

**FAMILIÄRE  
KREBSERKRANKUNGEN:  
WELCHE ROLLE SPIELT DER  
HAUSARZT IN DER  
DIAGNOSESTELLUNG**

Eingereicht von  
**David Exel**

Angefertigt in  
**Allgemeinmedizin**

Beurteiler  
**Dr. Erwin Rebhandl**

**März, 2023**



Masterarbeit  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med. univ.  
im Masterstudium  
Humanmedizin

## Inhaltsverzeichnis

Abstrakt .....	3
Einleitung.....	4
Begründung der Fragestellung, Themenwahl und Zielsetzung.....	8
Materialien, Methoden .....	10
Ergebnisse.....	16
Diskussion .....	33
Zusammenfassung .....	41
Abkürzungsverzeichnis .....	42
Literaturverzeichnis.....	44

## Abstrakt

**Hintergrund:** Ca. 10- 15% aller Krebserkrankungen werden durch familiäre/ erbliche Krebs syndrome verursacht. Trotz etablierter Früherkennungs-/ Prophylaxemaßnahmen werden diese PatientInnen in der klinischen Routine häufig nicht erkannt, was zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Aus dem klinischen Alltag stellte mein Mitbetreuer Dr. med. univ. Florian Obermair und ich gemeinsam die Hypothese auf, dass insbesondere ÄrztInnen für Allgemeinmedizin nur selten an das Vorliegen eines erblichen Krebs syndroms denken.

**Material/ Methoden:** In der vorliegenden Masterarbeit wurden von mir die Zuweisungen mit der Fragestellung „Erbliche Krebserkrankung“ an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz im Zeitraum vom 4. Quartal 2016 bis zum 2. Quartal 2021 ausgewertet. Mein Hauptaugenmerk lag darauf, Unterschiede im Zuweisungsverhalten zwischen AllgemeinmedizinerInnen und FachärztInnen herauszufinden. Zusätzlich wurden weitere sekundäre Fragestellungen behandelt. Des Weiteren wurde ein Interview mit einem Arzt für Allgemeinmedizin geführt, um herauszufinden, welche Faktoren die Detektion von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen erleichtern.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnte ich 1757 Zuweisungen mit der Fragestellung erbliche Krebserkrankung verzeichnen. Von diesen Zuweisungen erfolgte der überwiegende Anteil durch FachärztInnen (n= 1415, 80,8%), mit einem deutlichen Überwiegen der Zuweisungen aus dem intramuralen Bereich (intra- vs. extramurale FachärztInnen, n= 1200 vs. n= 215, 84,9% vs. 15,1%). 19,2% der Gesamtzuweisungen (n= 337) wurden von ÄrztInnen für Allgemeinmedizin getätigt. Die beiden erblichen Krebs syndrome, welche am meisten Zuweisungen verzeichneten, waren das erbliche Brust- und Eierstockkrebs syndrom, sowie erblicher Dickdarmkrebs (gemeinsam 79,9% der Zuweisungen). Am meisten PatientInnen wurden zwischen dem 49. und 52. Lebensjahr zugewiesen. Die Fachgebiete mit den meisten Zuweisungen waren chirurgische Fächer, gefolgt von der Gynäkologie/ Geburtshilfe und Allgemeinmedizin. Der Anteil der zugewiesenen PatientInnen, bei denen eine Keimbahnmutation nachgewiesen werden konnte, betrug insgesamt 28,6%. Dabei gab es keinen Unterschied zwischen AllgemeinmedizinerInnen und FachärztInnen (29,7% vs. 28,4%, p= 0,142). Auffallend ist, dass es einzelne ÄrztInnen für Allgemeinmedizin gab, welche sehr viele PatientInnen zuweisen, wohingegen der überwiegende Anteil nur vereinzelt PatientInnen zuweist. In einem Interview mit einem Arzt für Allgemeinmedizin, führte dieser an, dass vermehrt Fortbildungen zu diesem Thema, ein standardisiertes „Worksheet“ und eine Honorierung für den Mehraufwand der Familienanamnesen- Erhebung, die Detektion von PatientInnen mit erblichen EK erleichtern würde.

**Schlussfolgerungen:** Ob AllgemeinmedizinerInnen PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen schlechter detektieren als FachärztInnen kann mit den uns vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Generell finden sich jedoch sehr wenige Zuweisungen aus dem extramuralen und damit auch allgemeinmedizinischen Bereich. Um bei PatientInnen schon

frühzeitig die Anlageträgerschaft für eine erbliche Krebserkrankung festzustellen, sollten Maßnahmen gesetzt werden, welche es AllgemeinmedizinerInnen erleichtern diese PatientInnengruppe zu detektieren. Dazu zählen die Einführung von regelmäßigen Fortbildungen zu diesem Thema, sowie ein systematisches Screening von PatientInnen aus der Primärversorgung, beispielsweise mit digitalen Hilfsmitteln zur Erhebung der Familienanamnese. Ferner könnte die Einführung von finanziellen Vergütungen von Seiten der Gesundheitskassen einen Anreiz für AllgemeinmedizinerInnen darstellen, den zeitlichen Mehraufwand für ein solches Screening zu bewerkstelligen.

## Einleitung

In Österreich kommt es jährlich zu 42.219 Krebsneuerkrankungen (=Inzidenz, Stand 2018, Statistik Österreich) und ca. 19.500 krebsassoziierten Todesfällen [=Gesamtmortalität Stand 2009, Statistik Österreich(1)].

Die am häufigsten vorkommende Krebsform bei der Frau ist Brustkrebs mit einer Inzidenz von 5565 und einer Mortalität von 1623 Patientinnen pro Jahr. Beim Mann weist das Prostatakarzinom die höchste Inzidenz (6018 pro Jahr) und Mortalität (1215 pro Jahr) auf (1).

Durch eine stetig verbesserte medizinische Versorgung ist die Lebenserwartung der Männer von ca. 67 Lebensjahren im Jahre 1970 auf 79 Lebensjahre 2020 gestiegen. Bei Frauen kam es im selben Zeitraum zu einem Anstieg von 73 auf 84 Lebensjahre [Statistik Österreich(2)] . Das Phänomen der älter werdenden Bevölkerung hat zwar zur Folge, dass die relative Häufigkeit von bösartigen Neuerkrankungen sinkt, jedoch wird davon ausgegangen, dass die Absolutzahlen von Inzidenz und Mortalität in den nächsten Jahren deutlich zunehmen werden [14 bzw. 16% Steigerung pro Jahr (20)]

Neben den sporadischen [nicht erblichen Krebserkrankungen], welche einen Großteil von oben genannter Krebslast in Österreich darstellen, werden ca. 10-15% aller neu auftretenden Krebserkrankungen (EK) durch erbliche/familiäre Krebs syndrome (in weiterer Folge erbliche Krebserkrankungen genannt) verursacht (3). Im Gegensatz zu sporadischen Tumoren werden diese durch Keimbahnmutationen in tumorrelevanten Genen verursacht und meist mit autosomal dominantem Erbgang weitervererbt. Typische Charakteristika sind ein deutlich erhöhtes Lebenszeitrisko von Krebserkrankungen, das Auftreten von Krebserkrankungen in jungen Jahren, mehrere Krebserkrankungen bei einer Person, ein gehäuftes Vorkommen von Krebserkrankungen in der Familie und das Auftreten von bestimmten histologischen Subtypen (z.B. medulläres Schilddrüsenkarzinom bei RET- Keimbahnmutationen).

Aufgrund dieser Charakteristika unterscheiden sich die empfohlenen Früherkennungs-/ Prophylaxemaßnahmen von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen deutlich von jenen der Allgemeinbevölkerung.

So sollte beispielsweise eine Frau mit einer Keimbahnmutation in einem Brustkrebsgen (z.B.: BRCA1) bereits ab dem 25. Lebensjahr einmal jährlich u.a. eine MR-Mammographie wahrnehmen und nicht wie für die Allgemeinbevölkerung empfohlen erst ab dem 45. Lebensjahr alle 2 Jahre eine konventionelle Mammographie. Ein weiteres Beispiel stellen die empfohlenen Früherkennungsmaßnahmen beim Lynch Syndrom, welches u.a. mit einem deutlich erhöhten Darmkrebsrisiko einhergeht, dar. Auch hier sollten bereits ab dem 25. Lebensjahr, im Gegensatz zu den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung (Koloskopie ab dem 50. Lebensjahr) jährliche Koloskopien erfolgen. Neben einem intensivierten Früherkennungsprogramm unterscheidet sich das Management von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen auch durch die Möglichkeit von prophylaktischen Maßnahmen, welche im Gegensatz zu Früherkennungsuntersuchungen eine Tumorentstehung schon im Vorhinein verhindern können. Aus mehreren Studien (4,5) ist beispielsweise bekannt, dass durch eine prophylaktische bilaterale Mastektomie das Brustkrebsrisiko von Frauen mit einer Mutation im Brustkrebsgen deutlich gesenkt werden kann (Risikoreduktion  $\geq 90\%$ ). Ebenso wird für Anlageträger eine prophylaktische bilaterale Salpingo-/ Oophorektomie (=Entfernung von Eileiter und Eierstöcken) nach Abschluss des Kinderwunsches empfohlen, da dadurch das Risiko für die Entstehung von Eierstockkrebs, welches bei dieser Patientinnengruppe bis zu 60% beträgt, sowie die Mortalität, deutlich reduziert werden können.

So beträgt laut einer Metastudie von Marchetti et al. die Reduktion der Gesamtmortalität durch diese Maßnahme bei BRCA1/BRCA2 Trägerinnen ca. 70% (RR 0,32; 95% CI 0,27- 0,38,  $p < 0,00001$ ) (6). Ein weiteres Beispiel für eine prophylaktische Operation bei PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen stellt das diffuse, erbliche Magenkarzinom dar (engl.: hereditary diffuse gastric cancer- *CDH1* Mutation). MutationsträgerInnen weisen hier ein bis zu 70% Risiko für Magenkrebs bis zum 80. Lebensjahr auf (7). Aus diesem Grund und der leider fehlenden Früherkennungsmaßnahmen wird MutationsträgerInnen eine prophylaktische Magenentfernung zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr empfohlen (8).

Neben den oben angeführten prophylaktisch operativen Maßnahmen gibt es erbliche Krebserkrankungen bei denen auch Medikamente eingesetzt werden können, um das Krebsrisiko für AnlageträgerInnen zu minimieren. So konnte beispielsweise in der britischen CAPPS2 Studie gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Acetylsalicylsäure die Entstehung von Lynch assoziierten Krebserkrankungen bei MutationsträgerInnen minimiert werden kann (9).

In den letzten Jahren hat sich auch eine klinisch therapeutische Relevanz in der onkologischen Behandlung von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen gezeigt. So werden heute sowohl im adjuvanten als auch im palliativen Setting bei Patientinnen mit BRCA assoziiertem Brust- und

Eierstockkrebs Medikamente namens PARP- Inhibitoren eingesetzt, welche aufgrund ihres speziellen Wirkmechanismus u.a. Tumorzellen mit BRCA-Mutation angreifen (10–13). Auch bei Lynch Syndrom assoziierten Krebserkrankungen hat sich gezeigt, dass eine spezielle Form der Immuntherapie (PD1- Hemmer) eine besonders gute Wirkung zeigt (14).

Neben den Unterschieden in den empfohlenen Früherkennungs-/ Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen gibt es weiters wesentliche Unterschiede in der Beratung der Familienmitglieder von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen. Wie oben dargelegt, werden erbliche Krebserkrankungen in erster Linie über einen autosomal dominanten Erbgang an die Nachkommen weitergegeben. Somit sind 50% der Kinder von MutationsträgerInnen ebenso AnlageträgerInnen und damit Hochrisikopersonen für eine Krebserkrankung. Durch einfache genetische Testungen (prädiktive Testung) mit vorheriger genetischer Beratung über Vor- und Nachteile kann den PatientInnen und seinen/ihren Nachkommen jedoch eine Möglichkeit geboten werden, dass eigene Krebsrisiko besser einzuschätzen und ggf. entsprechende Früherkennungs-/Prophylaxe Maßnahmen durchzuführen.

Wie in den vorherigen Abschnitten dargelegt, unterscheidet sich demnach das klinische Management von AnlageträgerInnen einer erblichen Krebserkrankung wesentlich von jenem der Allgemeinbevölkerung. Aus diesem Grund erscheint es essenziell wichtig, PatientInnen mit erblichen Krebsyndromen rechtzeitig zu identifizieren, um ihnen entsprechende Maßnahmen zukommen zu lassen.

Eine der einfachsten und am besten etablierten Methoden, um PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen zu identifizieren, ist die Erhebung der Eigen- sowie Familienanamnese. Wie initial geschildert erkranken PatientInnen mit erblichen Krebsyndromen oft schon sehr jung an Krebs, oft auch mehrmals in Ihrem Leben und es sind meist mehrere Familienmitglieder von Krebs betroffen. Diese Charakteristika lassen sich durch Erhebung einer Eigen- und Familienanamnese gut darstellen.

Aufgrund mehrerer fachspezifischen Charakteristika wären AllgemeinmedizinerInnen gut dafür geeignet, PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen zu identifizieren. So betreuen AllgemeinmedizinerInnen (im Folgenden auch „Hausärztin/ Hausarzt“) einzelne PatientInnen oft über Jahrzehnte. Sie kennen somit nicht nur die Eigenanamnese der PatientInnen sehr genau und dokumentieren diese in der zugehörigen elektronischen PatientInnenakte, sondern wissen oft auch über die Erkrankungen der Familienmitglieder Bescheid. Zusätzlich fungiert die „Hausärztin“/ der „Hausarzt“ als zentrale Sammelstelle für medizinische Dokumente (z.B.: Entlassungsberichte vom Krankenhaus, Befunde von niedergelassenen FachärztInnen).

Zeigt beispielsweise die Eigenanamnese der PatientInnen, dass diese sehr jung oder bereits an mehreren Krebserkrankungen erkrankt sind oder dass mehrere ihrer Familienmitglieder an Krebserkrankungen erkrankt sind, würde dies einen Hinweis auf eine erbliche Krebserkrankung bieten und es könnten weitere Schritte zur Abklärung in die Wege geleitet werden. Diese beinhalten eine Zuweisung zur genetischen Beratung und gegebenenfalls Testung in einem Zentrum für medizinische Genetik oder bei speziell dafür ausgebildeten FachärztInnen.

Aus oben genannten Gründen wären AllgemeinmedizinerInnen ideale erste Anlaufstellen in der Identifikation von PatientInnen mit familiären Krebserkrankungen.

Auch für das weitere Management von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen wären AllgemeinmedizinerInnen ideale Ansprechpersonen für die PatientInnen. Da wie oben geschildert regelmäßige (meist einmal jährliche) Screening Untersuchungen empfohlen werden, könnte der Hausarzt/ die Hausärztin hier als Lotse im Gesundheitssystem dienen und dafür sorgen, dass eine kontinuierliche Betreuung der PatientInnen sichergestellt ist.

Wie unsere klinische Erfahrung allerdings zeigt, funktioniert das „Erkennen“ von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen häufig nicht. AnlageträgerInnen werden oft erst viel zu spät als solche identifiziert, was zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei ihnen und ihren Angehörigen führen kann. Unser klinischer Eindruck ist, dass gerade AllgemeinmedizinerInnen nur sehr selten an die Differentialdiagnose einer erblichen Krebserkrankungen denken und damit auch nur sehr wenige PatientInnen zu einer Abklärung weiterleiten.

**Um diese Hypothese wissenschaftlich zu untersuchen, habe ich mir in dieser Masterarbeit das Ziel gesetzt, die Zuweisungsdaten des Zentrums für Medizinische Genetik Linz auszuwerten und hier ein besonderes Augenmerk auf die Zuweisungsunterschiede zwischen AllgemeinmedizinerInnen und FachärztInnen zu legen.**

## Begründung der Fragestellung, Themenwahl und Zielsetzung

Cand. Med. David Exel:

Seit dem Beginn meines Studiums der Humanmedizin interessiere ich mich besonders für die Allgemeinmedizin. Ich komme selbst aus einer ländlichen Gegend, wo jeder bei Beschwerden zuallererst mit seiner „Hausärztin“/ seinem „Hausarzt“ in Kontakt tritt. Diese (-r) war für mich schon immer in der Rolle einer (-s) Universalärztin/-arztes. Mit breit gefächertem Wissen in allen Gebieten, und der Möglichkeit sich in gewissen Fächern dennoch vertiefend spezialisieren zu können. Die AllgemeinmedizinerInnen sind für mich nicht nur eine medizinische Wissensquelle, sondern auch eine menschliche Anlaufstelle.

Sie müssen genauso einen grippalen Infekt erkennen und behandeln können als auch empathisch bewandert psychosoziale Lösungen finden. Das breite und abwechslungsreiche Feld hat mich schon immer fasziniert und begeistert.

An der Johannes-Kepler-Universität wird das Fach Allgemeinmedizin sehr großgeschrieben und wir kommen fast jede Woche mit AllgemeinmedizinerInnen in praktischen Übungen in Kontakt.

Aus diesen Gründen war für mich klar, in diesem Fach meine Masterarbeit zu schreiben. Daher nahm ich mit Dr. med. univ. Erwin Rebhandl Kontakt auf, um ihn als Betreuer zu gewinnen. Er spielt an der Johannes-Kepler-Universität eine sehr gewichtige Rolle in der Allgemeinmedizin und betreut unseren Praxis Track „Ärztliche Fähigkeiten und Fertigkeiten“. Außerdem verfügt er aufgrund seiner ehemaligen Funktion als Präsident der Oberösterreichischen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin über umfangreiches Wissen rund um das Fach selbst.

Im Zuge einer Famulatur im Primärversorgungszentrum Medizin Plus Haslach konnte er mir das Thema meiner Masterarbeit empfehlen, von dem ich von Beginn an begeistert war. Die Arbeit sollte in enger Zusammenarbeit mit Dr. med. univ. Florian Obermair und Prim. Univ. -Doz. Dr. Hans- Christoph Duba entstehen. Herr Dr. med. univ. Florian Obermair arbeitet gerade an seiner PHD-Arbeit und benötigt die Zuweisungsdaten von PatientInnen mit Krebserkrankungen an das Zentrum für Medizinische Genetik am Kepler Universitätsklinikum Linz.

Da sich in der erlebten klinischen Praxis von Dr. med. univ. Obermair und Prim. Univ. -Doz. Dr. Duba der Verdacht ergab, dass AllgemeinmedizinerInnen nur einen geringen Teil der PatientInnen mit der Fragestellung erbliche Krebserkrankung zuweisen, formulierten wir gemeinsam folgende Fragestellungen:

1. Wie viele Zuweisungen mit der Fragestellung „Erbliche Krebserkrankung“ gab es insgesamt im Zeitraum 4. Quartal 2016 bis 2. Quartal 2021?
2. Wie viele Zuweisungen erfolgten von AllgemeinmedizinerInnen und wie viele von (intra- und extramuralen) FachärztInnen?
3. Wie viele Zuweisungen kamen aus dem intramuralen bzw. extramuralen Bereich?
4. Wie viele Zuweisungen wurden von extramuralen (=niedergelassenen) FachärztInnen getätigt, wie viele Zuweisungen erfolgten durch intramural tätige FachärztInnen (Krankenhäuser, Tumorzentren, Brustgesundheitszentren)?
5. Welche Fragestellungen wurden wie häufig (absolut und relativ) an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz überwiesen?
6. Welche Entitäten wurden von ÄrztInnen für Allgemeinmedizin zugewiesen?
7. Welche Entitäten wurden von FachärztInnen zugewiesen?
8. Welche Fachgebiete wiesen wie oft an die Medizinische Genetik Linz zu?
9. Wie alt waren die PatientInnen bei ihrer Zuweisung?
10. In welchem Alter wurden PatientInnen von AllgemeinmedizinerInnen zugewiesen?
11. In welchem Alter wurden PatientInnen von FachärztInnen zugewiesen?
12. In welchem Alter befinden sich die PatientInnen, bei welchen eine genetische Beratung durchgeführt wurde, heute?
13. In welchem Alter befinden sich die von AllgemeinmedizinerInnen zugewiesenen PatientInnen heute?
14. In welchem Alter befinden sich die von FachärztInnen zugewiesenen PatientInnen heute?
15. In welchem Alter wurden welche Entitäten zugewiesen?
16. Bei wie vielen Zuweisungen gelang ein Mutationsnachweis?

Die Beantwortung der Fragestellungen im Rahmen dieser Masterarbeit hatte das Ziel ein genaueres Bild über die Zuweisungen von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen zu bekommen. Zusätzlich wurde ein Interview mit einem Arzt für Allgemeinmedizin geführt, welcher überdurchschnittlich viele PatientInnen mit der Fragestellung „erbliche Krebserkrankung“ an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz zugewiesen hat.

## Materialien, Methoden

Um die Fragestellungen zu beantworten, erfolgte eine Auswertung der Zuweisungsdaten des Zentrums für Medizinische Genetik am Kepler Universitätsklinikum Linz (Leiter: Prim. Univ. -Doz. Dr. Hans-Christoph Duba).

Die dabei bereitgestellten Primärdaten waren in zwei unterschiedliche Datensätze gegliedert. Im ersten waren ausschließlich Daten zu erblichem Brust- und Eierstockkrebs (HBOC) und im zweiten alle anderen erblichen Krebserkrankungen („GEPADO“ Datensatz, keine Daten zu HBOC).

Zunächst erfolgte eine Analyse des ersten Datensatzes, welcher Abrechnungsdaten aus dem Zeitraum viertes Quartal 2016 bis zweites Quartal 2021 beinhaltet. Es handelte sich hierbei um insgesamt 1236 Datensätze/ PatientInnen, welche nach Anpassung in die Datenmatrix übernommen wurden. Folgende Anpassungen wurden dabei vorgenommen: Die Unterteilung der Primärdaten in „BRCA1 Mutation, BRCA 2 Mutation, BRCA-Mutation nicht bekannt, Familiäre Erkrankungen der Brustdrüsen, des Eierstockgewebes bzw. der Mamma“ wurde in unserer Datenmatrix unter dem Begriff „Erblicher Brust- und Eierstockkrebs“ zusammengefasst. Ob eine Mutation tatsächlich nachgewiesen wurde, ging ebenso aus den Primärdaten hervor und wurde in unsere Datenmatrix übernommen.

Alle anderen Daten betreffend nicht-HBOC wurden aus dem PatientInnensystem „GEPADO“ extrahiert. Dies ist eine Datenbank, in welcher alle PatientInnenberatungen samt Zuweisungen und Diagnoseergebnissen gespeichert sind, beginnend mit dem zweiten Quartal 2016. Frühere Daten wurden für diese Arbeit nicht berücksichtigt. Die gesamte Datenbank wurde als Excel Tabelle exportiert und umfasste 6370 Datenzeilen. Diese wurde auf nachfolgende Begriffe durchsucht und die entsprechenden Treffer extrahiert:

“Lynch, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*, HNPCC, Muir Torre, *EPCAM*, Diffuses Erbliches Magenkarzinom, Erbliches Magenkarzinom, Familiäres Magenkarzinom, *CDH1*, *CDH*, Li-Fraumeni, *TP53*, *MEN2A*, *MEN2B*, *MEN1*, *MEN*, *RET*, *MENIN*, C-Zell Hyperplasie, COWDEN, *PTEN*, Peutz Jeghers, *STK11*, Basalzellkarzinom, Basal, Gorlin Goltz, *PTCH1*, Niere, Melanom, Pankreas, Glioblastom, Retinoblastom, *RB1*, N.Coli, Polypose, APC, Medullär, *CHECK2*, *PALB*, Nebenniere, Phäochromozytom, Tumor, serratiert, Fanconi, Fan, Gist, Paraganglion, Goblet, Karzinom, Kolonkarzinom, *TSC*, Tuberöse Sklerose, TS, *TSC1*, *TSC2*, Xeroderma pigmentosum, *XPA*, *XP6*, *ERCC5*, *XPV*, *NF1*, *NF2*, Polypöse Darmerkrankungen, Hippel-Lindau, *VHL*, Colon, Cervix, Prostata, Lunge, Urothel, FAP, Bird Hogg Dube Syndrom, Rhabdomyosarkom, Onko, Endometrium, *BMPR1A*, Juvenile Polypose”

Bei der Auswahl der Suchbegriffe wurde besonderes Augenmerk daraufgelegt, alle wichtigen und vor allem häufig vorkommenden Tumorsyndrome und zugehörigen Gene aus dem Datensatz zu extrahieren. Dafür wurde die Sortierfunktion von Excel verwendet.

Danach wurde der komplette GEPADO- Datensatz von mir und Dr. med. univ. Florian Obermair (ehemaliger Ausbildungsassistent mit zweijähriger Berufserfahrung im Fachgebiet Humangenetik mit Schwerpunkt erbliche Krebserkrankungen) noch einmal visuell inspiziert, um etwaige durch die Filterung übersehene, für die Arbeit aber relevante Fälle zusätzlich aufzunehmen. Insgesamt ergaben sich aus dem GEPADO Datensatz 521 Fälle.

Diese Fälle wurden in die bereits bestehende Datenmatrix übertragen. Im Gegensatz zu dem ersten Datensatz (s.o.) musste hier der Mutationsnachweis manuell aus der GEPADO Software herausgefiltert werden. Außerdem fehlten immer wieder einzelne Datenpunkte, welche ebenso aus Befunden und Arztbriefen in digitaler Form herausgesucht werden mussten.

Oben genannte Tätigkeit erfolgte an insgesamt sechs Terminen am Zentrum für Medizinische Genetik Linz. Die Datenmatrix, in welcher zu diesem Zeitpunkt noch die Namen aller PatientInnen einsehbar waren, wurde zwischen den Terminen von Prim. Univ. -Doz. Dr. Hans-Christoph Duba auf einem USB-Stick verwahrt und vor der Endauswertung pseudonymisiert. Cand. med. Exel und Dr. med. univ. Obermair unterzeichneten je eine Verschwiegenheitspflichterklärung, da sie die originalen Daten einsehen konnten und keine Angestellten im Zentrum für Medizinische Genetik Linz sind.

Die Datenmatrix wurde vor Beginn der Datenerhebung von Dr. med. univ. Florian Obermair angelegt und alle erhobenen Daten darin eingefügt. Die Gliederung der Datenmatrix ist in Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1 zeigt die Datenmatrix, in welche die Primärdaten eingefügt wurden. Diese Tabelle stellte die Grundlage für alle folgenden Berechnung dar.

<b>Spaltenbezeichnung in der Datenmatrix</b>	<b>Erklärung</b>
Pseudonymisierung	numerisch mit der Zahl "1" beginnend, wurde allen PatientInnen eine Zahl zugewiesen
Geburtsdatum	das Geburtsdatum der PatientInnen
Leistungsdatum	das Datum der genetischen Erstberatung
Alter heute	das Alter der PatientInnen zum heutigen(aktuellen) Datum; wurde in Form einer Funktion programmiert
Alter bei genetischer Beratung	PatientInnenalter, an dem die erste genetische Beratung durchgeführt wurde; wurde in Form einer Funktion programmiert

Art der erblichen Krebserkrankung Wort	die Krebsart bzw. das Krebsyndrom, wegen welcher die PatientInnen entweder der Humangenetik zugewiesen wurden oder sich selbst vorstellten; wurde standardisiert (s.u.)
Art der erblichen Krebserkrankung codiert	den einzelnen Krebsarten/ Krebsyndromen wurde ein numerischer Code für die weiteren Berechnungen zugeteilt (s.u.)
Name ZuweiserInnen	der Name der zuweisenden ÄrztInnen oder Krankenanstalt
Fachgebiet	das Fachgebiet der ZuweiserInnen
AllgemeinmedizinerInnen 1, FachärztInnen 2	für unsere Forschungsfrage wichtige Unterscheidung, um berechnen zu können wie viele Zuweisungen von AllgemeinmedizinerInnen kommen und wie viele von FachärztInnen
Fachgebiet codiert	Jedem Fachgebiet wurde für die weiteren Berechnungen eine Zahl zugewiesen.
intramural 1, extramural 2, unbekannt 3	Um die Zuweisungen besser differenzieren zu können, wurden die ZuweiserInnen zusätzlich in intramural und extramural sowie unbekannt eingeteilt.
Mutationsnachweis: 1 Mutation, 2 Keine Mutation, 3 unsicher	Zuletzt wurde noch festgehalten, ob eine Mutation nachgewiesen wurde oder nicht bzw. ob dies unklar ist.

Als letzter Punkt der Arbeit an der Humangenetik des Kepler Universitätsklinikums Linz erfolgte eine Pseudonymisierung der Daten. Bei dieser wurde allen PatientInnen bzw. allen PatientInnen ID's (bei den GEPADO- Daten) eine Zahl zugewiesen. Die Namen und die ID's werden von Prim. Univ. -Doz. Dr. Hans-Christoph Duba aufbewahrt. Eine Datenzeile wurde aufgrund fehlender Einzeldaten gelöscht. Alle gefundenen erblichen Krebserkrankungen wurden in 24 Kategorien unterteilt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 zeigt die Einteilung der erblichen Krebsyndrome, welche in der Masterarbeit vorgenommen wurde. So finden sich beispielsweise in der Kategorie Dickdarmkrebs verschiedene erbliche Krebsyndrome, welche alle mit Dickdarmkrebs vergesellschaftet sind, z.B.: Lynch Syndrom aber auch polypöse, erbliche Darmkrebssyndrome.

Name der erblichen Krebserkrankung	Codierung
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs	1
Dickdarmkrebs	2
Magenkarzinome	3
Schilddrüsenkarzinome	4
Vermehrte Krebsfälle bei einzelnen PatientInnen	5
COWDEN-Syndrom	6

Neurofibromatose 1 und 2	7
Familiäres Tumorsyndrom	8
MEN-Syndrom	9
Tuberöse Sklerose	10
Nierenkarzinom	11
Xeroderma pigmentosa	12
Li-Fraumeni-Syndrom	13
Dünndarmkarzinom	14
Von Hippel Lindau Syndrom	15
Hautkrebs	16
Pankreaskarzinom	17
Endometriumkarzinom	18
Basalzellkarzinom	19
Prostatakarzinom	20
Lungenkarzinom	21
Urothelkarzinom	22
Fehlbildungssyndrom	23
Weichteiltumor	24

Die nachstehende Liste gibt wieder, welche Zuweisungsbegrifflichkeiten, welcher oben angeführten Kategorie zugeordnet wurden. So wurden beispielsweise PatientInnen mit V.a. Lynch Syndrom und PatientInnen mit V.a. Peutz-Jeghers-Syndrom in der Kategorie „Dickdarmkrebs“ zusammengefasst.

- Erblicher Brust- und Eierstockkrebs, wurde bereits behandelt (s.o.)
- Dickdarmkrebs
  - 1.1. Lynch Syndrom
  - 1.2. Muir-Torre-Syndrom
  - 1.3. Dickdarmkrebs
  - 1.4. Peutz-Jeghers-Syndrom
  - 1.5. Polypöse Darmerkrankung
- Erbliches Magenkarzinom
  - CHD1
  - Familiäres Magenkarzinom

- Schilddrüsenkarzinom
  - Schilddrüsenkarzinom
  - Nebenschilddrüsentumor
- Vermehrte Krebsfälle bei einzelnen PatientInnen
  - Vermehrte Krebsfälle
- COWDEN-Syndrom
  - COWDEN-Syndrom
  - PTEN-Mutation
- Neurofibromatose 1 und 2
  - NF1
  - NF2
- Familiäres Tumorsyndrom
  - Familiäres Tumorsyndrom
- MEN-Syndrom
  - RET-Mutation
  - MEN1
  - MEN2a
  - MEN-Syndrom
- Tuberöse Sklerose
  - TSC1
  - TSC2
  - Tuberöse Sklerose
- Nierenkarzinom
  - Nierenzellkarzinom
  - Nierenkarzinom
- Xeroderma pigmentosa
  - Xeroderma pigmentosa
- Li-Fraumeni-Syndrom
  - TP53-Mutation
  - Li-Fraumeni-Syndrom
- Dünndarmkarzinom
  - Dünndarmkarzinom
  
- Hippel Lindau Syndrom
  - VHL-Mutation
  - Von Hippel Lindau Syndrom

- Hautkrebs
  - Melanom
- Pankreaskarzinom
  - Pankreaskarzinom
- Endometriumkarzinom
  - Endometriumkarzinom
- Basalzellkarzinom
  - Gorlin-Goltz-Syndrom
  - Basalzellkarzinom
- Prostatakarzinom
  - Prostatakarzinom
- Lungenkarzinom
  - Lungenkarzinom
- Urothelkarzinom
  - Urothelkarzinom
- Fehlbildungssyndrom
- Weichteiltumor
  - SNARCB1-Mutation
  - Weichteiltumor

Wie oben beschrieben erfolgte zunächst die Übernahme der Primärdaten in das Softwareprogramm Microsoft Excel (Microsoft; Redmont USA). Die weiteren statistischen Analysen wurde in SPSS (IBM; Armonk, New York USA) und zu einem kleinen Teil in Microsoft Excel durchgeführt.

Zusätzlich führte ich eine Literaturrecherche in Pubmed (NCBI; Bethesda Maryland USA) mit nachfolgenden Schlagworten („Mesh Terms“) und einem zeitlich unbegrenzten Rahmen durch, um Hintergrundwissen zu den generierten Fragestellungen zu sammeln:

- 1) Family history cancer
- 2) Family medicine cancer
- 3) Primary care cancer
- 4) Family physicians cancer
- 5) Cancer assignment
- 6) Cancer distribution
- 7) Cancer family doctor
- 8) Cancer general practitioner

Als Literaturplattform sowie als Zitierhilfe wurde Mendeley (Elsevier, Los Angeles, USA) sowie Zotero (Open Source Software, George Mason University, USA) verwendet. Die Erstellung des endgültigen Manuskriptes erfolgte in Microsoft Word (Microsoft, Redmont, USA).

## Ergebnisse

### 1. Wie viele Zuweisungen mit der Fragestellung „Erbliche Krebserkrankung“ gab es insgesamt im Zeitraum 4. Quartal 2016 bis 2. Quartal 2021?

Die Gesamtzahl der Zuweisungen mit der Fragestellung „Erbliche Krebserkrankung“ im Zeitraum 4. Quartal 2016 bis 2. Quartal 2021 betrug 1757 Fälle. Abbildung 3 gibt eine Übersicht wie sich diese Fälle aus den beiden Datensätzen HBOC und GEPADO zusammensetzen.

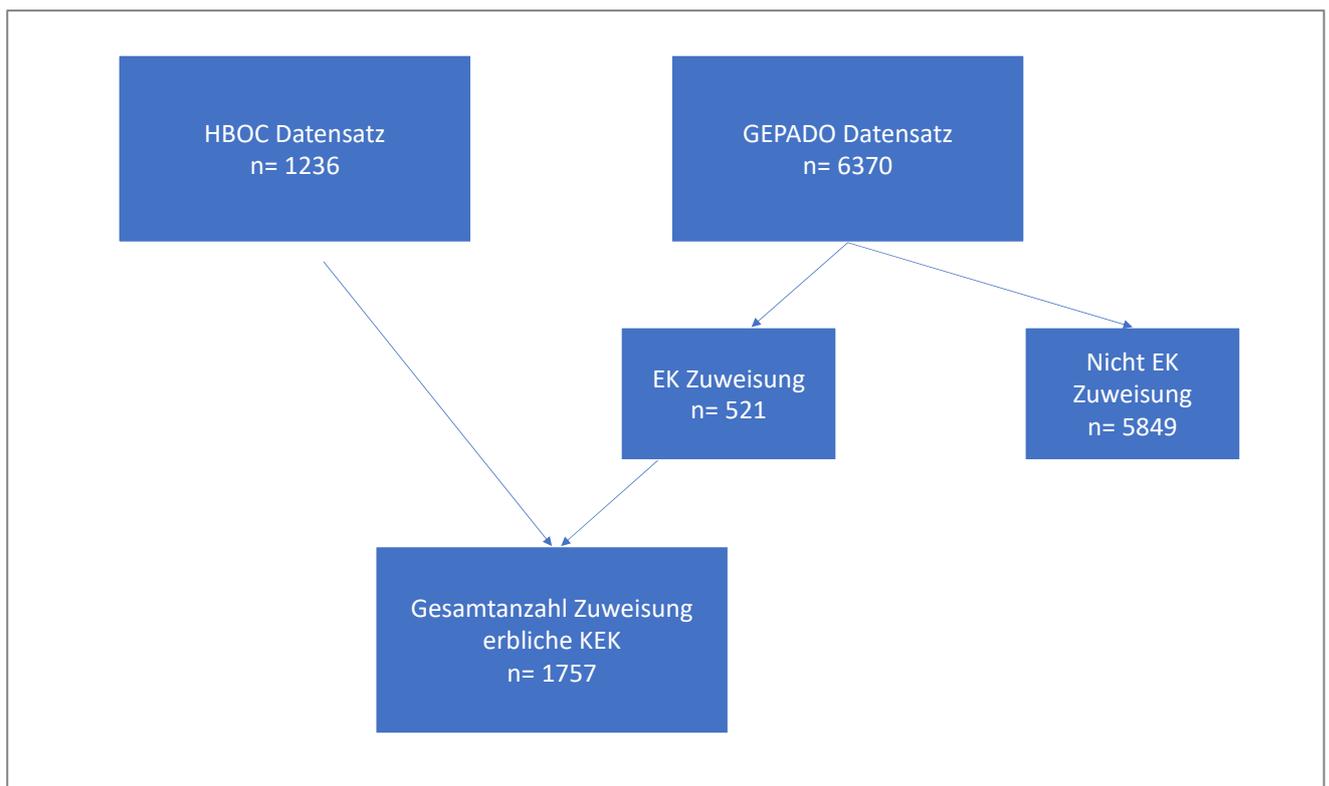


Abbildung 1 bietet eine Übersicht über die beiden Primärdatensätze, welche für diese Masterarbeit am Zentrum für Medizinische Genetik Linz verwendet wurden. Insgesamt konnten aus den beiden Datensätzen HBOC (=Hereditary Breast and Ovarian Cancer, dt.: erblicher Brust- und Eierstockkrebs) sowie aus dem GEPADO Datensatz (Software, welche für alle genetischen Beratungen am Zentrum Medizinische Genetik Linz wird) 1757 Zuweisungen mit der Fragestellung Erbliche Krebserkrankung (EK) herausgefiltert werden.

## 2. Wie viele Zuweisungen erfolgten von AllgemeinmedizinerInnen und wie viele von (intra- und extramuralen) FachärztInnen?

Von allen Zuweisungen ausgehend stammten 19,2% (n= 337) von AllgemeinmedizinerInnen und 80,8% (n= 1415) von FachärztInnen (siehe Abbildung 2). Unter den AllgemeinmedizinerInnen gab es eine ungleiche Verteilung der Zuweisungen (siehe Abbildung 3). So gab es einzelne ÄrztInnen für Allgemeinmedizin, welche sehr viele Zuweisungen tätigten (maximal 11 Zuweisungen) wohingegen die meisten nur sehr wenige Zuweisungen tätigten (im Durchschnitt nur 3,85 Zuweisung im Beobachtungszeitraum).

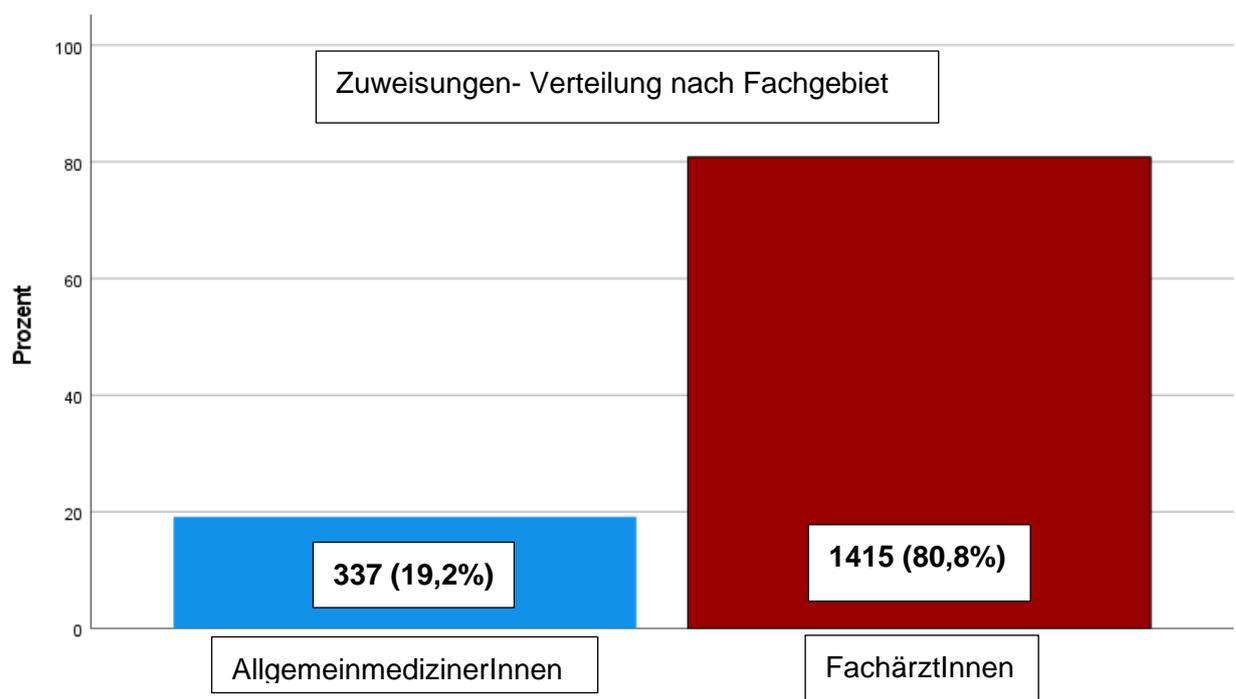


Abbildung 2 zeigt die Anzahl und den Prozentsatz der Zuweisungen von AllgemeinmedizinerInnen und FachärztInnen (intra- und extramural gemeinsam) an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz. Der überwiegende Anteil der Zuweisungen erfolgte demnach von FachärztInnen.

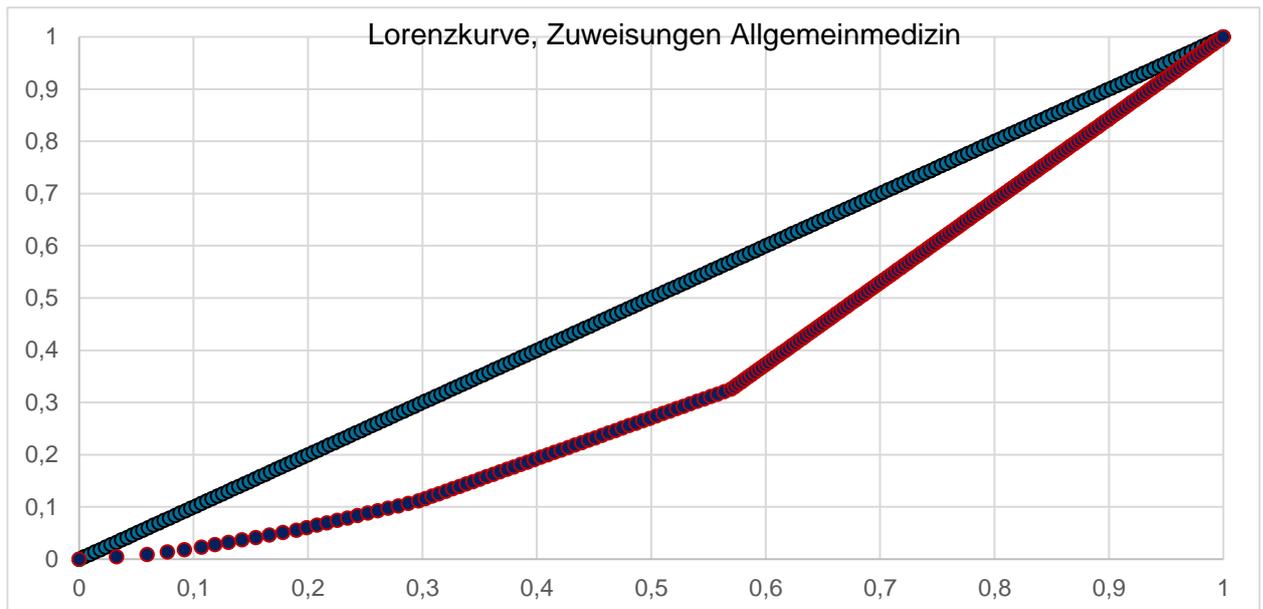


Abbildung 3 zeigt im Sinne einer Lorenzkurve die Verteilung zwischen den zuweisenden AllgemeinmedizinerInnen. Die blaue Linie zeigt das Soll, falls alle ÜberweiserInnen gleichviel zuweisen würden. Die rote Linie präsentiert jedoch, dass einzelne „Superzuweiser“ deutlich mehr PatientInnen an die Medizinische Genetik Linz zugewiesen haben als der Durchschnitt, wodurch es zu einem Knick kommt. Es kommt somit zu einer nicht homogenen Verteilung.

### 3. Wie viele Zuweisungen kamen aus dem intramuralen bzw. extramuralen Bereich?

Von allen 1757 Überweisungen kamen 1200 aus dem intramuralen und 552 aus dem extramuralen Bereich (siehe Tabelle 3). Von den extramuralen Zuweisungen stammten 215 von FachärztInnen und 337 von AllgemeinmedizinerInnen. Fünf Zuweisungen konnten weder dem intramuralen noch dem extramuralen Bereich zugerechnet werden.

Tabelle 3 zeigt an, wie viele der Zuweisungen durch AllgemeinmedizinerInnen bzw. durch FachärztInnen intramural, extramural oder unbekanntem Ursprungs sind.

Art der Zuweisung	AllgemeinmedizinerInnen	FachärztInnen
Intramural	0	1200
Extramural	337	215
Unbekannt	0	5

### 4. Wie viele Zuweisungen wurden von extramuralen (=niedergelassenen) FachärztInnen getätigt, wie viele Zuweisungen erfolgten durch intramural tätige FachärztInnen (Krankenhäuser, Tumorzentren, Brustgesundheitszentren)?

Von den Zuweisungen durch FachärztInnen erfolgte nur ein geringer Teil durch extramurale (=niedergelassene) FachärztInnen (n= 215, 15,1%). Der überwiegende Teil stammte aus dem intramuralen fachärztlichen Bereich (n=1200, 84,8%) (Details siehe Tabelle 3). Wie oben dargelegt konnten 5 Zuweisungen nicht näher zugeordnet werden.

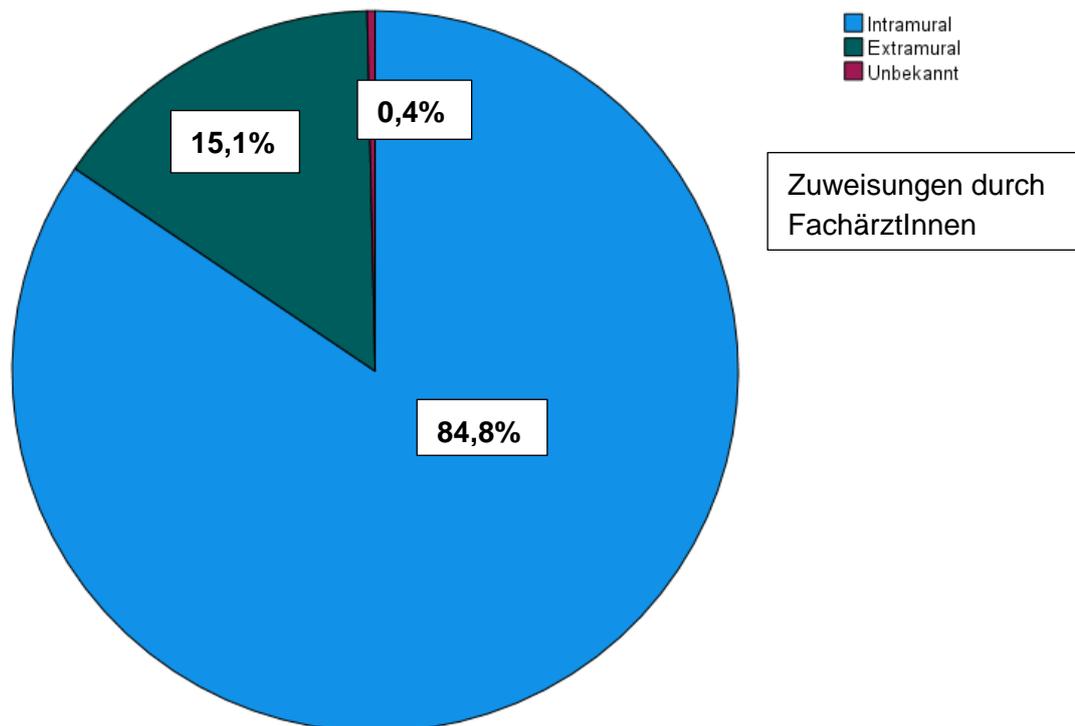


Abbildung 4 zeigt an, wie viele PatientInnen, welche durch FachärztInnen an die Medizinische Genetik Linz zugewiesen wurden, aus einem intramuralen, extramuralen oder uns unbekanntem Standort zugewiesen wurden.

### 5. Welche Fragestellungen wurden wie häufig (absolut und relativ) an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz überwiesen?

Mit 1236 Zuweisungen war das erbliche Brust- und Eierstockkrebssyndrom die häufigste Fragestellung, welche an das Zentrum Medizinische Genetik Linz zugewiesen wurde. Darauf folgte „Erblicher Dickdarmkrebs“ mit 184 Zuweisungen und Neurofibromatose Typ I und II mit 85 Zuweisungen, sowie das MEN-Syndrom mit 50 Zuweisungen (Details siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 zeigt welche Fragestellungen wie häufig an das Institut für Medizinische Genetik Linz zugewiesen wurden. Zudem wird dargestellt unter welcher Kategorie die Fragestellungen von uns zusammengefasst wurden. So wurde beispielsweise das Lynch Syndrom, Polypöse Darmerkrankungen, das Muir- Torre Syndrom und das Peutz Jeghers Syndrom unter der Kategorie „Erblicher Dickdarmkrebs“ zusammengefasst.

Art der erblichen Krebserkrankung	Anzahl der Zuweisungen in Zahlen	Anzahl der Zuweisungen in Prozent
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs (HBOC)	1236	70,3%

Erblicher Dickdarmkrebs - Lynch Syndrom - Polypöse Darmerkrankung - Muir-Torre-Syndrom - Peutz-Jeghers-Syndrom	184	10,5%
Erbliches Magenkarzinom	13	0,7%
Schilddrüsenkarzinom - Nebenschilddrüsentumor	20	1,1%
Vermehrte Krebsfälle	45	2,6%
COWDEN-Syndrom	6	0,3%
Neurofibromatose Typ 1 und Typ 2	85	4,8%
Familiäres Tumorsyndrom	30	1,7%
MEN-Syndrom	50	2,8%
Tuberöse Sklerose	26	1,5%
Nierenkarzinom	6	0,3%
Xeroderma pigmentosa	2	0,1%
Li-Fraumeni-Syndrom	3	0,2%
Dünndarmkarzinom	1	0,1%
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	8	0,5%
Melanom	3	0,2%
Pankreaskarzinom	6	0,3%
Endometriumkarzinom	4	0,2%
Basalzellkarzinom - Gorlin-Goltz-Syndrom	9	0,5%
Prostatakarzinom	3	0,2%
Lungenkarzinom	2	0,1%

Urothelkarzinom	6	0,3%
Fehlbildungssyndrom	1	0,1%
Weichteiltumor	8	0,5%

## 6. Welche Entitäten wurden von ÄrztInnen für Allgemeinmedizin zugewiesen?

Die drei häufigsten Zuweisungen durch AllgemeinmedizinerInnen waren HBOC (76,9% aller Zuweisungen) gefolgt von erblichem Dickdarmkrebs (7,7%) und dem MEN-Syndrom (5%). Die Details zu den einzelnen Entitäten sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5 zeigt an welche Entitäten, wie häufig und mit welchem Anteil, von AllgemeinmedizinerInnen zugewiesen wurden.

Entität	Anzahl der Zuweisungen in Zahlen	Anzahl der Zuweisungen in Prozent
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs	259	76,9%
Dickdarmkrebs	26	7,7%
Magenkarzinome	1	0,3%
Schilddrüsenkarzinome	5	1,5%
Vermehrte Krebsfälle bei einzelnen PatientInnen	4	1,2%
COWDEN-Syndrom	1	0,3%
Neurofibromatose 1 und 2	5	1,5%
Familiäres Tumorsyndrom	5	1,5%
MEN-Syndrom	17	5,0%
Tuberöse Sklerose	2	0,6%
Von Hippel Lindau Syndrom	2	0,6%
Hautkrebs	1	0,3%
Pankreaskarzinom	1	0,3%
Basalzellkarzinom	2	0,6%
Urothelkarzinom	6	1,8%

## 7. Welche Entitäten wurden von FachärztInnen zugewiesen?

Die drei häufigsten Entitäten unter allen Zuweisungen der FachärztInnen sind mit 68,8% das HBOC-Syndrom, mit 11,1% der erbliche Dickdarmkrebs und mit 5,6% die Neurofibromatose Typ 1&2. Weitere Details zu den einzelnen Entitäten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 zeigt an welche Entitäten von FachärztInnen absolut bzw. in welchem Prozentsatz zugewiesen wurden.

Entität	Anzahl der Zuweisungen in Zahlen	Anzahl der Zuweisungen in Prozent
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs	977	68,8%
Dickdarmkrebs	158	11,1%
Magenkarzinome	12	0,8%
Schilddrüsenkarzinome	15	1,1%
Vermehrte Krebsfälle bei einzelnen PatientInnen	41	2,9%
COWDEN-Syndrom	5	0,4%
Neurofibromatose 1 und 2	80	5,6%
Familiäres Tumorsyndrom	25	1,8%
MEN-Syndrom	33	2,3%
Tuberöse Sklerose	24	1,7%
Nierenkarzinom	6	0,4%
Xeroderma pigmentosa	2	0,1%
Li-Fraumeni-Syndrom	3	0,2%
Dünndarmkarzinom	1	0,1%
Hippel Lindau Syndrom	6	0,4%
Hautkrebs	2	0,1%
Pankreaskarzinom	5	0,4%
Endometriumkarzinom	4	0,3%
Basalzellkarzinom	7	0,5%
Prostatakarzinom	3	0,2%
Lungenkarzinom	2	0,1%
Fehlbildungssyndrom	1	0,1%
Weichteiltumor	8	0,6%

## 8. Welche Fachgebiete wiesen wie oft an die Medizinische Genetik Linz zu?

Die Fachgruppe mit den meisten Zuweisungen sind chirurgische Fächer (32,9%), gefolgt von der Allgemeinmedizin (19,2%) und der Medizinischen Genetik mit 18%. Die Anzahl der Zuweisungen der anderen Fachgebiete kann in Tabelle 7 eingesehen werden.

Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit (absolut und relativ) der Zuweisungen der einzelnen Fachgebiete an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz mit der Fragestellung erbliche Krebserkrankung.

Fachgebiet	Anzahl der Zuweisung	Anzahl der Zuweisungen in Prozent
Allgemeinmedizin	337	19,2%
Chirurgische Fächer	578	32,9%
Gynäkologie- und Geburtshilfe	234	13,3%
Innere Medizin und Hämato-Onkologie	193	11,0%
Kinder- und Jugendheilkunde	64	3,6%
Augenheilkunde	2	0,1%
Medizinische Genetik	317	18,0%
Neurologie	3	0,2%
Nuklearmedizin	8	0,5%
Dermatologie	4	0,2%
Psychiatrie	7	0,4%
Labormedizin	3	0,2%
Brust- Gesundheitszentrum	1	0,1%
Unbekannt	6	0,3%

## 9. Wie alt waren die PatientInnen bei ihrer Zuweisung?

Am häufigsten wurden PatientInnen zwischen dem 49. und 52. Lebensjahr an das Zentrum für Medizinische Genetik zugewiesen (siehe Abbildung 5).

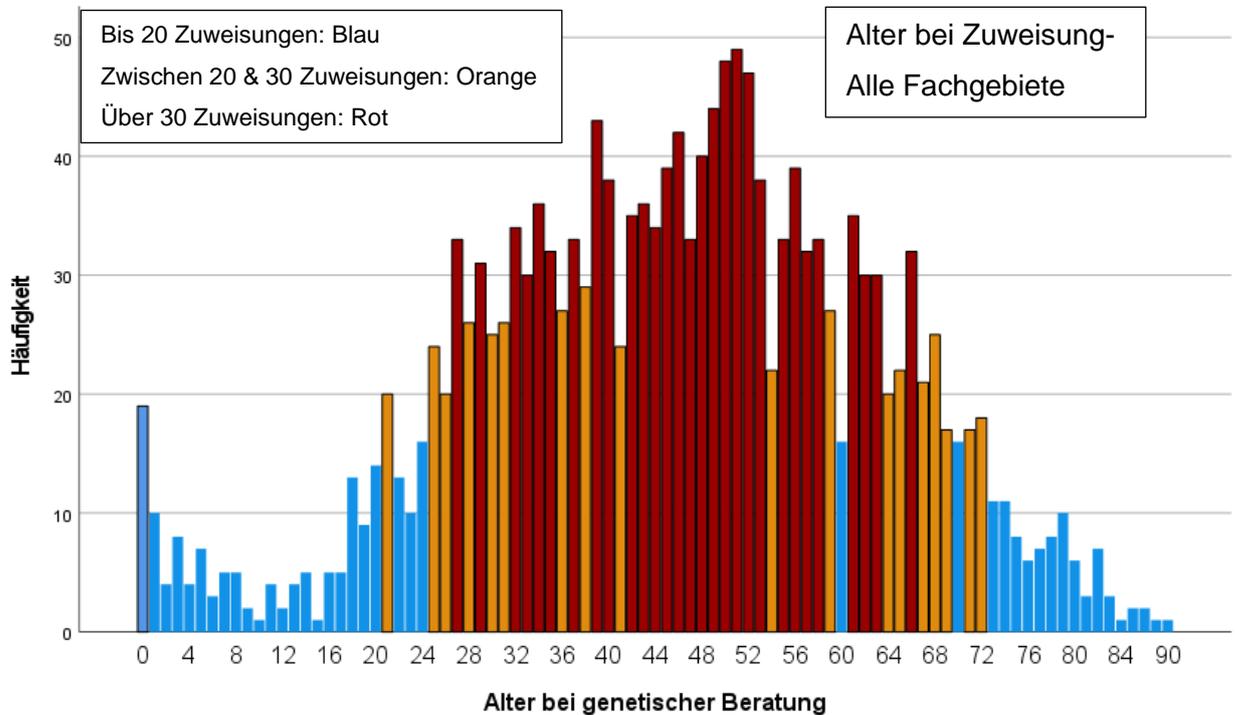


Abbildung 5 zeigt an, wie häufig PatientInnen mit einem bestimmten Alter an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz zugewiesen wurden. Demnach wurden zwischen dem 49. und 52. Lebensjahr am meisten PatientInnen zugewiesen.

## 10. In welchem Alter wurden PatientInnen von AllgemeinmedizinerInnen zugewiesen?

Wie in Abbildung 6 dargestellt, zeigten sich die meisten Zuweisung durch AllgemeinmedizinerInnen im Alter von 35, 46 und 57 Lebensjahren.

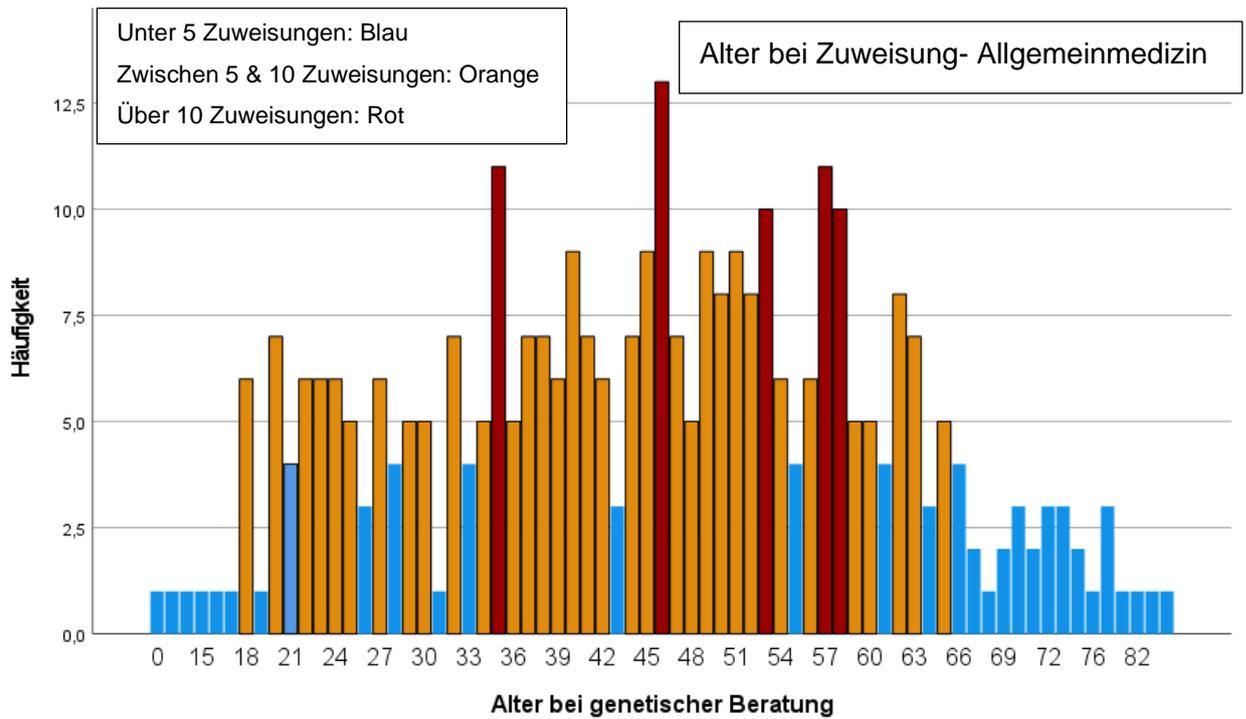


Abbildung 6 zeigt an, in welchem Alter PatientInnen von AllgemeinmedizinerInnen an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz zugewiesen wurden. Es gab hier 3 Altersgipfel (35, 46, 57 Lebensjahre).

## 11. In welchem Alter wurden PatientInnen von FachärztInnen zugewiesen?

PatientInnen, welche von FachärztInnen zugewiesen wurden, waren am häufigsten zwischen 50 und 52 Jahre alt (siehe Abbildung 7).

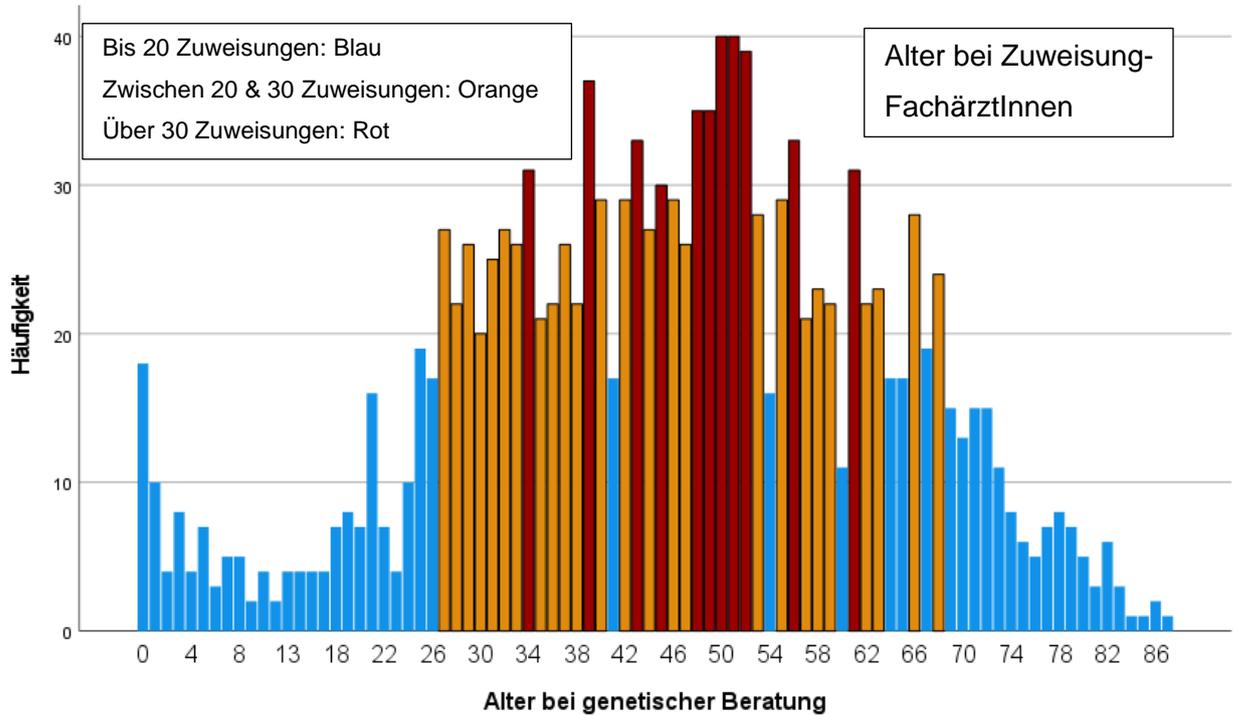


Abbildung 7 zeigt an, in welchem Alter PatientInnen von FachärztInnen an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz zugewiesen wurden. Demnach wurden zwischen dem 50. und 52. Lebensjahr am meisten PatientInnen zugewiesen.

**12. In welchem Alter befinden sich die PatientInnen, bei welchen eine genetische Beratung durchgeführt wurde, heute?**

Das heutige Alter der PatientInnen (Stichtag: 16.10.2022), bei welchen eine Zuweisung mit der Fragestellung erbliche Krebserkrankung erfolgt ist, beträgt im Durchschnitt 45,38 Jahre (siehe Abbildung 8).

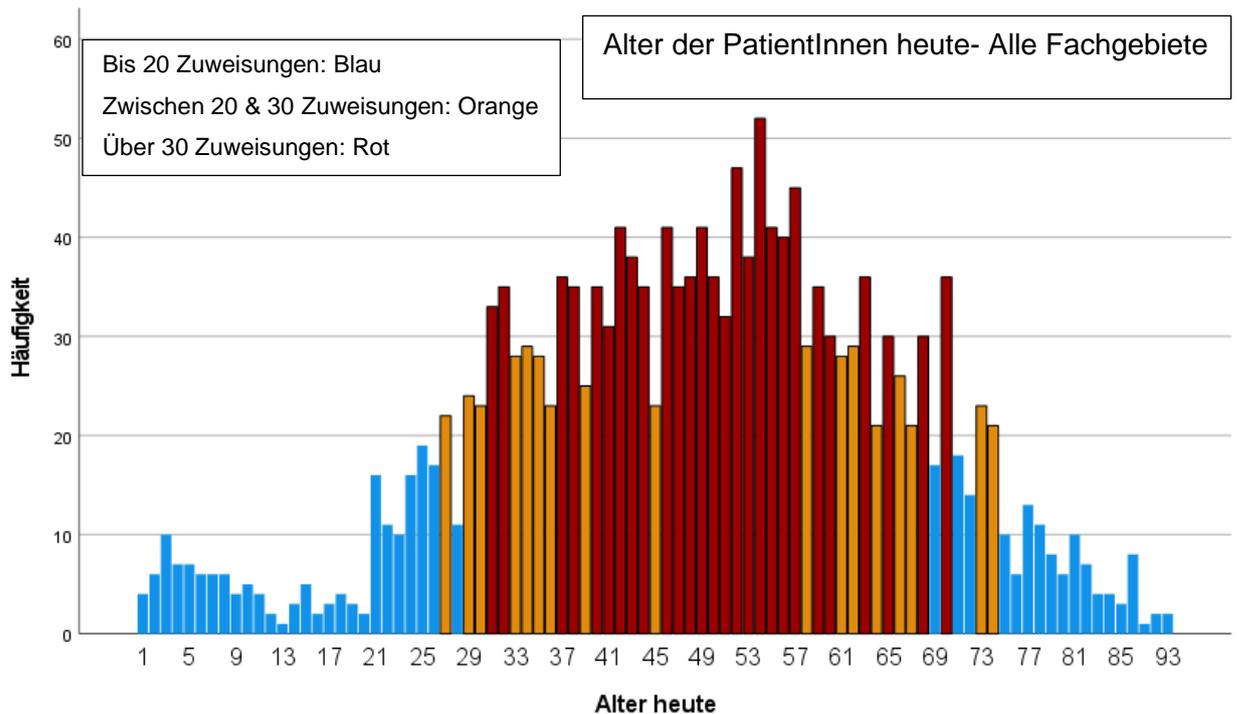


Abbildung 8 zeigt an, in welchem Alter sich die PatientInnen zum Stichtag der Datenberechnung (16.10.2022) befanden.

### 13. In welchem Alter befinden sich die von AllgemeinmedizinerInnen zugewiesenen PatientInnen heute?

Das heutige Alter der PatientInnen (Stichtag: 16.10.2022), welche von AllgemeinmedizinerInnen zugewiesen wurden, beträgt im Durchschnitt 48,20 Jahre (siehe Abbildung 9).

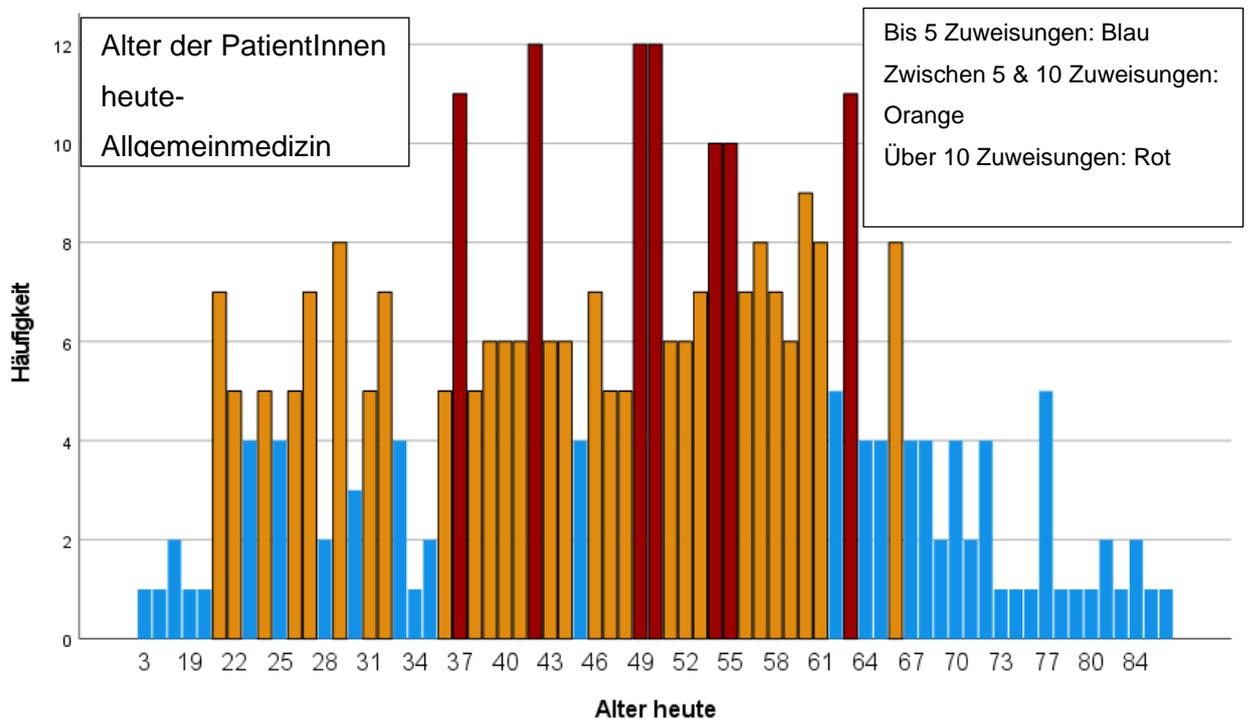


Abbildung 9 zeigt an, in welchem Alter sich die von AllgemeinmedizinerInnen zugewiesenen PatientInnen zum Stichtag der Datenberechnung (16.10.2022) befanden. Dieses beträgt im Durchschnitt 48,20 Jahre.

#### 14. In welchem Alter befinden sich die von FachärztInnen zugewiesenen PatientInnen heute?

Das heutige Alter der PatientInnen (Stichtag: 16.10.2022), welche von FachärztInnen zugewiesen wurden, beträgt im durchschnittlich 48,36 Jahren. (siehe Abbildung 10).

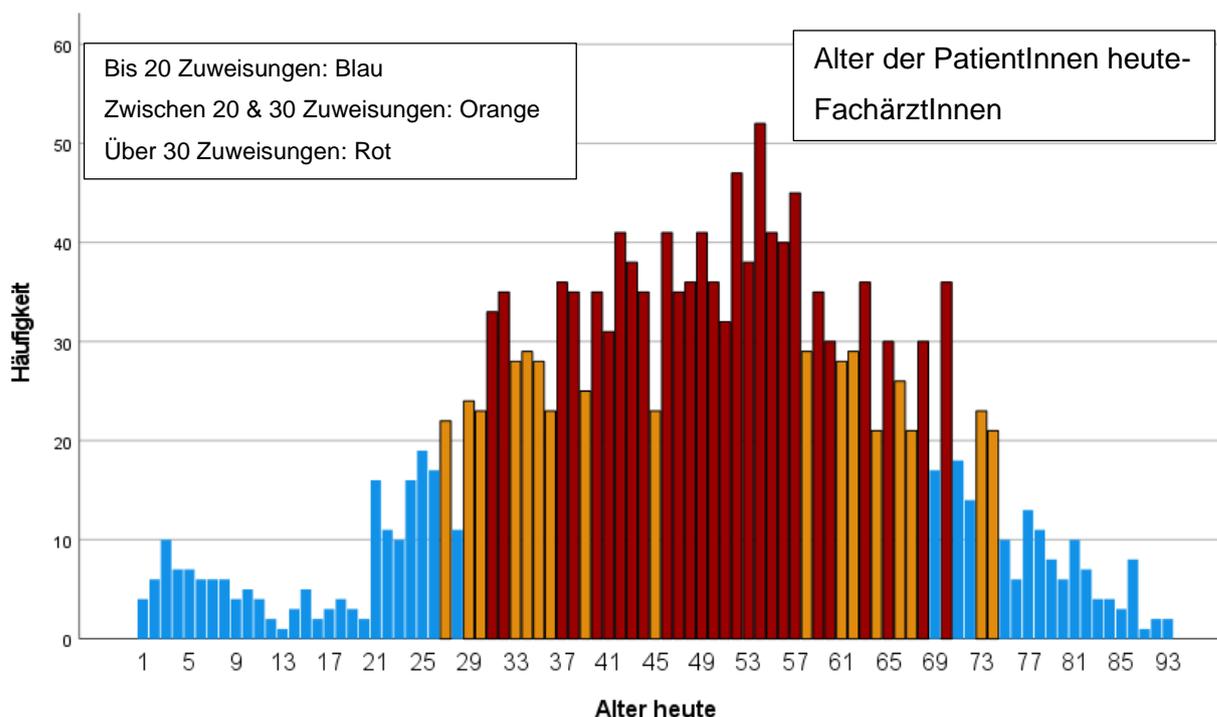


Abbildung 10 zeigt an, in welchem Alter sich die von FachärztInnen zugewiesenen Patienten zum Stichtag der Datenerhebung (16.10.2022) befanden. Dieses beträgt im Durchschnitt 48,36 Jahre.

#### 15. In welchem Alter wurden welche Entitäten zugewiesen?

Wie Tabelle 9 zeigt, waren bspw. PatientInnen mit Verdacht auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs im Mittel 47,22 Jahre alt als sie zugewiesen wurden. PatientInnen mit Verdacht auf erblichen Dickdarmkrebs waren im Mittel 48,52 Jahre alt. Bei dem Alter 0 handelt es sich um Zuweisungen vor dem ersten Geburtstag der PatientInnen. Die weiteren Details zum minimalen/maximalen und mittleren Alter bei Zuweisung je Entität finden sich in untenstehender Tabelle 8.

Tabelle 8 zeigt das minimale, maximale und mittlere Alter der Zuweisungen je Entität an.

Entität	Minimales Alter bei Zuweisung	Maximales Alter bei Zuweisung	Mittleres Alter bei Zuweisung
Erblicher Brust- und Eierstockkrebs	0	87	47,22

Dickdarmkrebs	7	90	48,52
Magenkarzinome	21	64	40,15
Schilddrüsenkarzinome	6	72	52,60
Vermehrte Krebsfälle bei einzelnen PatientInnen	22	81	52,36
COWDEN-Syndrom	6	39	26,67
Neurofibromatose 1 und 2	0	59	19,07
Familiäres Tumorsyndrom	3	79	50,53
MEN-Syndrom	1	76	39,60
Tuberöse Sklerose	0	53	26,73
Nierenkarzinom	32	60	46,17
Xeroderma pigmentosa	4	25	14,50
Li-Fraumeni-Syndrom	0	54	27,33
Dünndarmkarzinom	27	27	27,00
Hippel Lindau Syndrom	3	53	24,63
Hautkrebs	43	64	54,33
Pankreaskarzinom	34	74	56,33
Endometriumkarzinom	50	79	59,25
Basalzellkarzinom	16	72	39,78
Prostatakarzinom	50	70	59,67
Lungenkarzinom	31	44	37,50
Urothelkarzinom	50	80	64,33
Fehlbildungssyndrom	0	0	0,00
Weichteiltumor	0	61	24,13

### 16. Bei wie vielen Zuweisungen gelang ein Mutationsnachweis?

Von den insgesamt 1757 Zuweisungen gelang bei 1148 (65,3%) kein Mutationsnachweis und bei 503 (28,6%) konnte eine Mutation nachgewiesen werden. Bei 106 PatientInnen (6%) konnte der Mutationsstatus von nicht geklärt werden. Bei Zuweisungen durch AllgemeinmedizinerInnen wurde in 29,7% ein Mutationsnachweis gefunden, in 57,3% kein Mutationsnachweis und in 13,1% fehlt uns dazu die Information. Im Vergleich dazu lauten die Ergebnisse bei Zuweisungen durch FachärztInnen wie folgt: bei 28,4% erfolgte ein Mutationsnachweis, bei 67,3% erfolgte kein

Mutationsnachweis und bei 4,4% ist die Information unbekannt. Wenn die PatientInnen mit fehlenden Mutationsdaten (n= 106) nicht berücksichtigt werden, findet sich kein Unterschied in den Mutationsraten zwischen PatientInnen, welche von AllgemeinmedizinerInnen und welche von FachärztInnen zugewiesen wurden (Fisher`s Exact Test, p=0,142)

Tabelle 9 zeigt an, bei wie vielen der gesamten Zuweisungen eine Mutation nachgewiesen oder nicht nachgewiesen werden konnte bzw. bei welchen Zuweisungen der Mutationsnachweis unsicher war.

<b>Gesamtzweisungen</b>	<b>Mutation nachgewiesen</b>	<b>Mutation nicht nachgewiesen</b>	<b>Mutationsnachweis unsicher</b>
In Zahlen	503	1148	106
In Prozent	28,6%	65,3%	6,0%

Tabelle 10 zeigt an, bei wie vielen Zuweisungen durch AllgemeinmedizinerInnen eine Mutation nachgewiesen oder nicht nachgewiesen werden konnte bzw. bei welchen Zuweisungen der Mutationsnachweis unsicher war.

<b>Zuweisungen von AllgemeinmedizinerInnen</b>	<b>Mutation nachgewiesen</b>	<b>Mutation nicht nachgewiesen</b>	<b>Mutationsnachweis unsicher</b>
In Zahlen	100	193	44
In Prozent	29,7%	57,3%	13,1%

Tabelle 11 zeigt an, bei wie vielen Zuweisungen durch FachärztInnen eine Mutation nachgewiesen oder nicht nachgewiesen werden konnte bzw. bei welchen Zuweisungen der Mutationsnachweis unsicher war.

<b>Zuweisungen von FachärztInnen</b>	<b>Mutation nachgewiesen</b>	<b>Mutation nicht nachgewiesen</b>	<b>Mutationsnachweis unsicher</b>
In Zahlen	403	955	62
In Prozent	28,4%	67,3%	4,4%

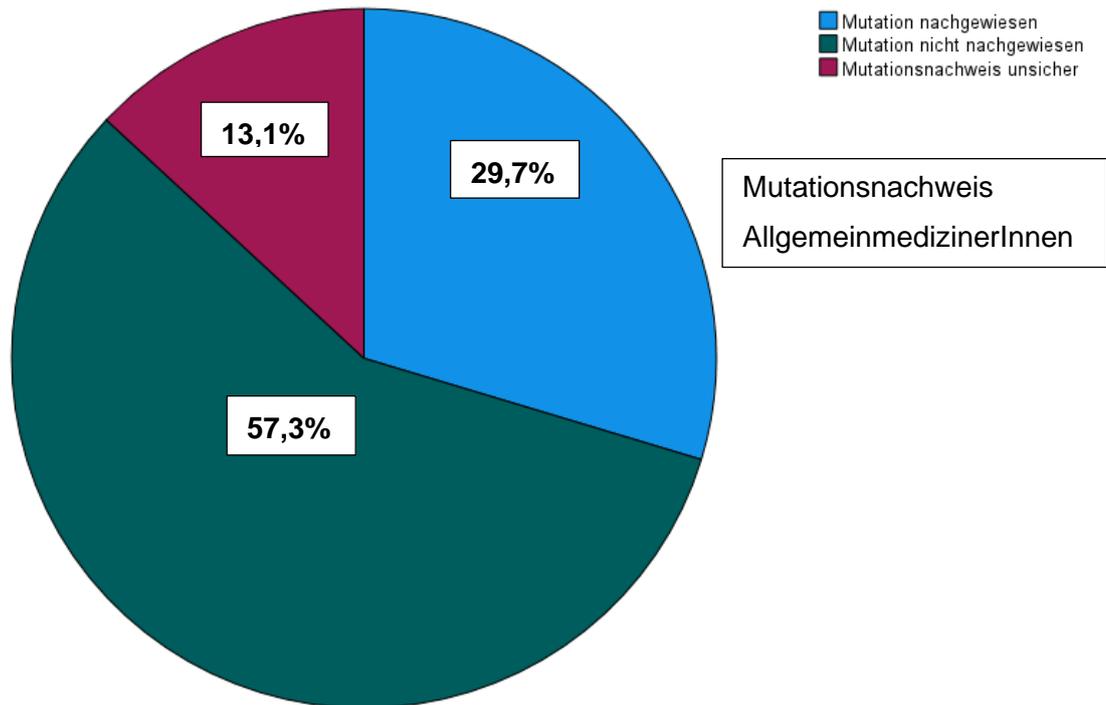


Abbildung 11 zeigt an, bei wie vielen PatientInnen, welche durch AllgemeinmedizinerInnen an die Medizinische Genetik Linz zugewiesen wurden, entweder eine Mutation nachgewiesen oder nicht nachgewiesen werden konnte bzw. der Mutationsstatus unsicher erhebbbar war.

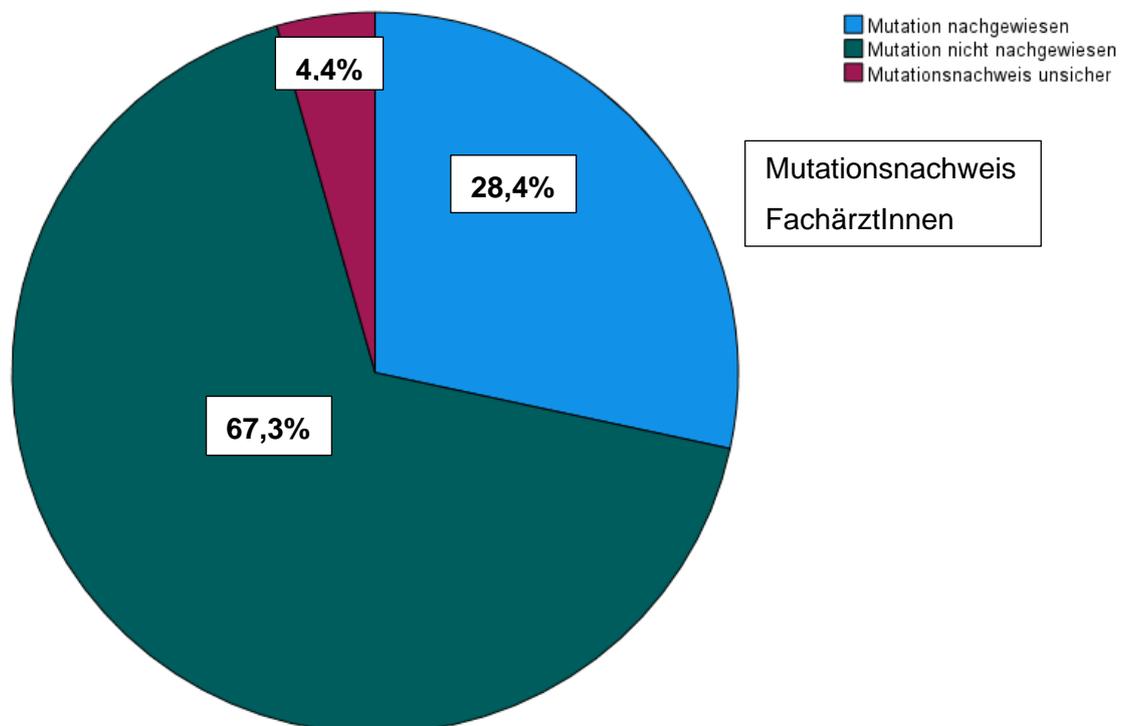


Abbildung 12 zeigt an, bei wie vielen PatientInnen, welche durch FachärztInnen an die Medizinische Genetik Linz zugewiesen wurden, entweder eine Mutation nachgewiesen oder nicht nachgewiesen werden konnte bzw. der Mutationsstatus unsicher erhebbbar war.

Tabelle 12 zeigt die 4-Felder Tafel bezugnehmend auf AllgemeinmedizinerInnen/FachärztInnen und Mutationsnachweis an. Mittels Fisher`s Exact Test konnte kein Unterschied im Mutationsnachweis zwischen AllgemeinmedizinerInnen und FachärztInnen gefunden werden ( $p= 0,142$ ).

Fachrichtung	Mutationsnachweis	Kein Mutationsnachweis
AllgemeinmedizinerInnen	100 (29,7%)	193 (57,3%)
FachärztInnen	403 (28,4%)	955 (57,3%)
<b>Gesamt</b>	<b>503 (28,6%)</b>	<b>1148 (65,3%)</b>

## Diskussion

Erbliche Krebserkrankungen stellen ca. 10- 15% aller Krebserkrankungen dar und werden durch Keimbahnmutationen in tumorrelevanten Genen verursacht. Trotz typischer Charakteristika wie einer Krebserkrankung in jungen Jahren oder einem vermehrten Auftreten von Krebserkrankungen in der Familie, werden sie häufig in der klinischen Routine nicht erkannt. Bei Vorliegen von gut etablierten Früherkennungs- und Vorsorgemaßnahmen kann dieses Nicht-Erkennen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen führen. In der klinischen Routine und in der wissenschaftlichen Literatur (15) ergab sich der Verdacht, dass insbesondere AllgemeinmedizinerInnen nur selten an die Verdachtsdiagnose eines erblichen Krebsyndroms denken. Um diese Hypothese wissenschaftlich zu überprüfen, analysierte ich in dieser Masterarbeit die Zuweisungen mit der Fragestellung erbliche Krebserkrankung an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz.

Aus dem Zeitraum 2016- 2021 konnten insgesamt 1757 Zuweisungen mit der Fragestellung einer erblichen Krebserkrankung verzeichnet werden. Dies entspricht ca. 292 Zuweisungen pro Jahr und ca. 23% der gesamten Anzahl an Beratungen.

Damit stellen erbliche Krebserkrankungen eine der häufigsten Fragestellungen dar, welche an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz zugewiesen werden. Mir sind keine Vergleichsdaten bekannt, wie viele PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen an anderen Instituten hinsichtlich dieser Fragestellung beraten werden. Aufgrund der Tatsache, dass genetische Beratungen in Österreich gemäß Gentechnikgesetz (§ 69, Abs. 3) (16) nicht nur durch FachärztInnen für Humangenetik sondern auch durch FachärztInnen im jeweiligen Indikationsgebiet durchgeführt werden, ist jedoch festzuhalten, dass in OÖ pro Jahr sicher mehr als 292 genetische Beratungen mit der Fragestellung erbliche Krebserkrankung durchgeführt werden.

Der überwiegende Anteil der Zuweisungen (70%) fiel auf die Kategorie „Erblicher Brust- und Eierstockkrebs“ ( $n= 1236$ ) sowie „erblicher Dickdarmkrebs“ (10%,  $n= 184$ ). Bei der Kategorie erblicher Dickdarmkrebs wurden verschiedene Syndrome zusammengefasst, welche mit Dickdarmkrebs einhergehen. So wurde beispielsweise sowohl das Lynch Syndrom als auch die

Familiäre adenomatöse Polypose in diese Kategorie miteingeschlossen. Da erblicher Brust- und Eierstockkrebs sowie erblicher Dickdarmkrebs die beiden erblichen Krebserkrankungen sind, welche die höchste Prävalenz aufweisen, gehe ich aus epidemiologischen Gründen davon aus, dass an anderen Instituten ebenso PatientInnen mit diesen beiden familiären Krebsyndromen am häufigsten einer genetischen Beratung bedürfen. Da insgesamt 80% der Zuweisungen auf diese beiden Kategorien fallen, erscheint es mir essenziell im Rahmen der Ausbildung von AllgemeinmedizinerInnen und FachärztInnen einen speziellen Fokus auf diese beiden Syndrome zu richten. So könnte das notwendige Wissen über das Management dieser speziellen PatientInnengruppen schon frühzeitig in der Ausbildung erworben werden. Dass AllgemeinmedizinerInnen genau dieses Wissen fehlt, konnte in unterschiedlichen Arbeiten gezeigt werden, bspw. von Nair et al. (17).

Von den 1757 Zuweisungen erfolgten ca. 19% durch AllgemeinmedizinerInnen (n= 337) und 81% durch FachärztInnen (n=1420). Bei den FachärztInnen erfolgte der bei weitem größere Anteil durch intramural tätige FachärztInnen (n=1200), im Gegensatz zu jenen in der Ordination (=extramurale FachärztInnen, n= 215). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in Österreich die Erstdiagnostik von Krebserkrankungen in der Regel im intramuralen, also im Krankenhausbereich erfolgt. Im Zuge dieser Erstdiagnostik wird bei Erfüllung der Testkriterien dann häufig auch eine Zuweisung zur genetischen Beratung und Testung durchgeführt. Beispielhaft erfolgt bei V.a. Brustkrebs die Erstabklärung in der Regel in einem Brustgesundheitszentrum, welches intramural an den Krankenhausbetrieb angegliedert ist. In Anbetracht dieses Spezifikums des österreichischen Gesundheitssystems, erscheint es nicht verwunderlich, dass ein Großteil der Zuweisungen aus dem intramuralen Bereich kommt.

Vergleicht man nur die Zuweisungen der extramural tätigen FachärztInnen mit jenen der AllgemeinmedizinerInnen zeigt sich, dass die AllgemeinmedizinerInnen numerisch mehr PatientInnen (n=337) als extramurale FachärztInnen (n= 215) zugewiesen haben. Bei den AllgemeinmedizinerInnen fällt auf, dass es zwar einzelne „Superzuweiser“ gibt, AllgemeinmedizinerInnen im Durchschnitt aber nur 3,85 Mal in dem von uns analysierten Zeitraum eine Zuweisung tätigten. In dem untersuchten Zeitraum tätigten gesamt 227 AllgemeinmedizinerInnen eine Zuweisung an die Medizinische Genetik Linz, sowie 81 FachärztInnen. Ein direkter Vergleich zwischen AllgemeinmedizinerInnen und extramuralen FachärztInnen mit den vorliegenden Daten ist leider nicht möglich. Dies hat vielfältige Ursachen. So setzt sich beispielsweise die Gruppe der FachärztInnen aus unterschiedlichsten Fachrichtungen (Gynäkologie, Dermatologie etc.) zusammen. Zudem habe ich keine Daten wie viele AllgemeinmedizinerInnen und extramurale FachärztInnen in Oberösterreich im Hinblick auf unsere Fragestellung versorgungswirksam tätig sind.

Des Weiteren kann nicht beurteilt werden, wie groß die PatientInnenpopulationen sind, welche die beiden Gruppen jeweils betreuen. Zudem herrscht eine deutliche Heterogenität zwischen den

PatientInnenpopulationen der einzelnen Gruppen. So haben einzelne Fachgebiete wie beispielsweise die Dermatologie sicher a priori eine geringere Rate an PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen als AllgemeinmedizinerInnen. Demgegenüber treten erbliche Krebserkrankungen in anderen Fachrichtungen wie der Gynäkologie häufiger auf als beispielsweise in der Allgemeinmedizin. So werden in unterschiedlichen Fachrichtungen, PatientInnenpopulationen mit unterschiedlichen a priori Wahrscheinlichkeiten auf das Vorliegen einer erblichen Krebserkrankung gescreent, was den direkten Vergleich schwierig gestaltet.

Bei dem Vergleich der unterschiedlichen Fachrichtungen, welche an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz zugewiesen haben, zeigte sich, dass die meisten Zuweisungen aus chirurgischen Fächern getätigt wurden, wobei anzumerken ist, dass in der Kategorie „Chirurgische Fächer“ unterschiedliche chirurgische Subfächer wie die Allgemeinchirurgie, Plastische Chirurgie, Neurochirurgie und Urologie zusammengefasst wurden. Dass chirurgische Fächer an erster Stelle bei den Zuweisungen liegen, ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Erstabklärung von Krebserkrankungen in den beiden Kategorien „erblicher Brust- und Eierstockkrebs“ sowie „erblicher Dickdarmkrebs“ in der Regel auf chirurgischen Abteilungen erfolgt. Für mich eher überraschend findet sich bereits an zweiter Stelle der zuweisenden Fächer das Fachgebiet Allgemeinmedizin. Unter Umständen ist dies darauf zurückzuführen, dass im Bereich der Allgemeinmedizin aufgrund des unselektionierten PatientInnengutes verschiedenste erbliche Krebserkrankungen gefunden werden können, z.B. HBOC, erbliche Darmkrebserkrankungen aber auch andere seltenere erbliche Tumorsyndrome. Zudem stellen AllgemeinmedizinerInnen numerisch die größte Gruppe an ÄrztInnen, was ebenso ein Grund sein könnte, weshalb sie insgesamt bei den Zuweisungen an zweiter Stelle liegen. Dahinter an dritter Stelle findet sich das Fachgebiet der Medizinischen Genetik mit 18% der gesamten Zuweisungen. Das könnte darauf zurückzuführen sein dass einige PatientInnen, welche zu einem Beratungstermin an die Abteilung kommen, von dieser selbst zugewiesen werden.

Am häufigsten wurden PatientInnen zwischen dem 49. und 52. Lebensjahr für eine genetische Beratung zugewiesen. In den beiden wichtigsten Subgruppen HBOC und erblicher Dickdarmkrebs betrug das mittlere Zuweisungsalter beim Verdacht auf HBOC 52 bzw. 57 Jahre. Leider konnten wir anhand unserer Daten nicht beurteilen, wie viele PatientInnen zum Zeitpunkt der Zuweisung bereits an einer Krebserkrankung erkrankt sind. Da wie oben erwähnt die meisten Zuweisungen aus dem intramuralen Bereich kommen, ist jedoch eher davon auszugehen, dass die Mehrzahl der PatientInnen, welche eine Beratung in Anspruch genommen haben, bereits an einer Krebserkrankung erkrankt sind und nicht in einem asymptomatischen Trägerzustand eine genetische Beratung in Anspruch genommen haben. Zukünftige Interventionen sollten unbedingt zum Ziel haben, dass die Mehrzahl der Beratungen bei Personen durchgeführt werden, welche noch nicht an einer Krebserkrankung erkrankt sind. Nur so kann sichergestellt werden, dass durch die vorgezogenen Früherkennungs- und Prophylaxemaßnahmen Tumore in einem frühen

Stadium erkannt oder im Vorhinein vermieden werden. Beispielsweise beginnen die vorgezogenen Früherkennungsmaßnahmen bei erblichen Brust- und Eierstockkrebs bereits im 25. Lebensjahr (u.a. jährliche MR- Mammographien). Ähnlich verhält es sich beim Lynch Syndrom, bei dem ab dem 25. Lebensjahr eine jährliche Koloskopie empfohlen wird. Ab dem 18. Lebensjahr kann bei diesen beiden Syndromen eine genetische Beratung und Testung durchgeführt werden. AllgemeinmedizinerInnen würden sich aufgrund ihrer fachspezifischen Charakteristika besonders dafür anbieten, das Ziel zu erreichen, PatientInnen früher zu einer genetischen Beratung zu bringen. So betreuen sie PatientInnen oft schon von Kindheitstagen an, betreuen oft ganze Familienverbände und kennen somit sowohl die individuelle- als auch die Familienanamnese der PatientInnen sehr genau.

Aus diesem Grund könnten Sie PatientInnen mit auffälliger Eigen- oder Familienanamnese schon frühzeitig detektieren und zu einer genetischen Beratung und gegebenenfalls Testung zuweisen. Als Hindernis muss die aktuell fehlende Ausbildung von ÄrztInnen für Allgemeinmedizin in diesem Bereich gewertet werden. So konnte in einer Arbeit von Truong et al gezeigt werden, dass sich AllgemeinmedizinerInnen oft nicht sicher sind, wann PatientInnen zur Abklärung einer erblichen Krebserkrankung zugewiesen werden sollten (11). In einer weiteren Arbeit von Cohn et al. wurde gezeigt, dass ein besseres Wissen zur Risikoerhebung bei HBOC zu einer höheren Zuweisungsrate führt (18).

Genauso macht es im Screening einen Unterschied, ob die PatientInnen dazu bereit sind sich einem solchen zu unterziehen. Hier gibt es Unterschiede im Geschlecht, wie in einer Arbeit von Cullati et al. gezeigt werden konnte. So war der Anteil von Frauen, welche sich in den letzten drei Jahren zumindest einem Krebscreening unterzogen haben, deutlich höher als jener von Männern (83.2% vs 34.5%,  $p < 0,001$ ). Die Autoren betonen, dass nicht nur das Geschlecht, sondern auch andere Faktoren wie PatientInnenalter, Einkommen, ein ÄrztInnenkontakt in den letzten sechs Monaten, eine größere Anzahl an präventivem Verhalten und eine positive Einstellung gegenüber dem Screenen eine Rolle spielen würden (18). Auch in einer Arbeit von Sievering et al. konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, dass Männer bezüglich einer EK zu ÄrztInnen gehen, niedriger ist als bei Frauen (19). Somit sollten AllgemeinmedizinerInnen auch im Hinterkopf behalten welche Populationsgruppen weniger offen zu diesem Thema sein könnten und somit mehr Beratung zu diesem Thema brauchen.

Ich führte im Rahmen dieser Masterarbeit auch eine Auswertung durch, in welchem Alter sich die PatientInnen, bei welchen eine genetische Beratung durchgeführt wurde, heute befinden. Diese Frage ist deshalb relevant, da nach der Feststellung einer Keimbahnmutation oder generell eines familiär erhöhten Krebsrisikos, in der Regel einmal jährlich Krebsfrüherkennungsmaßnahmen bis zum 70. Lebensjahr eingeleitet werden und so in etwa abgeschätzt werden kann, wie lange pro PatientIn ein solches Programm aufrechterhalten werden muss. Die zugewiesenen PatientInnen waren mit Stichtag der Datenberechnung im Durchschnitt 45 Jahre alt. Somit ergibt sich

durchschnittlich ein Zeitraum von ca. 25 Jahren, in denen Früherkennungsmaßnahmen umgesetzt werden sollten. Auch in der Umsetzung dieser Früherkennungsmaßnahmen kann meiner Meinung nach die Allgemeinmedizin eine wichtige Rolle einnehmen. Da viele Personen regelmäßig Kontakt mit Ihren AllgemeinmedizinerInnen haben. Weil diese als erster Kontakt im Gesundheitswesen fungieren, könnten sie dazu dienen, die PatientInnen bei der Umsetzung der Früherkennungsmaßnahmen zu unterstützen. So kann der Hausarzt oder die Hausärztin den/ die RisikopatientIn beispielsweise an die jährlich fälligen Früherkennungsuntersuchungen erinnern oder eine Zuweisung an FachärztInnen mit der notwendigen Qualifikation ausstellen.

Als nächster Parameter wurde von mir untersucht, welche Entitäten von AllgemeinmedizinerInnen und welche von FachärztInnen zugewiesen wurden. An den beiden ersten Stellen finden sich hier bei beiden Fachgruppen HBOC und erblicher Dickdarmkrebs. Wohingegen bei AllgemeinmedizinerInnen überraschenderweise das MEN (Multiple Endocrine Neoplasie ausgelöst durch Keimbahnmutationen im *RET*-Gen) Syndrom an dritter Stelle steht, ist dies bei den FachärztInnen die Neurofibromatose. Dies ist vermutlich der Tatsache geschuldet, dass die meisten Neurofibromatose PatientInnen bereits in jungen Jahren suspekta klinische Zeichen aufweisen und damit von FachärztInnen für Kinder- und Jugendheilkunde zugewiesen werden.

Als letzter Punkt erfolgte von mir die Auswertung bei wieviel Prozent der Zuweisungen ein Mutationsnachweis gelang. Bei den AllgemeinmedizinerInnen konnte in 29,7% der Zuweisungen ein Mutationsnachweis gelingen und bei FachärztInnen in 28,4%.

Somit findet sich kein signifikanter Unterschied im Mutationsnachweis zwischen den beiden Gruppen (Fishers Exact Test: p-Wert: 0,142). Diese Daten könnten dahingehend interpretiert werden, dass die Qualität der Zuweisung in beiden Gruppen gleich hoch ist. So ist es prinzipiell erwünscht, dass in erster Linie jene PatientInnen zur weiteren Abklärung zugewiesen werden, bei denen eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer erblichen Krebserkrankung und damit eine Keimbahnmutation vorliegt. Konträr dazu kann aber auch argumentiert werden, dass eine genetische Beratung nicht nur für jene Familien sinnvoll ist, bei denen ein Mutationsnachweis gelingt, sondern dass bei fehlendem Mutationsnachweis, aber entsprechender Familienanamnese, ebenso vorgezogene Früherkennungsmaßnahmen empfohlen werden. Aus diesem Grund ist der Parameter des Mutationsnachweises nur bedingt tauglich, um die Qualität der Zuweisungen zu überprüfen. Im Rahmen dieser Masterarbeit wurde auch ein Interview mit einem Arzt für Allgemeinmedizin geführt, welcher überdurchschnittlich viele PatientInnen mit der Fragestellung erbliche Krebserkrankung an das Zentrum für Medizinische Genetik Linz zugewiesen hat. Ich wollte in diesem Interview unter anderem herausfinden, welche Barrieren in der Diagnosestellung von PatientInnen mit erblicher Krebserkrankung existieren, aber auch welche Hilfsmittel zur Anwendung kommen könnten. Der Interviewpartner gab an, dass es seiner Meinung nach viel

mehr Schulungen auf diesem Gebiet geben müsste, um ein Bewusstsein der praktizierenden ÄrztInnen für diese Erkrankungen zu schaffen. Viele seien sich zwar bewusst, dass die Familienanamnese von PatientInnen in Ihrer Ordination auffällig ist, wüssten aber nicht, welche weiteren Konsequenzen hier zu ziehen sind (*nämlich die Zuweisung zur genetischen Beratung und gegebenenfalls Testung*). Es würde sich anbieten während der Vorsorgeuntersuchung verstärkt auf eine Familienanamnese zu achten und standardisiert bei Verdacht gemeinsam einen Stammbaum zu zeichnen. Dadurch sei es sehr unwahrscheinlich, dass jemand übersehen werden würde. Weitere Vorschläge sind ein standardisiertes "worksheet" zu den häufigsten familiären Tumorsyndromen, aus welchem klar hervorgeht bei welchen Symptomen/Auffälligkeiten, welche Schritte getätigt werden müssen. Ebenfalls würde eine Honorierung von Seiten der Gesundenkassen für eine familiäre Tumoranamnese plus Stammbaum auf der Ebene eines überlangen und ausführlichen Anamnesegesprächs einige HausärztInnen zusätzlich motivieren, diese in ihr Standardrepertoire aufzunehmen.

Ähnlich dem Interviewpartner bin ich der Meinung, dass es im Rahmen der allgemeinmedizinischen Routinetätigkeit ein Tool geben müsste, welches standardisiert die Familienanamnese von PatientInnen erhebt und ableitend von dieser, automatisiert eine Empfehlung ausgibt, ob bei diesen PatientInnen weitere Abklärungsschritte wie eine genetische Beratung und Testung notwendig sind. So könnte den HausärztInnen das selbstständige Erheben der Familienanamnese, welches zeitaufwendig ist, abgenommen werden. Zudem könnten Wissenslücken durch eine automatisierte Auswertung des Fragebogens ausgeglichen werden. Ferner würde ein solches Tool das Screening einer größeren PatientInnengruppe (theoretisch jeder der die Ordination betritt) ermöglichen. Somit würde nicht nur bei jenen PatientInnen, welche die Vorsorgeuntersuchung in Anspruch nehmen, eine Familienanamnese erhoben werden, sondern auch bei PatientInnen, welche die Ordination eigentlich wegen eines anderen Beratungsanlasses aufsuchen. Dies würde meiner Meinung nach, auch oben gestelltes Ziel erleichtern, AnlageträgerInnen in einem asymptomatischen Zustand zu detektieren und helfen die Früherkennungs- und Präventivmaßnahmen zum richtigen Zeitpunkt einzuleiten. Nachstehend findet sich beispielhaft, wie ein solcher Anamnesebogen aussehen könnte.

## Familienanamnese Krebserkrankungen

Ordination: XXXXXXXX

Sehr geehrte/r Patient/-in,

mit diesem Fragebogen möchten wir erheben, ob bei Ihnen oder Ihren Familienmitgliedern schon einmal eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde. Ziel davon ist festzustellen, ob bei Ihnen ein familiär erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen besteht. Dies kann für die Einleitung von Früherkennungs- und Vorsorgemaßnahmen wichtig sein. Wir bitten Sie die unten angeführten Fragen in Ruhe zu beantworten. Sollte Sie Fragen haben, helfen wir Ihnen gerne weiter. Ihre angegebenen Daten werden selbstverständlich vertraulich von uns behandelt.

Name Alter  
.....

Bei mir wurde schon einmal eine Krebserkrankung diagnostiziert?

Ja                       Nein

Wenn ja welche?

.....

In welchem Alter ist die Krebserkrankung erstmals diagnostiziert worden?

.....

In meiner Familie sind andere Personen an einer Krebserkrankung erkrankt?

Ja                       Nein

Wenn ja, welche Personen (Vater, Mutter, Tante etc) sind in welchem Alter an welcher Krebserkrankung erkrankt:

Verwandtschaftsverhältnis (z.B. Vater, Mutter, Bruder,.....)	Welche Krebserkrankung wurde festgestellt?	In welchem Alter wurde die Krebserkrankung ca. festgestellt?

Abbildung 13 - Musterfragebogen, mit welchem die Eigen- und Familienanamnese betreffend Krebserkrankungen in der Ordination erhoben werden kann- Ersteller Dr. Florian Obermair. Modifiziert nach Fragebogen, welcher im Ordensklinikum Linz Anwendung findet- Ersteller: Priv. Doz. Dr. Rumpold.

Es gibt bereits einige wissenschaftliche Arbeiten mit teils unterschiedlichen Ergebnissen, in welchen versucht wurde ein solches Tool in der Primärversorgung zu etablieren. So konnte beispielsweise in einer Studie von Emery et al. gezeigt werden, dass sich durch die Einführung eines solchen Tools die Zuweisungsrate erhöhen und die Zuweisungsqualität von AllgemeinmedizinerInnen verbessern lässt (19).

Demgegenüber konnte in anderen Arbeiten kein Vorteil durch die Einführung eines automatisierten Screeningtools detektiert werden. In einer Arbeit von Kallenberg et al. konnte durch die Einführung eines Online- Familienanamnese-Tools die Detektionsrate von PatientInnen mit erblichen Dickdarmkrebs nicht erhöht werden (20). Als weiteres Beispiel sei eine Arbeit von Zazove et al. angeführt, in der die Einführung von automatisierten, EDV generierten Hinweisen bei PatientInnen mit erhöhtem Risiko keine Änderung im Verhalten der AllgemeinmedizinerInnen erzielte (21). Da es derzeit also noch nicht klar ist, welche Maßnahmen den HausärztInnen in der Diagnosestellung eines erblichen Krebsyndroms am besten unterstützen, werden hier dringend weitere wissenschaftliche Arbeiten benötigt.

Im Rahmen dieser Masterarbeit ergaben sich einige Limitationen, welche im Folgenden erwähnt werden sollen. Zunächst kann nicht beurteilt werden, wie groß die Gesamtpopulation an PatientInnen/ AnlageträgerInnen mit erblichen Krebserkrankungen in OÖ ist. In der Literatur fehlen aussagekräftige Daten über die Gesamtprävalenz von erblichen Krebserkrankungen. Nur mit diesem Wissen könnte beurteilt werden, wieviel Prozent der insgesamt in Frage kommenden PatientInnen für eine genetische Beratung zugewiesen wurden bzw. wie viele potenzielle Kandidaten im Rahmen der derzeitigen medizinischen Versorgung „übersehen“ wurden. Wie weiter oben erwähnt, kann von mir auch nicht beurteilt werden, wie viele PatientInnen an einer anderen Stelle eine genetische Beratung erhalten haben. So können wir nicht abschätzen, wie viele genetische Beratungen insgesamt in OÖ im untersuchten Zeitraum gemacht wurden. Von mir kann auch nicht beurteilt werden, bei wie vielen PatientInnen es zu einem „overreferral“ kam. Damit ist gemeint, dass sie für eine genetische Beratung zugewiesen wurden, obwohl sie eigentlich nur ein durchschnittliches Risiko haben und damit für eine genetische Beratung eigentlich nicht in Frage kommen. Als weitere Limitation können, die für die Auswertung gebildeten „Fachgruppen“ und „Syndromgruppen“ gewertet werden. Bei den Fachgruppen wurden z.B. in die Fachgruppe Chirurgie sowohl sehr häufige Zuweiser wie die Allgemein Chirurgie als auch sehr seltene Zuweiser wie die Neurochirurgie eingeteilt. Damit könnte der falsche Eindruck entstehen, dass sehr viele Überweisungen von Seiten der Neurochirurgie kamen. Auch bei den „Syndromgruppen“ musste für die anstehenden Berechnungen eine Kategorisierung der einzelnen Erkrankungen erfolgen. Bspw. wurden Tumorsyndrome, welche in erster Linie mit Darmkrebs einhergehen (Lynch Syndrom, Familiäre Polypose, Peutz-Jeghers Syndrom u.a.) in die Kategorie „erblicher Dickdarmkrebs“ eingeteilt. Diese Einteilung ist insofern unscharf, als auch

andere von mir separat gewertete Entitäten wie das Li-Fraumeni Syndrom mit Dickdarmkrebs einhergehen können. Umgekehrt können einzelne Tumorentitäten wie das Endometriumkarzinom oder Urothelkarzinom, für welche von mir eigenständige Kategorien gebildet wurden, durch ein Lynch Syndrom verursacht werden. Ähnliches kann über die Kategorie „Pankreaskarzinom“ berichtet werden, welches im Rahmen des erblichen Brust- und Eierstockkrebsyndroms auftreten kann, aber auch bei andern erblichen Krebserkrankungen vorkommt. Somit sind die von uns gebildeten Krankheitsgruppen zum Teil überlappend. Aus Gründen der anschließenden Berechnungen musste von mir jedoch a priori eine willkürliche Trennlinie gezogen werden. Als weitere Limitation muss erwähnt werden, dass einzelne PatientInnen gezählt wurden und nicht die Anzahl an Familien. Hat man eine einzelne Großfamilie mit einem erblichen Krebsyndrom identifiziert, führt dies zu einer großen Menge an genetischen Beratungen innerhalb dieser Familie. Dies könnte eine Erklärung sein warum einzelne seltene Tumorsyndrome wie das MEN-Syndrom (dritte Stelle bei den AllgemeinmedizinerInnen) sehr weit vorne bei der Anzahl an Beratungen liegen. Leider liegen mir auch keine Informationen vor, wie viele Patientinnen zum Zeitpunkt der genetischen Beratung bereits an Krebs erkrankt sind. Dies wäre insofern interessant, als dies eine wichtige Kennzahl für zukünftige Verbesserungsmaßnahmen darstellen würde. So sollten Maßnahmen eingeleitet werden, welche den Anteil von jenen PatientInnen erhöhen, welche zum Zeitpunkt der genetischen Beratung noch nicht an Krebs erkrankt sind (=AnlageträgerInnen). Zu guter Letzt muss als Limitation angeführt werden, dass ich nur eingeschränkte Aussagen darüber treffen kann, wie „gut“ PatientInnen von AllgemeinmedizinerInnen mit erblichen Krebserkrankungen detektiert werden. Eine Aussage wieviel Prozent der gesamt in Frage kommenden PatientInnen von Ihnen detektiert werden, ist aus oben genannten Gründen (fehlende Prävalenzdaten) nicht möglich. Auch der unmittelbare Vergleich mit (niedergelassenen) FachärztInnen ist nur eingeschränkt sinnvoll, da sich sowohl die Fachdisziplinen unter sich als auch das von Ihnen betreute PatientInnenkollektiv in mehreren Punkten unterscheiden. Um in Zukunft bessere Daten zur Grundprävalenz von erblichen Krebserkrankungen zu bekommen, wäre daher ein Screening von einer allgemeinmedizinischen PatientInnenkohorte mit dem aktuellen Goldstandard (Erhebung der tumorspezifischen Eigen- und Familienanamnese durch einen geschulten Arzt/ Ärztin) wünschenswert. Durch diese Daten könnte besser abgeschätzt werden, wie viele PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen aktuell in der Primärversorgung übersehen werden.

## Zusammenfassung

In Rahmen dieser Masterarbeit konnte festgestellt werden, dass der überwiegende Teil der Zuweisungen mit der Fragestellung der erblichen Krebserkrankung aus dem intramuralen Bereich erfolgt. Die extramuralen Zuweisungen sind numerisch zwischen FachärztInnen und AllgemeinmedizinerInnen gleich, wobei diese Gruppen aufgrund unterschiedlicher Faktoren nicht

direkt miteinander verglichen werden können. Der überwiegende Anteil der Zuweisungen fällt auf die Kategorie „erblicher Brust-/ Eierstockkrebs“ und „erblicher Dickdarmkrebs“. PatientInnen, welche von AllgemeinmedizinerInnen zugewiesen wurden, zeigen dieselbe Rate an Keimbahnmutationen wie jene von FachärztInnen. Um das Erkennen von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen in Zukunft zu erhöhen, empfehle ich die Implementierung von spezifischen Fortbildungen zu diesem Thema. Zusätzlich könnten technische Hilfsmittel wie eine automatisierte, digitale Familienanamnese die Detektion von PatientInnen mit erblichen Krebserkrankungen erleichtern.

## Abkürzungsverzeichnis

Begriff	Abkürzung	Erklärung
Oberösterreich	ÖÖ	Abkürzung für Österreichisches Bundesland
Erbliche Krebserkrankungen	EK	Erbliche, auch genannt familiäre Krebserkrankungen, werden im Gegensatz zu sporadischen Krebserkrankungen durch angeborene Keimbahnmutationen in krebisrelevanten Genen verursacht
Hereditary breast and ovary cancer	HBOC	Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, verursacht durch genetische Veränderungen des Erbguts
u.a.	unter anderem	
bzw.	beziehungsweise	
dt.	im Deutschen	
bspw.	beispielsweise	
z.B.	Zum Beispiel	
ca.	circa	In etwa

ggf.	gegebenenfalls	
s.o.	siehe oben	
s.u.	siehe unten	

## Literaturverzeichnis

1. Krebserkrankungen - STATISTIK AUSTRIA - Die Informationsmanager.
2. Austria S. Demographische Merkmale - STATISTIK AUSTRIA - Die Informationsmanager. 2022. 2022.
3. Schrader KA, Cheng DT, Joseph V, Prasad M, Walsh M, Zehir A, u. a. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):104–11.
4. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, Van't Veer L, Garber JE, u. a. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004;22(6):1055–62.
5. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE, u. a. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* Juli 2001;345(3):159–64.
6. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, u. a. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health.* Dezember 2014;14(1).
7. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, u. a. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* April 2015;1(1):23–32.
8. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, u. a. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* August 2020;21(8):e386–97.
9. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, u. a. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* Juni 2020;395(10240):1855–63.
10. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, u. a. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 24. Juni 2021;384(25):2394–405.
11. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, u. a. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 23. August 2018;379(8):753–63.
12. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, u. a. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 10. August 2017;377(6):523–33.
13. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, u. a. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 27. Dezember 2018;379(26):2495–505.
14. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, u. a. PD-1 Blockade in

Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* Juni 2015;372(26):2509–20.

15. Truong TK, Kenneson A, Rosen AR, Singh RH. Genetic Referral Patterns and Responses to Clinical Scenarios: A Survey of Primary Care Providers and Clinical Geneticists. *J Prim Care Community Health.* 29. September 2021;12:21501327211046736.

16. RIS - Gentechnikgesetz - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 08.12.2022 [Internet]. [zitiert 8. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826>

17. Nair N, Bellcross C, Haddad L, Martin M, Matthews R, Gabram-Mendola S, u. a. Georgia Primary Care Providers' Knowledge of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ.* März 2017;32(1):119–24.

18. Cohn J, Blazey W, Tegay D, Harper B, Koehler S, Laurent B, u. a. Physician Risk Assessment Knowledge Regarding BRCA Genetics Testing. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ.* September 2015;30(3):573–9.

19. Emery J. The GRAIDS Trial: the development and evaluation of computer decision support for cancer genetic risk assessment in primary care. *Ann Hum Biol.* 2005;32(2):218–27.

20. Kallenberg FGJ, Aalfs CM, The FO, Wientjes CA, Depla AC, Mundt MW, u. a. Evaluation of an online family history tool for identifying hereditary and familial colorectal cancer. *Fam Cancer.* Juli 2018;17(3):371–80.

21. Zazove P, Plegue MA, Uhlmann WR, Ruffin MT 4th. Prompting Primary Care Providers about Increased Patient Risk As a Result of Family History: Does It Work? *J Am Board Fam Med JABFM.* 2015;28(3):334–42.