könnte abhängig von der Zeitspanne zwischen Krebsdiagnose und Befragungszeitpunkt sein. Huang et al. untersuchten, wie sich der Gesundheitszustand von Mammakarzinom Erkrankten in Abhängigkeit zum Diagnosezeitpunkt veränderte. Frauen, die drei bis fünf Jahre zuvor ihre Diagnose bekommen hatten, hatten einen signifikant besseren Gesundheitszustand als Frauen, die erst zwei bis drei Jahre mit der Diagnose lebten ( $p < 0,05$ ). Die Autoren führen dies darauf zurück, dass Frauen, deren Diagnosezeitpunkt länger zurück liegt, bereits die komplette Karzinomtherapie oder einen großen Teil davon abgeschlossen haben. Diese oft multimodale Therapie beeinflusst die Lebensqualität der Frauen stark (128).

In der vorliegenden Arbeit lag der Diagnosezeitpunkt des Mammakarzinoms der Probandinnen im Median vier Jahre zurück, was den nicht signifikanten Einfluss erklären könnte.

### **4.3.3.3.3 Berufstätigkeit und Partnerschaft**

Neben RRSO und Mammakarzinom wurden weitere Einflussfaktoren analysiert. Dabei hatte die Berufstätigkeit den größten Effekt auf die untersuchten Parameter. Probandinnen, die berufstätig waren, hatten bis auf die emotionale Funktion signifikant bessere Funktionslevel, weniger Fatigue und Schmerzen sowie eine höhere Lebensqualität als nicht berufstätige Frauen. Lebten die Probandinnen in einer festen Partnerschaft hatten sie signifikant höhere Werte in der Lebensqualität und im Gesundheitszustand als Alleinstehende.

Diese positiven Zusammenhänge konnten bereits in früheren Studien gezeigt werden. Touboul et al. berichteten von besserer kognitiver Funktion berufstätiger ( $p = 0,08$ ) oder nicht alleinstehender Frauen ( $p = 0,06$ ) (102). In einer festen Partnerschaft lebend führte wie in der vorliegenden Studie auch in der Arbeit von Michelsen et al. zu einer signifikant besser allgemeinen Lebensqualität ( $p = 0,04$ ) (127). Beide Studien konnten weitere Einflussfaktoren extrahieren (Bildungsgrad, körperliche Aktivität), für die in zukünftigen Arbeiten kontrolliert werden sollte (102, 127).

### **4.3.4 Vergleich innerhalb der Operationsgruppe**

Wie bereits unter Punkt 1.3.3.1 beschrieben, scheint es zu einem Anstieg klimakterischer Beschwerden nach RRSO zu kommen (vgl. 1.3.3.1). In den nächsten Kapiteln werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kritische interpretiert und mit bisheriger Literatur in Beziehung gesetzt.

#### **4.3.4.1 Einflussfaktor Zeit**

Aktuell gibt es wenige Studien, die den Einflussfaktor Zeit auf klimakterische Beschwerden nach RRSO untersuchten, daher war dies ein wichtiger Parameter in der vorliegenden Arbeit.

Die körperlichen, sexuellen und psychosozialen Beschwerden veränderten sich weder signifikant noch klinisch relevant über die Zeit. Allerdings berichteten Probandinnen von signifikant weniger vasomotorischen Symptomen ein Jahr ( $p = 0,04$ ) und zwei Jahre ( $p = 0,05$ ) postoperativ verglichen mit den Beschwerden einen Monat nach RRSO. Zudem war die Symptomlinderung in diesen beiden Gruppen größer als in den Gruppen drei und vier, wenn auch der Unterschied nicht signifikant war ( $p = 0,15$ ).

In einer retrospektiven Studie von Benschushan et al. wurden unter anderem vasomotorische, psychische und sexuelle Beschwerden zu vier Befragungszeitpunkten (ein, sechs und zwölf Monate postoperativ sowie zum Zeitpunkt des Interviews) erfasst. In allen drei Domänen kam es zu einer Zunahme zwischen dem ersten und sechsten Monat postoperativ. Danach blieben die Werte konstant außer in der sexuellen Dysfunktion, wo es zu einem weiteren Anstieg kam (79).

Arts-de Jong et al. fanden keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,11$ ) zwischen klimakterischen Beschwerden und der vergangenen Zeit nach RRSO. Die Probandinnen waren im Durchschnitt allerdings bereits neun Jahre postoperativ (129).

## Diskussion

Andere Arbeiten erhoben zusätzlich die Beschwerden präoperativ und verglichen diese mit den Werten nach RRSO. Fang et al. zeigten eine Abnahme der sexuellen Aktivität der Probandinnen einen Monat nach RRSO verglichen mit ihrer Aktivität präoperativ, wobei diese sechs und zwölf Monate postoperativ wieder anstieg (119). In einer aktuellen Studie, in der nur prämenopausale Probandinnen eingeschlossen wurden, beschrieben die Autoren eine signifikante Zunahme der vasomotorischen Beschwerden drei Monate postoperativ ( $p < 0,001$ ), die dann bis zum letzten Befragungszeitpunkt (zwölf Monate postoperativ) konstant blieben (130).

Eine weitere Studie, die ebenfalls den MENQOL als Messinstrument nutzte, erhob neben den präoperativen klimakterischen Symptomen auch die Werte ein und 3,5 Jahre nach RRSO, unterteilt nach prä- und postmenopausalen Probandinnen. Auf den Einfluss des Menopausenstatus wird später noch eingegangen. Die prämenopausalen Probandinnen gaben zu allen Zeitpunkten eine signifikante Zunahme vasomotorischer und sexueller Beschwerden im Vergleich zu den präoperativen Ausgangsleveln an. Nach 3,5 Jahren postoperativ berichteten zudem alle Probandinnen von einer Abnahme der körperlichen Funktion verglichen mit den Werten vor der RRSO. Leider untersuchten die Autoren nicht die Veränderungen zwischen einem und 3,5 Jahren postoperativ, so dass nur Aussagen des zeitlichen Einflusses auf die Werte vor der RRSO getroffen werden können (80, 86).

**Fazit:** Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Frauen nach RRSO eine Zunahme vor allem der vasomotorischen und sexuellen Beschwerden im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten wahrnehmen. Diese scheint zwischen dem ersten und sechsten Monat postoperativ am stärksten zu sein. Danach scheinen die Werte relativ konstant zu bleiben.

Warum in der vorliegenden Arbeit die Probandinnen von einer Abnahme der vasomotorischen Symptome innerhalb der ersten zwei Jahre postoperativ berichteten, bleibt unklar. Eventuell könnte durch das Erinnern der Beschwerden ein Bias entstanden sein. Wichtig ist jedoch, dass sich die vasomotorischen Beschwerden nicht über die postoperative Zeit verschlimmern.

In zukünftigen Studien sollte das erste postoperative Jahr in mehrere Befragungszeitpunkte untergliedert werden, da hier mögliche signifikante Veränderungen stattfinden. Zudem sollten die präoperativen klimakterischen



Beschwerden erhoben werden, um die Werte nach RRSO mit dem Ausgangslevel vergleichen und somit den direkten Einfluss der RRSO ermitteln zu können.

### **4.3.4.2 Einflussfaktor präoperativer Menopausenstatus**

Primär prämenopausale Probandinnen fühlten sich einen Monat postoperativ weniger durch vasomotorische Beschwerden gestört als präoperativ postmenopausale Mutationsträgerinnen. Zum Follow-up zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tucker et al. fanden ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen 24 Monate postoperativ ( $p = 0,301$ ) (104).

Im Gegensatz dazu berichteten andere Autoren, dass sich prämenopausale Probandinnen signifikant stärker durch vasomotorische Symptome ein und 3,5 Jahren nach RRSO gestört gefühlt hatten als primär postmenopausale Patientinnen ( $p = 0,004$ ). Zudem beschrieben sie nur bei initial prämenopausalen Mutationsträgerinnen eine signifikante Zunahme vasomotorischer Beschwerden ( $p < 0,0001$ ) (80, 86). Brodowski et al. zeigten jedoch, dass auch postmenopausale Frauen einen signifikanten Anstieg von Hitzewallungen und starkem Schwitzen drei Monate nach RRSO wahrnahmen ( $p < 0,05$ ) (131).

In einer aktuellen Studie wurden 95 prämenopausale Probandinnen gebeten, die Häufigkeit und Stärke ihrer vasomotorischen Beschwerden innerhalb eines Jahres nach RRSO anzugeben. 50% hatten vasomotorische Beschwerden und 14% bewerteten diese als „moderat bis schwer“. Im Vergleich dazu war der Anteil an Frauen in der Normalbevölkerung, die natürlich in die Wechseljahre kamen und vasomotorische Beschwerden angaben, mit 75-80% deutlich höher. Hiervon bewerteten 25% die Symptome als moderat bis schwer (130).

Wie stark der Einfluss des Menopausenstatus auf die vasomotorischen Beschwerden nach RRSO tatsächlich ist, ist nach jetziger Datenlage nicht eindeutig bestimmbar und sollte daher Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Sowohl in den physischen als auch psychosozialen Beschwerden unterschieden sich die prämenopausalen nicht von den postmenopausalen Probandinnen. Auch in vorherigen Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Menopausenstatus und körperlichen sowie psychosozialen Symptomen gefunden werden (80, 86, 104, 120).

## Diskussion

Der Menopausenstatus hatte keinen relevanten Einfluss auf sexuelle Symptome nach RRSO in der vorliegenden Studie. Dennoch berichteten die initial prämenopausalen Frauen von stärkeren Beschwerden einen Monat postoperativ. Da dieser Unterschied fast klinische Relevanz (Regressionskoeffizient = 0,91) erreichte und das Konfidenzintervall überwiegend im positiven Bereich lag (KI [-0,45; 2,27]), deutet dies auf einen Zusammenhang hin.

Andere Studien untersuchten diesen Sachverhalt genauer, indem zusätzliche Fragebögen genutzt wurden, die verschiedene Dimensionen sexueller Funktion abbildeten. Hierbei fühlten sich prämenopausale Probandinnen nach RRSO stärker durch sexuelle Symptome gestört (104). Zwar zeigten sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen eine signifikante Zunahme sexueller Beschwerden ein Jahr postoperativ (86), 3,5 Jahre nach RRSO war diese allerdings nur noch für die initial prämenopausalen Probandinnen signifikant (80). Wurden zusätzlich die unterschiedlichen Dimensionen der Sexualität betrachtet, berichteten ebenfalls nur die prämenopausalen Frauen von einer signifikanten Abnahme sexueller Zufriedenheit und Lust (86). Verglichen mit Frauen ohne RRSO zeigten prämenopausale Probandinnen ohne HRT signifikant weniger Lubrikation, sexuelle Erregung und Orgasmen sowie mehr Schmerzen postoperativ (132). Zudem kehrten postmenopausale Frauen im Durchschnitt schneller zu ihrer sexuellen Aktivität nach RRSO zurück als prämenopausale Probandinnen (19 vs. 43 Tage) (133).

Grundsätzlich scheinen die sexuellen Veränderungen nach RRSO sehr wichtig für alle Frauen unabhängig vom Menopausenstatus zu sein. In einer Befragung von Campfield Bonadies et al. fühlten sich die Probandinnen am stärksten durch vaginale Trockenheit (52,1%) und Veränderungen im Sexualeben (43,9%) nach RRSO gestört. Hitzewallungen wurden erst an vierter Stelle genannt (42,9%). Im Gegensatz dazu gaben die Probandinnen an, im präoperativen Gespräch am häufigsten über Hitzewallungen und Nachtschweiß als Folge der RRSO aufgeklärt worden zu sein. Die Mehrheit (59%) hätte sich jedoch gewünscht, im Vorfeld mehr über die Veränderungen der sexuellen Funktion nach RRSO sowie über die Verfügbarkeit von Sexualtherapie informiert worden zu sein (134).

Robson et al. fanden einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen postoperativen sexuellen Beschwerden und Zufriedenheit mit der RRSO (123).

**Fazit:** Zusammenfassend spielt die Sexualität eine wichtige Rolle bei den meisten Frauen nach RRSO. Daher sollten mögliche Veränderungen der sexuellen Funktion in der präoperativen Aufklärung thematisiert werden. Diese und weitere Arbeiten deuten darauf hin, dass sexuelle Beschwerden bei prämenopausalen noch bedeutsamer sind als bei postmenopausalen Frauen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Menopausenstatus anhand der letzten Menstruation definiert. Hierbei könnten fehlerhafte Angaben zu einer falschen Zuordnung (prämenopausal vs. postmenopausal) geführt haben. Zudem war die Mehrheit der Probandinnen an einem Mammakarzinom erkrankt. Chemo- oder antihormonelle Therapie können zu einer temporären oder permanenten Amenorrhö als Nebenwirkung führen (114). Daher sollte in zukünftigen Studien der aktuelle Therapiestatus bei an Mammakarzinom erkrankten Probandinnen erhoben werden. Außerdem sollten die Hormonlevel der Studienteilnehmerinnen bestimmt werden, um so den Menopausenstatus genauer und objektiv definieren zu können.

### **4.3.4.3 Einflussfaktor Mammakarzinom**

In der vorliegenden Arbeit berichteten die Probandinnen mit Mammakarzinom von klinisch relevant mehr sexuellen Beschwerden einen Monat postoperativ sowie von signifikant stärkeren psychosozialen Symptomen zum Befragungszeitpunkt. Die vasomotorische und körperliche Funktion wurde nicht beeinflusst.

In der Studie von Finch et al. fühlten sich prämenopausale Frauen mit Mammakarzinom vor der RRSO signifikant stärker durch vasomotorische Symptome gestört ( $p = 0,02$ ). Postoperativ gab es keinen Unterschied mehr zwischen Erkrankten und nicht Erkrankten ( $p = 0,49$ ) (86).

Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt waren, gaben in dieser Studie zudem eine signifikante Zunahme körperlicher Beschwerden nach RRSO an (86) und wiesen in einer weiteren Arbeit sowohl prä- als auch postoperativ eine signifikant geringere körperliche Belastbarkeit als gesunde Probandinnen auf (120).

Kershaw et al. verglichen fünf Studien, die den Einfluss des Mammakarzinoms auf sexuelle Symptome nach RRSO untersuchten. Keine Studie fand einen signifikanten Zusammenhang (135). Allerdings berichteten Frauen ohne Brustkrebs von höherem sexuellem Wohlbefinden und weniger Beschwerden nach RRSO (136) und waren sexuell aktiver (86).

**Fazit:** Grundsätzlich scheint das Mammakarzinom und dessen Therapie einen Effekt auf die Körper- und Sexualfunktion sowie das psychosoziale Verhalten zu haben. Eine Studie, die prämenopausale Frauen mit Mammakarzinom nach Chemotherapie untersuchte, zeigte innerhalb eines Jahres nach Therapieende eine signifikante Verschlechterung in allen Domänen (137). Zudem scheint, wie unter 4.3.3.3.2 bereits erwähnt, auch der Zeitraum nach Diagnosestellung den Effekt des Mammakarzinoms zu verändern (128).

Inwieweit eine Mammakarzinomerkrankung die Beschwerden nach RRSO beeinflusst, ist fraglich und sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Hierbei sollte auch der Einfluss des Zeitraums zur Diagnosestellung sowie die Therapieart berücksichtigt werden.

#### **4.3.4.4 Einflussfaktor Sport und HRT**

Neben Menopausenstatus und Mammakarzinom wurden in der vorliegenden Studie zudem der Einfluss von Sport und HRT auf die klimakterischen Beschwerden nach RRSO untersucht. Hierbei zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung vasomotorischer, körperlicher und sexueller Beschwerden durch Sport und/oder HRT. Im Folgenden wird der Effekt von Sport oder HRT getrennt voneinander betrachtet.

##### **4.3.4.4.1 Sport**

Durch sportliche Betätigung oder Entspannungsübungen konnten in allen drei Domänen signifikante Verbesserungen erreicht werden.

Auch in der Literatur ist der positive Nutzen von sportlicher Aktivität beschrieben (129, 138). Sport verminderte psychologische Beschwerden sowie Hitzewallung und Schlafprobleme bei Frauen, die natürlich in die Menopause kamen (138). Probandinnen, die Sport trieben, hatten nach RRSO eine signifikant höhere körperliche Funktion und ein höheres sexuelles Wohlbefinden (102). In der Arbeit von Arts-de Jong et al. zeigten körperlich aktive Probandinnen weniger klimakterische Beschwerden postoperativ als inaktive (129).

##### **4.3.4.4.2 HRT**

Die HRT führte in der vorliegenden Arbeit nur in der körperlichen Funktionalität zu einer signifikanten Verbesserung. Auf vasomotorische oder sexuelle Beschwerden hatte sie keinen Einfluss.

Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien durch die HRT-Einnahme eine Reduktion vasomotorischer Beschwerden nach RRSO erreicht werden. Probandinnen mit HRT fühlten sich signifikant weniger durch Hitzewallungen etc. gestört als Frauen ohne HRT (86, 139). Die postoperative Zunahme klimakterischer Beschwerden war in der Gruppe der HRT-Nutzerinnen geringer (80, 86).

Die körperlichen und psychosozialen Symptome wurden in der Literatur hingegen nicht von der HRT beeinflusst (80, 86).

Der Einfluss der HRT auf die sexuellen Symptome ist nicht eindeutig. Während einige Studien keinen Unterschied zwischen HRT-Nutzerinnen und Nicht-Nutzerinnen in sexueller Funktionalität (139) oder in Zufriedenheit mit dem Sexualleben (136) fanden, zeigten andere Arbeiten weniger Beschwerden oder sexuelle Unzufriedenheit bei Frauen mit HRT (104, 136). In der Studie von Islam et al. hatten Frauen, die eine HRT nutzten, dieselben sexuellen Funktionslevel wie die Kontrollgruppe (Frauen ohne RRSO). Probandinnen ohne HRT berichteten hingegen von einer signifikant schlechteren Lubrikation und mehr Schmerzen (132). Finch et al. zeigten, dass sowohl HRT-Nutzerinnen als auch Nicht-Nutzerinnen eine signifikante Zunahme sexueller Beschwerden ein Jahr nach RRSO erlebten. Dabei war diese in der Gruppe der Nicht-Nutzerinnen signifikant höher (86).

Trotz des positiven Zusammenhangs zwischen HRT und klimakterischen Beschwerden nach RRSO, kehrten die Probandinnen nicht wieder zu ihren präoperativen Ausgangswerten zurück (80, 86).

#### **4.3.4.4.3 Sport und HRT**

Wurden Sport und HRT gemeinsam durchgeführt, berichteten die Probandinnen von signifikant besserer körperlicher Leistungsfähigkeit und von klinisch relevant weniger vasomotorischer Beschwerden.

Es konnten keine Studien gefunden werden, die ebenfalls den Effekt der Kombination aus beiden untersuchte. Da, wie bereits oben beschrieben, jede Maßnahme für sich einen Effekt auf klimakterische Beschwerden ausübt, sollte die Kombination aus beiden im Einzelfall individuell entschieden werden.

**Fazit:** Sportliche Aktivität scheint einen positiven Effekt auf klimakterische Beschwerden nach RRSO zu haben. Daher sollten Frauen im ärztlichen Beratungsgespräch dazu ermutigt werden, sich entsprechend der WHO-

## Diskussion

Empfehlungen sportlich zu betätigen (140). In zukünftigen Studien könnten verschiedene Sportarten (Bsp. Ausdauertraining, Aerobic, Yoga) untersucht werden, um herauszufinden, welche Methode am effektivsten ist.

Die HRT scheint vor allem vasomotorische Symptome zu lindern. In der vorliegenden Arbeit war dieser positive Einfluss nicht signifikant, was durch die geringe Anzahl an Probandinnen ( $n = 9$  (6,7%)), die die HRT nutzten, erklärbar wäre. Daher sollten in zukünftigen Studien mehr Frauen mit HRT eingeschlossen werden und deren Einfluss gegebenenfalls nach den unterschiedlichen Therapiearten (Bsp. Östrogenmono- vs. Kombinationstherapie) getrennt ausgewertet werden.

## 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Ziel der Arbeit war, den Effekt der RRSO auf das Leben von Frauen mit pathogener BRCA-Variante zu analysieren und weitere Einflussfaktoren auf postoperative klimakterische Beschwerden zu identifizieren. Mithilfe dieser Daten sollten Voraussetzungen sowohl für Konzepte der präoperativen Beratung als auch der postoperative Nachbetreuung geschaffen werden.

Zusammenfassend zeigte die Arbeit, dass Frauen nach RRSO trotz selbst eingeschätzten abnehmenden Gesundheitszustandes nicht mehr Angst oder Depressivität und keine verminderte Lebensqualität im Vergleich zu nicht operierten Frauen mit pathogener BRCA-Variante angaben. Diese Information sollte einen wichtigen Punkt in der präoperativen Beratung darstellen. Überdies sollten im Aufklärungsgespräch neben den zu erwartenden vasomotorischen Beschwerden vor allem bei den prämenopausalen Frauen Veränderungen der sexuellen Funktion nach RRSO fokussiert und thematisiert werden.

Eine intensive Nachbetreuung der per RRSO operierten Frauen ist wichtig. Hier sollte erneut auf klimakterische Veränderungen sowie gegebenenfalls Anzeichen depressiver Symptome eingegangen werden. Individuell kann dann der Nutzen von Sport, Hormonersatztherapie, Psycho- oder Sexualtherapie besprochen werden.

Für die Zukunft sind weitere, prospektive Studien nötig, um den Einfluss der RRSO auf das Leben der Frauen noch besser abbilden zu können. Dabei sollten bereits die präoperativen Werte (= Ausgangslevel) erhoben werden, um das Ausmaß möglicher Veränderungen besser beurteilen zu können. Zudem sollte die Bestimmung des Hormonstatus vor der RRSO erfolgen, um den Menopausenstatus der Probandinnen sicher zu bestimmen und Bias zu vermeiden. Die meisten Veränderungen scheinen im ersten Jahr nach RRSO einzutreten, von daher sollte dieses in möglichst viele Befragungszeitpunkte untergliedert werden. Eine lange postoperative Nachverfolgung der Patientinnen wäre ebenso wünschenswert.

Die RRSO ist eine wichtige Entscheidung für Frauen mit pathogener BRCA-Variante. Neben dem großen Vorteil der Minimierung des Ovarialkarzinomrisikos geht sie mit einigen unerwünschten Nebenwirkungen einher, die das Leben der Frauen nachhaltig beeinträchtigen können. Daher ist es von großer Bedeutung, dass Frauen, die vor der

## Diskussion

Entscheidung stehen, eine umfassende Beratung sowie Nachbetreuung erhalten. Ergebnisse dieser Arbeit leisten hierzu einen wichtigen Beitrag.



## 5. Literaturverzeichnis

1. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Offit K, Stoppa-Lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bogden R, Chen Q, Davis T, Dumont M, Frye C, Hattier T, Jammulapati S, Janecki T, Jiang P, Kehrer R, Leblanc JF, Mitchell JT, McArthur-Morrison J, Nguyen K, Peng Y, Samson C, Schroeder M, Snyder SC, Steele L, Stringfellow M, Stroup C, Swedlund B, Swense J, Teng D, Thomas A, Tran T, Tranchant M, Weaver-Feldhaus J, Wong AK, Shizuya H, Eyfjord JE, Cannon-Albright L, Tranchant M, Labrie F, Skolnick MH, Weber B, Kamb A, Goldgar DE. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet.* 1996;12(3):333-7.
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66-71.
3. Smith TM, Lee MK, Szabo CI, Jerome N, McEuen M, Taylor M, Hood L, King MC. Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene BRCA1. *Genome Res.* 1996;6(11):1029-49.
4. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer—new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(19):323-30.
5. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.* 2004;95(11):866-71.
6. Grimm S. Die apoptose: programmierter zelltod. *Chemie in unserer Zeit.* 2003;37(3):172-8.
7. Holinski-Feder E, Brandau O, Nestle-Krämling C, Derakhshandeh-Peykar P, Murken J, Untch M, Meindl A. Genetik des erblichen Mammakarzinoms: Grundlagen - Forschung - Diagnostik. *Dtsch Arztebl International.* 1998;95(11):600-5.
8. Pray L. Eukaryotic genome complexity. *Nature Education.* 2008;1(1):96.
9. Gerhardus A, Schleberger H, Schlegelberger B, Schwartz FW. BRCA—Erblicher Brust-und Eierstockkrebs. Beratung—Testverfahren—Kosten. Heidelberg, Springer Science & Business Media; 2005.

10. Arneemann J. Autosomal-dominante Vererbung. In: Gressner AM, Arndt T, eds. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin, Heidelberg, Springer Science & Business Media; 2019. p. 391.
11. Cipollini G, Tommasi S, Paradiso A, Aretini P, Bonatti F, Brunetti I, Bruno M, Lombardi G, Schittulli F, Sensi E, Tancredi M, Bevilacqua G, Caligo MA. Genetic alterations in hereditary breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(1):7-13.
12. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1971;68(4):820-3.
13. van Rensburg EJ, Ponder BA. Molecular genetics of familial breast-ovarian cancer. *J Clin Pathol.* 1995;48(9):789-95.
14. Cline MS, Liao RG, Parsons MT, Paten B, Alquaddoomi F, Antoniou A, Baxter S, Brody L, Cook-Deegan R, Coffin A, Couch FJ, Craft B, Currie R, Dlott CC, Dolman L, den Dunnen JT, Dyke SOM, Domchek SM, Easton D, Fischmann Z, Foulkes WD, Garber J, Goldgar D, Goldman MJ, Goodhand P, Harrison S, Haussler D, Kato K, Knoppers B, Markello C, Nussbaum R, Offit K, Plon SE, Rashbass J, Rehm HL, Robson M, Rubinstein WS, Stoppa-Lyonnet D, Tavtigian S, Thorogood A, Zhang C, Zimmermann M, Burn J, Chanock S, Rättsch G, Spurdle AB. BRCA Challenge: BRCA Exchange as a global resource for variants in BRCA1 and BRCA2. *PLoS Genet.* 2018;14(12):e1007752.
15. Cusin I, Teixeira D, Zahn-Zabal M, Rech de Laval V, Gleizes A, Viassolo V, Chappuis PO, Hutter P, Bairoch A, Gaudet P. A new bioinformatics tool to help assess the significance of BRCA1 variants. *Hum Genomics.* 2018;12(1):36.
16. BRCA Exchange. Variants. 2022. <https://brcaexchange.org/variants>. last accessed 16.01.2022.
17. Concolino P, Capoluongo E. Detection of BRCA1/2 large genomic rearrangements in breast and ovarian cancer patients: an overview of the current methods. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(9):795-802.
18. Nicolussi A, Belardinilli F, Mahdavian Y, Colicchia V, D'Inzeo S, Petroni M, Zani M, Ferraro S, Valentini V, Ottini L, Giannini G, Capalbo C, Coppa A. Next-generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 genes for rapid detection of germline mutations in hereditary breast/ovarian cancer. *PeerJ.* 2019;7:e6661.
19. Schmidt AY, Hansen TVO, Ahlborn LB, Jønson L, Yde CW, Nielsen FC. Next-Generation Sequencing-Based Detection of Germline Copy Number Variations in

BRCA1/BRCA2: Validation of a One-Step Diagnostic Workflow. *J Mol Diagn.* 2017;19(6):809-16.

20. Zenk F. Next-Generation Sequencing–Beginn einer neuen Zeit: Die Laborseite. *Biologie in unserer Zeit.* 2019;49(3):173-4.

21. Wallace AJ. New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(1):10-8.

22. Müller H-J, Prange DR. PCR - Polymerase-Kettenreaktion. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin, Heidelberg, Springer Science & Business Media; 2016.

23. Robert Koch-Institut, GEKID. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin; 2021.

24. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marme F, Heimbach A, Prieske K, Richters L, Burges A, Neidhardt G, de Gregorio N, El-Balat A, Hilpert F, Meier W, Kimmig R, Kast K, Sehoul J, Baumann K, Jackisch C, Park-Simon TW, Hanker L, Krober S, Pfisterer J, Gevensleben H, Schnelzer A, Dietrich D, Neunhoffer T, Krockenberger M, Brucker SY, Nurnberg P, Thiele H, Altmuller J, Lamla J, Elser G, du Bois A, Hahnen E, Schmutzler R. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including *BRCA1/2* in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One.* 2017;12(10):e0186043.

25. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008;371(9609):303-14.

26. Liu Q, Lambe M, Baik I, Cnattingius S, Riman T, Ekblom A, Adami HO, Hsieh CC. A prospective study of the transient decrease in ovarian cancer risk following childbirth. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2508-13.

27. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007;369(9574):1703-10.

28. Lux MP, Fasching PA, Bani M, Beckmann MW. Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom - ein Update Teil II - Früherkennung, Prävention und Therapie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2004;64(10):1037-51.

29. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, Paladini D, Van Calster B, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):681-90.

30. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, Carlino G, Taylor J, Massingham SK, Raikou M, Kalsi JK, Woolas R, Manchanda R, Arora R, Casey L, Dawney A, Dobbs S, Leeson S, Mould T, Seif MW, Sharma A, Williamson K, Liu Y, Fallowfield L, McGuire AJ, Campbell S, Skates SJ, Jacobs IJ, Parmar M. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2182-93.
31. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018;319(6):595-606.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.0. 2021. AWMF-Registernummer: 032/035OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. last accessed 26.10.2021.
33. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016;186(4):733-47.
34. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8<sup>th</sup> ed. Oxford, John Wiley & Sons; 2017.
35. Poole EM, Konstantinopoulos PA, Terry KL. Prognostic implications of reproductive and lifestyle factors in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):574-87.
36. Pfisterer J, Du Bois A. Standards in der Therapie des Ovarialkarzinoms. *Der Pathologe*. 2007;28(3):222-8.
37. Burges A, Schmalfeldt B. Ovarialkarzinom. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(38):635-41.
38. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
39. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R,

Stahle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.

40. Levine DA, Federici MG, Reuter VE, Boyd J. Cell proliferation and apoptosis in BRCA-associated hereditary ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;85(3):431-4.

41. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, Saigo PE, Almadrones LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poynor EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *Jama*. 2000;283(17):2260-5.

42. Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br J Cancer*. 2016;115(10):1157-73.

43. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402.

44. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisianskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-505.

45. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefeuvre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416-28.

46. Bartoletti M, Pelizzari G, Gerratana L, Bortot L, Lombardi D, Nicoloso M, Scalone S, Giorda G, Baldassarre G, Sorio R, Puglisi F. Bevacizumab or PARP-Inhibitors Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Network Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3805.

47. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95(1):161-92.
48. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Kristensen G, Jakobsen A, Sagae S, Greven K, Parmar M, Friedlander M, Cervantes A, Vermorken J. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIIG). *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):419-23.
49. du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jensen PT, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghani S, Reinthaller A, Harter P, Sehouli J. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15):5501.
50. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):265-74.
51. Rhiem K, Schmutzler R. Das familiäre Mammakarzinom. *Der Gynäkologe.* 2010;43(1):79-86.
52. DK-FBREK. Indikationen für einen Gentest. 2022. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/indikationen-gentest.html>. last accessed 23.01.2022.
53. Kast K, Distler W, Schmutzler R. Risiko für Brust-und Eierstockkrebs. *Der Gynäkologe.* 2009;42(11):847-52.
54. NICE. Familial Breast Cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/>. last accessed 24.01.2022.
55. DK-FBREK. Standard Operating Procedures im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs.2019.
56. Bick U. Intensivierte Früherkennung mittels Magnetresonanztomographie in der Hochrisikosituation. *Der Radiologe.* 2021;61(2):150-8.
57. genetikum. Fachinformation erblicher Brustkrebs- und Eierstockkrebs. 2022. [https://www.genetikum.de/de/genetikum/Infothek/infothek\\_detail.php?oid=798&p=5&dtl=&k=-%3E+Intensivierte+Fr%C3%BCherkennung%3A+](https://www.genetikum.de/de/genetikum/Infothek/infothek_detail.php?oid=798&p=5&dtl=&k=-%3E+Intensivierte+Fr%C3%BCherkennung%3A+). last accessed 24.01.2022.

58. Quante AS, Engel C, Kiechle M, Schmutzler RK, Fischer C. Umstrukturierung der Risikoberechnung für die intensivierete Früherkennung im Deutschen Konsortium für Brust-und Eierstockkrebs. *Der Gynäkologe*. 2020;53(4):259-64.
59. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, Babb de Villiers C, Izquierdo A, Simard J, Schmidt MK, Walter FM, Chatterjee N, Garcia-Closas M, Tischkowitz M, Pharoah P, Easton DF, Antoniou AC. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med*. 2019;21(8):1708-18.
60. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(8):1580-90.
61. Bick U, Engel C, Krug B, Heindel W, Fallenberg EM, Rhiem K, Maintz D, Golatta M, Speiser D, Rjosk-Dendorfer D, Lämmer-Skarke I, Dietzel F, Schäfer KWF, Leinert E, Weigel S, Sauer S, Pertschy S, Hofmockel T, Hagert-Winkler A, Kast K, Quante A, Meindl A, Kiechle M, Loeffler M, Schmutzler RK. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(1):217-28.
62. Witzel I, Speiser D. Früherkennung von Mammakarzinomen. *Im Focus Onkologie*. 2018;21(6):17-22.
63. Fallenberg E, Bick U, Schreer I. Strukturiertes Mammakarzinom-Früherkennungsprogramm. *Der Gynäkologe*. 2014;47(10):746-52.
64. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, Oosterwijk JC, de Bock GH. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer*. 2009;124(4):919-23.
65. Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, Rosen B, Maehle L, Ghadirian P, Cybulski C, Huzarski T, Eisen A, Foulkes WD, Kim-Sing C, Ainsworth P, Tung N, Lynch HT, Neuhausen S, Metcalfe KA, Thompson I, Murphy J, Sun P, Narod SA. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547-53.
66. Rhiem K, Schmutzler R. Impact of Prophylactic Mastectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers. *Breast Care*. 2014;9(6):385-9.
67. Conduit C, Milne RL, Friedlander ML, Phillips KA. Bilateral Salpingo-oophorectomy and Breast Cancer Risk for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Assessing the Evidence. *Cancer Prev Res*. 2021;14(11):983-94.

68. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8).
69. Lewis KE, Lu KH, Klimczak AM, Mok SC. Recommendations and Choices for BRCA Mutation Carriers at Risk for Ovarian Cancer: A Complicated Decision. *Cancers.* 2018;10(2):57.
70. Blok F, Roes EM, van Leenders GJ, van Beekhuizen HJ. The lack of clinical value of peritoneal washing cytology in high risk patients undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy: a retrospective study and review. *BMC Cancer.* 2016;16(1):18.
71. Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1113-23.
72. Manchanda R, Drapkin R, Jacobs I, Menon U. The role of peritoneal cytology at risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in women at increased risk of familial ovarian/tubal cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124(2):185-91.
73. Cass I, Zakhour M, Walts A, Gross J, Karlan B. Occult cancers at risk-reducing salpingo-oophorectomies (RRSO) in BRCA mutation carriers. *Gynecologic Oncology.* 2012;125(1).
74. Lee YJ, Lee SW, Kim KR, Jung KH, Lee JW, Kim YM. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in germline BRCA mutation carriers with breast cancer: significance of bilateral RRSO at the optimal age in germline BRCA mutation carriers. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1):e3.
75. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, Komaromy M, Beattie M, Ziegler J. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23(1):127-32.
76. De Felice F, Marchetti C, Boccia SM, Romito A, Sassu CM, Porpora MG, Muzii L, Tombolini V, Benedetti Panici P. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutated patients: An evidence-based approach on what women should know. *Cancer Treat Rev.* 2017;61:1-5.
77. Gasparri ML, Taghavi K, Fiacco E, Zuber V, Di Micco R, Gazzetta G, Valentini A, Mueller MD, Papadia A, Gentilini OD. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-



Oophorectomy for BRCA Mutation Carriers and Hormonal Replacement Therapy: If It Should Rain, Better a Drizzle than a Storm. *Medicina*. 2019;55(8):415.

78. Vermeulen RFM, Beurden MV, Korse CM, Kenter GG. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women. *Climacteric*. 2017;20(3):212-21.

79. Benschushan A, Rojansky N, Chaviv M, Arbel-Alon S, Benmeir A, Imbar T, Brzezinski A. Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Climacteric*. 2009;12(5):404-9.

80. Hall E, Finch A, Jacobson M, Rosen B, Metcalfe K, Sun P, Narod SA, Kotsopoulos J. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol*. 2019;152(1):145-50.

81. Weidlinger S. Prämatüre Ovarialinsuffizienz. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Schweiz*. 2018;21(2):51-7.

82. Reuter M, Fassnacht M. Hormontherapie im Wandel der Zeit. *Dtsch med Wochenschr*. 2016;141(03):161-4.

83. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, Sassu C, Di Donato V, Perniola G, Palaia I, Monti M, Muzii L, Tombolini V, Benedetti Panici P. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:111-5.

84. Vermeulen RFM, Korse CM, Kenter GG, Brood-van Zanten MMA, Beurden MV. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric*. 2019;22(4):352-60.

85. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, Armel S, Lynch HT, Senter L, Eisen A, Singer CF, Foulkes WD, Jacobson MR, Sun P, Lubinski J, Narod SA. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*. 2018;4(8):1059-65.

86. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C, Demsky R, Murphy J, Rosen B, Narod SA. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2011;121(1):163-8.

87. KBV. Praxisbarometer Digitalisierung 2021. <https://www.kbv.de/html/praxisbarometer.php>. last accessed 31.01.2022.

## Literaturverzeichnis

88. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-7.
89. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606-13.
90. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute.* 1993;85(5):365-76.
91. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3<sup>rd</sup> ed. Brüssel, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
92. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, Guyatt GH, Norton PG, Dunn E. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas.* 1996;24(3):161-75.
93. Lewis JE, Hilditch JR, Wong CJ. Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas.* 2005;50(3):209-21.
94. Toussaint A, Hüsing P, Gumz A, Wingenfeld K, Härter M, Schramm E, Löwe B. Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the 7-item Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7). *J Affect Disord.* 2020;265:395-401.
95. Löwe B, Unützer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care.* 2004;42(12):1194-201.
96. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2008;44(13):1793-8.
97. Coughlin SS. Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(1):87-91.
98. Van den Bergh O, Walentynowicz M. Accuracy and bias in retrospective symptom reporting. *Curr Opin Psychiatry.* 2016;29(5):302-8.

99. Fitzgerald D, Hockey R, Jones M, Mishra G, Waller M, Dobson A. Use of online or paper surveys by Australian women: longitudinal study of users, devices, and cohort retention. *Journal of medical Internet research*. 2019;21(3):e10672.
100. Karsten MM, Speiser D, Hartmann C, Zeuschner N, Lippold K, Kiver V, Gocke P, Kirchberger V, Blohmer JU. Web-Based Patient-Reported Outcomes Using the International Consortium for Health Outcome Measurement Dataset in a Major German University Hospital: Observational Study. *JMIR Cancer*. 2018;4(2):e11373.
101. Hickey M, Moss KM, Brand A, Wrede CD, Domchek SM, Meiser B, Mishra GD, Joffe H. What happens after menopause? (WHAM): A prospective controlled study of depression and anxiety up to 12 months after premenopausal risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol*. 2021;161(2):527-34.
102. Touboul C, Uzan C, Ichanté JL, Caron O, Dunant A, Dauchy S, Gouy S, de Paillerets BB, Morice P, Delaloge S. Factors associated with altered long-term well-being after prophylactic salpingo-oophorectomy among women at increased hereditary risk for breast and ovarian cancer. *Oncologist*. 2011;16(9):1250-7.
103. Elit L, Esplen MJ, Butler K, Narod S. Quality of life and psychosexual adjustment after prophylactic oophorectomy for a family history of ovarian cancer. *Fam Cancer*. 2001;1(3-4):149-56.
104. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, Tan JJ, Green H, Cohen PA. The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Maturitas*. 2016;85:42-8.
105. Chae S, Kim EK, Jang YR, Lee AS, Kim SK, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB, Kim SW, Kang E. Effect of risk-reducing salpingo-oophorectomy on quality of life in Korean BRCA mutation carriers. *Asian J Surg*. 2021;44(8):1056-62.
106. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Holmes E, Lowe ES, DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1721-31.
107. Evers C, Fischer C, Dikow N, Schott S. Familial breast cancer: Genetic counseling over time, including patients' expectations and initiators considering the Angelina Jolie effect. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177893.

108. Miller SM, Roussi P, Daly MB, Scarpato J. New strategies in ovarian cancer: uptake and experience of women at high risk of ovarian cancer who are considering risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5094-106.
109. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019;11:543-61.
110. Schroeder C, Faust U, Sturm M, Hackmann K, Grundmann K, Harmuth F, Bosse K, Kehrer M, Benkert T, Klink B, Mackenroth L, Betcheva-Krajcir E, Wimberger P, Kast K, Heilig M, Nguyen HP, Riess O, Schröck E, Bauer P, Rump A. HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(1):129-36.
111. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, Zarghooni V, Herold N, Ditsch N, Kiechle M, Braun M, Fischer C, Dikow N, Schott S, Rahner N, Niederacher D, Fehm T, Gehrig A, Mueller-Reible C, Arnold N, Maass N, Borck G, de Gregorio N, Scholz C, Auber B, Varon-Manteeva R, Speiser D, Horvath J, Lichey N, Wimberger P, Stark S, Faust U, Weber BH, Emons G, Zachariae S, Meindl A, Schmutzler RK, Engel C. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet.* 2016;53(7):465-71.
112. Garcia C, Wendt J, Lyon L, Jones J, Littell RD, Armstrong MA, Raine-Bennett T, Powell CB. Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):428-33.
113. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC, McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hooning MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama.* 2017;317(23):2402-16.
114. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge

des Mammakarzinoms, Version 4.3. 2020. AWMF Registernummer: 032-045OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. last accessed 31.03.2021.

115. Garcia C, Lyon L, Conell C, Littell RD, Powell CB. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol*. 2015;138(3):723-6.

116. Sturgeon KM, Dean LT, Heroux M, Kane J, Bauer T, Palmer E, Long J, Lynch S, Jacobs L, Sarwer DB, Leonard MB, Schmitz K. Commercially available lifestyle modification program: randomized controlled trial addressing heart and bone health in BRCA1/2+ breast cancer survivors after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *J Cancer Surviv*. 2017;11(2):246-55.

117. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, Liu S, Song Y. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):e002014.

118. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7).

119. Fang CY, Cherry C, Devarajan K, Li T, Malick J, Daly MB. A prospective study of quality of life among women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):594-600.

120. Finch A, Metcalfe KA, Chiang J, Elit L, McLaughlin J, Springate C, Esplen MJ, Demsky R, Murphy J, Rosen B, Narod SA. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a BRCA mutation. *Psychooncology*. 2013;22(1):212-9.

121. Shigehiro M, Kita M, Takeuchi S, Ashihara Y, Arai M, Okamura H. Study on the psychosocial aspects of risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1/2 mutation carriers in Japan: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(3):254-9.

122. Stanisiz M, Panczyk M, Kurzawa R, Grochans E. The Effect of Prophylactic Adnexectomy on the Quality of Life and Psychosocial Functioning of Women with the BRCA1/BRCA2 Mutations. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(24):4995.

123. Robson M, Hensley M, Barakat R, Brown C, Chi D, Poynor E, Offit K. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol*. 2003;89(2):281-7.
124. Heiniger L, Butow PN, Coll J, Bullen T, Wilson J, Baylock B, Meiser B, Price MA. Long-term outcomes of risk-reducing surgery in unaffected women at increased familial risk of breast and/or ovarian cancer. *Fam Cancer*. 2015;14(1):105-15.
125. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017. [www.depression.versorgungsleitlinien.de](http://www.depression.versorgungsleitlinien.de). last accessed 08.03.2022.
126. Michelsen TM, Dørum A, Dahl AA. A controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;113(1):128-33.
127. Michelsen TM, Dørum A, Tropé CG, Fosså SD, Dahl AA. Fatigue and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at increased risk for hereditary breast-ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(6):1029-36.
128. Huang HY, Tsai WC, Chou WY, Hung YC, Liu LC, Huang KF, Wang WC, Leung KW, Hsieh RK, Kung PT. Quality of life of breast and cervical cancer survivors. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):30.
129. Arts-de Jong M, van Westerop LL, Hoogerbrugge N, Massuger LF, Maas AH, van Beek MH, de Hullu JA. Self-compassion, physical fitness and climacteric symptoms in oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers. *Maturitas*. 2018;108:13-7.
130. Hickey M, Moss KM, Krejany EO, Wrede CD, Brand A, Kirk J, Symecko HL, Domchek SM, Tejada-Berges T, Trainer A, Mishra GD. What happens after menopause? (WHAM): A prospective controlled study of vasomotor symptoms and menopause-related quality of life 12 months after premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol*. 2021;163(1):148-54.
131. Brodowski J, Jurczak A, Grochans E, Karakiewicz B, Laszczynska M, Ciecwiez S, Wloszczak-Szubzda A, Starczewski A, Brodowska A. Occurrence of climacteric symptoms in postmenopausal women after prophylactic bilateral ovariectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017;44(3):403-7.
132. Islam RM, Davis SR, Bell RJ, Tejada-Berges T, Wrede CD, Domchek SM, Meiser B, Kirk J, Krejany EO, Hickey M. A prospective controlled study of sexual function and sexually related personal distress up to 12 months after premenopausal risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Menopause*. 2021;28(7):748-55.

133. Trister R, Jacobson M, Nguyen P, Sobel M, Allen L, Narod SA, Kotsopoulos J. Patient reported experiences following laparoscopic prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy or salpingectomy in an ambulatory care hospital. *Fam Cancer*. 2021;20(2):103-10.
134. Campfield Bonadies D, Moyer A, Matloff ET. What I wish I'd known before surgery: BRCA carriers' perspectives after bilateral salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer*. 2011;10(1):79-85.
135. Kershaw V, Hickey I, Wyld L, Jha S. The impact of risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy on sexual function in BRCA1/2 mutation carriers and women with Lynch syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;265:7-17.
136. Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, Dahl AA, Pripp AH, Michelsen TM. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):101-6.
137. Yoo C, Yun MR, Ahn JH, Jung KH, Kim HJ, Kim JE, Park JY, Park KO, Yoon DH, Kim SB. Chemotherapy-induced amenorrhea, menopause-specific quality of life, and endocrine profiles in premenopausal women with breast cancer who received adjuvant anthracycline-based chemotherapy: a prospective cohort study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(3):565-75.
138. Stojanovska L, Apostolopoulos V, Polman R, Borkoles E. To exercise, or, not to exercise, during menopause and beyond. *Maturitas*. 2014;77(4):318-23.
139. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, Gaarenstroom KN, Mourits MJ, Verheijen RH, van Dorst EB, van der Putten H, van der Velden K, Boonstra H, Aaronson NK. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3576-82.
140. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. 2020.

# Anhang

## Fragebogen A

### Fragebogen A

#### Erhebung zur Lebensqualität



Klinik für Gynäkologie - Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

Bitte tragen Sie hier das aktuelle Datum ein

### I. Allgemeine Angaben

Ihr Geburtsjahr: 19 \_\_\_\_\_

Ihr Familienstand:

- verheiratet
- geschieden
- verwitwet
- ledig
- in einer festen Partnerschaft

Sie sind momentan:

- berufstätig / in Ausbildung
- nicht berufstätig
- arbeitslos
- berentet / pensioniert

Wie viele leibliche Kinder haben Sie? Bitte tragen Sie die Anzahl in das Kästchen ein.

Insgesamt

Hatten Sie innerhalb des letzten Jahres Ihre Monatsblutung?

- Nein, meine letzte Monatsblutung war am \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Monat / Jahr).
- Ja

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 1 von 7

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
✉ nicole.zilski@charite.de  
☎ 030 450527237



## Anhang

### Zeitpunkt und Ergebnis Ihrer eigenen Mutationsanalyse:

Das Ergebnis der Mutationsanalyse habe ich am \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Monat / Jahr) erhalten.

Bei mir liegt folgende Mutation vor: \_\_\_\_\_

### Sind Sie an Krebs erkrankt?

- Nein
- Ja, ich habe die Diagnose Brustkrebs am \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Monat / Jahr) erhalten.
- Ja, ich habe die Diagnose Eierstockkrebs am \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Monat / Jahr) erhalten.
- Ja, ich habe die Diagnose \_\_\_\_\_ krebs (Krebsart) am \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Monat / Jahr) erhalten.

Sind bei Ihnen Metastasen entdeckt wurden? Falls ja, bitte teilen Sie mit, wo sich die Metastasen befinden (z.B. Leber, Lunge, Knochen etc.)

- Nein
- Ja, bei mir sind Metastasen am \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Monat / Jahr) entdeckt wurden.  
Körperregion: \_\_\_\_\_

Planen Sie, die prophylaktische Eierstockentfernung durchführen zu lassen?

- Nein
- Ja

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 2 von 7

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
✉ nicole.zilski@charite.de  
☎ 030 450527237

## II. Gesundheit

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
a. Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. Übermäßige Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. Schwierigkeiten zu entspannen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e. Rastlosigkeit, so dass Stillsitzen schwer fällt	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f. Schnelle Verärgerung oder Gereiztheit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g. Gefühl der Angst, so als würde etwas Schlimmes passieren	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 3 von 7

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
✉ nicole.zilski@charite.de  
☎ 030 450527237

## Anhang

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten .	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 4 von 7

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
☒ nicole.zilski@charite.de  
☎ 030 450527237

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereit es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereit es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereit es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 5 von 7

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
☒ nicole.zilski@charite.de  
☎ 030 450527237



## Fragebogen B

### Fragebogen B

#### Erhebung zur Lebensqualität



Klinik für Gynäkologie - Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

Bitte tragen Sie hier das aktuelle Datum ein

### I. Allgemeine Angaben

Ihr Geburtsjahr: 19 \_\_\_\_\_

**Ihr Familienstand:**

- verheiratet
- geschieden
- verwitwet
- ledig
- in einer festen Partnerschaft

**Sie sind momentan:**

- berufstätig / in Ausbildung
- nicht berufstätig
- arbeitslos
- berentet / pensioniert

Wie viele leibliche Kinder haben Sie? Bitte tragen Sie die Anzahl in das Kästchen ein.

Insgesamt

**Zeitpunkt und Ergebnis Ihrer eigenen Mutationsanalyse:**

Das Ergebnis der Mutationsanalyse habe ich am \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Monat / Jahr) erhalten.

- Bei mir liegt folgende Mutation vor: \_\_\_\_\_



# Anhang

		Überhaupt nicht störend → Äußerst störend						
		0	1	2	3	4	5	6
11. BLÄHUNGEN ODER BLÄHUNGS-SCHMERZEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. MUSKEL- ODER GELENKSCHMERZEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. GEFÜHL DER MÜDIGKEIT ODER ERSCHÖPFUNG	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. SCHLAFPROBLEME	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. NACKEN- ODER KOPFSCHMERZEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. NACHLASSEN DER KÖRPERLICHEN KRAFT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. NACHLASSEN DER AUSDAUER	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ENERGIEMANGEL	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. TROCKENE HAUT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. GEWICHTZUNAHME	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Überhaupt nicht störend → Äußerst störend						
		0	1	2	3	4	5	6
21. ZUNEHMENDE GESICHTS-BEHAARUNG	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. VERÄNDERUNG DES ÄUSSEREN ERSCHENUNGS-BILDES, DER BESCHAFFENHEIT ODER DER SPANNKRAFT MEINER HAUT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. GEFÜHL, AUFGEBLÄHT ZU SEIN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. SCHMERZEN IM UNTEREN RÜCKEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. HÄUFIGES WASSERLASSEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. UNWILLKÜRLICHES WASSERLASSEN BEIM LACHEN ODER HUSTEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. ABNAHME DES SEXUELLEN VERLANGENS	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. VAGINALE TROCKENHEIT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. VERMEIDUNG VON INTIMITÄT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 4 von 14

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: Dr. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
nicole.zilski@charite.de  
030 450527237

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 5 von 14

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
nicole.zilski@charite.de  
030 450527237

## Anhang

### III. Therapiewahl und -erfolg

Haben Sie etwas unternommen, um die Beschwerden zu mindern?  
(Mehrfachnennungen möglich)

- Sport  
 Entspannungsübungen  
 Pflanzliche Präparate (Johanniskraut etc.)  
 Hormonersatztherapie
  reine Estrogen-Hormonersatztherapie  
 Gestagen-Estrogen-Hormonersatztherapie  
 Pille \_\_\_\_\_ (Präparat)
- Andere: \_\_\_\_\_

Wie sehr haben die von Ihnen genutzten Maßnahmen die Beschwerden gemindert?  
Bitte kreuzen Sie an.

→ Dabei bedeuten die Ziffern

1	2	3	4	5
gar nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr

	gar nicht		sehr		
	1	2	3	4	5
Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entspannungsübungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pflanzliche Präparate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hormonersatztherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 6 von 14

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
✉ nicole.zilski@charite.de  
☎ 030 450527237

### IV. Aktuelle Beschwerden

Bitte geben Sie für jede der folgenden Aussagen an, ob Sie im **VERGANGENEN MONAT** das Problem erlebt haben. Falls ja, stufen Sie bitte ein, wie sehr Sie das Problem **gestört** hat.

		Überhaupt nicht störend → Äußerst störend						
		0	1	2	3	4	5	6
1. HITZEWALLUNGEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5
2. NÄCHTLICHES SCHWITZEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5
3. SCHWITZEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5
4. UNZUFRIEDENHEIT MIT MEINEM PRIVATLEBEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5
5. GEFÜHL VON ÄNGSTLICHKEIT ODER NERVOSITÄT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5
6. SCHWACHES GEDÄCHTNIS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5
7. WENIGER BEWERKSTELLIGEN, ALS FRÜHER	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5
8. DEPRIMIERT, NIEDERGESCHLAGEN ODER TRAUURIG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5
9. UNGEDULD MIT ANDEREN MENSCHEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5
10. BEDÜRFNIS ALLEIN SEIN ZU WOLLEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nein	Ja	0	1	2	3	4	5

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 7 von 14

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
✉ nicole.zilski@charite.de  
☎ 030 450527237

# Anhang

		Überhaupt nicht störend → Äußerst störend						
		0	1	2	3	4	5	6
11. BLÄHUNGEN ODER BLÄHUNGS-SCHMERZEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. MUSKEL- ODER GELENKSCHMERZEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. GEFÜHL DER MÜDIGKEIT ODER ERSCHÖPFUNG	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. SCHLAFPROBLEME	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. NACKEN- ODER KOPFSCHMERZEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. NACHLASSEN DER KÖRPERLICHEN KRAFT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. NACHLASSEN DER AUSDAUER	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ENERGIEMANGEL	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. TROCKENE HAUT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. GEWICHTZUNAHME	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Überhaupt nicht störend → Äußerst störend						
		0	1	2	3	4	5	6
21. ZUNEHMENDE GESICHTS-BEHAARUNG	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. VERÄNDERUNG DES ÄUSSEREN ERSCHINUNGS-BILDES, DER BESCHAFFENHEIT ODER DER SPANNKRAFT MEINER HAUT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. GEFÜHL, AUFGEBLÄHT ZU SEIN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. SCHMERZEN IM UNTEREN RÜCKEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. HÄUFIGES WASSERLASSEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. UNWILLKÜRLICHES WASSERLASSEN BEIM LACHEN ODER HUSTEN	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. ABNAHME DES SEXUELLEN VERLANGENS	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. VAGINALE TROCKENHEIT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. VERMEIDUNG VON INTIMITÄT	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 8 von 14

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
☐ nicole.zilski@charite.de  
☎ 030 450527237

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 9 von 14

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
☐ nicole.zilski@charite.de  
☎ 030 450527237



V. Gesundheit

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
a. Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. Übermäßige Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. Schwierigkeiten zu entspannen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e. Rastlosigkeit, so dass Stillsitzen schwer fällt	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f. Schnelle Verärgerung oder Gereiztheit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g. Gefühl der Angst, so als würde etwas Schlimmes passieren	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten .	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

## Anhang

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Zusammensein</u> oder Ihre <u>gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 12 von 14

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
nicole.zilski@charite.de  
030 450527237

Patientenfragebogen: Erhebung Lebensqualität

Seite 13 von 14

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité  
Charité Comprehensive Cancer Center – Abteilung für Psychoonkologie  
Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser, Dr. Ute Goerling  
Doktorandin: Nicole Zilski

Kontakt:  
nicole.zilski@charite.de  
030 450527237



## **Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung**

„Ich, Nicole Zilski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse der Lebensqualität mit und ohne prophylaktischer Ovariectomie bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen“ (Quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in women with a pathogenic BRCA variant) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

## Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung

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

---

Datum

Unterschrift

### **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Nicole Zilski hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Nicole Zilski, Ute Goerling, Nanette Kalmbach und Dorothee Speiser, Analyse der Lebensqualität mit und ohne prophylaktische Ovarrektomie bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen – ALOB-Studie, Posterpräsentation auf dem 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V, 2022

Beitrag im Einzelnen: Aus meiner statistischen Auswertung sind die Ergebnisse sowie die Abbildungen 1-3 entstanden. Des Weiteren habe ich sowohl bei der inhaltlichen als auch formalen Postergestaltung mitgewirkt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Tabellarischer Lebenslauf**

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

## Tabellarischer Lebenslauf

## Publikationsliste

Nicole Zilski, Ute Goerling, Nanette Kalmbach, Dorothee Speiser, „Analyse der Lebensqualität mit und ohne prophylaktische Ovariectomie bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen – ALOB-Studie“, Posterpräsentation auf dem 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V, 2022.



## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle vor allem bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Dorothee Speiser dafür bedanken, dass ich die Dissertation bei ihr schreiben und eine sehr spannende Studie durchführen durfte. Außerdem möchte ich ihr und meiner Zweitbetreuerin Frau PD Dr. Ute Goerling besonders für ihre umfangreiche Unterstützung und hilfreichen Anmerkungen, sowie die großartige Betreuung danken.

Daneben gilt mein Dank allen Probandinnen für ihre Studienteilnahme. Nur durch sie war es mir möglich, Ergebnisse zu generieren und diese Arbeit erfolgreich abzuschließen.

Frau Dr. Maria Margarete Karsten und allen Promovierenden der AG Karsten-Speiser möchte ich für den regen Austausch, die hilfreichen Anmerkungen sowie der Möglichkeit, meine Ergebnisse zu präsentieren und zu diskutieren, danken.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Nanette Kalmbach, die mich umfangreich in die Dokumentation des FBREK-Zentrums eingearbeitet und die mir bei der Studienorganisation helfend zur Seite stand.

Bei Herrn Robert Roehle vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie möchte ich mich für die ausgezeichnete Beratung bei statistischen Fragestellungen bedanken.

Privat möchte ich meinen Freunden und vor allem meinem Freund danken für ihr offenes Ohr, fleißiges Korrekturlesen und ständiges Motivieren.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, vor allem meinen Eltern Sabine und Jörg Zilski, die mich in allen meinen Vorhaben unterstützen und mir mit gutem Rat zur Seite stehen. Ich weiß, dass ich immer auf den Rückhalt meiner Familie zählen kann.

# Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 552171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Zilski, Nicole  
Emailadresse: nicole.zilski@charite.de  
Matrikelnummer: 222607  
Promotionsbetreuerin: Frau Prof. Dr. Dorothee Speiser  
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Gynäkologie

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Nicole Zilski innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 20.09.2019
- Termin 2: 15.09.2020
- Termin 3: 20.04.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Zur Analyse der Unterschiede bzgl. Lebensqualität, Angst, Depression usw. zwischen der Gruppe mit und ohne OP empfiehlt sich ein multiples lineares Regressionsmodell mit entsprechender Adjustierung für relevante Einflussgrößen.
- Für die Analyse der Einflussfaktoren auf menopausale Beschwerden innerhalb der OP-Gruppe empfiehlt sich ein multiples lineares Regressionsmodell. Aufgrund der Fallzahl sollten jedoch nicht mehr als 6 Parameter gleichzeitig untersucht werden.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 11.03.2022

Name des Beraters: Robert Röhle

Robert  
Roehle

Unterschrift Berater, Institutsstempel

