

Aus dem

Department für Diagnostische Labormedizin der Universität
Tübingen

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik

**Eine vergleichende Fragebogen- und Stammbaumstudie
zum klinischen Nutzen familiärer Eigenanamnese
bei Darmkrebs**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Steiner, Sandra Isabell

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Dufke

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Gani

Tag der Disputation: 11.01.2023

Für die Menschen, die mit ihrer kostbaren Lebenszeit und Nerven diese Arbeit ermöglicht haben.

I.	Inhaltsverzeichnis	
II.	Abbildungsverzeichnis	VII
III.	Abkürzungsverzeichnis	IX
IV.	Tabellenverzeichnis	X
1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologische Basisdaten	1
1.2	Das Lynch-Syndrom	2
1.2.1	Historische Einordnung	2
1.2.2	Formenkreis und Charakteristika.....	3
1.3	Ätiologie und Pathogenese.....	6
1.3.1	Die Rolle der immunhistochemischen Analyse.....	8
1.3.2	Die Rolle der Mikrosatelliten- und Methylierungsanalyse	9
1.3.3	Die Rolle der Molekulargenetik.....	10
1.4	Histopathologische, klinische und familienanamnestische Hinweise.....	11
1.4.1	Amsterdam-(II)-Kriterien	11
1.4.2	(Revidierte) Bethesda-Kriterien	12
1.4.3	Histopathologische Aspekte	13
1.4.4	Familienanamnese	13
1.4.5	Der Patientenfragebogen als Instrument der Eigenanamnese	14
1.5	Aktueller diagnostischer Untersuchungsablauf.....	15
1.6	Therapie-, Vorsorge- und Nachsorgespezifika.....	15
1.6.1	Vorsorgeempfehlungen bei bereits bestehender Krebserkrankung und gesichertem HNPCC-Syndrom.....	16

Inhaltsverzeichnis

1.6.2	Vorsorgeempfehlungen bei Familienangehörigen eines Lynch-Syndrom-Patienten.....	16
1.7	Problemhintergrund und Fragestellung.....	17
2	Material und Methoden	19
2.1	Studiendesign	19
2.1.1	Patientenkollektiv.....	19
2.1.2	Studienverlauf.....	20
2.2	Patientenfragebogen zum familiären Darmkrebsrisiko	22
2.3	Interview- und Evaluationsbogen.....	26
2.3.1	Entwicklung des Interview- und Evaluationsbogen.....	27
2.4	Stammbaumerhebung	27
2.4.1	Dokumentation und Bewertung der Stammbäume	28
2.4.2	Auswertung nach revidierten Bethesda- und Amsterdam-II-Kriterien 29	
2.5	Datenerhebung und -auswertung.....	29
2.5.1	Datenschutz	30
2.5.2	Statistik.....	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Patientenkollektiv.....	31
3.2	Klinische und histologische Befunde	33
3.3	Patientenfragebogen zum familiären Darmkrebsrisiko	35
3.4	Stammbaumerhebung	37
3.4.1	Auswertung nach revidierten Bethesda-Kriterien.....	37
3.4.2	Auswertung nach Amsterdam-II-Kriterien.....	38
3.5	Vergleich zwischen Patientenfragebogen und Stammbaum	38
3.6	Probandeninterview.....	42

Inhaltsverzeichnis

3.6.1	Unterstützung bei Patientenfragebogen	43
3.6.2	Subjektive Eindrücke den Patientenfragebogen betreffend.....	45
3.7	Immunhistochemische Untersuchung.....	46
4	Diskussion	48
4.1	Studiendesign und Demographie des Patientenkollektivs	48
4.2	Strukturmerkmale des Patientenfragebogen.....	52
4.3	Charakteristika und Ergebnisse des Probandeninterviews	56
4.4	Konkrete Fragenanalyse anhand von Beispielen.....	57
4.5	Informationsgewinn durch die Stammbaumerhebung	62
4.6	Ergebnisvergleich der Fragebögen und Stammbäume.....	67
4.7	Zusatznutzen immunhistochemische- und molekularpathologische Untersuchung.....	69
4.8	Fazit und Ausblick	70
4.8.1	Fazit.....	70
4.8.2	Ausblick.....	72
5	Zusammenfassung.....	74
V.	Literaturverzeichnis	76
VI.	Eigenanteilserklärung.....	84
VII.	Präsentationen	85
VIII.	Danksagung.....	86
IX.	Anhang.....	87

II. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Diagnostischer Untersuchungsablauf bei Verdacht auf Lynch-Syndrom.....	15
Abbildung 2: Design der Studie „Evaluation des klinischen Impacts familiärer Eigenanamnese im Vergleich zu einer qualifizierten Familienanamnese bei Darmkrebs“ im klinischen Setting der Universitätsklinik Tübingen mit den Studienschwerpunkten Stammbaumerhebung (B) und Evaluation des Patientenfragebogens (C)	18
Abbildung 3: Studienverlauf mit Darstellung des Studienaufbaus und -ablaufs sowie Analysemerkmalen.....	21
Abbildung 4: Version A (Stand vor 18.07.2018) des Patientenfragebogens (Deutsche Krebsgesellschaft=DKG) zur Ermittlung des Risikos für familiären Darmkrebs.....	23
Abbildung 5: Version B (Stand ab 18.07.2018) des Patientenfragebogens (Deutsche Krebsgesellschaft=DKG) zur Ermittlung des Risikos für familiären Darmkrebs.....	25
Abbildung 6: Rekrutierungszahlen ohne Drop-out (n=100) im Studienzeitraum Juni 2018 bis August 2019	31
Abbildung 7: Aufteilung der Probanden (n=99) nach Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Studienteilnahme in Jahren	33
Abbildung 8: Darstellung der Probanden mit mehreren Tumordiagnosen.....	34
Abbildung 9: Score der Probanden (n= 99) aufgeschlüsselt nach erreichtem Score und Patientenfragebogenversion A oder B.	36
Abbildung 10: Anzahl der erfüllten revidierten Bethesda-Kriterien pro Proband.....	38
Abbildung 11: Darstellung der Konvergenz zwischen der Aussage des Stammbaums und dem jeweiligen Fragebogen des Studienteilnehmers.	39
Abbildung 12: Darstellung der Fälle mit identifizierten, auffälligen Befunden in Bezug auf familiäres Darmkrebsrisiko durch eines der Diagnostiktools (Patientenfragebogen, Stammbaum, Immunhistochemie) mit Veranschaulichung der Schnittmengen	40
Abbildung 13: Konvergenz und Divergenz von Stammbaum und Patientenfragebogen aufgeschlüsselt nach Altersgruppen	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 14: Konvergente versus divergente Probandenkonstellationen aufgeschlüsselt in Altersgruppen und ihrer jeweiligen Bedeutung für das Screening-Potenzial des Patientenfragebogens.....	41
Abbildung 15: Anzahl nicht komplett ausgefüllter Patientenfragebögen aufgeschlüsselt nach Version A und B und Altersgruppe.....	42
Abbildung 16: Aussagen der Studienteilnehmer über Hilfspersonen beim Ausfüllen des Patientenfragebogens (Version A und Version B) und Anzahl der Nennungen.....	44
Abbildung 17: Aufschlüsselung Probanden nach Altersgruppen, die ihren jeweiligen Patientenfragebogen (Version A und B) nicht komplett ausgefüllt haben (n=11).....	44
Abbildung 18: Antworten der Teilnehmer (n=99) auf die Frage „Wie empfanden Sie den Fragebogen beim Ausfüllen insgesamt?“	45
Abbildung 19: Stammbaum mit Alter (J.=Jahre) bei Erstdiagnose (ED) zu Proband Colon-CA-FA/005	60
Abbildung 20: Stammbaum mit Alter (J.=Jahre) bei Erstdiagnose (ED) zu Proband Colon-CA-FA/010	62
Abbildung 21: Stammbaum mit Alter (J.=Jahre) bei Erstdiagnose (ED) zu Proband Colon-CA-FA/008	65
Abbildung 22: Stammbaum mit Alter (J.=Jahre) bei Erstdiagnose (ED) zu Proband Colon-CA-FA/070	66
Abbildung 23: Stammbaum mit Alter (J.=Jahre) bei Erstdiagnose (ED) zu Proband Colon-CA-FA/050	67
Abbildung 24: Patientenfragebogen Version A.....	92
Abbildung 25: Patientenfragebogen Version B.....	93
Abbildung 26: Stammbaumerhebungsbogen Version 2.0	94
Abbildung 27: Probandeninterviewbogen Version 1.0.....	95
Abbildung 28: Probandeninterviewbogen Version 1.1	96
Abbildung 29: Probandeninterviewbogen Version 1.2.....	97
Abbildung 30: Probandeninterviewbogen Version 2.0.....	98

III. Abkürzungsverzeichnis

CFS	<i>Cancer Family Syndrome</i>
DKG	<i>Deutsche Krebsgesellschaft</i>
ED	Erstdiagnose
EPCAM	<i>Epithelial Cellular Adhesion Molecule</i>
FAP	<i>familiäre adenomatöse Polyposis</i>
FN	<i>false negative</i>
FP	<i>false positive</i>
GenDG	<i>Gendiagnostikgesetz</i>
HNPCC	<i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer</i>
ICG-HNPCC	<i>International Collaborative Group on HNPCC</i>
IHC	<i>Immunhistochemie</i>
InSiiGHT	<i>International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours</i>
MLH1	<i>mutL homologue 1</i>
MMR-Gene	<i>Mismatch-Repair-Genes</i>
MSH2	<i>mutS homologue 2</i>
MSH6	<i>mutS homologue 6</i>
MSI	<i>Mikrosatelliteninstabilität</i>
MSI-H	<i>MSI-high</i>
MSI-L	<i>MSI-low</i>
MSS	<i>MSI-stable</i>
PMS2	<i>postmeiotic segregation increased 2</i>
RKI	<i>Robert Koch Institut</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
TN	<i>true negative</i>
TP	<i>true positive</i>
UKT	<i>Universitätsklinikum Tübingen</i>
VUS	<i>Varianten unbekannter Signifikanz</i>
ZGO	<i>Zentrum für Gastrointestinale Tumorerkrankungen</i>

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auftretenswahrscheinlichkeit bis zum 69. Lebensjahr bei Lynch-Syndrom-Patienten für Tumore des klassischen Formenkreises (Wahrscheinlichkeit abhängig vom Geschlecht) im Vergleich zum Lebenszeitrisko in der Allgemeinbevölkerung (nach Heinimann 2000; Eng et al. 2001; Hsieh und Yamane 2008).....	5
Tabelle 2: Tumorentitäten des Lynch-Syndroms mit Angaben der am häufigsten assoziierten MMR-Gen-Mutationen (nach Idos und Valle 2004; Hampel et al. 2006; Therkildsen et al.2015; Rubio et al. 2016).....	8
Tabelle 3: Amsterdam-II-Kriterien (Vasen et al. 1999)	12
Tabelle 4: Revidierte Bethesda-Kriterien (Umar et al. 2004).....	13
Tabelle 5: Einschlusskriterien der Studie	20
Tabelle 6: Ausschlusskriterien der Studie	20
Tabelle 7: Auswertungserklärung zum Patientenfragebogen Version A (DKG) 24	
Tabelle 8: Auswertungserklärung zum Patientenfragebogen Version B (DKG) 25	
Tabelle 9: Berücksichtigte Kriterien bei der Stammbaumerhebung.....	28
Tabelle 10: Demografische Daten des Studienkollektivs aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Alter, mit Angabe der relativen Geschlechterverteilung pro Altersgruppe.....	32
Tabelle 11: Aufschlüsselung der Darmkrebsbefunde der Studienteilnehmer (n=99) nach Lokalisation und Alter bei Erstdiagnose. Angabe der Absolutwerte wie auch relativer Häufigkeiten in Prozent	33
Tabelle 12: Häufigkeit der positiven Antworten auf die Fragen des Patientenfragebogens Version A (n=7) unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit bezogen auf die Anzahl aller positiv beantworteten Fragen	35
Tabelle 13: Häufigkeit der positiven Antworten auf die Fragen des Patientenfragebogens Version B (n=64) unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit bezogen auf die Anzahl aller positiv beantworteten Fragen	36
Tabelle 14: Begründung der Probanden bei Beantwortungsschwierigkeiten des Patientenfragebogens der Version A (n=23) aufgeschlüsselt nach Fragen.....	43
Tabelle 15: Begründung der Probanden bei Beantwortungsschwierigkeiten des Patientenfragebogens der Version B (n=76) aufgeschlüsselt nach Fragen.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 16: Als auffällig klassifizierte Befundkonstellationen von Probanden unter Einbeziehung der Testung spezifischer MMR-Gene auf Expression oder Expressionsverlust	46
Tabelle 17: Befundkonstellationen unter Berücksichtigung der Mismatch-Repair-Genes (MMRG)-Expressionstestung, sowie Patientenfragebogen-Score und Anzahl erfüllte, revidierte Bethesda-Kriterien (n=9)	47
Tabelle 18: Die Probanden (n=99) aufgeschlüsselt nach Patientenfragebogenergebnis (siehe Kapitel 2.2) , Stammbaumauswertung (siehe Kapitel 2.4.2 unter Einbeziehung vorhandener histologischer Befunde sowie Zusatzinformationen bezüglich Hinweisen auf weitere erbliche Tumorerkrankungen, abgesehen von Darmkrebs), Konvergenztestung der beiden Diagnostiktools und ergänzende Informationen über die zugehörigen Immunhistochemie(IHC)-Befunde.	87

1 Einleitung

Hinweise:

- *Um dem Leser eine leichtere Lesbarkeit zu garantieren, wird in der vorliegenden Dissertationsschrift die maskuline Sprachform bei Pronomen und Substantiven genutzt. Die bewusste sprachliche Benachteiligung des weiblichen Geschlechts spielt bei dieser sprachlichen Vereinfachung keinerlei Rolle.*
- *Entsprechend der allgemeinen Nomenklatur werden in der vorliegenden Arbeit die Eigennamen von Genen kursiv geschrieben, während die zugehörigen Proteine in Druckschrift vermerkt sind.*

Der von der Arbeitsgruppe „Familiärer Darmkrebs“ des Instituts für Humangenetik am Universitätsklinikum Bonn entwickelte und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) empfohlene Patientenfragebogen zum familiären Darmkrebsrisiko ist Bestandteil der Screening-Kaskade an deutschen Darmkrebszentren (Onkozeit 2021). Die vorliegende Dissertationsschrift beschäftigt sich mit der Frage, in welchem Umfang dieser Patientenfragebogen geeignet ist, Risikopersonen für erbliche Darmkrebserkrankungen für eine humangenetische Beratung im klinischen Setting am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) zu identifizieren. Der Fokus der Arbeit liegt hierbei auf dem Erkennen von Patienten mit Verdacht auf ein Hereditäres Non-Polyposis Cancer Syndrom (HNPCC-Syndrom) beziehungsweise Lynch-Syndrom. Die Studie beschränkt sich hierbei nicht auf die klinischen Informationen in Zusammenhang mit oben genanntem Patientenfragebogen, sondern vergleicht diesen zudem mit einer Stammbaumanalyse der betreffenden Patienten unter Berücksichtigung der Amsterdam-II- und (revidierten) Bethesda-Kriterien.

1.1 Epidemiologische Basisdaten

Kolorektale Karzinome stellen in Deutschland sowie weltweit die zweithäufigste Krebsentität bei Frauen und dritthäufigste bei Männern dar (Deutsches Krebsforschungszentrum 27.04.2016). In diesem Zusammenhang ist von circa 1,8 Millionen diagnostizierten Fällen im Jahre 2018 die Rede (Bray et al. 2018).

Bezogen auf Deutschland spricht das Zentrum für Krebsregisterdaten in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut (RKI) für das Jahr 2016 von rund 58 000 Neuerkrankungen binnen eines Jahres. Insgesamt machten kolorektale Karzinome somit etwa jeden achten Krebserkrankungsfall in Deutschland aus (Robert Koch-Institut 2019). Die große Mehrheit der Fälle tritt sporadisch auf (Friedl und Propping 2007). In circa 5-8% ist jedoch von einem HNPCC-/Lynch-Syndrom auszugehen (Marra und Boland 1995; Rüschoff et al. 1998; Friedl und Propping 2007; Moreira et al. 2015). Das HNPCC-/ Lynch-Syndrom stellt die größte Untergruppe der erblichen Darmkrebsursachen dar und fordert damit seine fachliche Auseinandersetzung im klinischen Alltag (Lynch und Smyrk 1996; Friedl und Propping 2007; Boland et al. 2018; Bhattacharya und McHugh 2020).

1.2 Das Lynch-Syndrom

Das HNPCC-Syndrom wird in der Literatur synonym als Lynch-Syndrom bezeichnet und muss von anderen hereditären Tumorsyndromen wie der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) und anderen erblichen Krebserkrankungen mit primärer Darmbeteiligung abgegrenzt werden. Bei der FAP handelt es sich um ein erbliches Tumorsyndrom mit ausgeprägter Polyposis, wohingegen das HNPCC-Syndrom ohne eine solche definiert ist (Järvinen und Mecklin 1989; Lynch und Smyrk 1996; Rüschoff et al. 1998). Während dem Begriff HNPCC-Syndrom anamnestische Kriterien zugrunde liegen, wird bei gesicherter Keimbahnmutation in einer der *MMR-Gene* (*Mismatch-Repair-Genes*) von einem Lynch-Syndrom gesprochen (Friedl und Propping 2007; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019). In der vorliegenden Dissertationsschrift werden beide Begriffe, wie im Großteil der zugrunde liegenden Quellentexte synonym verwendet.

1.2.1 Historische Einordnung

Der amerikanische Pathologe Aldred Scott Warthin (1866-1931) beschrieb erstmals 1913 eine familiäre „genetische Anfälligkeit“ (*inherited susceptibility*) (Warthin 1913) für Endometrium-, Magen- und Darmkrebs auf der Basis von Beobachtungen, die er anhand mehrerer Familienstammbäume gemacht hatte

(Warthin 1913; James Tobin 2009). Die Schilderung von Warthins Angestellter, dass ihre Verwandten alle Krebs hätten und sie Angst habe, ebenfalls bald daran zu sterben (Warthin 1925; Lynch 1985; Lynch und Smyrk 1996), gilt als Grundsteinlegung 1895 zu seiner jahrzehntelangen und detaillierten Stammbaumborschung der „Familie G“ (Warthin 1913; Warthin 1925).

Mitte der 1960er-Jahre griffen Henry T. Lynch und seine Kollegin Anne Krush Warthins Erkenntnisse über das bis dahin als „Cancer Family Syndrome“ (CFS) bekannte Krankheitsbild wieder auf (Lynch und Krush 1971; Lynch 1985). Sie prägten ihrerseits den Begriff des hereditären „Nonpolyposis Colorectal Cancer“-Syndroms (Lynch et al. 1981), welches es galt, von der bereits bekannten „Familiären Adenomatösen Polyposis“ zu differenzieren (Lynch 1985). Dies geschah zu einer Zeit in der Umwelteinflüsse als weitverbreitete, populäre Erklärung für die Entstehung von Tumoren galten (Proctor 1995; Cantor 2006).

1.2.2 Formenkreis und Charakteristika

Auch wenn der Begriff eines HNPCC-Syndroms in medizinischen Kreisen meist mit einer erblichen Form von Darmkrebs und deren familiären Häufung assoziiert wird, so gestaltet sich das Ausprägungsspektrum doch wesentlich weitgefasser und differenzierter (Watson und Lynch 1994; Watson et al. 2008).

Der klassische Formenkreis des HNPCC-Syndroms umfasst folgende Tumorentitäten (Watson und Lynch 1994; Kohlmann und Gruber 2004; Friedl und Propping 2007; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019; Bhattacharya und McHugh 2020):

- Kolorektale Karzinome
- Endometriumkarzinom
- Magenkarzinom
- Dünndarmkarzinom
- Ovarialkarzinom
- Karzinom des hepatobiliären Systems
- Urotheliales Karzinom der ableitenden Harnwege (Ureter, Nierenbecken)

Einleitung

Darüber hinaus:

- ZNS-Tumore (Glioblastom) (Vasen et al. 1996a; Lynch und Smyrk 1996)
- Pankreaskarzinom (Kastrinos et al. 2009; Win et al. 2012; Gallon et al. 2021)
- Dermale Neoplasien (Muir-Torre-Syndrom) (Schwartz und Torre 1995)

Gegenstand aktueller Forschung ist die Diskussion der Erweiterung der Phänotypen des klassischen Formenkreises, um unter anderem die folgenden Tumorentitäten (Idos und Valle 2004 (aktualisiert 2021); Bhattacharya und McHugh 2020):

- Prostatakarzinom (Bauer et al. 2011; Gallon et al. 2021)
- Nebennierenrindenzellkarzinom (Raymond et al. 2013)
- Harnblasenkarzinom (Vasen et al. 2013)

Über 100 Jahre nachdem Warthin erstmals in seiner Stammbaumstudie der „Familie G“ ihre „genetischen Anfälligkeit“ beschrieb, lässt sich heutzutage das charakteristisch erhöhte Lebenszeitrisko für bestimmte Tumorentitäten, welche syn- oder metachron (Lynch und Smyrk 1996; Kohlmann und Gruber 2004; Meyer et al. 2009) auftreten können, genauer beziffern. Die altersabhängigen Inzidenzen für Tumore aus dem HNPCC-Formenkreis differieren hierbei in der Literatur (siehe Tabelle 1). Insgesamt lässt sich eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Tumors aus dem Lynch-Syndrom-Formenkreis durch die hohe Penetranz bei Anlageträgerschaft von bis zu >90% annehmen (Vasen et al. 1996b; Lynch und Smyrk 1996).

Einleitung

Tabelle 1: Auftretenswahrscheinlichkeit bis zum 69. Lebensjahr bei Lynch-Syndrom-Patienten für Tumore des klassischen Formenkreises (Wahrscheinlichkeit abhängig vom Geschlecht) im Vergleich zum Lebenszeitrisiko in der Allgemeinbevölkerung (nach Heinemann 2000; Eng et al. 2001; Hsieh und Yamane 2008)

Karzinomart	Auftretenswahrscheinlichkeit bis 69 J. bei Lynch-Syndrom	Lebenszeitrisiko Allgemeinbevölkerung
	(Heinemann 2000; Eng et al. 2001; Hsieh und Yamane 2008)	(Hsieh und Yamane 2008)
Kolorektal	ca. 80 - 90%	5.5%
Endometrium	ca. 20 - 60%	2.7%
Magen	ca. 11 - 19%	< 1%
Dünndarm	ca. 1 - 4%	-
Ovarien	ca. 9 - 12%	1.6%

Sich auf die Erkenntnisse der internationalen Studie zur kumulativen Krebsinzidenz von Dominguez-Valentin et al. (2020) stützend, beschreibt Gallon et al. (2021), dass mit circa 24,1-62,5% die kolorektalen Karzinome einen Hauptanteil der Krebsdiagnosen in Verbindung mit dem Lynch-Syndrom (je nach Geschlecht und Mutationsstatus) darstellen, jedoch in circa 40-75% verschieden andere Tumorentitäten bei Lynch-Syndrom-Patienten vorliegen (Dominguez-Valentin et al. 2020; Gallon et al. 2021). Neuere Studien sprechen sich daher dafür aus, sich vom etablierten Gebrauch des Begriffs „Hereditäres Non-Polyposis Cancer Syndrom“ vorwiegend auf den Begriff „Lynch-Syndrom“ rück zu besinnen. So beschreibt Jass die Limitationen und damit einhergehende Konfusion des Krankheitsbegriffs „HNPCC“ (Jass 2006).

Lynch-Syndrom-Patienten sind nicht nur von einem erhöhten Lebenszeitrisiko für verschiedenste Karzinome betroffen, sondern auch von einem durchschnittlich jüngeren Ersterkrankungsalter (Warthin 1925; Lynch und Smyrk 1996; Eng et al. 2001; Umar et al. 2004). Die zeitliche Spanne des Erstauftretens liegt hierbei für kolorektale Karzinome bei 44 bis 61 Jahren, während sie bei Endometriumkarzinomen bei Frauen zwischen dem 48. bis 62. Lebensjahr liegt (Bhattacharya und McHugh 2020), wobei Männer häufiger Dickdarmkrebs entwickeln als Frauen (Dunlop et al. 1997; Rüschoff et al. 1998). Im Vergleich gilt

bei kolorektalen Karzinomen ohne erbliche Komponente ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 69 Jahren (Männer) und 75 Jahren (Frauen) (Friedl und Propping 2007). In jungem Alter (< 25 Jahre) ist das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms im Zusammenhang mit einem Lynch-Syndrom untypisch (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019).

Die Anzahl der adenomatösen Polypen ist bei Patienten mit HNPCC im Allgemeinen unauffällig, jedoch gibt es Hinweise, dass sich Adenome im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung schneller zu Karzinomen entwickeln (Jass et al. 1994; Büttner und Friedrichs 2019; Bhattacharya und McHugh 2020).

Bei der Überlebenszeit für HNPCC-Patienten gegenüber nicht betroffenen Tumorpatienten mit Karzinomen aus dem HNPCC-Formenkreis gibt es Hinweise auf einen stadien- und altersunabhängigen Vorteil (Sankila et al. 1996; Watson et al. 1998).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Das Lynch-Syndrom wird autosomal dominant vererbt (Lynch und Krush 1971; Rüschoff et al. 1998), jedoch mit unvollständiger Penetranz (Järvinen und Mecklin 1989; Kohlmann und Gruber 2004). Das Lynch-Syndrom wird hierbei vor allem mit Keimbahnmutationen in vier *MMR*-Genen in Zusammenhang gebracht (Lynch und Smyrk 1996; Marra und Boland 1995; Kohlmann und Gruber 2004; Lynch et al. 2006; Büttner und Friedrichs 2019):

- *MLH1* (mutL homologue 1)
- *MSH2* (mutS homologue 2)
- *MSH6* (mutS homologue 6)
- *PMS2* (postmeiotic segregation increased 2)

Win et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass ein geringer Prozentsatz an Betroffenen mit Lynch-Syndrom *de novo*-Mutationen der *MMR*-Gene aufweisen (Win et al. 2011).

Einleitung

Zusätzlich zu den Mutationen in den *MMR*-Genen ist auch eine Deletion im *EPCAM* (Epithelial Cellular Adhesion Molecule) Gen als Ursache bekannt. (Ligtenberg et al. 2009; Weissman et al. 2011; Büttner und Friedrichs 2019; Bhattacharya und McHugh 2020).

Aufgrund ihrer Funktionsweise werden *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* als Fehlpaarungs-Reparaturgene („mismatch repair“) bezeichnet und codieren für Reparaturproteinkomplexe, welche für die Korrektur von Fehlpaarungen von Basen, Insertionen und Deletionen bei der DNA-Replikation wichtig sind (Rüschoff et al. 1998; Friedl und Propping 2007). Bei unerkannten, beziehungsweise nicht behobenen Kopierfehlern durch nicht funktionsfähige *MMR*-Gene, kommt es zu Einschränkungen der Funktion der zu codierenden Proteine und somit zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Tumoren (Jass et al. 1994; Modrich 2006).

Bei über 90% der Mutationsgeschehen handelt es sich um Mutationen der *MMR*-Gene *MLH1* und *MSH2* (Eng et al. 2001; Meyer et al. 2009). In Tabelle 2 sind die Tumorentitäten des Lynch-Formenkreises in Assoziation mit den am wahrscheinlich häufigsten zugrunde liegenden Mutationen der *MMR*-Gene dargestellt.

Einleitung

Tabelle 2: Tumorentitäten des Lynch-Syndroms mit Angaben der am häufigsten assoziierten MMR-Gen-Mutationen (nach Idos und Valle 2004; Hampel et al. 2006; Therkildsen et al. 2015; Rubio et al. 2016)

Tumorentität	Häufigste Assoziation der MMR-Gene	
Kolorektale Karzinome	MSH1	(Idos und Valle 2004 (Updated 2021))
	MSH2	
Endometrium Karzinom	MSH6	(Rubio et al. 2016)
	MSH2	(Hampel et al. 2006)
		(Idos und Valle 2004 (Updated 2021))
Magenkarzinom	MSH1	(Idos und Valle 2004 (Updated 2021))
	MSH2	
Karzinome des kleinen Beckens	MSH1	(Idos und Valle 2004 (Updated 2021))
	MSH2	
Ovarialkarzinom	MLH1	(Idos und Valle 2004 (Updated 2021))
	MSH2	
	MSH6	
ZNS-Tumore (va. Glioblastom)	MSH2	(Therkildsen et al. 2015)

1.3.1 Die Rolle der immunhistochemischen Analyse

Durch immunhistochemische Färbung des Tumorgewebes lässt sich eine Aussage über die Expressivität der MMR-Gene treffen (Friedl und Propping 2007) und liefert damit Hinweise, welches Gen von einer Mutation betroffen sein könnte. In der Zelle bilden jeweils zwei der Proteine (MLH1 und PMS2, MSH2 und MSH6) einen Reparaturproteinkomplex. Wobei beim Ausfall des Hauptträgerproteins in diesem Komplex auch gleichzeitig das Partnerprotein vom Expressionsverlust betroffen ist. Im Falle der MMR-Proteine verstehen sich MLH1 und MSH2 als Hauptträgerproteine. Bei der Auswertung der Färbesignale der Proteine wird in Bezug auf das Lynch-Syndrom auf die verschiedene singulären oder kombinierten Ausfallkombinationen der MMR-Proteinexpression geachtet. Diese geben Hinweise auf die jeweilig mögliche Keimbahnmutation (Büttner und Friedrichs 2019).

- Ausfall von MLH1 und PMS2
- Ausfall von MSH2 und MSH6
- Ausfall von MSH6 solitär
- Ausfall von PMS2 solitär

Da Darmkrebserkrankungen unabhängig von einer HNPCC auch vor dem 50. Lebensjahr auftreten können, aber ein junges Erkrankungsalter bereits hinweisend auf ein HNPCC-Syndrom ist (Eng et al. 2001; Umar et al. 2004), stellt die immunhistochemische Untersuchung eines Ausfalls eines oder mehrerer MMR-Proteine in Tumorzellen eine etablierte Basisdiagnostik zur Abgrenzung eines HNPCC-Syndroms dar (Büttner und Friedrichs 2019).

Im klinischen Alltag (am UKT) werden im Rahmen der Testung regelhaft, aufgrund der kombinierten Ausfallmuster (s.o.), zwei (PMS2 + MSH6) der vier *MMR-Gene* auf ihre Expression getestet und dies außerhalb des Vorliegens der revidierten Bethesda-Kriterien (siehe Kapitel 1.4.2). Durchgeführt wird dieses initiale Screening unabhängig eines Verdachts auf ein familiäres Darmkrebsrisiko bei einem hohen Anteil der Darmkrebspatienten. Hintergrund hierbei sind mögliche therapeutische Konsequenzen bei MMR-proteindefizienten Tumoren. Dem gegenüber steht ein gezieltes HNPCC-Screening, welches unter anderem die Testung auf Expressivität aller vier *MMR-Gene* beinhaltet, sollten sich in der Familienanamnese Hinweise auf ein Lynch-Syndrom durch erfüllte, revidierte Bethesda- und/oder Amsterdam-II-Kriterien, sowie sonstige Auffälligkeiten (siehe Kapitel 1.4) zeigen (Bhattacharya und McHugh 2020).

1.3.2 Die Rolle der Mikrosatelliten- und Methylierungsanalyse

Die MMR-Proteine tragen zur Genomstabilität bei. Fehlt ihre Expression, sind die Konsequenzen ein erhöhtes Tumorrisiko, unter anderem aufgrund von unerkannten Fehlpaarungen, Insertionen beziehungsweise Deletionen. Es kommt zu einer genomischen Instabilität, welche sich im Bereich der Mikrosatelliten zeigt (Kane et al. 1997; Friedl und Propping 2007). Darunter sind repetitive, nicht-codierende DNA-Sequenzen im Genom zu verstehen, welche sich interindividuell in ihrem Längenmuster darstellen. Diese repetitiven Sequenzen sind bei der Replikation besonders von möglichen Fehlpaarungen und den Konsequenzen durch funktionsunfähige *MMR-Gene* gefährdet (Meyer et al. 2009). Es kann zur Veränderung der Wiederholungszahlen und somit der Länge der Mikrosatelliten im Genom von Tumorzellen kommen. Dieses Phänomen wird Mikrosatelliteninstabilität (MSI) genannt und ist für die Tumore

des Lynch-Syndroms charakteristisch. In über 90% kommt es bei HNPCC-Patienten zu einer MSI in den kolorektalen Karzinomen (Rüschoff et al. 1998; Peltomäki 2001; Eng et al. 2001; Giuffrè et al. 2005), sodass auch die Mikrosatellitenuntersuchung Aufschluss darüber geben kann, ob die Diagnose eines HNPCC-Syndroms nahe liegt. Für die Testung der MSI im Tumorgewebe kommt ein Mikrosatelliten-Panel zum Einsatz. Bei zwei oder mehr mutierten Sequenzen ist von MSI-high (MSI-H) die Rede (Boland et al. 1998). Bei nur einer mutierten Sequenz spricht man von MSI-low (MSI-L). Bei keiner Detektion einer Mutation gilt der Tumor als MS-stable (MSS) (Boland et al. 1998).

Schätzungsweise 15% der sporadisch entstandenen Tumorentitäten aus dem Lynch-Formenkreis wiesen ebenfalls eine MSI auf (Kane et al. 1997; Rüschoff et al. 1998; Peltomäki 2003; Friedl und Propping 2007). Die Ursache hierfür kann in einer nicht erblich bedingten Methylierung der Promotorregion des *MMR-Gens MLH1* liegen, welche in keinem Zusammenhang zum Lynch-Syndrom steht (Kane et al. 1997; Hitchins 2013). Da es sich in der Regel um *de novo* Mutationen im somatischen Gewebe handelt, bilden sie sich nicht in der familiären Vorgeschichte ab. Vor allem bei jungen Patienten mit Verdacht auf Lynch-Syndrom (MSI plus MLH1-Expressionsverlust im Tumorgewebe) ohne charakteristischen Familienstammbaum sollte die Methylierungsanalyse der *MLH1*-Promotorregion in Erwägung gezogen werden (Hitchins et al. 2005; Büttner und Friedrichs 2019).

1.3.3 Die Rolle der Molekulargenetik

Mit Nachweis einer pathogenen *MMR*-Keimbahnmutationsvariante kann die Diagnose eines Lynch-Syndroms abschließend bestätigt werden (Rüschoff et al. 1998). Ein Mutationsnachweis bei einer erkrankten Person ist Voraussetzung, um Risikopersonen in der Familie eine prädiktive Testung auf Anlageträgerschaft anbieten zu können. Da mit den aktuellen Methoden nicht in allen Familien mit erfüllten, revidierten Bethesda- / Amsterdam-II-Kriterien / auffälliger Immunhistochemie eine genetische Veränderung gefunden werden kann, schließt eine unauffällige molekulargenetische Diagnostik eine HNPCC nicht aus.

Die derzeit noch relativ hohe, bestehende Rate an Varianten unbekannter Signifikanz (VUS) in der Sequenzanalyse der *MMR-Gene* verdeutlicht eine Studie von Peltomäki, welcher 2016 auf der Basis der InSiGH-T-Datenbank (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours) den Anteil an VUS bei allen vier *MMR-Gene* beschrieb. Es konnte gezeigt werden, dass der Anteil bei *MLH1* 31 %, bei *MSH2* 28 %, bei *MSH6* 47 % und bei *PMS2* 26% zum damaligen Zeitpunkt betrug (Peltomäki 2016). Aufgrund der heterogenen Basis der HNPCC, der noch eingeschränkten Sensitivität molekulargenetischer Analysen und der hohen Rate an VUS, welche nur in Einzelfällen in Kombination mit familienanamnestischen Angaben sowie klinischen und histopathologischen Befunden interpretiert werden können, stellt die molekulargenetische Abklärung bislang keine Basisdiagnostik bei Darmkrebs dar, sondern wird gezielt bei Patienten/Familien mit fundiertem Verdacht auf ein Lynch-Syndrom eingesetzt.

1.4 Histopathologische, klinische und familienanamnestische Hinweise

Differenzialdiagnostische Hinweise auf das Lynch-Syndrom ergeben sich durch die Zusammenschau verschiedener Kriterien auf Basis der bereits ausgeführten ätiologischen und pathogenetischen Charakteristika. Diese und weitere Hinweise auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms, finden sich zusammengefasst in den revidierten Bethesda-/ Amsterdam-II-Kriterien wieder (siehe Kapitel 1.4.1 und Kapitel 1.4.2.)

1.4.1 Amsterdam-(II)-Kriterien

Um die klinische Diagnose des Lynch-Syndroms zu stellen, erarbeitete die internationale Arbeitsgemeinschaft für HNPCC (ICG-HNPCC) 1991 erste Kriterien (Vasen et al. 1991; Eng et al. 2001; Friedl und Propping 2007). Die „Amsterdam-I-Kriterien“, mit deren Anwendung es erstmals möglich sein sollte, für die weitere Erforschung des Lynch-Syndroms, eine Standardisierung bei der Diagnosestellung und Studienrekrutierung von Betroffenen zu erzielen (Vasen et al. 1991). Im Jahre 1999 folgten Ergänzungen mit dem Hauptaugenmerk auf die Erweiterung der zu berücksichtigenden Tumorentitäten des HNPCC-

Formenkreises. Das Ergebnis sind die derzeit geltenden „Amsterdam-II-Kriterien“ (Vasen et al. 1999), die in Tabelle 3 dargestellt sind.

Tabelle 3: Amsterdam-II-Kriterien (Vasen et al. 1999)

Amsterdam-II-Kriterien	
1)	Mindestens drei Familienmitglieder mit kolorektalem Karzinom oder HNPCC-assoziierten Karzinomen (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel (Ureter/Nierenbecken))
2)	Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
3)	Ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen Familienmitgliedern
4)	Ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre
5)	Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis

1.4.2 (Revidierte) Bethesda-Kriterien

Mit dem Ziel, Personen unter den Patienten mit Hinweisen auf ein HNPCC-Syndrom herauszufiltern, deren Tumorgewebe auf immunhistochemische MMR-Protein Ausfallmuster und eine mögliche MSI, zu testen sei, wurden 1997 unter der Schirmherrschaft des "National Cancer Institutes" die Bethesda-Kriterien erarbeitet (Boland et al. 1998). Diese wurden 2002 erneut überarbeitet (revidiert) um verstärkt Risikopatienten im klinischen Setting für die gezielte Diagnostikkaskade inklusive der Immunhistochemie, Molekularpathologie und genetischer Testung zu identifizieren (Umar et al. 2004).

Die revidierten Bethesda-Kriterien gelten als sensitiver, wenn es darum geht, Personen mit möglichem familiärem Darmkrebsgeschehen aus einem Patientenkollektiv im klinischen Alltag herauszufiltern. Sie sind jedoch bezüglich ihrer Spezifität auf ein mögliches HNPCC-Syndroms den Amsterdam-II-Kriterien unterlegen (Eng et al. 2001).

Tabelle 4: Revidierte Bethesda-Kriterien (Umar et al. 2004)

Revidierte Bethesda-Kriterien
1) Patient mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr.
2) Patient mit syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn (v.a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome, Dünndarm)) unabhängig vom Alter bei Diagnose.
3) Patient mit kolorektalem Karzinom vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom).
4) Patient mit kolorektalem Karzinom, der einen Verwandten 1.Grades mit einem kolorektalem Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.
5) Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

Während bei Patienten, deren Familienanamnese einzelne revidierte Bethesda-Kriterien erfüllt, sich zunächst nur der Verdacht auf ein HNPCC-Syndrom verstärkt, gilt ein HNPCC-Syndrom als klinisch diagnostiziert, sollten alle fünf Amsterdam-II-Kriterien erfüllt sein (Friedl und Propping 2007; Büttner und Friedrichs 2019).

1.4.3 Histopathologische Aspekte

Die charakteristischen Histologiebefunde von kolorektalen Karzinomen geben im Zusammenspiel mit anderen Faktoren Hinweise auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms. Entscheidend unter Berücksichtigung des Erkrankungsalters sind histologische Merkmale im Zusammenhang mit dem dritten Bethesda-Kriterium (siehe Tabelle 4). Genannt werden müssen hierbei Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöse und/oder Siegelring-Differenzierung (Lynch und Smyrk 1996) oder medulläres Wachstum von Tumorgewebe (Mecklin et al. 1986; Järvinen und Mecklin 1989).

1.4.4 Familienanamnese

Im Zusammenhang mit erblichem Darmkrebsrisiko ist es das Ziel, differenzierte Hinweise generationenübergreifend zu erfassen. Daher gilt es bei Verdacht auf ein erbliches Darmkrebsgeschehen eine detaillierte Familienanamnese zu

erheben (Lynch und Krush 1968; Weber-Stadelmann et al. 1990; Lynch und La Chapelle 2003; Friedl und Propping 2007). Die Auswertung von Stammbäumen mit der Fragestellung eines möglichen Lynch-Syndroms erfolgt durch die Anwendung der Amsterdam-II- und revidierten Bethesda-Kriterien, vornehmlich im Rahmen einer humangenetischen Beratung (Friedl und Propping 2007).

1.4.5 Der Patientenfragebogen als Instrument der Eigenanamnese

Wie Anfangs erwähnt wird der von der DKG im Rahmen der Akkreditierung deutscher Darmkrebszentren empfohlene Patientenfragebogen zum gezielten Screening auf erbliche Darmkrebsursachen (HNPCC-Syndrom oder FAP) eingesetzt. Ergeben sich durch ihn Hinweise auf ein erbliches Geschehen, wird dem Patienten eine ärztliche Rücksprache beziehungsweise eine humangenetische Beratung empfohlen. Es handelt sich hierbei um einen einseitigen Fragebogen mit direkt an den Patienten gewandten Fragen über die medizinische Familiengeschichte im Zusammenhang mit familiärem Darmkrebs (siehe Anhang B und Anhang C). Die Intention des Patientenfragebogens ist es somit nicht, Patienten mit einem HNPCC-Syndrom zu identifizieren, sondern Patienten mit möglicherweise erhöhtem Darmkrebsrisiko einer genetischen Beratung zuzuführen. Handlungsempfehlungen basieren hierbei auf einem schwellenwertabhängigen Punktescore.

Für die humangenetische Beratung und Diagnostik, welche international etablierten medizinischen Standards folgen, sind in Deutschland juristische Rahmenbedingungen durch das Gendiagnostikgesetz (GenDG) vorgegeben. Inhalte und Ziel einer genetischen Beratung sind abhängig von der konkreten Fragestellung (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. 2018):

- Informieren über Ätiologie zugrunde liegende Pathologien, Erkrankungswahrscheinlichkeiten, Differentialdiagnosen, Prognose eines möglichen Krankheitsverlaufs und aktuelle Behandlungsmöglichkeiten
- Aufklären über die Indikationen von genetischen Untersuchungen, Deutung von Ergebnissen und deren Aussagekraft für aktuelle und zukünftige Familienmitglieder
- Klarstellen der rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen

1.5 Aktueller diagnostischer Untersuchungsablauf

Das Universitätsklinikum Tübingen orientiert sich als zertifiziertes Darmkrebszentrum in Diagnostik, klinischer Versorgung und Dokumentation an SOPs (Standard Operating Procedure.) Diese basieren auf Empfehlungen des deutschen HNPCC-Konsortiums (Pfrötzschnier 2022). Zu den Charakteristika des Lynch-Syndroms zählen neben bestimmter Tumorentität, das Erkrankungsalter, die Tumorphistologie, die Familienanamnese, die Molekularpathologie und die Molekulargenetik (Rabban et al. 2014).

Zusammenfassend lassen sich Zusammenspiel und Zielsetzung der einzelnen Diagnostikwerkzeuge bei Patienten mit Verdacht auf ein Lynch-Syndrom aus der vereinfachten Darstellung des Diagnostikzweiges in Abbildung 1 ableiten.

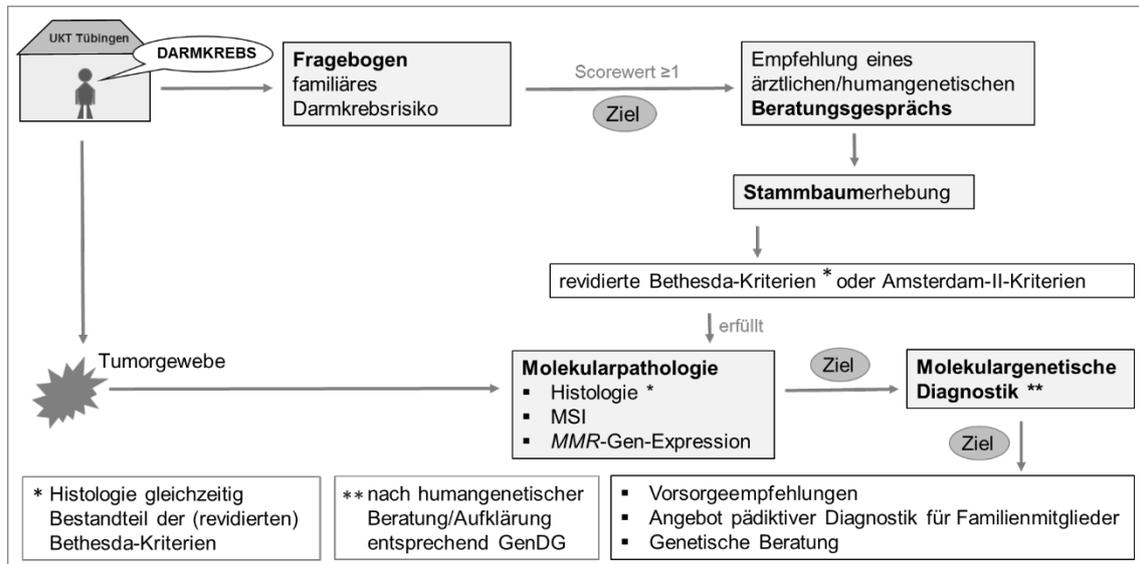


Abbildung 1: Diagnostischer Untersuchungsablauf bei Verdacht auf Lynch-Syndrom

1.6 Therapie-, Vorsorge- und Nachsorgespezifika

Der molekulargenetische Nachweis eines Lynch-Syndroms zieht Konsequenzen bezüglich Therapieschemata und Vorsorgeempfehlungen nach sich. In Bezug auf Therapiebesonderheiten sei hierbei als konkretes Beispiel der Anti-PD-1-Immun-Checkpoint-Antikörper Pembrolizumab und sein Ansprechen bei Tumoren mit *MMRG*-Expressionsverlust genannt (Le et al. 2017). Für die Vorsorgeempfehlungen gilt es zwischen zwei möglichen Szenarien zu differenzieren. Erfolgt die gesicherte Diagnose eines Lynch-Syndroms bei einer

bereits an Krebs erkrankten Person, wie im Falle der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie, gelten andere Vorsorgeempfehlungen als bei Personen, bei denen die Diagnose eines Lynch-Syndroms bei einem nahen Familienangehörigen gestellt wird.

Bei bestehender Krebserkrankung ohne Nachweis eines Lynch-Syndroms oder „wenn die krankheitsverursachende Mutation bei einer Risikoperson ausgeschlossen wurde, gelten die allgemeinen [altersadaptierten] Krebsvorsorgemaßnahmen“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, 60).

1.6.1 Vorsorgeempfehlungen bei bereits bestehender Krebserkrankung und gesichertem HNPCC-Syndrom

Neben den oben genannten therapeutischen Konsequenzen wird bei diesen Patienten laut oben genannten S3-Leitlinie ein erweitertes und modifiziertes Vorsorgeprogramm angestrebt. Nach dieser S3-Leitlinie wird bei der Diagnose eines Kolon-Karzinoms bei einem HNPCC-Patienten generell keine partielle Kolektomie empfohlen. Dem Patienten wird geraten Termine zur Koloskopie „zusätzlich zur üblichen Nachsorge postoperativ“ wahrzunehmen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019). Die Bedeutung dieser engmaschigen Kontrollen und Screeningverfahren ist in Zusammenhang mit dem erheblichen Lebenszeitrisiko für eine metachrone Tumorerkrankung zu sehen (Meyer et al. 2009).

1.6.2 Vorsorgeempfehlungen bei Familienangehörigen eines Lynch-Syndrom-Patienten

Für Verwandte ersten Grades eines Patienten mit nachgewiesenem Lynch-Syndrom gelten besondere Vorsorge- und Testempfehlungen (Friedl und Propping 2007). Wie 2004 im Deutschen Ärzteblatt publiziert und bei Kohlmann und Gruber (2004) sowie Meyer et al. (2009) beschrieben, sollte bei Angehörigen zunächst „eine entsprechende Keimbahnmutationssuche [...] nach den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der

Bundesärztekammer und dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) erfolgen“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, 53) (Schulmann et al. 2004; Kohlmann und Gruber 2004; Meyer et al. 2009). In der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2019) ist empfohlen, dass dies im Rahmen einer genetischen Beratung vor dem 25. Lebensjahr und ab dem 18. Lebensjahr erfolgen sollte um bei spezifischem familiärem Mutationsnachweis entsprechende Vorsorgeprogramme wahrnehmen zu können. Hierzu gehört unter anderem eine jährliche Koloskopie ab dem 25. Lebensjahr, beziehungsweise bis fünf Jahre vor dem frühesten Ersterkrankungsalter eines Familienmitglieds (Kohlmann und Gruber 2004; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019). Grundlage hierfür ist die Erkenntnis, dass bei HNPCC-Patienten früher Polypen entstehen und es früher zur Entartung (innerhalb von 2-3 Jahren) kommt, als bei anderen Patienten (>10 Jahre) (Liu 2020). Besonderheiten gelten zudem bei weiblichen Lynch-Syndrom-Mutationsträgerinnen bezüglich angepasster gynäkologischer Vorsorgeintervalle (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019).

1.7 Problemhintergrund und Fragestellung

Vor dem bereits aufgeschlüsselten fachlichen Hintergrund versucht die vorliegende Studie, wie in Abbildung 2 veranschaulicht, den Patientenfragebogen zum erblichen Darmkrebsrisiko als ergänzendes, regelhaft eingesetztes Screening-Instrument zu untersuchen. Hauptintention war hierbei, die Bedeutung des Patientenfragebogens in der klinischen Anwendung am UKT sowie seine Möglichkeiten und Grenzen zu prüfen.

Einleitung

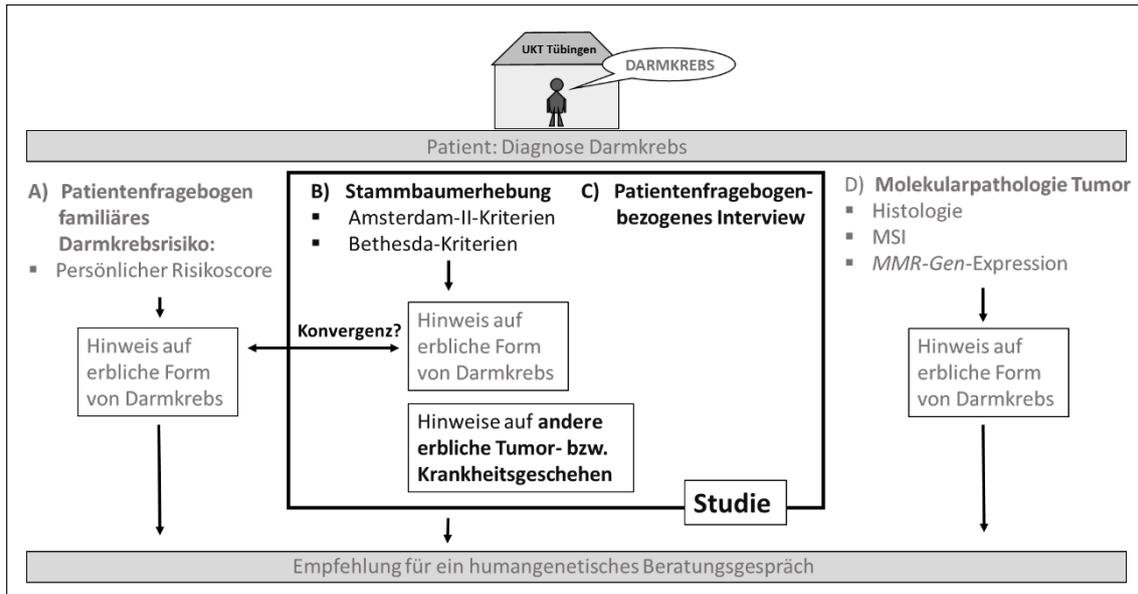


Abbildung 2: Design der Studie „Evaluation des klinischen Impacts familiärer Eigenanamnese im Vergleich zu einer qualifizierten Familienanamnese bei Darmkrebs“ im klinischen Setting der Universitätsklinik Tübingen mit den Studienschwerpunkten Stammbaumerhebung (B) und Evaluation des Patientenfragebogens (C)

Hierzu wurden die folgenden Fragestellungen bearbeitet:

Allgemein

- Untersuchung der Korrelation der Fragebogenantworten und einer humangenetischen Familienanamnese (Stammbaum) unter Einbeziehung immunhistochemischer Untersuchungsbefunde

Patientenfragebogen

- Inwieweit erfüllt der Patientenfragebogen sein Ziel, Darmkrebspatienten (am UKT) mit Indikation einer humangenetischen Beratung herauszufiltern?
- Führen Probleme verschiedenster Art beim Ausfüllen des Patientenfragebogens im klinischen Alltag zu einer fehlerhaften Auswertung und dadurch bedingt zu fehlerhaften Empfehlungen für HNPCC-Risikopersonen?

Stammbaum

- Ergibt sich aus dem Mehraufwand einer detaillierten Stammbaumerhebung ein ausreichender Mehrwert für die differenzialdiagnostische HNPCC-Abklärung im Vergleich zum Patientenfragebogen?

2 Material und Methoden

Die im Folgenden erläuterte Studie wurde unter der Projektnummer 158/2018BO2, der zuständigen Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen vorgelegt und von dieser bewilligt.

2.1 Studiendesign

Am UKT wurde in den Jahren 2018 und 2019 durch das Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik in enger Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Gastrointestinale Tumorerkrankungen (ZGO) eine prospektive, unizentrische, nicht-interventionelle Kohortenstudie zum Thema „klinischer Nutzen familiärer Eigenanamnese bei Darmkrebs“ durchgeführt. Der Schwerpunkt der Arbeit lag hierbei auf dem Ergebnisvergleich einer Eigenanamnese der Patienten durch Beantwortung des empfohlenen Patientenfragebogens der DKG mit einer humangenetischen Stammbaumerhebung. Vorhandene histopathologische Daten hierfür wurden miteinbezogen.

2.1.1 Patientenkollektiv

Patienten mit der Manifestation einer Darmkrebserkrankung wurden als Zielgruppe definiert. Im Sinne der Umsetzbarkeit kam es zu einer Teilerhebung dieser Grundgesamtheit. Anhand von Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6) ergab sich durch das damit einhergehende Auswahlverfahren die zu untersuchende Stichprobe. Durch die zwei jeweils angewandten Screeningverfahren (Patientenfragebogen und Stammbaumerhebung) für die Einschätzung des familiären Darmkrebsrisikos handelte es sich um eine verbundene Stichprobe.

Material und Methoden

Table 5: Einschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien, sofern eine schriftliche Einwilligung erfolgt war
<ul style="list-style-type: none">▪ Patienten mit Anbindung zur Primär- oder Sekundärversorgung an das ZGO der Uniklinik Tübingen▪ Patienten mit Darmkrebs

Table 6: Ausschlusskriterien der Studie

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">▪ Minderjährige oder nicht einwilligungsfähige Patienten▪ Patienten ohne, beziehungsweise zu geringfügige, Kenntnisse der deutschen Sprache▪ Keine Informationen zur Familienanamnese anamnestisch erhebbbar (z.B. aufgrund von Adoption)

2.1.2 Studienverlauf

Der Studienverlauf mit Analysemerkmalen ist in Abbildung 3 dargestellt. Der Einschluss der Probanden in die Studie geschah nach erfolgter mündlicher Aufklärung, Aushändigung der Probandeninformation und Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.

Faktoren wie die Darmkrebs-Primärfallzahlen des Jahres 2017 am UKT Tübingen hatten einen Einfluss auf die Festlegung der zu erreichenden Stichprobengröße. Eine Zielgröße von 100 Probanden galt vorab als ausreichend geprüft, um Tendenzen des von der DKG empfohlenen Patientenfragebogens zu beschreiben.

Material und Methoden

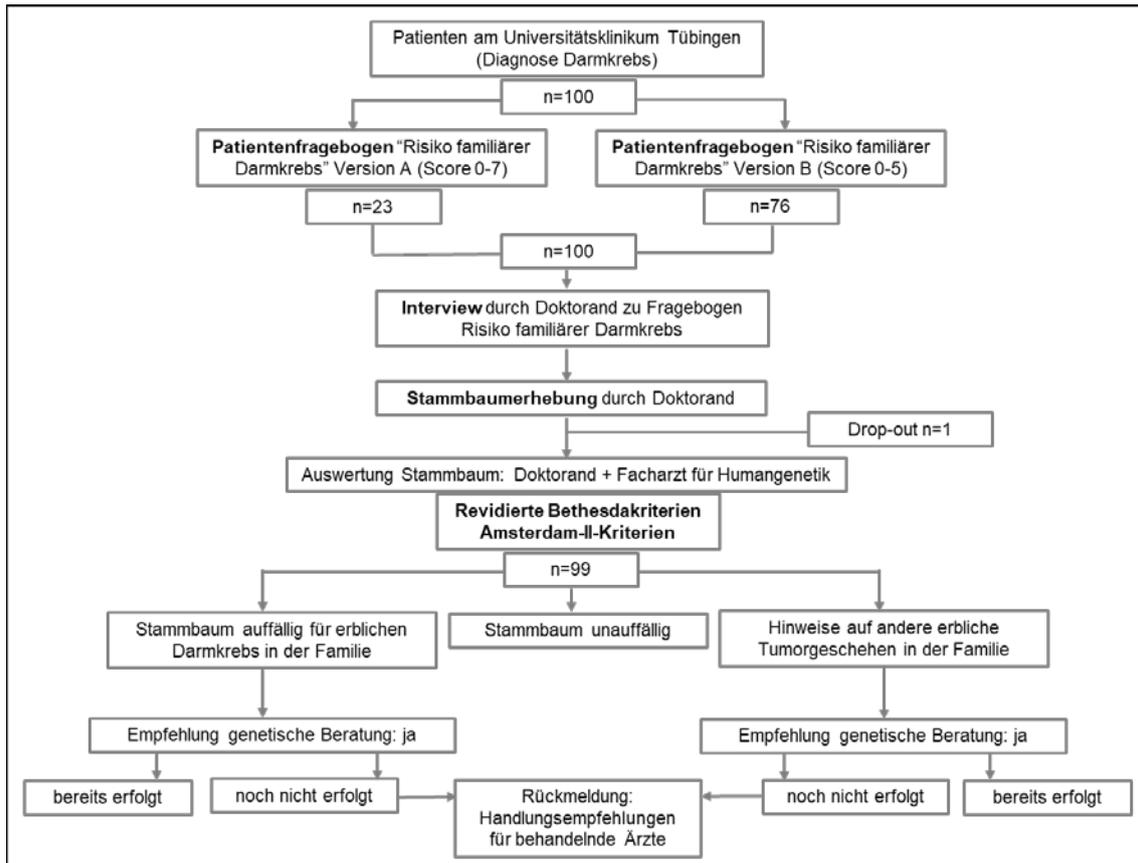


Abbildung 3: Studienverlauf mit Darstellung des Studienaufbaus und -ablaufs sowie Analysemerkmalen

Die Kontaktaufnahme bei einem Teil der Patienten fand in den Ambulanzen und der gastroenterologischen Station der Medizinischen Klinik statt. Bei den restlichen Probanden kam es im Rahmen ihres stationären Aufenthalts auf den chirurgischen Stationen zur persönlichen Kontaktaufnahme durch den Doktoranden. Beeinflusst wurde die Auswahl der Teilnehmenden durch die Rekrutierungszeitspanne der Studie von 15 Monaten sowie die Umsetzungsmöglichkeiten im Rahmen des Klinikalltags. Der Doktorand hatte bei der Erhebung der Daten keinen Einfluss auf die zeitliche Planung der Patiententermine im ambulanten und stationären Setting. Eine Korrelation von Arbeitszeit des Doktoranden und Erreichbarkeit zur Rekrutierung des Studienteilnehmers beruhte demnach auf Zufälligkeit. Im Studienplan wurde eine Kontaktdauer von 15 bis 30 Minuten je Proband veranschlagt.

Insgesamt nahmen an der unizentrischen Studie 100 Patienten des UKT teil. Die Drop-out-Rate der Studie betrug 1%, da einer der Patienten bei der Auswertung

und Diskussion der Ergebnisse nicht berücksichtigt werden konnte. Bei konkreter Nachfrage durch den Doktoranden gab der Patient an, adoptiert worden zu sein und keine Informationen über biologische Vorfahren zu haben. Somit war keine Stammbaumerhebung im erforderlichen Umfang möglich.

2.2 Patientenfragebogen zum familiären Darmkrebsrisiko

Den Grundstein der vorliegenden Studie bildete der von der Arbeitsgruppe „Familiärer Darmkrebs“ des Instituts für Humangenetik in Bonn entwickelte, von der DKG freigegebene Patientenfragebogen zum familiären Darmkrebsrisiko. Dieser wurde lediglich im Layout durch die Universitätsklinik Tübingen modifiziert (https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Erhebungs-und-Kennzahlenboegen/patientenfragebogen_genetik_DZ-B2_190322.pdf&cid=32825). Hierbei können die revidierten Bethesda-Kriterien durch den Einsatz eines einfachen „Ja/Nein“-Abfragesystems in Fragebogenform abgefragt werden (Humangenetik Bonn 2021).

Für den Score jedes einzelnen Patientenfragebogens wurden in der Studie ausschließlich alle eindeutig gekennzeichneten „Ja“- oder „Nein“-Antworten gewertet.

Der in der Studie als „Version A“ (Stand vor 18.07.2018) bezeichnete und verwendeten Patientenfragebogen beinhaltete sieben Fragen (siehe Anhang B). Es konnte hier in der Form eines einfachen, laienverständlichen „Ja/Nein“-Abfragesystems ein minimaler Score von 0 (7-mal „Nein“) und ein maximaler Score von 7 (7-mal „Ja“) erreicht werden.

Patientenfragebogen Version A

1. Wurde bei einem erstgradig Verwandten von Ihnen (Eltern, Geschwister oder Kinder) Darmkrebs festgestellt?
2. Wurde bei Ihnen oder bei einem Verwandten vor dem 50.Lebensjahr Darmkrebs festgestellt?
3. Wurden bei Ihnen oder einem Verwandten gleichzeitig oder nacheinander zwei Krebserkrankungen in einem der unten genannten Organe* festgestellt?
4. Gibt es in Ihrer Familie eine Person, die an Darmkrebs erkrankt ist und noch mindestens einen erstgradig Verwandten (Eltern, Geschwister oder Kinder) hat, bei dem vor dem 50.Lebensjahr eine Krebserkrankung in einem der unten genannten Organe* festgestellt wurde?
5. Gibt es in Ihrer Familie eine Person, die an Darmkrebs erkrankt ist und noch mindestens zwei weitere Verwandte hat, bei denen eine Krebserkrankung in einem der unten genannten Organe* festgestellt wurde?
6. Wurde bei einem Familienangehörigen ein Polyp (Adenom) im Dickdarm vor dem 40.Lebensjahr gefunden?
7. Wurden bei einem Familienmitglied zahlreiche (mehr als 10) Polypen (Adenome) im Dickdarm gefunden oder die Diagnose einer Polyposis gestellt?

* Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen

Abbildung 4: Version A (Stand vor 18.07.2018) des Patientenfragebogens (Deutsche Krebsgesellschaft=DKG) zur Ermittlung des Risikos für familiären Darmkrebs

Im Anschluss an den Patientenfragebogen fand der Befragte eine Erklärung (siehe Tabelle 7) bezüglich des individuell erreichten Scores im Zusammenhang mit dem individuellen familiären Darmkrebsrisikos vermerkt.

Material und Methoden

Tabelle 7: Auswertungserklärung zum Patientenfragebogen Version A (DKG)

Auswertungserklärung: Fragebogen Version A	
alle Fragen mit NEIN beantwortet	Es ist nicht von einem erhöhten Darmkrebsrisiko auszugehen. Die allgemeinen empfohlenen Früherkennungsuntersuchungen bezüglich Darmkrebs sollten wahrgenommen werden.
nur Frage 1 mit JA beantwortet	Es besteht ein familiäres Risiko für Darmkrebs, weshalb etwas engmaschigere Früherkennungsuntersuchungen wahrgenommen sollten, als bei der Allgemeinbevölkerung empfohlen ist. Genaueres sollte mit behandelndem Arzt besprochen werden.
mindestens eine der Fragen 2. - 7. mit JA beantwortet	Es besteht die Möglichkeit, dass in der Familie eine erbliche Form von Darmkrebs vorliegt. Zur weiteren Abklärung ist eine humangenetische Beratung empfohlen.

Im Studienverlauf wurde seitens der DKG der Patientenfragebogen Version A auf eine aktualisierte Version (Patientenfragebogen Version B) umgestellt. Dieser kam ab dem 24. Studienprobanden regelhaft zum Einsatz. Stichtag hierbei war der 15.10.2018. Die Aussagekraft bezüglich der Erfassung des Risikos auf familiären Darmkrebs galt trotz Änderung der Patientenfragebogenversion von A auf B als weiterhin gegeben. Bei der aktualisierten Version B erfolgte die Abfrage unverändert durch ein laienverständlichen „Ja/Nein“-Abfragesystem mit einem maximal zu erreichenden Score von 5 (5-mal „Ja“) und einem minimalen Wert von 0 (5-mal „Nein“).

Bei Patientenfragebogen „Version B“ (Stand ab 18.07.2018) erfolgte durch die Ersteller eine Reduzierung des Patientenfragebogens auf fünf Fragen (siehe Abbildung 5). Hierbei kam es zu einer sprachlichen Abänderung der Frage 3, sowie dem Zusammenschluss der Fragen Nummer 6 und 7. Zudem wurde der Frageninhalt der Fragen 1 und 2 zusammengeführt (Original siehe Anhang C).

Material und Methoden

Patientenfragebogen Version B	
1.	Wurde bei Ihnen oder einem Ihrer Eltern, Geschwister oder Kinder Darmkrebs vor dem 50. Lebensjahr festgestellt?
2.	Wurde bei Ihnen oder bei einem Ihrer Verwandten vor dem 50. Lebensjahr Darmkrebs festgestellt?
3.	Wurden bei Ihnen oder einem Verwandten mehrere Krebserkrankungen gleichzeitig oder nacheinander in einem der folgenden Organe festgestellt? (Krebserkrankung im Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)
4.	Gibt es in Ihrer Familie neben Ihnen mindestens 2 Personen, die an Darmkrebs oder an Krebserkrankungen an einem der folgenden Organe erkrankt sind? (Krebserkrankung im Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)
5.	Wurden bei Ihnen oder einem Ihrer Verwandten mehr als 10 Polypen gleichzeitig im Dickdarm gefunden oder die Diagnose einer „Polyposis“ gestellt?

Abbildung 5: Version B (Stand ab 18.07.2018) des Patientenfragebogens (Deutsche Krebsgesellschaft=DKG) zur Ermittlung des Risikos für familiären Darmkrebs

Ebenso wie der Patientenfragebogen änderte sich auch die Erklärung des Scores. Entscheidend für eine Deutung war nun ein Score ≥ 1 (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Auswertungserklärung zum Patientenfragebogen Version B (DKG)

Auswertungserklärung: Fragebogen Version B	
mindestens eine Frage mit JA beantwortet	Es besteht die Möglichkeit, dass in der Familie eine erbliche Form von Darmkrebs vorliegt. Zur weiteren Klärung wird eine Vorstellung in einer humangenetischen Sprechstunde oder weiterführende Untersuchungen durch die behandelnden Ärzte empfohlen. Beim Verdacht auf ein Lynch-Syndrom ist die Einleitung einer Abklärung entsprechend dem in den entsprechenden Leitlinien empfohlenen Vorgehen sinnvoll.
keine Frage mit JA beantwortet	Das Risiko für das Auftreten von Darmkrebs ist in der Familie trotzdem höher als in der Allgemeinbevölkerung. Grund hierfür ist der festgestellte Darmkrebs. Eltern, Geschwister oder Kinder sollten frühzeitigere (Früherkennungs-)Untersuchungen wahrnehmen, als üblicherweise empfohlen. Untersuchungen und Abstand derselben sollte mit behandelndem Arzt besprochen werden.

Während bei Patientenfragebogen Version A die Unterscheidung, ob Frage 1 oder die Fragen 2 - 7 mit „Ja“ beantwortet werden zu beachten ist, spielt es bei Version B keine Rolle, welche der Fragen mit „Ja“ beantwortet werden. Wird die Frage 1 in der Version A als einziges mit „Ja“ beantwortet (Score =1) gilt die Rücksprache mit einem verantwortlichen Arzt als angeraten. Ist eine der Fragen 2-7 jedoch entscheidend für einen Scorewert von 1, so gilt auch bei Patientenfragebogen der Version A die Empfehlung für eine humangenetische Beratung.

2.3 Interview- und Evaluationsbogen

Eine Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed® ergab, dass zu Studienbeginn 2017 keine vergleichbare Auswertung in Bezug auf den empfohlenen Patientenfragebogen der DKG zu dessen Evaluation bekannt war. Daher wurde eigens ein kurzer Interview- und Evaluationsbogen durch den Doktoranden in Rücksprache mit dem Studienleiter zur vergleichbaren Auswertung der Antwortoptionen im Patientenfragebogen zum familiären Darmkrebsrisiko entwickelt. Dieser Interviewbogen (siehe Anhang E bis H) wurde nicht statistisch validiert, sondern in einem Pretest von 26 Fragebögen aufgrund von besserer Informationsstrukturierung zwischenevaluiert. Als Informationsquelle bei der Anwendung dieses Interview- und Evaluationsbogen wurde auf die Methode eines qualitativen Experteninterviews zurückgegriffen. Die Entscheidung für eine „face to face“-Befragungsform fiel bewusst um unterschiedlichste Aspekte des Patientenfragebogens (DKG) über den Score hinaus erfassen und berücksichtigen zu können.

Im Rahmen des Interviews wurde ermittelt und festgehalten, ob die Patienten den Patientenfragebogen der DKG vollständig ausgefüllt hatten. Falls dies nicht der Fall war oder Unsicherheiten beim Ausfüllen seitens des Patienten aufgetreten waren, wurde auf jene Fragen näher eingegangen. Der Patient sollte nun dem Interviewenden angeben, welche Gründe zu Beantwortungsschwierigkeiten geführt hatten. Hierbei gab es die Möglichkeit der Mehrfachnennung, wie *„Formulierungsschwierigkeiten“*, *„fehlendes Vorwissen“* und *„Sonstiges“*

Zwei Fragen zielten auf äußere Umstände bei der Beantwortung des Patientenfragebogens ab. Der Patient sollte angeben, ob das Ausfüllen des Patientenfragebogens mithilfe eines Arztes geschehen war und/oder ob der Patient ihn allein ausgefüllt hatte. Falls erfragt werden konnte, welche Bezugsperson bei der Beantwortung des Patientenfragebogens geholfen hatte, wurde der Beziehungsstatus per Freitext auf dem Evaluationsbogen vermerkt.

Der dritte Fragenabschnitt des Interview- und Evaluationsbogens beschäftigte sich mit der Verständlichkeit des Patientenfragebogens (DKG). Die Befragten sollten per Einfachnennung angeben, ob sie den Patientenfragebogen insgesamt

„*einfach*“ oder „*schwierig*“ zu beantworten fanden. Zwei weitere Fragen lieferten Antworten darüber, ob die Auswertungserklärung von den Patienten gelesen worden war und ob sie diese als „*verständlich*“ beziehungsweise „*nicht verständlich*“ aufgefasst hatten.

2.3.1 Entwicklung des Interview- und Evaluationsbogen

Der Interview- und Evaluationsbogen umfasste in der finalen Version 2.0 (siehe Anhang H) drei thematisch variable Abschnitte mit insgesamt fünf Fragen, wobei sich durch die Beantwortung der ersten Frage bis zu fünf Unterfragen ergeben konnten. Insgesamt kamen vier Vorlageversionen des Interviewbogens zum Einsatz (siehe Anhang E bis H). Die Entwicklung von Version 1.0 (n=1) zu 1.1 (n=1) bestand aus der Erweiterung des Interviewteils um eine weitere Frage, die sich auf die Unterstützung des Patienten beim Ausfüllen des Patientenfragebogens durch ein Mitglied des ärztlichen Personals bezog. Version 1.1 (n=1) zu 1.2 (n=24) enthielt eine Ergänzung in Form eines detaillierteren Abschnitts über die Protokollierung des Patientenfragebogen-Score des Patienten. Nach weiteren 22 Teilnehmern kam es erneut zu einer Re-Evaluation unter Einbeziehung der gewonnenen Anwendungserfahrungen des Patientenfragebogens. Nachdem vermehrt Teilnehmer angaben, Unterstützung beim Ausfüllen des Patientenfragebogens durch ihre Familienangehörigen gehabt zu haben, wurde hierzu in der Version 2.0 eine weitere Frage eingefügt. Die Frage wurde bei den Probanden, bei welchen die Versionen 1.0, 1.1, 1.2 zur Anwendung kamen, nicht nachevaluiert. Waren bei diesen Probanden im Freitext eine unterstützende Person vermerkt, wurde diese Information ebenfalls in den Datenpool eingepflegt.

2.4 Stammbaumerhebung

Direkt an das fragengebundene Interview zum Patientenfragebogen schloss sich die Stammbaumerhebung durch den Doktoranden an. Grundlage hierfür war eine durch den Doktoranden ausgearbeitete Vorlage mit definierter Zeichenlegende, in die der Proband als Indexperson als Ausgangspunkt eingetragen wurde (siehe Anhang D).

Die Vorgabe einer Familienanamnese (Stammbaum) über mindestens drei Generationen ergab sich aus der Empfehlung der Leitlinie über den Umfang von humangenetischen Beratungen (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. 2018) sowie in Anlehnung an die SOPs der Dokumentation zur Datenerfassung im Rahmen des HNPCC-Verbundes (Deutsches HNPCC-Konsortium 03.07.2017). Bei der Erstellung des Stammbaumes wurde für jedes ergänzende Familienmitglied die in Tabelle 9 ersichtlichen Kriterien unter dem Aspekt möglicher Tumorerkrankungen vermerkt. Erfragt wurde zudem, ob Familienmitglieder adoptiert wurden und ob blutsverwandte Partnerschaften in der Familie bestehen.

Tabelle 9: Berücksichtigte Kriterien bei der Stammbaumerhebung

Kriterien
1) Geschlecht
2) Geburtsjahr
3) Krebsdiagnose/n mit Erfassung des Datums der Ersterkrankung, beziehungsweise Angabe Alter bei Ersterkrankung
4) Sterbejahr, beziehungsweise Angabe Todesalter
5) Gegebenenfalls indikationsbezogene Zusatzinformationen (Polypektomie et cetera)

Da eine Überprüfung der Angaben der Studienteilnehmer über Angehörige auf Korrektheit und Vollständigkeit nicht möglich war, wurden in der Studie die Aussagen der Teilnehmer als zutreffend kategorisiert.

2.4.1 Dokumentation und Bewertung der Stammbäume

Die Dokumentation und Bewertung fanden durch entsprechende Abschnitte auf den Interview- und Evaluationsbögen statt. Hierbei ergaben sich im Auswertungsteil der Stammbäume durch Ergänzungen hinsichtlich der Übersichtlichkeit vier Versionen in Korrespondenz mit den Abschnitten des Probandeninterviews. Bei Version 1.1 wurden im Vergleich zur Vorgängerversion eine Bewertungsbox mit der Frage nach Hinweisen auf ein familiäres Tumorgeschehen und ein Abschnitt zur Patientenrücksprache ergänzt. Bei dem Studienteilnehmer, der anhand Interviewbogen Version 1.0 befragt wurde, wurde ergänzend zum Informationsgewinn auch Version 1.1 abschnittsweise angewandt. Version 1.1 (n=1) zu 1.2 (n=24) enthielt eine Ergänzung in Form eines detaillierteren Abschnitts über die Protokollierung der Auswertung mittels

revidierten Bethesda- und Amsterdam-II-Kriterien und der Konvergenz Stammbaum versus Patientenfragebogen. Zusätzlich wurde die Möglichkeit geschaffen, Differenzialdiagnosen ausführlicher und Informationen die Pathologie betreffend zu vermerken, sowie den Wunsch einer Rückmeldung an die medizinisch Verantwortlichen des Patienten festzuhalten.

2.4.2 Auswertung nach revidierten Bethesda- und Amsterdam-II-Kriterien

Die Beurteilung der Stammbäume erfolgte zusammen mit einem Facharzt für Humangenetik. Die Auswertung der Frage nach Hinweisen für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms oder anderen Differenzialdiagnosen geschah anhand der Amsterdam-II-Kriterien und der (revidierten) Bethesda-Kriterien (siehe Kapitel 1.4.1 und 1.4.2). Die als Hinweisgeber berücksichtigten Tumorentitäten wurden in der Studie durch den in den Amsterdam-II- und revidierten Bethesda-Kriterien festgesetzten klassischen Formenkreis des Lynch-Syndroms limitiert (siehe Kapitel 1.2.2). Die Entscheidung wurde aufgrund der in den Fragebögen abgefragten Tumorentitäten getroffen, um eine Vergleichbarkeit zum Stammbaum zu gewährleisten. Bei Auffälligkeiten beziehungsweise angeratener Empfehlungen bezüglich weiterer Diagnostik oder einer genetischen Beratung erfolgte, falls vom Patienten im Rahmen der Einwilligungserklärung schriftlich bejaht, eine Rückmeldung an die betreuenden Ärzte über das ZGO.

2.5 Datenerhebung und -auswertung

Die für die Stammbaumauswertung nach den revidierten Bethesda-Kriterien erforderlichen Informationen zur Histologie und Tumorentität wurden aus den elektronischen Patientenakten des UKT aggregiert. Ebenso verfahren wurde mit den Auskünften, in welchem Umfang eine Untersuchung der *MMR-Genexpression* und/oder eine Mikrosatellitenanalyse bei den Studienteilnehmenden bereits erfolgt waren. Der Verfügbarkeit und Zugänglichkeit der Daten geschuldet, können einzelne Datensätze unbewusst unvollständig geblieben sein.

Die Altersangaben der Studienteilnehmer wurden aus der elektronischen Patientenakte erfasst. Alters- und Datumsangaben, welche die Familienanamnese betreffen, liegen hingegen die Mitteilungen der Probanden

zugrunde. Dies gilt es bei Vergleichen mit demografischen Beschreibungen der Studienpopulation zu beachten. Abweichungen in der persönlichen Datierung der Tumorerstdiagnose durch den Proband im Gegensatz zur histologischen Bestätigung durch den Pathologen können in Einzelfällen bestehen.

Im Erhebungszeitraum der Studie wurden keine molekulargenetischen Daten in Form von gezielten Mutationsanalysen der Probanden aufgrund der regelhaft zeitlichen Verzögerung genetischer Diagnostik erhoben.

Die Datensätze und Stammbäume der vorliegenden Studie wurden im Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik der Universitätsklinik Tübingen hinterlegt.

2.5.1 Datenschutz

Die Rohdaten der Probanden wurden nach analoger Erhebung und Bewertung durch eine Verschlüsselung der personenbezogenen Merkmale in Form einer festgelegten Codierung pseudonymisiert und in die Studiendatenbank eingepflegt. Dies geschah im Sinne der „guten wissenschaftlichen Praxis“ nur nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis zum Datenschutz der Studienteilnehmenden (nach Mustertextvorlage der Universitätsklinik Tübingen). Die Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht blieb während der Datenerfassung und Auswertung bis hin zur Gegenwart stets gewahrt.

2.5.2 Statistik

Die statistische Auswertung, Abbildungen und Tabellen wurden mit Bestandteilen von „Microsoft Office Home and Student 2013 ®“ (Version 15.0.4859.1000) erstellt. Zum Verfassen der Textpassagen und Erstellen des Layouts wurde Microsoft Word ® verwendet. Abbildungen und Tabellen wurden mit Microsoft PowerPoint ® und Microsoft Excel ® erstellt.

Bezüglich der deskriptiven Statistik lag der Hauptfokus für die nominalen Studienparameter auf der übersichtlichen Darstellung absoluter und relativer Häufigkeitsverteilungen. Im Ergebnissteil sind die statistische Aufarbeitung und Vergleiche unter Darstellung der Werte als Prozentangaben und absolute Zahlen oder für normalverteilte kontinuierliche Werte als Mittelwert angegeben.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel sind die Ergebnisse gegliedert anhand der Studienschwerpunkte dargestellt. Zuerst erfolgt die Auswertung des Patientenkollektivs (siehe Kapitel 3.1) und der erhobenen klinischen Befunde (siehe Kapitel 3.2). Im Anschluss gilt das besondere Augenmerk der Analyse der Patientenfragebogenversionen A und B (siehe Kapitel 3.3), der Stammbaumerhebung (siehe Kapitel 3.4) und dem Probandeninterview (siehe Kapitel 3.6). Ein Ergebnisvergleich zeigt sich in Kapitel 3.5. Darüber hinaus werden die Daten der immunhistochemischen Untersuchungsergebnisse aufgeschlüsselt (siehe Kapitel 3.7).

3.1 Patientenkollektiv

Das in die Auswertung einbezogene Kollektiv der Studienteilnehmer bestand aus 99 Personen (n=99). Durchgeführt wurde die Studie mit insgesamt 100 Teilnehmenden. Gründe für den Drop-out einer der Probanden finden sich in Kapitel 2.1.2. Der Rekrutierungsvorgang erstreckte sich über einen Zeitraum von 15 Monaten. Abbildung 6 zeigt die Aufschlüsselung der Rekrutierungszahlen der einzelnen Monate im Zeitraum von 2018 - 2019. Die sich ergebenden Verteilungsschwankungen ergaben sich durch den in Kapitel 2.1.2 aufgeführten Studienverlauf.

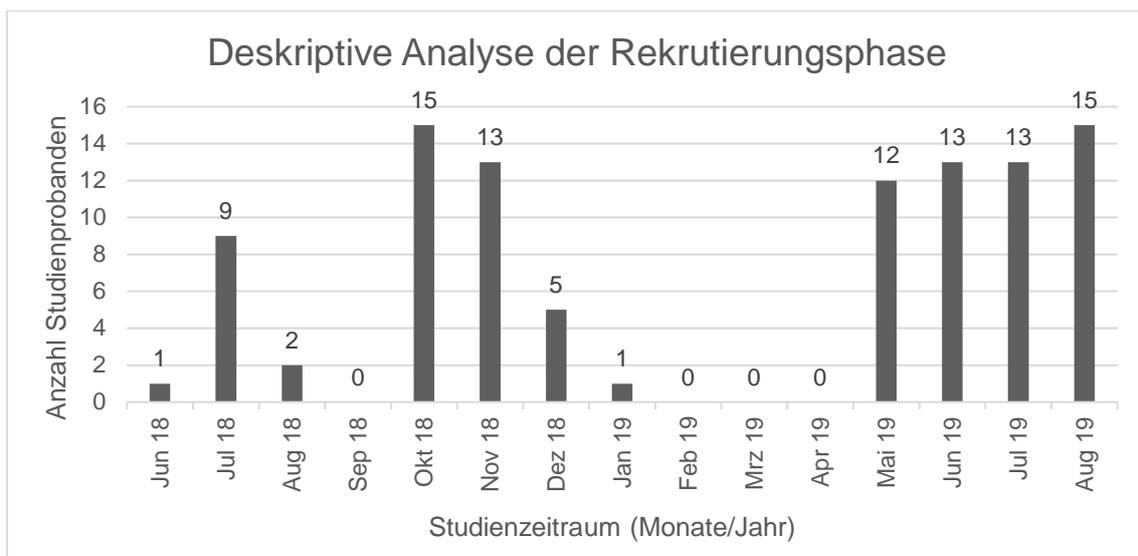


Abbildung 6: Rekrutierungszahlen ohne Drop-out (n=100) im Studienzeitraum Juni 2018 bis August 2019

Ergebnisse

Nicht statistisch erfasst wurde die präzise Dauer eines jeweiligen Probandenkontakts im Studienablauf. Jedoch zeigte sich regelmäßig ein benötigter Zeitaufwand von über 30 Minuten bis zu einer Stunde.

In Tabelle 10 ist die demografische Datenlage der Studienteilnehmer aufgeführt. Durchschnittlich waren die befragten Frauen 65,5 Jahre alt, während die Männer ein durchschnittliches Alter von 64,5 Jahre aufwiesen. Das Durchschnittsalter aller Teilnehmer betrug 64,9 Jahre, was sich im Maximum der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen andeutet.

Tabelle 10: Demografische Daten des Studienkollektivs aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Alter, mit Angabe der relativen Geschlechterverteilung pro Altersgruppe

Alter (Jahre)	Insgesamt (n=99)	Insgesamt %	Frauen (n=36)	Frauen %	Männer (n=63)	Männer %
20 – 29	1	1,0%	1	100,0%	0	0,0%
30 – 39	1	1,0%	1	100,0%	0	0,0%
40 – 49	8	8,2%	3	37,5%	5	62,5%
50 – 59	19	19,4%	3	15,8%	16	84,2%
60 – 69	34	34,7%	12	35,3%	22	64,7%
70 – 79	25	25,5%	9	36,0%	16	64,0%
80 – 89	11	11,2%	7	63,6%	4	36,4%

Der zeitliche Abstand vom Tag der Erstdiagnose eines Darmkrebses bis zur Studienteilnahme ist in Abbildung 7 aufgeführt. Mit 69,7% (n=69) stellt die Gruppe der Probanden mit einer Erstdiagnose innerhalb des Kalenderjahres der Studienteilnahme die Mehrheit dar. Bei den restlichen Probanden zeigten sich Abstände bis zu 10 Jahren mit Ausnahme von zwei Probanden mit 17 und 40 Jahren Abstand zur Erstdiagnose.

Ergebnisse

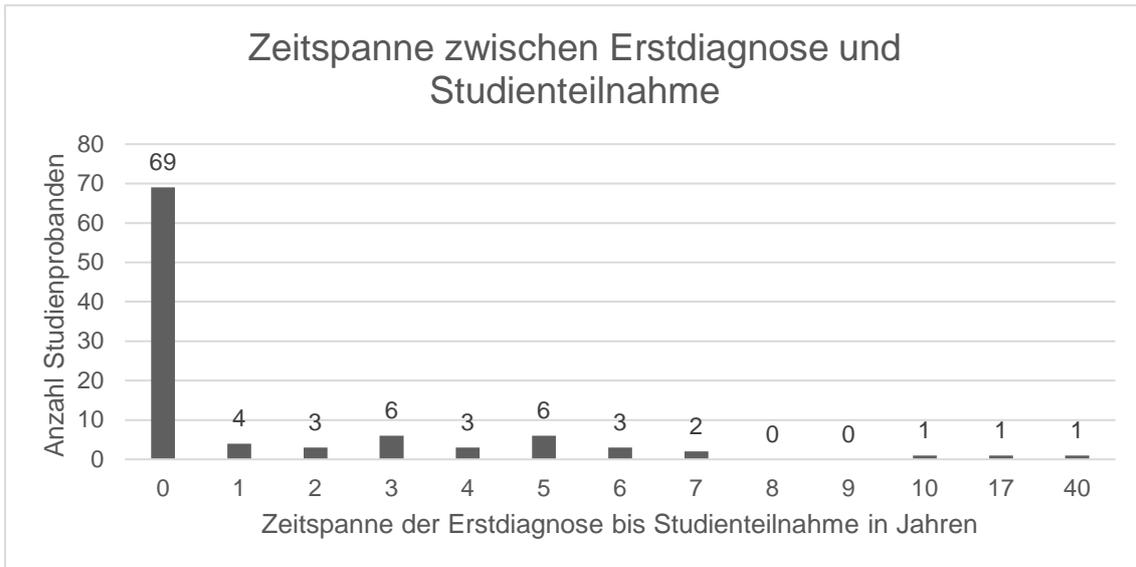


Abbildung 7: Aufteilung der Probanden (n=99) nach Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Studienteilnahme in Jahren

3.2 Klinische und histologische Befunde

Tabelle 11 schlüsselt die onkologischen Befunde der Probanden auf. Hauptaugenmerk liegt hierbei auf dem Alter bei Erstdiagnose einer Darmkrebserkrankung. Das Maximum an Erstdiagnosen eines Darmkrebsgeschehens zeigte sich im Alter von 60 bis 69 Jahren und lag bei 34,3%.

Tabelle 11: Aufschlüsselung der Darmkrebsbefunde der Studienteilnehmer (n=99) nach Lokalisation und Alter bei Erstdiagnose. Angabe der Absolutwerte wie auch relativer Häufigkeiten in Prozent

Altersgruppe (Jahre)	Kolon		Coecum		Rektum		Ileum		Insgesamt (n=99)	
	Kolon	Kolon %	Coecum	Coecum %	Rektum	Rektum %	Ileum	Ileum %	Insgesamt (n=99)	Insgesamt %
20 - 29	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,0%
30 - 39	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,0%
40 - 49	4	50,0%	1	12,5%	3	37,5%	0	0,0%	8	8,1%
50 - 59	7	36,8%	2	10,5%	10	52,6%	0	0,0%	19	19,2%
60 - 69	17	50,0%	4	11,8%	12	35,3%	1	2,9%	34	34,3%
70 - 79	15	60,0%	2	8,0%	8	32,0%	0	0,0%	25	25,3%
80 - 89	8	72,7%	2	18,2%	1	9,1%	0	0,0%	11	11,1%

Ergebnisse

Über die Lokalisation der Tumore hinaus wurden histologische Befunde betrachtet. Dabei zeigten sich in 5,1% (n=5) der Fälle eine Siegelring-Komponente und in 8,1% (n=8) der Fällen eine muzinöse Komponente. In der überwiegenden Mehrheit bei 84,8% (n=84) war ein Adenokarzinom ohne eine der beiden vorher genannten histologischen Auffälligkeiten beschrieben. Bei 2,0% (n=2) der Probanden ließen sich keine Informationen zur Tumorphistologie recherchieren.

In der Studie wurde der Frage nach der Anzahl unabhängiger Tumoren je Teilnehmenden nachgegangen. Bei 94,9% (n=94) der Studienteilnehmenden war zum Zeitpunkt der Datenerhebung nur eine Form von Darmkrebs bekannt. Bei 3,0% (n=3) der Probanden waren zwei, sowie bei 2,0% (n=2) drei Tumore aus dem Formenkreis des Lynch-Syndroms vorbekannt. Die Abbildung 8 konzentriert sich auf die fünf Probanden mit mehr als einer vorbekannten Tumorentität. Hierbei wurden Rezidive nicht als eigenständige Tumorerkrankung gewertet.

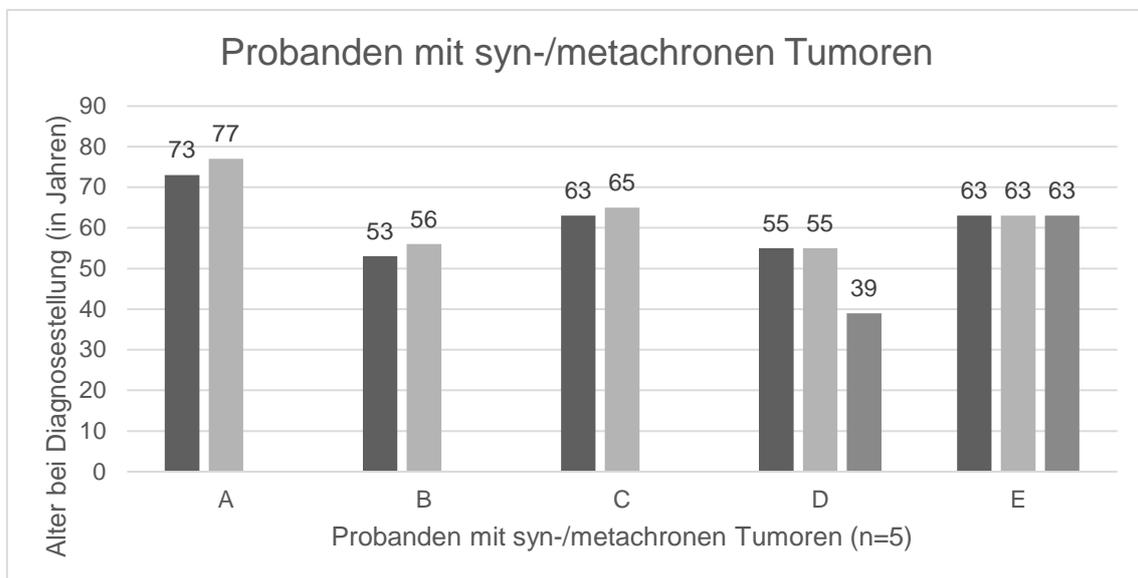


Abbildung 8: Darstellung der Probanden mit mehreren Tumordiagnosen (A=Colon-CA-FA/11, B=Colon-CA-FA/30, C=Colon-CA-FA/32, D=Colon-CA-FA/46 und E=Colon-CA-FA/52) aus dem klassischen Formenkreis des Lynch-Syndroms unter Angabe des Alters bei Diagnosestellung

3.3 Patientenfragebogen zum familiären Darmkrebsrisiko

Den Patientenfragebogen zum Screening auf familiäres Darmkrebsrisiko erhielt jeder der gewerteten Teilnehmer der Studie (n=99). Es erhielten 23,2% (n=23) der Probanden den Patientenfragebogen Version A und 76,8% (n=76) den Patientenfragebogen Version B (siehe Kapitel 2.2).

Welche Fragen entscheidend für das Zustandekommen des Scores und somit für die Frage nach einer Empfehlung für eine ärztliche Rücksprache oder humangenetische Beratung waren, zeigen die folgenden Tabelle 12 für Patientenfragebogen Version A und Tabelle 13 für Patientenfragebogen Version B.

Tabelle 12: Häufigkeit der positiven Antworten auf die Fragen des Patientenfragebogens Version A (n=7) unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit bezogen auf die Anzahl aller positiv beantworteten Fragen

Wortlaut	Anzahl der positiv beantworteten Fragen (Version A) n=7
Frage 1 Wurde bei einem erstgradig Verwandten von Ihnen (Eltern, Geschwister oder Kinder) Darmkrebs festgestellt?	2 (28,6%)
Frage 2 Wurde bei Ihnen oder bei einem Verwandten vor dem 50.Lebensjahr Darmkrebs festgestellt?	0 (0,0%)
Frage 3 Wurden bei Ihnen oder einem Verwandten gleichzeitig oder nacheinander zwei Krebserkrankungen in einem der unten genannten Organe* festgestellt?	2 (28,6%)
Frage 4 Gibt es in Ihrer Familie eine Person, die an Darmkrebs erkrankt ist und noch mindestens einen erstgradig Verwandten (Eltern, Geschwister oder Kinder) hat, bei dem vor dem 50.Lebensjahr eine Krebserkrankung in einem der unten genannten Organe* festgestellt wurde?	0 (0,0%)
Frage 5 Gibt es in Ihrer Familie eine Person, die an Darmkrebs erkrankt ist und noch mindestens zwei weitere Verwandte hat, bei denen eine Krebserkrankung in einem der unten genannten Organe* festgestellt wurde?	1 (14,3%)
Frage 6 Wurde bei einem Familienangehörigen ein Polyp (Adenom) im Dickdarm vor dem 40.Lebensjahr gefunden?	1 (14,3%)
Frage 7 Wurden bei einem Familienmitglied zahlreiche (mehr als 10) Polypen (Adenome) im Dickdarm gefunden oder die Diagnose einer Polyposis gestellt?	1 (14,3%)

* *Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (Nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen*

Insgesamt 7-mal wurde auf dem Patientenfragebogen Version A eine Frage mit „Ja“ beantwortet. Wobei 21,7% (n=5) der Probanden je nur eine Frage und 4,3% (n=1) zwei Fragen des Patientenfragebogens mit „Ja“ kennzeichneten.

Ergebnisse

Tabelle 13: Häufigkeit der positiven Antworten auf die Fragen des Patientenfragebogens Version B (n=64) unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit bezogen auf die Anzahl aller positiv beantworteten Fragen

Wortlaut	Anzahl der positiv beantworteten Fragen (Version B) n= 64
Frage 1 Wurde bei Ihnen oder einem Ihrer Eltern, Geschwister oder Kinder Darmkrebs vor dem 50. Lebensjahr festgestellt?	15 (23,4%)
Frage 2 Wurde bei Ihnen oder bei einem ihrer Verwandten vor dem 50. Lebensjahr Darmkrebs festgestellt?	16 (25,0%)
Frage 3 Wurden bei Ihnen oder bei einem ihrer Verwandten mehrere Krebserkrankungen gleichzeitig oder nacheinander in einem der folgenden Organe festgestellt? (Krebserkrankung im Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)	19 (29,7%)
Frage 4 Gibt es in Ihrer Familie neben Ihnen mindestens 2 Personen, die an Darmkrebs oder an Krebserkrankungen an einem der folgenden Organe erkrankt sind? (Krebserkrankung im Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)	12 (18,8%)
Frage 5 Wurden bei Ihnen oder einem Ihrer Verwandten mehr als 10 Polypen gleichzeitig im Dickdarm gefunden oder die Diagnose einer „Polyposis“ gestellt?	2 (3,1%)

Bei Patientenfragebogen Version B (n=76) wurden insgesamt 64 Fragen mit „Ja“ beantwortet. Frage 3 wurde hierbei mit 29,7% (n=19) am häufigsten bejaht.

Die Abbildung 9 zeigt die Anzahl der Probanden anhand der erreichten Punktzahl unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientenfragebogenversion.

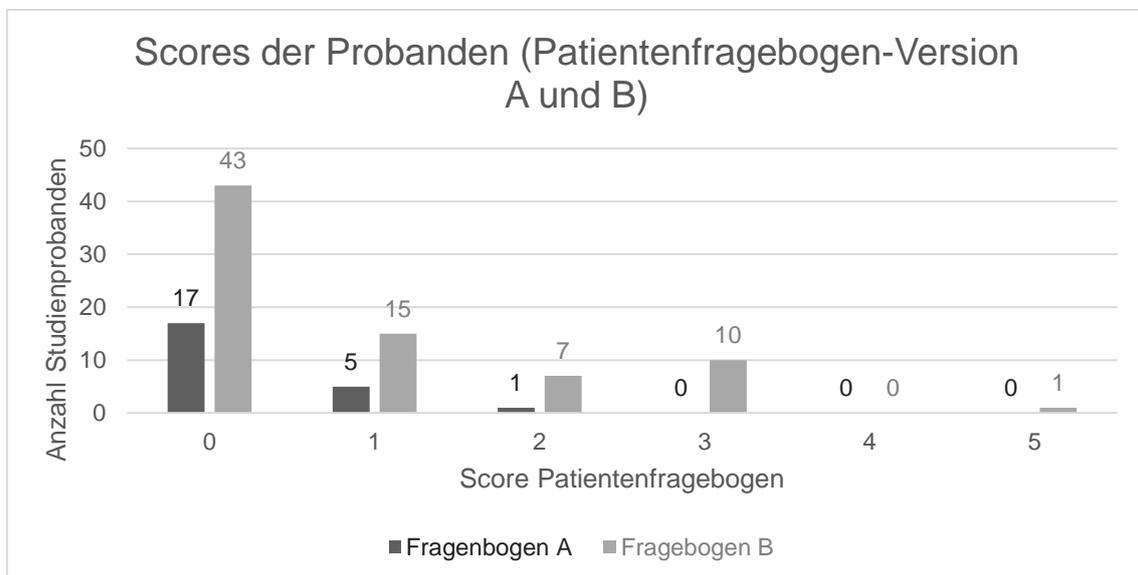


Abbildung 9: Score der Probanden (n= 99) aufgeschlüsselt nach erreichtem Score und Patientenfragebogenversion A oder B.

Bei Patientenfragebogen Version B erzielten 43,4% (n=33) der Probanden einen Score ≥ 1 und damit eine Empfehlung für eine humangenetische Beratung. Bei

Ergebnisse

Patientenfragebogen Version A war bei 17,4% (n=4) der Probanden bei einem Score von ≥ 1 eine humangenetische Beratung empfohlen. Hierbei wurden die Probanden (n=2), die nur Frage 1 in Version A mit „Ja“ beantworteten nicht berücksichtigt (siehe Auswertungsbesonderheiten des Patientenfragebogens Version A Kapitel 2.2). Auf der Basis dieser Ergebnisse erhielten durch Patientenfragebogen Version A und B 37,4% (n=37) der 99 Probanden eine Empfehlung für eine humangenetischen Beratung.

3.4 Stammbaumerhebung

Insgesamt zeigten sich bei 36,4% (n=36) der 99 Stammbäume Hinweise auf ein familiäres Tumorgeschehen verschiedenster Genese. Bei einem dieser Stammbäume (2,8%) konnte die Verdachtsdiagnose nicht näher spezifiziert werden. In 8,3% (n=3) der Stammbäume deuteten sich zwei Differenzialdiagnosen an. Es ergaben sich unter anderem bei auffälliger Familienanamnese 31-mal „HNPCC“, 4-mal „familiärer Brustkrebs“ und 3-mal „FAP“ als gezielte Verdachtsdiagnosen. Einzelne Stammbäume werden als Beispielfälle werden in der Diskussion aufgeführt. Die Tabelle mit der Aufführung der gesamten Studienteilnehmer findet sich im Anhang (siehe Tabelle 18).

3.4.1 Auswertung nach revidierten Bethesda-Kriterien

Bei der Auswertung der Stammbäume (n=99) nach den revidierten Bethesda-Kriterien (siehe Tabelle 4) ergaben sich in 68,7% (n=68) Stammbäumen keine Hinweise auf familiäres Darmkrebsrisiko. Bei 31,3% (n=31) der Stammbäume galt mindestens ein Bethesda-Kriterium als erfüllt, teils auch mehrere (siehe Abbildung 10).

Ergebnisse

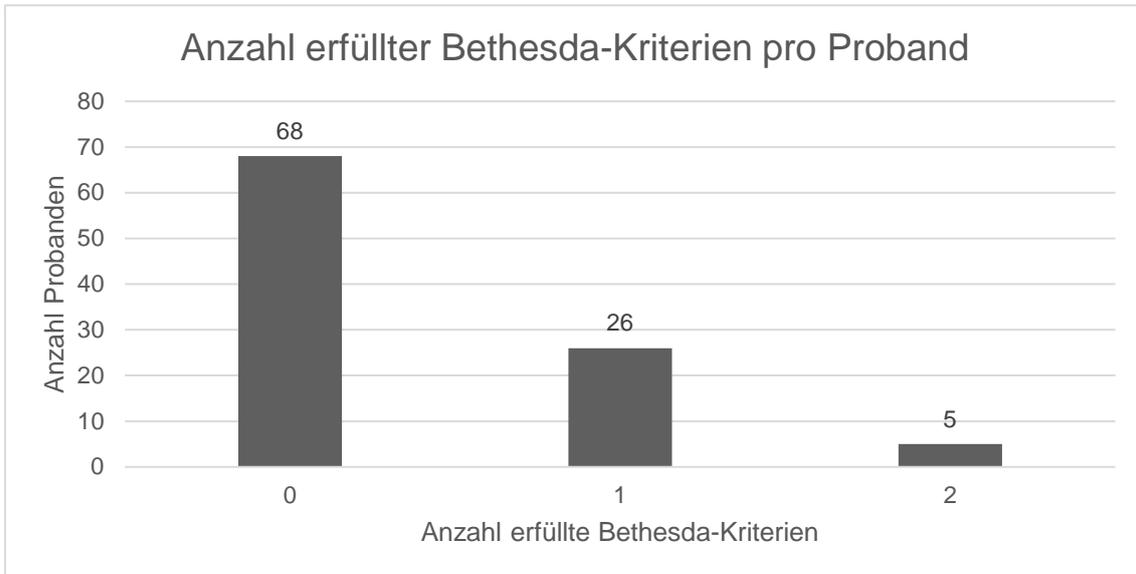


Abbildung 10: Anzahl der erfüllten revidierten Bethesda-Kriterien pro Proband

Am häufigsten war hierbei das erste Bethesda-Kriterium zutreffend, mit 15 von 31 positiven Ausprägungen. Bei 5,1% (n=5) der Probanden war durch eine auffällige Histologie das dritte Bethesda-Kriterium erfüllt.

3.4.2 Auswertung nach Amsterdam-II-Kriterien

Alle drei Amsterdam-II-Kriterien trafen lediglich bei 1,0% (n=1) der Probanden zu. Zusätzlich galt bei diesem Probanden das fünfte Bethesda-Kriterium als erfüllt.

3.5 Vergleich zwischen Patientenfragebogen und Stammbaum

Betrachtet man gezielt Patientenfragebogen und Stammbaum jedes Teilnehmenden im direkten Vergleich unter dem Aspekt des Vorliegens von Hinweisen auf ein familiäres Darmkrebsrisiko, ließ sich in 71,7% (n=71) der Fälle die Aussagen der beiden Screening-Werkzeuge als „konvergent“ beschreiben (siehe Tabelle 18 im Anhang A). In 50,5% (n= 50) der Fälle ergaben sich für Stammbaum und dazugehörigem Patientenfragebogen keine Hinweise auf erblichen Darmkrebs.

Bei 39,4% (n=39) der 99 Patientenfragebögen ergaben sich Hinweise auf ein familiäres Darmkrebsrisiko durch einen Score ≥ 1 , sowie bei 53,8% (n=21) der zugehörigen Stammbäume ebenfalls. In 31,3% (n=31) der 99 Stammbäume ergaben sich Hinweise auf eine erbliche Form von Darmkrebs. In 67,7% (n=21) dieser 31 Fälle zeigte sich ein solcher Hinweis im zugehörigen

Ergebnisse

Patientenfragebogen (Score ≥ 1). Insgesamt betrug die Schnittmenge beider Diagnostiktools 21 Fälle, wie in Abbildung 11 gezeigt.

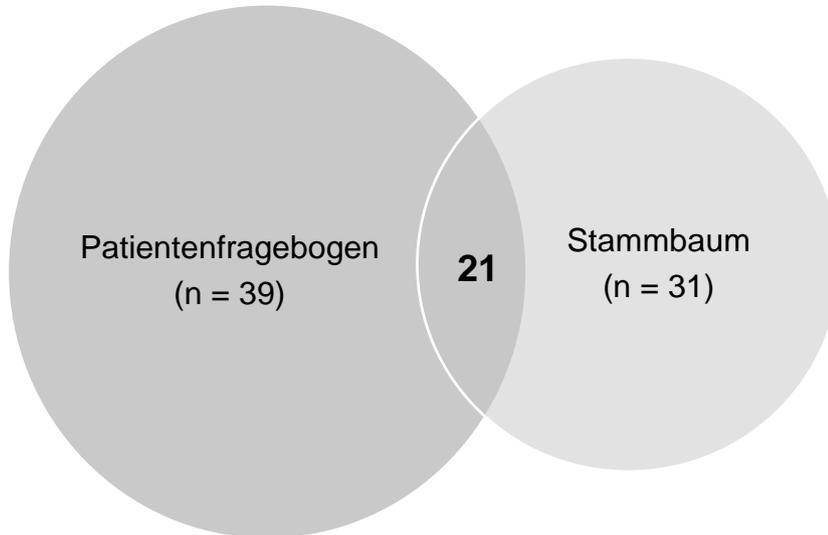


Abbildung 11: Darstellung der Konvergenz zwischen der Aussage des Stammbaums und dem jeweiligen Fragebogen des Studienteilnehmers. Anzahl der Patientenfragebögen (dunkelgrau) mit Hinweisen auf ein familiäres Darmkrebsrisiko sowie Anzahl der Stammbäume (hellgrau) mit Hinweis auf familiären Darmkrebs.

Ergänzend zu der Schnittmengenbestimmung der beiden Diagnostikwerkzeuge Patientenfragebogen und Stammbaum bezieht die Abbildung 12 die Probanden mit auffälligen IHC-Befunden mit ein. Die Schnittmenge bei Betrachtung aller drei Tools unter dem Aspekt der „Auffälligkeit“ beträgt 2% (n=2).

Ergebnisse

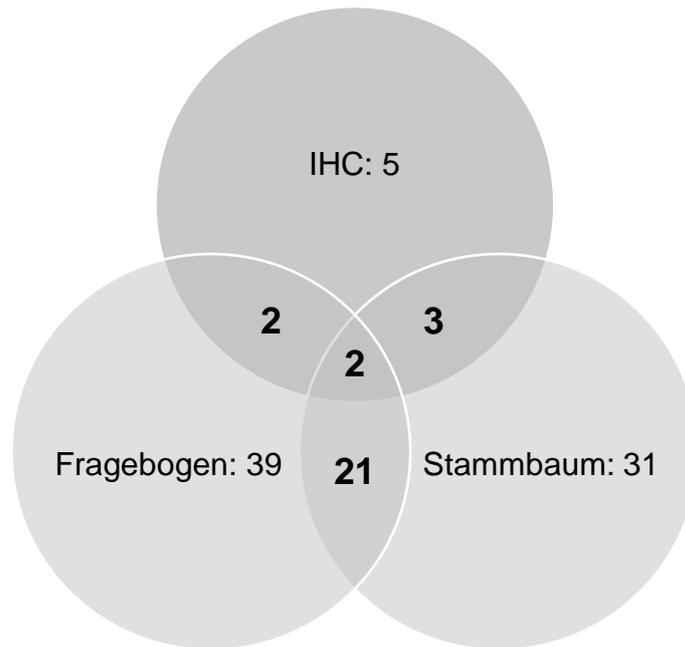


Abbildung 12: Darstellung der Fälle mit identifizierten, auffälligen Befunden in Bezug auf familiäres Darmkrebsrisiko durch eines der Diagnostiktools (Patientenfragebogen, Stammbaum, Immunhistochemie) mit Veranschaulichung der Schnittmengen

Die Konvergenz beziehungsweise Divergenz der Ergebnisse des Patientenfragebogens in Bezug auf den zugehörigen Stammbaum findet sich unter der Berücksichtigung des Alters in Abbildung 13 wieder. Die Anzahl der konvergenten Ergebnisse überwiegt die Anzahl an divergenten Fällen in allen Altersgruppen um einen Fall oder mehr.

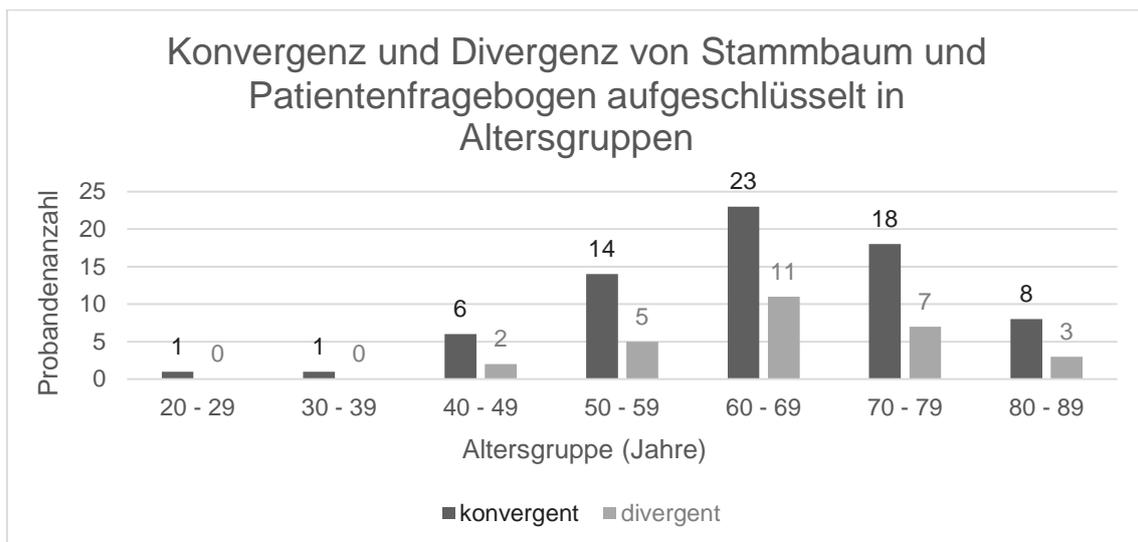


Abbildung 13: Konvergenz und Divergenz von Stammbaum und Patientenfragebogen aufgeschlüsselt nach Altersgruppen

Ergebnisse

Im Folgenden werden Konvergenz und Divergenz der Patientenfragebögen in Bezug auf die zugehörigen Stammbäume aufgeschlüsselt in „True Positive“ (TP), „True Negative“ (TN), False Positive“ (FP) und „False Negative“ (FN). Da es galt, den Patientenfragebogen zu überprüfen, sind seine Ergebnisse als falsch (False) oder richtig (True) zu kategorisieren. Eine Konvergenz von Patientenfragebogen und Stammbaum drückt sich dabei entweder als TP oder TN aus, da sich hierbei entweder beides Mal Hinweise auf eine familiäre Darmkrebserkrankung ergeben oder beide diese verneinen. Umgekehrt treten bei Differenz von Patientenfragebogen und Stammbaum die Fälle FP oder FN auf. Gibt der Patientenfragebogen Hinweise, jedoch verneint diese der Stammbaum, so ergibt dies ein FP für das Patientenfragebogenergebnis. Gibt der Patientenfragebogen keine Hinweise, jedoch weist der Stammbaum Hinweise auf, so ergibt es ein FN für das Patientenfragebogenergebnis.

Unter Berücksichtigung des Alters der Probanden ergibt sich für die ausgefüllten Patientenfragebögen (n=99) eine Verteilung der TP-, TN-, FP- und FN- Rate, wie in Abbildung 14 dargestellt.

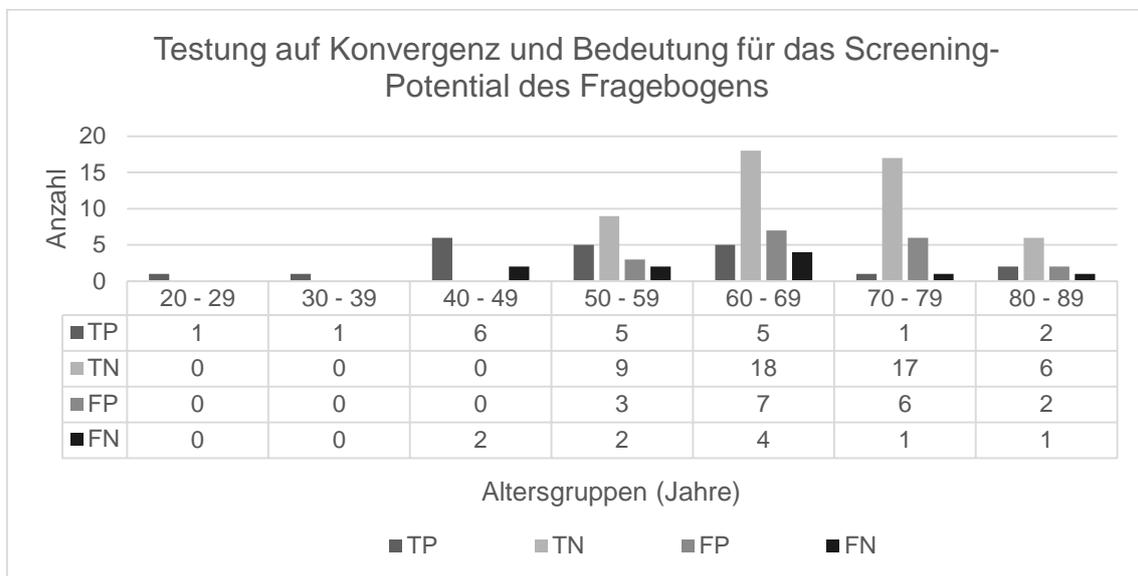


Abbildung 14: Konvergente versus divergente Probandenkonstellationen aufgeschlüsselt in Altersgruppen und ihrer jeweiligen Bedeutung für das Screening-Potenzial des Patientenfragebogens (True-Positive(TP)-, True-Negative(TN)-, False-Positive(FP)- und False-Negative(FN)-Angaben in Absolutwerte).

3.6 Probandeninterview

Von 11,1% (n=11) der Studienteilnehmenden wurde der Patientenfragebogen nicht komplett beantwortet, beziehungsweise einzelne Fragen mit Fragezeichen versehen (siehe Abbildung 15). Die Patientenfragebogen Version A hatte 1 von 23 Probanden (4,3%) nicht komplett ausgefüllt. Bei Version B waren es 10 von 76 Probanden (13,2%).

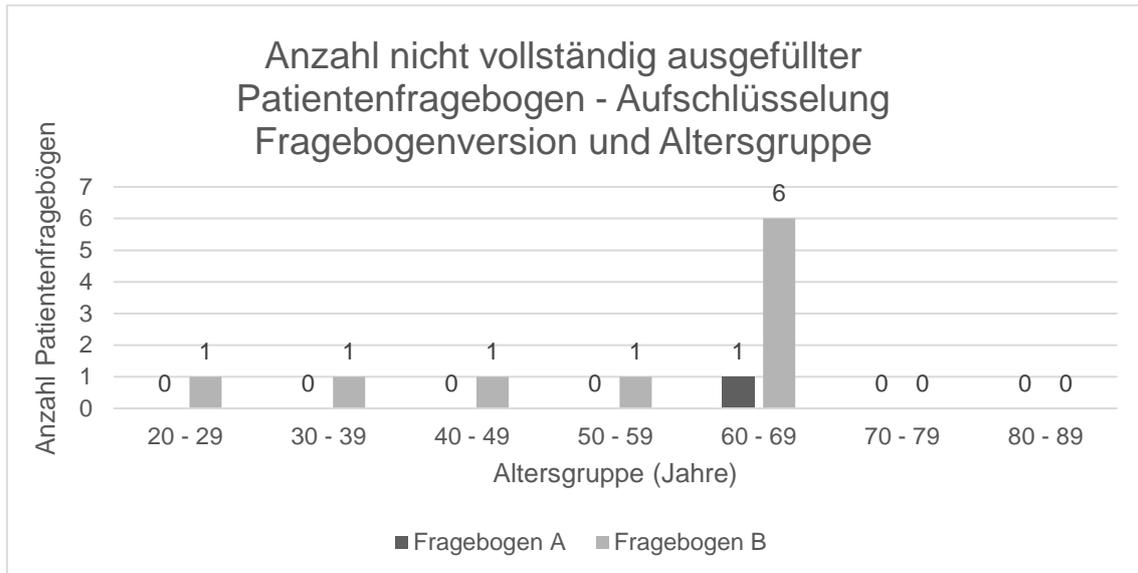


Abbildung 15: Anzahl nicht komplett ausgefüllter Patientenfragebögen aufgeschlüsselt nach Version A und B und Altersgruppe

Insgesamt blieben bei allen Patientenfragebögen 15 einzelne Fragen unbeantwortet beziehungsweise mit einem Fragezeichen versehen. Bei möglicher Mehrfachnennung von Gründen wurde 19-mal „fehlendes Vorwissen“, 3-mal „Formulierung“ der Fragestellung und 2-mal „Sonstiges“ angegeben. Ein Patient (1%) äußerte, dass eine Definition des Begriffs „Familie“ fehle, um den Patientenfragebogen richtig beantworten zu können.

Unter der Berücksichtigung der einzelnen Patientenfragebogenversionen zeigte sich folgendes Bild der vorliegenden Gründe für Schwierigkeiten bei der Beantwortung der Fragen. Siehe hierfür Tabelle 14 für Version A und Tabelle 15 für Version B.

Ergebnisse

Tabelle 14: Begründung der Probanden bei Beantwortungsschwierigkeiten des Patientenfragebogens der Version A (n=23) aufgeschlüsselt nach Fragen

Gründe	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Vorwissen fehlt	0	0	0	0	0	1	0
Formulierung	0	0	1	0	0	0	0
Sonstiges	0	0	1	0	1	0	0

Tabelle 15: Begründung der Probanden bei Beantwortungsschwierigkeiten des Patientenfragebogens der Version B (n=76) aufgeschlüsselt nach Fragen

Gründe	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5
Vorwissen fehlt	0	3	1	5	9
Formulierung	0	1	1	0	0
Sonstiges	0	0	0	0	0

3.6.1 Unterstützung bei Patientenfragebogen

Keiner der Studienprobanden gab an, den Patientenfragebogen mit ärztlicher Unterstützung ausgefüllt zu haben. Von den 99 Studienteilnehmern äußerten 66,7% (n=66) sie hätten den Patientenfragebogen alleine ausgefüllt, während 18,2% (n=18) angaben, Hilfe von Angehörigen erhalten zu haben. An welche Personen aus dem persönlichen Umfeld sich die Studienprobanden wandten (Mehrfachnennung möglich), zeigt die folgende Abbildung 16.

Ergebnisse

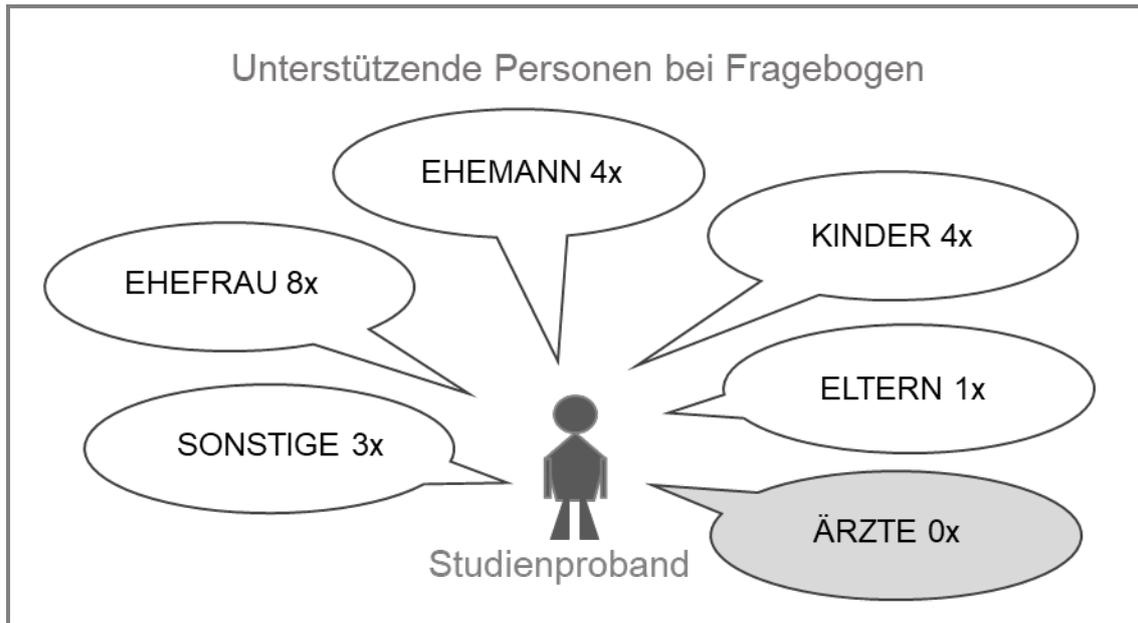


Abbildung 16: Aussagen der Studienteilnehmer über Hilfspersonen beim Ausfüllen des Patientenfragebogens (Version A und Version B) und Anzahl der Nennungen. Mehrfachnennungen waren hierbei möglich.

Betrachtet man die 11,1% (n=11) der Teilnehmer, die ihren Patientenfragebogen nicht vollständig ausgefüllt hatten, ergeben sich in Bezug auf Ihr Alter und die Frage, ob sie Hilfe beim Beantworten hatten, die in Abbildung 17 dargestellten Ergebnisse.

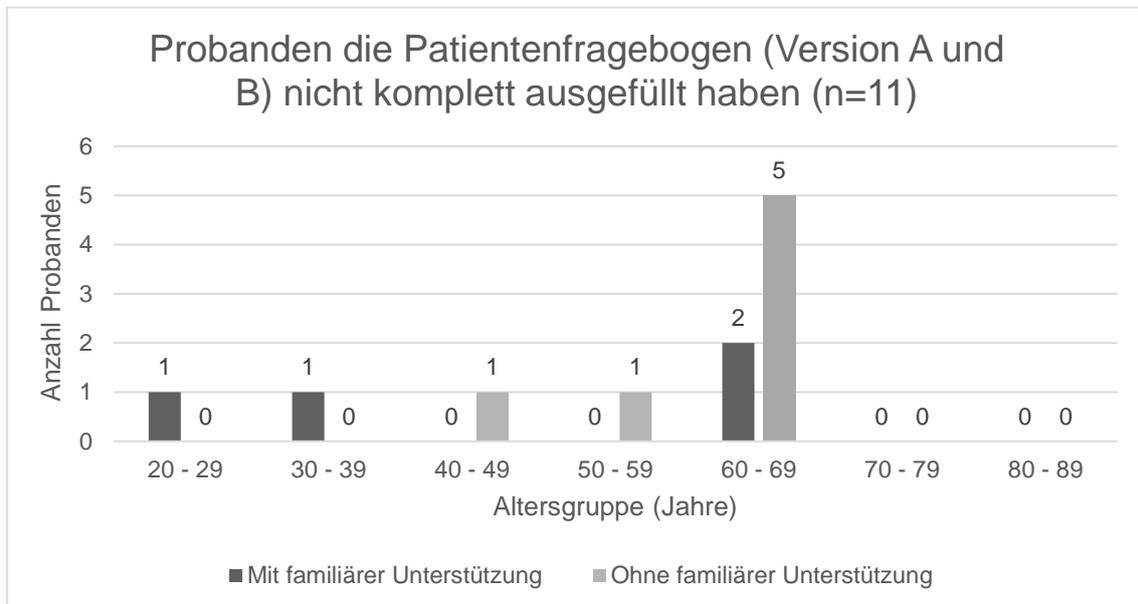


Abbildung 17: Aufschlüsselung Probanden nach Altersgruppen, die ihren jeweiligen Patientenfragebogen (Version A und B) nicht komplett ausgefüllt haben (n=11)

Ergebnisse

Unter der Berücksichtigung der Frage, ob Unterstützung beim Ausfüllen des Patientenfragebogens einen Effekt auf die Konvergenz beziehungsweise Divergenz beim Stammbaumvergleich hatte, ergaben sich die folgenden Ergebnisse. Mit Unterstützung wurden 18,2% (n=18) der Patientenfragebögen beantwortet. Die Konvergenzrate der Aussagen bei Patientenfragebogen und zugehörigem Stammbaum lag mit Unterstützung bei 72,2% (n=13). Eine Divergenz zeigte sich in 27,8% (n=5) Fällen.

3.6.2 Subjektive Eindrücke den Patientenfragebogen betreffend

Unabhängig von der Frage nach Unterstützung beim Ausfüllen des Patientenfragebogens wurde nach dem Eindruck der Verständlichkeit des Patientenfragebogens gefragt. Die subjektiven Äußerungen der Teilnehmer sind in Abbildung 18 visualisiert. Es äußerten 95,7% der Teilnehmer (n=22) Patientenfragebogen A einfach empfunden zu haben, während 4,3% (n=1) ihn als schwierig empfanden. Insgesamt 80,3% (n=61) der Teilnehmer gaben an den Patientenfragebogen Version B als einfach zu beantworten an, während 7,9% (n=6) ihn als schwierig kategorisierten. Insgesamt 9,1% (n=9) aller Probanden machten zu der Frage keine Angaben. Dieselben Probanden hatten die Patientenfragebogenversion B erhalten.

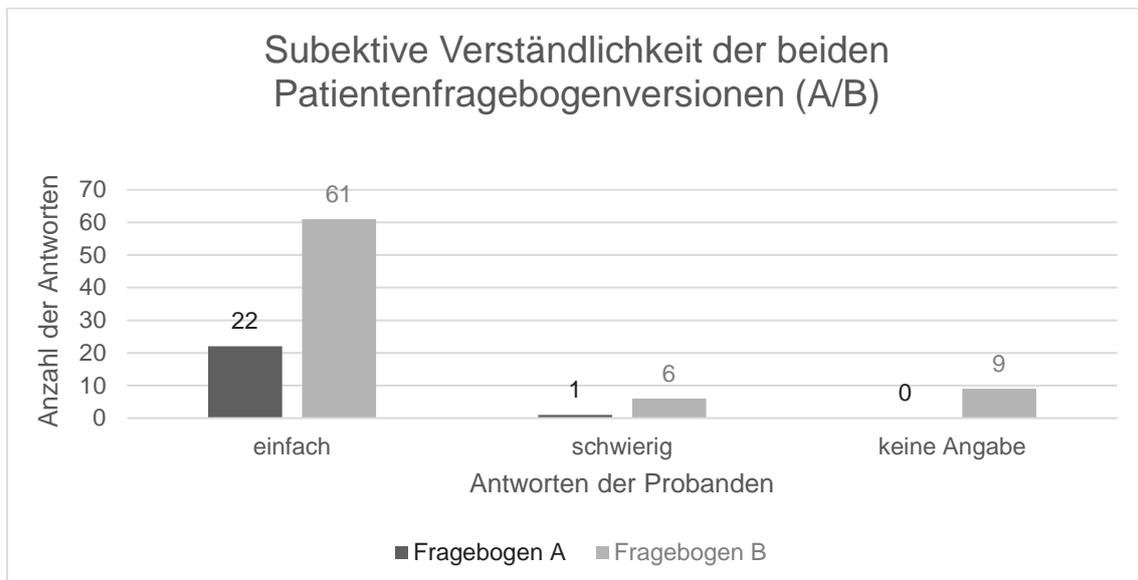


Abbildung 18: Antworten der Teilnehmer (n=99) auf die Frage „Wie empfanden Sie den Fragebogen beim Ausfüllen insgesamt?“ (Vorgabe der Antwortmöglichkeiten „einfach“ oder „schwierig“)

Ergebnisse

Bei der Bewertung der Auswertungserklärung am Ende des Patientenfragebogens empfanden 49,5% (n=49) der Probanden den Erklärungstext als „verständlich“ formuliert, während 1,0% (n=1) der Proband ihn als „nicht verständlich“ einstufte. Es gaben 35,4% (n=35) der Personen an, den Text „nicht gelesen“ zu haben. Die Gründe hierfür wurden nicht erhoben.

3.7 Immunhistochemische Untersuchung

Insgesamt wurde laut Angaben in den Patientenakten bei 75,8% (n=75) der Probanden eine immunhistochemische Analyse durchgeführt. Bei 40 (54,1%) der 74 erfolgte ein komplettes Screening der 4 MMR-Proteine. Als auffällig dabei zeigen sich die in der folgenden Tabelle 16 dargestellten Befundkonstellationen. Bei 5,1% aller Probanden der Auswertungspopulation kam es durch fehlende *MMR-Gen-Expression*, zu einem auffälligen immunhistochemischen Untersuchungsbefund.

Tabelle 16: Als auffällig klassifizierte Befundkonstellationen von Probanden unter Einbeziehung der Testung spezifischer MMR-Gene auf Expression oder Expressionsverlust

Probandennummer	Expression MLH1	Expression PMS2	Expression MSH2	Expression MSH6
Colon-CA-FA/011	negativ	negativ	positiv	positiv
Colon-CA-FA/027	positiv	positiv	negativ	negativ
Colon-CA-FA/042	negativ	negativ	positiv	positiv
Colon-CA-FA/050	negativ	negativ	positiv	positiv
Colon-CA-FA/098	positiv	positiv	negativ	negativ

Tabelle 17 stellt bei diesen 5,1% (n=5) der Studienprobanden über die Ergebnisse der Expression der *MMR-Gene* hinaus die Ergebnisse des Patientenfragebogens und der Stammbaumauswertung dar.

Ergebnisse

Tabelle 17: Befundkonstellationen unter Berücksichtigung der Mismatch-Repair-Genes (MMRG)-Expressionstestung, sowie Patientenfragebogen-Score und Anzahl erfüllte, revidierte Bethesda-Kriterien (n=9)

Probandennummer	MMRG-Expressionsverlust	Fragebogen Score Version A/B	Anzahl erfüllte, revidierte Bethesda-Kriterien
Colon-CA-FA/011	Ja	1	1
Colon-CA-FA/027	Ja	2	1
Colon-CA-FA/042	Ja	0	0
Colon-CA-FA/050	Ja	3	1
Colon-CA-FA/098	Ja	0	0

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfolgte keine Eruiierung möglicherweise vorliegender molekulargenetischen Daten in Form von gezielten Mutationsanalysen (siehe zur Begründung Kapitel 2.5).

4 Diskussion

Ein Ziel der Studie war, die Bedeutung des Patientenfragebogens bei der Selektion von Darmkrebspatienten mit der Indikation für eine humangenetische Beratung zu beleuchten. Zudem erhoffte man sich Hinweise auf mögliche konzeptionelle Schwachstellen des Patientenfragebogens, um diese zukünftig umgehen zu können. Nicht zuletzt galt es in Hinblick auf eine detaillierte Familienanamnese (Stammbaum) deren Mehraufwand in den Kontext der differenzialdiagnostischen Lynch-Syndrom-Abklärung zu setzen.

Um Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Studienergebnisse sowie möglichen methodischen Schwachstellen zu ermöglichen, gilt es, die der Studie zugrunde gelegte Methodik zu prüfen und zu diskutieren. Hierzu zählt die detaillierte Auseinandersetzung mit den Grundbausteinen der Studie: das Probandeninterview nach Beantwortung des Patientenfragebogens und der Stammbaum. Zur Veranschaulichung wurden im Folgenden Aspekte an konkreten Beispielfälle der Studienprobanden herausgearbeitet.

4.1 Studiendesign und Demographie des Patientenkollektivs

Positiv hinsichtlich des Studienablaufs zu werten ist, dass die Einhaltung des festgelegten Studienprotokolls gewahrt blieb und der Einfluss von möglichen Störfaktoren minimiert wurde.

Der Rekrutierungszeitraum wurde im Vorfeld auf 12 Monate veranschlagt. In Abbildung 6 ist erkennbar, dass im Studienzeitraum eine Rekrutierungslücke von Februar bis April 2019 vorhanden ist. Dies geschah aufgrund der Abwesenheit des durchführenden Doktoranden und führte zu einer Verlängerung des Rekrutierungszeitraums auf insgesamt 15 Monate. Durch diese Zeitergänzung konnte die angesetzte Studiendauer eingehalten werden. Die Methodik der Rekrutierung (siehe Kapitel 2.1.2) blieb während der gesamten Rekrutierungsphase unverändert, um Auswirkungen auf die Stichprobe zu minimieren.

Wie bereits beschrieben, wurden keine molekulargenetischen Daten in Form von gezielten Mutationsanalysen der Probanden erhoben (siehe Kapitel 2.5).

Diskussion

Hierdurch war das Stellen einer gesicherten Diagnose nicht möglich. Dies kann der vorliegenden Studie als fehlender Goldstandard oder Limitation ausgelegt werden. Jedoch erheben auch humangenetische Untersuchungen selbst keinen Anspruch auf hundertprozentige Sensitivität und finden bislang nur sehr begrenzt bei erfüllten, revidierten Bethesda-Kriterien und auffälligem histopathologischen Tumorbefund eine regelrechte Routineanwendung. Diese Limitation führte unter anderem dazu, dass Ergebnisse genetischer Analysen nicht als weiterer Vergleichsstandard herangezogen werden konnten.

Die im Studienplan veranschlagte 15 bis 30-minütige Anamnese pro Proband war selten ausreichend. Die verlängerte Anamnesezeit ergab sich trotz festgelegtem Grundgerüst durch die offenen Fragestellungen und vermehrtes Nachfragen bei Unklarheiten seitens des Doktoranden oder Probanden.

Der bewusste Annäherungsversuch an die klinische Alltagssituation am UKT spiegelt sich in der Festlegung der Studienkohortengröße wieder. Dies geschah auf Basis der Darmkrebs-Primärfallzahl des Jahres 2017 am UKT, welche bei 176 Fällen lag (Klinikinternes Audit 2017, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. OnkoZert). In erster Konsequenz scheint bei der vorliegenden unizentrischen Studie mit einer Kohorte von 100 Teilnehmenden nur bedingt von einer repräsentativen Stichprobengröße hinsichtlich der Grundgesamtheit der Darmkrebspatienten gesprochen werden zu können. Zudem erscheint die Gruppenstärke zu klein, um statistische Signifikanzen aufzuzeigen. Jedoch können orientierende Aussagen bezüglich der Evaluation des Patientenfragebogens als Screening-Werkzeug im klinischen Alltag des UKT getroffen werden, was unter anderem die Studienintention war.

Die bei der Rekrutierung vorherrschenden örtlichen, zeitlichen und organisatorischen Einschränkungen (siehe Kapitel 2.1.2) resultierten in einer zufälligen Auswahl von Studienteilnehmern. Die Heterogenität der Stichprobe wurde bewusst in Kauf genommen, da es die Gegebenheiten und die klinischen Abläufe am UKT am besten widerspiegeln.

Mit dem Patientenfragebogen zum familiären Darmkrebsrisiko sollen vornehmlich Patienten mit der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms für

Diskussion

eine angeratene humangenetische Beratung vorselektiert werden. Unter Berücksichtigung dieses Aspekts erscheint es optimal, auch nur solche Patienten mit zeitnah gestellter Darmkrebserstdiagnose in das Studienkollektiv einzubeziehen. In den Einschlusskriterien der Studie gab es keine solche Zeitkomponente aufgrund der zu erwartenden begrenzten Primärfallzahl (von < 200 siehe oben) im 15-monatigen Erhebungszeitraum. Die geringe Grundgesamtheit an Darmkrebsprimärfällen am UKT war auch hier ausschlaggebend für die Entscheidung, den Kreis der Rekrutierten bei 15 Monaten Rekrutierungsphase nicht ausschließlich auf die Patientenfälle mit Neuerkrankungen zu reduzieren. Konsequenterweise ist hierbei in Hinsicht auf das Studienprotokoll anzumerken, dass Patienten, welche sich bei Studiererstkontakt nicht im Zusammenhang mit ihrer Erstdiagnose in Behandlung am UKT befanden, sich beim Ausfüllen des Patientenfragebogens in der Vergangenheit den gleichen situativen Rahmenbedingungen (zeitlich, örtlich, personell, situativ) gegenüber sahen.

Die Resultate zeigen zudem, dass der Hauptanteil der Studienteilnehmer (69,7%) innerhalb des ersten Jahres nach Erhalt ihrer Darmkrebsdiagnose und nur 30,3% nach ≥ 2 Jahren in die Studie aufgenommen wurden (siehe Abbildung 7). Obwohl das Patientenkollektiv unter dem Kriterium der Behandlung einer Darmkrebserkrankung und nicht explizit einer Erstdiagnose rekrutiert wurde, kann somit davon ausgegangen werden, dass das Patientenkollektiv als aussagekräftig für Patienten mit Erstdiagnose „Darmkrebs“ gilt. Das Ergebnis ist auch vor dem Hintergrund der Besonderheiten der Klinikroutine zu sehen. Unter der Annahme, dass nach Tumorerstdiagnose die Frequenz und Dauer der Klinikaufenthalte der betroffenen Patienten erhöht beziehungsweise verlängert ist, kann davon ausgegangen werden, dass besonders diese Patienten rekrutiert wurden.

Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs war normalverteilt (siehe Tabelle 10). Das Maximum an Teilnehmern fand sich bei Männern wie auch bei den Frauen in der Gruppe der 60-69-Jährigen mit insgesamt 34,7% (n=34). Setzt man diese Beobachtung in den Kontext der vom Zentrum für Krebsregisterdaten veröffentlichten Inzidenzen aus dem Jahr 2017, ergibt sich eine Verschiebung

des Schwerpunkts der Verteilung in den verschiedenen Altersgruppen. In der Literatur liegt das Maximum bei der Altersgruppe der 70-79. Jährigen mit 31,59% (n=18610) (Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut 2019). Zu beachten sind die Unterschiede bei der Datenerhebung der altersgruppenspezifischen Verteilungen von Studienteilnahme versus Inzidenz, sowie die unterschiedlichen Gesamtzahlen der Probandengruppen.

Bei der vorliegenden Studie befanden sich fast doppelt so viele Männer (63 Personen) im Vergleich zu Frauen (36 Personen) unter allen Probanden. Die Literatur gibt eine Verteilung von 54,9% bei Männer zu 45,1% bei Frauen an (Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut 2019). Auch hier gelten die oben genannten Einschränkungen. Es ergibt sich hier ein Unterschied im Verhältnis zur vorliegenden Studie, die sich dennoch im Trend, mit mehr erkrankten Männer, gleichen. Eine mögliche Begründung für die vermehrte Teilnahme an männlichen Probanden könnte deren prozentual höheres Risiko für eine Darmkrebserkrankung im Vergleich zu Frauen in Deutschland sein (Robert Koch-Institut 2019). Die Verteilung der Darmkrebsentitäten im Patientenkollektiv mit 53,5% (n=53) für Kolonkarzinome und 34,3% (n=34) für Rektumkarzinome ist vergleichbar mit der Literatur, in der eine Dominanz der Kolonkarzinome im Verhältnis 2:1 angezeigt wird (Robert Koch-Institut 2019).

Die gewichtete Verteilung der Darmkrebsentitäten zieht sich in dieser Studie in gleichem Verhältnis durch die Altersgruppen hindurch, mit kleinem Ausreißer in der Gruppe der 50-59-Jährigen. Das RKI zeigte dieses Verhältnis im Jahr 2019 ebenso auf (Robert Koch-Institut 2019).

Die recherchierten histologischen Befunde der Darmkrebstumore der Studienteilnehmer sind mit den Erkenntnissen über die Auftretenswahrscheinlichkeit histologischer Differenzierungen bei Darmtumoren mit > 85% aller Kolonkarzinome allgemein vereinbar (Keller et al. 2008). Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen ebenfalls eine Dominanz der Adenokarzinome von 84,8% (n=84) im Vergleich zu den anderen relevanten histopathologischen Differenzierungen (siehe Kapitel 3.2). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das mithilfe der eingangs erläuterten Kriterien zufällig

ermittelte Probandenkollektiv anhand deskriptiver Merkmale als repräsentativ für Aussagen zur Grundgesamtheit Darmkrebspatienten darstellt.

4.2 Strukturmerkmale des Patientenfragebogen

Bezüglich des als Grundstein für die vorliegende Studie verwendeten Patientenfragebogens zum familiären Darmkrebsrisiko (https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Erhebungs-und-Kennzahlenboegen/patientenfragebogen_genetik_DZ-B2_190322.pdf&cid=32825) (siehe Kapitel 2.2) findet sich auf der Homepage der DKG keine Anleitung wie und in welchem Setting der Patientenfragebogen zu handhaben ist. Durch das „Ja/Nein“-Abfragesystem erscheint die Anwendung jedoch einfach.

Das für medizinische Laien verständliche Konzept des Patientenfragebogens macht ihn augenscheinlich zum geeigneten Screeningwerkzeug für den flächendeckenden Einsatz im klinischen Alltag. Primär präsentiert sich der Patientenfragebogen als kostengünstig und durch das selbstständige Ausfüllen des Patienten als sparsam hinsichtlich medizinischer, personeller und zeitlicher Ressourcen. Durch den Punktescore ergibt sich ein klar messbares Ergebnis, dessen Bedeutung vom Patienten selbst durch den beigefügten Erläuterungstext erfasst werden kann. Hinter der Zusammensetzung des Patientenfragebogens aus geschlossenen Fragen verbirgt sich eine vermeintlich leichte Beantwortbarkeit ohne herausragende Konzentrationsanstrengung. Trotzdem bietet sie dem Ausfüllenden in den bis dato aktuell vorliegenden Versionen keine Möglichkeit der Enthaltung bei Fragen aus Unwissenheit oder anderen Gründen. Ein Aspekt auf den in der weiteren Diskussion noch genauer eingegangen wird.

Bei näherer Prüfung im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich, dass der Patientenfragebogen durch seinen strukturellen Aufbau störanfällig ist. Einerseits gilt es eine bei Testpersonen beobachtbare Ja-Sage-Tendenz (Akquieszenz) zu beachten (Bogner und Landrock 2015). Hierbei neigen die Ausfüllenden, unabhängig vom Frageninhalt bei der Auswahl zwischen Bejahung und Verneinung zu Ersterem (Krosnick 1991). Andererseits verbirgt sich im

Erklärungstext am Ende des Patientenfragebogens neben der Transparenz der Ergebnisauswertung für den Patienten eine mögliche Störquelle. Die Ausfüllenden erhielten zuvor die Diagnose „Darmkrebs“, befinden sich dadurch in einer emotionalen Ausnahmesituation und sind verunsichert. Dies kann dazu beitragen, dass beim Ausfüllen des Patientenfragebogens oder beim Lesen des Erklärungstextes unbewusst die Angst entsteht, im Falle eines zu niedrigen Fragebogenscores, weniger medizinische Zuwendung zu erhalten, oder gar eine Untersuchung der eigenen Familienangehörigen zu verpassen. Dieses Gedankenkonstrukt entschärft die Tatsache, dass sich ebenso vermeidende, verdrängende Patientencharaktere unter den Probanden befunden haben könnten. Eine diesbezügliche Prüfung wurde nicht vorgenommen. Ob in der vorliegenden Studie die Strukturmerkmale zu einer gesteigerten Akquieszenz beigetragen haben, kann nur vermutet werden. Falls dies der Fall war, könnte sie sich in der Divergenzrate der Ergebnisse der Fragebögen im Vergleich zu den Stammbäumen ausgewirkt haben (siehe Kapitel 4.6).

Im Verlauf dieser Studie kam es vonseiten der Arbeitsgruppe „Familiärer Darmkrebs“ des Instituts für Humangenetik in Bonn zu einer Überarbeitung der anfangs eingesetzten Version A des Patientenfragebogens. Anzunehmen ist, dass die gemachten inhaltlichen und sprachlichen Anpassungen die Folge einer internen Evaluation des Patientenfragebogens seitens einer Verbesserung der Sensitivität galten. Ein Hinweis darauf ergibt sich dadurch, dass es bei der aktualisierten Patientenfragebogen Version B bereits ab einem Score von 1 unabhängig von der Frage die Empfehlung für eine humangenetische Beratung ausgesprochen wurde. Ob die Erweiterung der Sensitivität zu einer Reduzierung der Spezifität des Diagnostiktools geführt hat, ist ohne Vorlage statistischer Untersuchungen nicht zu beurteilen. Eine eindeutige Aussage des Sachverhalts war hier aufgrund des geringen Stichprobenumfangs, welcher die Patientenfragebogenversion A erhalten hatte (n=23) im Vergleich zu Version B (n=76) in statistischem Umfang nicht fundiert möglich. Es kann die Annahme getroffen werden, dass die Anpassung und der dadurch resultierenden Wechsel von Patientenfragebogen Version A auf Version B eine Änderung der Sensitivität des Screening-Instruments zur Folge hatte (siehe Kapitel 4.2). Die

Diskussion

Studienergebnisse in Abbildung 9 stützen diese These. Durch die Besonderheiten der Score-Bewertung des Patientenfragebogen Version A (siehe Tabelle 7 und Kapitel 3.3) ergaben sich für Version A (n=23) in 17,4 % (n=4) Fällen die Empfehlung einer humangenetischen Beratung bei Hinweisen auf ein familiäres Darmkrebsrisiko. Bei Version B (n=76) ergaben sich in 43,4% (n=33) der Fälle eine solche Empfehlung. Diese deutliche prozentuale Steigerung deutet auf eine gesteigerte Sensitivität des Patientenfragebogen Version B hin, welche durch die vorgenommenen Anpassungen erzielt worden sein könnten. In Abbildung 9 fällt zudem auf, dass unterschiedlich hohe Score-Ergebnisse vorhanden sind. Während bei Version A lediglich in 4,4% (n=1) der Fälle 2 von 7 Fragen mit „Ja“ beantwortet wurden, so sind es bei Patientenfragebogen Version B 9,2% (n=7) der Fälle bei nur insgesamt 5 zu beantwortenden Fragen. Insgesamt erzielten 13,2% (n=10) der Probanden bei Version B einen Score von 3, sowie 1,3% (n=1) einen Score von 5. Diese Tendenz lässt ebenfalls eine erhöhte Sensitivität der Patientenfragebogen Version B vermuten. Ob dies auch die Intention der Entwickler war und in welcher Größenordnung diese Sensitivität zu veranschlagen ist, lässt sich durch die vorliegenden Studienergebnisse jedoch nicht weiter beurteilen. Eine Stellungnahme zur Begründung der stetigen Anpassung der Fragebogenversionen seitens der Arbeitsgruppe „Familiärer Darmkrebs“ liegt nicht öffentlich zugänglich vor.

Bei der Verteilung der mit „Ja“ beantworteten Fragen der Patientenfragebogen Versionen A und B zeigten sich, wie in Tabelle 12 und Tabelle 13 visualisiert folgende Unterschiede. Bei Version A (n=23) war die Verteilung der einzelnen mit „Ja“ beantworteten Fragen im Bereich von 0 bis 2-mal. Für die Score-Bildung schien somit keine Frage herauszusteichen. Bei Patientenfragebogen Version B zeichnete sich ein inhomogeneres Bild bezüglich der mit „Ja“ beantworteten Fragen. Frage 3 (*„Wurden bei Ihnen oder bei einem ihrer Verwandten mehrere Krebserkrankungen gleichzeitig oder nacheinander in einem der folgenden Organe festgestellt?“*) wurde mit 29,7% (n=19) am häufigsten mit „Ja“ beantwortet. Die Dominanz der Frage bei der Score-Bildung ist überraschend, da diese Frage in beiden Fragebogenversionen identisch ist. Frage 5 (*„Wurden bei Ihnen oder einem Ihrer Verwandten mehr als 10 Polypen gleichzeitig im Dickdarm*

gefunden oder die Diagnose einer „Polyposis“ gestellt?“) wurde 2-mal (3,1%) bejaht. Der Grund für diesen geringen Prozentsatz an positiven Antworten, liegt unter anderem in der Spezifität dieser Frage, deren Bedeutung im Kapitel 4.4 ausführlicher erläutert wird.

Die Bestrebungen des Patientenfragebogens, als laienverständlichen Screening-Tool erfolgreich zu fungieren, setzt eine Akzeptanz und feinjustierten Zuschnitt auf die Zielgruppe voraus. Weiß die Person mit einem Blick und dem Lesen einzelner Schlüsselwörter schnell um was es im Fragebogen geht und wird die Bedeutung für die Person selbst damit klar ersichtlich, ist die Bereitschaft ungemein größer, sich diesem Fragebogen konzentriert zu widmen. Umgekehrt wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben, dass beispielsweise komplizierte Fragenformulierungen und Nutzung von Fachtermini, Akzeptanz und Konzentration beim Beantwortenden mindern und gar zu Frustration und Ablehnung führen können (Holbrook et al. 2007; Bogner und Landrock 2015). Der subjektive Gesamteindruck der Studienteilnehmer gegenüber des Patientenfragebogens wurde dokumentiert. Es zeigte sich, dass beide Patientenfragebogenversionen von 83,8% (n=83) der als „einfach“ zu beantworten betitelt wurden (siehe Abbildung 18). Daraus ist ein versionsunabhängiges, auf das Verständnis seiner Zielgruppe zugeschnittenes Fragebogendesign ableitbar. Eine solche Bewertung des subjektiven Verhältnisses vom Ausfüllenden gegenüber dem Patientenfragebogen setzt das vollständige Lesen voraus. Auch wenn 88,9% (n=88) der Probanden ihren Patientenfragebogen vollständig beantworteten (siehe Abbildung 15) und die Fragen somit alle mutmaßlich lasen, zeichnete sich mit Blick auf den Auswertungstext (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8) am Ende des Patientenfragebogens ein anderes Bild ab. Unabhängig von der Version gaben 35,4% (n=35) der Personen an den Text „nicht gelesen“ zu haben. Die Gründe hierfür wurden nicht erhoben. Verständnisschwierigkeiten bezüglich der Handhabung können jedoch weitestgehend ausgeschlossen werden, da 49,5% (n=49) die Textpassage als „verständlich“ deklarierten und nur ein Studienteilnehmer angab, sie als „nicht verständlich“ empfunden zu haben. Eine

mögliche Begründung könnte hier in den bereits von Holbrook et al. (2007) erwähnten Hürden der Motivation liegen (Holbrook et al. 2007).

Dem entgegen steht die Beobachtung, dass es 11,1% (n=11) der Teilnehmenden nicht möglich war den Patientenfragebogen komplett zu beantworten. Davon fielen 7 auf die Altersgruppe der 60-69-Jährigen (siehe Abbildung 15). Das entspricht einem Anteil von 20,6% aller in dieser Altersspanne beantworteten Fragebögen (siehe Tabelle 10). Neben nicht beantworteten Fragen und nicht Lesens des Erklärungstextes am Ende des Patientenfragebogens, dürfen außer Formulierungs- und Verständnisproblemen auch Faktoren wie der physische Zustand (Schmerzen, Medikamente) und die damit einhergehende Konzentrationsfähigkeit, sowie die visuelle Sehkraft bei vorherrschender geringer Schriftgröße des Patientenfragebogens nicht unberücksichtigt bleiben. Faktoren, die dazu geführt haben können, dass die Befragten die einzelnen Fragen nicht adäquat und wahrheitsgetreu angekreuzt haben könnten. Diese Komponenten wurden in der vorliegenden Studie aber nicht empirisch erhoben und lassen sich nur durch verbale Äußerungen der Befragten dem studierendurchführenden Doktoranden gegenüber erahnen.

4.3 Charakteristika und Ergebnisse des Probandeninterviews

Durch die persönliche Datenabfrage bezüglich des Patientenfragebogens anstelle eines anonymen Evaluationsbogens konnten Rückfragen seitens der Probanden erfasst, Unsicherheiten hinterfragt und für die Evaluation dokumentiert werden. Vorteile, welche schon Mangione et al. bei ihrer Studie über die Einflüsseffekte durch Interviewer beschrieben haben (Mangione et al. 1992). Als Limitation dieser Arbeit kann die gewählte Methodik des Experteninterviews angesehen werden, da alle Befragungen von derselben Person durchgeführt wurden. Jedoch konnte dadurch eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch persönliche Eigenheiten und Tendenzen weitestgehend minimiert werden.

Im Zuge des Probandeninterviews wurde die Frage beleuchtet, an wen sich die Teilnehmer bei Hilfebedürfnis beim Ausfüllen des Patientenfragebogens wandten. Interessanterweise gab kein Studienproband an, sich an seine

betreuenden Ärzte gewandt zu haben. Die 18 Personen (18,2%), welche Hilfe beim Ausfüllen des Patientenfragebogens erhielten, wandten sich an enge Familienmitglieder wie Ehepartner und Kinder (siehe Abbildung 16). Es kann vermutet werden, dass dies neben der Vertrautheit mit der schlichten zeitlichen Verfügbarkeit der Angehörigen im Vergleich der Ärzte zusammenhängt. Dass die Unterstützung beim Ausfüllen zu einer höheren Quote an beantworteten Fragen führt, lässt sich aufgrund der Tatsache vermuten, dass unter den 11 Probanden, welche den Patientenfragebogen nicht vollständig ausfüllten, der Großteil 63,6% (n=7) auch keine Unterstützung beim Ausfüllen erhalten hatten (siehe Abbildung 17). Bogner und Landrock (2015) äußern ebenfalls, dass die Anwesenheit Dritter bei der Abfrage von Faktenwissen, wie es beim Patientenfragebogen verlangt wurde, eher zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen kann (Bogner und Landrock 2015). Lander (2000) äußert sich zu der Möglichkeit, dass Ehepartner die Einschätzungen des Partners mit eigenem Wissen abgleichen können und eine Unterstützung bieten (Lander 2000). Hilfestellungen, von welchen auch die Probanden in der vorliegenden Studie durch Unterstützung beim Ausfüllen der Fragebögen profitiert haben könnten.

4.4 Konkrete Fragenanalyse anhand von Beispielen

Eine unbeantwortete Frage könnte eine Frage sein, welche mit „Ja“ beantwortet den Score so erhöht, dass eine humangenetische Beratung empfohlen wird. Vor diesem Hintergrund lohnt sich die genauere Untersuchung möglicher Gründe für Antwortausfälle. Im Rahmen des fragebogenbezogenem Interviews zeichnete sich für beide Patientenfragebogen-Versionen auf Nachfrage von Beantwortungsschwierigkeiten ein heterogenes Bild ab. Der am häufigsten genannte Grund bei einzelnen Fragen mit 19 Nennungen war „fehlendes Vorwissen“ zur Familienanamnese (siehe Tabelle 14 und Tabelle 15). Bei Version A (n=23) wurde „*fehlendes Vorwissen*“ bei der Frage nach Polypen bei einem Angehörigen unter 40 Jahren jedoch nur 1-mal genannt (siehe Tabelle 14). Bei Patientenfragebogen Version B kam es bei 76 Probanden 18-mal zur Angabe „fehlendes Vorwissen“ (siehe Tabelle 15). Frage 2 mit 3 Ausprägungen und Frage 4 mit 5 Ausprägungen waren hierbei ähnlich häufig betroffen. Da es sich bei beiden um Fragen zur genaueren medizinischen Familienanamnese handelt,

Diskussion

scheinen diese Ergebnisse vor dem Hintergrund der interindividuellen Stammbaumkenntnisse verschiedener Personen schlüssig und nicht weiter auffällig. Interessanterweise bereitete auch die Frage 5 nach vorbekannten Polypen oder einer Polyposis 9-mal den Studienteilnehmenden aufgrund „fehlenden Vorwissens“ Schwierigkeiten. Diese Erkenntnis lässt sich in der Spezifität der Frage für das Vorliegen einer Polyposis begründen. Zu beantworten ist sie nur mit spezifischem Detailwissen. Ihre Sensitivität auf erbliches Darmkrebsrisiko ist somit gering. Liegt dieses Detailwissen beim Ausfüllenden vor und greift die Frage, so ist sie automatisch diagnoseweisend.

Wie bereits erörtert, stellen Formulierungen bei Fragebögen ein wichtiges Qualitätsmerkmal dar (siehe Kapitel 4.2). Bei Patientenfragebogen Version A wurde 1-mal bei Frage 3 angegeben, dass die Fragenformulierung Schwierigkeiten bereitet hatte. In Version B deckte sich diese Frage in der Formulierung ebenfalls mit der Frage 3 des Patientenfragebogens Version A. Bei Version B gab ebenfalls ein Proband bei dieser Frage Formulierungsschwierigkeiten an. Folgende Frage galt es zu beantworten: *„Wurden bei Ihnen oder bei einem ihrer Verwandten mehrere Krebserkrankungen gleichzeitig oder nacheinander in einem der folgenden Organe festgestellt?“* (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Die beiden Probanden, welche Schwierigkeiten bei der Formulierung angaben, erläuterten übereinstimmend, dass es ihnen nicht möglich sei zu differenzieren, ob nach syn- und metachronen Tumoren gefragt sei, die bei einer Person aufgetreten waren oder ob die Frage darauf abzielt, dass bei ihnen und gleichzeitig oder kurze Zeit später auch bei einem ihrer Angehörigen ein Tumor aufgetreten sei. Diese zwei Deutungen sind sehr unterschiedlich und beeinflussen die Ergebnisse des Patientenfragebogens. Die Besonderheit liegt hierbei nicht auf der Tatsache, dass nur 2 Probanden diese mit einer Formulierungsschwierigkeit belegten, sondern dass offenbleibt wie viele diese Frage falsch gedeutet haben und sie somit nicht richtig beantwortet haben könnten.

Die Frage 3 des Patientenfragebogens (*„Wurden bei Ihnen oder bei einem ihrer Verwandten mehrere Krebserkrankungen gleichzeitig oder nacheinander in einem der folgenden Organe festgestellt? (Krebserkrankung im Dickdarm,*

Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)“) wurde mit 19 Ausprägungen am häufigsten mit „Ja,“ beantwortet. Auch bei dieser Frage ergaben sich Hinweise auf eine formulierungsbedingte Fehlerquelle beim Ausfüllen und somit einen möglichen Einfluss auf die Score-Entstehung. Missverständlich wurde hierbei das Wortgefüge „gleichzeitig oder nacheinander“ aufgefasst. Als ursprünglich im intrapersonellen Kontext gedacht erfolgte von den Ausfüllenden eine zeitliche Auslegung der Begriffe. Deutlich wird dies am folgenden Stammbaum des Studienprobanden Colon-CA-FA/005 (siehe Abbildung 19). Keiner der im Stammbaum vermerkten Personen hatte ein meta- oder synchrones Tumorgeschehen. Bei der Studienprobandin, deren Sohn und deren Schwester erfolgten die Tumorerstdiagnosen zu zeitlich eng aufeinanderfolgenden beziehungsweise zu „*nacheinander*“ festgestellten Zeitpunkten. Dass die betroffene Probandin die Frage im Fragebogen trotz des Missverständnisses nicht mit „Ja“ beantwortet hatte lag letztendlich an der familiären Unterstützung beim Ausfüllen. Dieser Fall zeigt das Beispiel der Fehlerquelle bei sprachlicher Mehrdeutigkeit, zum anderen den Nutzen einer unterstützenden Person beim Ausfüllen des Patientenfragebogens als Möglichkeit der Fehlerreduktion. Der scheinbar einfache Lösungsansatz des „gemeinsamen“ Ausfüllens stellt nicht die absolute Lösung für fehlerhafte Beantwortung dar, verdeutlicht wird dies durch die Tatsache, dass die Probandin die Frage: *„Gibt es in Ihrer Familie eine Person, die an Darmkrebs erkrankt ist und noch mindestens zwei weitere Verwandte hat, bei denen eine Krebserkrankung in einem der unten genannten Organe* festgestellt wurde? * Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen“* mit „Ja“ hätte beantworten müssen. Somit steht ihr abgegebener Patientenfragebogen mit einem Score von 0 im Gegensatz zu den Erkenntnissen aus dem zugehörigen Stammbaum.

Diskussion

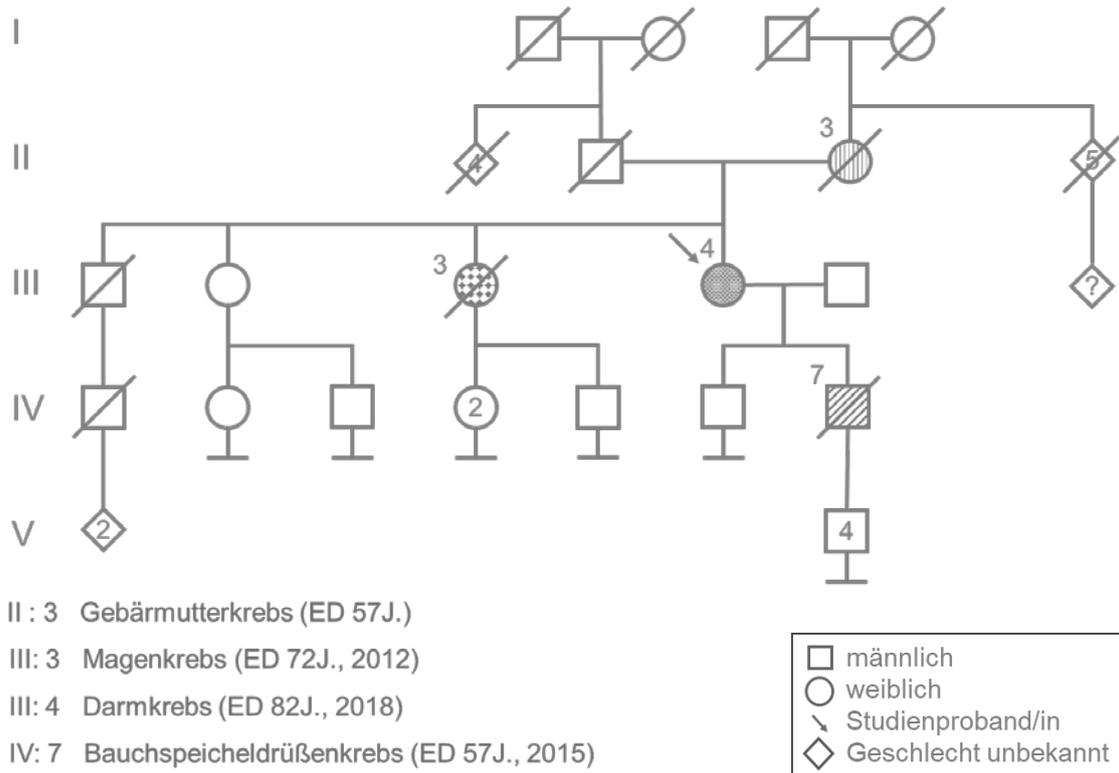


Abbildung 19: Stammbaum mit Alter (J.=Jahre) bei Erstdiagnose (ED) zu Proband Colon-CA-FA/005 (siehe auch Tabelle 18) mit Missverständnis der Frage nach metachronen/synchronen Tumorerkrankungen

Die Frage 1 des Patientenfragebogen Version A („Wurde bei Ihnen oder einem Ihrer Eltern, Geschwister oder Kinder Darmkrebs vor dem 50. Lebensjahr festgestellt?“) und die Frage 2 („Wurde bei Ihnen oder bei einem ihrer Verwandten vor dem 50. Lebensjahr Darmkrebs festgestellt?“) zielen beide auf ein sehr eindeutiges Detail der medizinischen Familienanamnese ab. Erfragt wird das Alter bei Auftreten von Tumoren bei den Befragten selbst und deren Familienangehörige. Die Nachfrage ist schlüssig, da das Erstdiagnosealter bei Personen mit erblichem Darmkrebs oft unter 50 Jahren (Eng et al. 2001; Umar et al. 2004) und somit unter dem der Normalbevölkerung liegt (siehe Kapitel 1.2.2). Anzumerken ist der Verwandtschaftsradius, welchen die beiden Fragen abprüfen. Während die Frage 1 den Fokus auf den Verwandtschaftsgrad ersten Grades legt und somit klar definiert ist, ist bei Frage 2 die Ausdehnung der Verwandtschaftsverhältnisse selbst vom Befragten interpretierbar.

Ähnlich weit gefasst ist der Begriff „Familie“ in Frage 4 („Gibt es in Ihrer Familie neben Ihnen mindestens 2 Personen, die an Darmkrebs oder an

Krebserkrankungen an einem der folgenden Organe erkrankt sind?“) oder der Begriff „Verwandte“ in Frage 3 in Version A und B. Allein die Verwendung zweier nicht näher definierter Begriffe wie „Verwandtschaft“ und „Familie“ lässt viel Platz für Interpretation und Missverständnisse. Ein Patient äußerte dem Doktoranden gegenüber diese für ihn fehlende und für die Beantwortung nötige Definition des Begriffs „Familie“. Aus der Sicht medizinisch geschulten Personals scheint es schlüssig, dass sich hinter dem Begriff „Familie“ in Zusammenhang mit einem Patientenfragebogen für familiäres Darmkrebsrisiko ausschließlich genetisch verwandte Personen verbergen. Eine Annahme, die jedoch für Laien nicht leichthin als gegeben gelten darf. Verbirgt sich dahinter doch ein enormes Fehlerpotenzial, welches bei Begriffsanpassung oder Definition einfach zu vermeiden ist.

Besagte Probandin, welche sich über die fehlende eindeutige Definition des Begriffs „Familie“ äußerte, erhielt einen Score von 0 bei vollständig ausgefülltem Patientenfragebogen Version A. In der Stammbaumerhebung (siehe Abbildung 20) zeigte sich, dass sie trotz der für sie unklaren Definition des Begriffs die Fragen 2 bis 7 korrekt beantwortet hat. Jedoch hatte sie die Frage 2 des Patientenfragebogens Version A (*„Wurde bei Ihnen oder bei einem Verwandten vor dem 50. Lebensjahr Darmkrebs festgestellt?“)* falsch beantwortet.

Diskussion

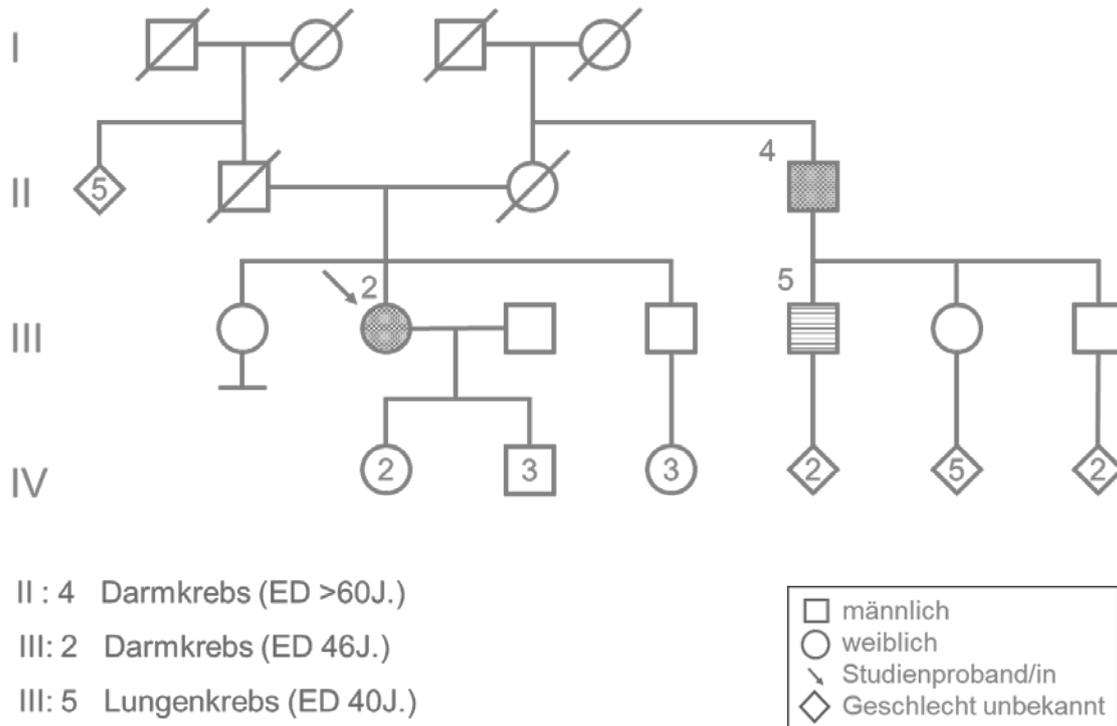


Abbildung 20: Stammbaum mit Alter (J.=Jahre) bei Erstdiagnose (ED) zu Proband Colon-CA-FA/010 (siehe auch Tabelle 18) mit der Angabe von fehlender Definition des Begriffs "Familie"

Zu beachten ist bei Fragebögen außerdem, dass die Formulierungen von Entscheidungsfragen maßgeblich auf das Ergebnis Einfluss haben können. Ist durch eine klare Trennschärfe der Fragen eine Fehlinterpretation oder Doppeldeutigkeit weitestgehend ausgeschlossen, so ist es wahrscheinlicher, dass Patienten diese Fragen eindeutig und wahrheitsgemäß beantworten, was das Ergebnis verwertbarer macht.

4.5 Informationsgewinn durch die Stammbaumerhebung

Der Hauptaspekt und Vorteil einer Stammbaumerhebung ist unter anderem eine strukturierte und detaillierte medizinische Familienhistorie zu erhalten. Limitiert wird die Erstellung eines Stammbaums stets durch das Wissen der Betroffenen über Ihre Vorfahren und Nachkommen. Um diese Limitation abzuschwächen, werden bei humangenetischen Beratungen die Patienten vorab informiert, dass eine Stammbaumerhebung erfolgt und ihnen eine Recherche zu Familienmitgliedern empfohlen. Diese Vorbereitungsphase war im Rahmen der Studie bewusst nicht gegeben. Daher sollte man die hier erhobenen Stammbäume weniger als Abbild einer detaillierten medizinischen

Familienhistorie ansehen, sondern vielmehr als das strukturierte Abbild des Wissens einer Einzelperson oder Gruppe über die eigenen Familienangehörigen im Moment der anamnestischen Erhebung. Es ist ein Teil der Wahrheit nach bestem Wissen und Gewissen, aber kann potenziell unvollständig bzw. fehlerhaft sein. Für die vorliegende Studie wurden die Stammbäume aus bereits genannten Gründen als vollständig zutreffend kategorisiert, um eine Vergleichsgrundlage für die Fragebögen zu schaffen. Dies bedeutet, dass Informationslücken oder Ungenauigkeiten im Stammbaum Auswirkung auf die Auswertung desselben haben. Ist zum Beispiel das Erstdiagnosealter eines Elternteils verfälscht und wird auf 51 anstatt 49 Jahre datiert, so greift das vierte revidierte Bethesda-Kriterium nicht mehr (siehe Kapitel 1.4.2). Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Patientenfragebogen und Stammbaum sollten jedoch in diesem Fall unberührt bleiben, da der betroffene Patient auch die Fragen im Patientenfragebogen auf der Annahme des vermeintlichen Ersterkrankungsalters von 51 Jahren zuvor getroffen hat.

Die Altersfrage bildet auch die Grundlage einer weiteren Besonderheit des Stammbaums. Kolorektale Karzinome im Rahmen eines Lynch-Syndroms treten wie bereits ausgeführt bei Erstdiagnose durchschnittlich in früherem Lebensalter im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf (Eng et al. 2001; Umar et al. 2004). Abhängig von der familiären Situation (Anzahl und Alter der Familienmitglieder) bietet der Stammbaum somit nur eine begrenzte Aussagekraft bezüglich der Hinweise auf ein familiäres Darmkrebsgeschehen. Eine ähnliche Limitation äußerten Lynch und Smyrk (1996) als sie Probleme bei der Anwendung der Amsterdam-II-Kriterien innerhalb kleinerer Familienstammbäume beschrieben (Lynch und Smyrk 1996). Die Untererfassung bei kleinen Familien geben auch Rüschoff et al.(1998) zu bedenken an (Rüschoff et al. 1998).

Lynch beschrieb Ende der 1960er die Probleme und Grenzen, welche Stammbaumstudien zu familiärem Krebsrisiko seiner Zeit ausgesetzt zu sein schienen (Lynch und Krush 1968). Während das mögliche Stigmata einer „Krebsfamilie“ angehörig zu sein und das Deklarieren von Krebs in der Familie als Schande in der hier vorliegenden Studie keine nachgewiesene Rolle spielte (Cantor 2006), zeigen sich hier Einschränkungen der detailliert fundierten

Diskussion

Stammbaumerhebung. Während die Fragen über Eltern und Nachkommen den Probanden leicht fielen, zeigten sich bei der Großelterngeneration deutlich mehr Schwierigkeiten. Das Sterbejahr und ungefähres Alter war für die meisten Probanden benennbar. Bei Fragen nach Tumorerkrankungen fielen die Sätze „darüber hat man früher nicht gesprochen“ oder ungenaue Angaben wie „Unterleibskrebs“ oder „Bauchtumor“. Einerseits könnte dies für Lynchs Beobachtungen sprechen, andererseits lassen sich diese Äußerungen der Befragten damit erklären, dass das Wissen über Familienangehörige abnimmt, je weitgefasserter der Verwandtschaftsgrad ist. Besonders die Wissenslücken der Befragten in Bezug auf die Großelterngeneration nannte Warthin (1913) bei seiner ersten Stammbaumstudie (Warthin 1913). Darüber hinaus spielt die persönliche Beziehung und ihre Bewertung als positiv oder negativ bei den Kenntnissen über das Leben, Sterben und mögliche Krebserkrankungen von Familienangehörigen eine große Rolle. Bei engeren Familienbeziehungen liegt die Vermutung nahe, dass die Informationsquantität steigt. Bei Tanten, Onkeln, Großtanten und -onkeln war ein enges Verhältnis noch sehr viel entscheidender für einen Informationsgewinn, was wiederum für die Theorie der Nähe der Verwandtschaft spricht.

Wie schon Weber-Stadelmann et al. (1990) im Rahmen ihrer Studie über die Rolle der Familienanamnese bei kolorektalen Karzinomen feststellten, benötigt diese Zeit und Interesse vonseiten des Mediziners (Weber-Stadelmann et al. 1990). Ähnlich äußerten sich Lynch und Smyrk (1996) zum Zeitaufwand bei der Stammbaumerhebung (Lynch und Smyrk 1996), betonten hierbei jedoch die Kosteneffektivität. Im Falle der vorliegenden Studie benötigte die Stammbaumerhebung deutlich mehr Zeit als das Ausfüllen des Patientenfragebogens. Gleichzeitig und dies betonen Weber-Stadelmann et al. (1990) enthält ein Stammbaum jedoch wesentlich detailliertere und vollständigere Informationen (Weber-Stadelmann et al. 1990). Besonders deutlich wird dies bei Betrachtung einzelner im Rahmen der Studie erstellten Stammbäume.

Wie in Abbildung 21 zu erkennen, erfüllt der Stammbaum zu Proband Colon-CA-FA/008 (siehe Anhang A) weder die Amsterdam-II- noch einzelne, revidierte

Diskussion

Bethesda-Kriterien. Auch im zugehörigen Patientenfragebogen fand sich bei einem Score von 0 kein Hinweis auf das familiäre Darmkrebsrisiko. Im Stammbaum ließen sich für den geschulten Betrachter jedoch Hinweise auf ein abklärungsbedürftiges Risiko auf familiären Brustkrebs feststellen.

Dies ist ein Beispiel, dass eine Familienanamnese in Form eines Stammbaums dessen Detailgenauigkeit im Vergleich zum Patientenfragebogen die Erfassung klinisch bedeutsamer Mehrinformationen ermöglicht. Bei Hinweisen auf ein familiäres Brustkrebsgeschehen, wie bei dem oben illustrierten Probandenfall können die nötigen diagnostischen Schritte eingeleitet werden.

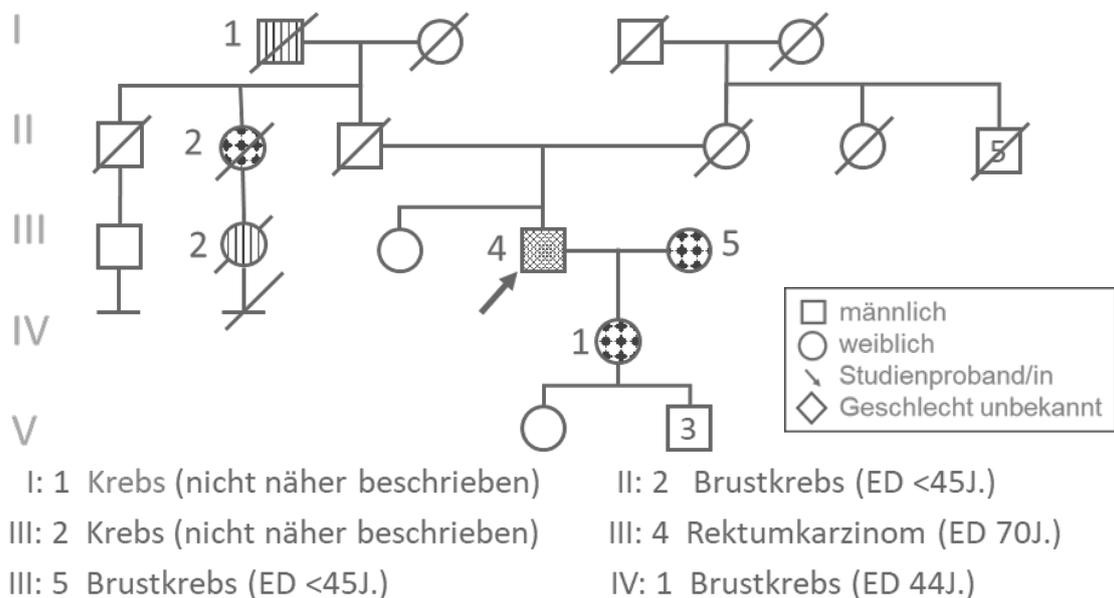


Abbildung 21: Stammbaum mit Alter (J.=Jahre) bei Erstdiagnose (ED) zu Proband Colon-CA-FA/008 (siehe auch Tabelle 18) ohne Hinweise auf familiäres Darmkrebsrisiko, jedoch Hinweise auf familiäres Brustkrebsgeschehen (Abbildung modifiziert aus Steiner et al. 2020, European Human Genetics Virtual Conference)

Die Stammbaumerhebung kann interdisziplinäre Bedeutung haben und sollte als solches auch gesehen und von den Verantwortlichen behandelt werden. Dieser entscheidende Mehrwert für den Probanden ist ein Mehrwert für den Einzelnen und nicht für die breite Masse. In 68,7% (n=68) der Stammbäume ließen sich keine Hinweise auf ein familiäres Darmkrebsgeschehen erkennen (Abbildung 10). Sodass der Ansatz bei jedem Darmkrebspatienten eine humangenetische Beratung mit Stammbaumerhebung zuzuführen, in ihrer Komplexität und Ressourcenbedarf nicht die Lösung sein kann.

Diskussion

und Abbildung 13 lässt sich der Sachverhalt genauer aufschlüsseln. Bei 39,4% (n=39) Fragebögen und 31,3% (n=31) der Stammbäume ergaben sich Hinweise auf das Risiko einer erblichen Form von Darmkrebs. Die Aussagen der 39 Fragebögen zeigten sich jedoch nur in 53,8% (n=21) konvergent bezogen auf die hinweispositiven Stammbäume.

In diesem Kontext gilt es nun zu bewerten, wie sich die Screening-Werkzeuge im Vergleich darstellen (siehe Abbildung 14). In Anbetracht dessen, dass die 31 Probanden, bei denen Hinweise auf ein erbliches Darmkrebsgeschehen im Stammbaum erkannt wurden, als Referenzwert für die Fragebögen im Sinne der „true positives“ gelten, gilt im Umkehrschluss, dass der Patientenfragebogen nur 21 dieser „true positives“ auch erkannt hat. Die restlichen 18 Fragebögen stehen für „false positives“. Die Deklaration als „false positives“ hat zunächst für den Probanden Konsequenzen, da es für ihn eine zusätzliche Empfehlung für eine humangenetische Beratung bedeuten kann. Diese kann zu einer Revidierung der Einordnung in ein „true negative“-Ergebnis führen. Von entscheidender Relevanz ist die Rate der „false negatives“ bei einem Screening. Um diese Zahl zu erfassen, gilt es die 10 Fälle zu berücksichtigen, welche durch den Stammbaum als „true positives“ definiert wurden, jedoch vom Patientenfragebogen nicht erkannt worden sind.

Das bedeutet bei Anwendung der Zahlen der Studie auf den klinischen Alltag, dass bei den 31 Probanden von 99 Studienteilnehmern, welche im Stammbaum Hinweise auf eine erbliche Form von Darmkrebs zeigen, 10,1% (n=10) durch den Patientenfragebogen nicht entdeckt werden. Die Konsequenz wäre bei alleiniger Stützung auf dieses Screening-Tool das Versäumnis der erforderlichen genetischen Beratungsempfehlung und den sich daraus möglicherweise ergebenden Konsequenzen in Diagnostik, Therapie, Vor- und Nachsorge für diesen Patienten und Familienangehörige.

Hinsichtlich des wachsenden Phänotypen-Kreis des Lynch-Syndroms lässt sich Folgendes festhalten: Der Patientenfragebogen kommt im klinischen Alltag nur bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen zum Einsatz und kann somit nur bei diesen Patienten Hinweise auf ein erbliches Darmkrebsrisiko als Ursache des

kolorektalen Karzinoms geben. Ein Patient, dessen Karzinom nicht von kolorektaler Genese ist, zieht aus dem Patientenfragebogen nicht unbedingt einen Screening- und anschließenden Vorsorge-Nutzen, obwohl gegebenenfalls ein Lynch-Syndrom vorliegt.

Insgesamt zeigten sich in 36,4% (n=36) der Stammbäume allgemein Hinweise auf ein familiäres Tumorgeschehen verschiedenster Genese. Es lässt sich allerdings nicht im Umkehrschluss dem Patientenfragebogen das Versäumnis der Detektion eines erblichen Tumorgeschehens über die Fragestellung nach einem Lynch- oder FAP-Syndroms hinaus anlasten. Dies ist und war nicht sein Anspruch oder Einsatznutzen als alleiniges Screening-Tool für die Erkennung eines familiären Darmkrebsrisikos.

4.7 Zusatznutzen immunhistochemische- und molekularpathologische Untersuchung

Gallon et al. (2021) kommen zu der Überzeugung, dass generelles Testen von kolorektalen Karzinomen auf einen Expressionsverlust der *MMR-Gene*, aufgrund der hohen Sensitivität und Kosteneffektivität der Methodik dem Screening mithilfe von klinischen Kriterien und familiärer Vorgeschichte überlegen und daher anzustreben ist (Gallon et al. 2021).

Die Auswertung der immunhistochemischen- und molekularpathologischen Untersuchungen erfolgte bei der vorliegenden Studie unter dem Gesichtspunkt der Vergleichbarkeit der Aussagen der Patientenfragebögen und der dazugehörigen Stammbäume bezüglich Hinweisen auf ein mögliches Risiko für erblichen Darmkrebs. In Tabelle 17 zeigen sich diese Ergebnisse bei den fünf durch ihre Ergebnisse bei der *MMR*-Expressionstestung, als auffällig erachteten Probanden. Die Erfahrungen der vorliegenden Studie deuten in eine ähnliche Richtung wie die Überzeugungen von Gallon et al. (siehe Abbildung 12). Lediglich 2 von 5 durch die IHC-Untersuchung (n=75) als auffällig erachteten Fälle wurden vom Patientenfragebogen und dem zugehörigen Stammbaum als auffällig erkannt. Bei den 5 auffälligen IHC-Untersuchungsbefunden zeigte der Stammbaum mit insgesamt 3 erkannten Fällen eine leichte Überlegenheit gegenüber dem Patientenfragebogen, welcher nur 2 Fälle erkannte (Tabelle 17).

Zu beachten ist hierbei jedoch, dass von 24 Probanden keine IHC-Befunde vorlagen und die jeweiligen Werte der Übereinstimmung somit höher gelegen haben könnten. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die IHC nur HNPCC-spezifisch, nicht jedoch eine FAP oder andere genetische Tumorerkrankungen erfasst, welche jedoch gegebenenfalls über den Stammbaum erkannt werden können. Daher gilt es bis zu einem gewissen Maße Gallon et al. (2021) zu widersprechen. Nach Erfahrung der vorliegenden Studie lohnt sich aufgrund der genannten Einschränkungen der IHC, die Vor- beziehungsweise Parallelschaltung einer gezielten Tumorfamilienanamnese, um dem zu screenenden Differenzialdiagnosen-Bereich im Sinne des maximalen Patientenbenefit gerecht zu werden.

4.8 Fazit und Ausblick

4.8.1 Fazit

Als Fazit lassen sich die wichtigsten Limitationen der Ergebnisse, welche eine Verallgemeinerung einschränken, wie folgt zusammenfassen. Durch die unizentrische Studie handelte sich um einen geringen Stichprobenumfang, eine Verblindung der Studienleiter war nicht möglich und es stand aus zeitökonomischen Gründen nur ein begrenzter Rekrutierungszeitraum zur Verfügung. Besonders der Einsatz verschiedener Patientenfragebogenversionen, welcher vor Beginn der Studie nicht absehbar und geplant war, sowie der nicht vorhandene Goldstandard einer definitiven Diagnosestellung limitierten Aussagen über statistische Signifikanz.

Dennoch resultiert aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit eine wertvolle Grundlage für mögliche (Weiter-) Entwicklungen des Patientenfragebogens für familiäres Darmkrebsrisiko. In Hinblick auf die Fragestellung, ob der Patientenfragebogen sein Ziel, Darmkrebspatienten (am Beispiel des UKT) für eine humangenetische Beratung herauszufiltern, erfüllt, sind die folgende Aspekte zu nennen.

In 67,7% der Fälle bei Hinweisen auf familiäres Darmkrebsrisiko entsprach der Patientenfragebogen den Stammbaumergebnissen. Für die unentdeckten 32,3% wäre bei alleiniger Stützung auf dieses Screening-Tool die Konsequenz eines

Diskussion

Versäumnisses der erforderlichen genetischen Beratung und gegebenenfalls genetischen Abklärung mit allen daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen.

Somit gilt für den Patientenfragebogen als Screeningwerkzeug bei Verdacht auf das vorliegende Risiko einer erblichen Darmkrebserkrankung die klare Empfehlung, seine Ergebnisse nicht isoliert für zu betrachten. Vielmehr sollten diese unter Berücksichtigung des interdisziplinären Kontextes in Zusammenschau mit molekulargenetischen, immunhistochemischen und molekularpathologischen Befunden bewertet werden. Bei den dargelegten Schwachstellen des Patientenfragebogens bleibt festzuhalten, dass dieser dennoch bei geringem personellem und zeitlichem Aufwand ein hohes Potenzial der Vorselektion für ein weiterführendes humangenetisches Beratungsangebot innehat.

Weiterhin konnte durch die Studie gezeigt werden, dass Beantwortungsschwierigkeiten den Erfolg des Patientenfragebogens als zuverlässiges Testwerkzeug einschränken. Fehlendes Vorwissen könnte durch eine Vorbereitungs- und Beratungszeit der Angehörigen, wie es in der humangenetischen Beratung bereits gängige Praxis ist, teilkompensiert werden. Des Weiteren könnten Formulierungsschwierigkeiten der Fragen durch veranschaulichende Beispiele oder Unterstützung durch medizinisches Personal abgewendet werden. Hierbei kann auf Unsicherheiten eingegangen oder bei entsprechendem Score gezielt reagiert werden. Ein solches Vorgehen bildet die Basis für qualitativ aussagekräftige Hinweise auf das mögliche Vorliegen eines familiären Darmkrebsrisikos.

Die Erhebung der Familienanamnese mithilfe eines Stammbaums bringt eine große Informationsvielfalt mit sich. Dies hat, basierend auf den Erfahrungen der vorliegenden Studie, Nachteile hinsichtlich des Zeit- und Personalaufwands. Das sind unter anderem Gründe, weshalb die Stammbaumerhebung nicht jedem Patienten mit Darmkrebs aktuell zur Verfügung steht und in Zukunft auch vermutlich nicht stehen wird.

Altersangaben bleiben für Patientenfragebogen und Stammbaum gleichermaßen sensible Punkte, denn sie sind ausschlaggebend für das Zutreffen von Kriterien oder Scores. Bereits +/- 1Jahr kann den Unterschied ausmachen ein revidiertes Bethesda-Kriterium oder Amsterdam-II-Kriterium zu erfüllen oder nicht. Dies führt im Einzelfall zur Missdeutung und lässt sich unter der Betrachtung der gesamten Familienanamnese und geschultem Nachfragen am Ehesten bei der Stammbaumerhebung abwenden.

4.8.2 Ausblick

Der von der DKG empfohlene Patientenfragebogen wird kontinuierlich in aktuelleren, angepassten Versionen zur Erhebung einer Patienteneigenanamnese zum familiären Darmkrebsrisiko online zur Verfügung gestellt (<https://www.onkozeit.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/genetische-beratung-familiaerer-darmkrebs/>). Die Ergebnisse der Studie lassen folgende Rückschlüsse und Empfehlungen zu. Um Verständnisbeziehungsweise Inhaltsdefizite bei der Beantwortung des Patientenfragebogens vorzubeugen und zu minimieren, wäre der bewusste Hinweis, sich beim Ausfüllen Unterstützung jedweder Art zu suchen, mit Verweis auf die Studienergebnisse einfach, aber effektiv.

Eine Anpassung der Frageformulierungen nach eingehender Prüfung durch größere Evaluationsstudien unter dem Aspekt der Spezifität und Sensitivität sowie Verdeutlichung der Frageninhalte durch kurze Stammbaumillustrationen würde den Ergebnissen der vorliegenden Studie nach die Benutzerfreundlichkeit und das Potenzial des Patientenfragebogens als Screeningwerkzeug steigern.

Ebenfalls empfehlenswert ist, wie bereits praktiziert, eine Kopplung der Patientenfragebogenergebnisse an die Ergebnisse des immunhistochemischen Untersuchungsbefunds. So kann ohne eine direkte Stammbaumerhebung die Aussagekraft des Patientenfragebogens geprüft werden und gegebenenfalls bei auffälliger IHC der MMR-Protein-Expression die Empfehlung einer humangenetischen Beratung forciert werden. Durch auf longitudinaler Forschung schwerpunktmäßig basierende Studien sollte der Erfolg dieser Strategie erörtert werden mit dem Ziel, Erkenntnisse darüber zu gewinnen, inwieweit die

Diskussion

diagnostischen Grenzen des Diagnostikkonzepts zukünftiger Modifikationen bedürfen. Ein erster Schritt in diese Richtung findet sich bereits in der zum jetzigen Zeitpunkt aktuellsten Patientenfragebogenversion (<https://www.onkozert.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/genetische-beratung-familiaerer-darmkrebs/>). Hierbei zieht ein positiver Score keine direkte Empfehlung für eine humangenetische Beratung, sondern zunächst eine Evaluation der Situation durch einen betreuenden Arzt, nach sich.

Es fand bezüglich der Umsetzung der Empfehlungen für eine humangenetische Beratung seitens der Studienteilnehmer keine Nacherhebung statt. Der Patientenfragebogen kann den Anstoß für eine Diagnostikkette geben, an dessen Ende in manchem Falle die Diagnose des Lynch-Syndroms steht. Aus den in Kapitel 1.6 genannten Gründen ist es jedoch wichtig, dass ein Patient mit einer Verdachtsdiagnose diesen Diagnostikweg auch zu Ende geht. Im Sinne einer multizentrischen Studie wäre es notwendig und lohnenswert, trotz des organisatorischen, personellen und zeitlichen Aufwands durch prospektive Forschungsansätze langfristig den Weg der Patienten von der Erstdiagnose in Verbindung mit dem Fragebogenkontakt über die humangenetische Beratung und molekularpathologischen Untersuchungen hin zur gesicherten Diagnose und Ausschluss eines Lynchsyndroms und den damit verbundenen Nach- und Vorsorgeprogramme zu begleiten und auszuwerten. Untersuchungen dieser Art sind unökonomisch und erfordern daher einen deutlichen Mehraufwand an Logistik und Arbeitskraft für die Realisierung. Es ließe sich hierdurch trotz alledem der Frage nach vollständigem diagnostischem Potenzial und Bedeutung des Patientenfragebogens für die Indexperson sowie für Angehörige entscheidend näher kommen.

5 Zusammenfassung

Die DKG empfiehlt den von der Arbeitsgruppe „*Familiärer Darmkrebs*“ des Instituts für Humangenetik am Universitätsklinikum Bonn entwickelten fragebogenbasierten Risiko-Score zur Abgrenzung von Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko zu verwenden. Er ist fester Bestandteil der Screening-Kaskade an deutschen Darmkrebszentren. Er dient der Erkennung von Patienten mit Verdacht auf Hereditäres Non-Polyposis Cancer Syndrom (HNPCC-Syndrom) beziehungsweise Lynch-Syndrom, welche einer genetischen Beratung zugeführt werden sollten.

In der vorliegenden monozentrischen Studie galt es, die Bedeutung des „Patientenfragebogen zum erblichen Darmkrebsrisiko“ als nicht-invasives, kostengünstiges Screening-Werkzeug für Betroffene und Angehörige betroffener Familien herauszuarbeiten und dabei mögliche Limitationen aufzuzeigen. Dafür wurden 100 (inklusive eines Dropouts) am Universitätsklinikum Tübingen behandelte Darmkrebspatienten ab Juni 2018 bis August 2019 im klinischen Setting rekrutiert. Zum Einsatz kamen zwei Versionen des Patientenfragebogens (Version A vor 18.07.2018 und Version B ab 18.07.2018) und ein Probandeninterview mit Fragenkatalog zur subjektiven Verständlichkeit des Patientenfragebogens. Die Fragebogenergebnisse Version A oder Version B wurden in ihrer Aussagekraft im Vergleich zu einer „Drei-Generationen-Stammbaumanalyse“ nach Amsterdam-II- und (revidierten) Bethesda-Kriterien bewertet.

Die Ergebnisse der Fragebogenversionen zeigen, dass eine humangenetische Beratung bzw. ärztliche Beratung in 37,4% (n=37) der Fälle empfohlen war. Die Stammbaumauswertung unter Berücksichtigung der revidierten Bethesda- und Amsterdam-II-Kriterien zeigte bei 31,3% (n=31) der Stammbäume Hinweise auf eine erbliche Form von Darmkrebs. In 67,7% (n=21) der Fälle bei Hinweisen auf familiäres Darmkrebsrisiko entsprach der Fragebogen den Stammbaumergebnissen. Für die unentdeckten 32,3% (n=10) wäre bei alleiniger Stützung auf den Patientenfragebogen bei vorliegendem Lynch-Syndrom die Konsequenz das Versäumnis der erforderlichen genetischen Beratung bzw.

Zusammenfassung

Bewertung und Abklärung mit den sich daraus eventuell ergebenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen. Bei einem Probanden erwiesen sich die Amsterdam-II-Kriterien als zutreffend und eine Lynch-Syndrom Diagnose galt damit als klinisch erwiesen. Die immunhistochemischen Untersuchungsbefunde (IHC-Analyse) der *MMR-Gen-Expression* waren bei 5,1% (n=5) der Probanden auffällig. Nur 2 der 5 durch die vorliegenden IHC-Untersuchungsergebnisse (n=75) als auffällig erachteten Fälle wurden vom Patientenfragebogen und auch zugehörigem Stammbaum erkannt. Als Mehrinformation durch die Stammbaumerhebung fanden sich in 36,4% (n=36) der 99 Stammbäume Hinweise auf ein familiäres Tumorgeschehen verschiedenster Genese, 31-mal „HNPCC“, 4-mal „familiärer Brustkrebs“ und 3-mal „FAP“.

Beim Verständnis des Patientenfragebogens zeigte sich, dass 11,1% (n=11) der Probanden den Patientenfragebogen nicht komplett beantworteten und hierfür als Hauptgrund fehlendes Vorwissen zur Familienvorgeschichte angaben. Als subjektiv „schwierig“ empfanden nur 1 Teilnehmer (4,3%) Patientenfragebogen Version A (n=23) und 5 Teilnehmer (6,6%) den Patientenfragebogen Version B (n=76). Trotz Beantwortungsschwierigkeiten wurden lediglich 18,2% der Fragebögen mit familiärer Unterstützung ausgefüllt. Nie jedoch unter ärztlicher Betreuung.

Auf Basis der Studienergebnisse präsentiert sich der Patientenfragebogen als wertvolles Screening-Instrument zur Identifizierung des familiären Risikos für kolorektale Karzinome. Um das volle Potenzial des Patientenfragebogens auszuschöpfen, ist es ratsam, ihn mit ärztlicher oder professioneller Unterstützung einzusetzen und ihn in Zusammenschau mit ergänzenden, klinischen Befunden, wie der IHC-Analyse und Tumorhistologie zu bewerten.

Langzeitstudien sind erforderlich, um das diagnostische Potenzial und Bedeutung des Patientenfragebogens bei Verdacht auf familiäres Darmkrebsrisiko für die Indexperson und folgende Generationen zu untersuchen.

V. Literaturverzeichnis

- Bauer, Christina M./Ray, Anna M./Halstead-Nussloch, Bronwen A./Dekker, Robert G./Raymond, Victoria M./Gruber, Stephen B./Cooney, Kathleen A. (2011). Hereditary prostate cancer as a feature of Lynch syndrome. *Familial cancer* 10 (1), 37–42. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9388-8>.
- Bhattacharya, Prianka/McHugh, Terri W. (2020). Lynch Syndrome. StatPearls. StatPearls Publishing. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096/> (abgerufen am 19.02.2022).
- Bogner, Kathrin/Landrock, Uta (2015). Antworttendenzen in standardisierten Umfragen. https://doi.org/10.15465/gesis-sg_016.
- Boland, C. R./Thibodeau, S. N./Hamilton, S. R./Sidransky, D./Eshleman, J. R./Burt, R. W./Meltzer, S. J./Rodriguez-Bigas, M. A./Fodde, R./Ranzani, G. N./Srivastava, S. (1998). A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Research* 58 (22), 5248–5257. Online verfügbar unter PMID: 9823339.
- Boland, Patrick M./Yurgelun, Matthew B./Boland, C. Richard (2018). Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA: a cancer journal for clinicians* 68 (3), 217–231. <https://doi.org/10.3322/caac.21448>.
- Bray, Freddie/Ferlay, Jacques/Soerjomataram, Isabelle/Siegel, Rebecca L./Torre, Lindsey A./Jemal, Ahmedin (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 68 (6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Büttner, R./Friedrichs, N. (2019). Erblicher Darmkrebs bei Lynch-/HNPCC-Syndrom in Deutschland. *Der Pathologe* 40 (6), 584–591. <https://doi.org/10.1007/s00292-019-0643-y>.
- Cantor, David (2006). The Frustrations of Families: Henry Lynch, Heredity, and Cancer Control, 1962–1975. *Medical History* 50 (3), 279–302. <https://doi.org/10.1017/S0025727300009996>.
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (2018). S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung. *medizinische genetik* 30 (4), 469–522. <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0223-1>.
- Deutsches HNPCC-Konsortium (2017). SOP Dokumentation 03.07.2017.
- Deutsches Krebsforschungszentrum (2016). Dick- und Enddarmkrebs: Anatomie, Entstehung, Häufigkeit. Online verfügbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/was-ist-darmkrebs.php> (abgerufen am 06.04.2021).
- Dominguez-Valentin, Mev/Sampson, Julian R./Seppälä, Toni T./Broeke, Sanne W. ten/Plazzer, John-Paul/Nakken, Sigve/Engel, Christoph/Aretz, Stefan/Jenkins, Mark A./Sunde, Lone/Bernstein, Inge/Capella,

- Gabriel/Balaguer, Francesc/Thomas, Huw/Evans, D. Gareth/Burn, John/Greenblatt, Marc/Hovig, Eivind/Vos Tot Nederveen Cappel, Wouter H. de/Sijmons, Rolf H./Bertario, Lucio/Tibiletti, Maria Grazia/Cavestro, Giulia Martina/Lindblom, Annika/Della Valle, Adriana/Lopez-Köstner, Francisco/Gluck, Nathan/Katz, Lior H./Heinimann, Karl/Vaccaro, Carlos A./Büttner, Reinhard/Görgens, Heike/Holinski-Feder, Elke/Morak, Monika/Holzappel, Stefanie/Hüneburg, Robert/Knebel Doeberitz, Magnus von/Loeffler, Markus/Rahner, Nils/Schackert, Hans K./Steinke-Lange, Verena/Schmiegel, Wolff/Vangala, Deepak/Pylvänäinen, Kirsi/Renkonen-Sinisalo, Laura/Hopper, John L./Win, Aung Ko/Haile, Robert W./Lindor, Noralane M./Gallinger, Steven/Le Marchand, Loïc/Newcomb, Polly A./Figueiredo, Jane C./Thibodeau, Stephen N./Wadt, Karin/Therkildsen, Christina/Okkels, Henrik/Ketabi, Zohreh/Moreira, Leticia/Sánchez, Ariadna/Serra-Burriel, Miquel/Pineda, Marta/Navarro, Matilde/Blanco, Ignacio/Green, Kate/Laloo, Fiona/Crosbie, Emma J./Hill, James/Denton, Oliver G./Frayling, Ian M./Rødland, Einar Andreas/Vasen, Hans/Mints, Miriam/Neffa, Florencia/Esperon, Patricia/Alvarez, Karin/Kariv, Revital/Rosner, Guy/Pinero, Tamara Alejandra/Gonzalez, María Laura/Kalfayan, Pablo/Tjandra, Douglas/Winship, Ingrid M./Macrae, Finlay/Möslein, Gabriela/Mecklin, Jukka-Pekka/Nielsen, Maartje/Møller, Pål (2020). Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *1530-0366* 22 (1), 15–25. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0596-9>.
- Dunlop, M. G./Farrington, S. M./Carothers, A. D./Wyllie, A. H./Sharp, L./Burn, J./Liu, B./Kinzler, K. W./Vogelstein, B. (1997). Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Human molecular genetics* 6 (1), 105–110. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.1.105>.
- Eng, Charis/Hampel, Heather/La Chapelle, Albert de/Eng, C./Hampel, H./La Chapelle, A. de (2001). Genetic testing for cancer predisposition. *Annual review of medicine* 52 (1), 371–400. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.371>.
- Friedl, W./Propping, P. (2007). Familiärer Darmkrebs. *medizinische genetik* 19 (2), 216–224. <https://doi.org/10.1007/s11825-007-0015-5>.
- Gallon, Richard/Gawthorpe, Peter/Phelps, Rachel L./Hayes, Christine/Borthwick, Gillian M./Santibanez-Koref, Mauro/Jackson, Michael S./Burn, John (2021). How Should We Test for Lynch Syndrome? A Review of Current Guidelines and Future Strategies. *Cancers* 13 (3). <https://doi.org/10.3390/cancers13030406>.
- Giuffrè, Giuseppe/Müller, Annegret/Brodegger, Thomas/Bocker-Edmonston, Tina/Gebert, Johannes/Kloor, Matthias/Dietmaier, Wolfgang/Kullmann, Frank/Büttner, Reinhard/Tuccari, Giovanni/Rüschoff, Josef (2005). Microsatellite Analysis of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer-Associated Colorectal Adenomas by Laser-Assisted Microdissection. *The Journal of Molecular Diagnostics* 7 (2), 160–170. [https://doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60542-9](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60542-9).

- Hitchins, Megan P. (2013). The role of epigenetics in Lynch syndrome. *Familial cancer* 12 (2), 189–205. <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9613-3>.
- Hitchins, Megan/Williams, Rachel/Cheong, Kayfong/Halani, Nimita/Lin, Vita A. P./Packham, Deborah/Ku, Sue/Buckle, Andrew/Hawkins, Nicholas/Burn, John/Gallinger, Steven/Goldblatt, Jack/Kirk, Judy/Tomlinson, Ian/Scott, Rodney/Spigelman, Allan/Suter, Catherine/Martin, David/Suthers, Graeme/Ward, Robyn (2005). MLH1 germline epimutations as a factor in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 129 (5), 1392–1399. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.003>.
- Holbrook, Allyson L./Krosnick, Jon A./Moore, David/Tourangeau, Roger (2007). Response Order Effects in Dichotomous Categorical Questions Presented Orally. *Public Opinion Quarterly* 71 (3), 325–348. <https://doi.org/10.1093/poq/nfm024>.
- Humangenetik Bonn (2021). Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom (HNPCC / Lynch-Syndrom). Online verfügbar unter <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polyposes-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom> (abgerufen am 08.05.2021).
- Idos, Gregory in/Valle, Laura (2004 (aktualisiert 2021)). GeneReviews®. Lynch Syndrome. Hg. von Margaret P. Adam/Holly H. Ardinger/Roberta A. Pagon et al. Seattle (WA).
- James Tobin (2009). *The Rounded Life of Aldred Warthin*. 09. Aufl. 3. Online verfügbar unter http://www.medicineatmichigan.org/sites/default/files/archives/lookingback_8.pdf (abgerufen am 11.01.2021 16.22 Uhr).
- Järvinen, H. J./Mecklin, J. P. (1989). Screening for hereditary colorectal carcinoma. *Scandinavian journal of gastroenterology* 24 (10), 1153–1158. <https://doi.org/10.3109/00365528909090780>.
- Jass, J. R./Stewart, S. M./Stewart, J./Lane, M. R. (1994). Hereditary non-polyposis colorectal cancer — morphologies, genes and mutations. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 310 (1), 125–133. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90016-7).
- Jass, Jeremy R. (2006). Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: the rise and fall of a confusing term. *World journal of gastroenterology* 12 (31), 4943–4950. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i31.4943>.
- Kane, Michael F./Loda, Massimo/Gaida, Gretchen M./Lipman, Jennifer/Mishra, Rajesh/Goldman, Harvey/Jessup, J. Milburn/Kolodner, Richard (1997). Methylation of the hMLH1 Promoter Correlates with Lack of Expression of hMLH1 in Sporadic Colon Tumors and Mismatch Repair-defective Human Tumor Cell Lines. *Cancer Research* 57 (5), 808–881.
- Kastrinos, Fay/Mukherjee, Bhramar/Tayob, Nabihah/Wang, Fei/Sparr, Jennifer/Raymond, Victoria M./Bandipalliam, Prathap/Stoffel, Elena M./Gruber, Stephen B./Syngal, Sapna (2009). Risk of pancreatic cancer in

- families with Lynch syndrome. *JAMA* 302 (16), 1790–1795. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1529>.
- Keller, R./Bruch, H.-P./Czymek, R. (2008). Kolonkarzinom. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2 (06), 407–430. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1039131>.
- Kohlmann, Wendy/Gruber, Stephen B. (2004). Lynch Syndrome. University of Washington, Seattle. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/> (abgerufen am 06.11.2019).
- Krosnick, Jon A. (1991). Response strategies for coping with the cognitive demands of attitude measures in surveys. *Applied Cognitive Psychology* 5 (3), 213–236. <https://doi.org/10.1002/acp.2350050305>.
- Lander, Bettina (2000). Anwesenheitseffekte im Wandel. *Zeitschrift für Soziologie* 29 (3). <https://doi.org/10.1515/zfsoz-2000-0305>.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2019). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1,2019, Registrierungsnummer: 021/007OL. Online verfügbar unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> (abgerufen am 11.03.2021).
- Ligtenberg, Marjolijn J. L./Kuiper, Roland P./Chan, Tsun Leung/Goossens, Monique/Hebeda, Konnie M./Voorendt, Marsha/Lee, Tracy Y. H./Bodmer, Danielle/Hoenselaar, Eveline/Hendriks-Cornelissen, Sandra J. B./Tsui, Wai Yin/Kong, Chi Kwan/Brunner, Han G./van Kessel, Ad Geurts/Yuen, Siu Tsan/van Krieken, J. Han J. M./Leung, Suet Yi/Hoogerbrugge, Noline (2009). Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nature genetics* 41 (1), 112–117. <https://doi.org/10.1038/ng.283>.
- Liu, Dongyou (Hg.) (2020). *Handbook of tumor syndromes*. Boca Raton, CRC Press.
- Lynch, H. T. (1985). Classics in oncology. Aldred Scott Warthin, M.D., Ph.D. (1866-1931). *CA: a cancer journal for clinicians* 35 (6), 345–347. <https://doi.org/10.3322/canjclin.35.6.345>.
- Lynch, H. T./Krush, A. J. (1968). Attitudes and delay in cancer detection. *CA: a cancer journal for clinicians* 18 (5), 287–293. <https://doi.org/10.3322/canjclin.18.5.287>.
- Lynch, Henry T./Albano, William/Recerbaren, James/Lynch, Patrick M./Lynch, Jane F./Elston, Robert (1981). Prolonged survival as a component of hereditary breast and nonpolyposis colon cancer. *Medical Hypotheses* 7 (9), 1201–1209. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(81\)90063-3](https://doi.org/10.1016/0306-9877(81)90063-3).
- Lynch, Henry T./Boland, C. Richard/Gong, Gordon/Shaw, Trudy G./Lynch, Patrick M./Fodde, Riccardo/Lynch, Jane F./La Chapelle, Albert de (2006). Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *European journal of human genetics : EJHG* 14 (4), 390–402. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201584>.
- Lynch, Henry T./Krush, Anne J. (1971). Cancer family “G” revisited: 1895-1970. *Cancer* 27 (6), 1505–1511. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197106\)27:6<1505::aid-cnrcr2820270635>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197106)27:6<1505::aid-cnrcr2820270635>3.0.co;2-l).

- Lynch, Henry T./La Chapelle, Albert de (2003). Hereditary colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 348 (10), 919–932.
- Lynch, Henry T./Smyrk, Thomas (1996). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): An updated review. *Cancer* 78 (6), 1149–1167. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960915\)78:6<1149::AID-CNCR1>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1149::AID-CNCR1>3.0.CO;2-5).
- Mangione, T. W./Fowler, F. J./& Louis, T. A. (1992). Question characteristics and interviewer effects. *Journal of Official Statistics* (8(3)), 293–307. Online verfügbar unter <https://www.scb.se/contentassets/ca21efb41fee47d293bbee5bf7be7fb3/question-characteristics-and-interviewer-effects.pdf> (abgerufen am 07.04.2021).
- Marra, G./Boland, C. R. (1995). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *Journal of the National Cancer Institute* 87 (15), 1114–1125. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.15.1114>.
- Mecklin, J. P./Sipponen, P./Järvinen, H. J. (1986). Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Diseases of the colon and rectum* 29 (12), 849–853. <https://doi.org/10.1007/BF02555362>.
- Meyer, Larissa A./Broaddus, Russell R./Lu, Karen H. (2009). Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 16 (1), 14–22. <https://doi.org/10.1177/107327480901600103>.
- Modrich, Paul (2006). Mechanisms in eukaryotic mismatch repair. *The Journal of biological chemistry* 281 (41), 30305–30309. <https://doi.org/10.1074/jbc.R600022200>.
- Moreira, Leticia/Muñoz, Jenifer/Cuatrecasas, Míriam/Quintanilla, Isabel/Leoz, Maria Liz/Carballal, Sabela/Ocaña, Teresa/López-Cerón, María/Pellise, Maria/Castellví-Bel, Sergi/Jover, Rodrigo/Andreu, Montserrat/Carracedo, Angel/Xicola, Rosa Maria/Llor, Xavier/Boland, Clement Richard/Goel, Ajay/Castells, Antoni/Balaguer, Francesc (2015). Prevalence of somatic mutl homolog 1 promoter hypermethylation in Lynch syndrome colorectal cancer. *Cancer* 121 (9), 1395–1404. <https://doi.org/10.1002/cncr.29190>.
- Onkozert (2021). Genetische Beratung - Familiärer Darmkrebs - Onkozert. Online verfügbar unter <https://www.onkozert.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/genetische-beratung-familiaerer-darmkrebs/> (abgerufen am 10.04.2021).
- Peltomäki, P. (2001). Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Human molecular genetics* 10 (7), 735–740. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.7.735>.
- Peltomäki, Päivi (2003). Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *Journal of Clinical Oncology* 21 (6), 1174–1179. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.060>.
- Peltomäki, Päivi (2016). Update on Lynch syndrome genomics. *Familial cancer* 15 (3), 385–393. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9882-8>.

- Pfrötzschnier, Birgit (2022). Deutsches Konsortium Familiärer Darmkrebs - Startseite. Online verfügbar unter <https://www.hnpcc.de/lynch-syndrom.html> (abgerufen am 17.01.2022).
- Proctor, Robert N. (1995). *Cancer wars. How politics shapes what we know and don't know about cancer.* New York, NY, BasicBooks.
- Rabban, Joseph T./Calkins, Sarah M./Karnezis, Anthony N./Grenert, James P./Blanco, Amie/Crawford, Beth/Chen, Lee-May (2014). Association of tumor morphology with mismatch-repair protein status in older endometrial cancer patients: implications for universal versus selective screening strategies for Lynch syndrome. *The American journal of surgical pathology* 38 (6), 793–800. <https://doi.org/10.1097/PAS.000000000000177>.
- Raymond, Victoria M./Everett, Jessica N./Furtado, Larissa V./Gustafson, Shanna L./Jungbluth, Chelsy R./Gruber, Stephen B./Hammer, Gary D./Stoffel, Elena M./Greenon, Joel K./Giordano, Thomas J./Else, Tobias (2013). Adrenocortical carcinoma is a lynch syndrome-associated cancer. *1527-7755* 31 (24), 3012–3018. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.0988>.
- Robert Koch-Institut (2019). Krebs in Deutschland für 2015/2016, Darm C8-C20. Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c18_c20_darm.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 06.04.2021).
- Rüschoff, J./Dietmaier, W./Bocker, T./Wallinger, S./Kullmann, F./Beham, A./Hofstädter, F. (1998). Molekulare Krebsdispositionsdiagnostik am Beispiel des kolorektalen Karzinoms. Welchen Beitrag kann die Pathologie leisten? *Der Pathologe* 19 (4), 269–278. <https://doi.org/10.1007/s002920050283>.
- Sankila, R./Aaltonen, L. A./Järvinen, H. J./Mecklin, J. P. (1996). Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 110 (3), 682–687. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8608876>.
- Schulmann, Karsten/Mangold, Elisabeth/Schmiegel, Wolff/Propping, Peter (2004). Wirksamkeit der Krebsfrüherkennung beim hereditären kolorektalen Karzinom ohne Polyposis. *Deutsches Ärzteblatt* 101 (8), 506–512. Online verfügbar unter <https://cdn.aerzteblatt.de/pdf/101/8/a506.pdf?ts=30.07.2004+11%3A52%3A44> (abgerufen am 27.06.2021).
- Schwartz, Robert A./Torre, Douglas P. (1995). The Muir-Torre syndrome: A 25-year retrospect. *Journal of the American Academy of Dermatology* 33 (1), 90–104. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)90017-9](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)90017-9).
- Umar, Asad/Boland, C. Richard/Terdiman, Jonathan P./Syngal, Sapna/La Chapelle, Albert de/Rüschoff, Josef/Fishel, Richard/Lindor, Noralane M./Burgart, Lawrence J./Hamelin, Richard/Hamilton, Stanley R./Hiatt, Robert A./Jass, Jeremy/Lindblom, Annika/Lynch, Henry T./Peltomaki, Päivi/Ramsey, Scott D./Rodriguez-Bigas, Miguel A./Vasen, Hans F. A./Hawk, Ernest T./Barrett, J. Carl/Freedman, Andrew N./Srivastava, Sudhir (2004). Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal

- cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. 1460-2105 96 (4), 261–268. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh034>.
- Vasen, H. F. A./Sanders, E. A. C. M./Taal, B. G./Nagengast, F. M./Griffioen, G./Menko, F. H./Kleibeuker, J. H./Houwing-Duistermaat, J. J./Meera Khan, P. (1996a). The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *International Journal of Cancer* 65 (4), 422–425. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960208\)65:4<422::AID-IJC4>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960208)65:4<422::AID-IJC4>3.0.CO;2-Z).
- Vasen, H. F./Mecklin, J. P./Khan, P. M./Lynch, H. T. (1991). The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Diseases of the colon and rectum* 34 (5), 424–425. <https://doi.org/10.1007/BF02053699>.
- Vasen, H. F./Watson, P./Mecklin, J. P./Lynch, H. (1999). New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 116 (6), 1453–1456. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70510-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70510-X).
- Vasen, H. F./Wijnen, J. T./Menko, F. H./Kleibeuker, J. H./Taal, B. G./Griffioen, G./Nagengast, F. M./Meijers-Heijboer, E. H./Bertario, L./Varesco, L./Bisgaard, M. L./Mohr, J./Fodde, R./Khan, P. M. (1996b). Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 110 (4), 1020–1027. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8612988>.
- Vasen, Hans F. A./Blanco, Ignacio/Aktan-Collan, Katja/Gopie, Jessica P./Alonso, Angel/Aretz, Stefan/Bernstein, Inge/Bertario, Lucio/Burn, John/Capella, Gabriel/Colas, Chrystelle/Engel, Christoph/Frayling, Ian M./Genuardi, Maurizio/Heinimann, Karl/Hes, Frederik J./Hodgson, Shirley V./Karagiannis, John A./Laloo, Fiona/Lindblom, Annika/Mecklin, Jukka-Pekka/Møller, Pal/Myrhoj, Torben/Nagengast, Fokko M./Parc, Yann/Ponz de Leon, Maurizio/Renkonen-Sinisalo, Laura/Sampson, Julian R./Stormorken, Astrid/Sijmons, Rolf H./Tejpar, Sabine/Thomas, Huw J. W./Rahner, Nils/Wijnen, Juul T./Järvinen, Heikki Juhani/Möslein, Gabriela (2013). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 62 (6), 812–823. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304356>.
- Warthin, Aldred Scott (1913). Heredity with reference to carcinoma. *Archives of Internal Medicine* XII (5), 546. <https://doi.org/10.1001/archinte.1913.00070050063006>.
- Warthin, Aldred Scott (1925). The Further Study of a Cancer Family. *The Journal of Cancer Research* 9 (2), 279. <https://doi.org/10.1158/jcr.1925.279>.
- Watson, P./Lynch, H. T. (1994). The tumor spectrum in HNPCC. *Anticancer research* 14 (4B), 1635–1639.
- Watson, Patrice/Lin, Kevin M./Rodriguez-Bigas, Miguel A./Smyrk, Tom/Lemon, Stephen/Shashidharan, M./Franklin, Barbara/Karr, Beth/Thorson, Alan/Lynch, Henry T. (1998). Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 83

- (2), 259–266. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980715\)83:2<259::AID-CNCR9>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980715)83:2<259::AID-CNCR9>3.0.CO;2-L).
- Watson, Patrice/Vasen, Hans F. A./Mecklin, Jukka-Pekka/Bernstein, Inge/Aarnio, Markku/Järvinen, Heikki J./Myrhøj, Torben/Sunde, Lone/Wijnen, Juul T./Lynch, Henry T. (2008). The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *International journal of cancer* 123 (2), 444–449. <https://doi.org/10.1002/ijc.23508>.
- Weber-Stadelmann, W./Mosimann, S./Meyer, B./Müller, H./Stalder, G. A. (1990). Bedeutung der Familienanamnese bei kolorektalem Karzinom. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 115 (49), 1862. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065237>.
- Weissman, Scott M./Bellcross, Cecelia/Bittner, Christina Chimera/Freivogel, Mary E./Haidle, Joy Larsen/Kaurah, Pardeep/Leininger, Anna/Palaniappan, Selvi/Steenblock, Kelle/Vu, Thuy M./Daniels, Molly S. (2011). Genetic counseling considerations in the evaluation of families for Lynch syndrome-a review. *Journal of genetic counseling* 20 (1), 5–19. <https://doi.org/10.1007/s10897-010-9325-x>.
- Win, Aung Ko/Jenkins, Mark A./Buchanan, Daniel D./Clendenning, Mark/Young, Joanne P./Giles, Graham G./Goldblatt, Jack/Leggett, Barbara A./Hopper, John L./Thibodeau, Stephen N./Lindor, Noralane M. (2011). Determining the frequency of de novo germline mutations in DNA mismatch repair genes. *Journal of Medical Genetics* 48 (8), 530–534. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100082>.
- Win, Aung Ko/Young, Joanne P./Lindor, Noralane M./Tucker, Katherine M./Ahnen, Dennis J./Young, Graeme P./Buchanan, Daniel D./Clendenning, Mark/Giles, Graham G./Winship, Ingrid/Macrae, Finlay A./Goldblatt, Jack/Southey, Melissa C./Arnold, Julie/Thibodeau, Stephen N./Gunawardena, Shanaka R./Bapat, Bharati/Baron, John A./Casey, Graham/Gallinger, Steven/Le Marchand, Loïc/Newcomb, Polly A./Haile, Robert W./Hopper, John L./Jenkins, Mark A. (2012). Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *1527-7755* 30 (9), 958–964. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5590>.
- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2019). Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2018_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2016 (für die neuen Bundesländer nur bis Diagnosejahr 2015 auf dem Stand von Epi2017_2). <https://doi.org/10.18444/5.03.01.0005.0014.0001>.

VI. Eigenanteilserklärung

Die Arbeit wurde im Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von PD Dr. med. Andreas Dufke durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Barbara Denecke als ärztliche Koordinatorin des ZGOs der Universitätsklinik Tübingen.

Sämtliche Patientengespräche zur Datenerhebung wurden von mir eigenständig am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt und dokumentiert.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Angaben zum konzeptionellen Rahmen der Studie liegt der Prüfplan der Studie, unter der Projektnummer **158/2018BO2**, zugrunde.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen, Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 08.06.2022

VII. Präsentationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in Form eines Kongressbeitrags präsentiert:

European Human Genetics Virtual Conference 2020 (June 6-9, 2020)

Presented as an e-Poster (P12.113.A):

S. I. Steiner, B. Denecke, U. Berger, V. J. Scheble, A. Dufke

„Evaluation of the clinical impact of a questionnaire-based self-assessment family history of colorectal cancer compared to a professional pedigree survey“

(siehe <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9102/presentation/1433>)

VIII. Danksagung

Es ist an der Zeit sich bei den Menschen zu bedanken, die die Fertigung dieser Dissertationsschrift ermöglicht haben. Eine wissenschaftliche Arbeit erhebt nie den Anspruche das Werk einer einzelnen Person zu sein, sondern ist das Ergebnis der gebündelten Aufmerksamkeit und Arbeitseinsatz verschiedener Personen.

Zunächst gilt mein Dank **all den Studienteilnehmerinnen und Teilnehmern** für ihre Zeit und Unterstützung.

Herr PD Dr. med. Andreas Dufke, welcher als mein Doktorvater mit seiner unerschütterlichen Geduld und seinen thematischen und wissenschaftlichen Anregungen stets das Gelingen dieser Arbeit gefordert und gefördert hat.

Frau Barbara Denecke stand mir als ärztliche Koordinatorin des ZGOs und Betreuerin vor allem in der Planungsphase mit Rat und Tat zur Seite.

Frau **Ute Berger** stand mir mit ihrem endlos scheinenden Verständnis der Organisationsstrukturen am UKT jederzeit für konstruktive und motivierende Gespräche zur Verfügung.

Zu guter Letzt dürfen auch mein **Mann Clemens Weißenberg** und meine **Schwester Nicole Steiner** nicht unerwähnt bleiben, die mich in den letzten Jahren immer mit zielführenden Diskussionen, kritischem Hinterfragen und gezücktem Rotstift, ausnahmslos unterstützt haben.

Für alle waren es ab und an aufreibende Zeiten und daher gilt **Ihnen allen** mein **besonderer Dank**.

IX. Anhang

Anhang A:

Tabelle 18: Die Probanden (n=99) aufgeschlüsselt nach Patientenfragebogenergebnis (siehe Kapitel 2.2), Stammbaumauswertung (siehe Kapitel 2.4.2 unter Einbeziehung vorhandener histologischer Befunde sowie Zusatzinformationen bezüglich Hinweisen auf weitere erbliche Tumorerkrankungen, abgesehen von Darmkrebs), Konvergenztestung der beiden Diagnostiktools und ergänzende Informationen über die zugehörigen Immunhistochemie(IHC)-Befunde. Ein „x“ stellt das Nichterfolgen einer solchen Untersuchung dar.

Proband	Fragebogen	Stammbaum (Hinweise weitere erbliche Tumorerkrankungen)	Konvergenz Fragebogen & Stammbaum	IHC
Colon-CA-FA/001	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/002	auffällig	auffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/003	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/006	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/007	unauffällig	unauffällig (Hinweis: familiärer Brustkrebs)	konvergent	x
Colon-CA-FA/008	unauffällig	unauffällig (Hinweis: familiärer Brustkrebs)	konvergent	x
Colon-CA-FA/009	unauffällig	unauffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/011	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/012	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/013	unauffällig	unauffällig	konvergent	auffällig
Colon-CA-FA/016	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/018	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/021	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/024	unauffällig	unauffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/027	auffällig	auffällig (Hinweis: FAP)	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/028	auffällig	auffällig	konvergent	auffällig
Colon-CA-FA/029	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/031	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig

Anhang

Proband	Fragebogen	Stammbaum (Hinweise weitere erbliche Tumorerkrankungen)	Konvergenz Fragebogen & Stammbaum	IHC
Colon-CA-FA/032	auffällig	auffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/033	auffällig	auffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/034	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/035	unauffällig	unauffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/036	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/037	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/038	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/039	unauffällig	unauffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/040	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/041	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/042	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/043	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/047	unauffällig	unauffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/048	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/050	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/051	auffällig	auffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/052	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/056	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/057	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/058	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/059	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/062	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/063	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig

Anhang

Proband	Fragebogen	Stammbaum (Hinweise weitere erbliche Tumorerkrankungen)	Konvergenz Fragebogen & Stammbaum	IHC
Colon-CA-FA/064	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/065	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/066	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/067	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/068	auffällig	auffällig	konvergent	auffällig
Colon-CA-FA/069	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/071	auffällig	auffällig (Hinweis: FAP)	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/073	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/075	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/076	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/077	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/079	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/080	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/081	unauffällig	unauffällig (Hinweis: familiärer Brustkrebs)	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/082	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/083	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/084	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/085	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/086	unauffällig	unauffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/087	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/090	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/091	unauffällig	unauffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/093	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig

Anhang

Proband	Fragebogen	Stammbaum (Hinweise weitere erbliche Tumorerkrankungen)	Konvergenz Fragebogen & Stammbaum	IHC
Colon-CA-FA/094	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/095	unauffällig	unauffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/096	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/097	unauffällig	unauffällig (Hinweis: familiärer Brustkrebs)	konvergent	auffällig
Colon-CA-FA/098	unauffällig	unauffällig	konvergent	x
Colon-CA-FA/099	auffällig	auffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/100	unauffällig	unauffällig	konvergent	unauffällig
Colon-CA-FA/004	unauffällig	auffällig	divergent	auffällig
Colon-CA-FA/005	unauffällig	auffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/010	unauffällig	auffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/014	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/015	unauffällig	auffällig	divergent	x
Colon-CA-FA/017	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/019	auffällig	unauffällig	divergent	x
Colon-CA-FA/020	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/022	auffällig	unauffällig	divergent	x
Colon-CA-FA/023	unauffällig	auffällig	divergent	x
Colon-CA-FA/025	unauffällig	auffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/026	auffällig	unauffällig	divergent	x
Colon-CA-FA/030	unauffällig	auffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/044	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/045	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/046	unauffällig	auffällig (Hinweis: Gardener Syndrom)	divergent	unauffällig

Anhang

Proband	Fragebogen	Stammbaum (Hinweise weitere erbliche Tumorerkrankungen)	Konvergenz Fragebogen & Stammbaum	IHC
Colon-CA-FA/049	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/053	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/054	auffällig	unauffällig	divergent	x
Colon-CA-FA/055	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/060	unauffällig	auffällig	divergent	x
Colon-CA-FA/070	auffällig	unauffällig (Hinweis: FAP)	divergent	x
Colon-CA-FA/072	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/074	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/078	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/088	auffällig	unauffällig	divergent	x
Colon-CA-FA/089	auffällig	unauffällig	divergent	unauffällig
Colon-CA-FA/092	unauffällig	auffällig	divergent	unauffällig

Anhang B:

Patientenfragebogen

Zur Ermittlung des Risikos für familiären Darmkrebs

Patienten Daten

Bitte beantworten Sie die nachstehenden Fragen und geben Sie den Bogen an das Pflegepersonal zurück. Vielen Dank.

1. Wurde bei einem erstgradig Verwandten von Ihnen (Eltern, Geschwister oder Kinder) Darmkrebs festgestellt? Nein Ja
2. Wurde bei Ihnen oder bei einem Verwandten vor dem 50. Lebensjahr Darmkrebs festgestellt? Nein Ja
3. Wurden bei Ihnen oder einem Verwandten gleichzeitig oder nacheinander zwei Krebserkrankungen in einem der unten genannten Organe* festgestellt? Nein Ja
4. Gibt es in Ihrer Familie eine Person, die an Darmkrebs erkrankt ist und noch mindestens einen erstgradig Verwandten (Eltern, Geschwister oder Kinder) hat, bei dem vor dem 50. Lebensjahr eine Krebserkrankung in einem der unten genannten Organe* festgestellt wurde? Nein Ja
5. Gibt es in Ihrer Familie eine Person, die an Darmkrebs erkrankt ist und noch mindestens zwei weitere Verwandte hat, bei denen eine Krebserkrankung in einem der unten genannten Organe* festgestellt wurde? Nein Ja
6. Wurde bei einem Familienangehörigen ein Polyp (Adenom) im Dickdarm vor dem 40. Lebensjahr gefunden? Nein Ja
7. Wurden bei einem Familienmitglied zahlreiche (mehr als 10) Polypen (Adenome) im Dickdarm gefunden oder die Diagnose einer Polyposis gestellt? Nein Ja

* Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen

Auswertung:

Wenn sie alle Fragen mit Nein beantwortet haben, ist nicht von einem erhöhten Darmkrebsrisiko bei Ihnen auszugehen. Sie sollten die allgemein empfohlenen Früherkennungsuntersuchungen bezüglich Darmkrebs wahrnehmen.

Wenn Sie nur Frage 1 mit Ja beantwortet haben, besteht bei Ihnen ein familiäres Risiko für Darmkrebs, weshalb Sie etwas engmaschigere Früherkennungsuntersuchungen wahrnehmen sollten, als der Allgemeinbevölkerung empfohlen. Welche Untersuchungen und in welchem Abstand diese durchgeführt werden sollten, besprechen Sie am besten mit Ihrem behandelnden Arzt.

Falls Sie mindestens eine der Fragen 2-7 mit Ja beantwortet haben, ist es möglich, dass in Ihrer Familie eine erbliche Form von Darmkrebs vorliegt. Wir empfehlen Ihnen zur weiteren Abklärung eine humangenetische Beratung.

Fragebogen entwickelt von der Arbeitsgruppe 'Familiärer Darmkrebs' des Instituts für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn



Zentrum für Gastrointestinale
Onkologie
Comprehensive Cancer Center
Tübingen
Kontakt: Tel. 07071-29 8 21 21



Zertifiziertes
Darmkrebszentrum

Abbildung 24: Patientenfragebogen Version A (Anmerkung: das DKG-Logo darf nur von den von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Zentren genutzt werden)

Anhang C:

Patientenfragebogen



zur Ermittlung des Risikos für eine erbliche Form von Darmkrebs

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieser Fragebogen richtet sich an Sie, weil bei Ihnen ein Darmkrebs festgestellt wurde.

Heutzutage ist bekannt, dass auch genetische Faktoren das Risiko für das Auftreten von Darmkrebs beeinflussen können. Mit Hilfe dieses Fragebogens kann ermittelt werden, ob es Anhaltspunkte dafür gibt, dass bei Ihnen eine erbliche Form von Darmkrebs besteht.

Wenn Sie dies wissen möchten, beantworten Sie dafür bitte die folgenden Fragen:

- | | | | |
|----|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. | Wurde bei Ihnen oder einem Ihrer Eltern, Geschwister oder Kinder Darmkrebs vor dem 50. Lebensjahr festgestellt? | Nein | Ja |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. | Wurden bei Ihnen oder einem ihrer Verwandten mehrere Krebserkrankungen gleichzeitig oder nacheinander in einem der folgenden Organe festgestellt?
<i>(Krebserkrankung in Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)</i> | Nein | Ja |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. | Gibt es in Ihrer Familie neben Darmkrebs auch andere Krebserkrankungen? Das bedeutet haben neben Ihnen (Darmkrebs) noch Eltern, Geschwister oder Kinder Krebserkrankungen in einem der folgenden Organe?
<i>(Krebserkrankung in Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)</i> | Nein | Ja |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. | Gibt es in Ihrer Familie neben Ihnen mindestens 2 weitere Personen, die an Darmkrebs oder an Krebserkrankungen an einem der folgenden Organe erkrankt sind?
<i>(Krebserkrankung in Dickdarm, Dünndarm, Magen, Gebärmutter (nicht Gebärmutterhals), Eierstöcke, Bauchspeicheldrüse, Gallenwege, ableitende Harnwege, Gehirn oder Talgdrüsen)</i> | Nein | Ja |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. | Wurden bei Ihnen oder einem Ihrer Verwandten mehr als 10 Polypen gleichzeitig im Dickdarm gefunden oder die Diagnose einer „Polyposis“ gestellt? | Nein | Ja |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

► Falls Sie mindestens eine der Fragen mit Ja beantwortet haben, ist es möglich, dass in Ihrer Familie eine erbliche Form von Darmkrebs vorliegt.

Wir empfehlen Ihnen zur weiteren Klärung der Situation eine Vorstellung in einer humangenetischen Sprechstunde oder weiterführende Untersuchungen durch Ihre behandelnden Ärzte. Bei Verdacht auf ein Lynch-Syndrom (spezielle Form einer erblichen Darmkrebs-Erkrankung) ist die Einleitung einer Abklärung entsprechend dem in den entsprechenden Leitlinien empfohlenen Vorgehen sinnvoll ([Link Leitlinien](#)).

► Wenn Sie keine Frage mit Ja beantwortet haben, ist das Risiko für das Auftreten von Darmkrebs in Ihrer Familie aber trotzdem höher als in der Allgemeinbevölkerung. Der Grund dafür ist der bei Ihnen festgestellte Darmkrebs. Daher sollten Ihre Eltern, Geschwister oder Kinder frühzeitigere (Früherkennungs-)Untersuchungen wahrnehmen, als üblicherweise empfohlen wird. Welche Untersuchungen und in welchem Abstand diese durchgeführt werden sollten, besprechen Sie am besten mit Ihrem behandelnden Arzt.

1

Fragebogen entwickelt von der Arbeitsgruppe 'Familiärer Darmkrebs' des Instituts für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn
Vers. 18.07.2018

Abbildung 25: Patientenfragebogen Version B (Anmerkung: das DKG-Logo darf nur von den von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Zentren genutzt werden)

Anhang

Anhang E:

Patient:

ID:

Persönliches Feedback zu Fragebogen

Alles beantwortet? Ja

Nein

1. Grund: VW Form. sonstiges

2. Grund: VW Form. sonstiges

3. Grund: VW Form. sonstiges

4. Grund: VW Form. sonstiges

5. Grund: VW Form. sonstiges

6. Grund: VW Form. sonstiges

7. Grund: VW Form. sonstiges

Wie empfanden sie den Fragebogen beim Ausfüllen insgesamt?

einfach schwierig

Wie empfanden sie die Auswertungserklärung am Ende des Fragebogens?

verständlich nicht verständlich

Anmerkungen:

Abbildung 27: Probandeninterviewbogen Version 1.0

Anhang F:

Studienteilnehmer: _____ Datum: _____

Persönliches Feedback zu Fragebogen

Alles beantwortet? Ja Nein

1. Grund: Vorwissen Formulierung Sonstiges

2. Grund: Vorwissen Formulierung Sonstiges

3. Grund: Vorwissen Formulierung Sonstiges

4. Grund: Vorwissen Formulierung Sonstiges

5. Grund: Vorwissen Formulierung Sonstiges

6. Grund: Vorwissen Formulierung Sonstiges

7. Grund: Vorwissen Formulierung Sonstiges

Score: 0 1 >1

Fragebogen ausgefüllt mit ärztlicher Unterstützung? Ja Nein

Wie empfanden sie den Fragebogen beim Ausfüllen insgesamt?
einfach schwierig

Wie empfanden sie die Auswertungserklärung am Ende des Fragebogens?
verständlich nicht verständlich

Anmerkungen: _____

Version 1.1

Bewertung

Datum: _____

Hinweise auf familiäres Tumorgeschehen?
Ja Nein

Unterschrift Facharzt für Humangenetik: _____

Telefonische Rücksprache gewünscht: Ja Nein

Telefonrücksprache erforderlich: Ja Nein

Stattgefunden am: _____

Genetische Beratung erfolgt: Ja Nein

Abbildung 28: Probandeninterviewbogen Version 1.1

Anhang G:

Studienteilnehmer: _____ Datum: _____

Fragebogen komplett beantwortet? Ja Nein

1. Grund: Vorwissen Formulierung Anmerkung

2. Grund: Vorwissen Formulierung Anmerkung

3. Grund: Vorwissen Formulierung Anmerkung

4. Grund: Vorwissen Formulierung Anmerkung

5. Grund: Vorwissen Formulierung Anmerkung

6. Grund: Vorwissen Formulierung Anmerkung

7. Grund: Vorwissen Formulierung Anmerkung

Fragebogen ausgefüllt mit ärztlicher Unterstützung? Ja Nein

Wie empfanden sie den Fragebogen beim Ausfüllen insgesamt?
einfach schwierig

Wie empfanden sie die Auswertungserklärung am Ende des Fragebogens?
verständlich nicht verständlich

Fragebogen - Score: 0 1 >1

Bethesda-Kriterien: erfüllt nicht erfüllt

1. 2. 3. 4. 5.

Amsterdam-Kriterien: erfüllt nicht erfüllt

Stammbaum vs. Fragebogen: konvergent divergent

Anmerkungen: _____

Bewertung Stammbaum

Hinweise auf familiäres Tumorgeschehen?
Ja Nein

Diff.Diagnose: _____

Unterschrift Facharzt für Humangenetik: _____
Datum: _____

Telefonische Rücksprache gewünscht: Ja Nein

Telefonrücksprache erforderlich: Ja Nein

Stattgefunden am: _____

Genetische Beratung erfolgt: Ja Nein

Pathologie

Initialscreening : Expressionsverlust PMS2 MSH6

Vollständiges HNPCC-Screening: erfolgt nachfordern

Rückmeldung an ZGO nötig

Erfolgt am Datum: _____

Version 1.2

Abbildung 29: Probandeninterviewbogen Version 1.2

Anhang H:

Studienteilnehmer: _____ Datum: _____

Fragebogen komplett beantwortet? Ja Nein

1. <input type="checkbox"/> Grund: Vorwissen <input type="checkbox"/> Formulierung <input type="checkbox"/> Anmerkung <input type="checkbox"/>
2. <input type="checkbox"/> Grund: Vorwissen <input type="checkbox"/> Formulierung <input type="checkbox"/> Anmerkung <input type="checkbox"/>
3. <input type="checkbox"/> Grund: Vorwissen <input type="checkbox"/> Formulierung <input type="checkbox"/> Anmerkung <input type="checkbox"/>
4. <input type="checkbox"/> Grund: Vorwissen <input type="checkbox"/> Formulierung <input type="checkbox"/> Anmerkung <input type="checkbox"/>
5. <input type="checkbox"/> Grund: Vorwissen <input type="checkbox"/> Formulierung <input type="checkbox"/> Anmerkung <input type="checkbox"/>

Fragebogen ausgefüllt mit ärztlicher Unterstützung? Ja Nein

Fragebogen ausgefüllt mit familiärer Unterstützung? Ja Nein

Wie empfanden sie den Fragebogen beim Ausfüllen insgesamt?
einfach schwierig

Wie empfanden sie die Auswertungserklärung am Ende des Fragebogens?
verständlich nicht verständlich nicht gelesen

Fragebogen - Score: 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >1 <input type="checkbox"/>
Fragen mit „ja“: _____ unsicher/? : _____
Bethesda-Kriterien: erfüllt <input type="checkbox"/> nicht erfüllt <input type="checkbox"/>
1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 4. <input type="checkbox"/> 5. <input type="checkbox"/>
Amsterdam-Kriterien: erfüllt <input type="checkbox"/> nicht erfüllt <input type="checkbox"/>
Stammbaum vs. Fragebogen: konvergent <input type="checkbox"/>
divergent <input type="checkbox"/> _____
Anmerkungen:

<u>Bewertung Stammbaum / Anamnese</u>	
Hinweise auf familiäres Tumorgeschehen? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
Differential Diagnose: _____	
Rückmeldung an ZGO nötig <input type="checkbox"/>	
Datum und Unterschrift Facharzt für Humangenetik: _____	

<u>Pathologie</u>	
(Erst-)diagnose: _____	_____
Initialscreening: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	_____
Screening: auffällig <input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/>	_____
Vollständiges HNPCC-Screening: erfolgt am <input type="checkbox"/> _____	nachfordern <input type="checkbox"/>
Screening: auffällig <input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/>	_____

<u>Patient wünscht Rücksprache:</u> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Rücksprache erforderlich: Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Stattgefunden am: _____	Genetische Beratung erfolgt: Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

Version 2.0

Abbildung 30: Probandeninterviewbogen Version 2.0