

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand Prof. Dr. Sven Mahner

**Prävalenz und Ausprägung von  
Schilddrüsenerkrankungen,  
Schilddrüsenhormonwerten und Vitamin D-Mangel  
bei sporadischem und familiär gehäuften  
Ovarialkarzinom sowie deren Zusammenhang mit  
der Tumorbilogie**

Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Regina Elisabeth Kuhn

aus Ravensburg

München 2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Nina Ditsch
Mitberichterstatter:	Priv.Doz. Dr. Beyhan Ataseven Prof. Dr. Miriam Lenhard
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Christine Zeder-Göß
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	27.10.2022

Meinen Eltern Eli & Willi

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>7</b>
<b>I. EINLEITUNG</b> .....	<b>12</b>
<b>II. FRAGESTELLUNGEN</b> .....	<b>13</b>
<b>III. GRUNDLAGEN</b> .....	<b>14</b>
<b>1. Sporadisches und familiär gehäuftes Ovarialkarzinom</b> .....	<b>14</b>
1.1. Epidemiologie des Ovarialkarzinoms .....	14
1.1.1. Epidemiologie des hereditären Ovarialkarzinoms.....	14
1.2. Ätiologie.....	14
1.2.1. <i>BRCA 1</i> und <i>BRCA 2</i> - Mutationen: Genetische Grundlagen .....	15
1.2.2. Genetische Beratung und Gentest .....	16
1.3. Histologische Klassifikation & Grading.....	17
1.3.1. Histologische Klassifikation & Grading bei <i>BRCA</i> - Mutation .....	18
1.4. Tumorausbreitung & Stadieneinteilung.....	18
1.5. Symptomatik & Diagnostik.....	19
1.6. Primärtherapie .....	19
1.6.1. Primärtherapie bei <i>BRCA</i> - Mutation.....	21
1.7. Rezidivtherapie.....	21
1.7.1. Rezidivtherapie bei <i>BRCA</i> – Mutation.....	22
1.8. Prognostische und prädiktive Faktoren.....	22
1.9. Nachsorge.....	22
1.9.1. Nachsorge bei <i>BRCA</i> - Mutation .....	23
1.10. Vorsorge & Früherkennung .....	23
1.10.1. Prophylaktische Maßnahmen bei <i>BRCA</i> - Mutation.....	24
<b>2. Superfamilie der nukleären Rezeptoren</b> .....	<b>25</b>
<b>3. Schilddrüsenfunktion &amp; Ovarialkarzinom</b> .....	<b>26</b>
3.1. Physiologische Funktion & Wirkmechanismus der Schilddrüsenhormone	26
3.2. Dysthyreose .....	27
3.3. Dysthyreose & Ovarialkarzinom.....	28
3.4. Interaktion Schilddrüsenhormone & Östrogenrezeptoren .....	29

---

<b>4.</b>	<b>Vitamin D &amp; Ovarialkarzinom .....</b>	<b>31</b>
4.1.	Physiologische Rolle von Vitamin D .....	31
4.2.	Vitamin D-Mangel & Ovarialkarzinom.....	31
4.3.	Vitamin D-Rezeptor.....	32
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL &amp; METHODEN .....</b>	<b>34</b>
<b>1.</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>34</b>
<b>2.</b>	<b>Gewinnung von Proben .....</b>	<b>34</b>
<b>3.</b>	<b>Genetische Testung.....</b>	<b>35</b>
<b>4.</b>	<b>Erhebung patientenbezogener Daten.....</b>	<b>36</b>
<b>5.</b>	<b>Erhebung tumorbezogener Daten.....</b>	<b>37</b>
<b>6.</b>	<b>Erhebung der Nachsorgeparameter.....</b>	<b>38</b>
<b>7.</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>38</b>
<b>V.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>40</b>
<b>1.</b>	<b>Beschreibung des Patientenkollektivs.....</b>	<b>41</b>
1.1.	Patientenbezogene Daten .....	41
1.1.1.	Mutationsstatus.....	42
1.1.2.	Alter bei Erstdiagnose.....	42
1.1.3.	Familienanamnese .....	42
1.1.4.	Gynäkologische Anamnese .....	43
1.1.4.1.	Angaben zu Gravidität, Parität, Stillzeit .....	43
1.1.4.2.	Hormonelle Kontrazeption.....	44
1.1.4.3.	Hormonersatztherapie.....	44
1.1.4.4.	Sonstige gynäkologische Anamnese.....	44
1.1.5.	Zweitmalignom und Antihormonelle Therapie.....	45
1.2.	Tumorbezogene Daten .....	46
1.2.1.	Histologie & Grading.....	47
1.2.2.	FIGO-Stadium bei Erstdiagnose.....	47
1.2.2.1.	Aufgliederung nach Bestandteilen der FIGO-Klassifikation.....	48
1.2.3.	Primärtherapie .....	48
1.2.4.	Therapie bei Rezidiv und Progressive Disease .....	48

1.2.5.	Nachsorgeparameter .....	49
1.3.	Schilddrüsenfunktion im Patientenkollektiv .....	51
1.3.1.	Bekannte Schilddrüsenerkrankungen .....	52
1.3.2.	Schilddrüsenfunktion anhand untersuchter Schilddrüsenparameter.....	53
1.4.	Vitamin D-Status im Patientenkollektiv .....	53
<b>2.</b>	<b>Beschreibung &amp; Analyse der Proben.....</b>	<b>55</b>
2.1.	Schilddrüsenhormone .....	55
2.1.1.	ft4.....	55
2.1.2.	ft3.....	57
2.1.3.	TSH.....	58
2.2.	25-OH-Vitamin D.....	59
2.3.	Schilddrüsenhormone und 25-OH-Vitamin D im Verlauf.....	60
<b>3.</b>	<b>Korrelation erhobener Daten mit Tumoreigenschaften.....</b>	<b>62</b>
3.1.	Laborparameter & Tumoreigenschaften .....	62
3.1.1.	ft4 & Lymphknotenbefall .....	62
3.2.	Gynäkologische Anamnese & Tumoreigenschaften .....	65
3.2.1.	Dauer hormonelle Antikonception & Tumorstadium bei Erstdiagnose ....	65
<b>VI.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>68</b>
<b>1.</b>	<b>Diskussion der Methoden .....</b>	<b>68</b>
<b>2.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse: ein Vergleich zwischen Ovarialkarzinompatientinnen mit und ohne <i>BRCA</i> -Keimbahnmutation.....</b>	<b>69</b>
2.1.	Schilddrüsenfunktion & Ovarialkarzinom.....	69
2.1.1.	Hoch-normale Schilddrüsenwerte bei <i>BRCA</i> -positiven vs. <i>BRCA</i> -negativen Ovarialkarzinompatientinnen .....	69
2.1.2.	Korrelation von Schilddrüsenparametern mit Tumoreigenschaften.....	70
2.1.3.	Schilddrüsenpathologien bei <i>BRCA</i> -positiven vs. <i>BRCA</i> -negativen Ovarialkarzinompatientinnen .....	70
2.2.	Vitamin D-Spiegel & Ovarialkarzinom.....	71
2.2.1.	Vitamin D-Mangel bei <i>BRCA</i> -positiven vs. <i>BRCA</i> -negativen Ovarialkarzinompatientinnen .....	71
2.2.2.	Korrelation des Vitamin D-Spiegels mit Tumoreigenschaften .....	71
2.3.	Charakteristika des Patientenkollektivs .....	72

---

2.3.1.	Alter bei Erstdiagnose.....	72
2.3.2.	Familienanamnese .....	72
2.3.3.	Gynäkologische Anamnese.....	72
2.3.4.	Zweitmalignom.....	73
2.4.	Einfluss der gynäkologischen Anamnese auf die Tumorbiologie.....	73
<b>3.</b>	<b>Stärken &amp; Schwächen dieser Arbeit .....</b>	<b>74</b>
<b>VII.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG &amp; AUSBLICK .....</b>	<b>75</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>77</b>
<b>1.</b>	<b>Abbildungen.....</b>	<b>77</b>
<b>2.</b>	<b>Tabellen.....</b>	<b>78</b>
<b>3.</b>	<b>Fragebogen.....</b>	<b>83</b>
<b>4.</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
4.1.	Abbildungen .....	87
4.2.	Tabellen.....	88
<b>IX.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>89</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>99</b>
<b>XI.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>100</b>
<b>XII.</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>101</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

AF-1	Activation Function 1 Aktivationsfunktion 1
AF-2	Activation Function 2 Aktivationsfunktion 2
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AGO-TR 1-Studie	<i>BRCA</i> -Prävalenz bei Patientinnen mit primärem oder platinsensiblen rezidivierendem Ovarialkarzinom, Studie der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom
AMH	Anti-Müller-Hormon
AR	Androgenrezeptor
<i>ATM</i>	Ataxia Telangiectasia Mutate  Core Gen: Gen, das mit erhöhtem Risiko für Brust- und Eierstockkrebs assoziiert wird
BC	Breast Cancer Mammakarzinom
<i>BRCA</i>	BReast CAncer Susceptibility Gene Brustkrebsgen
BSO	Bilaterale Salpingo-Oophorektomie
CA125	Cancer Antigen 125  Tumormarker für epitheliale Karzinome, u.a. seröses Ovarialkarzinom
<i>CDH1</i>	E(pithelial)-cadherin, Core Gen
<i>CHEK2</i>	Checkpoint 2 Homologue, Core Gen
COX-2	Cyclooxygenase 2
DBD	DNA-Bindungsdomäne
DESKTOP-Studie	Studie der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom
dl	Deziliter
DNA	Deoxyribonucleic Acid Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
EDTA	Ethylendiamintetraazetat

---

ER	Östrogen-Rezeptor
ERK1/2	Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 Extrazellulär regulierte Kinase 1/2
Et al.	Lat.: Et alii (Maskulinum), Et aliae (Femininum), Et alia (Neutrum): Und Andere
FFPE	Formalin Fixed Paraffin Embedded (tissue) Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes (Gewebe)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde
FORCE	Facing Our Risk Of Cancer Empowered, Patientenvertretung
(f)T3	(freies) Triiodthyronin
(f)T4	(freies) Thyroxin
G	Grading
GC-HBOC	German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs
GR	Glukokortikoidrezeptor
HBOC	Hereditary Breast And Ovarian Cancer Syndrome Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
HGSOC	High Grade Serous Ovarian Cancer "High-Grade" (=schlecht differenziertes) seröses Ovarialkarzinom
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	Hereditary Non-Polypous Colorectal Cancer Hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom
HRT	Hormone Replacement Therapy Hormonersatztherapie
Hsp90	Hitzeschockprotein 90
i.m.	Intra Muros Innerhalb der Mauern, übertragend: (Kranken-)Hausintern
IACR	International Agency for Research on Cancer Internationale Agentur für Krebsforschung
IL-4	Interleukin 4

---

L	TNM-Klassifikation: Invasion in Lymphgefäße
LBD	Ligand-Bindungsdomäne
M	TNM-Klassifikation: Fernmetastasen
M.	Morbus
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase Mitogen-aktivierte Proteinkinase
ml	Milliliter
<i>MLH1</i>	MutL homologue 1 DNA-Mismatch-Reparatur-Gen
MLPA	Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation
mIU	Milli-International Units
MMP9	Matrix-Metalloprotease 9
MR	Mineralkortikoidrezeptor
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
<i>MSH2</i>	MutS homologue 2 DNA-Mismatch-Reparatur-Gen
<i>NBN</i>	Nibrin, Core Gen
ng	Nanogramm
NGS	Next Generation Sequenzing Sequenzierung der nächsten Generation
NR	Nukleärer Rezeptor
OC	Ovarian Cancer Ovarialkarzinom
OR	Odds Ratio Quotenverhältnis
OSE	Ovarian Surface Epithelium Zellen des ovariellen Oberflächenepitheliums
p-Wert	Englisch: p-value, Probability

---

	Signifikanzwert
<i>PALB2</i>	Partner and Localizer of <i>BRCA2</i> , Core Gen
PAOLA-1-Studie	Platin-Avastin-Olaparib in der 1. Linie, Studie der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom
PARP-Inhibitor	Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor
pg	Picogramm
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
N	TNM-Klassifikation: Nodalstatus
Pn	TNM-Klassifikation: Perineurale Invasion
PR	Progesteronrezeptor
PBSO	Prophylactic Bilateral Salpingo-Oophorectomy
PSDO	Prophylactic Salpingectomy with Delayed Oophorectomy
T	TNM-Klassifikation: Tumorgröße
R	TNM-Klassifikation: Residualstatus Tumor
<i>RAD51C</i>	Role of Radiation 51C, Core Gen
<i>RAD51D</i>	Role of Radiation 51D, Core Gen
RAR/RXR	Retinoat-Rezeptor
RNA	Ribonucleic Acid Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation Standardabweichung
SNP	Single Nucleotide Polymorphism Einzelnukleotid-Polymorphismus
TBG	Thyroid Binding Globuline Thyroxin-bindendes Globulin
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TNM	Tumor/Nodus/Metastase Klassifikation zur Beschreibung der räumlichen Ausbreitung eines Tumors, Ausmaß befallener Lymphknoten, Vorhandensein von Fernmetastasen
<i>TP53</i>	Tumor Protein 53, Core Gen

---

TR	Schilddrüsenhormonrezeptor
TRE	Thyroid Response Element Schilddrüsenhormonempfindlicher Bereich
TRH	Thyroid Releasing Hormone Thyreoliberin
<i>TRHA</i>	Gen A, das für TR (Schilddrüsenhormonrezeptor) kodiert
<i>TRHB</i>	Gen B, das für TR (Schilddrüsenhormonrezeptor) kodiert
TSH	Thyroid Stimulating Hormone Thyreotropin
UCV	Unclassified Variant Unklassifizierte Variante
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer Internationale Vereinigung gegen Krebs
UVB	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 280 bis 315nm
V	TNM-Klassifikation: Invasion in Venen
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDRE	Vitamin D Response Element Vitamin D-empfindlicher Bereich
VUS	Variant of uncertain significance Variante unklarer Signifikanz
WHO	World Health Organisation Weltgesundheitsorganisation
Z.n.	Zustand nach
μU	MikroUnits

## I. EINLEITUNG

Das Lebenszeitrisiko, an einem epithelialen Ovarialkarzinom zu erkranken, beträgt 1.3 % (1). Es handelt sich um eine seltene, aber mit hoher Mortalität, einhergehende Krankheit der Frau (5326 Sterbefälle in Deutschland im Jahr 2018 (1)). Aufgrund der schlechten Prognose auch in Frühstadien der Erkrankung kommt dem Ovarialkarzinom eine besondere Bedeutung unter den gynäkologischen Malignomen zu. Verschiedene Mutationen sind prädisponierend für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms. Hierbei sind vor allem Mutationen in den Genen *BRCA 1* und *BRCA 2* von Bedeutung, welche in den 1990er Jahren in Zusammenhang mit dem namensgebenden Mammakarzinom beschrieben wurden. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom liegt bei Vorliegen einer *BRCA* -Mutation bei bis zu 50 % (2).

Das Ovarialkarzinom ist ein hormonabhängiges Malignom (3,4): 77-79 % der Tumore weisen einen positiven Östrogen- und 26-33 % einen positiven Progesteronrezeptorstatus auf (5,6).

Schilddrüsenhormonrezeptoren stammen wie Östrogen- und Progesteronrezeptoren aus der Familie der Kernrezeptoren und weisen daher eine große strukturelle Ähnlichkeit zu ihnen auf (3,7). Eine Wirkung von Schilddrüsenhormonen über andere Steroid-, insbesondere Östrogenrezeptoren, wurde nachgewiesen (4,8,9). Je nach Rezeptorstatus des Karzinoms wäre demnach auch eine prognostische und möglicherweise sogar prädiktive Relevanz denkbar.

In der Literatur werden Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormon- und Vitamin D-Serumwerten und dem Auftreten von Ovarialkarzinomen, sowie der Progression der Krankheit beschrieben (3,4,10–18). Bislang gibt es keine Untersuchung, die diesen Zusammenhang bei Ovarialkarzinompatientinnen mit *BRCA* -Mutation beschreibt.

Diese Arbeit fokussiert auf die Untersuchung des Serumspiegels von Schilddrüsenhormonen und Vitamin D, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung an einem Ovarialkarzinom bestimmt wurden. Vorbestehende Schilddrüsenerkrankungen wurden hierbei berücksichtigt. Erstmals wurden diese Daten auf Unterschiede zwischen *BRCA* -positiven (pathogene Keimbahnmutation in *BRCA 1/2*) und *BRCA* -negativen Patientinnen untersucht. Des Weiteren wurde nach etwaigen Assoziationen der genannten Parameter mit Tumorstadium und histologischem Befund gesucht. Auch hier wurde ein Vergleich zwischen *BRCA* -positiven und *BRCA* -negativen Patientinnen gezogen.

## II. FRAGESTELLUNGEN

1) Gibt es Unterschiede hinsichtlich manifester Dysthyreosen oder der Höhe der Schilddrüsenwerte zwischen Ovarialkarzinom-Patientinnen mit vs. ohne *BRCA* -Keimbahnmutation? Sind Assoziationen zwischen der Höhe der Schilddrüsenwerte und der Tumorbiologie erkennbar?

2) Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Vitamin D-Serumspiegels zwischen Ovarialkarzinom-Patientinnen mit vs. ohne *BRCA* -Keimbahnmutation? Sind Assoziationen zwischen Vitamin D-Mangel und Tumorbiologie erkennbar?

### III. GRUNDLAGEN

#### 1. Sporadisches und familiär gehäuftes Ovarialkarzinom

##### 1.1. Epidemiologie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom ist mit einer Inzidenz von 7460 Neuerkrankungen im Jahr 2018 in Deutschland die siebthäufigste Tumorentität bei Frauen und nach dem Endometriumkarzinom das zweithäufigste Malignom des weiblichen Genitalbereichs (1). Das Lebenszeitrisko für ein Ovarialkarzinom liegt bei 1.3 %, das mittlere Erkrankungsalter bei 70 Jahren (Abbildung 26 & 27 im Anhang) (1). Die Inzidenz steigt bis zum 85. Lebensjahr an (19). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei lediglich 43 % über alle Stadien (19), weil es aufgrund fehlender Frühsymptome meist erst im fortgeschrittenen Stadium (70 % in den Stadien FIGO IIB-IV) entdeckt wird (s. Tabelle 9 im Anhang)(20,21).

##### 1.1.1. Epidemiologie des hereditären Ovarialkarzinoms

5-20 % aller Ovarialkarzinome sind auf eine genetische Vorbelastung zurückzuführen (2,19,22). Hereditäre Ovarialkarzinome treten in der großen Mehrheit im Rahmen des familiären Brust- und Eierstockkrebsyndroms (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, kurz: HBOC) auf, wobei pathogene Varianten der Gene *BRCA 1* (Breast Cancer Susceptibility Gene 1) und *BRCA 2* (Breast Cancer Susceptibility Gene 2) die häufigste Ursache des HBOC sind (2,19,23).

Weiterhin entfällt ein Teil auf Fälle in Zusammenhang mit dem hereditären nicht-polypösen Colonkarzinom (HNPCC), bei dem Mutationen in Mismatch-Repair-Genen vorliegen (24) sowie auf das Li-Fraumeni-Syndrom mit Mutation im Tumorsuppressorgen *TP53* (25).

Liegt eine Mutation in den Genen *BRCA 1* oder *BRCA 2* vor, so liegt das Lebenszeitrisko, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln, mit 25-50 % deutlich über dem der Allgemeinbevölkerung (2). Das mittlere Erkrankungsalter ist ca. 10 Jahre früher als bei Patientinnen ohne genetische Prädisposition (22,26).

Das Lebenszeitrisko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt bei Vorliegen einer Mutation in einem der beiden *BRCA* -Gene bei bis zu 90 % und ist im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgerinnen knapp zehnfach erhöht (2).

##### 1.2. Ätiologie

Nach einem von Kurman et al. beschriebenen Modell werden Ovarialkarzinome in zwei

Tumortypen unterteilt, wobei sich Typ I Tumore aus benignen (Endometriose-)Herden mit Ursprung außerhalb des Ovars entwickeln und im Verlauf entarten. Es handelt sich hierbei um endometrioiden, klarzellige oder seromuzinöse Karzinome (27).

Bei Typ II Tumoren hingegen handelt es sich um die aggressiveren high-grade serösen Ovarialkarzinome, die ihren Ursprung in intraepithelialen Karzinomen des Fimbrientrichters haben (27).

Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms sind neben den prädisponierenden Keimbahnmutationen (insbesondere *BRCA 1* und *BRCA 2*) hormoneller Art, so etwa eine frühe Menarche oder späte Menopause (28), Nulliparität, Infertilität und Fertilitätsbehandlungen (29), eine postmenopausale Hormonersatztherapie (30), höheres Alter, Adipositas und das polyzystische Ovarialsyndrom (19,20). Auch Umwelteinflüsse und Ernährungsgewohnheiten werden diskutiert. Asbest, Talk aber auch ein hoher Konsum an tierischen Fetten und Milchprodukten scheinen sich fördernd auf die Entwicklung ovarialer Neoplasien auszuwirken (10,31).

### 1.2.1. *BRCA 1* und *BRCA 2* - Mutationen: Genetische Grundlagen

Die seit 1994 und 1995 bekannten pathogenen Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA 1* und *BRCA 2* sind die am längsten bekannten und daher am besten untersuchten genetischen Veränderungen, die für ein Ovarialkarzinom prädisponieren (32,33). In dieser Arbeit wurde daher der Fokus auf *BRCA 1* und *BRCA 2* gelegt. Es handelt sich bei beiden um autosomal-dominant vererbte, hochpenetrante Gene, die der Gruppe der Tumorsuppressorgene zugeordnet werden (23,34). Keimbahnmutationen in *BRCA 1/2* prädisponieren für die Entwicklung von Mamma-, Ovarial-, Tuben- und primär peritonealen Karzinomen (23,25).

Miki et al. entdeckten 1994 das *BRCA 1*-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gen 1) und beschrieben erstmals eine erhöhte Anfälligkeit für Mamma- und Ovarialkarzinome bei Vorliegen einer Mutation (32). Das *BRCA 1*-Protein interagiert mit verschiedenen anderen Proteinen, die in zelluläre Signalwege involviert sind (35,36). *BRCA 1* wird als Tumorsuppressorgen angesehen, das hilft, die Integrität des Genoms zu wahren (37). Mit dem Wegfall dieser Funktion kommt es zur Akkumulation genetischer Defekte, welche wiederum zur Entwicklung eines Malignoms führen können (37).

Wooster et al. identifizierten 1995 das *BRCA 2*-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gen 2), das wie *BRCA 1* als Tumorsuppressorgen agiert (37).

Die durch *BRCA 1* und *BRCA 2* kodierten Proteine weisen eine Reihe funktioneller Ähnlichkeiten auf, die erklären könnten, warum Mutationen in diesen beiden Genen ähnliche Auswirkungen haben und zu einer spezifischen hereditären Prädisposition für Mamma- und Ovarialkarzinome führen (37).

Genetische Veränderungen werden anhand verschiedener Algorithmen, welche familiäre und epidemiologische Daten berücksichtigen, in ein Klassifikationssystem aus fünf Klassen

eingeteilt, die von nicht pathogen bis pathogen reichen, vgl. Tabelle 1 (38). Als Referenz gilt hier die Datenbank der International Agency for Research on Cancer (IACR), die regelmäßig aktualisiert wird (39).

10-20 % der diagnostizierten Veränderungen in *BRCA 1* und *BRCA 2* werden als Varianten unklarer Signifikanz (VUS) bezeichnet (Veränderungen der Klasse 2-4), deren klinische Bedeutung noch nicht abschließend eingeordnet werden kann (40).

Klasse 1	Nicht pathogen
Klasse 2	Wahrscheinlich nicht pathogen
Klasse 3	Unsicher
Klasse 4	Wahrscheinlich pathogen
Klasse 5	Pathogen

Tabelle 1: Einteilung der Varianten in fünf Klassen (IACR)

Mutationen in den *BRCA* -Genen werden nicht nur in der Keimbahn, sondern auch als somatische Mutation im Tumorgewebe beobachtet (41). Tumore, bei denen rein somatische Mutationen nachzuweisen waren, wurden aus unseren Untersuchungen ausgeschlossen, da sich die Datenlage sowie daraus resultierende therapeutische Maßnahmen zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -analyse auf Keimbahnmutationen bezogen.

### 1.2.2. Genetische Beratung und Gentest

Die Beratung potentieller Risikopatientinnen und deren Familien soll interdisziplinär durch einen Gynäkologen und einen Humangenetiker erfolgen, und bei Bedarf eine psychoonkologische Betreuung miteinschließen (40).

Im Zuge der Beratung wird eine Stammbaumanalyse der jeweiligen Familie durchgeführt, um das Krebserrkrankungsrisiko des einzelnen Patienten zu ermitteln (25). Des Weiteren sollen mögliche präventive Maßnahmen erläutert werden und die Konsequenzen für die Ratsuchende selbst sowie für den Rest der Familie, im Besonderen die Kinder, dargestellt werden (25). Das Ziel einer Genanalyse liegt darin, negativ getestete Familienangehörige zu entlasten, während positiv getestete Personen einer intensivierten Früherkennung und prophylaktischen Maßnahmen zugeführt werden können. Die endgültige Entscheidung, ob eine Genanalyse durchgeführt werden soll, wird von der Betroffenen selbst getroffen (25).

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und das Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs klassifizieren die in Tabelle 2 aufgeführten Konstellationen als Hochrisikofamilien und empfehlen in diesen Situationen eine Genanalyse der Indexperson (19,43,44). Diese Empfehlung schließt seit Oktober 2018 Patientinnen mit Diagnose eines Ovarialkarzinoms vor dem 80. Lebensjahr und ungeachtet der Familienanamnese mit ein (19,44).

Wenn die Familie der Indexpatientin (mütterlicher- oder väterlicherseits) mindestens eine der folgenden Erkrankungen aufweist (44,45):
- eine Frau mit Mammakarzinom, vor dem 36. Lebensjahr
- eine Frau mit triple-negativem Mammakarzinom vor dem 50. Lebensjahr
- eine Frau mit bilateralem Mammakarzinom, vor dem 51. Lebensjahr erkrankt
- eine Frau mit Ovarial-/Tubenkarzinom oder primärer Peritonealkarzinose vor dem 80. Lebensjahr
- ein Mann mit Mammakarzinom *
- zwei Frauen derselben Linie mit Mammakarzinom, eine davon vor dem 51. Lebensjahr
- drei Frauen derselben Linie mit Mammakarzinom *
*unabhängig vom Alter

Tabelle 2: Familienkonstellationen, die als Hochrisiko klassifiziert werden, und bei denen eine Indexperson auf das Vorliegen einer Mutation im *BRCA 1/2* -Gen getestet werden sollte

### 1.3. Histologische Klassifikation & Grading

90 % der ovariellen Malignome sind Karzinome und fallen somit in die Gruppe der epithelialen Tumore (46). Hierbei sind nach Prat et al. fünf Typen anhand histopathologischer, immunohistochemischer und molekulargenetischer Merkmale zu unterscheiden: Das hoch-maligne („high-grade“) seröse Karzinom (HGSOC, 70 %), das endometrioides Karzinom (10 %), das Klarzell-Karzinom (10 %), das muzinöse Karzinom (3 %) und das niedrig-maligne („low-grade“) seröse Karzinom (< 5 %)(46).

Tumore werden weiter durch die Angabe des Differenzierungsgrades von gut (G1) bis schlecht differenziert (G3) charakterisiert (19). Selten wird auch die Bezeichnung G4 = anaplastisches Gewebe verwendet (47). Für das seröse Ovarialkarzinom wurde parallel ein binäres Graduierungssystem eingeführt, das niedrig-maligne („low-grade“) von hoch-malignen („high-grade“) Karzinomen unterscheidet (48).

### 1.3.1. Histologische Klassifikation & Grading bei *BRCA* - Mutation

Auch histologisch betrachtet nehmen *BRCA* -assoziierte Ovarialkarzinome eine Sonderrolle ein, da überdurchschnittlich häufig seröse Karzinome auftreten: 90 % der Ovarialkarzinome bei *BRCA* -Mutationsträgerinnen verglichen mit ca. 50 % bei Patientinnen ohne Mutation (23). *BRCA 1/2* -assoziierte Tumore weisen häufig einen schlechteren Differenzierungsgrad auf, außerdem mehr solide Tumoranteile. Sie scheinen insgesamt aggressiver zu sein als sporadische Ovarialkarzinome (49). Es werden zudem häufiger somatische p53-Mutationen in Kombination mit *BRCA* -Mutationen in der Keimbahn beobachtet (41,49,50).

### 1.4. Tumorausbreitung & Stadieneinteilung

Das epitheliale Ovarialkarzinom ist charakterisiert durch eine intraperitoneale Tumorausbreitung. In fortgeschrittenen Stadien findet man häufig eine Peritonealkarzinose vor (20). Lymphogen breitet sich das Ovarialkarzinom entlang der ovariellen Gefäße in Richtung paraaortaler Lymphknoten und entlang der Parametrien zu den pelvinen Lymphknoten aus (21). Eine hämatogene Streuung kommt selten vor und entspricht einem FIGO Stadium IV. Am häufigsten von Fernmetastasen betroffen sind in absteigender Reihenfolge Lunge, Pleura, Zentrales Nervensystem, Haut, extra-abdominelle Lymphknoten und Milz, selten Knochen und Brust (52).

Das Ovarialkarzinom wird von der Internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, kurz: FIGO) gemäß der Tumorausbreitung in Stadien von I bis IV unterteilt. Die Unterteilung in die verschiedenen Stadien erfolgt anhand der intraoperativ erhobenen makroskopischen Befunde sowie der anschließenden histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate (26).

Analog zur FIGO beschreibt die Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre Le Cancer, kurz: UICC) die Stadien anhand der TNM-Klassifikation, wobei die FIGO-Klassifikation dem „T“ entspricht (20).

Die Klassifikation nach FIGO und UICC in Tabelle 10 (s. Anhang) war bis zum 01.01.2014 gültig. Tabelle 11 (s. Anhang) beinhaltet die neue FIGO-Klassifikation für Ovarial-, Tuben- und primär peritoneale Karzinome, in der die drei Entitäten nun in einer Klassifikation zusammengefasst werden, und die eine Veränderung einzelner Stadien mit sich bringt (46). Da

ein Großteil der Patientinnen des von uns untersuchten Patientenkollektivs vor dem 01.01.2014 ihre Erstdiagnose erhielt und operiert wurde, bezieht sich die Angabe der Tumorstadien im jeweiligen abschließenden pathologischen Bericht meist auf die vor 2014 gültige FIGO-Klassifikation. Aus diesem Grund wird in der nachfolgenden Datenanalyse weiterhin die alte FIGO-Klassifikation verwendet, die aktuell gültige FIGO-Klassifikation wird zusätzlich dargestellt.

Die Tumorausbreitung und Stadieneinteilung beim *BRCA* -assoziierten Ovarialkarzinom entsprechen dem des sporadischen Ovarialkarzinoms.

### 1.5. Symptomatik & Diagnostik

Ovarialkarzinome werden aufgrund mangelnder charakteristischer Frühsymptomatik oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die häufigsten klinischen Zeichen sind Bauchschmerzen und eine Bauchumfangszunahme (26).

In der Diagnostik kommt der Transvaginalsonographie große Bedeutung zu (20). Sonographische Merkmale, die für die Malignität eines Befundes sprechen werden nach IOTA-Kriterien bewertet und entsprechen einer Tumorgöße von  $> 10$  cm, einer inhomogenen Binnenstruktur mit zystisch-soliden Anteilen, einer unscharfen Randkontur, Septen von über 3 mm Breite, papillären Auflagerungen auf den Wänden des Ovars, einer dopplersonographisch starken Perfusion und freier Flüssigkeit im Sinne von Aszites (26,53). Mithilfe der Transvaginalsonographie kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden, diese wird aber schlussendlich erst durch den histologischen Befund bestätigt (19).

Die Symptomatik und Diagnostik beim *BRCA* -assoziierten Ovarialkarzinom entsprechen dem des sporadischen Ovarialkarzinoms.

### 1.6. Primärtherapie

Eine leitliniengerechte Therapie führt zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der betroffenen Patientinnen (20). Anhand Operation und Histologie wird die Diagnose gesichert und gleichzeitig ein wichtiger therapeutischer Schritt unternommen. Das chirurgische Staging konnte bislang durch keine bildgebenden Verfahren ersetzt werden (19). Es wird gemäß Goldstandard per Längslaparotomie durchgeführt und besteht aus der Inspektion/Palpation der gesamten Abdominalhöhle, der Entnahme einer Peritonealzytologie, Biopsien aller auffälligen Stellen, Adnexektomie beidseits, Hysterektomie, Omentektomie, Appendektomie bei muzinösem oder unklarem Tumortyp und pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie beidseits (19,54,55). Beim gut differenzierten, muzinösen Ovarialkarzinom liegt ein Lymphknotenbefall in  $< 3$  % der Fälle vor, sodass hier gegebenenfalls auf eine systematische Lymphonodektomie verzichtet werden kann (55). Im laparoskopischen Setting sind die Möglichkeiten der Exploration der Abdominalhöhle nach

aktuellem Wissensstand ungenügend. Ein laparoskopisches Staging sollte daher ausschließlich im Rahmen von Studien erfolgen (19).

Es wird zwischen dem frühen Ovarialkarzinom (FIGO Stadien I-IIA, 25-30 % der Patientinnen bei Erstdiagnose) und dem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO Stadien IIB-IV, 70 % der Patientinnen bei Erstdiagnose)(19,20) unterschieden. Insbesondere in den (vermeintlichen) FIGO Stadien I und II ist eine gründliche Staging-Operation von großer Bedeutung, da bis zu 30 % bereits okkulte Lymphknotenmetastasen aufweisen und somit schließlich in ein FIGO Stadium III fallen (19,54). Therapeutisch wird immer eine möglichst komplette zytoreduktive Chirurgie, d.h. eine makroskopisch vollständige Resektion angestrebt (19,56).

Bei nicht abgeschlossener Familienplanung und dringendem Kinderwunsch ist bei unilateralem Tumor im FIGO-Stadium IA, G1/2 oder FIGO IC (iatrogen), G1/2 (außer Klarzelltyp) ein fertilitätserhaltendes Operationsverfahren unter Umständen möglich (19).

Leitliniengerecht wird das Ovarialkarzinom primär operativ therapiert (19). Im FIGO-Stadium IA, G1 ist keine adjuvante Chemotherapie notwendig (außer bei Tumoren vom Klarzelltyp) (19). Im FIGO-Stadium IA, G2 sowie IB, G1/2 sollten die Vor- und Nachteile einer adjuvanten Chemotherapie mit der Patientin diskutiert werden. Ab FIGO-Stadium IC oder aber IA/B, G3 wird standardmäßig mit einer platinhaltigen Chemotherapie über 6 Zyklen therapiert (19). Gelingt eine komplette Resektion, so reduziert sich die Mortalität um das 2.3-fache (21). Durch eine platinhaltige Chemotherapie reduziert sich die Mortalität beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom um weitere 47 %. Somit konnte die zytoreduktive Operation mit adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit einem Taxan als Standardtherapie des epithelialen Ovarialkarzinom etabliert werden (21).

Zusätzlich zur Therapie mit Carboplatin / Paclitaxel kann der Einsatz von Angiogenesehemmern erwogen werden (19,57). Dies beruht auf den Erkenntnissen zweier Studien, die eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die zusätzlich zur Standardtherapie erfolgte Gabe von Bevacizumab über insgesamt 17-18 (58) und 21 Zyklen (59) respektive demonstrieren konnten.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz sind PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Inhibitoren, die die DNA-Reparaturmechanismen in Tumorzellen blockieren und so zu deren Apoptose führen (60). Die Phase III-Studie SOLO1 wies eine hohe Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib nach abgeschlossener Primärtherapie (zytoreduktive Chirurgie und Chemotherapie) auf. Behandelt wurden Patientinnen mit *BRCA*-Mutation, high-grade serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom FIGO III-IV und mit zumindest partiellem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie. Durch eine tägliche Administration von Olaparib über 2 Jahre konnte das progressionsfreie Überleben im Median um 36 Monate verlängert werden (60). Auch die Phase III-Studie PAOLA1 wies ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben durch die Erhaltungstherapie mit Olaparib nach abgeschlossener Primärtherapie und in Kombination mit Bevacizumab auf (61). Eingeschlossen wurden Patientinnen nach Erstdiagnose eines serösen high-grade Ovarialkarzinoms sowohl mit als auch ohne *BRCA*-Keimbahnmutation. Die Phase III-Studie PRIMA zeigte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben durch die Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Niraparib im Falle Platin-sensitiver

Primärtumore, und zwar unabhängig vom *BRCA* -Mutationsstatus (62).

Aktuell sind PARP-Inhibitoren bei *BRCA* -mutierten Patientinnen zur Erhaltungstherapie bei Ersterkrankung und bei nicht *BRCA* -mutierten Patientinnen zur Erhaltungstherapie im Rezidivfall zugelassen (63).

### 1.6.1. Primärtherapie bei *BRCA* - Mutation

Die Therapie des *BRCA* -assoziierten Ovarialkarzinoms entspricht weitestgehend der des sporadischen (19).

Nach der Primärtherapie können auch beim fortgeschrittenen *BRCA* -assoziierten Ovarialkarzinom Angiogenesehemmer zum Einsatz kommen (19).

Beim *BRCA* -assoziierten Ovarialkarzinom sind PARP-Inhibitoren zur Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Primärtherapie zugelassen (63). Voraussetzungen sind ein high-grade seröses Ovarialkarzinom, eine in der Keimbahn oder im Tumorgewebe nachgewiesene *BRCA* -Mutation, ein FIGO-Stadium III-IV sowie ein zumindest partielles Ansprechen auf die vorangegangene platinhaltige Chemotherapie (63).

### 1.7. Rezidivtherapie

Rezidivierende Ovarialkarzinome werden unterschieden in platin sensitiv, platinresistent und platinrefraktär. Das platin sensitive Ovarialkarzinom zeigt einen adäquaten Therapieerfolg nach platinhaltiger Primärtherapie und ein mindestens 6-monatiges Intervall zwischen dem Abschluss derselben und einem allfälligen Rezidiv. Das platinresistente Ovarialkarzinom rezidiert in den sechs Monaten nach abgeschlossener platinhaltiger Primärtherapie. Das platinrefraktäre Ovarialkarzinom wiederum spricht nicht auf platinhaltige Chemotherapie an, oder rezidiert bereits in den ersten vier Wochen nach Ende der Therapie) (19).

Die Wahl der Rezidivtherapie richtet sich neben dem therapiefreien Intervall vor allem nach Faktoren wie Patientinnenpräferenz, Alter, Tumorbiologie, *BRCA* -Mutationsstatus und eine vorangegangene Therapie mit Angiogenesehemmern und/oder PARP-Inhibitoren (19).

Platingeeignete Rezidive werden mittels platinhaltiger Kombinationstherapie und ggf. Angiogenesehemmer behandelt. Für die anschließende Erhaltungstherapie des high-grade serösen Ovarialkarzinom-Rezidivs stehen verschiedene PARP-Inhibitoren zur Verfügung, die eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aufzeigen konnten (60,61). Initial wurden PARP-Inhibitoren lediglich bei nachgewiesener *BRCA* -Mutation eingesetzt (64), inzwischen sind einige Präparate aber auch für das sporadische, platin-sensitive Ovarialkarzinom zugelassen (20,63, 67).

Beim nicht-platingeeigneten Rezidiv wird eine Monotherapie mit pegyliertem liposomalem

Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel durchgeführt, ggf. in Kombination mit einem Angiogenesehemmer (19,66).

Der Versuch einer Rezidivchirurgie vor Chemotherapie ist nach sorgfältiger Selektion der hierfür infrage kommenden Patientinnen möglich, auch hier mit dem Ziel der makroskopischen Kompletresektion (19,66). Die DESKTOP III-Studie der AGO zeigte auf, dass durch eine komplette Tumorresektion in der Rezidivsituation das Gesamtüberleben signifikant und im Median um 15.9 Monate verlängert werden kann (67).

### **1.7.1. Rezidivtherapie bei *BRCA* – Mutation**

Die Rezidivtherapie des *BRCA* -assoziierten Ovarialkarzinoms erfolgt im Wesentlichen analog zur Therapie des sporadischen Ovarialkarzinoms. Nach Chemotherapie und ggf. zytoreduktiver Rezidivchirurgie können PARP-Inhibitoren im Falle des Ansprechens auf die platinhaltige Rezidiv-Chemotherapie als Erhaltungstherapie zum Einsatz kommen (19).

## **1.8. Prognostische und prädiktive Faktoren**

Etablierte prognostische Faktoren sind Alter, FIGO-Stadium, Aszites-Zytologie, histologischer Subtyp, Grading, Ausmaß der Operation und postoperativer Tumorrest, Allgemeinzustand und die leitliniengerechte Therapie (19,21).

In der Literatur wird ein längeres progressionsfreies Intervall sowie ein längeres Überleben insgesamt von Ovarialkarzinom-Patientinnen mit *BRCA* -Keimbahnmutation im Vergleich zu Patientinnen mit sporadischem Ovarialkarzinom beschrieben (22,23,41). Patientinnen mit *BRCA* -Keimbahn- oder somatischer Mutation sprechen häufig initial besser auf eine (sowohl platinhaltige als auch platinfreie) Chemotherapie an (22), wahrscheinlich weil *BRCA* -mutierte Tumorzellen aufgrund des Mangels an durch die Tumorsuppressorgene kodierten Proteine in ihrer Fähigkeit zur DNA-Reparatur stark eingeschränkt und daher anfälliger für DNA-schädigende Substanzen wie Platin sind (68,69).

Dieser Prognosevorteil scheint sich allerdings auf die ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose zu beschränken. Eine amerikanische Studie wies ab dem dritten Jahr eine höhere Mortalität für *BRCA* -Mutationsträgerinnen auf (70). In diesen Kontext passt, dass bei Patientinnen mit *BRCA* -Mutation von insgesamt aggressiveren Tumoren ausgegangen und eine höhere Wahrscheinlichkeit für viszerale Metastasen beschrieben wird (22).

## **1.9. Nachsorge**

Eine wichtige Aufgabe der Nachsorge besteht darin, therapieassoziierte unerwünschte

Nebenwirkungen zu identifizieren und zu therapieren, rehabilitative Maßnahmen und Möglichkeiten anzubieten, sowie mithilfe psychoonkologischer Betreuung eine Reintegration zu ermöglichen (19). Die subjektive Lebensqualität der Patientin spielt hierbei eine bedeutende Rolle (19). Des Weiteren ist es Ziel und Aufgabe, ein Rezidiv frühestmöglich zu erkennen (19). Eine Nachsorgeuntersuchung umfasst Anamnese, körperliche und gynäkologische Untersuchung mit bimanueller Tastuntersuchung sowie abdominalen und transvaginalen Ultraschall (19). Der Tumormarker CA125 sollte bei asymptomatischen Patientinnen nicht bestimmt werden (19). Ein früherer, präsymptomatischer Beginn der Rezidivtherapie geht mit keiner Verlängerung der Überlebenszeit einher (19). Vielmehr werden der betroffenen Patientin einige Monate subjektiver Gesundheit genommen, was sich negativ auf die Lebensqualität auswirkt (19).

Die Sicherheit einer Hormonersatztherapie nach Total-Operation ist nicht abschließend beurteilbar, da nur wenige Studien zum Thema vorliegen (71–75), welche jedoch keine Warnsignale in Bezug auf eine HRT aufzeigen konnten. Somit müssen unter Berücksichtigung des Histotypen die Patientin aufgeklärt und gemeinsam Pro und Contra abgewogen werden (19).

#### **1.9.1. Nachsorge bei *BRCA* - Mutation**

Die Nachsorge des *BRCA* -assoziierten Ovarialkarzinoms entspricht der des sporadischen Ovarialkarzinoms. Zusätzlich muss das Risiko eines metachronen Mammakarzinoms bedacht werden, zur Früherkennung sollten engmaschige gynäkologische Kontrollen erfolgen (s. Tabelle 12, Anhang)(76).

#### **1.10. Vorsorge & Früherkennung**

Wie unter Punkt III 1.5 beschrieben werden Ovarialkarzinome häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Für Screening-Maßnahmen wie der Bestimmung des Tumormarkers CA125 und den transvaginalen Ultraschall konnte keine Reduktion der Mortalität gezeigt werden, ein generelles Screening in der Normalbevölkerung wird aufgrund dessen anhand dieser Maßnahmen nicht empfohlen (19,77).

In Risikopopulationen (Familien mit gehäuften Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinomen), und im Fall eines sporadischen Ovarialkarzinoms wird eine multidisziplinäre Beratung durch Gynäkologen und Humangenetiker empfohlen und ein genetischer Test angeboten (19).

### 1.10.1. Prophylaktische Maßnahmen bei *BRCA* - Mutation

Auch im Falle nachgewiesener Mutationen z.B. in *BRCA 1* oder *BRCA 2* gibt es kein spezifisches Früherkennungsprogramm für das Ovarialkarzinom. Ein solches existiert lediglich im Bereich der Mammadiagnostik (19). Es wird den betroffenen Patientinnen daher zu prophylaktischen Maßnahmen geraten (19).

Patientinnen mit gesicherter Mutation wird zur Primärprävention die prophylaktische bilaterale Oophorektomie (23) bzw. Salpingo-Oophorektomie (kurz: PBSO) (2) empfohlen. Letztere stellt derzeit die effektivste Methode dar, um Erkrankungsrisiko und Mortalität des hereditären Ovarialkarzinoms zu reduzieren (19) und geht mit einer Risikoreduktion von bis zu 90 % unter *BRCA* -Mutationsträgerinnen einher (19,78). Es gibt Hinweise, dass die prophylaktische BSO bei *BRCA* -Mutationsträgerinnen, das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken um bis zu 50 % senkt (20,74).

Der Zeitpunkt der PBSO sollte die Familienplanung und das Alter der jüngsten Ovarialkarzinompatientin innerhalb der Familie berücksichtigen und wird meist ab dem 35 - 40. Lebensjahr durchgeführt (19,80). Bei in der Prämenopause durchgeführten PBSO kann es postoperativ zu klimakterischen Beschwerden kommen. Eine kurzzeitig angewandte Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, kurz: HRT) scheint den prophylaktischen Effekt der BSO nicht zu dezimieren (19). Die prophylaktische BSO sollte laparoskopisch durchgeführt werden. Da auch bei unauffälligen Ovarien eine extraovarielle Peritonealkarzinose vorliegen kann, werden im Rahmen des Eingriffs der Peritonealraum inspiziert und eine Spülzytologie sowie Biopsien aus verschiedenen Arealen entnommen (19). In 3-9 % der Fälle wird in der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate ein bereits vorliegendes Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium I entdeckt (19) was die Bedeutung der prophylaktischen BSO unterstreicht.

Bei *BRCA* -mutierten Patientinnen ebenso wie in der Gesamtbevölkerung wirken orale Kontrazeptiva protektiv (81). Zwei große Multicenter-Fall-Kontroll-Studien berichten von einer 50- bis 60-prozentigen Risikoreduktion hinsichtlich Ovarialkarzinom durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva bei *BRCA 1* oder *BRCA 2*-Mutationsträgerinnen. Das höchste Level an beobachteter Protektion bestand hierbei nach mindestens 5-6 Jahren Einnahme (82,83).

Zur Früherkennung von Mammakarzinomen sollten bei Patientinnen mit nachgewiesener *BRCA* -Mutation engmaschige gynäkologische Kontrollen erfolgen (s. Tabelle 12 im Anhang, (76)). Mit gesunden *BRCA 1/2*-Mutationsträgerinnen können die Vor- und Nachteile einer prophylaktischen bilateralen Mastektomie zur Risikosenkung für ein Mammakarzinom oder, im Falle eines bereits aufgetretenen Mammakarzinoms, der prophylaktischen kontralateralen Mastektomie abgewogen werden (2). Das Risiko für ein Mammakarzinom kann unter Patientinnen mit *BRCA* -Mutation durch die bilaterale Mastektomie um > 95 % gesenkt werden (76).

## 2. Superfamilie der nukleären Rezeptoren

Die Superfamilie der nukleären Rezeptoren (NR) wird in drei Gruppen unterteilt. Sie besteht erstens aus Steroidhormonrezeptoren wie Östrogen- (ER), Androgen- (AR), Mineralkortikoid- (MR), Glukokortikoid- (GR) und Progesteronrezeptoren (PR), zweitens aus Nichtsteroidhormonrezeptoren, wie Schilddrüsenhormon- (TR), Vitamin-D- (VDR) und Retinoat-Rezeptoren (RAR und RXR). Als dritte Gruppe in der Superfamilie der NR versteht man die sogenannten „Orphan Receptors“, Waisenrezeptoren, für die aktuell noch kein definierter endogener Ligand bekannt ist (84).

Schilddrüsenhormon- und Steroidhormonrezeptoren gehören dementsprechend zur gleichen Rezeptor-Familie und weisen große Ähnlichkeit in ihrer molekularen Struktur auf (3,7). Abbildung 1 zeigt den schematischen Aufbau eines nukleären Rezeptors und wurde der Abb. 35.1, S. 412, Kapitel 35 aus (7) nachempfunden.

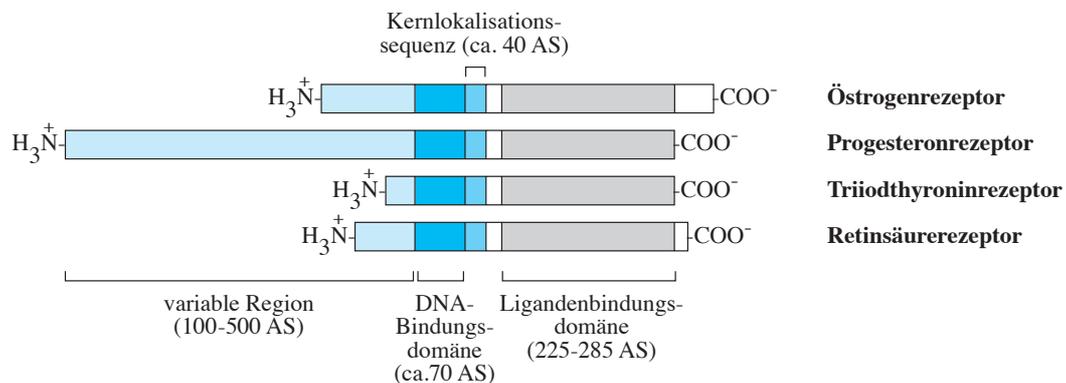


Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines nukleären Rezeptors.

Nukleäre Rezeptoren fungieren als Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren (7). Sie befinden sich im Inneren der Zelle und reagieren auf ihre lipophilen Liganden, welche die Zellplasmamembran durchqueren und so in das Zellplasma bzw. den Zellkern gelangen können. Dort bindet der Ligand an den jeweiligen Rezeptor (84). Der Ligand-Rezeptor-Komplex interagiert nun mit der DNA der Zelle und führt zur Aktivierung oder Repression eines Gens (7). Die 48 menschlichen NRs kontrollieren eine Vielzahl an Genen und nehmen eine zentrale Rolle in der Regulation von metabolischen, reproduktiven, hormonalen und zirkadianen Kontroll-Signalwegen ein (84).

Steroidhormon-Rezeptoren sind meist im Zytoplasma vorzufinden, während die Rezeptoren für Vitamin D, Retinoat und Schilddrüsenhormone ausschließlich nukleär lokalisiert sind (7).

### 3. Schilddrüsenfunktion & Ovarialkarzinom

#### 3.1. Physiologische Funktion & Wirkmechanismus der Schilddrüsenhormone

Die von der Schilddrüse gebildeten Hormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) entfalten weitreichende systemische Wirkungen, die unter anderem die Steuerung von Entwicklung, Wachstum, Zelldifferenzierung sowie Energie- und Strukturstoffwechsel und Grundumsatz maßgeblich beeinflussen (3,7,11). Eine Vielzahl an verschiedenen Geweben des menschlichen Körpers ist empfänglich für die Wirkung der Schilddrüsenhormone (7).

Produktion und Freisetzung wird durch die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse und ihre verschiedenen Rückkopplungsmechanismen gesteuert. Im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus wird Thyreoliberin (Thyrotropin Releasing Hormone, TRH) gebildet, das über das hypothalamisch-hypophysäre Portalsystem in die Hypophyse gelangt. Aus der Adenohypophyse wird daraufhin Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) ausgeschüttet, das in der Schilddrüse den Stimulus zur Freisetzung von T4 und T3 setzt. T4 agiert dabei als Prohormon, das von Deiodasen in das aktive T3 umgewandelt wird (7). T3 wiederum ist durch eine deutlich kürzere Halbwertszeit als T4 charakterisiert (84).

Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt (7), diese wurde der Abb. 41.3, S. 514, Kapitel 41 aus (7) nachempfunden.

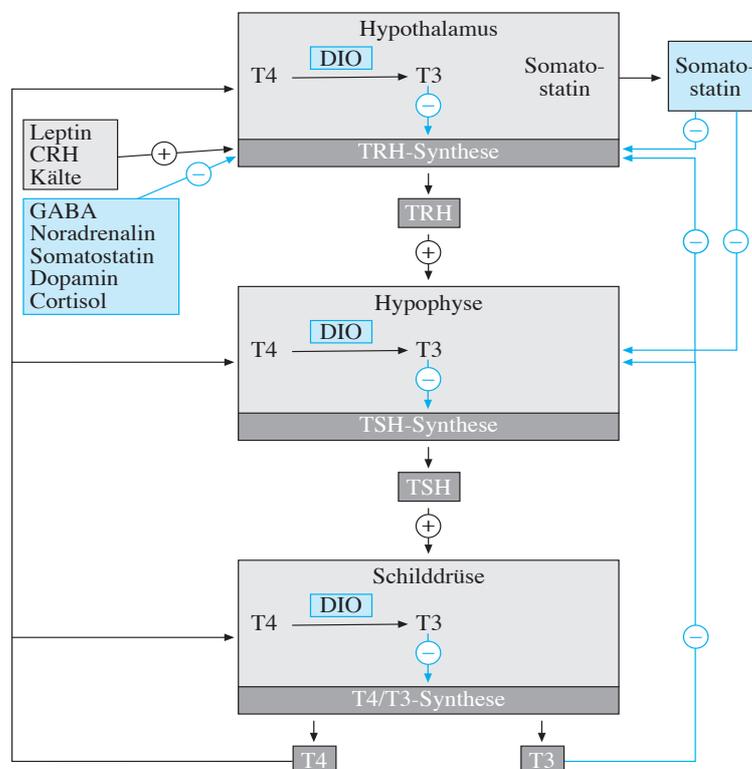


Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse mit Rückkopplungsmechanismen.

Das aktive Schilddrüsenhormon T<sub>3</sub> entfaltet seine Effekte in erster Linie auf Gentranskriptionsebene. Transportiert wird T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> von der Schilddrüse zum Zielorgan im Blutplasma, gebunden an Proteine wie Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) und Albumin. Die Wirkung entfalten die Schilddrüsenhormone an der Zielzelle unter anderem über den klassischen Weg über Bindung an für sie spezifischen Rezeptoren (Thyroid Hormone Receptor, TR), die zur Gruppe der Liganden-aktivierten nukleären Transkriptionsfaktoren zählen. Schätzungen zufolge werden 5 % der zellulären Gene auf diese Art reguliert (7).

Im menschlichen Genom gibt es zwei Gene (*TRHA* und *TRHB*), die für Schilddrüsenrezeptoren kodieren und durch eine hoch homologe Proteinstruktur gekennzeichnet sind (7,11). Durch unterschiedlichen Transkriptionsstart und alternatives Spleißen können verschiedene Rezeptor-Isoformen gebildet werden. Physiologisch relevant sind TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 und TR $\beta$ 2 (7,11).

Der TR bindet in Abwesenheit seines Liganden über die DBD den hormonempfindlichen Bereich (Thyroid Hormone Response Element, TRE) im Promotor des Zielgens, während Korepressoren mit dem Komplex verbunden sind (11). Nachdem die Schilddrüsenhormone die Zellmembran der Zielzelle überwunden haben und bis in den Zellkern vorgedrungen sind, binden sie nun an die LBD des TR, T<sub>3</sub> mit 10- bis 15-fach höherer Affinität als T<sub>4</sub> (11). In der Folge werden Korepressoren abgestoßen und Koaktivatoren akquiriert (11). Es kommt zur Heterodimer-Bildung mit RXR und die RNA-Polymerase-II beginnt mit der Transkription des Zielgens (7,11).

Insgesamt können durch selektive Aktion der TR-Liganden auf die TR-Subtypen TR $\alpha$  und TR $\beta$  sehr unterschiedliche physiologische Antworten erzielt werden. Die zwei Ligandenbindenden Taschen sind sich dabei sehr ähnlich, mit nur einer einzigen Aminosäure Unterschied innerhalb der LBDs von TR $\alpha$  und TR $\beta$  (84).

Zusätzlich zur klassischen Wirkung über TR sind auch TR-unabhängige Wirkmechanismen der Schilddrüsenhormone bekannt, wie etwa über membranständige Rezeptoren. Ein Vertreter dieser Gruppe ist das Integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3 (7).

### 3.2. Dysthyreose

Eine gestörte Schilddrüsenfunktion oder Dysthyreose liegt vor, wenn die Serumspiegel der Schilddrüsenhormone wiederholt ober- oder unterhalb der Referenzwerte liegen (s. Tabelle 3), entsprechend einer hyper- oder hypothyreoten Stoffwechsellage. In der klinischen Diagnostik kommt hierbei dem TSH die größte Bedeutung zu, wobei die Effektorhormone fT<sub>3</sub> und fT<sub>4</sub> anschließend zur Unterscheidung zwischen latenter und manifester Dysthyreose herangezogen werden (7).

Iodid ist ein integrativer Bestandteil der Schilddrüseneffektorhormone. Dementsprechend ist die Folge einer Unterversorgung an Iodid, welche bei einem Drittel der Menschheit vorliegt, eine Reduktion der Schilddrüsenhormonsekretion. Durch die negative Rückkopplung wird die

Aktivierung von Hypothalamus und Hypophyse sowie eine erhöhte Produktion und Ausschüttung an TRH und TSH erzielt, welche ihrerseits die Schilddrüse kontinuierlich stimulieren. Dieser Proliferationsreiz führt langfristig zu einer Iodmangelstruma, wobei durch Hypertrophie und Hyperplasie von Thyreozyten auch autonome Areale (Schilddrüsenknoten) entstehen können (7). Die Prävalenz einer Struma mit oder ohne Knoten liegt in Deutschland bei 20-30 % (85–87).

Die Überfunktion der Schilddrüse ist bedingt durch stimulierende TSH-Rezeptor-Autoantikörper wie im Falle des M. Basedow oder durch Schilddrüsenautonomie, die häufig infolge eines chronischen Iodidmangels entsteht (7). Klinisch geht eine Hyperthyreose mit Nervosität, Wärmeintoleranz, Gewichtsverlust und Tachykardie einher. Die Prävalenz der manifesten Hyperthyreose in Deutschland wird auf 0.5-1 % geschätzt, wobei hierunter Fälle von M. Basedow und Schilddrüsenautonomie subsummiert werden und Frauen 5-mal häufiger betroffen sind als Männer (7,85,88).

Eine Schilddrüsenunterfunktion kann angeboren sein oder sich im Verlauf entwickeln. Die häufigste Form ist die Hashimoto Thyreoiditis, bei der Autoantikörper gegen die Thyreoperoxidase oder gegen Thyreoglobulin eine Entzündungsreaktion im Bereich der Schilddrüse verursachen, welche wiederum durch die Zerstörung von Thyreozyten langfristig zur fibrotischen Umwandlung des Schilddrüsengewebes führt (7). Gegenläufig zur Hyperthyreose manifestiert sich eine Hypothyreose klinisch als Kälteintoleranz, Haarausfall, Bradykardie, Obstipation und Gewichtszunahme. Gemäß einer Schätzung der Universität Heidelberg beläuft sich die Prävalenz der Hashimoto-Thyreoiditis in Deutschland auf 5-10 % (89), wobei auch hier am häufigsten Frauen betroffen sind, meist im geschlechtsreifen Alter (7,85,88,90).

### **3.3. Dysthyreose & Ovarialkarzinom**

Bereits im Jahr 1982 wurde von Armstrong vermutet, dass endogene Hormone die Karzinogenese beeinflussen. Es komme zu einer Veränderung der Empfindlichkeit der Gewebe für den Anstoß zur Tumorbildung, außerdem zur Förderung des Wachstums eines bereits initiierten Tumors (91).

Epidemiologische Studien mit dieser Fragestellung zeigen widersprüchliche Ergebnisse auf. Während eine wachsende Zahl an Publikationen eine Hyperthyreose in der Vorgeschichte mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Malignome inkl. Mamma- und Ovarialkarzinom assoziiert (10,11,92,93), konnte eine große amerikanische Kohortenstudie diesen Zusammenhang nicht verifizieren und fand keine Assoziation zwischen dem Auftreten von Hyper- oder Hypothyreosen und Ovarialkarzinomen (94). Eine weitere Erhebung beobachtete eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate bei Ovarialkarzinompatientinnen mit sowohl Hyper- als auch Hypothyreose in der Vorgeschichte (95). Einige Studien berichten, dass Tumorpatienten verschiedener Entitäten (Glioblastom, Nierenzellkarzinom und andere) die sich posttherapeutisch in einer hypothyreoten Stoffwechsellage befanden ein längeres Gesamtüberleben aufwiesen als euthyreote Patienten. Moeller et al. als Autoren eines Review

zu diesem Thema geben zu bedenken, dass die hypothyreote Stoffwechsellage möglicherweise lediglich ein Surrogatmarker für den Erfolg der Therapie sein könnte (11).

In vitro wird beobachtet, dass Schilddrüsenhormone die Proliferation von Ovarialkarzinomzellen stimulieren (12,96). Höhere Konzentrationen an fT3/fT4 scheinen eine Entzündungsreaktion im ovariellen Gewebe auszulösen (4,10). Inflammation bringt oxidativen Stress und hohe Konzentrationen an Zytokinen und Prostaglandinen mit sich, macht DNA-Exzision und -Reparatur notwendig und zieht eine schnelle Zellteilung nach sich. All diese Faktoren beschleunigen die Mutagenese (10).

Es wird angenommen, dass Schilddrüsenhormone über verschiedene Mechanismen auf Ovarialkarzinomzellen wirken. Ovarialkarzinomzellen weisen eine starke Expression von Schilddrüsenhormonrezeptoren auf, zudem konnten 5'-Deiodinasen nachgewiesen werden, mithilfe derer fT4 zum aktiven fT3 konvertiert wird (97). Eine Interaktion von Schilddrüsenhormonen mit Östrogenrezeptoren in Ovarialkarzinomzellen ist wahrscheinlich (s. Kapitel III 3.4).

Verschiedene Publikationen weisen darauf hin, dass physiologische fT4- und erhöhte fT3-Serumspiegel in vitro via membranständigen Rezeptor Integrin  $\alpha v \beta 3$  die Proliferation von Ovarialkarzinomzellen induzieren und parallel die Expression von Genen reduzieren, welche ansonsten die Inhibierung des Zellzyklus, die mitochondriale Apoptose und die Tumorsuppression vermitteln würden (12,13,96).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein hypothyreotes Umfeld in vitro die Proliferation von Ovarialkarzinomzellen signifikant abschwächt (12). Moriggi et al. beobachteten unter Verwendung unterschiedlicher Zelllinien (metastasiertes vs. nicht metastasiertes Ovarialkarzinom) jedoch gegensätzliche Effekte: die Proliferation der metastasierten Ovarialkarzinomzellen wurde durch Schilddrüsenhormone induziert, diejenige der nicht metastasierten Ovarialkarzinomzellen gehemmt (98).

In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass Schilddrüsenhormone das Wachstum eines Tumortransplantats steigern, während ein Mangel an ebendiesen den entgegengesetzten Effekt hatte (11).

Wenngleich somit die Sachlage noch nicht eindeutig geklärt ist, so gibt es doch deutliche Hinweise darauf, dass hyperthyreote oder sogar hoch-normale, euthyreote Schilddrüsenhormonspiegel die Zellproliferation in Ovarialkarzinomen zu stimulieren vermögen (3), während eine Hypothyreose das Tumorwachstum möglicherweise abschwächt oder verhindert (12).

### **3.4. Interaktion Schilddrüsenhormone & Östrogenrezeptoren**

Epitheliale Ovarialzellen (Ovarian Surface Epithelium, OSE) weisen Östrogen- und Schilddrüsenhormonrezeptoren auf (4). Das Verhältnis der Östrogenrezeptor-Isoformen ER $\alpha$  zu ER $\beta$  ist in Ovarialkarzinomzellen zugunsten von ER $\alpha$  verschoben (99). ER $\alpha$  wiederum wird

zunehmend für Östrogen-induzierte Veränderungen in der Gen-Expression verantwortlich gemacht, die Tumorwachstum, Invasion und Metastasierung nach sich zu ziehen scheinen (4,100).

Schilddrüsenhormone, insbesondere T4, scheinen auf nicht-genomischem Weg die Effekte von Östrogen hinsichtlich Tumorzellproliferation zu imitieren, indem sie selektiv die Expression von ER $\alpha$  steigern (4,8). Dies geschieht, indem T4 via Integrin  $\alpha\beta$ 3 die MAPK-vermittelte Phosphorylation des nukleären ER $\alpha$  auslöst, diesen somit induziert und dessen nukleäre Verfügbarkeit erhöht (8,9,96). In vitro konnte eine entsprechende Proliferation von Mammakarzinomzellen in Abwesenheit von Östrogen demonstriert werden (8).

Des weiteren gehören Schilddrüsenhormon- und Steroidhormonrezeptoren wie in Kapitel III – 2 beschrieben zur Familie der nukleären Rezeptoren und weisen große Ähnlichkeit in ihrer molekularen Struktur auf (3,7). Möglicherweise binden Schilddrüsenhormone auch direkt an Östrogenrezeptoren.

Diese beiden Mechanismen könnten die epidemiologische Assoziation zwischen Dysthyreose und Ovarialkarzinom erklären (4,10,11,92,93).

## **4. Vitamin D & Ovarialkarzinom**

### **4.1. Physiologische Rolle von Vitamin D**

Vitamin D<sub>3</sub>, auch Calcitriol oder 1,25-Dihydroxycholecalciferol genannt, ist ein fettlösliches Secosteroidhormon. Seine historisch am längsten bekannte Rolle stellt die Regulierung des Knochen-Metabolismus und das Sicherstellen der Homöostase des Calcium- und Phosphathaushalts dar (16,101). Es bindet an den Vitamin D-Rezeptor (VDR) aus der Superfamilie der nukleären Rezeptoren (101,102). Vitamin D<sub>3</sub> übt pleiotropische Effekte in verschiedenen Geweben und Organen aus (16). Der Komplex von Vitamin D<sub>3</sub> und VDR bindet hierzu an die Promotoren von Genen, die einen spezifischen hormonempfindlichen Bereich aufweisen (Vitamin D Response Element, VDRE). Dies geschieht unter Zusammenarbeit mit anderen Transkriptionsfaktoren wie dem RXR, mit dem der VDR heterodimerisiert, sowie Koaktivatoren und Korepressoren, die allesamt zur Spezifität der Zielgene beitragen. Die so durch Vitamin D regulierten Gene steuern Aktivitäten wie Zellwachstum, Differenzierung, Apoptose und Zellzyklusarrest, Invasion und Metastasierung von Tumorzellen und Angiogenese und führen zu einer Reduktion chronischer Inflammation (14,101–103). Auch von einer Modulation neuromuskulärer und immunologischer Funktionen wurde berichtet (104).

Als Quelle für Vitamin D dient UVB-Strahlung, die das in der Haut abgelagerte Pro-Vitamin D<sub>3</sub> zu Prä-Vitamin D<sub>3</sub> isomerisiert. In der Folge wird es von Enzymen in Leber und Niere zu Calcidiol (25(OH)D<sub>3</sub>) und anschließend Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) hydroxyliert (101). Auch aus der Nahrung kann Vitamin D bezogen werden, allerdings kommt es nur in wenigen Nahrungsmitteln vor, wie etwa Fisch, Fischöle und Produkte, denen Vitamin D hinzugefügt wurde. Dies sind in der Regel Milchprodukte und Margarine (16). Ein Vitamin D-Mangel ist heutzutage sehr häufig (14).

### **4.2. Vitamin D-Mangel & Ovarialkarzinom**

Eine Assoziation zwischen niedrigen Vitamin D-Spiegeln und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Malignomen wurde für verschiedene Entitäten beschrieben, unter anderem für Lungen-, Kolorektal-, Prostata-, Mamma- und Ovarialkarzinome (16,103). Als unterer Referenzwert ab dem von einem Vitamin D-Mangel gesprochen wird gilt in Deutschland 20ng/ml (s. Tabelle 3).

Vitamin D-Serumspiegel bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind 3- bis 4-mal niedriger als in der Allgemeinbevölkerung, wobei in einer großen Kohortenstudie bis zu 70 % der Patientinnen einen manifesten Vitamin D-Mangel aufwiesen (definiert als Serumspiegel < 23ng/ml) gegenüber ca. 40 % in der Kontrollgruppe (105). Niedrige Vitamin D-Konzentrationen (< 10 ng/ml) sind zudem assoziiert mit einem signifikant kürzeren Überleben (14–16) und Patientinnen mit einem Rezidiv haben häufiger niedrigere Vitamin D-Spiegel als

Patientinnen mit langem progressionsfreien Überleben (106). Patientinnen mit höheren Vitamin D-Serumspiegeln zum Zeitpunkt der Diagnose weisen ein signifikant besseres Outcome und eine bessere Prognose auf (17,103). Nach Ansicht mancher Autoren könnte Vitamin D zu einem unabhängigen Prognoseprädiktor in Bezug auf das Ovarialkarzinom werden (17).

Ein Vitamin D-Mangel könnte möglicherweise dazu beitragen, dass das Ovarialkarzinom in nördlichen Breiten und in entwickelten Ländern gehäuft auftritt (105).

Einer der ursächlichen Mechanismen scheint der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und chronischer Entzündungsreaktion zu sein (18,107). Niedrige Vitamin D-Serumspiegel gehen in Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit hohen TNF $\alpha$ - und niedrigen IL-4-Werten einher. So wurde ein Vitamin D-Mangel wiederholt mit einer proinflammatorischen Umgebung assoziiert, die zur Pathogenese des Ovarialkarzinoms beitragen kann (18).

Suffiziente Vitamin D-Serumspiegel hingegen wirken onkoprotektiv. Vitamin D führt in Tumorzellen zu einem Stopp des Zellzyklus durch Induktion des GADD45-Gens (Growth Arrest and DNA Damage Inducible Gene), welches Tumorwachstum moduliert (101). Eine beobachtete, durch Dihydrotestosteron via Vitamin D-Rezeptor (VDR) induzierte, Proliferation von Ovarialkarzinomzellen wird durch Vitamin D reduziert (101). Möglicherweise kann Vitamin D Androgene, denen eine fördernde Rolle in der Karzinogenese von Ovarialkarzinomen zugeschrieben wird, antagonisieren, indem es die Expression von Androgenrezeptoren inhibiert. Androgenrezeptoren werden bei der Mehrheit der Ovarialkarzinome beobachtet (101).

Die Datenlage zu Korrelationen zwischen Vitamin D-Spiegeln und der Entwicklung von Ovarialkarzinomen sind bis dato uneinheitlich. Mehrere Studien fanden keine Anhaltspunkte für eine protektive Rolle des Vitamin D in Bezug auf das Ovarialkarzinom (108), keinen Unterschied im Überleben (109), oder aber konnten reduzierte Risiken nur in Untergruppen feststellen, zum Beispiel bei übergewichtigen Patientinnen (110). Andere Studien wiederum präsentierten Daten, die für eine negative Korrelation zwischen adäquaten Vitamin D-Spiegeln und der Inzidenz von Ovarialkarzinomen sprechen, allerdings keine Signifikanz erreichten (111,112). Insgesamt handelt es sich um ein noch wenig erforschtes Gebiet, sodass weitere Erkenntnisse zu erwarten sind (103).

#### **4.3. Vitamin D-Rezeptor**

Vitamin D-Rezeptoren (VDR) werden sowohl in normalem Ovarialepithel als auch in Ovarialkarzinomzellen exprimiert, in letzteren häufig verstärkt (101). Diese Hochregulation des VDR kann auch in Tumorzellen verschiedener anderer Entitäten beobachtet werden und könnte eine wichtige endogene Antwort auf Tumorprogression sein (113).

Friedrich et al. beschreiben die gesteigerte Expression des VDR in Mammakarzinomzellen als einen an der Induktion der Apoptose beteiligten Mechanismus, der mit einer besseren Prognose einher gehen könne (114). Diese Hypothese war vorgängig bereits in Zusammenhang mit

---

Gallengangskarzinomen formuliert worden (113).

## **IV. MATERIAL & METHODEN**

### **1. Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv besteht aus 66 Patientinnen, bei denen zwischen Juli 1993 und März 2016 ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wurde. Sie wurden über die Sprechstunde für familiären Brust- und Eierstockkrebs an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern, einem der mittlerweile 19 Zentren des GC-HBOC (German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer), rekrutiert. 45 der Patientinnen wurden entweder im Rahmen der Erstdiagnose und nachfolgenden Therapie in die Untersuchung eingeschlossen, oder aber es lag konserviertes Blut vom Zeitpunkt der Erstdiagnose vor. 21 Patientinnen wurden zum Zeitpunkt eines Rezidivs in die Untersuchung eingeschlossen. 48 Patientinnen wurden im Rahmen aktueller Behandlungen oder Beratungen rekrutiert, während 18 der Patientinnen vor 2013 behandelt worden waren und verfügten, dass konserviertes Blut zu einem späteren Zeitpunkt für wissenschaftliche Zwecke benutzt werden dürfe. Diese wurden im Rahmen der Vorbereitungen nach Möglichkeit erneut kontaktiert und über die spezifische Untersuchung aufgeklärt.

Von jeder in die Studie eingeschlossenen Patientin liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Dem Ethikantrag war durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität zugestimmt worden (Aktenzeichen 435-14).

### **2. Gewinnung von Proben**

Es wurden drei Zeitpunkte für Blutentnahmen definiert: prätherapeutisch, postoperativ, posttherapeutisch. Es wurden Serum-Blutröhrchen verwendet (Füllvolumen: 7,5 ml, Sarstedt Monovette®). Am Institut für Laboratoriumsmedizin wurden die Schilddrüsenparameter TSH, freies T4 und freies T3 sowie 25-OH-Vitamin D bestimmt.

Die jeweils erste Blutentnahme sollte prätherapeutisch bei Patientinnen mit Primärtumor stattfinden. Bei Patientinnen, die in der Vergangenheit wegen eines Ovarialkarzinoms behandelt worden waren und von denen konservierte Blutproben vorlagen, waren diese häufig erst postoperativ oder posttherapeutisch abgenommen worden. Der jeweilige Zeitpunkt wurde in den Untersuchungen berücksichtigt. Die Werte von Patientinnen, die im Rahmen eines Rezidivs in die Studie eingeschlossen wurden, wurden nicht in die Untersuchungen hinsichtlich prätherapeutischer / postoperativer sondern lediglich posttherapeutischer Werte einbezogen, um Einflüsse vorangegangener (Chemo-)Therapien auszuschließen.

Eine prätherapeutische Blutentnahme bei Patientinnen mit Primärtumor gelang in 17 Fällen,

eine postoperative Blutentnahme in 13 Fällen. Eine posttherapeutische Blutentnahme erfolgte bei 44 Patientinnen, wobei hierzu nun Patientinnen nach Primär- wie auch nach Rezidivtherapie gezählt wurden.

Die übrigen Blutentnahmen erfolgten zu anderen Zeitpunkten als zu den oben festgelegten. Hierfür gab es verschiedene Gründe, auf die in der Diskussion der Methoden näher eingegangen wird. Um zusätzlich einen Überblick über die Verteilung der Laborparameter unabhängig vom Zeitpunkt der Blutentnahme zu erhalten, wurden außerdem die Werte der jeweils ersten Blutentnahme einer jeden Patientin in der Gruppe „BE #1 = Blutentnahme #1“ zusammengefasst, entsprechend einem unbestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Therapie.

Tabelle 3 weist die Maßeinheiten und laborspezifischen Richtwerte aus. Anhand dieser Richtwerte wurden die Patientinnen gemäß der gemessenen Serumspiegel in 3 bzw. 2 Gruppen unterteilt: 1) Hypo-, 2) Eu- und 3) Hyperthyreose sowie 1) Vitamin D-Mangel und 2) Vitamin D normwertig, wobei außerdem jeweils der Zeitpunkt der Blutentnahme beachtet wurde.

Parameter	Maßeinheit	Richtwerte
TSH	µU/ml	0.44 - 3.80 µU/ml
fT4	ng/dl	0.9 - 1.7 ng/dl
fT3	pg/ml	2.3 - 4.2 pg/ml
25-OH-Vitamin D	ng/ml	20.0 – 100 ng/ml

Tabelle 3: Maßeinheiten & Richtwerte des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern

### 3. Genetische Testung

Bei allen für unsere Untersuchungen rekrutierten Patientinnen wurde eine genetische Beratung bezüglich hereditärem Mamma- und Ovarialkarzinom durchgeführt. Im Gespräch mit der Patientin und anhand von Familienstammbäumen wurde erfasst, ob eine Testung auf Mutationen in den *BRCA* -Genen und anderen mit Mamma- und Ovarialkarzinom assoziierten Genen indiziert sei. Dies war zum Zeitpunkt der Datenerhebung lediglich bei Vorliegen von bestimmten Familienkonstellationen der Fall (s. Tab. 2).

Bei Familienkonstellationen, durch die zu diesem Zeitpunkt eine genetische Testung indiziert war, wurde diese am Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Großhadern durchgeführt. Initial wurde standardmäßig auf *BRCA 1/2* untersucht, dies wurde im Verlauf durch Panelanalysen erweitert.

Bei unauffälliger Familienanamnese erfolgte die genetische Testung im Rahmen der AGO-TR-1-Studie am Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln. Die AGO-TR-1-Studie untersuchte die Prävalenz von Mutationen bei Ovarialkarzinomen und hatte die Erweiterung der Indikation für eine genetische Testung bei allen Ovarialkarzinomen zur Folge (115).

Ausschließlich Patientinnen, die genetisch auf eine *BRCA* -Keimbahnmutation getestet worden waren, wurden in unsere Untersuchung eingeschlossen. So wurde sichergestellt, dass jede Patientin einer der beiden Vergleichsgruppen (*BRCA* -positiv vs. *BRCA* -negativ) zugeordnet werden konnte.

#### **4. Erhebung patientenbezogener Daten**

Wie in Anhang 3: Fragebogen ausgewiesen, wurden Fragen zu Krankheitsverlauf, persönlicher und gynäkologischer Anamnese sowie zur Familienanamnese anhand eines standardisierten Formulars erarbeitet und mit den Patientinnen ausgefüllt. Die Befragung erfolgte bei 7 Patientinnen anlässlich eines Krankenhausaufenthaltes, in 47 Fällen wurden die Patientinnen telefonisch kontaktiert. In den übrigen 14 Fällen (Patientin nicht erreichbar oder verstorben) wurde der Fragebogen mithilfe vorliegender Patientenakten und teils mit Hilfe von Angehörigen oder des Hausarztes / niedergelassenen Gynäkologen ausgefüllt.

Einen Überblick über die anamnestisch erhobenen Daten bietet Tabelle 4.

<b>Obligate Parameter</b>	<b>Fakultative Parameter</b>
Alter	Zweitmalignom
Zeitpunkt Erstdiagnose	Schilddrüsenerkrankung
Alter bei Erstdiagnose	Vitamin-D-Therapie
Mutationsstatus	Hormonelle Kontrazeption
Menarche/Menopause	HRT
Grund für Menopause	Antihormonelle Therapie
Gravidität/Parität/Stillzeit	Schwangerschaftsabbrüche
Familienanamnese bzgl. Tumorerkrankungen	Sonstige Gynäkologische Anamnese

Tabelle 4: Erhebung patientenbezogener Daten

Im Falle eines Zweitmalignoms oder einer bekannten Schilddrüsenerkrankung wurden genaue Angaben bezüglich Entität, Zeitpunkt und Therapie der Erkrankung ermittelt. Im Falle einer erfolgten Vitamin D-Substitution, hormonellen Kontrazeption, HRT und antihormonellen Therapie wurden, soweit möglich, Wirkstoff, Art der Applikation und kumulative Dauer der Anwendung festgehalten. Bei positiver Familienanamnese bezüglich Tumorerkrankungen wurden das genaue Verwandtschaftsverhältnis zur erkrankten Person, die Entität des Tumors und das Erkrankungsalter erfragt.

## 5. Erhebung tumorbezogener Daten

Tumorbezogene Daten wurden den Pathologie- und Operationsberichten sowie den Empfehlungen des jeweiligen Tumorboards entnommen. Die Bestimmung des Tumorstadiums der Ovarialkarzinome erfolgte mittels TNM-Klassifikation (Tumorgröße (pT), Lymphknotenstatus (pN), Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt (M), Lymphgefäßbefall/-invasion (L), venöse Invasion (V), perineurale Invasion (Pn)) und FIGO-Stadieneinteilung (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Der Grad der Differenzierung wurde gemäß der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC, G1-3: gut bis schlecht differenziert) beurteilt. Der Resektionsstatus (R0-R2) konnte in den meisten Fällen dem OP-

Bericht, die erfolgte Chemotherapie den Aufzeichnungen des jeweiligen Tumorboards entnommen werden.

## 6. Erhebung der Nachsorgeparameter

Anhand des Fragebogens (Anhang 3) wurden verschiedene klinische Parameter erfragt, um ein repräsentatives Bild vom Gesundheitszustand der Patientinnen im Median 26 Monate nach Erstdiagnose (1 – 276 Monate) zu zeichnen. Bei bereits verstorbenen Patientinnen wurden Todesdatum, -alter und -ursache festgehalten.

Folgende klinischen Parameter wurden in das Follow-Up eingeschlossen:

Rezidiv / Progression des Ovarialkarzinoms mit Datum und Therapie
Progressionsfreies Überleben, in Monaten
Gesamtüberleben, in Monaten

Tabelle 5: Parameter Follow-Up

## 7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM® SPSS® Statistics für Mac, Version 24.

Um das Patientenkollektiv zu beschreiben, wurde in einem ersten Schritt eine deskriptive Analyse der patienten- und tumorbezogenen Daten sowie der Nachsorge- und Laborparameter durchgeführt. Hierbei wurden die jeweiligen Lagemaße berechnet und unter Angabe von Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum beschrieben. Zur graphischen Darstellung wurden Balkendiagramme und Box Plots genutzt.

Die gesammelten Daten wurden mittels graphischer Darstellung und unter Berücksichtigung der Parameterschiefe, Kurtosis, Mittelwert und Median auf Normalverteilung überprüft.

Das Patientenkollektiv wurde durch Dichotomisierung (z.B. Hypothyreose ja/nein) und Kategorisierung (z.B. Hypo-/Eu-/Hyperthyreose) einiger Variablen in Gruppen unterteilt. Dies ermöglicht die darauffolgenden Zwischen-Gruppenvergleiche. Die Vergleiche wurden mithilfe des  $\chi^2$ -Tests durchgeführt, der die Unabhängigkeit verschiedener Alternativmerkmale untersucht. Für  $\chi^2$ -Tests mit Vierfeldertafel wurden zusätzlich Odds Ratio und relatives Risiko berechnet. Im Falle zu kleiner Stichprobengrößen (> 20 % der Zellen eines  $\chi^2$ -Tests mit einer

erwarteten Häufigkeit  $< 5$ ) wurde der exakte Test nach Fisher zur Ermittlung des p-Werts herangezogen.

Für die Vergleiche zwischen Gruppen (z.B. *BRCA* -positiv vs. *BRCA* -negativ) bzgl. stetiger Merkmale kamen der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Vergleich zwischen zwei Stichproben verwendet. Ab  $n > 30$  wurde die asymptotische Signifikanz verwendet, unterhalb dieser Schwelle die exakte Signifikanz. Der Kruskal-Wallis-Test diente für Vergleiche bei einer größeren Anzahl an Stichproben. Hierbei wurde immer die exakte Signifikanz verwendet, die Voraussetzungen für die Verwendung der asymptotischen Signifikanz wurden in den durchgeführten Berechnungen nicht erreicht (116).

Aufgrund vorwiegend nicht-parametrischer Daten wurde zur Korrelationsanalyse der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ermittelt und der zugehörige p-Wert bestimmt. Die Effektstärke der jeweiligen Ergebnisse wurde nach Cohen als schwach, mittelstark oder stark beurteilt (117).

Für die Analyse verbundener Stichproben (Verlauf bei Patientinnen mit Blutentnahmen zu zwei oder drei Zeitpunkten) wurden der Wilcoxon- und der McNemar-Test verwendet.

Um den Zusammenhang zwischen gynäkologischer Anamnese und Tumoreigenschaften anhand mehrerer Variablen zu prüfen, wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

In allen Tests wurde ein p-Wert  $< .05$  als signifikant angesehen.

## V. ERGEBNISSE

Im Folgenden werden Ovarialkarzinompatientinnen mit und ohne *BRCA* -Keimbahnmutation (nachfolgend: *BRCA* -positive respektive *BRCA* -negative Patientinnen) hinsichtlich der Ausprägung von Merkmalen miteinander verglichen. Im Text wird bei der Angabe von Zahlenwerten jeweils der Median als Erstes genannt, gefolgt von Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum - Maximum in Klammern. In den Tabellen werden zugunsten der Übersicht jeweils nur Median und Spannweite angegeben. Kamen Unterschiede lediglich in Untergruppen zum Vorschein, so wird dies beschrieben. Waren keine Unterschiede zwischen *BRCA* -positiver und *BRCA* -negativer Gruppe zu erkennen, so sind jeweils die Werte für das Gesamtkollektiv aufgeführt.

## 1. Beschreibung des Patientenkollektivs

### 1.1. Patientenbezogene Daten

	<b>Gesamt</b>	<b>BRCA -positiv</b>	<b>BRCA -negativ</b>
Alter bei Erstdiagnose*		49 (43)**	59.8 (40)**
Alter bei Menarche*		13 (5)	13 (3)
Alter bei Menopause*		50 (19)	50 (21)
Gravidität*		2 (6)	2 (4)
Parität*		1 (4)	1 (4)
Stillzeit, in Monaten*		6 (35.5)	6 (13.5)
Hormonelle Kontrazeption, in Jahren*		5 (26.5)	8 (20)
Hormonersatztherapie, in Jahren*		3 (14.5)	1 (14)
Zweitmalignom	14/66	11/32 (34.4 %) **	3/34 (8.8 %) **
Mammakarzinom	12/66	11/32 (34.4 %) **	1/34 (2.9 %) **
Positive Familienanamnese: OC / BC bei Verwandten 1. Grades	41/66	28/32 (87.5 %) **	13/34 (38.2 %) **

Tabelle 6: Eigen- und Familienanamnese des Patientenkollektivs

\* Median (Spannweite), \*\*  $p < .05$

### 1.1.1. Mutationsstatus

Von 66 Ovarialkarzinompatientinnen wiesen 32 Patientinnen eine pathogene Mutation in einem *BRCA*-Gen auf. *BRCA 1* war in 23 Fällen betroffen (67.7%), *BRCA 2* in 11 Fällen (32.4%).

### 1.1.2. Alter bei Erstdiagnose

*BRCA*-positive Patientinnen waren bei Erstdiagnose mit 49 Jahren (52.9 (SD 11.6), 36 – 79 Jahre) signifikant jünger als *BRCA*-negative Patientinnen mit 59.8 Jahren (61 (SD 11.1), 39 – 79 Jahre)<sup>1</sup>. Im Gesamtkollektiv gab es bezüglich Erstdiagnose zwei Häufigkeitsgipfel, diese lagen bei 44-45 (n=10) und 61-63 Jahren (n=11).

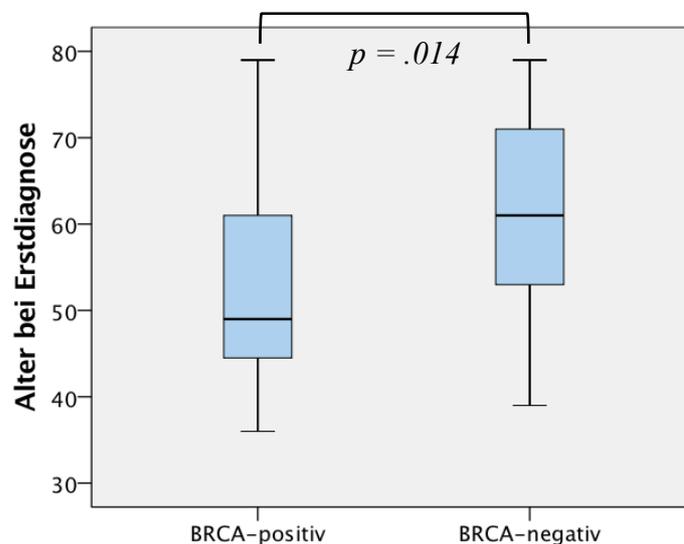


Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose, nach Mutationsstatus getrennt

### 1.1.3. Familienanamnese

*BRCA*-positive Patientinnen wiesen signifikant häufiger Ovarial- und Mammakarzinome in der Familiengeschichte auf als *BRCA*-negative Patientinnen<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $U=736.000$ ,  $p=.014$ ,  $n=66$ .  $Z=-2.466$ , Effektstärke  $r=.27$

<sup>2</sup>  $\chi^2$ -Test:  $p=.002$ , Pearson  $\chi^2$ -Wert= $14.437$ ,  $\Phi=.388$ ,  $n=66$

### 1.1.4. Gynäkologische Anamnese

Die Menarche trat bei Patientinnen beider Gruppen im gleichen Zeitfenster ein<sup>3</sup>, dies im Median mit 13 Jahren (13.4 (SD 1.33), 10 – 17 Jahre). *BRCA* -positive Patientinnen waren bei Eintritt in die Menopause mit 46.3 Jahren (45.8 (SD 5.12), 36 – 56 Jahre) signifikant jünger als *BRCA* -negative Patientinnen mit 50 Jahren (50.1 (SD 5.58), 39 – 60 Jahre)<sup>4</sup>. Hierbei war die Menopause häufig der Total-Operation im Rahmen der Therapie geschuldet (n=19). Nach Ausschluss dieser Patientinnen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen mehr, das mediane Alter lag dann bei 50 Jahren (50.7 (SD 4.8), 41 – 60 Jahre)<sup>5</sup>.

#### 1.1.4.1. Angaben zu Gravidität, Parität, Stillzeit

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Schwangerschaften<sup>6</sup>, Geburten<sup>7</sup> und Stillzeit<sup>8</sup>. Von 47 Müttern hatten 40 gestillt. Die Stillzeit betrug im Median sechs Monate (11.6 (SD 11.14), 0.5-36 Monate).

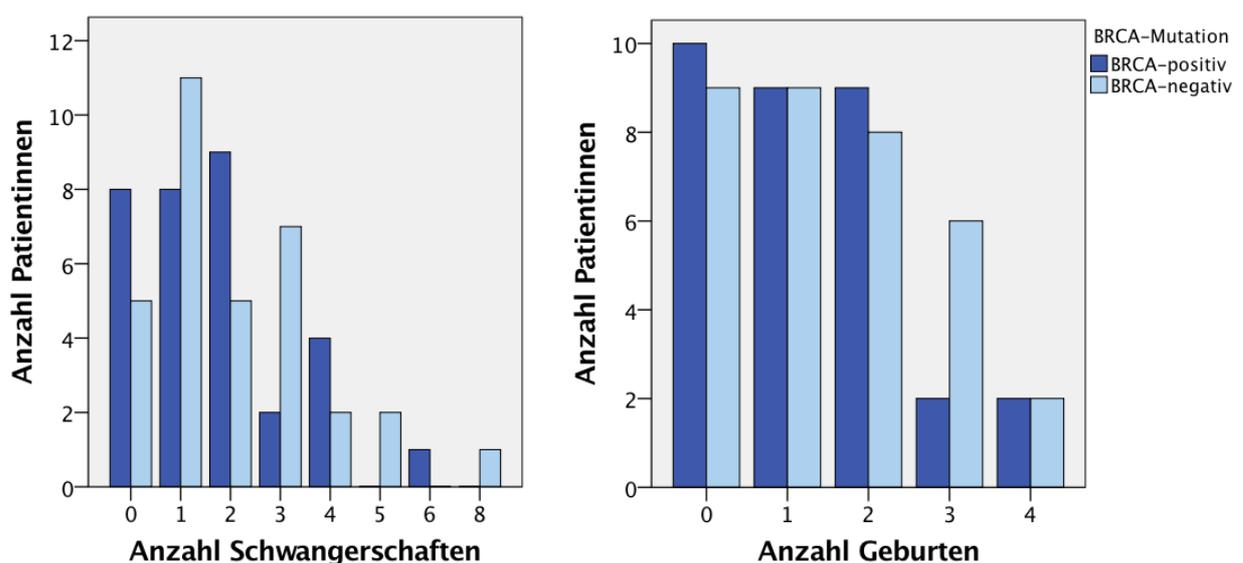


Abbildung 4: Anzahl Schwangerschaften, nach Mutationsstatus getrennt

Abbildung 5: Anzahl Geburten, nach Mutationsstatus getrennt

<sup>3</sup> Mann-Whitney-U-Test: p=.311

<sup>4</sup> Mann-Whitney-U-Test, U=241.500, p=.009, n=57, Z=-2.596, Effektstärke r=.344

<sup>5</sup> Mann-Whitney-U-Test: p=.159

<sup>6</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.204

<sup>7</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.726

<sup>8</sup> Mann-Whitney-U-Test: p=.518

### 1.1.4.2. Hormonelle Kontrazeption

In beiden Gruppen hatten gleich viele Patientinnen zeitweise hormonell verhütet (*BRCA*-positiv: n=21, 65.6 %; *BRCA*-negativ: n=21, 61.7 %). Hinsichtlich der Dauer einer hormonellen Kontrazeption zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen<sup>9</sup>.

### 1.1.4.3. Hormonersatztherapie

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen *BRCA*-positiver und -negativer Gruppe hinsichtlich einer erfolgten HRT und deren Dauer<sup>10</sup>. Eine HRT hatten fünf *BRCA*-positive (15.4 %) und zehn *BRCA*-negative Patientinnen (29.4 %) erhalten.

### 1.1.4.4. Sonstige gynäkologische Anamnese

Abgesehen von Zweitmalignomen zeigte sich kein Unterschied zwischen *BRCA*-positiver und -negativer Gruppe in Bezug auf Art und Häufigkeit gynäkologischer Vorerkrankungen<sup>11</sup>. Die verschiedenen Krankheitsentitäten und deren Häufigkeit im Patientenkollektiv sind in untenstehendem Balkendiagramm dargestellt.

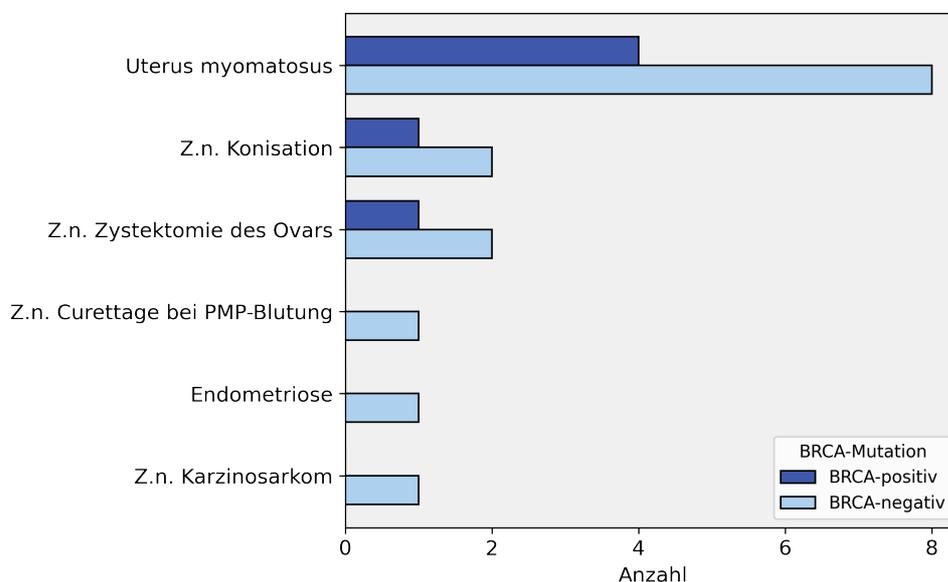


Abbildung 6: Sonstige Gynäkologische Anamnese, nach Mutationsstatus getrennt

<sup>9</sup> Mann-Whitney-U-Test: p=.870

<sup>10</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.098, Mann-Whitney-U-Test: p=.440

<sup>11</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.069

### 1.1.5. Zweitmalignom und Antihormonelle Therapie

In der *BRCA*-positiven Gruppe traten signifikant häufiger Zweitmalignome (OR 5.4, RR 3.9)<sup>12</sup> – meist Mammakarzinome (OR 17.3, RR 11.7)<sup>13</sup> – auf, als in der *BRCA*-negativen. Zeitlich erkrankten Patientinnen an einem Mammakarzinom im Median 6.5 Jahre vor (9.75 Jahre vor (SD 10.7), 36 Jahre vor – 2 Jahre nach) Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms. Drei Patientinnen hatten im Rahmen des Mammakarzinoms eine antihormonelle Therapie erhalten.

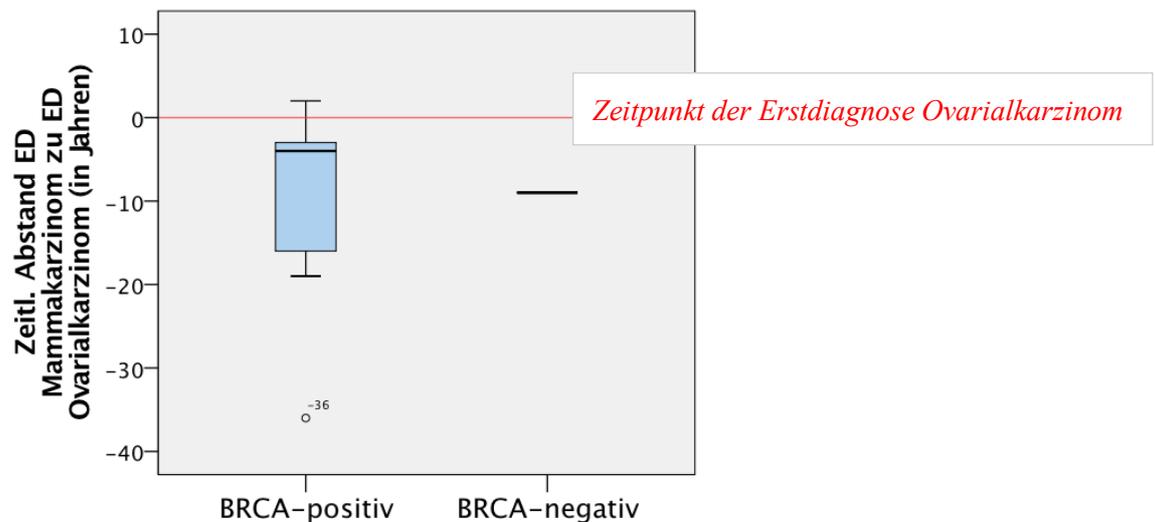


Abbildung 7: Zeitlicher Abstand ED Mammakarzinom zu ED Ovarialkarzinom (in Jahren), nach Mutationsstatus getrennt

<sup>12</sup>  $\chi^2$ -Test,  $p=.011$ , Pearson  $\chi^2$ -Wert=6.440, Phi=.312, OR=5.4, RR =3.9

<sup>13</sup>  $\chi^2$ -Test,  $p=.001$ , Pearson  $\chi^2$ -Wert=10.949, Phi=.407, OR=17.3, RR=11.7

**1.2. Tumorbezogene Daten**

	<b>Gesamt</b>	<b>BRCA -positiv</b>	<b>BRCA -negativ</b>
<b>Grading</b>			
G1	1/66	-	1/34 (2.9 %)
G2	9/66	5/32 (15.6 %)	4/34 (11.8 %)
G3	52/66	27/32 (84.4 %)	25/34 (73.5 %)
G4	1/66	-	1/34 (2.9 %)
Unbekannt	3/66	-	3/32 (8.8 %)
<b>Stadium bei ED</b>			
FIGO I	9/66	6/32 (18.8 %)	3/34 (8.8 %)
FIGO II	3/66	2/32 (6.3 %)	1/34 (2.9 %)
FIGO III	46/66	21/32 (65.6 %)	25/34 (73.5 %)
FIGO IV	6/66	3/32 (9.4 %)	3/34 (8.8 %)
Unbekannt	2/66	-	2/34 (5.9 %)
<b>R-Status nach Primärtherapie</b>			
R0	26/66	14/32 (43.7 %)	12/34 (35.3 %)
R1	18/66	6/32 (18.8 %)	12/34 (35.3 %)
R2	5/66	1/32 (3.1 %)	4/34 (11.8 %)
Unbekannt	17/66	11/32 (34.4 %)	6/34 (17.6 %)
<b>Chemotherapie</b>			
Adjuvant	60/66	30/32 (93.8 %)	30/34 (88.2 %)
Primär / Palliativ (inoperabel)	6/66	2/32 (6.3 %)	4/34 (11.8 %)
Progressionsfreies Überleben, in Monaten*		36 (276)**	11 (84)**
Gesamtüberleben, in Monaten*		67 (276)**	11.5 (107)**
Verstorben zum Zeitpunkt der Datenerhebung	11/66	6/32 (18.8 %)	5/34 (14.7 %)
Tumorfrei nach Primärtherapie	36/66	20/32 (62.5 %)	16/34 (47 %)
Rezidiv	30/66	12/32 (37.5 %)	18/34 (52.9 %)
Fernmetastasen	15/66	7/32 (21.9 %)	8/34 (23.5 %)

Tabelle 7: Tumoreigenschaften, Therapie, Verlauf

\* Median (Spannweite), \*\*  $p < .05$

### 1.2.1. Histologie & Grading

Histologisch lagen meist serös papilläre Ovarialkarzinome vor (n=50, 75.8 %). Ferner kamen nicht näher beschriebene Adenokarzinome (n=7, 10.6 %), endometrioiden Karzinome (n=4, 6.1 %), klarzellige Karzinome (n=2, 3 %), ein Transitionalzellkarzinom (1.5 %) und ein undifferenziert solides Karzinom (1.5 %) vor. Bei einer Patientin war keine histologische Zuteilung dokumentiert.

Nach Dichotomisierung (serös vs. nicht-serös) zeigte sich hinsichtlich Häufigkeit kein Unterschied zwischen *BRCA*-positiver und -negativer Gruppe.<sup>14</sup> Auch hinsichtlich Differenzierungsgrad zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen<sup>15</sup>, wobei die meisten Tumore high-grade Ovarialkarzinome waren (n=53, 80,2 %).

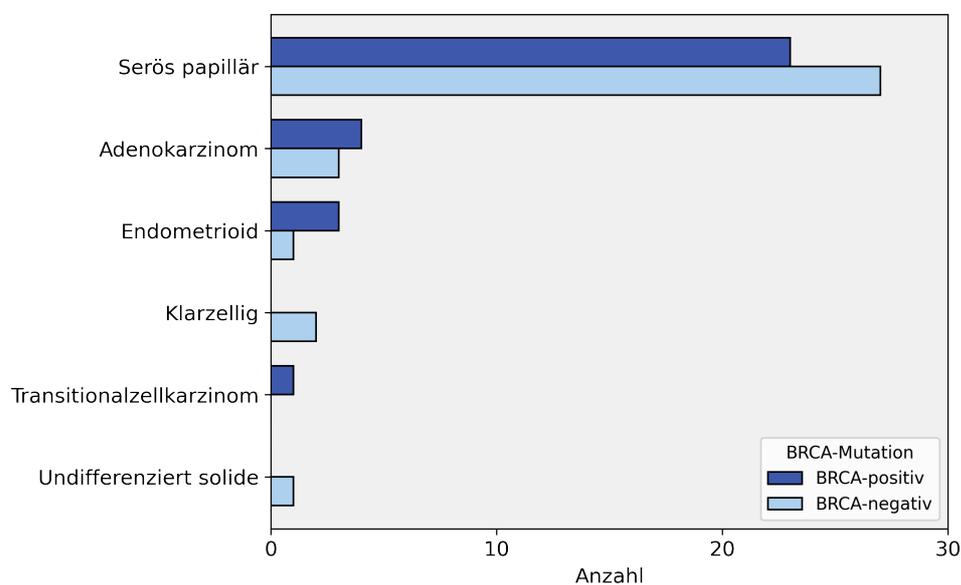


Abbildung 8: Verteilung auf histologische Entitäten, nach Mutationsstatus getrennt

### 1.2.2. FIGO-Stadium bei Erstdiagnose

Zwischen den Gruppen zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das Tumorstadium bei Erstdiagnose<sup>16</sup>. Diese erfolgte meist im fortgeschrittenen FIGO-Stadium IIIC (n=42, 63.6 %). Das Tumorstadium bei Erstdiagnose wurde in „Frühes Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium I-IIA)“ vs. „Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV)“ dichotomisiert (19). Für alle nachfolgenden Untersuchungen wurden jeweils diese beiden Gruppen sowie das ausführliche

<sup>14</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.290

<sup>15</sup> Mann-Whitney-U-Test: p=.623

<sup>16</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.294, Mann-Whitney-U-Test: p=.081

FIGO-Tumorstadium bei Erstdiagnose herangezogen.

### 1.2.2.1. Aufgliederung nach Bestandteilen der FIGO-Klassifikation

Auch nach Aufgliederung in die einzelnen Bestandteile der FIGO-Klassifikation (T, N, M, V, L, Pn) zeigten sich keine Unterschiede in der Verteilung zwischen *BRCA* -positiver und *BRCA* -negativer Gruppe<sup>17</sup>. 29 Patientinnen (43.9 %) wiesen befallene Lymphknoten bei Erstdiagnose auf (N1), bei sechs Patientinnen (9 %) waren bereits Fernmetastasen vorhanden (M1).

### 1.2.3. Primärtherapie

Die Therapie erfolgte bei *BRCA* -positiven wie -negativen Patientinnen nach denselben Schemata ohne Unterschied zwischen den Gruppen.

60 Patientinnen wurden einer Total-Operation vor adjuvanter Chemotherapie unterzogen, während sechs initial als inoperabel eingestufte Patientinnen eine neoadjuvante oder palliative Chemotherapie erhielten.

Eine komplette Tumorentfernung (R0) gelang in zwei Drittel der Fälle, bei einem Drittel verblieben Tumorrreste (R1/2). Nach Dichotomisierung in die Gruppen „R0“ vs. „R1/2“ zeigte sich kein Unterschied zwischen *BRCA* -positiver und -negativer Gruppe.<sup>18</sup> Die Angaben des Patientenkollektivs zum R-Status nach Primärtherapie sind allerdings inkomplett, da bei einigen Patientinnen Erstdiagnose und Therapie über zehn Jahre vor Diagnoseerhebung stattfanden und die entsprechenden Berichte teilweise nicht mehr vorlagen.

### 1.2.4. Therapie bei Rezidiv und Progressive Disease

Elf Patientinnen kam eine Rezidivchirurgie vor adjuvanter Second-Line-Chemotherapie zugute, während weitere 19 Patientinnen anlässlich des ersten Rezidivs allein mittels Chemotherapie behandelt wurden.

Neun Patientinnen wurden im Rahmen eines zweiten Rezidivs mittels Third-Line-Chemotherapie behandelt.

PARP-Inhibitoren waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung für *BRCA* -positive Patientinnen zugelassen, kamen in unserem Patientenkollektiv aber nicht zur Anwendung.

---

<sup>17</sup> Mann-Whitney-U-Test: T p=.180,  $\chi^2$ -Test: N p=.780, M p=.185, V p=.720, L p=.293, Pn p=.293

<sup>18</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.098

### 1.2.5. Nachsorgeparameter

Die mediane Beobachtungszeit betrug 26 Monate (59 (SD 71.7), 1-276 Monate).

*BRCA* -positive Patientinnen wiesen mit 36 Monaten (69.5 (SD 83.6), 0-276 Monate) ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben auf als *BRCA* -negative Patientinnen mit 11 Monaten (20.6 (SD 21.03), 0-84 Monate).<sup>19</sup>

Ebenso war das Gesamtüberleben in der *BRCA* -positiven Gruppe mit 67 Monaten (91.3 (87.35), 0-276 Monate) signifikant länger als in der *BRCA* -negativen Gruppe mit 11.5 Monaten (27.5 (SD 28.15), 1-108 Monate).<sup>20</sup>

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Auftreten von Rezidiv oder Fernmetastasen.<sup>21</sup>

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren elf Patientinnen im medianen Alter von 62 Jahren (64 (SD 15.6), 46-87 Jahre) verstorben. Hinsichtlich Alter zum Todeszeitpunkt und Anzahl verstorbener Patientinnen gab es keinen Unterschied zwischen *BRCA* -positiver und -negativer Gruppe.<sup>22</sup>

---

<sup>19</sup> Mann-Whitney-U-Test: U=353.500, p=.014, n=66. Z=-2.447, Effektstärke r=.3

<sup>20</sup> Mann-Whitney-U-Test: U=330.000, p=.006, n=66. Z=-2.148, Effektstärke r=.26

<sup>21</sup>  $\chi^2$ -Test: R p=.552, M p=.873

<sup>22</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.699, Mann-Whitney-U-Test: p=.841

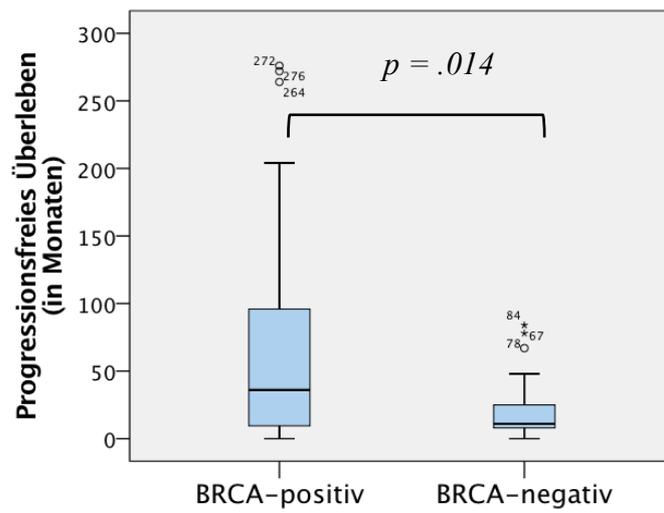


Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben (in Monaten), nach Mutationsstatus getrennt

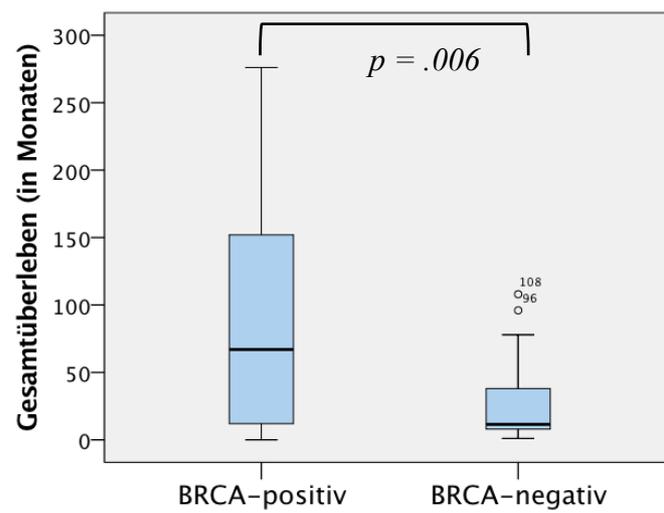


Abbildung 10: Gesamtüberleben (in Monaten), nach Mutationsstatus getrennt

### 1.3. Schilddrüsenfunktion im Patientenkollektiv

	<b>Gesamt</b>	<b>BRCA -positiv</b>	<b>BRCA -negativ</b>
Schilddrüsenpathologie	23/66	11/32 (34.4 %)	12/34 (35.3 %)
<b>Entität</b>			
Struma <sup>+</sup>	7/66	6/32 (18.8 %)	1/34 (2.9 %)
Hypothyreose <sup>+</sup>	13/66	5/32 (15.6 %)	8/34 (23.5 %)
M. Basedow	2/66	1/32 (3.1 %)	1/34 (2.9 %)
Andere	3/66	1/32 (3.1 %)	2/34 (5.8 %)
<b>Therapie</b>			
SD-Hormonsubstitution	15/66	7/32 (21.9 %)	8/34 (23.5 %)
Thyreostatika	2/66	1/32 (3.1 %)	1/34 (2.9 %)
<b>Zeitpunkt der Diagnose</b>			
Vor ED OC	8/66	5/32 (15.6 %)	3/34 (8.8 %)
Zeitgleich	1/66	-	1/34 (2.9 %)
Nach ED OC	3/66	1/32 (3.1 %)	2/34 (5.8 %)
Zeitpunkt unbekannt	11/66	5/32 (15.6 %)	6/34 (17.6 %)
<b>Schilddrüsenfunktion zum Zeitpunkt der Datenerhebung</b>			
Euthyreose	54/66	27/32 (84.4 %)	27/34 (79.4 %)
Euthyreose nach vorheriger			
Hypothyreose	11/66	6/32 (18.8 %)	5/34 (14.7 %)
Hyperthyreose	1/66	1/32 (3.1 %)	-
Hypothyreose	7/66	4/32 (12.5 %)	3/34 (8.8 %)
Latente Hyperthyreose	5/66	1/32 (3.1 %)	4/34 (11.8 %)

Tabelle 8: Schilddrüsenpathologien &amp; Schilddrüsenfunktion im Patientenkollektiv

<sup>+</sup> einige Patientinnen mit Struma wiesen zudem eine Hypothyreose auf

### 1.3.1. Bekannte Schilddrüsenerkrankungen

Es gab keinen Unterschied zwischen *BRCA*-positiver und -negativer Gruppe hinsichtlich der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen, weder als heterogene Gruppe, noch wenn auf Unterschiede hinsichtlich Hypo- und Hyperthyreose untersucht wurde.<sup>23</sup> 23 Patientinnen (34.8 %) hatten bekannte Schilddrüsenerkrankungen.

15 hypothyreote Patientinnen hatten eine Schilddrüsenhormonsubstitution erhalten, diese war im Median über 14 Jahre (20 (SD 17.1), 2-44 Jahre) erfolgt. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen *BRCA*-positiver und -negativer Gruppe hinsichtlich Häufigkeit und Dauer einer Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie.<sup>24</sup>

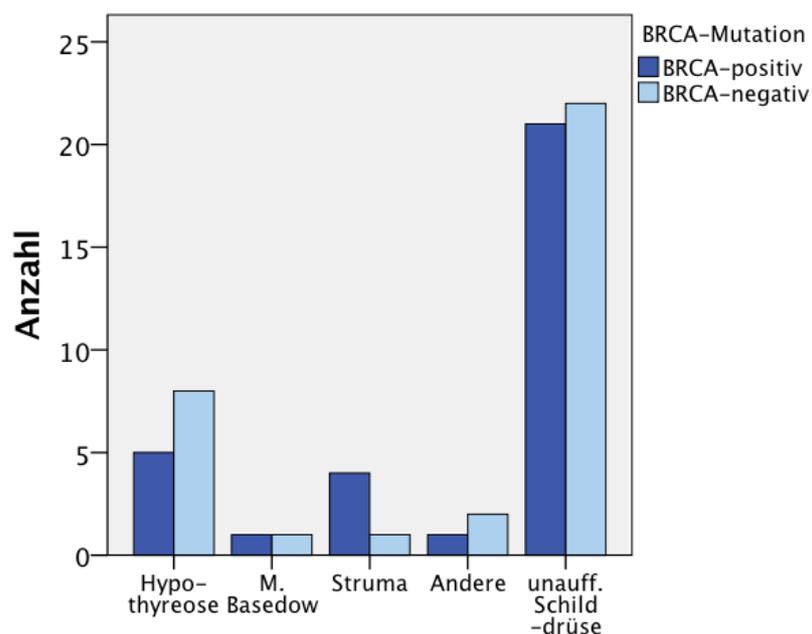


Abbildung 11: Schilddrüsenerkrankungen, nach Mutationsstatus getrennt

Schilddrüsenerkrankungen wurde im Median acht Jahre vor Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms diagnostiziert (6.6 Jahre vor (SD 7.47), 21 Jahre vor bis 3 Jahre nach ED Ovarialkarzinom), wobei es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab.<sup>25</sup>

<sup>23</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.938

<sup>24</sup>  $\chi^2$ -Test: p=.873, Mann-Whitney-U-Test: p=.800

<sup>25</sup> Mann-Whitney-U-Test: p=.198

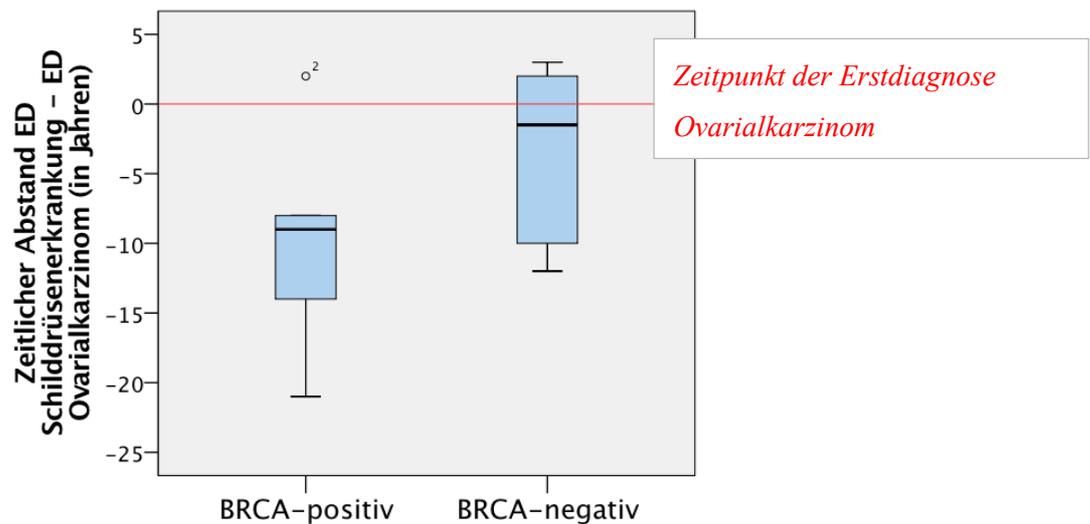


Abbildung 12: Zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose Schilddrüsenerkrankung und Erstdiagnose Ovarialkarzinom (in Jahren), nach Mutationsstatus getrennt

### 1.3.2. Schilddrüsenfunktion anhand untersuchter Schilddrüsenparameter

Von 17 Patientinnen, bei denen eine prätherapeutische Blutentnahme stattgefunden hatte, wies nur eine Patientin hypothyreote Schilddrüsenwerte auf, sodass ein Vergleich hinsichtlich Hypo- / Hyperthyreose zwischen *BRCA* -positiver und -negativer Gruppe anhand prätherapeutischer Werte nicht durchgeführt werden konnte.

Bei wiederholt erfolgten Blutentnahmen wiesen die Schilddrüsenwerte keine signifikanten Veränderungen im Verlauf und durch Einfluss der (Chemo-)Therapie auf (s. Abbildung 19 / 20). Wir erachteten es daher als zulässig, alle Patientinnen anhand der jeweiligen Schilddrüsenhormon-Spiegel zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme BE #1 (entsprechend einem unbestimmten Zeitpunkt im Therapieverlauf) in verschiedene Gruppen einzuteilen. Die Zuteilung erfolgte zunächst in die Gruppen 1) Euthyreot vs. 2) Dysthyreot und nachfolgend in die Gruppen 1) Hypo- vs. 2) Eu- vs. 3) Hyperthyreot. Deren Verteilung über die *BRCA* -positive und -negative Gruppe wurde analysiert, wobei keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu beobachten waren.<sup>26</sup>

### 1.4. Vitamin D-Status im Patientenkollektiv

Zwischen *BRCA* -positiver und -negativer Gruppe zeigte sich kein Unterschied bzgl. der Häufigkeit eines Vitamin D-Mangels, einer Vitamin D-Substitution oder deren Dauer.<sup>27</sup>

<sup>26</sup>  $\chi^2$ -Test:  $p=0.635$  und  $\chi^2$ -Test:  $p=0.670$

<sup>27</sup>  $\chi^2$ -Test:  $p=0.873$ , Mann-Whitney-U-Test:  $p=0.818$

Zwölf Patientinnen nahmen zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein Vitamin D-Präparat ein, drei weitere hatten in der Vergangenheit ein solches erhalten (insg. 15 Patientinnen (22.7 %)). Die Vitamin D-Substitution war im Median sechs Monate nach Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms begonnen (3 Jahre nach (SD 6.03), 1.5 Jahre vor – 20 Jahre nach ED Ovarialkarzinom) und über einen medianen Zeitraum von 1.5 Jahren (1.9 (SD 1.76), 0.1-5 Jahre) durchgeführt worden.

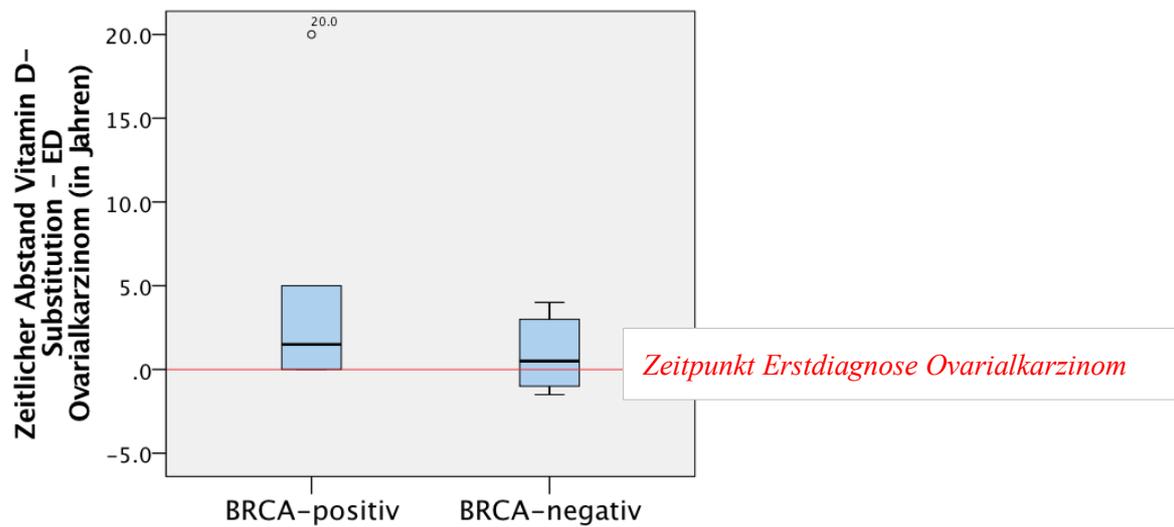


Abbildung 13: Zeitlicher Abstand Vitamin D-Substitution – ED Ovarialkarzinom (in Jahren), nach Mutationsstatus getrennt

## 2. Beschreibung & Analyse der Proben

Blutentnahmen zu allen drei definierten Zeitpunkten (prätherapeutisch, postoperativ, posttherapeutisch) konnten nur bei drei Patientinnen durchgeführt werden.

Bei den übrigen Patientinnen erfolgten die Blutentnahmen zu einem (n=34) oder zwei (n=29) der definierten Zeitpunkte. Einige Patientinnen wurden im Lauf der Therapie oder anlässlich eines Rezidivs in die Untersuchung eingeschlossen, sodass die jeweils erste Blutentnahme postoperativ oder posttherapeutisch stattfand.

Analog zum in Kapitel V – 1.3.2 beschriebenen Vorgehen und aufgrund der Tatsache, dass Schilddrüsenwerte und Vitamin D-Spiegel keine signifikanten Veränderungen im Verlauf und durch Einfluss der (Chemo-)Therapie aufwiesen, erachteten wir es auch hier als zulässig, die Werte zum Zeitpunkt BE #1 für Vergleiche zwischen *BRCA* -positiver und -negativer Gruppe heranzuziehen.

Im Folgenden wurden *BRCA* -positive und -negative Gruppe auf Unterschiede der jeweiligen Hormonspiegel zum unbestimmten Zeitpunkt BE #1, sowie zu den Zeitpunkten prätherapeutisch, postoperativ, posttherapeutisch untersucht.

### 2.1. Schilddrüsenhormone

#### 2.1.1. fT4

Die Serumspiegel für freies Thyroxin (fT4) waren zum Zeitpunkt BE #1 in der *BRCA* -negativen Gruppe signifikant höher (im Median 1.25 ng/dl (1.25 ng/dl (SD 0.20), 0.9 – 1.7 ng/dl)) als in der *BRCA* -positiven Gruppe (1.1 ng/dl (1.11 ng/dl (SD 0.17), 0.8 – 1.4 ng/dl))<sup>28</sup>, befanden sich aber jeweils im euthyreotischen Bereich. Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r=.31$  und entspricht einem mittleren Effekt (117).

Nach Ausschluss der Werte von 14 Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution blieb dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestehen.<sup>29</sup> fT4 lag in der *BRCA* -negativen Gruppe im Median weiter bei 1.25 ng/dl (1.26 ng/dl (SD 0.20), 1 - 1.7 ng/dl), verglichen mit 1.1 ng/dl in der *BRCA* -positiven Gruppe (1.1 ng/dl (SD 0.15), 0.8 - 1.4 ng/dl). Bei einer Effektstärke nach Cohen von  $r=.314$  entspricht dies weiterhin einem mittleren Effekt (117).

---

<sup>28</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $U=353.500$ ,  $p=.013$ ,  $n=66$ .  $Z=-2.487$ ,  $r=.31$

<sup>29</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $U=209.500$ ,  $p=.015$ ,  $n=52$ .  $Z=-2.422$ ,  $r=.34$

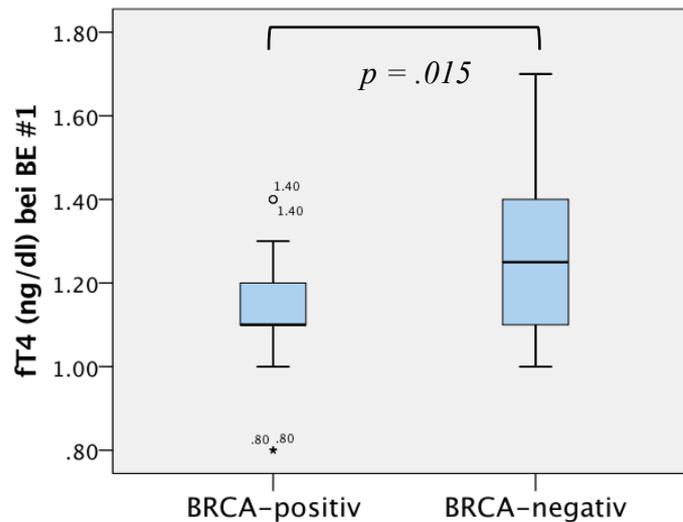


Abbildung 14: fT4 (ng/dl) bei Blutentnahme BE #1 (entsprechend einem unbestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Therapie), nach Mutationsstatus getrennt, nach Ausschluss von Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution

Die prätherapeutischen und postoperativen fT4-Serumspiegel zeigten keinen Unterschied zwischen *BRCA* -positiver und -negativer Gruppe<sup>30</sup>.

Posttherapeutisch bestand ein Trend zu höheren, ebenfalls euthyreoten, Werten in der *BRCA* -negativen Gruppe (fT4 im Median 1.2ng/dl (1.21ng/dl (SD 0.14), 0.9-1.4ng/dl), vs. 1.1ng/dl (1.14ng/dl (SD 0.18), 0.8-1.6ng/dl) in der *BRCA* -positiven Gruppe).<sup>31</sup> Auch nach Ausschluss der Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution blieb dieser Trend bestehen.<sup>32</sup> Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r=.30$  und  $r=.34$  respektive und entspricht einem mittleren Effekt (117).

<sup>30</sup> Exakter Mann-Whitney-U-Test,  $n=17$ ,  $p=.884$

<sup>31</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $U=109.500$ ,  $p=.066$ ,  $n=37$ .  $Z=-1.835$ ,  $r=.30$

<sup>32</sup> Exakter Mann-Whitney-U-Test:  $U=67.500$ ,  $p=.072$ ,  $n=30$ .  $Z=-1.855$ ,  $r=.34$

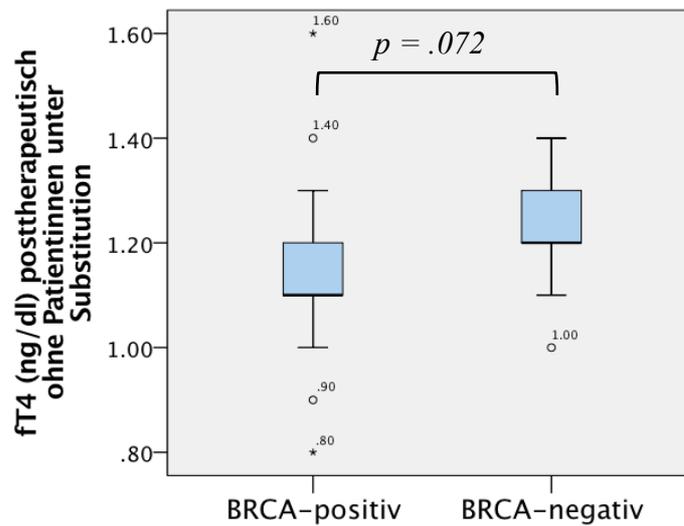


Abbildung 15: fT4 (ng/dl) posttherapeutisch, nach Mutationsstatus getrennt, nach Ausschluss von Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution

### 2.1.2. fT3

Die Werte für freies Trijodthyronin (fT3) waren zum Zeitpunkt BE #1 in der *BRCA*-negativen Gruppe mit im Median 3.1 pg/ml (3.14 (SD 0.48) pg/ml, 2.2-4.1 pg/ml) etwas höher als in der *BRCA*-positiven Gruppe (3 pg/ml (2.85 pg/l (SD 0.56), 1-3.6 pg/ml), wobei dieser Unterschied nicht signifikant ausfiel.<sup>33</sup>

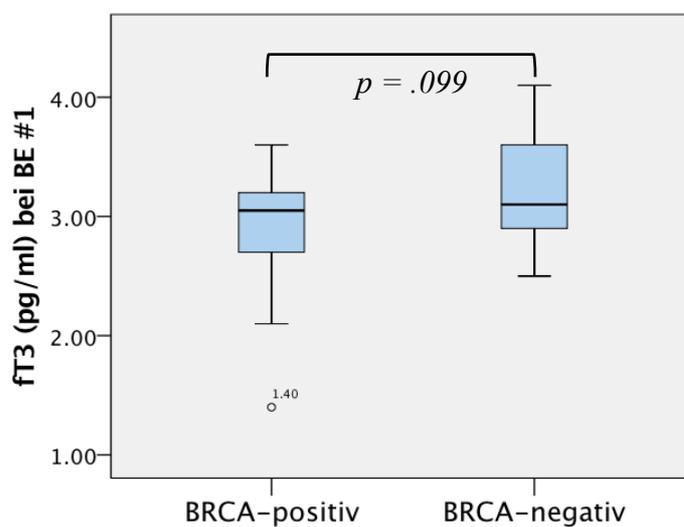


Abbildung 16: fT3 (pg/ml) bei Blutentnahme #1, nach Mutationsstatus getrennt

<sup>33</sup> Mann-Whitney-U-Test: p=.099

Nach Ausschluss von Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution zeigte sich zum Zeitpunkt BE #1 kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen.<sup>34</sup> Auch zu den Zeitpunkten prätherapeutisch<sup>35</sup>, postoperativ<sup>36</sup> und posttherapeutisch<sup>37</sup> zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

### 2.1.3. TSH

Hinsichtlich TSH-Werte bestand zu keinem Zeitpunkt (BE #1<sup>38</sup>, prätherapeutisch<sup>39</sup>, postoperativ<sup>40</sup>, posttherapeutisch<sup>41</sup>) ein Unterschied zwischen *BRCA*-positiver und -negativer Gruppe, dies änderte sich auch nach Ausschluss der Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution nicht.<sup>42</sup>

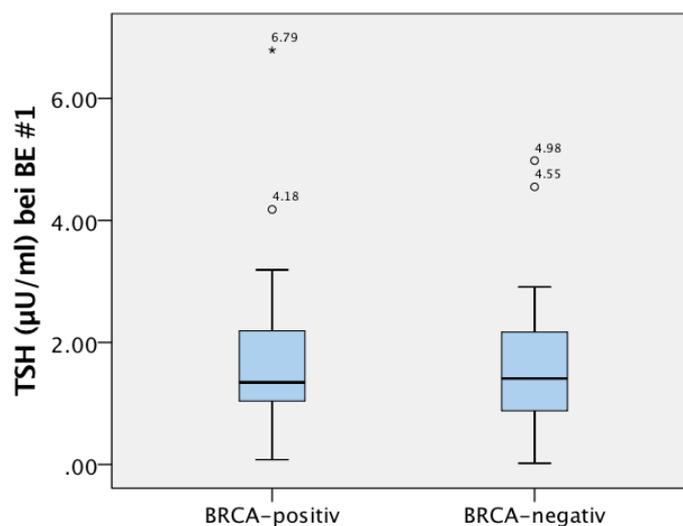


Abbildung 17: TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) bei Blutentnahme #1, nach Mutationsstatus getrennt, nach Ausschluss von Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution

<sup>34</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.132$

<sup>35</sup> Exakter Mann-Whitney-U-Test,  $n=17$ ,  $p=.350$

<sup>36</sup> Exakter Mann-Whitney-U-Test,  $n=13$ ,  $p=.641$

<sup>37</sup> Exakter Mann-Whitney-U-Test,  $n=37$ ,  $p=.138$

<sup>38</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.862$

<sup>39</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.149$

<sup>40</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.225$

<sup>41</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.778$

<sup>42</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.833$

## 2.2. 25-OH-Vitamin D

Je nach Zeitpunkt der Blutentnahme wurden die Patientinnen in Gruppen nach Jahreszeiten, Menopausen-Status und Alter ( $< / \geq 65$  Jahre) unterteilt, diese wurden auf Unterschiede der Vitamin D-Serumspiegel untersucht. Die Einteilungen entsprechen den in der Literatur gängigen (118,119), wobei im Frühjahr/Sommer, prämenopausal und bei  $< 65$ -jährigen Patientinnen höhere Vitamin D-Spiegel zu erwarten wären (118,119).

Es zeigten sich zu keinem Zeitpunkt (BE #1, prätherapeutisch, postoperativ, posttherapeutisch) Unterschiede hinsichtlich Vitamin D-Serumspiegel zu den verschiedenen Jahreszeiten<sup>43</sup>, zwischen prä- / postmenopausalen Patientinnen<sup>44</sup> oder zwischen unter / über 65-jährigen Patientinnen<sup>45</sup>. Im Weiteren wurden deshalb der saisonale Zeitpunkt der Blutentnahme, der Menopausen-Status und das jeweilige Alter der Patientin nicht weiter berücksichtigt.

Zu keinem Zeitpunkt konnte ein Unterschied der 25-OH-Vitamin D-Serumspiegel zwischen *BRCA*-positiver und -negativer Gruppe beobachtet werden.<sup>46</sup> Der Serumspiegel lag anlässlich BE #1 im Median bei 24.1 ng/ml (25.86 ng/ml (SD 11.84),  $< 10 - 59.6$  ng/ml). Auch nach Ausschluss von 13 Patientinnen unter Vitamin D-Substitution war kein Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen.<sup>47</sup>

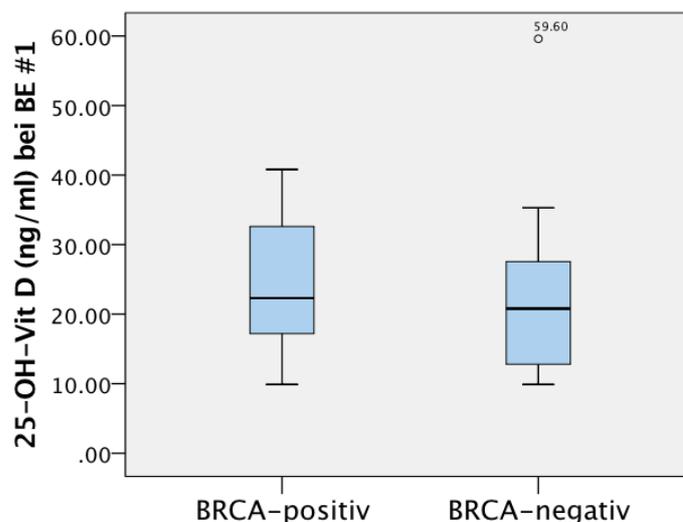


Abbildung 18: 25-OH-Vitamin D (ng/ml) bei Blutentnahme #1, nach Mutationsstatus getrennt, nach Ausschluss von Patientinnen unter Vitamin D-Substitution

<sup>43</sup> Kruskal-Wallis-Test:  $p=.506$

<sup>44</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.322$

<sup>45</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.302$

<sup>46</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.138$ ,  $p=.404$ ,  $p=.769$ ,  $p=.357$

<sup>47</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $p=.436$

Nach Dichotomisierung in die Gruppen „Vitamin D im Normbereich“ vs. „Vitamin D-Mangel (Spiegel <20 ng/ml)“ wurden *BRCA* -positive und -negative Gruppe auf eine unterschiedliche Verteilung getestet. Es zeigte sich kein Unterschied.<sup>48</sup>

Ein Vitamin D-Mangel war insgesamt häufig. 35 Patientinnen (53 %) wiesen Vitamin D-Werte <20 ng/ml auf oder befanden sich aufgrund eines zuvor diagnostizierten Vitamin D-Mangels unter Substitutionstherapie.

### 2.3. Schilddrüsenhormone und 25-OH-Vitamin D im Verlauf

Die Entwicklung der Schilddrüsenparameter und des 25-OH-Vitamin D im Verlauf der Therapie bei Patientinnen mit Primärtumor wurde untersucht, indem die Werte der jeweils selben Patientin zu den Zeitpunkten prätherapeutisch, postoperativ, posttherapeutisch miteinander verglichen wurden.

Blutentnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten konnten bei insgesamt 32 Patientinnen durchgeführt werden, hiervon bei drei Patientinnen (1x *BRCA* +, 2x *BRCA* -) zu allen drei definierten Zeitpunkten, bei elf Patientinnen (4x *BRCA* +, 7x *BRCA* -) prätherapeutisch / posttherapeutisch, bei weiteren elf Patientinnen (3x *BRCA* +, 8x *BRCA* -) postoperativ / posttherapeutisch und bei sieben Patientinnen (1x *BRCA* +, 6x *BRCA* -) prätherapeutisch / postoperativ.

Die Verläufe der Laborparameter sind in Tabelle 13 im Anhang nachzulesen. Dieselben Verläufe werden in Abbildung 19 und 20 visualisiert.

In der *BRCA* -negativen Gruppe stiegen die TSH-Werte zwischen den Zeitpunkten prätherapeutisch und postoperativ signifikant an<sup>49</sup> von im Median 1.11  $\mu\text{U/ml}$  auf 1.31  $\mu\text{U/ml}$ . Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r=.9$  und entspricht einem starken Effekt (117). Nach Ausschluss einer Patientin unter Schilddrüsenhormon-Substitution zeigte sich weiterhin ein Trend ( $p=.068$ ) hin zu höheren TSH-Werten postoperativ.<sup>50</sup>

Ferner konnte in der *BRCA* -negativen Gruppe ein Trend hin zu höheren  $\text{fT}_3$ -Werten postoperativ vs. prätherapeutisch beobachtet werden.<sup>51</sup> Die  $\text{fT}_3$ -Werte stiegen im zeitlichen Verlauf von 2.9 pg/dl auf 3.1 pg/dl, bevor sie wieder auf den Ausgangswert zurück gingen (2.9 pg/dl posttherapeutisch).

Es waren keine weiteren auffälligen oder signifikanten Veränderungen zu erkennen.

---

<sup>48</sup>  $\chi^2$ -Test:  $p=.632$ ,  $p=.745$  und  $p=.538$

<sup>49</sup> Exakter Wilcoxon-Test:  $z=-2.023$ ,  $p=.043$ ,  $n=5$ , Effektstärke  $r=.9$

<sup>50</sup> Exakter Wilcoxon-Test:  $z=-1.826$ ,  $p=.068$ ,  $n=4$ , Effektstärke  $r=.9$

<sup>51</sup> Exakter Wilcoxon-Test:  $z=-1.826$ ,  $p=.068$ ,  $n=4$ , Effektstärke  $r=.9$

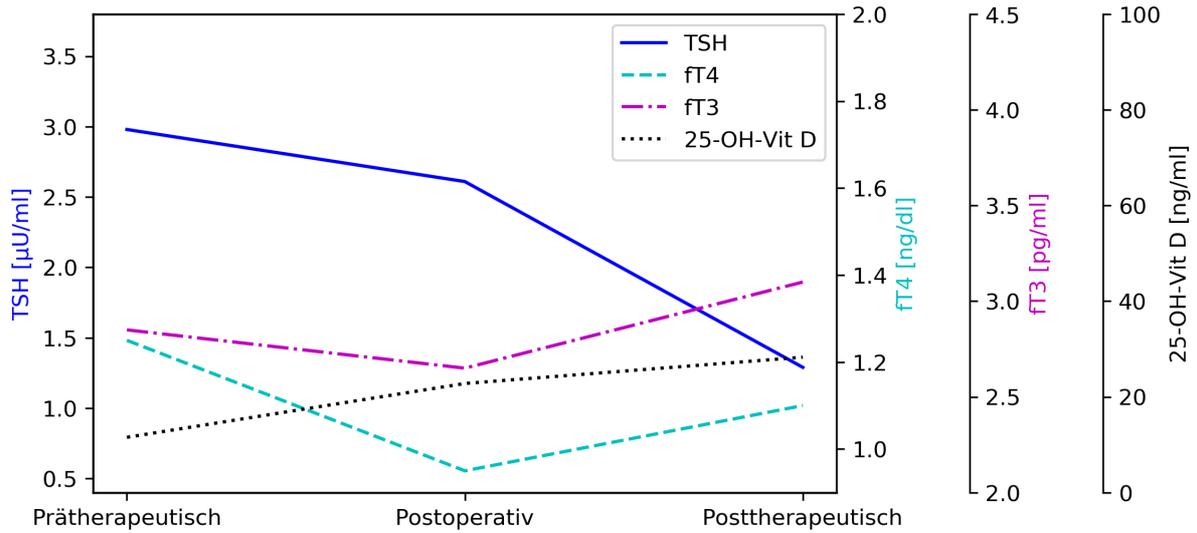


Abbildung 19: Schilddrüsenparameter und Vitamin D der *BRCA* -positiven Gruppe im zeitlichen Verlauf

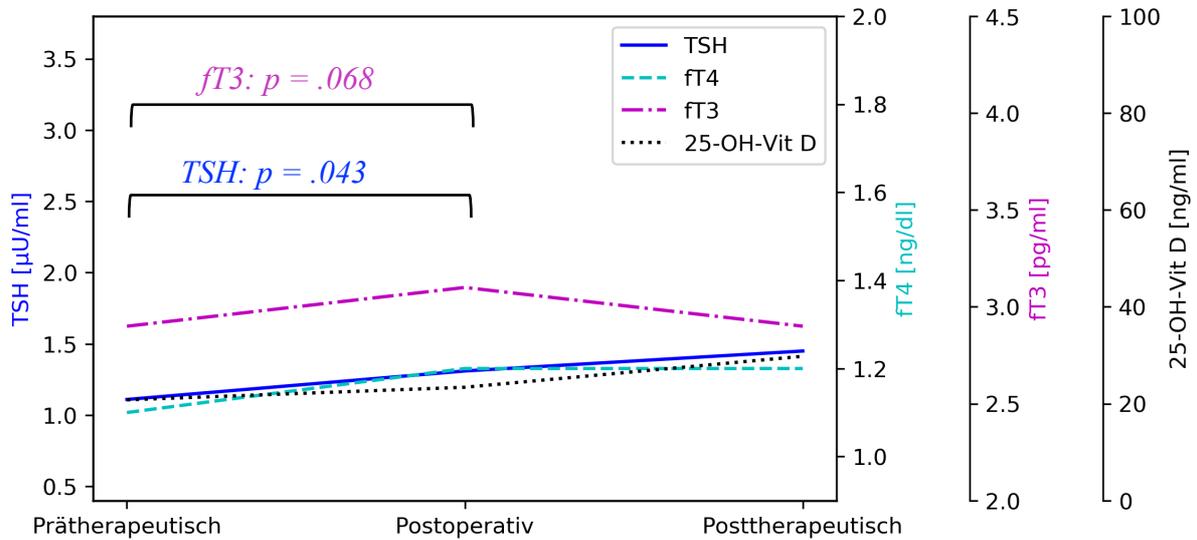


Abbildung 20: Schilddrüsenparameter und Vitamin D der *BRCA* -negativen Gruppe im zeitlichen Verlauf

### 3. Korrelation erhobener Daten mit Tumoreigenschaften

#### 3.1. Laborparameter & Tumoreigenschaften

Die erhobenen Daten wurden auf Korrelationen zwischen Laborparametern (TSH, fT4, fT3, 25-OH-Vitamin D) und Tumorstadium bei Erstdiagnose oder Differenzierungsgrad des Tumors (G) untersucht.

Für das Tumorstadium wurden jeweils FIGO- und TNM-Stadien, sowie die Gruppen „frühes Ovarialkarzinom“ (FIGO-Stadium IA-IIA) vs. „fortgeschrittenes Ovarialkarzinom“ (FIGO-Stadium IIB-IV)(20) herangezogen. Die Dichotomisierung wurde vorgenommen, um bei einem verhältnismäßig kleinen Patientenkollektiv von n=66 etwaige Unterschiede oder Trends erkennen zu können.

##### 3.1.1. fT4 & Lymphknotenbefall

fT4-Werte anlässlich BE #1 korrelierten positiv mit einem Lymphknotenbefall, sowohl im Gesamtkollektiv<sup>52</sup> als auch in der *BRCA* -negativen Gruppe.<sup>53</sup>

Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung wiesen im Gesamtkollektiv signifikant höhere, jedoch stets euthyreote, fT4-Spiegel auf als Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (im Median 1.2 ng/dl (1.23 ng/dl (SD 0.20), 0.8-1.7 ng/dl) vs. 1.1 ng/dl (1.12 ng/dl (SD 0.12), 0.9-1.4 ng/dl) respektive).<sup>54</sup> Sowohl für die Korrelation als auch für den Mann-Whitney-U-Test liegt die Effektstärke nach Cohen bei  $r=.33$  und entspricht einem mittleren Effekt (117).

In der *BRCA* -negativen Gruppe hatten Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung ebenfalls höhere, euthyreote, fT4-Spiegel als Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (im Median 1.3 ng/dl (1.3 ng/dl (SD 0.19), 1-1.7 ng/dl) vs. 1.1 ng/dl (1.12 ng/dl (SD 0.15), 0.9-1.3 ng/dl)).<sup>55</sup> Die Effektstärke nach Cohen liegt für Korrelation und Mann-Whitney-U-Test bei  $r=.39$  bzw.  $r=.47$  und entspricht einem mittleren bis starken Effekt (117).

In der *BRCA* -positiven Gruppe war ein solcher Zusammenhang nicht zu beobachten.<sup>56</sup>

---

<sup>52</sup> Korrelation nach Spearman:  $r_s=.334$ ,  $p=.026$ ,  $n=52$

<sup>53</sup> Korrelation nach Spearman:  $r_s=.394$ ,  $p=.057$ ,  $n=24$

<sup>54</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $U=206.500$ ,  $p=.017$ ,  $n=52$ .  $Z=-2.385$ ,  $r=.33$

<sup>55</sup> Exakter Mann-Whitney-U-Test:  $U=37.000$ ,  $p=.018$ ,  $n=26$ .  $Z=-2.405$ ,  $r=.47$

<sup>56</sup> Exakter Mann-Whitney-U-Test:  $p=.462$

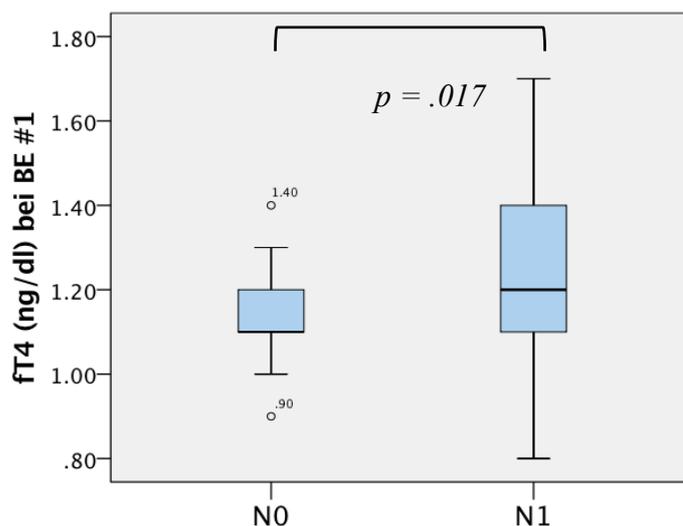


Abbildung 21: fT4 in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, Gesamtkollektiv

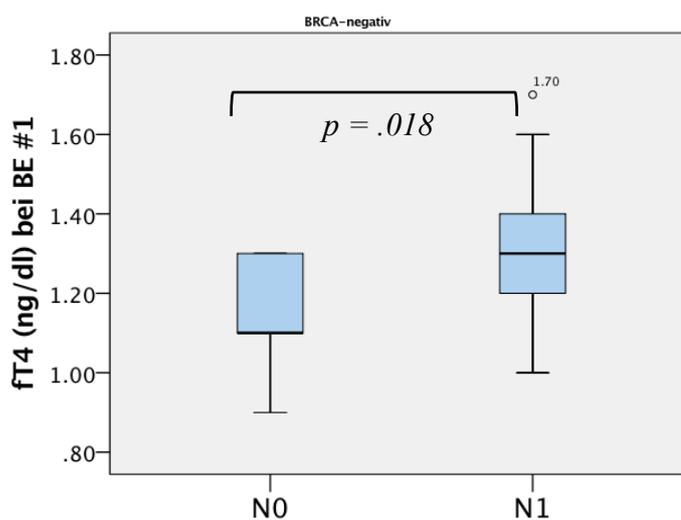


Abbildung 22: fT4 in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, BRCA -negative Gruppe

Auch die prätherapeutischen fT4-Spiegel korrelierten im Gesamtkollektiv mit einem Lymphknotenbefall<sup>57</sup>: Patientinnen mit N1-Status zeigten prätherapeutisch signifikant höhere, euthyreote, Werte auf, als Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.<sup>58</sup> FT4 lag im Median bei 1.3 ng/dl (1.33 (SD 0.16), 1.1-1.6 ng/dl) vs. 1.1 ng/dl (1.1 (SD 0.07), 1-1.2 ng/dl). Die Effektstärke nach Cohen liegt für Korrelation und Mann-Whitney-U-Test bei  $r=.75$  bzw.  $r=.72$  und entspricht einem starken Effekt (117).

<sup>57</sup> Korrelation nach Spearman:  $r_s=.746$ ,  $p=.008$ ,  $n=11$

<sup>58</sup> Exakter Mann-Whitney-U-Test:  $U=2.500$ ,  $p=.019$ ,  $n=11$ ,  $Z=-2.358$ ,  $r=.72$

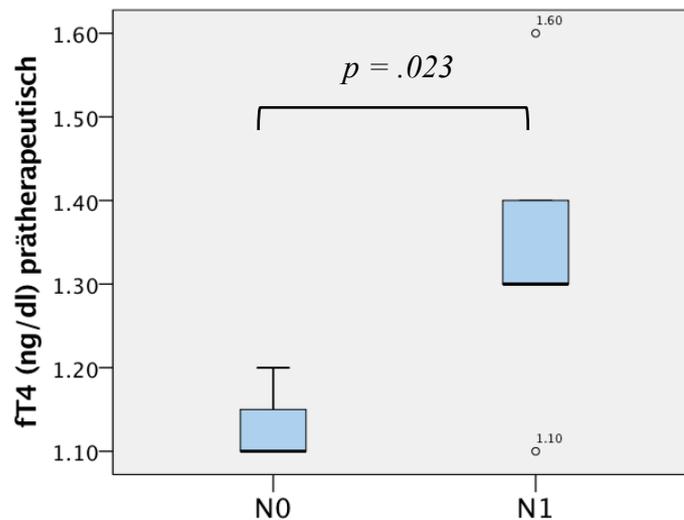


Abbildung 23: fT4 prätherapeutisch in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, Gesamtkollektiv

In der *BRCA* -negativen Gruppe konnte eine Korrelation zwischen prätherapeutischen fT4-Werten und Lymphknotenbefall nicht beobachtet werden.<sup>59</sup> Für die *BRCA* -positive Gruppe war bei geringer Fallzahl (n=4) keine aussagekräftige Berechnung möglich.

Es fanden sich keine anderweitigen Zusammenhänge zwischen Laborwerten und FIGO- / TNM-Stadien oder Grading.<sup>60</sup>

Auch fanden sich keine Zusammenhänge zwischen anhand der Laborwerte gebildeten Gruppen „Hypo- / Eu- / Hyperthyreot zum Zeitpunkt der Blutentnahme“ bzw. „Vitamin D normwertig / Vitamin D-Mangel zum Zeitpunkt der Blutentnahme“ und den FIGO- / TNM-Stadien oder Grading, weder im Gesamtkollektiv noch in den nach Mutationsstatus unterteilten Gruppen, und zu keinem der definierten Zeitpunkte.<sup>61</sup>

<sup>59</sup> Korrelation nach Spearman:  $p=.07$ ,  $n=7$ , Exakter Mann-Whitney-U-Test:  $p=.196$ ,  $n=7$

<sup>60</sup> Korrelation nach Spearman, Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test

<sup>61</sup>  $\chi^2$ -Test

### 3.2. Gynäkologische Anamnese & Tumoreigenschaften

Weiterführend wurde auf Zusammenhänge zwischen FIGO- / TNM-Stadium, Lymphknotenstatus, Grading und der jeweiligen gynäkologischen Anamnese untersucht.<sup>62</sup>

#### 3.2.1. Dauer hormonelle Antikonzeption & Tumorstadium bei Erstdiagnose

Die Dauer einer hormonellen Antikonzeption korrelierte im Gesamtkollektiv positiv mit dem Stadium, in dem das Ovarialkarzinom erstdiagnostiziert wurde.<sup>63</sup> Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom hatten im Median über acht Jahre (9.4 (SD 7.38), 0.2-27 Jahre) hormonell verhütet, im Vergleich zu 1.25 Jahren (2.95 (SD 3.96), 0.1-12 Jahre) bei Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom.<sup>64</sup> Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r=.38$  und entspricht einem mittleren Effekt (117).

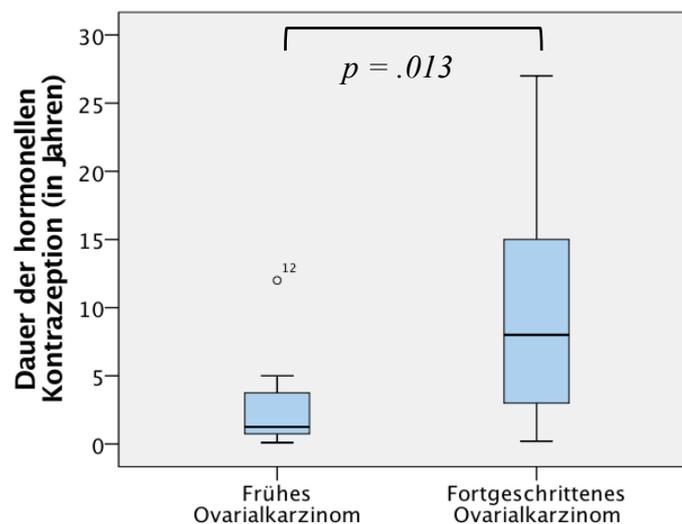


Abbildung 24: Tumorstadium in Abhängigkeit der Dauer der hormonellen Kontrazeption (in Jahren), Gesamtkollektiv

Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in der *BRCA* -positiven Gruppe.<sup>65</sup> Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom hatten im Median über sieben Jahre (9.68 Jahre (SD 7.46), 0.4-27 Jahre) hormonell verhütet vs. ein Jahr (2 Jahre (SD 1.84), 0.5-5 Jahre) bei Patientinnen

<sup>62</sup>  $\chi^2$ -Test, Korrelation nach Spearman, Mann-Whitney-U-/Kruskal-Wallis-Test

<sup>63</sup> Korrelation nach Spearman (FIGO ordinalskaliert, IA-IVC):  $r_s=.311$ ,  $p=.045$ ,  $n=42$

<sup>64</sup> Mann-Whitney-U-Test:  $U=58.500$ ,  $p=.013$ ,  $n=42$ .  $Z=-2.488$ ,  $r=.384$

<sup>65</sup> Korrelation nach Spearman (FIGO ordinalskaliert IA-IVC):  $r_s=.531$ ,  $p=.013$ ,  $n=21$

mit frühem Ovarialkarzinom.<sup>66</sup> Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r=.51$  und entspricht einem großem Effekt (117).

In der *BRCA* -negativen Gruppe zeigte sich keine derartige Assoziation.<sup>67</sup>

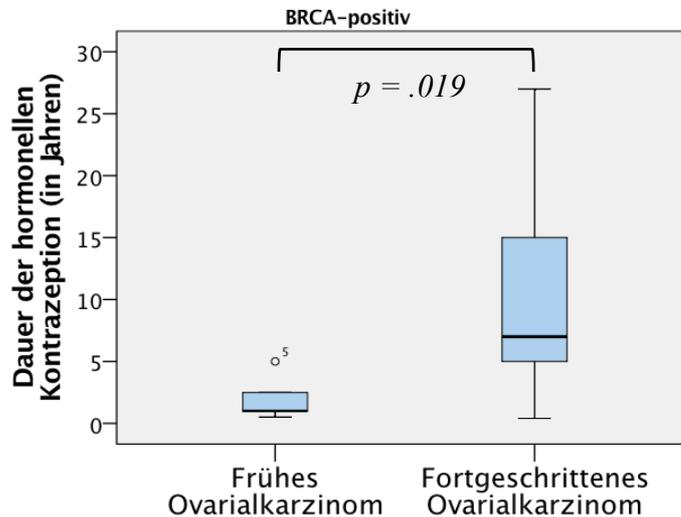


Abbildung 25: Tumorstadium in Abhängigkeit der Dauer der hormonellen Kontrazeption (in Jahren), *BRCA* -positive Gruppe

Eine multiple logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Zusammenhang der Variablen i) Dauer der hormonellen Kontrazeption, ii) *BRCA* -Mutationsstatus und iii) Alter bei Erstdiagnose mit dem FIGO-Stadium bei Erstdiagnose zu untersuchen. Die multiple logistische Regression fiel nicht signifikant aus ( $p=.054$ ). Lediglich die Variable Dauer der hormonellen Kontrazeption wies einen Trend ( $p=.059$ ) hinsichtlich FIGO-Stadiums bei Erstdiagnose auf.<sup>68</sup>

Aufgrund der Nicht-Signifikanz der Variablen ii) *BRCA* -Mutationsstatus und iii) Alter bei Erstdiagnose wurde ein Variablenselektionsprozess im Sinne einer Rückwärts-Elimination nicht signifikanter Variablen durchgeführt. Die Variablen *BRCA* -Mutationsstatus und Alter bei Erstdiagnose wurden ausgeschlossen. Die logistische Regressionsanalyse des Zusammenhangs der hormonellen Kontrazeption mit dem FIGO-Stadium bei Erstdiagnose fiel signifikant aus, die Variable Dauer der hormonellen Kontrazeption blieb weiterhin knapp nicht signifikant.<sup>69</sup>

<sup>66</sup> Exakter Mann-Whitney-U-Test:  $U=68.000$ ,  $p=.019$ ,  $n=21$ .  $Z=-2.322$ ,  $r=.51$

<sup>67</sup> Korrelation nach Spearman:  $p=.633$ , Mann-Whitney-U-Test:  $p=.307$

<sup>68</sup> Log. Regressionsanalyse: Chi-Quadrat (3) = 7.657,  $p=.054$ ,  $n=42$ . Koeffizienten: Dauer der hormonellen Kontrazeption  $p=.059$  ( $\text{Exp}(B) = 1.264$ ), Alter bei ED  $p=.738$ , *BRCA*-Mutationsstatus  $p=.537$

<sup>69</sup> Log. Regressionsanalyse: Chi-Quadrat (1) = 6.894,  $p=.009$ ,  $n=42$ . Koeffizient: Dauer der hormonelle

Dieselbe logistische Regressionsanalyse wurde nach *BRCA* -positiver / -negativer Gruppe getrennt durchgeführt. Sie fiel in der *BRCA* -positiven Gruppe signifikant (Koeffizient nicht signifikant)<sup>70</sup>, in der *BRCA* -negativen Gruppe nicht signifikant aus.<sup>71</sup>

Die Nullhypothese, dass die Dauer der hormonellen Kontrazeption keinen Einfluss auf das FIGO-Stadium habe, wird aufgrund dieser Ergebnisse beibehalten.

Andere Zusammenhänge zwischen FIGO-Stadium / Grading und der gynäkologischen Anamnese konnten nicht beobachtet werden.<sup>72</sup>

---

Kontrazeption  $p=0.051$  ( $\text{Exp}(B) = 1.241$ )

<sup>70</sup> Log. Regressionsanalyse: Chi-Quadrat (1) = 7.848,  $p = 0.005$ ,  $n = 21$ . Koeffizient: Dauer der hormonellen Kontrazeption  $p=0.077$  ( $\text{Exp}(B) = 1.621$ )

<sup>71</sup> Log. Regressionsanalyse: Chi-Quadrat (1) = 1.141,  $p = 0.285$ ,  $n = 21$ .

<sup>72</sup> Korrelation nach Spearman, Mann-Whitney-U-Test

## **VI. DISKUSSION**

### **1. Diskussion der Methoden**

Die hereditäre Form des Ovarialkarzinoms, die etwa 20 % einer insgesamt eher seltenen Erkrankung ausmacht, stellt eine sehr seltene Entität dar, auf deren prädisponierende Mutationen erst seit einigen Jahren flächendeckend getestet werden kann. Große Patientenkollektive sind dementsprechend schwierig zusammenzustellen.

Die vorliegende unizentrische Untersuchung mit  $n=66$  ist groß genug, um für einige Fragestellungen statistisch aussagekräftige Berechnungen anstellen zu können. Einzelne Untergruppenberechnungen sind jedoch eingeschränkt oder nicht möglich aufgrund der niedrigen Fallzahl in diesen Untergruppen. Dennoch kann die vorliegende Fallzahl im nationalen Vergleich als repräsentativ angesehen werden. Ziel dieser Arbeit ist es, als Grundbaustein für weitere multizentrische Untersuchungen an größeren Kollektiven zu fungieren.

Es besteht eine Inhomogenität des Patientenkollektivs in Bezug auf den Zeitpunkt der Patientenrekrutierung und Probengewinnung, welche die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchungen an wenigen Punkten einschränkt. Diese ist zum einem dem Bestreben geschuldet, das Patientenkollektiv zu vergrößern, um statistisch valide Berechnungen durchführen zu können (Verwendung konservierter Blutentnahmen, Einschluss von Patientinnen nach extern stattgehabter Primärtherapie und im Rahmen von Rezidiven). Zum anderen konnte die Entnahme der Blutproben zu den definierten Zeitpunkten aufgrund weiterführender externer Behandlungen und dem durch die Schwere der Krankheit häufig deutlich eingeschränktem Allgemeinzustand der Patientinnen nicht immer gewährleistet werden.

Bei manchen Patientinnen konnten auch nach ausgiebiger Recherche nicht alle Angaben zu Tumoreigenschaften und insbesondere zu Residualtumor nach Primärtherapie in Erfahrung gebracht werden. Patientinnen, die extern behandelt worden waren, wiesen in den entsprechenden Berichten mitunter nicht alle Angaben auf, die für die vollständige Beschreibung des Patientenkollektivs erforderlich gewesen wären.

## **2. Diskussion der Ergebnisse: ein Vergleich zwischen Ovarialkarzinompatientinnen mit und ohne *BRCA* - Keimbahnmutation**

### **2.1. Schilddrüsenfunktion & Ovarialkarzinom**

Da sich Hinweise auf eine Korrelation zwischen hyperthyreoten bzw. hoch-normalen Schilddrüsenwerten und dem Auftreten von Ovarialkarzinomen häufen (10,11,92,93), und hohe Spiegel an Schilddrüsenhormonen mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien bei Erstdiagnose korrelieren (11,12), bestand ein Ziel unserer Studie darin, Ovarialkarzinom-Patientinnen mit / ohne *BRCA* -Keimbahnmutation auf Unterschiede hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion zu untersuchen.

Unseres Wissens nach ist dies die erste Untersuchung zur Thematik, die den Fokus auf die Unterscheidung der Ovarialkarzinompatientinnen nach Mutationsstatus legt.

#### **2.1.1. Hoch-normale Schilddrüsenwerte bei *BRCA* -positiven vs. *BRCA* -negativen Ovarialkarzinompatientinnen**

*BRCA* -negative wiesen im Vergleich zu *BRCA* -positiven Patientinnen höhere, wenngleich euthyreote, Serumspiegel an fT4 (signifikant) und fT3 (nicht signifikant) auf.

Somit ergeben sich anhand unserer Untersuchungen Hinweise darauf, dass fT4- und möglicherweise auch fT3-Serumspiegel bei Ovarialkarzinompatientinnen ohne *BRCA* -Keimbahnmutation höher sind, als bei Patientinnen mit einer solchen Mutation. Vor dem Hintergrund der Vermutung, dass hoch-normale fT4-Spiegel die Proliferation von Ovarialkarzinomzellen stimulieren (12,96), könnten unsere Beobachtungen ein erster Hinweis darauf sein, dass diesem Mechanismus eine größere Rolle bei *BRCA* -negativen als bei *BRCA* -positiven Patientinnen zukommt.

Im zeitlichen Verlauf der Therapie wurde in der *BRCA* -negativen Gruppe ein Anstieg des TSH (signifikant) und des fT3 (nicht signifikant) beobachtet. Alle Werte bewegten sich hierbei weiterhin im Normbereich. Es ist bekannt, dass sich Stress im Sinne einer Narkose und Operation auf die Schilddrüsenfunktion auswirken kann (120). Die beobachteten Verschiebungen sind möglicherweise durch den Einfluss der Therapie zu erklären.

Aufgrund kleiner Fallzahlen in den Subgruppen ist es denkbar, dass weitere Unterschiede durch die statistische Analyse übersehen wurden. Ziel dieser Arbeit ist es, als Grundbaustein für weitere Untersuchungen zu fungieren, in denen dann in einem standardisierten Vorgehen und bei einer größeren Zahl an Ovarialkarzinompatientinnen mit / ohne *BRCA* -Mutation zu festgelegten Zeitpunkten (prätherapeutisch, postoperativ, posttherapeutisch) Schilddrüsenwerte sowie Vitamin D-Spiegel bestimmt werden, um so Unterschiede und

Verläufe untersuchen zu können.

### 2.1.2. Korrelation von Schilddrüsenparametern mit Tumoreigenschaften

Hoch-normale fT4-Werte zeigten im Gesamtkollektiv und in der *BRCA* -negativen Gruppe einen Zusammenhang mit einem Befall der Lymphknoten. Ebenfalls wies von insgesamt 14 Patientinnen mit fT4-Werten  $\geq 1,4$  ng/dl lediglich eine Patientin tumorfreie Lymphknoten auf.

Lymphknotenmetastasen gelten als Prognosefaktoren und korrelieren invers mit der Prognose des Ovarialkarzinoms (19). Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass höhere fT4-Serumspiegel mit einem Lymphknotenbefall und somit eventuell auch mit der Prognose der Erkrankung korrelieren, dies möglicherweise in höherem Maße bei *BRCA* -negativen Ovarialkarzinompatientinnen als bei solchen mit *BRCA* -Keimbahnmutation.

### 2.1.3. Schilddrüsenpathologien bei *BRCA* -positiven vs. *BRCA* -negativen Ovarialkarzinompatientinnen

In unserem Patientenkollektiv war ein gehäuftes Auftreten von manifesten Dysthyreosen bei Ovarialkarzinompatientinnen nicht zu beobachten. Ferner zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich manifester Dysthyreosen zw *BRCA* -positiver und *BRCA* -negativer Gruppe.

Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und dem Auftreten verschiedener Malignome inkl. Mamma- und Ovarialkarzinome (10,11,92,93) konnte anhand der vorliegenden Untersuchung nicht bekräftigt werden. Unsere Ergebnisse decken sich eher mit denen von Kang et al., der anhand einer großen Kohortenstudie (n=1150) zu dem Schluss kam, dass die Prävalenz von Dysthyreosen unter Ovarialkarzinompatientinnen der der Allgemeinbevölkerung entspreche (8 % Hypothyreose, 0.5 % Hyperthyreose (94)).

Latent hyperthyreote Schilddrüsenwerte lagen bei fünf Patientinnen (7.5 %) vor, was deutlich überhalb der geschätzten Prävalenz für die deutsche Allgemeinbevölkerung liegt (2.2-4.3 %, 134). Einschränkend muss angemerkt werden, dass es sich bei den durchgeführten Blutentnahmen jeweils um Momentaufnahmen handelt im Gegensatz zu einer vollständigen Schilddrüsendiagnostik.

Die Prävalenz an Strumen (n=5, 7.5 %) scheint gering im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (20-30 %, 90–92). Es ist anzunehmen, dass im Patientenkollektiv weitere, nicht-diagnostizierte Strumen vorlagen. Auffällig war, dass alle fünf Patientinnen mit bekannter Struma eine *BRCA* -Mutation aufwiesen (4x *BRCA* 1, 1x *BRCA* 2). Unseres Wissens nach wurde ein etwaiger Zusammenhang zwischen Strumen und *BRCA* -Mutationen bisher nicht untersucht. Diese beobachtete Häufung von Strumen unter *BRCA* -Mutationsträgerinnen könnte den Ausgangspunkt für künftige Untersuchungen bieten.

## **2.2. Vitamin D-Spiegel & Ovarialkarzinom**

Ein Vitamin D-Mangel bei Ovarialkarzinompatientinnen wird mit geringeren Überlebensraten in Verbindung gebracht (14,15), während höhere Vitamin D-Spiegel mit einem längeren Überleben assoziiert werden (17). Vor diesem Hintergrund wurde *BRCA* -positive und -negative Gruppe auf Unterschiede hinsichtlich der Vitamin D-Serumspiegel untersucht.

### **2.2.1. Vitamin D-Mangel bei *BRCA* -positiven vs. *BRCA* -negativen Ovarialkarzinompatientinnen**

In unserem Patientenkollektiv ließen sich in Bezug auf die Vitamin D-Serumspiegel keine Unterschiede zwischen *BRCA* -positiver und -negativer Gruppe beobachten. Sieben Patientinnen (10.6 %) wiesen einen manifesten Vitamin D-Mangel (< 20 ng/ml) auf, 14 weitere (21 %) befanden sich unter Vitamin D-Substitution. Diese Zahlen decken sich nicht mit denen verschiedener Studien, die postulieren, dass Ovarialkarzinompatientinnen häufiger einen Vitamin D-Mangel aufweisen, als die Allgemeinbevölkerung (18, 110, 122). Somit kann anhand der vorliegenden Untersuchung kein besonderer Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Ovarialkarzinom erkannt werden.

Aufgrund der hohen Prävalenz an Mangelzuständen (122,123) und der potentiellen protektiven Wirkung (14,15,17,124) bleibt Vitamin D jedoch in Bezug auf Tumorerkrankungen ein interessanter Forschungsgegenstand, insbesondere hinsichtlich möglicher therapeutischer oder präventiver Zwecke.

### **2.2.2. Korrelation des Vitamin D-Spiegels mit Tumoreigenschaften**

Unsere Untersuchungen zeigten keinerlei Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und histologischem Subtyp, Differenzierungsgrad oder FIGO-Stadium des Ovarialkarzinoms, weder im Gesamtkollektiv, noch in den nach Mutationsstatus unterteilten Gruppen. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen der aktuellen Literatur (15).

## **2.3. Charakteristika des Patientenkollektivs**

### **2.3.1. Alter bei Erstdiagnose**

Entsprechend der bekannten Datenlage (1,23,27,125) konnten auch wir anhand unseres Patientenkollektivs bestätigen, dass *BRCA* -positive Patientinnen signifikant (im Median um 10 Jahre) früher erkranken als *BRCA* -negative, und dass ein relativ junges Alter bei Erstdiagnose einen starken Prädiktor für das Vorliegen einer *BRCA* -Mutation darstellt.

### **2.3.2. Familienanamnese**

Der Anteil an *BRCA* -positiven Patientinnen mit Ovarial- / Mammakarzinomen in der Familienanamnese war deutlich höher als erwartet. Umgekehrt wiesen lediglich vier der 32 *BRCA* -positiven Patientinnen (12.5 %) eine unauffällige Familienanamnese auf, während in der aktuellen Literatur von 30-40 % ausgegangen wird (22,115,126). Dieser Umstand ist wahrscheinlich mit Verschiebungen aufgrund der kleinen Fallzahlen in unserem Patientenkollektiv zu erklären.

### **2.3.3. Gynäkologische Anamnese**

Einige hormonelle Risikofaktoren waren im Patientenkollektiv stärker ausgeprägt als in der Allgemeinbevölkerung, ebenso wie einige als protektiv geltende Faktoren (20,27,28,124). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen *BRCA* -positiver und -negative Gruppe.

So hatten etwa doppelt so viele Patientinnen im Laufe ihres Lebens eine hormonelle Kontrazeption angewandt, als das in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten wäre (127).

In puncto Gravidität, Parität und Dauer der Stillzeit lag unser Patientenkollektiv unter dem deutschen und internationalen Durchschnitt.

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wies das Patientenkollektiv eine im Median späte Menarche bei durchschnittlichem Zeitpunkt der Menopause und somit eine eher kürzere reproduktive Phase auf (26).

Eine HRT hatten gut doppelt so viele Patientinnen im Patientenkollektiv angewandt, als im deutschlandweiten Durchschnitt (128).

Zusammenfassend sind mit einer im Patientenkollektiv niedrigeren Geburtenrate, kürzeren Stillzeit und einem häufigeren Gebrauch von Hormonersatztherapien drei Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms deutlicher ausgeprägt als in der Allgemeinbevölkerung. Dem gegenüber stehen die als protektiv geltenden Faktoren: im Patientenkollektiv kamen hormonelle Kontrazeptiva häufiger zum Einsatz als in der

Allgemeinbevölkerung, außerdem trat die Menarche im Median etwas später ein.

#### 2.3.4. Zweitmalignom

Bei *BRCA* -positiven Patientinnen traten signifikant häufiger Zweitmalignome (meist Mammakarzinome) auf, als bei *BRCA* -negativen.

Domchek et al. kommen im Rahmen einer Datenanalyse zu dem Schluss, dass 11 % der *BRCA* -positiven Ovarialkarzinom-Patientinnen ein metachrones Mammakarzinom entwickeln, was einem mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbaren Risiko entspricht (129). Die Inzidenz metachroner Mammakarzinome bei *BRCA* -positiven Ovarialkarzinompatientinnen in unserem Patientenkollektiv war um ein 3-faches höher.

#### 2.4. Einfluss der gynäkologischen Anamnese auf die Tumorbiologie

In der vorliegenden Untersuchung kamen Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen der Dauer einer stattgehabten hormonellen Antikonzeption und fortgeschrittenen Stadien des Ovarialkarzinoms bei Erstdiagnose zum Vorschein. Hinweise auf solch eine Korrelation waren im Gesamtkollektiv und in der *BRCA* -positiven Gruppe zu beobachten, in der *BRCA* -negativen Gruppe gab es hierfür keinen Anhaltspunkt.

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist in Anbetracht der geringen Fallzahlen und insbesondere in Zusammenschau mit der weithin anerkannten protektiven Wirkung oraler Kontrazeptiva in Bezug auf die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms (19,26,28) limitiert.

Es handelt sich bei oben beschriebenen Hinweisen jeweils um statistische Trends ( $p=0.051$  –  $p=0.077$ .) im Rahmen logistischer Regressionsanalysen, die keine Signifikanz erreichten. Die Nullhypothese, welche besagt, dass die Dauer der hormonellen Kontrazeption keinen Einfluss auf das FIGO-Stadium bei Erstdiagnose habe, wird dementsprechend beibehalten. Möglicherweise würde die Assoziation in einer größeren Stichprobe jedoch klarer zu Tage treten. Die Odds Ratio für einen Risikoanstieg durch die Dauer der hormonellen Kontrazeption beträgt in den vorliegenden Daten maximal OR 1.621, was bedeutet, dass das Risiko für das Vorliegen eines bereits fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms bei Erstdiagnose – im Gegensatz zu einem Ovarialkarzinom im Frühstadium – mit jedem Jahr Kontrazeption um den Faktor 1.621 ansteigen würde, sollte dieser Zusammenhang tatsächlich bestehen. Multipliziert man den Faktor 1.621 mit einer durchschnittlichen Anzahl an Jahren, über die mittels hormoneller Kontrazeption verhütet wird, so kommt man auf einen potentiell großen Risikoanstieg.

Vor diesem Hintergrund wären weitere Untersuchungen mit größerer Fallzahl zu dem hier beschriebenen möglichen Zusammenhang interessant.

### 3. Stärken & Schwächen dieser Arbeit

Eine Stärke dieser Arbeit liegt in dem mit  $n=66$  nicht unbedeutenden Patientenkollektiv mit der seltenen Tumorerkrankung Ovarialkarzinom, wobei knapp die Hälfte davon die dafür prädisponierende *BRCA* -Mutation aufweist, bei einer Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von ca. 0.1-0.6 %. Das Patientenkollektiv ist groß genug, um statistische Tendenzen aufzuzeigen, und als Basis für weitere multizentrische Untersuchungen zu fungieren. Direkte Vergleiche der Schilddrüsenfunktion und Vitamin D-Spiegel zwischen *BRCA* -positiven und -negativen Ovarialkarzinompatientinnen waren bis dato nicht durchgeführt und sind hier erstmals untersucht worden.

Eine Anamnese zu jeder Patientin wurde im Detail erfragt und im Ergebnisteil beschrieben, immer im Bestreben, *BRCA* -positive und -negative Patientinnen zu vergleichen. Ein persönlicher Kontakt konnte zu nahezu allen Patientinnen bzw. deren Angehörigen (falls bereits verstorben) hergestellt werden. Dementsprechend ist die Datenerhebung fast lückenlos, abgesehen von den ungenügenden Angaben zum Residualtumor bei einigen Patientinnen.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine mediane Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten (Mittelwert 59 Monate (SD 71.7), 1-276 Monate) erreicht, welche bei der Schwere und meist sehr schlechten Prognose der Erkrankung eine gute Basis für die adäquate statistische Auswertung bietet.

Schwächen der Arbeit sind durch die für statistische Berechnungen knappe Anzahl an Patientinnen in bestimmten Untergruppenauswertungen bedingt. Unter anderem sind diese auf die mit der Schwere der Erkrankung einhergehenden Einschränkungen und Schwierigkeiten für die zeitgerechte Vorstellung der Patientinnen zur Blutentnahme zurückzuführen. Etwaige bestehende Unterschiede zwischen Gruppen wurden bei zu kleinem Kollektiv gegebenenfalls nicht sichtbar oder resultierten in nicht signifikanten Trends.

## VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK

Das Ovarialkarzinom, eine seltene und mit meist schwerwiegendem Verlauf einhergehende Erkrankung, ist in bis zu 20 % der Fälle mit prädisponierenden Mutationen, meist in den *BRCA*-Genen, assoziiert (23,24). Es handelt sich um ein hormonabhängiges Karzinom (4,99), dessen Entwicklung in der Literatur neben Östrogen unter anderem mit Schilddrüsenhormonen in Verbindung gebracht wird (3,10,11). Schilddrüsen- und Vitamin D-Rezeptoren gehören wie Östrogenrezeptoren zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren, deren Aktivierung tiefgreifende Effekte auf Zellproliferation und -differenzierung und dementsprechend auf eine etwaige Tumorentwicklung hat (84). Aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit wird eine Wirkung der Schilddrüsenhormone auch über Östrogenrezeptoren vermutet (3,4,7–9). Schilddrüsenhormone scheinen ihre Wirkung auf Ovarialkarzinomzellen zusätzlich über alternative, von Rezeptoren unabhängige, Signalwege auszuüben (12,96).

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv von 66 Ovarialkarzinom-Patientinnen (32 mit / 34 ohne pathologische *BRCA*-Keimbahnmutation) untersucht.

Ziel war der Vergleich von *BRCA*-positiven Patientinnen mit *BRCA*-negativen (Patientinnen ohne *BRCA*-Keimbahnmutation) in Bezug auf Schilddrüsenparameter und Vitamin D, sowie in Bezug auf anamnestische Angaben, Tumoreigenschaften, Therapie und Krankheitsverlauf. Diese Vergleiche wurden anhand von Untersuchungen zu Unterschieden zwischen den beiden Gruppen, Korrelationen zu Tumoreigenschaften und Entwicklung von Laborparametern im zeitlichen Verlauf gezogen.

Dafür wurden wiederholt Blutentnahmen durchgeführt, nach Dokumentensichtung von Arztbriefen, OP-Berichten und Tumorboardempfehlungen mit den Patientinnen anhand eines Fragebogens ausführliche Anamnesen erhoben, und die Daten über eine Zeitspanne von im Median 26 Monaten ausgewertet.

Ein Vergleich der Schilddrüsenparameter / Vitamin D-Werte zwischen Ovarialkarzinom-Patientinnen mit und ohne *BRCA*-Keimbahnmutation ist zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Literatur noch nicht beschrieben.

Anhand der erhobenen Daten und Werte konnte Folgendes aufgezeigt werden:

1. *BRCA*-negative Patientinnen weisen höhere Werte an Schilddrüsenhormonen auf als *BRCA*-positive Patientinnen, wobei der Unterschied für *ft4* signifikant ausfiel, während sich für *ft3* ein Trend abzeichnete. Dabei lagen die medianen Serumspiegel jeweils im euthyreoten Bereich.
2. *BRCA*-negative Patientinnen mit Beteiligung der Lymphknoten (N1) weisen höhere *ft4*-Spiegel auf als Patientinnen mit tumorfreien Lymphknoten, ein Umstand der kongruent ist mit der beobachteten schlechteren Prognose bei höheren Schilddrüsenhormonwerten (11,93).
3. Bei *BRCA*-negativen Patientinnen stiegen TSH- (signifikativ,  $p=.043$ ) und *ft3*-Werte

(nicht signifikativ,  $p=.068$ ) von prätherapeutisch zu postoperativ. Im weiteren Verlauf der Therapie stiegen die TSH-Werte weiter an (nicht signifikativ,  $p=.398$ ), während die fT3-Werte posttherapeutisch auf den Ausgangswert zurückkehrten. Für alle anderen Werte und (Unter-) Gruppen (entsprechend dem Gesamtkollektiv sowie der Untergruppe der *BRCA* -positiven Patientinnen) zeigten sich keine Unterschiede der Werte im zeitlichen Verlauf. Alle medianen Serumspiegel lagen jeweils im Normbereich.

4. In der *BRCA* -positiven Gruppe ergaben sich Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen kumulativer Dauer einer hormonellen Kontrazeption und fortgeschrittenem FIGO-Stadium bei Erstdiagnose (logistische Regressionsanalyse  $p=.009$ , Variable Dauer der hormonellen Kontrazeption  $p=.051$ ).

Weiterführend konnten Belege für einige in der Literatur beschriebene Sachverhalte gefunden werden:

5. *BRCA* -positive Patientinnen zeigen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben auf als *BRCA* -negative Patientinnen.
6. *BRCA* -positive Patientinnen sind bei Erstdiagnose signifikant jünger als *BRCA* -negative Patientinnen.
7. *BRCA* -positive Patientinnen weisen signifikant häufiger eine positive Familienanamnese für Ovarial- / Mammakarzinome, sowie eine persönliche Anamnese für Zweitkarzinome (meist Mammakarzinome) auf als *BRCA* -negative Patientinnen.

In Bezug auf Tumoreigenschaften, Schilddrüsenerkrankungen und Vitamin D-Werte konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Diese Arbeit legt den Fokus auf die Charakterisierung des Patientenkollektivs und beschreibt erstmals die Schilddrüsenfunktion zu unterschiedlichen Zeitpunkten einer Ovarialkarzinomerkkrankung vor und unter dem Einfluss der Therapie, immer vergleichend zwischen Patientinnen mit und ohne *BRCA* -Keimbahnmutation. Die beobachteten Unterschiede der Schilddrüsenhormonwerte sind richtungsweisend für weitere Untersuchungen und weisen auf prognostische und potentiell therapeutische Zusammenhänge beim sporadischen im Vergleich zum familiären Ovarialkarzinom hin.

Nach unizentrischer Erhebung und Auswertung sind multizentrische Untersuchungen geplant, um die Fallzahl zu erweitern und somit präzisere statistische Aussagen zu ermöglichen. Hiervon würden wir uns ein immer eindeutigeres Bild vom Zusammenhang der Schilddrüsenhormone und des Vitamin D-Status mit der Erkrankung Ovarialkarzinom und den prädisponierenden Mutationen erhoffen. Idealerweise könnten derartige Erkenntnisse richtungsweisend für allfällige therapeutische Anwendungen sein.

## VIII. ANHANG

## 1. Abbildungen

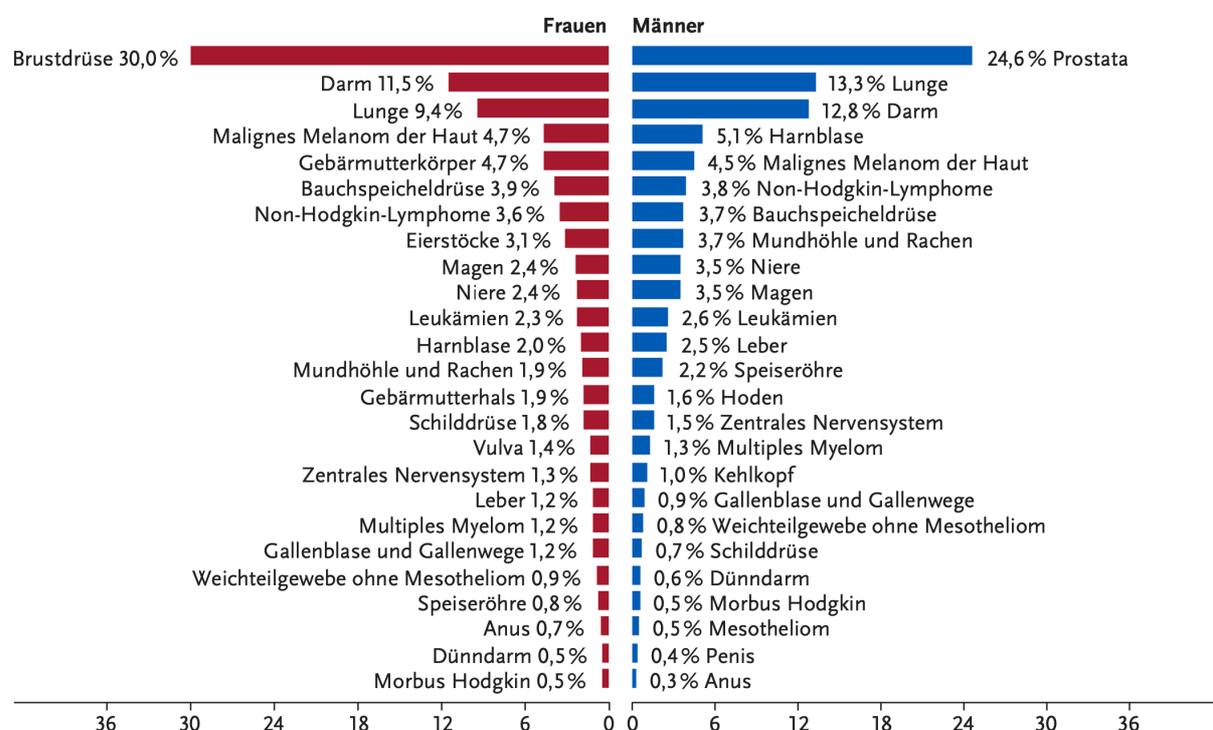


Abbildung 26: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)

Aus: RKI: Krebs in Deutschland 2017/2018, 13. Ausgabe, 2021, S. 24, Abb. 3.0.1 (1)

Frauen im Alter von	Erkrankungsrisiko				Sterberisiko	
	in den nächsten 10 Jahren		jemals		in den nächsten 10 Jahren	jemals
35 Jahren	0,1 %	(1 von 1.700)	1,3 %	(1 von 78)	< 0,1 %	(1 von 6.500)
45 Jahren	0,1 %	(1 von 710)	1,2 %	(1 von 81)	0,1 %	(1 von 1.700)
55 Jahren	0,3 %	(1 von 400)	1,1 %	(1 von 89)	0,1 %	(1 von 670)
65 Jahren	0,4 %	(1 von 280)	0,9 %	(1 von 110)	0,3 %	(1 von 380)
75 Jahren	0,4 %	(1 von 240)	0,6 %	(1 von 160)	0,4 %	(1 von 240)
Lebenszeiterisiko			1,3 %	(1 von 76)		1,0 % (1 von 100)

Abbildung 27: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C56 (Ovarialkarzinom), Datenbasis 2018

Aus: RKI: Krebs in Deutschland 2017/2018, 13. Ausgabe, 2021, S. 104, Abb. 3.21.2 (1)

## 2. Tabellen

FIGO Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
FIGO I	76 %
FIGO II	42 %
FIGO III	21 %
FIGO IV	6 %

Tabelle 9: Überblick über die 5-Jahres-Überlebensrate in verschiedenen FIGO-Stadien (21)

**Klassifikation des Ovarialkarzinoms nach FIGO und TNM (7. Auflage, 2010)**

<b>TNM-Kategorie</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Tumorausbreitung</b>
T1	I	Tumor auf die Ovarien beschränkt
T1a NO MO	IA	Tumor auf ein Ovar beschränkt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Ovarialoberfläche; keine malignen Zellen im Aszites; Peritoneallavage ohne maligne Zellen
T1b NO MO	IB	Tumor auf beide Ovarien beschränkt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Ovarialoberfläche; Aszites oder Peritoneallavage ohne maligne Zellen
T1c NO MO	IC	Tumor auf ein oder beide Ovarien beschränkt mit Kapselruptur, Tumor auf der Ovarialoberfläche oder Aszites/Peritoneallavage mit malignen Zellen
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T2a NO MO	IIA	Ausbreitung des Tumors auf Uterus und/oder Tuben
T2b NO MO	IIB	Ausbreitung des Tumors auf andere Beckengewebe
T2c NO MO	IIC	Ausbreitung im kleinen Becken und Aszites/Peritoneallavage mit malignen Zellen
T3 und/oder N1 MO	III	Ausbreitung des Tumors außerhalb des Beckens in der Peritonealhöhle und/oder regionale Lymphknotenmetastasen
T3a NO MO	IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des kleinen Beckens
T3b NO MO	IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des kleinen Beckens $\leq 2$ cm
T3c NO MO jedes T, N1 MO	IIIC	makroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des kleinen Beckens $> 2$ cm und/oder regionale Lymphknotenmetastasen
jedes T und N, M1	IV	Fernmetastasen

Tabelle 10: Klassifikation des Ovarialkarzinoms nach FIGO und TNM (7. Auflage, 2010)(130)

Tumorklassifikationssystem für Ovarial-, Tuben- und primäres Peritonealkarzinom nach FIGO ab 2014, übereinstimmend mit der TNM-Klassifikation.

<b>Stadium I: Tumor begrenzt auf Ovarien oder Fallopische Tube(n)</b> <b>T1-N0-M0</b>	
IA	Tumor begrenzt auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder Tube; kein Tumor auf der Ovarial-/Tubenoberfläche, keine malignen Zellen im Aszites/Peritoneallavage <b>T1a-N0-M0</b>
IB	Tumor begrenzt auf beide Ovarien (Kapseln intakt) oder Tuben; kein Tumor auf der Ovarial-/Tubenoberfläche, keine malignen Zellen im Aszites/Peritoneallavage <b>T1b-N0-M0</b>
IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien/Tuben, mit einem der Folgenden:
IC1	iatrogene Kapselruptur <b>T1c1-N0-M0</b>
IC2	prä-operative Kapselruptur oder Tumor auf Ovarial-/Tubenoberfläche <b>T1c2-N0-M0</b>
IC3	Maligne Zellen im Aszites/Peritoneallavage <b>T1c3-N0-M0</b>
<b>Stadium II: Tumor betrifft ein oder beide Ovarien/Fallopische Tuben mit Ausbreitung im kleinen Becken oder primäres Peritonealkarzinom</b> <b>T2-N0-M0</b>	
IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Fallopische Tuben und/oder Ovarien <b>T2a-N0-M0</b>
IIB	Ausbreitung auf andere intraperitoneale Strukturen innerhalb des kleinen Beckens <b>T2b-N0-M0</b>
<b>Stadium III: Tumor betrifft ein oder beide Ovarien/Fallopische Tuben, oder primäres Peritonealkarzinom, mit zytologisch oder histologisch gesicherter Ausbreitung ins Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens und/oder Metastasierung zu den retroperitonealen Lymphknoten</b> <b>T1/2-N1-M0</b>	
IIIA1	Ausschließlich befallene retroperitoneale Lymphknoten (zytologisch oder histologisch gesichert): IIIA1(i) Metastasen ≤ 10 mm IIIA1(ii) Metastasen > 10 mm
IIIA2	Mikroskopische Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens, mit oder ohne Befall retroperitonealer Lymphknoten <b>T3a2-N0/N1-M0</b>
IIIB	Makroskopische Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm, mit oder ohne Befall retroperitonealer Lymphknoten <b>T3b-N0/N1-M0</b>
IIIC	Makroskopische Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm, mit oder ohne Befall retroperitonealer Lymphknoten (schließt Ausbreitung des Tumors zu Leber- und Milzkapsel ohne parenchymale Beteiligung eines der beiden Organe ein) <b>T3c-N0/N1-M0</b>
<b>Stadium IV: Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen</b>	
IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
IVB	Parenchymale Metastasen und Metastasierung zu Organen außerhalb des Abdomens (schließt Befall inguinaler Lymphknoten und extraabdomineller Lymphknoten ein) <b>Jedes T, jedes N, M1</b>

Tabelle 11: Tumorklassifikationssystem für Ovarial-, Tuben- und primäres Peritonealkarzinom nach FIGO ab 2014, übereinstimmend mit der TNM-Klassifikation (46)

Ab dem 25. Lebensjahr bzw. 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsfall in der Familie:
- Regelmäßige eigenständige Tastuntersuchung der Brust (nach Schulung durch Arzt)
- Gynäkologische Tastuntersuchung der Brust halbjährlich
- Sonographie der Brust halbjährlich
- MRT der Brust im Alter von 25-55 Jahren jährlich (bzw. bis zur Involution des Drüsenparenchyms)
- Mammographie der Brust ab einem Alter von 30 Jahren jährlich

Tabelle 12: Früherkennungsmaßnahmen für Patientinnen mit nachgewiesener *BRCA 1/2*-Mutation und Patientinnen aus Hochrisikofamilien (76)

	<i>BRCA</i> -positiv	<i>BRCA</i> -negativ
<b>TSH [<math>\mu</math>U/ml ]</b>		
Prätherapeutisch	2.98 (19.2)	1.11 (4.1)*
Postoperativ	2.61 (8.6)	1.31 (13.8)*
Posttherapeutisch	1.29 (6.2)	1.45 (14.8)
<b>fT4 [ng/dl]</b>		
Prätherapeutisch	1.25 (0.6)	1.10 (0.6)
Postoperativ	0.95 (0.3)	1.20 (0.5)
Posttherapeutisch	1.10 (0.8)	1.20 (0.5)
<b>fT3 [pg/dl]</b>		
Prätherapeutisch	2.85 (2.1)	2.90 (1.4)
Postoperativ	2.65 (1.1)	3.10 (2.5)
Posttherapeutisch	3.10 (1.5)	2.90 (1.2)
<b>25-OH-Vit. D [ng/ml]</b>		
Prätherapeutisch	11.55 (127.1)	20.80 (23.3)
Postoperativ	22.80 (25.7)	23.40 (60.3)
Posttherapeutisch	28.30 (36.0)	29.80 (27.0)

Tabelle 13: Schilddrüsenparameter und Vitamin D im zeitlichen Verlauf

Alle Werte Median (Spannweite), \*  $p < .05$

### 3. Fragebogen

#### SPORADISCHER UND FAMILIÄRER EIERSTOCKKREBS

#### FOLLOW-UP BETROFFENE

##### 1. Patientendaten

- Nachname: .....
- Vorname: .....
- Geburtsdatum: .....
- Straße: .....
- Ort & Postleitzahl: .....
- Telefon: .....
- Haus- / Frauenarzt: .....
  
- Patientin:                   lebt                    verstorben

Falls verstorben:

- **Todesursache:**           Rezidiv bzw. Folgen des Eierstockkrebses             
                                   Tumorausbreitung im Becken/Bauchhöhle             
  
                                   Metastasen:  
                                   Knochen    Lunge    Leber   
                                   Gehirn    Andere    Multiple Metastasen   
  
                                   Herz-Kreislauf     
                                   Altersbedingt     
                                   Andere Ursache: .....
- **Todesdatum:** .....
- **Todesalter:** .....
  
- Fragebogen ausgefüllt von: .....

**2. Follow-Up Eierstockkrebs**

- Wann wurde die Erstdiagnose gestellt? Datum: .....
- Sind Sie seit der Erstdiagnose erneut erkrankt? Ja  Nein

**2.1 Rezidiv**

- Ist bei Ihnen ein Rezidiv des Eierstockkrebses aufgetreten? Ja  Nein
- Alter: ..... Unbekannt   
Datum: ..... Unbekannt

Falls ja: Einmaliges Rezidiv   
Danach erneutes Rezidiv  Alter: .....  
Datum: .....

- Ist seit der Ersterkrankung eine Metastasierung (Erkrankungsherd, der durch die Verschleppung von Tumormaterial entstanden ist) aufgetreten?  
Ja  Nein  Unbekannt

Falls ja:  
Knochenmetastasen  Lungenmetastasen  Lebermetastasen   
Hirnmetastasen  andere Metastasen  multiple Metastasen

**2.1 Therapie des Rezidivs:**

- Wurde eine Therapie des Rezidivs durchgeführt? Ja  Nein  Unbekannt

Falls ja:

- Wurde eine operative Therapie durchgeführt?  
Tumorentfernung   
ausgedehnte OP, Entfernung angrenzenden Gewebes (Debulking-OP)   
Sonstiges: ..... Unbekannt   
..... Nein
- Wurde eine Chemotherapie durchgeführt? Ja  Nein  Unbekannt   
Art der Chemotherapie: ..... Unbekannt
- Wurde eine antihormonelle Therapie durchgeführt?  
Ja  Nein  Unbekannt   
Art der antihormonellen Therapie: ..... Unbekannt
- Sonstige Therapien:  
Andere Antikörper  Mistel  Spezielle Diät  Hyperthermie   
Sonstiges: ..... Unbekannt

### 3. Andere Erkrankungen

- Gibt es bei Ihnen andere/weitere Tumorerkrankungen? Ja  Nein  Unbekannt
- Wenn ja, Datum der Erkrankung: .....
- Wenn ja, Art der Tumorerkrankung:
  - Brustkrebs  Gebärmutterkrebs  Gebärmutterhalskrebs
  - schwarzer Hautkrebs  Darmkrebs  Schilddrüsenkrebs
  - Lymphknotenkrebs  Leukämie
  - Sonstiges: .....
- Wenn ja, Art der Therapie: ..... Unbekannt
- Bei Brustkrebs: antihormonelle Therapie? Ja  Nein  Unbekannt
- Falls ja: Präparat und Zeitraum der Einnahme: .....
- Sind bei Ihnen Schilddrüsenerkrankungen bekannt?
  - Ja  Nein  Unbekannt
  - Wenn ja, Datum der Erkrankung: ..... Unbekannt
  - Wenn ja, Art der Schilddrüsenerkrankung: ..... Unbekannt
  - Wenn ja, Art der Therapie: ..... Unbekannt
  - Liegt eine Schilddrüsenüber/-unterfunktion vor? Ja  Nein  Unbekannt
  - Falls ja:
    - Unterfunktion  Überfunktion  Sonstiges  Unbekannt
  - Wenn ja, Art der Therapie: ..... Unbekannt
  - Nehmen Sie Schilddrüsenhormone ein? Ja  Nein  Unbekannt
- Nehmen Sie ein Vitamin-D-Präparat ein? Ja  Nein  Unbekannt
- Falls ja, Präparat: ..... Seit wann? .....

### 4. Gynäkologische Anamnese

- In welchem Alter war die erste Menstruationsblutung? ..... Unbekannt
- In welchem Alter die letzte? ..... Unbekannt
- Warum blieb die Menstruationsblutung danach aus? Wechseljahre
- Operation  Bestrahlung
- Sonstige Therapie: ..... Unbekannt
- Haben Sie in den Wechseljahren eine Hormonersatztherapie eingenommen?
  - Ja  Nein  Unbekannt
  - Falls ja, welches Präparat? ..... für insg. .... Jahre
  - Pille  Pflaster  Hormonspritze  Vaginalgel
  - Sonstiges: .....
- Wie oft waren Sie schwanger? ..... Unbekannt
- Wie viele Kinder haben Sie geboren? ..... Unbekannt
- Gab es Aborte? Ja  Nein  Unbekannt

- Falls ja: Ist die Ursache bekannt? Ja  Nein  Ursache: .....
- Haben Sie gestillt? Ja  Nein  Unbekannt   
 Falls ja, wie viele Monate insgesamt? ..... Unbekannt
  - Haben Sie jemals hormonell verhütet? Ja  Nein  Unbekannt   
 Pille  für insg. .... Jahre Hormonspirale  für insg. .... Jahre  
 Sonstiges: ..... für insg. .... Jahre
  - Waren Sie vor der Erkrankung an Eierstockkrebs schon einmal wegen einer  
 Krankheit in gynäkologischer Behandlung?  
 Ja  Nein  Unbekannt

Falls ja:

Art der Erkrankung: .....

Datum: .....

Therapie: .....

## 5. Familienanamnese

- Gibt es in Ihrer Familie Fälle von Krebserkrankungen?  
 Ja  Nein  Unbekannt

Falls ja, notieren Sie bitte ihre Verwandtschaftsbeziehung und in welchem  
 Alter die jeweilige Person erkrankt ist:

Brustkrebs: .....

Eierstockkrebs: .....

Gebärmutterhalskrebs: .....

Krebserkrankung der Gebärmutter Schleimhaut: .....

Bauchspeicheldrüsenkrebs: .....

Darmkrebs: .....

Prostatakrebs: .....

Schilddrüsenkrebs: .....

Leukämie: .....

schwarzer Hautkrebs: .....

Sonstiges: .....

- Gibt es in Ihrer Familie Personen mit *BRCA* -Mutation?  
 Ja  Nein  Unbekannt
- Wurden Sie getestet? Ja  Nein  Unbekannt   
 Falls ja, wann und wo? .....

Vielen herzlichen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben, diesen  
 Fragebogen auszufüllen.

Ort, Datum, Unterschrift Patientin.....

## 4. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 4.1. Abbildungen

Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines nukleären Rezeptors .....	25
Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse mit Rückkopplungsmechanismen.....	26
Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose, nach Mutationsstatus getrennt.....	42
Abbildung 4: Anzahl Schwangerschaften, nach Mutationsstatus getrennt .....	43
Abbildung 5: Anzahl Geburten, nach Mutationsstatus getrennt.....	43
Abbildung 6: Sonstige Gynäkologische Anamnese, nach Mutationsstatus getrennt.....	44
Abbildung 7: Zeitlicher Abstand ED Mammakarzinom zu ED Ovarialkarzinom (in Jahren), nach Mutationsstatus getrennt.....	45
Abbildung 8: Verteilung auf histologische Entitäten, nach Mutationsstatus getrennt.....	47
Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben (in Monaten), nach Mutationsstatus getrennt.....	50
Abbildung 10: Gesamtüberleben (in Monaten), nach Mutationsstatus getrennt .....	50
Abbildung 11: Schilddrüsenerkrankungen, nach Mutationsstatus getrennt .....	52
Abbildung 12: Zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose Schilddrüsenerkrankung und Erstdiagnose Ovarialkarzinom (in Jahren), nach Mutationsstatus getrennt .....	53
Abbildung 13: Zeitlicher Abstand Vitamin D-Substitution – ED Ovarialkarzinom (in Jahren), nach Mutationsstatus getrennt.....	54
Abbildung 14: fT4 (ng/dl) bei Blutentnahme BE #1 (entsprechend einem unbestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Therapie), nach Mutationsstatus getrennt, nach Ausschluss von Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution.....	56
Abbildung 15: fT4 (ng/dl) posttherapeutisch, nach Mutationsstatus getrennt, nach Ausschluss von Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution.....	57
Abbildung 16: fT3 (pg/ml) bei Blutentnahme #1, nach Mutationsstatus getrennt .....	57
Abbildung 17: TSH ( $\mu$ U/ml) bei Blutentnahme #1, nach Mutationsstatus getrennt, nach Ausschluss von Patientinnen unter Schilddrüsenhormon-Substitution.....	58
Abbildung 18: 25-OH-Vitamin D (ng/ml) bei Blutentnahme #1, nach Mutationsstatus getrennt, nach Ausschluss von Patientinnen unter Vitamin D-Substitution.....	59
Abbildung 19: Schilddrüsenparameter und Vitamin D der <i>BRCA</i> -positiven Gruppe im zeitlichen Verlauf .....	61
Abbildung 20: Schilddrüsenparameter und Vitamin D der <i>BRCA</i> -negativen Gruppe im zeitlichen Verlauf .....	61
Abbildung 21: fT4 in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, Gesamtkollektiv.....	63
Abbildung 22: fT4 in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, <i>BRCA</i> -negative Gruppe.....	63
Abbildung 23: fT4 prätherapeutisch in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, Gesamtkollektiv .....	64

Abbildung 24: Tumorstadium in Abhängigkeit der Dauer der hormonellen Kontrazeption (in Jahren), Gesamtkollektiv .....	65
Abbildung 25: Tumorstadium in Abhängigkeit der Dauer der hormonellen Kontrazeption (in Jahren), <i>BRCA</i> -positive Gruppe .....	66
Abbildung 26: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) .....	77
Abbildung 27: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C56 (Ovarialkarzinom), Datenbasis 2018.....	77

## 4.2. Tabellen

Tabelle 1: Einteilung der Varianten in fünf Klassen (IACR).....	16
Tabelle 2: Familienkonstellationen, die als Hochrisiko klassifiziert werden, und bei denen eine Indexperson auf das Vorliegen einer Mutation im <i>BRCA 1/2</i> -Gen getestet werden sollte .....	17
Tabelle 3: Maßeinheiten & Richtwerte des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern .....	35
Tabelle 4: Erhebung patientenbezogener Daten .....	37
Tabelle 5: Parameter Follow-Up .....	38
Tabelle 6: Eigen- und Familienanamnese des Patientenkollektivs.....	41
Tabelle 7: Tumoreigenschaften, Therapie, Verlauf.....	46
Tabelle 8: Schilddrüsenpathologien & Schilddrüsenfunktion im Patientenkollektiv .....	51
Tabelle 9: Überblick über die 5-Jahres-Überlebensrate in verschiedenen FIGO-Stadien (21) .....	78
Tabelle 10: Klassifikation des Ovarialkarzinoms nach FIGO und TNM (7. Auflage, 2010)(130) .....	79
Tabelle 11: Tumorklassifikationssystem für Ovarial-, Tuben- und primäres Peritonealkarzinom nach FIGO ab 2014, übereinstimmend mit der TNM-Klassifikation (46).....	80
Tabelle 12: Früherkennungsmaßnahmen für Patientinnen mit nachgewiesener <i>BRCA 1/2</i> -Mutation und Patientinnen aus Hochrisikofamilien (76) .....	81
Tabelle 13: Schilddrüsenparameter und Vitamin D im zeitlichen Verlauf .....	82

## IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. Robert-Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland E.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Berlin; 2021. 94–97 S.
2. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int.* Mai 2011;108(19):323–30.
3. Rasool M, Naseer MI, Zaigham K, Malik A, Riaz N, Alam R, u. a. Comparative Study of Alterations in Tri-iodothyronine (T3) and Thyroxine (T4) Hormone Levels in Breast and Ovarian Cancer. *Pak J Med Sci.* November 2014;30(6):1356–60.
4. Rae MT, Gubbay O, Kostogiannou A, Price D, Critchley HO, Hillier SG. Thyroid hormone signaling in human ovarian surface epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab.* Januar 2007;92(1):322–7.
5. Lindgren P, Backstrom T, Mahlck CG, Ridderheim M, Cajander S. Steroid receptors and hormones in relation to cell proliferation and apoptosis in poorly differentiated epithelial ovarian tumors. *Int J Oncol.* Juli 2001;19(1):31–8.
6. Lee P, Rosen DG, Zhu C, Silva EG, Liu J. Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* März 2005;96(3):671–7.
7. Löffler, Petrides, Heinrich C, Müller M, Graeve L. *Biochemie und Pathobiochemie.* 9. Auflage. Heidelberg: Springer Berlin; 2014. 411–524 S.
8. Hammes SR, Davis PJ. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* August 2015;29(4):581–93.
9. Tang HY, Lin HY, Zhang S, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology.* Juli 2004;145(7):3265–72.
10. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, Klapper J, Vergona R, Wheeler JE, u. a. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology.* März 2000;11(2):111–7.
11. Moeller LC, Fuhrer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer.* April 2013;20(2):19–29.
12. Shinderman-Maman E, Cohen K, Weingarten C, Nabriski D, Twito O, Baraf L, u. a. The thyroid hormone- $\alpha$ v $\beta$ 3 integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation. *Oncogene.* Juli 2015;35(15):1977–87.
13. Lin HY, Su YF, Hsieh MT, Lin S, Meng R, London D, u. a. Nuclear monomeric integrin  $\alpha$ v in cancer cells is a coactivator regulated by thyroid hormone. *Faseb J.* August 2013;27(8):3209–16.
14. Walentowicz-Sadlecka M, Sadlecki P, Walentowicz P, Grabiec M. The role of vitamin D

- in the carcinogenesis of breast and ovarian cancer. *Ginekol Pol.* April 2013;84(4):305–8.
15. Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Sadlecki P, Gotowska M, Walentowicz P, Krintus M, u. a. 25(OH)D3 in patients with ovarian cancer and its correlation with survival. *Clin Biochem.* Dezember 2012;45(18):1568–72.
  16. Wranicz J, Szostak-Wegierek D. Health outcomes of vitamin D. Part II. Role in prevention of diseases. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2014;65(4):273–9.
  17. Webb PM, de Fazio A, Protani MM, Ibiebele TI, Nagle CM, Brand AH, u. a. Circulating 25-hydroxyvitamin D and survival in women with ovarian cancer. *Am J Clin Nutr.* Juli 2015;102(1):109–14.
  18. Mohapatra S, Saxena A, Gandhi G, Koner BC, Singh T, Ray PC. Does vitamin D mediate inhibition of epithelial ovarian cancer by modulating cytokines? *Clin Transl Oncol.* August 2015;17(8):590–5.
  19. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Hrsg). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1 [Internet]. 2022 [zitiert 30. Mai 2022]. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version\\_5/L\\_L\\_Ovarialkarzinom\\_Langversion\\_5.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_5/L_L_Ovarialkarzinom_Langversion_5.1.pdf)
  20. Burges A, Schmalfeldt B. Ovarian cancer: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* September 2011;108(38):635–41.
  21. Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* Juli 2000;78(1):21–7.
  22. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, u. a. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* Juli 2012;30(21):2654–63.
  23. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genet Med.* Mai 2010;12(5):245–59.
  24. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)/Lynch Syndrome. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 18. Januar 2013 [zitiert 10. November 2020]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0032>
  25. Kreienberg R, du Bois A, Pfisterer J, Schindelmann S, Schmalfeldt B. Management des Ovarialkarzinoms: Interdisziplinäres Vorgehen. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. 3–131 S.
  26. Kaufmann M, Costa S, Scharl A. Die Gynäkologie. 3. Auflage. Berlin: Springer; 2012. 543–564 S.
  27. Kurman RJ, Shih IM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *Am J Pathol.* April 2016;186(4):733–47.

28. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* Januar 2017;26(1):55–62.
29. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol.* November 1992;136(10):1184–203.
30. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *Jama.* Juli 2009;302(3):298–305.
31. Baker TR, Piver MS. Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol.* Juli 1994;10(4):242–8.
32. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, u. a. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994/10/07 Aufl. 7. Oktober 1994;266(5182):66–71.
33. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, u. a. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995/12/21 Aufl. 21. Dezember 1995;378(6559):789–92.
34. National Cancer Institute. BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing [Internet]. 2018 [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>
35. Deng CX. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(5):1416–26.
36. Rosen EM, Fan S, Ma Y. BRCA1 regulation of transcription. *Cancer Lett.* Mai 2006;236(2):175–85.
37. Zhang H, Tomblin G, Weber BL. BRCA1, BRCA2, and DNA damage response: collision or collusion? *Cell.* Februar 1998;92(4):433–6.
38. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, u. a. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* November 2008;29(11):1282–91.
39. International Agency for Research on Cancer. BRCA Database [Internet]. 2009 [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: <http://healthcare.utah.edu/huntsmancancerinstitute/research/cancer-genetics/cancer-susceptibility/>
40. Calo V, Bruno L, La Paglia L, Perez M, Margarese N, Di Gaudio F, u. a. The Clinical Significance of Unknown Sequence Variants in BRCA Genes. *Cancers.* 2010;2(3):1644–60.
41. Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, u. a. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* August 2010;28(22):3570–6.

42. Ditsch N, Untch M, Kolberg-Liedtke C, Jackisch C, Krug D, Friedrich M, u. a. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020. *Breast Care*. 2020;15(3):294–309.
43. Deutsches Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Informationsblatt Familiärer Brustkrebs [Internet]. 2016 [zitiert 24. Februar 2016]. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-familiaerer-brustkrebs.pdf>
44. BRCA Netzwerk e.V. Einschlusskriterien Genanalyse [Internet]. 2018 [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.brca-netzwerk.de/familiaerer-eierstockkrebs/ursache-risikofaktoren-und-einschlusskriterien/>
45. Konsortium Familiärer Brustkrebs. Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust-und/oder Eierstockkrebs (Mamma-Ca incl. DCIS) [Internet]. [zitiert 1. April 2020]. Verfügbar unter: [https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/medien/user\\_upload/Checkliste\\_10\\_05\\_2019.pdf](https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/medien/user_upload/Checkliste_10_05_2019.pdf)
46. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. April 2015;26(2):87–9.
47. Greene F, Balch C, Fleming A. *AJCC Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors*. 6. Auflage. New York: Springer; 2002. 11 S.
48. Hauptmann S, du Bois A, Meinhold-Herlein I, Pfisterer J, Avril S. Histological grading of epithelial ovarian cancer. Review and recommendation. *Pathologe*. September 2014;35(5):497–503.
49. Lakhani SR. Pathology of Ovarian Cancers in BRCA1 and BRCA2 Carriers. *Clin Cancer Res*. April 2004;10(7):2473–81.
50. Zweemer RP, Shaw PA, Verheijen RM, Ryan A, Berchuck A, Ponder BA, u. a. Accumulation of p53 protein is frequent in ovarian cancers associated with BRCA1 and BRCA2 germline mutations. *J Clin Pathol*. Mai 1999;52(5):372–5.
51. Schmalfeldt B, Tumorzentrum München. *Maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 10. Auflage. München: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2014. 156 S.
52. Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, Resta L, Loverro G, Greco P, u. a. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. März 2003;13(2):125–9.
53. IOTA. IOTA Simple Rules and SRrisk calculator to diagnose ovarian cancer [Internet]. [zitiert 17. Juni 2021]. Verfügbar unter: <https://www.iotagroup.org/research/iota-models-software/iota-simple-rules-and-srrisk-calculator-diagnose-ovarian-cancer>
54. Trimbos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Mai 2017;41:60–70.
55. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruse AJ, Kruitwagen RFPM. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol*. Dezember 2011;123(3):610–4.

56. Grabowski JP, Sehouli J. Current management of ovarian cancer. *Minerva Med.* Juni 2015;106(3):151–6.
57. Marchetti C, Muzii L, Romito A, Benedetti Panici P. First-line treatment of women with advanced ovarian cancer: focus on bevacizumab. *OncoTargets Ther.* Februar 2019;12:1095–103.
58. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, u. a. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* Dezember 2011;365(26):2484–96.
59. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, u. a. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* Dezember 2011;365(26):2473–83.
60. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, u. a. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* Oktober 2018;379(26):2495–505.
61. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, u. a. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* Dezember 2019;381(25):2416–28.
62. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, u. a. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 19. Dezember 2019;381(25):2391–402.
63. AstraZeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg/- 150 mg Filmtabletten [Internet]. 2018 [zitiert 1. April 2020]. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lynparza-100-mg-Filmtabletten\\_1087041/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lynparza-100-mg-Filmtabletten_1087041/fachinformation)
64. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 3.01 [Internet]. 2018 [zitiert 20. August 2018]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>
65. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, u. a. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* Dezember 2016;375(22):2154–64.
66. Pignata S, C Cecere S, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* November 2017;28:viii51–6.
67. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, u. a. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2. Dezember 2021;385(23):2123–31.
68. Muggia F, Safra T. „BRCAness“ and its implications for platinum action in gynecologic cancer. *Anticancer Res.* Februar 2014;34(2):551–6.
69. Mylavarapu S, Das A, Roy M. Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to

- Platinum Therapy. *Front Oncol.* Februar 2018;8:16.
70. McLaughlin JR, Rosen B, Moody J, Pal T, Fan I, Shaw PA, u. a. Long-Term Ovarian Cancer Survival Associated With Mutation in BRCA1 or BRCA2. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 16. Januar 2013;105(2):141–8.
  71. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer.* 15. September 1999;86(6):1013–8.
  72. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, Shepherd JH, u. a. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ.* 2. Februar 1991;302(6771):259–62.
  73. Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause.* Januar 2001;8(1):70–5.
  74. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, u. a. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer.* 15. Dezember 2006;119(12):2907–15.
  75. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenzl M, u. a. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 10. Dezember 2015;33(35):4138–44.
  76. Kiechle M, Meindl A. Das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2006;66(6):545–8.
  77. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med.* Juli 2009;361(2):170–7.
  78. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, u. a. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy for the Prevention of BRCA1- and BRCA2-Associated Breast and Gynecologic Cancer: A Multicenter, Prospective Study. *J Clin Oncol.* März 2008;26(8):1331–7.
  79. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, u. a. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* März 2006;7(3):223–9.
  80. Konsortium Familiärer Brustkrebs. Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums 2020 [Internet]. 2020 [zitiert 1. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>
  81. Ditsch N, Kiechle M. BRCA-Mutation und medikamentöse Prävention: Zielgruppe, Substanz und Zeitpunkt. *Gynäkol.* Oktober 2014;47(10):753–8.
  82. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, u. a. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med.* August 1998;339(7):424–8.
  83. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, u. a.

- Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*. November 2004;91(11):1911–5.
84. Huang P, Chandra V, Rastinejad F. Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. *Annu Rev Physiol*. Februar 2010;72:247–72.
85. Schumm-Dräger PM, Feldkamp J. Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland: Ausmaß, Entwicklung, Auswirkungen auf das Gesundheitswesen und Präventionsfolge. *Prävent Gesundheitsförderung*. August 2007;2(3):153–8.
86. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, u. a. Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. *Thyroid*. November 2004;14(11):926–32.
87. Völzke H, Thamm M. Epidemiologie von Schilddrüsenenerkrankungen in Deutschland. *Prävent Gesundheitsförderung*. August 2007;2(3):149–52.
88. Melchert HU, Görsch B, Thierfelder W. Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. 1. Auflage. Berlin: Robert Koch-Institut; 2002. 22 S.
89. Universität Heidelberg, Institute of Pathology Heidelberg. Hashimoto-Thyreoiditis [Internet]. 2012 [zitiert 1. April 2020]. Verfügbar unter: [https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte\\_s/613/hashimoto-thyreoiditis#fn12626778375015ab9d01987](https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/613/hashimoto-thyreoiditis#fn12626778375015ab9d01987)
90. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, u. a. The Prevalence of Undiagnosed Thyroid Disorders in a Previously Iodine-Deficient Area. *Thyroid*. August 2003;13(8):803–10.
91. Armstrong B. Endocrine factors in human carcinogenesis. *IARC Sci Publ*. Januar 1982;(39):193–221.
92. Hellevik AI, Asvold BO, Bjoro T, Romundstad PR, Nilsen TIL, Vatten LJ. Thyroid Function and Cancer Risk: A Prospective Population Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Februar 2009;18(2):570–4.
93. Krashin E, Piekiełko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front Endocrinol*. Februar 2019;10:59.
94. Kang JH, Kueck AS, Stevens R, Curhan G, De Vivo I, Rosner B, u. a. A large cohort study of hypothyroidism and hyperthyroidism in relation to gynecologic cancers. *Obstet Gynecol Int*. August 2013;2013:743721.
95. Minlikeeva AN, Freudenheim JL, Cannioto RA, Eng KH, Szender JB, Mayor P, u. a. History of thyroid disease and survival of ovarian cancer patients: results from the Ovarian Cancer Association Consortium, a brief report. *Br J Cancer*. September 2017;117(7):1063–9.
96. Hsieh MT, Wang LM, Changou CA, Chin YT, Yang YCSH, Lai HY, u. a. Crosstalk between integrin  $\alpha\beta3$  and ER $\alpha$  contributes to thyroid hormone-induced proliferation of

- ovarian cancer cells. *Oncotarget*. April 2017;8(15):24237–49.
97. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, u. a. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. März 2009;18(3):337–47.
  98. Moriggi G, Verga Falzacappa C, Mangialardo C, Michienzi S, Stigliano A, Brunetti E, u. a. Thyroid hormones (T3 and T4): dual effect on human cancer cell proliferation. *Anticancer Res*. Januar 2011;31(1):89–96.
  99. Cunat S, Hoffmann P, Pujol P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. Juli 2004;94(1):25–32.
  100. Gyftaki R, Liacos C, Politi E, Lontos M, Saltiki K, Papageorgiou T, u. a. Differential transcriptional and protein expression of thyroid-stimulating hormone receptor in ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. Juni 2014;24(5):851–6.
  101. Colonese F, Lagana AS. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:986281.
  102. Lungchukiet P, Sun Y, Kasiappan R, Quarni W, Nicosia SV, Zhang X, u. a. Suppression of epithelial ovarian cancer invasion into the omentum by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. April 2015;148:138–47.
  103. Bandera Merchan B, Morcillo S, Martin-Nunez G, Tinahones FJ, Macias-Gonzalez M. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *J Steroid Biochem Mol Biol*. März 2017;167:203–18.
  104. Buggio L, Roncella E, Somigliana E, Vercellini P. Vitamin D and benign gynaecological diseases: a critical analysis of the current evidence. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(4):259–63.
  105. Bakhru A, Mallinger JB, Buckanovich RJ, Griggs JJ. Casting light on 25-hydroxyvitamin D deficiency in ovarian cancer: a study from the NHANES. *Gynecol Oncol*. November 2010;119(2):314–8.
  106. Granato T, Manganaro L, Petri L, Porpora MG, Viggiani V, Angeloni A, u. a. Low 25-OH vitamin D levels at time of diagnosis and recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2016;37(2):2177–81.
  107. Thill M, Woeste A, Reichert K, Fischer D, Rody A, Friedrich M, u. a. Vitamin D inhibits ovarian cancer cell line proliferation in combination with celecoxib and suppresses cyclooxygenase-2 expression. *Anticancer Res*. Februar 2015;35(2):1197–203.
  108. Prescott J, Bertrand KA, Poole EM, Rosner BA, Tworoger SS. Surrogates of long-term vitamin d exposure and ovarian cancer risk in two prospective cohort studies. *Cancers*. 2013;5(4):1577–600.
  109. Jeffreys M, Redaniel MT, Martin RM. The effect of pre-diagnostic vitamin D supplementation on cancer survival in women: a cohort study within the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Cancer*. Oktober 2015;15:670.

110. Zheng W, Danforth KN, Tworoger SS, Goodman MT, Arslan AA, Patel AV, u. a. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of epithelial ovarian cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* Juli 2010;172(1):70–80.
111. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* Mai 2011;121(2):369–75.
112. Toriola AT, Surcel HM, Agborsangaya C, Grankvist K, Tuohimaa P, Toniolo P, u. a. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer.* Januar 2010;46(2):364–9.
113. Seubwai W, Wongkham C, Puapairoj A, Khuntikeo N, Wongkham S. Overexpression of vitamin D receptor indicates a good prognosis for cholangiocarcinoma: implications for therapeutics. *Cancer.* Juni 2007;109(12):2497–505.
114. Friedrich M, Rafi L, Tilgen W, Schmidt W, Reichrath J. Expression of 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> receptor in breast carcinoma. *J Histochem Cytochem.* November 1998;46(11):1335–7.
115. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marme F, u. a. 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.
116. Universität Zürich. Methodenberatung [Internet]. 2018 [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/>
117. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* Juli 1992;112(1):155–9.
118. Reinhold U, Schmitz B, Kurbacher C, Nagel W, Schmidt M, Malaisse WJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration in German cancer patients. *Oncol Rep.* Dezember 2008;20(6):1539–43.
119. Chatfield SM, Brand C, Ebeling PR, Russell DM. Vitamin D deficiency in general medical inpatients in summer and winter. *Intern Med J.* Juni 2007;37(6):377–82.
120. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, u. a. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol.* Mai 2006;154(5):645–9.
121. Brabant G, Kahaly GJ, Schicha H, Reiners C. Milde Formen der Schilddrüsenfehlfunktion: Ursachen, Diagnostik, Vorgehen. *Dtsch Arztebl Int.* August 2006;103(31–32):A-2110 / B-1818 / C-1759.
122. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, u. a. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos.* Dezember 2012;7:155–72.
123. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* Dezember 2014;39(4):322–50.
124. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res.* Januar 2012;32(1):223–36.

125. National Cancer Institute, Freedman D, Ron E, Ries L, Hacker D, Edwards B, u. a. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000 [Internet]. 2006 [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: [http://seer.cancer.gov/archive/publications/mpmono/MPMonograph\\_complete.pdf](http://seer.cancer.gov/archive/publications/mpmono/MPMonograph_complete.pdf)
126. George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. Mai 2017;14(5):284–96.
127. Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal contraception--what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int*. Juli 2011;108(28–29):495–505.
128. Robert-Koch-Institut. Hormontherapie bei (post)menopausalen Frauen in Deutschland 2007 [Internet]. 2008 [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/reJBwqKp45Pil/PDF/206ee9py9oog\\_06.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reJBwqKp45Pil/PDF/206ee9py9oog_06.pdf)
129. Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, Stopfer JE, Hudis C, Powers J, u. a. Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Cancer*. April 2013;119(7):1344–8.
130. Wittekind C, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2010. 209–210 S.

## **X. DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben, danken.

Ein großer Dank gebührt zunächst Frau Professor Dr. med. Nina Ditsch sowie der Frauenklinik der LMU München für die Bereitstellung des interessanten Themas. Herzlichen Dank für Ihre Betreuung und die wertvollen Korrekturen.

Im Weiteren möchte ich mich herzlichst bei Frau Dr. med. Christine Zeder-Göß für die kompetente und freundschaftliche Betreuung und die guten Ratschläge auch über die Doktorarbeit hinaus bedanken.

Vielen herzlichen Dank an Herrn Dr. med. Alexander Crispin, der mir bezüglich statistischer Sachverhalte eine große Hilfe war.

Ein spezieller Dank gebührt Frau Manuela Jansen vom Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, die mir beim Zusammentragen genetischer Befunde zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich Frau Marit Arigliano für die nette Arbeitsatmosphäre während der Datenerhebung danken.

Meinem Partner Filippo danke ich für seine Geduld, seine Ermutigungen und für die praktische Hilfe beim Umsetzen von Grafiken und Formatierungen.

Für die Durchsicht der Arbeit und das Korrekturlesen möchte ich ein großes Dankeschön an Lucia, Willi, David und Mathi aussprechen.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern von ganzem Herzen für ihre allumfängliche Unterstützung bis zur Promotion und darüber hinaus danken.

**XI. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

Kuhn, Regina Elisabeth

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Prävalenz und Ausprägung von Schilddrüsenerkrankungen, Schilddrüsenhormonwerten und Vitamin D-Mangel bei sporadischem und familiär gehäuften Ovarialkarzinom sowie deren Zusammenhang mit der Tumorbiologie“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Zürich, 01.11.2022

---

Ort, Datum

Regina Kuhn

---

Unterschrift Doktorandin