

## TUBA-WISP-II

### **Tubektomie mit verzögerter Oophorektomie als Alternative zur risikoreduzierenden Salpingo-Oophorektomie bei Patientinnen mit *BRCA*-1/2-Keimbahnmutationen zur Bewertung der Sicherheit der Prävention**

Trägerinnen der *BRCA*-1/2-Genmutation wird eine risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO) im Alter von 40 Jahren empfohlen. Diese Empfehlung stützt sich auf ein 10-50%-iges Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinom bei diesen Frauen und fehlende Möglichkeiten der Früherkennung. Die Auswirkungen der RRSO sind zum einen eine Verringerung des Ovarialkarzinomrisikos (um 80-96 %) aber zum anderen der unmittelbare Eintritt in die Menopause und das Auftreten von nicht krebsbedingter Morbidität.

Studien in den letzten 20 Jahren zeigten, dass sich die meisten serösen Ovarialkarzinome aus dem distalen Ende der Tube entwickeln. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde eine innovative Strategie für die RRSO entwickelt: die risikoreduzierende Salpingektomie (RRS) mit verzögerter risikoreduzierender Oophorektomie (RRO). Die Sicherheit dieser Strategie ist jedoch noch nicht erwiesen. Bevor diese innovative Strategie als Standardbehandlung eingeführt werden kann, müssen die langfristigen Auswirkungen auf die Inzidenz des Ovarialkarzinoms untersucht sein.

Auf der Grundlage der oben genannten Entwicklungen gibt es zwei Studien, in denen *BRCA*-1/2-Mutationsträgerinnen zwischen der Standard-RRSO und der RRS mit verzögerter RRO wählen können. 2015 startete die niederländische TUBA I-Studie (NCT02321228), die die Lebensqualität zwischen der Standard-RRSO und der alternativen RRS mit verzögerter RRO verglich. In den USA wurde 2016 die WISP-Studie zum Vergleich der sexuellen Gesundheit zwischen der Standard-Salpingo-Oophorektomie und der alternativen Salpingektomie mit verzögerter Oophorektomie gestartet (NCT02760849).

Eine frühere Studie von de Hullu et al. untersuchte die Präferenzen, mögliche Nachteile und Vorteile für das Konzept der RRS, gefolgt von der RRO. Dafür wurden 23 Fachpersonen sowie 39 Patientinnen mit *BRCA-1/2*-Mutationen ausführlich befragt. Sowohl Fachpersonen als auch Patientinnen scheinen stark daran interessiert zu sein, an einer Studie zu diesem Thema teilzunehmen. Insbesondere *BRCA-1/2*-Gen-Mutationsträgerinnen, die nach einer RRSO eine frühe Menopause erlebten, berichteten über beeindruckende Nebenwirkungen der Menopause auf die Lebensqualität. Etwa 50 % der *BRCA*-Mutationsträgerinnen würden sich für die innovative Strategie der Studie entscheiden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit einer ähnlichen qualitativen Studie von Lu et al.

Ziel des jetzigen internationalen Projekts ist es, die RRS mit verzögerter RRO als Alternative zur RRSO bei Keimbahnmutationsträgerinnen des *BRCA-1/2*-Gens im Hinblick auf die Ovarialkarzinominzidenz zu bewerten. Die Studiengruppe stellt die Hypothese auf, dass die Verschiebung der Oophorektomie und der damit verbundenen Menopause auf das Alter von 40-45 (*BRCA-1*) bzw. 45-50 (*BRCA-2*) Jahren im Vergleich zur derzeitigen Standard-RRSO im Alter von 35-40 (*BRCA-1*) bzw. 40-45 (*BRCA-2*) zu einer verbesserten Lebensqualität führt, ohne dass sich das Ovarialkarzinomrisiko signifikant erhöht.

Die Studie basiert auf einem nicht-randomisiertes Präferenzdesign, bei dem die Frauen ihre bevorzugte Behandlung selbst wählen. Frauen können nach Beendigung des Kinderwunsches ab dem Alter von 25 Jahren in die Studie aufgenommen werden. Bei der Aufnahme in die Studie gibt jede Frau ihre bevorzugte Behandlung an, hat aber die Möglichkeit, bis zur Operation jederzeit in die andere Gruppe zu wechseln. Aufgrund des Präferenzdesigns wird die tatsächliche Behandlung als die letzte bekannte Präferenz der Teilnehmerin vor der (ersten) Intervention gewertet, sodass die primäre Analyse nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung durchgeführt wird.

Angesichts der aktuellen Trends in Bezug auf die Tube als Ursprung des Ovarialkarzinoms und der Tatsache, dass die RRS derzeit bereits in verschiedenen Krankenhäusern für *BRCA-1/2*-Mutationsträgerinnen angeboten wird, besteht die Gefahr, dass die RRS (ohne Oophorektomie) außerhalb klinischer Studien durchgeführt wird, ohne dass Erkenntnisse über die Sicherheit der RRS mit verzögerter RRO im Vergleich zur RRSO gewonnen werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit dieser Studie und die Wichtigkeit der Teilnahme der Universitätsfrauenklinik Graz.