

Lebensqualität nach prophylaktischer Gastrektomie bei genetischer Prädisposition für das hereditäre Magenkarzinom

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Bianca Bibiane Böttcher

aus Willich

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Philipp Lingohr
2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Putensen

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, und Gefäßchirurgie

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Das Magenkarzinom.....	8
1.2 Genese	9
1.2.1 CDH1.....	10
1.2.2 CTNNA1	12
1.2.3 SMAD4	12
1.3 Behandlung	13
1.3.1 Behandlung bei Nachweis eines Magenkarzinoms	13
1.4 Behandlung bei Nachweis einer prädisponierenden Genmutation	16
1.4.1 Histologischer Nachweis eines Magenkarzinoms.....	16
1.4.2 Nachweis einer prädisponierenden Genmutation ohne histologischen Nachweis eines Magenkarzinoms	16
1.5 Lebensqualität	18
1.5.1 Lebensqualität nach Gastrektomie bei Patient*innen mit Magenkarzinom ohne genetische Prädisposition.....	18
1.5.2 Lebensqualität nach Gastrektomie bei CDH1-Mutationsträger*innen ohne histologischen Nachweis eines Magenkarzinoms.....	19
1.6 Zielsetzung und Fragestellung.....	20
2. Material und Methoden.....	22
2.1 Patientenkollektiv und Auswahlkriterien	22
2.2 Fragebogen	23
2.3 Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Studienpopulation und Charakteristika	26
3.2 Fragestellung 1: Körperliche und psychische Symptome nach prophylaktischer Gastrektomie	27
3.3 Fragestellung 2.....	28
3.3.1 Gewichtsveränderungen.....	28
3.3.2 Körperliche Belastbarkeit.....	31
3.3.3 Gastrointestinale Symptome.....	32

3.3.4	Psychische Symptome	33
3.3.5	Auswirkungen auf Alltag, Beruf und soziale Lebensbereiche	34
3.3.6	Schwangerschaft und Familienplanung	35
3.3.7	Einschätzung von Gesundheit und Lebensqualität	36
3.4	Ergänzende Datenerhebung nicht operierter CDH1- Mutationsträger*innen	37
4.	Diskussion	39
4.1	Körperliche und psychische Symptome	39
4.1.1	Gewichtsveränderungen und Körperbild	44
4.1.2	Postoperative Schwäche und Regeneration der körperlichen Belastbarkeit ..	47
4.2	Postoperative Komplikationen	48
4.3	Einfluss auf zentrale Lebensbereiche	49
4.4	Einordnung der Ergebnisse im Kontext der bestehenden Literatur und klinischer Relevanz	51
4.5	Ergänzende Perspektive nicht operierter CDH1- Mutationsträger*innen	55
4.6	Limitationen	56
5.	Zusammenfassung	59
6.	Abbildungsverzeichnis	61
7.	Tabellenverzeichnis	62
8.	Literaturverzeichnis	63
9.	Erklärung zum Eigenanteil	72
	Anhang	73

Abkürzungsverzeichnis

BRCA 1 / 2	Breast Cancer Gen 1 und 2
CDH1	Cadherin-1
CT	Computertomographie
CTNNA1	Catenin Alpha-1
DMK	Diffuses Magenkarzinom
EORTC - STO22	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Stomach module 22
ESMO	European Society for Medical Oncology
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HDGC	Hereditäres diffuses Magenkarzinom
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGCLC	International Gastric Cancer Linkage Consortium
MRI	Magnet Resonance Imaging
PET-Scan	Positronen-Emissions-Tomographie
SD	Standard Deviation
SMAD4	Small Mad (Mothers Against Decapentaplegic homolog) 4
TGF beta	Transforming Growth Factor beta
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Das Magenkarzinom

Das Magenkarzinom zählt weltweit zu den häufigsten malignen Erkrankungen. Im Jahr 2020 wurden global über 1 Million Neuerkrankungen und etwa 769.000 Todesfälle verzeichnet, womit es die fünfhäufigste Krebserkrankung und die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache darstellt. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die höchste Inzidenz findet sich in Ostasien und Osteuropa, während Nordamerika, Nordeuropa und afrikanische Regionen vergleichsweise niedrige Erkrankungsraten aufweisen (Sung et al., 2021). In Deutschland belegte das Magenkarzinom im Jahr 2020 den zehnten Platz der häufigsten Tumorerkrankungen mit einem Anteil von 2,3 % bei Frauen und 3,4 % bei Männern. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 75 Jahren für Frauen und 71 Jahren für Männer (Robert Koch-Institut, 2023). Histologisch wird das Magenkarzinom nach der Laurén-Klassifikation in einen intestinalen und einen diffusen Typ unterteilt (Laurén, 1965). Der intestinale Typ ist durch ein lokal begrenztes, drüsenbildendes Wachstum gekennzeichnet, während der diffuse Typ ein schlecht abgrenzbares, infiltratives Wachstumsmuster mit geringer Zelldifferenzierung aufweist. Prognostisch ist der diffuse Typ mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert (Al Dahouk und Karges, 2014; Correa und Piazuelo, 2012; Shenoy, 2019). Zusätzlich wird ein Mischtyp beschrieben, der Merkmale beider Subtypen vereint (Chen et al., 2016). Die WHO-Klassifikation ermöglicht eine weiterführende histologische Differenzierung und unterscheidet tubuläre, papilläre, muzinöse sowie gemischte Karzinome. Darüber hinaus werden gering kohäsive Tumore, einschließlich des Siegelringzellkarzinoms, abgegrenzt. Der tubuläre Typ stellt dabei die häufigste histologische Variante dar (Berlth et al., 2014). Neben der histologischen Einordnung erfolgt im Rahmen des Stagings eine Klassifikation nach dem TNM-System, das Ausdehnung und Invasionstiefe des Primärtumors (T), den Lymphknotenbefall (N) sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M) berücksichtigt. Die TNM-Klassifikation stellt eine zentrale Grundlage für Therapieentscheidung und Prognoseabschätzung dar und wird in Tabelle 1 dargestellt. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zum Magenkarzinom basiert die stadiengerechte Einteilung auf der TNM-Klassifikation in Kombination mit der WHO-Histologie (Moehler et al., 2019).

Tab. 1: Darstellung der TNM- Klassifikation

Darstellung in Anlehnung an UICC 2017, 8. Auflage (Brierley et al., 2017)

T Primärtumor

To	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Infiltration in Lamina propria, Mukosa
T1b	Infiltration in Submukosa
T2	Infiltration in Muscularis propria
T3	Infiltration in Subserosa
T4a	Perforation der Subserosa (viszerales Peritoneum) oder Infiltration benachbarter Strukturen
T4b	Invasion in angrenzende Strukturen (Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebenniere, Niere, Dünndarm, Retroperitoneum)

N Regionale Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
No	Kein Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3b	Metastasen in ≥ 16 regionären Lymphknoten

M Fernmetastasen

Mo	Keine Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

1.2 Genese

Das Magenkarzinom entsteht durch ein multifaktorielles Zusammenspiel genetischer und externer Risikofaktoren. Ernährung und Lebensstil tragen wesentlich zur Tumorentstehung bei. Eine ballaststoffarme Kost, geringer Obst- und Gemüsekonsum, hoher Verzehr verarbeiteter sowie gesalzener oder geräucherter Lebensmittel, Alkohol und Tabakkonsum sowie Adipositas und die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) erhöhen das Erkrankungsrisiko deutlich (González et al., 2006; González und Agudo, 2012; Joossens et al., 1996; Merry et al., 2007; World Cancer Research Fund International et al., 2007). Pathophysiologisch wird eine chronische Schleimhautschädigung mit nachfolgender Entzündung und Proliferation angenommen. Demgegenüber wirkt eine ausgewogene Ernährung risikomindernd (González und

Agudo, 2012; Piazzuelo und Correa, 2013). Ein zentraler Risikofaktor ist die Infektion mit *Helicobacter pylori*, die eine chronische Gastritis bis hin zur intestinalen Metaplasie auslösen kann (Correa et al., 1975). *Helicobacter pylori* wurde 1994 als Karzinogen der Gruppe 1 eingestuft (International Agency for Research on Cancer, 1994). Daher wird im Rahmen der Endoskopie ein *Helicobacter-pylori*-Test, meist ein Urease-Schnelltest, sowie die Entnahme von Zufallsbiopsien empfohlen. Bei positivem Befund erfolgt eine leitliniengerechte Eradikation (Moehler et al., 2019; Post et al., 2015). Obwohl die überwiegende Zahl der Magenkarzinome sporadisch ist, sind 1–3 % genetisch bedingt (Post et al., 2015). Das wichtigste hereditäre Syndrom stellt das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC) dar, überwiegend verursacht durch autosomal-dominante Keimbahnmutationen im CDH1-Gen (Hansford et al., 2015; Moehler et al., 2019). Weitere mit dem Magenkarzinom assoziierte Tumorprädispositionssyndrome sind Lynch-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom, Peutz-Jeghers-Syndrom, familiäre adenomatöse Polyposis sowie juvenile Polyposis, jeweils mit autosomal-dominanter Vererbung (Blatter et al., 2020; Jenne et al., 1998; Jung et al., 2016; Rengifo-Cam et al., 2018).

1.2.1 CDH1

Das CDH1-Gen auf Chromosom 16q22.1 kodiert das transmembrane Adhäsionsmolekül E-Cadherin, welches eine zentrale Rolle für kalziumabhängige Zelladhäsion, Gewebearchitektur, Zellpolarität und Differenzierung spielt (Gall und Frampton, 2013; Guilford et al., 1998; Shenoy, 2019). Der Funktionsverlust dieses Tumorsuppressors gilt als Schlüsselmechanismus in der Pathogenese des HDGC. HDGC wurde erstmals 1964 bei Maori-Familien beschrieben, 1998 konnten Guilford et al. eine direkte Assoziation zu CDH1-Keimbahnmutationen aufzeigen (Guilford et al., 1998). In einer internationalen Analyse im Jahr 2008 fanden Carneiro et al. 68 verschiedene Mutationen in 273 Familien, verteilt über das gesamte Gen (Carneiro et al., 2008). Etwa 30–40 % der klinisch diagnostizierten HDGC-Familien tragen eine CDH1-Mutation (Majewski et al., 2013). Für Mutationsträger*innen beträgt das lebenslange Risiko für ein diffuses Magenkarzinom (DMK) bis zu 70 % für Männer und 56 % für Frauen bis zum 80. Lebensjahr (Hansford et al., 2015). Zusätzlich weisen Studien darauf hin, dass der Verlust von E-Cadherin auch die metastatische Ausbreitung von Karzinomen fördern kann (Onder et al., 2008).

Basierend auf den Richtlinien des IGCLC wird eine genetische Testung auf CDH1 empfohlen, wenn:

1. zwei oder mehr Familienmitglieder unabhängig vom Alter an einem Magenkarzinom erkrankt sind, davon mindestens ein Fall eines DMK.
2. DMK in Kombination mit lobulärem Mammakarzinom vor dem 70. Lebensjahr in unterschiedlichen Familienmitgliedern vorliegt.
3. zwei oder mehr Fälle lobulärer Mammakarzinome vor dem 50. Lebensjahr in der Familie bestehen.

Als Familienangehörige gelten erst- und zweitgradige Verwandte.

Zusätzlich wird eine CDH1-Testung bei Personen empfohlen, die eines der folgenden individuellen Kriterien erfüllen: die Diagnose eines DMK vor dem 50. Lebensjahr, die Diagnose eines DMK in jedem Lebensalter bei Personen mit Maori Ethnizität, die Diagnose eines DMK in Verbindung mit einer persönlichen oder familiären Anamnese einer Lippen- oder Gaumenspalte bei erstgradigen Verwandten, das gleichzeitige Auftreten von DMK und lobulärem Mammakarzinom mit Diagnosestellung vor dem 70. Lebensjahr, ein bilaterales lobuläres Mammakarzinom vor dem 70. Lebensjahr sowie der Nachweis von in- situ- Siegelringzellen oder einer pagetoiden Ausbreitung dieser Zellen vor dem 50. Lebensjahr. Wenn keine CDH1-Mutation vorliegt, aber die Familienanamnese weiterhin typisch für HDGC ist, wird eine Testung auf CTNNA1 empfohlen (Blair et al., 2020).

Neben dem deutlich erhöhten Risiko für ein DMK ist die CDH1-Genmutation bei Frauen mit einem lebenslangen Risiko von bis zu 42 % für die Entwicklung eines lobulären Mammakarzinoms assoziiert (Hansford et al., 2015). Dieses kann sowohl unilateral als auch bilateral auftreten (Benusiglio et al., 2013; Petridis et al., 2014). Trotz der begrenzten Datenlage aufgrund der Seltenheit des Erkrankungsbildes stufen die Leitlinien der ESMO die CDH1-Mutation als pathogene Hochrisikovariation ein und empfehlen ein intensiviertes Screening mit jährlicher Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust und Mammographie ab dem 30. Lebensjahr. Alternativ kann nach individueller Beratung eine prophylaktische Mastektomie erwogen werden (Sessa et al., 2023). Eine engmaschige Vorsorge wird auch bei genetischem Mutationsnachweis unabhängig von einer familiären Vorbelastung empfohlen (Blair et al., 2020). Umgekehrt sollten Patientinnen mit gesichertem lobulärem Mammakarzinom aufgrund des assoziierten erhöhten

Magenkarzinomrisikos genetisch beraten werden, einschließlich der Option einer prophylaktischen Gastrektomie (Gamble et al., 2022).

1.2.2 CTNNA1

Aktuelle Studien rücken zunehmend das CTNNA1-Gen als weiteren relevanten genetischen Marker des HDGC in den Fokus. Es wurden potenziell pathogene Varianten identifiziert, darunter neu beschriebene CTNNA1-Mutationen in zwei nicht miteinander verwandten HDGC-Familien. Das Gen codiert für alpha-E-Catenin, ein zur Vinculin-Familie gehörendes Protein, das funktionell mit E-Cadherin interagiert und eine wichtige Rolle für Zelladhäsion und Differenzierung spielt (Coudert et al., 2022; Kobiela und Fuchs, 2004). In den Tumoren der betroffenen Familien zeigte sich eine fehlende Expression von alpha-E-Catenin, während die E-Cadherin-Expression unverändert blieb, was auf eine mögliche Indikatorfunktion für CTNNA1-Mutationen hinweist (Hansford et al., 2015). Im Gegensatz zu CDH1 treten CTNNA1-Mutationen jedoch deutlich seltener auf und die aktuelle Evidenzlage ist weiterhin begrenzt (Benusiglio et al., 2019). Zudem deuten Beobachtungen darauf hin, dass eine CTNNA1-Mutation nicht zwingend zur Entwicklung eines Magenkarzinoms führt, da asymptotische Mutationsträger*innen beschrieben wurden (Majewski et al., 2013). Ein funktioneller Zusammenhang zwischen CDH1- und CTNNA1-Mutationen konnte bislang nicht nachgewiesen werden (Benusiglio et al., 2019). Nach den aktuellen Empfehlungen des IGCLC sollte bei klinischem Verdacht auf HDGC und negativem CDH1-Befund eine immunhistochemische Analyse auf CTNNA1 durchgeführt werden (Blair et al., 2020).

1.2.3 SMAD4

Das SMAD4-Gen ist ein Tumorsuppressorgen auf Chromosom 18 und zentraler Bestandteil des TGF-beta Signalwegs, der essenzielle zelluläre Prozesse wie Differenzierung, Proliferation, Migration und Apoptose reguliert. Ein Verlust der SMAD4-Expression wurde mit einer verminderten Expression von E-Cadherin in Verbindung gebracht, was auf eine funktionelle Interaktion innerhalb der Tumorbioogie hinweist (Reinacher-Schick et al., 2004). Obwohl SMAD4-Mutationen vorrangig mit Kolorektalen- und Pankreaskarzinomen assoziiert sind, existieren zunehmend Hinweise auf eine Beteiligung bei Magenkarzinomen (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Du

et al., 2014; Wang et al., 2007). Insbesondere zeigen Studien, dass der Verlust von SMAD4 mit größerer Tumorausdehnung, höherem Tumorstadium und Tiefe der Infiltration korreliert (Kim et al., 2004). Bei Patient*innen mit HDGC wurde eine SMAD4-Inaktivierung beschrieben, die mit einer erhöhten Rate an Lymphknotenmetastasen sowie einem ungünstigeren klinischen Verlauf assoziiert ist (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Du et al., 2014). Ein weiterer Bestandteil des TGF-beta Signalwegs, SMAD7, gewinnt ebenfalls an Forschungsrelevanz. Patient*innen mit SMAD7-negativen Tumoren wiesen eine bessere Überlebensrate auf als solche mit SMAD7-positiven Tumoren, was SMAD7 als potenziellen prognostischen Marker und therapeutischen Ansatzpunkt in den Fokus stellt (Kim et al., 2004; Zizi-Sermpetzoglou et al., 2014).

1.3 Behandlung

Die Therapie des Magenkarzinoms richtet sich im Allgemeinen nach dem Tumorstadium gemäß der TNM- Klassifikation. Bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition weicht die Therapie von diesem Standardalgorithmus ab, sodass prophylaktische operative Maßnahmen auch ohne histologischen Tumornachweis indiziert sein können.

1.3.1 Behandlung bei Nachweis eines Magenkarzinoms

Die Diagnose eines Magenkarzinoms erfolgt häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Während Frühkarzinome endoskopisch entfernt werden können, stellt die chirurgische Resektion bei fortgeschrittenen Tumoren weiterhin die zentrale therapeutische Maßnahme und einzige kurative Option dar. Im Vordergrund steht die vollständige Tumorentfernung mit systematischer Lymphadenektomie und histologisch bestätigten tumorfreien Resektionsrändern (Moehler et al., 2019). Die Gastrektomie wird zunehmend laparoskopisch durchgeführt, da dieses Vorgehen mit geringerem Blutverlust, einer reduzierten postoperativen Komplikationsrate sowie kürzeren Krankenhausaufenthalten verbunden ist. Die aktuelle S3- Leitlinie bewertet das laparoskopische Verfahren als gleichwertige Alternative zur offenen Operation (Haverkamp et al., 2015; Moehler et al., 2019). Ein einheitlich bevorzugtes Rekonstruktionsverfahren nach Gastrektomie existiert jedoch nicht. Am häufigsten wird die Ösophagojejunostomie im Roux-en-Y-Verfahren eingesetzt, während alternativ ein jejunaler Pouch als Ersatzmagen gebildet werden kann.

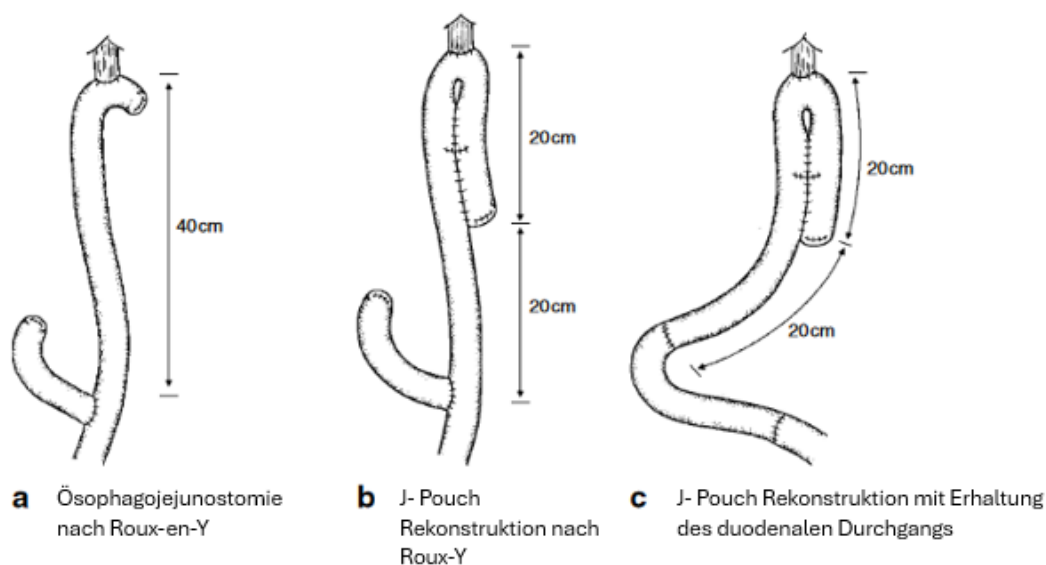


Abb. 1: Darstellung der Operationstechniken
Modifiziert übernommen aus Lehnert und Buhl (2004)

Die beiden Rekonstruktionsmethoden unterscheiden sich sowohl im frühen postoperativen Verlauf als auch langfristig in ihren funktionellen Ergebnissen. Im frühen postoperativen Stadium wird nach klassischem Roux-en-Y-Verfahren ohne Pouch in der Regel eine größere Nahrungsmenge toleriert (Mochiki et al., 2004). Im weiteren Verlauf, insbesondere nach etwa zwölf Monaten, profitieren Patient*innen mit Pouch Anlage häufiger im Hinblick auf eine gesteigerte Nahrungsaufnahme und einer besseren Gewichtsregeneration (Kono et al., 2003). Die Anlage eines Pouches führt zu einer Verzögerung der Nahrungspassage, wodurch kleinere und besser verträglichere Mahlzeiten erforderlich werden. Gleichzeitig kann hierdurch eine deutliche Reduktion des Dumping-Syndroms erreicht werden (Lehnert und Buhl, 2004; Zonca et al., 2016). Ein zusätzlicher Vorteil des Pouches ist die Reduktion von Reflux, welche das Risiko für Ösophagitis und Barrett-Metaplasien senken kann (Kono et al., 2003). Hinsichtlich des Gewichtsverlaufs gleichen sich die Unterschiede zwischen beiden Verfahren nach ein bis zwei Jahren weitgehend an (Kono et al., 2003; Mochiki et al., 2004). Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich auch nach dem Roux-en-Y Verfahren ohne primäre Pouch Anlage im Verlauf eine sekundäre Aussackung entwickeln kann (Franzke und Jähne, 2012). Obwohl die Anlage eines Pouches mit einer verlängerten Operationszeit

verbunden ist, wird die postoperative Lebensqualität aufgrund der geringeren Dumping-Symptomatik vielfach höher eingeschätzt (Moehler et al., 2019). Manometrische Untersuchungen zeigen jedoch eine persistierende Einschränkung der Motilität im Bereich des Pouches, deren klinische Relevanz bislang nicht abschließend beurteilt werden kann (Mochiki et al., 2004). Trotz dieser potenziellen Vorteile stellt das Roux-en-Y-Verfahren ohne Pouch in Europa weiterhin das am häufigsten angewandte Rekonstruktionsverfahren dar. Aussagen zu den langfristigen Auswirkungen der verschiedenen Techniken auf die Lebensqualität sind aufgrund uneinheitlicher Messinstrumente nur eingeschränkt möglich. Die Leitlinien empfehlen eine umfassende perioperative Betreuung durch ein multidisziplinäres Team. Die strukturierte Nachsorge soll klinische, endoskopische und bildgebende Kontrollen sowie psychoonkologische Unterstützung einschließen. Eine zeitnahe Anschlussheilbehandlung wird ebenfalls empfohlen (Moehler et al., 2019). Ein interdisziplinärer Therapieansatz gilt allgemein als entscheidend für eine optimale Behandlung und ein bestmögliches Outcome (Joshi und Badgwell, 2021).

Bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren kommt der systemischen Chemotherapie eine zentrale Bedeutung zu. Sowohl perioperative als auch adjuvante Konzepte verbessern das Überleben, wobei sich das Regime aus 5-Fluorouracil, Docetaxel und Oxaliplatin als wirksam erwiesen hat und in den aktuellen Leitlinien empfohlen wird (Moehler et al., 2019; Orditura et al., 2014). Bei nicht resektablen Tumoren, beispielsweise bei Hirnmetastasen, kann eine Radiochemotherapie zur Symptomkontrolle eingesetzt werden. Neben der klassischen Chemotherapie sind molekular zielgerichtete Therapien und immunonkologische Strategien zunehmend von Bedeutung. Bei HER2-positiven fortgeschrittenen Magenkarzinomen steht mit Trastuzumab eine etablierte zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die bereits aus der Behandlung des Mammakarzinoms bekannt ist und sich gegen den HER2-Rezeptor richtet (Chung et al., 2020). Ergänzend werden Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie intensiv untersucht. Insbesondere Pembrolizumab zeigt in aktuellen Studien bei fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Magenkarzinom vielversprechende Ergebnisse (Rha et al., 2023).

1.4 Behandlung bei Nachweis einer prädisponierenden Genmutation

1.4.1 Histologischer Nachweis eines Magenkarzinoms

Bei Patient*innen mit HDGC und histologischem Nachweis eines Magenkarzinoms stellt die totale Gastrektomie die leitliniengerechte Therapie der Wahl dar. Ziel ist die vollständige Entfernung der Magenschleimhaut zur kurativen Tumorsektion, da das diffuse Wachstumsmuster des Karzinoms eine lokale oder endoskopische Therapie ausschließt (Moehler et al., 2019). Aufgrund der häufig multifokalen und submukösen Ausbreitung sind partielle Resektionen nicht ausreichend und mit einem hohen Risiko für Residualtumore assoziiert. Die operative Therapie sollte frühzeitig erfolgen, da Karzinomherde im Rahmen des HDGC häufig endoskopisch und bildgebend nicht zuverlässig detektiert werden können (Huntsman et al., 2001; Norton et al., 2007; Post et al., 2015; Seevaratnam et al., 2012). Eine präoperative Gastroskopie wird empfohlen, um ausgedehnte Tumormanifestationen oder relevante Begleitbefunde, wie einen Barrett-Ösophagus, zu identifizieren (Post et al., 2015). Insgesamt besteht in dieser Konstellation eine klare Empfehlung zur totalen Gastrektomie, da alternative Strategien keine ausreichende onkologische Sicherheit bieten.

1.4.2 Nachweis einer prädisponierenden Genmutation ohne histologischen Nachweis eines Magenkarzinoms

Bei asymptomatischen Träger*innen einer CDH1-Genmutation ohne histologischen Nachweis eines Magenkarzinoms stellt die Entscheidungsfindung eine besondere Herausforderung dar. Leitliniengemäß wird ab dem 18. Lebensjahr eine genetische Beratung empfohlen. Ab dem 20. Lebensjahr sollte zudem eine prophylaktische totale Gastrektomie als präventive Maßnahme angeboten werden (Moehler et al., 2019). Die Operation wird unabhängig von endoskopischen Befunden empfohlen, da frühe Läsionen häufig endoskopisch nicht detektierbar sind (Post et al., 2015). Die Entscheidung für oder gegen eine prophylaktische Gastrektomie liegt letztlich bei den Patient*innen und ist von zahlreichen individuellen Faktoren abhängig, darunter Alter, körperliche und psychische Belastbarkeit, persönliche Lebensumstände, Familienplanung sowie kulturelle oder religiöse Überzeugungen (Lim et al., 2014). Insbesondere für junge Betroffene stellt diese Entscheidung eine komplexe Abwägung zwischen einem deutlich erhöhten lebenslangen Karzinomrisiko und den potenziellen kurz- und langfristigen Folgen des operativen

Eingriffs dar (Hoskins et al., 2022). Eine umfassende, transparente und multidisziplinäre Aufklärung ist daher essenziell, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen. Falls eine prophylaktische Gastrektomie nicht gewünscht wird, kann alternativ eine engmaschige endoskopische Überwachung erfolgen. Allerdings ist für diese Strategie bislang keine Reduktion der Mortalität belegt. Gemäß der S3- Leitlinie wird in diesem Fall eine jährliche Gastroskopie in einem spezialisierten Zentrum empfohlen, durchgeführt von erfahrenen Untersucher*innen mit Expertise in der HDGC-Überwachung (Blair et al., 2020). Bei weiterhin bestehendem klinischem Verdacht trotz negativer Biopsien, kann eine Wiederholung der Endoskopie nach vier bis sechs Wochen erforderlich sein. Die endoskopische Untersuchung sollte mindestens 30 Minuten dauern und eine sorgfältige Inspektion der gesamten Magenschleimhaut beinhalten. Alle auffälligen Areale wie Polypen, Erosionen, Ulzera oder blasse und irreguläre Schleimhautveränderungen sollten gezielt biopsiert werden (Lee et al., 2023; Post et al., 2015). Da pathologische Läsionen bei HDGC in allen anatomischen Magenregionen auftreten können, ist zusätzlich die Entnahme von Zufallsbiopsien erforderlich (Barber et al., 2008; Charlton et al., 2004; Chun et al., 2001). Zur Standardisierung dieser Vorgehensweise wurde das Cambridge-Protokoll etabliert, das die Entnahme von mindestens 30 Biopsien aus definierten Magenregionen empfiehlt, einschließlich Präpylorus, Antrum, Übergangszone, Korpus, Fundus und Kardial (Mi et al., 2018; Moehler et al., 2019; Post et al., 2015). Neuere Studien schlagen insbesondere eine erhöhte Anzahl von Biopsien aus dem Magenkörper vor, da dort Läsionen aufgrund der größeren Fläche seltener entdeckt wurden (Blair et al., 2020). Die Aussagekraft der endoskopischen Überwachung ist stark limitiert, da frühe HDGC-Läsionen häufig aus einzelnen Zellen oder kleinen Zellverbänden bestehen, die von makroskopisch unauffälliger Schleimhaut überdeckt werden (Barber et al., 2008; Huntsman et al., 2001). In mehreren Studien wurden trotz negativer Endoskopien und Bildgebung in den Gastrektomie Präparaten multifokale invasive Karzinome nachgewiesen (Norton et al., 2007). Diese diagnostischen Limitationen unterstreichen, dass die prophylaktische Gastrektomie weiterhin die einzige Maßnahme mit onkologischer Sicherheit darstellt und dies im ärztlichen Aufklärungsgespräch klar kommuniziert werden sollte (Moehler et al., 2019).

1.5 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein multidimensionales Konzept, das physische, funktionelle, emotionale und soziale Aspekte des individuellen Lebens umfasst. Sie beschreibt die subjektive Wahrnehmung von Gesundheit, Krankheit und Therapiefolgen aus Sicht der betroffenen Person. Eine einheitliche Definition existiert bislang nicht, da die Bewertung stark von individuellen Faktoren wie Begleiterkrankungen, persönlichen Erfahrungen und sozialen Umständen abhängt (Cella, 1994; Conroy et al., 2007). Insbesondere in der Onkologie zeigt sich dies mit zentraler Bedeutung, da Erkrankungen und Therapien tiefgreifende Auswirkungen auf die Lebensführung haben können. Studien zeigen, dass sowohl physische Einschränkungen als auch psychosoziale Belastungen langfristig bestehen können und in der Therapieplanung sowie bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden sollten. Dies gilt insbesondere für asymptomatische Patient*innen (Procopio et al., 2016).

1.5.1 Lebensqualität nach Gastrektomie bei Patient*innen mit Magenkarzinom ohne genetische Prädisposition

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Gastrektomie bei Patient*innen mit nachgewiesenem Magenkarzinom ohne genetische Prädisposition für HDGC wurde in mehreren prospektiven Studien untersucht. Validierte Instrumente wie EORTC Fragebögen wurden eingesetzt, um funktionelle Einschränkungen sowie krankheits- und therapiebedingte Symptome über längere Zeiträume zu erfassen. Yu et al. analysierten die Lebensqualität von 254 Patient*innen mit nachgewiesenem Magenkarzinom präoperativ sowie ein bis fünf Jahre postoperativ. Die globale Lebensqualität blieb über die Jahre weitgehend stabil, während spezifische Einschränkungen persistierten. Besonders betroffen waren Beeinträchtigungen der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der kognitiven Funktion. Zudem traten gastrointestinale Symptome wie Dysphagie, Diarrhö, Refluxbeschwerden und Einschränkungen der Nahrungsaufnahme auf. Diese Beeinträchtigungen manifestierten sich bereits im ersten postoperativen Jahr und zeigten im weiteren Verlauf lediglich eine unvollständige Besserung. Auch psychosoziale Aspekte wie Körperbild und emotionale Funktion zeigten langfristige Beeinträchtigungen (Yu et al., 2016). Andere Langzeitstudien zeigen ein vergleichbares Muster. Nach initialer Verschlechterung kommt es zu einer teilweisen Erholung der funktionellen Skalen,

während gastrointestinale Symptome oft langfristig persistieren (Kong et al., 2012). Diese onkologischen Studienkohorten unterscheiden sich jedoch erheblich von prophylaktisch operierten Patient*innen mit CDH1-Mutation. Neben dem deutlich höheren Erkrankungsalter von 71 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen, weisen Patient*innen mit Magenkarzinom krankheitsbedingte Symptome auf und erhalten in vielen Fällen eine adjuvante oder perioperative Chemotherapie (Robert Koch-Institut, 2023).

1.5.2 Lebensqualität nach Gastrektomie bei CDH1-Mutationsträger*innen ohne histologischen Nachweis eines Magenkarzinoms

Bei Patient*innen mit nachgewiesener CDH1-Genmutation ohne histologischen Nachweis eines Magenkarzinoms, liegen bislang nur sehr begrenzte Daten zur Lebensqualität nach Gastrektomie vor. Diese Patientengruppe unterscheidet sich grundlegend von den Patientenkollektiven mit manifestem Magenkarzinom. Zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs weisen diese Patient*innen ein deutlich jüngeres Lebensalter auf. In dem hier untersuchten Kollektiv erfolgte die prophylaktische Gastrektomie bereits ab einem Alter von 22 Jahren. Zudem sind diese Patient*innen klinisch asymptomatisch und haben keine tumorassoziierten Therapien wie eine perioperative oder adjuvante Chemotherapie erhalten. Die Ausgangssituation ist somit nicht durch eine bestehende maligne Erkrankung geprägt, sondern durch das Wissen um ein lebenslang erhöhtes Erkrankungsrisiko für HDGC. Gerade vor diesem Hintergrund kommt der Lebensqualität eine besondere Bedeutung zu, da prophylaktische Eingriffe wie die totale Gastrektomie mit erheblichen körperlichen, psychischen und sozialen Konsequenzen verbunden sein können. Die bisherigen Daten zur Lebensqualität nach Gastrektomie basieren fast ausschließlich auf Patient*innen mit manifestem Magenkarzinom. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Ausgangssituation sind diese Daten nicht auf junge, prophylaktisch operierte CDH1- Mutationsträger*innen übertragbar. Insbesondere lassen sich weder funktionelle Einschränkungen noch psychosoziale Auswirkungen vergleichen. Diese bestehende Forschungslücke unterstreicht die Notwendigkeit, die Lebensqualität gezielt in dieser spezifischen Patientengruppe zu erfassen, um eine fundierte Grundlage für eine evidenzbasierte Beratung, Entscheidungsfindung und Nachsorge zu schaffen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Auswirkungen einer prophylaktischen Gastrektomie

auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von jungen, klinisch asymptomatischen CDH1-Mutationsträger*innen zu untersuchen.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Die Entscheidung für oder gegen eine prophylaktische Gastrektomie stellt Menschen mit einer prädisponierenden Genmutation für HDGC vor einen komplexen, weitreichenden und individuell bedeutsamen Eingriff. Da die Betroffenen überwiegend jung und klinisch asymptomatisch sind und ihre Lebensphase von zentralen biografischen Entscheidungen geprägt ist, kommt der Frage nach möglichen Einschränkungen der Lebensqualität sowie realistischen Zukunftsaussichten eine besondere Bedeutung zu. Bislang sind gerade diese Aspekte jedoch nur unzureichend untersucht. Die verfügbare Evidenz zur Lebensqualität nach Gastrektomie basiert fast ausschließlich auf Studien mit Patient*innen mit manifestem Magenkarzinom. Deren durchschnittliches Alter, klinische Ausgangssituation sowie therapeutischer Verlauf unterscheidet sich jedoch wesentlich von jungen, prophylaktisch operierten Mutationsträger*innen für HDGC. Aufgrund dieser strukturellen Unterschiede sind bestehende Daten nicht auf diese Patientengruppe übertragbar. Vor diesem Hintergrund verfolgt die vorliegende Dissertation zwei miteinander verbundene Kernfragestellungen. Die erste Fragestellung untersucht die körperlichen und psychischen Symptome genetisch prädisponierter Patient*innen für HDGC nach prophylaktischer Gastrektomie mithilfe des EORTC QLQ-STO22 mit dem Ziel, diese systematisch zu erfassen und mit bislang publizierten Patientenkollektiven zu vergleichen. Die zweite Fragestellung analysiert anhand eines selbst erstellten, am EORTC QLQ-C30 orientierten Fragebogens den zeitlichen Verlauf und die Persistenz körperlicher und psychischer Symptome nach prophylaktischer Gastrektomie sowie deren Auswirkungen auf zentrale Lebensbereiche wie Beruf, Partnerschaft, Familienplanung und Schwangerschaft. Darüber hinaus werden altersabhängige Unterschiede sowie Zukunftsängste untersucht. Ziel ist es zu erfassen, wie diese spezifische Patientengruppe die Folgen der prophylaktischen Gastrektomie für ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität wahrnimmt. Das übergeordnete Ziel dieser Dissertation besteht darin, eine wissenschaftlich fundierte Grundlage zu schaffen, die es zukünftigen Patient*innen ermöglicht, die kurz- und langfristigen Folgen einer prophylaktischen Gastrektomie realistisch einzuschätzen und sie bei der zentralen Entscheidung für oder gegen diesen

Eingriff qualifiziert unterstützt. Die Ergebnisse sollen einen Beitrag zu einer umfassenden, patientenzentrierten Beratung leisten, die sowohl körperliche und psychische Belastungen als auch Aspekte der individuellen Lebensplanung junger CDH1-Mutationsträger*innen berücksichtigt. Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies bislang die einzige Arbeit, die explizit die genannten zentralen Lebensbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht und zugleich das größte Patientenkollektiv in Deutschland mit prädisponierender Genmutation für HDGC erfasst.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Auswahlkriterien

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Studie am Universitätsklinikum Bonn konzipiert. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit genetisch gesicherter CDH1- oder CTNNA1- Mutation, welche die definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine zuvor unterzeichnete Einwilligungserklärung zur Kontaktaufnahme im Rahmen wissenschaftlicher Studien. Die Studie wurde vor Beginn der Datenerhebung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn genehmigt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren im Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums Bonn 62 Patient*innen mit nachgewiesener CDH1- oder CTNNA1- Mutation registriert. Das Universitätsklinikum Bonn weist mit dem Nationalen Zentrum für erbliche Tumorsyndrome ein deutschlandweites Alleinstellungsmerkmal auf, sodass es sich bei diesem Kollektiv um das bislang größte bekannte Patientenkollektiv mit hereditären Magenkarzinomsyndromen in Deutschland handelt. Die Datenerhebung erfolgte differenziert nach Operationsstatus. Patient*innen mit bereits durchgeführter prophylaktischer totaler Gastrektomie erhielten zwei umfassende Fragebögen zur Erfassung der postoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Patientengruppe bildete das Hauptkollektiv der vorliegenden Arbeit und ist nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abbildung 2 dargestellt.

Patient*innen mit nachgewiesener genetischer Prädisposition für HDGC ohne bislang erfolgte Gastrektomie wurden ergänzend mittels eines verkürzten Fragebogens zu ihrer emotionalen Situation, Ängsten und Sorgen im Hinblick auf eine potenzielle zukünftige Operation befragt. Diese Gruppe wurde separat ausgewertet und ist nicht Teil der Hauptanalyse.

Einschlusskriterien:

- Nachgewiesene CDH1 oder CTNNA1 Genmutation
- Bereits durchgeführte prophylaktische totale Gastrektomie
- Schriftliche Einwilligung zur Kontaktaufnahme

Ausschlusskriterien:

- Patient*innen ohne erfolgte Gastrektomie
- Verstorbene Patient*innen
- Fehlende Einwilligung zur Kontaktaufnahme/ Ablehnung
- Nicht erreichbare Patient*innen durch unzustellbare Post oder fehlende Kontaktdaten

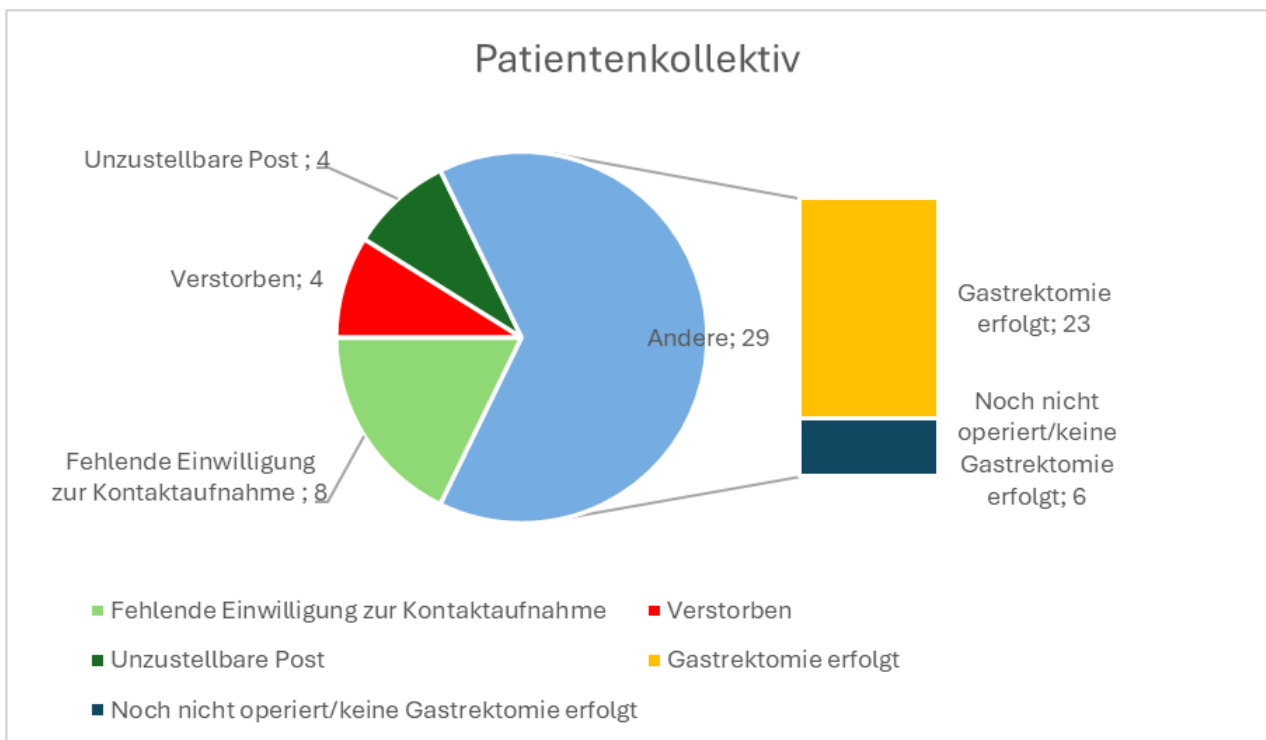


Abb. 2: Patientenkollektiv mit prädisponierender Genmutation registriert im Krankenhausinformationssystem am Universitätsklinikum Bonn bis Juli 2022. Der gelbe Anteil zeigt die Patient*innen der Hauptanalyse, nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien.

2.2 Fragebogen

Zur quantifizierten Datenerhebung der Lebensqualität und Beantwortung der zentralen Fragestellungen wurden zwei Fragebögen eingesetzt, welche die unterschiedlichen Dimensionen der Lebensqualität erfassen. Die EORTC Fragebögen sind als validierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität bei onkologischen Patient*innen mit Tumorerkrankungen anwendbar (Aaronson et al., 1993). Die Verwendung der Fragebögen wurde vor Beginn der Datenerhebung schriftlich von EORTC gestattet.

Für die Analyse der körperlichen und psychischen Symptome zur Beantwortung der ersten Fragestellung wurde der validierte EORTC QLQ-STO22 verwendet. Dieser Fragebogen bezieht sich auf die krankheits- und therapieassoziierten Symptome speziell von Patient*innen mit Magenkarzinom und ist ein bedeutsames Tool zur Evaluierung der Lebensqualität bei Patient*innen mit Magenkarzinom (Blazeby et al., 2004). Anhand von fünf Skalen (Dysphagie, Reflux, Schmerzen, Nahrungsaufnahme, Angst) sowie vier Einzelitems (Xerostomie, Geschmack, Körperbild, Haarverlust) wurden spezifische Symptome, welche nach einer Gastrektomie auftreten können, untersucht (Blazeby et al., 2004). Die Bewertung erfolgte über eine vierstufige Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „ziemlich“, „sehr“) mit Punktwerten von 1 bis 4 und wurde gemäß des EORTC-Standardverfahren linear auf eine 0-100 Skala transformiert. Höhere Werte entsprechen einer stärkeren Symptomlast.

Im Hinblick auf die zweite Fragestellung wurde ein eigener, an den EORTC QLQ-C30 angelehnter Fragebogen mit insgesamt 42 Items zur Analyse der zeitlichen Persistenz der Symptome, Auswirkungen auf bestimmte Lebensbereiche und Zukunftsperspektiven entwickelt. Dies war notwendig, da kein validiertes Instrument existiert, welches die spezifischen Bedürfnisse und Lebensumstände junger, genetisch prädisponierter Patient*innen für HDGC nach prophylaktischer Gastrektomie abbildet. Zunächst wurden grundlegende klinische und demografische Parameter wie Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs, präoperatives und aktuelles Körpergewicht sowie Zeitpunkt und Ort der Gastrektomie erfasst. Zudem wurde die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie sowie die Art der rekonstruktiven Operation, differenziert nach Ösophagojejunostomie mit Roux-en-Y-Anastomose oder Anlage eines jejunalen Pouches, erfragt. Ergänzend wurden postoperative Komplikationen sowie ein eventueller präoperativer Nachweis eines Karzinoms anhand positiver Biopsien erfasst. Im Hauptteil des zweiten Fragebogens erfolgte die Erhebung zentraler Dimensionen der Lebensqualität. Diese umfassten die körperliche Leistungsfähigkeit und Einschränkungen im Alltag, gastrointestinale Beschwerden, Schmerzbelastung und psychische Symptomatik. Zudem Auswirkungen auf soziale Interaktionen innerhalb der Familie und im Umgang mit anderen Menschen, berufliche Auswirkungen im Hinblick auf Stundenreduktion, Arbeitsplatz-/ oder Berufswechsel sowie finanzielle Belastungen. Ebenfalls wurden die Bereiche Familienplanung und Schwangerschaft thematisiert, im

Hinblick auf eine postoperativ eingetretene Schwangerschaft, verbundene Belastungen und Komplikationen sowie die bewusste Entscheidung gegen eine Schwangerschaft vor dem Hintergrund einer Erbkrankheit. Der zweite Fragebogen erlaubte durch die zeitliche Differenzierung der Antwortmöglichkeiten („bis 3 Monate“, „bis 6 Monate“, „bis 1 Jahr“, „bis heute“) eine differenzierte Analyse der kurz- und langfristigen Entwicklung der postoperativen Beschwerden sowie Aussagen über eine mögliche Langzeitpersistenz bestimmter Symptome. Die Intensität der Auswirkungen auf bestimmte Lebensbereiche wurde über eine vierstufige Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“, „sehr“) erhoben. Abschließend erfolgte eine Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes sowie der eigenen Lebensqualität anhand einer vierstufigen Skala („sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „schlecht“). Diese Einschätzungen gelten als prognostisch relevante Parameter für das subjektive Wohlbefinden und können bei der Einordnung klinischer Verläufe eine wichtige Rolle spielen (Fayers und Sprangers, 2002).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten beider Fragebögen erfolgte mithilfe von Microsoft Excel für Microsoft 365- Version 2308, sowie IBM SPSS Statistics Version 29.0.1.0. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der IBM-SPSS Software und nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie durchgeführt. Die statistische Datenauswertung erfolgte deskriptiv.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und Charakteristika

Das registrierte Patientenkollektiv mit nachgewiesener CDH1- oder CTNNA1- Mutation zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Juli 2022 umfasste 62 Patient*innen, davon wurden nach Anwendung der Ausschlusskriterien 50 kontaktiert. 29 Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgesendet, entsprechend einer Rücklaufquote von 63 %. Dies liegt über dem Durchschnitt vergleichbarer postalischer Befragungen, welche durchschnittlich 40 % aufwiesen (Shih und Fan, 2008). In die Hauptanalyse dieser Arbeit wurden insgesamt 23 Patient*innen mit erfolgter prophylaktischer Gastrektomie eingeschlossen, davon acht Männer und 15 Frauen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Gastrektomie betrug 39 Jahre. 12 Patient*innen (52,2 %) waren jünger als 39 Jahre, 11 (47,8 %) älter. Die jüngste Patientin zum Zeitpunkt der Operation war 22 Jahre, der älteste Patient 63 Jahre alt.

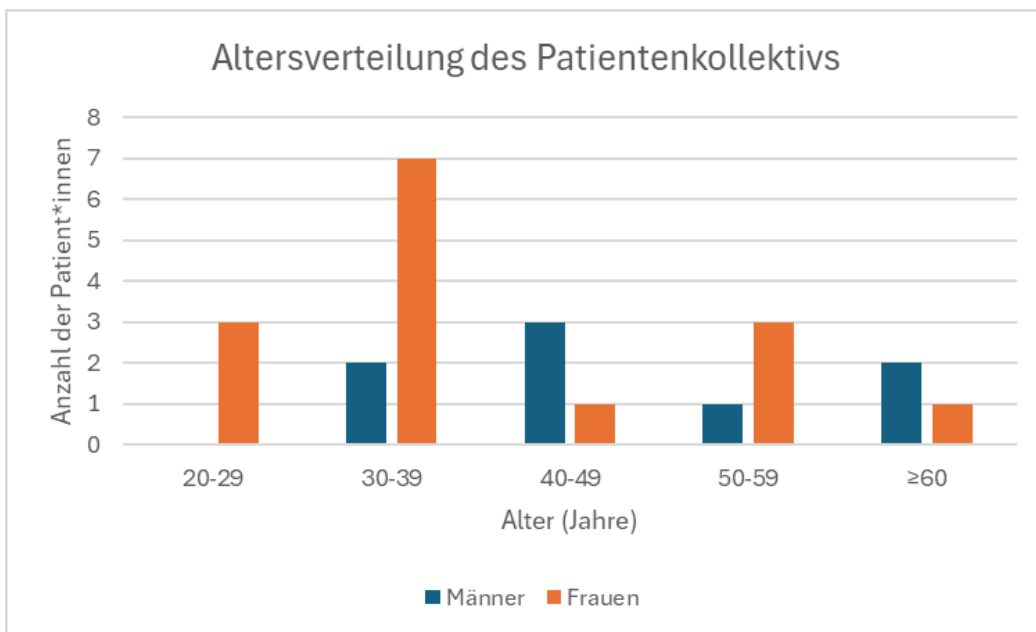


Abb. 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs

In die Hauptanalyse eingeschlossene Patient*innen mit prädisponierender Genmutation für HDGC zum Zeitpunkt der Gastrektomie (n=23).

Die Gastrektomien erfolgten im Zeitraum von Juni 2012 bis Juli 2022, im Durchschnitt 4,7 Jahre vor Datenerhebung (SD \pm 2,56 Jahre). Die früheste Operation lag fast zehn Jahre zurück, die jüngste erfolgte neun Monate vor der Befragung. 17 Patient*innen (73,9 %) wurden an der Universitätsklinik Bonn operiert, sechs in Kliniken anderer deutscher Städte. Präoperativ wiesen 20 Patient*innen (87 %) kein histologisch nachgewiesenes Karzinom auf. Bei drei Patient*innen (13 %) wurde in einer Zufallsbiopsie ein Frühkarzinom diagnostiziert, ohne Anhalt auf fortgeschrittene Tumorstadien oder Lymphknotenmetastasen. Nur eine Patientin erhielt eine adjuvante Chemotherapie. Die Rekonstruktion der Nahrungspassage erfolgte in 20 Fällen (87 %) mittels Roux-en-Y Anastomose, in drei Fällen (13 %) wurde eine Pouch Anlage durchgeführt. Postoperativ traten bei 15 Patient*innen (65,2 %) keine Komplikationen auf. Acht Patient*innen (34,8 %) berichteten über postoperative Komplikationen, darunter sechs Anastomosen Stenosen, welche im Durchschnitt 60 Tagen nach der Operation auftraten (SD \pm 43,4). Fünf Fälle wurden mittels Bougierung behandelt, ein Fall erforderte einen minimalinvasiven Revisionseingriff aufgrund einer Stenose distal der Anastomose. Einzelne weitere Komplikationen umfassten eine Arrosionsblutung der Arteria gastroduodenalis, Hiatushernie mit Dünndarmperforation, Pneumonie und Gallensteine.

3.2 Fragestellung 1: Körperliche und psychische Symptome nach prophylaktischer Gastrektomie

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung wurde der EORTC QLQ-STO22 eingesetzt. Die Auswertung umfasst Daten von 22 Patient*innen nach prophylaktischer Gastrektomie, eine Person füllte den Fragebogen nicht aus. Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte körperlicher und psychischer Symptome, getrennt nach Altersgruppen. Die Ergebnisse verdeutlichen eine altersabhängige Variation der Symptome. Jüngere Patient*innen berichteten insbesondere über Schmerzen, psychische Beeinträchtigungen in Form von Angstgefühlen sowie Haarausfall. Haarausfall trat bei insgesamt 11 Patient*innen auf und wurde altersunabhängig berichtet. Bei Patient*innen über dem 39. Lebensjahr wurde neben Angstgefühlen die Dysphagie als besonders einschränkend angegeben. Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme zeigten sich in beiden Altersgruppen.

Symptome wie Mundtrockenheit und Geschmacksveränderungen wurden hingegen nur als geringfügig belastend angegeben.

Tab. 2: Mittelwerte körperlicher und psychischer Symptome (STO22). Die Antworten wurden auf eine 0–100-Skala transformiert.

Symptom	<39 Jahre	>39 Jahre
Dysphagie	16,6	35
Schmerz	38	27
Reflux	22,6	24
Eating	32	32
Anxiety	44	44
Mundtrockenheit	8	10
Geschmack	8	15
Body Image	27,7	23
Haarausfall	85,7	41,6

3.3 Fragestellung 2

Die folgenden Ergebnisse zur Beantwortung der zweiten Fragestellung basieren auf dem selbst erstellten, an den EORTC QLQ-C30 angelehnten Fragebogen und beziehen sich auf den zeitlichen Verlauf sowie die Persistenz körperlicher und psychischer Symptome nach prophylaktischer Gastrektomie und deren Auswirkungen auf zentrale Lebensbereiche. Dieser Fragebogen wurde von 23 Patient*innen ausgefüllt.

3.3.1 Gewichtsveränderungen

Präoperativ betrug das durchschnittliche Körpergewicht 82,2 kg (SD \pm 21,7 kg), mit einer Spannweite von 49 kg bis 130 kg. Postoperativ lag das durchschnittliche Körpergewicht bei 64,1 kg (SD \pm 13,8 kg). Alle Patient*innen berichteten über eine postoperative Gewichtsabnahme. Der durchschnittliche Gewichtsverlust betrug 18 kg (SD \pm 11,2 kg).

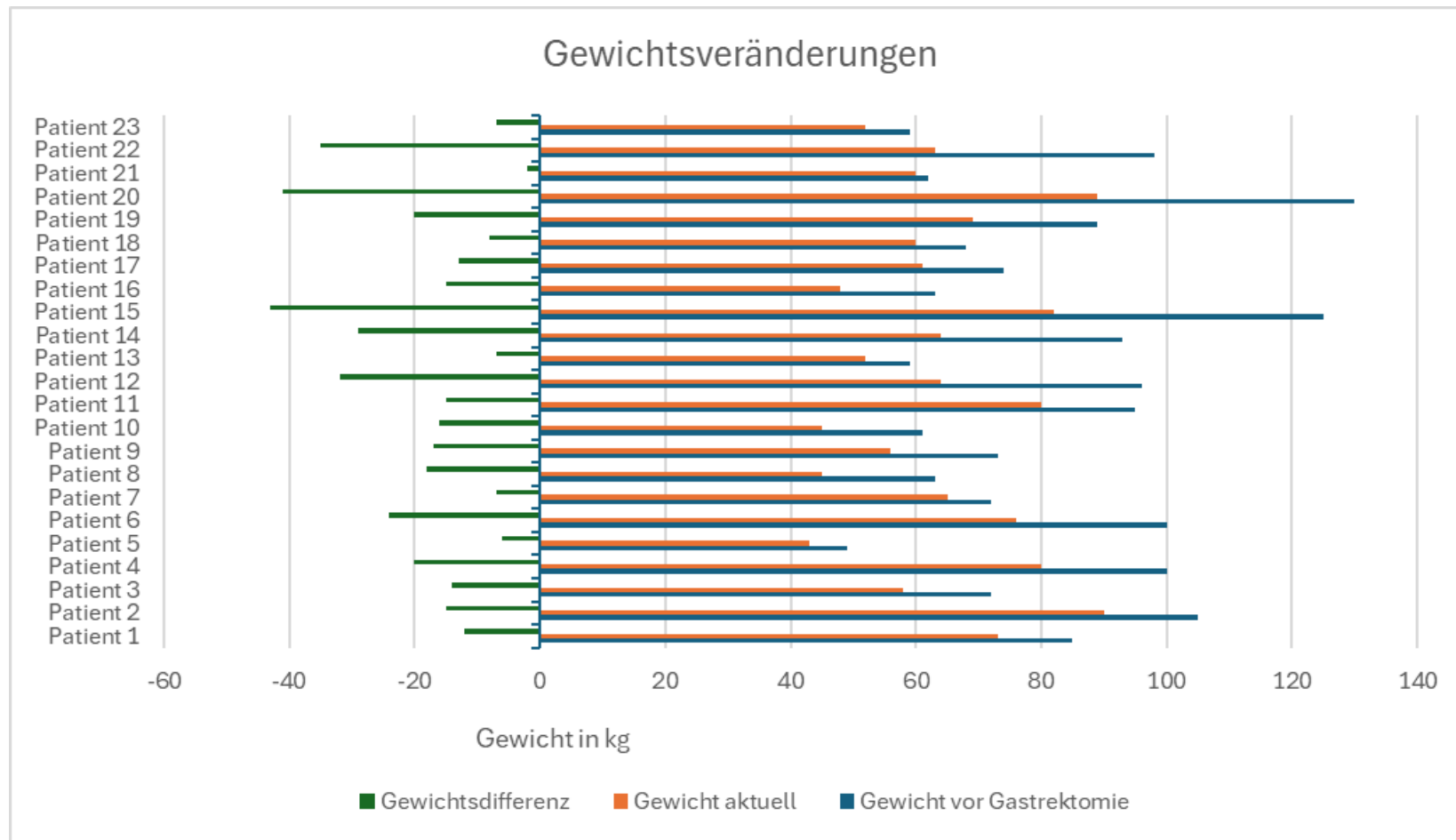


Abb. 4: Prä- und postoperative Gewichtsveränderungen

Das Patientenkollektiv (n=23) umfasst Patient*innen mit prädisponierender Genmutation für HDGC, welche eine Gastrektomie von Juni 2012 bis Juli 2022 erhielten. Die x-Achse zeigt das erfasste Gewicht (kg), die y-Achse stellt den individuellen Patienten dar.

Tab. 3: Datenübersicht (eigener, an QLQ-C30 angelegelter Fragebogen)
 Übersicht der zeitlichen Persistenz sowie wahrgenommenen Intensität der Auswirkungen körperlicher und psychischer Symptome sowie Einfluss auf verschiedene Lebensbereiche, basierend auf 23 Patient*innen mit prädisponierender Genmutation nach prophylaktischer Gastrektomie von Juni 2012 bis Juli 2022
 Farbliche Markierung: Orange: jünger als 39 Jahre, violett: älter als 39 Jahre, grün: gesamtes Patientenkollektiv.

Frage	Trifft nicht auf mich zu	Bis zu 3 Monate	Bis zu 6 Monate	Bis zu 1 Jahr	Bis heute	Gesamtanzahl der Antworten
Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung	0; 1; 1	4; 1; 5	2; 3; 5	3; 3; 6	3; 3; 6	23
Einschränkung körperlicher Fitness	2; 1; 3	1; 0; 1	2; 1; 3	5; 6; 11	2; 3; 5	23
Einschränkungen im Alltag	0	1; 2; 3	5; 2; 7	4; 6; 10	2; 1; 3	23
Einschränkungen im Hobby/Freizeit	0	2; 0; 2	2; 2; 4	4; 5; 9	4; 4; 8	23
Körperliche Verfassung erschwert Familienleben	3; 5; 8	3; 0; 3	1; 2; 3	1; 0; 1	4; 4; 8	23
Körperliche Verfassung erschwert Gesellschaft mit Anderen	3; 4; 7	3; 0; 3	2; 1; 3	1; 0; 1	3; 6; 9	23
Belastung im Alltag durch postoperative Konsequenzen	1; 2; 3	3; 1; 4	1; 1; 2	2; 4; 6	5; 3; 8	23
Beeinträchtigung durch Schmerzen im Alltag	3; 3; 6	1; 3; 4	3; 2; 5	0; 1; 1	5; 2; 7	23
Schwächegefühl	1; 0; 1	2; 0; 2	3; 2; 5	1; 4; 5	5; 5; 10	23
Übelkeit	5; 5; 10	1; 0; 1	2; 1; 3	0; 3; 3	4; 2; 6	23
Erbrechen	4; 6; 10	2; 1; 3	2; 2; 4	2; 2; 4	2; 0; 2	23
Durchfall	1; 3; 4	2; 1; 3	0	1; 1; 2	8; 6; 14	23
Obstipation	8; 8; 16	1; 1; 2	1; 0; 1	0; 2; 2	2; 0; 2	23
Psychische Belastung	2; 4; 6	2; 1; 3	0	1; 2; 3	7; 4; 11	23
Anspannung	2; 3; 5	1; 1; 2	3; 1; 4	2; 4; 6	4; 2; 6	23
Reizbarkeit	6; 10; 16	2; 0; 2	0	1; 0; 1	3; 1; 4	23
Deprimiertheit	4; 8; 12	1; 0; 1	2; 1; 3	2; 1; 3	3; 1; 4	23
	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr		Gesamtanzahl der Antworten
Alltägliche Belastung durch postoperative Konsequenzen	0; 3; 3	7; 3; 10	4; 4; 8	1; 1; 2		23
Berufliche Belastung durch postoperative Konsequenzen	2; 4; 6	4; 3; 7	3; 2; 5	3; 2; 5		23
Private Belastung durch postoperative Konsequenzen	1; 3; 4	7; 4; 11	3; 3; 6	1; 1; 2		23

	Nein	Ja	Gesamt- anzahl der Antworten
Finanzielle Probleme	9; 9; 18	3; 2; 5	23
Postoperative berufliche Einschränkung	5; 7; 12	7; 4; 11	23
Änderung des Berufes/ Anpassung Berufswunsch	11; 11; 22	1; 0; 1	23
Gefühl wegen Gastrektomie etwas im Leben verpasst zu haben	10; 8; 18	2; 3; 5	23
Sorgen um zukünftige Gesundheit	2; 4; 6	10; 7; 17	23
Postoperative Schwangerschaft/ Geburt eines Kindes	7; 5; 12	3; 0; 3	15 (nur Patientinnen)
Probleme schwanger zu werden	3; 3; 6	2; 0; 2	8 (nur Patientinnen)
Probleme in der Schwangerschaft	2; 3; 5	2; 0; 2	7 (nur Patientinnen)
Wegen Diagnose keine Schwangerschaft gewünscht	3; 3; 6	3; 0; 3	9 (nur Patientinnen)

Legende:

< 39 Jahren ; > 39 Jahren ; Gesamt

3.3.2 Körperliche Belastbarkeit

Die postoperative Regenerationszeit im Hinblick auf die körperlichen Fitness im Alltag lag bei den meisten Patient*innen zwischen sechs Monaten und einem Jahr. Eine Regeneration innerhalb von sechs Monaten wurde überwiegend von Patient*innen unter 39 Jahren angegeben. Patient*innen über 39 Jahren berichteten häufiger über eine Erholungszeit von bis zu einem Jahr. Einschränkungen bei Hobbys und Freizeitaktivitäten bestanden bis zu einem Jahr postoperativ. Schmerzbedingte Einschränkungen im Alltag traten vor allem im ersten postoperativen Jahr auf, während ein anhaltendes Gefühl von Schwäche von zehn Patient*innen (43,5 %) bis zum Zeitpunkt der Befragung berichtet wurde und in den meisten Fällen länger als ein Jahr nach der Operation persistierte.

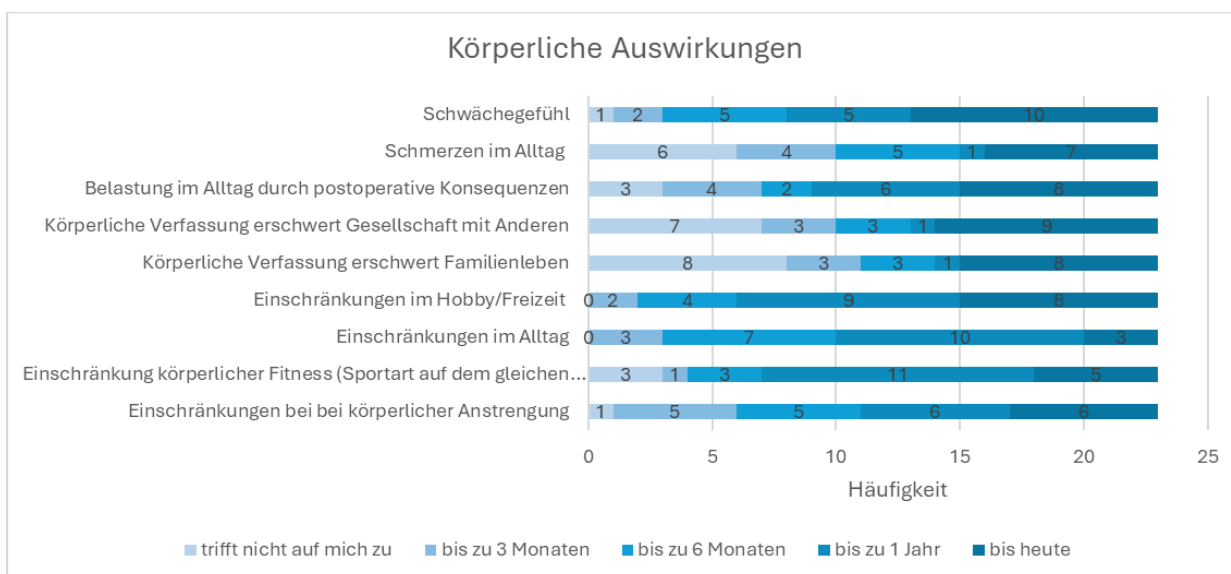


Abb. 5: Zeitliche Persistenz körperlicher Auswirkungen
Erhoben von Patient*innen mit prädisponierender Genmutation für HDGC (n=23) nach erfolgter prophylaktischer Gastrektomie von Juni 2012 bis Juli 2022.

3.3.3 Gastrointestinale Symptome

Hinsichtlich spezifischer gastrointestinaler Symptome verneinten zehn Patient*innen (43,5 %) das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen. Sechs Patient*innen (26,1 %) berichteten über anhaltende Übelkeit, 14 Patient*innen (60,9 %) gaben Durchfall bis zum Zeitpunkt der Befragung an. Obstipation trat bei einer Mehrheit von 16 Patient*innen (69,6 %) nicht auf.

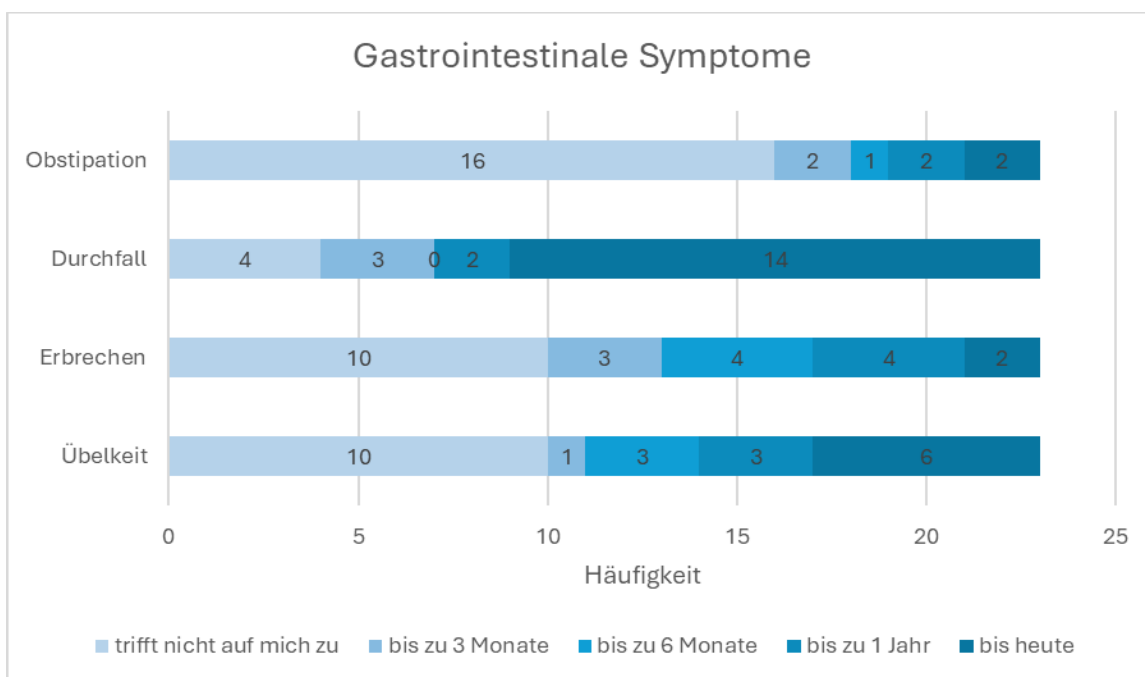


Abb. 6: Zeitliche Persistenz gastrointestinaler Symptome
 Erhoben von Patient*innen mit prädisponierender Genmutation für HDGC (n=23) nach erfolgter prophylaktischer Gastrektomie von Juni 2012 bis Juli 2022.

3.3.4 Psychische Symptome

Insgesamt wurde eine psychische Belastung von etwa der Hälfte aller Patient*innen (48,7 %) bis zum Befragungszeitpunkt angegeben. Das Gefühl der Anspannung bestand bei sechs Patient*innen (26,1 %) bis zu einem Jahr postoperativ, bei weiteren sechs Patient*innen bis zum Zeitpunkt der Befragung. Gefühle von Bedrücktheit oder Depressivität wurden von 12 Patient*innen (52,2 %) nicht angegeben. Drei Patient*innen (13 %) berichteten über diese Symptome bis zu einem Jahr, vier Patient*innen (17,4 %) bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Reizbarkeit wurde von 16 Patient*innen (69,6 %) verneint, während vier Patient*innen (17,4 %) dieses Symptom bis zum Befragungszeitpunkt angaben. Psychische Symptome mit einer Dauer von über einem Jahr traten insgesamt häufiger bei jüngeren Patient*innen auf.

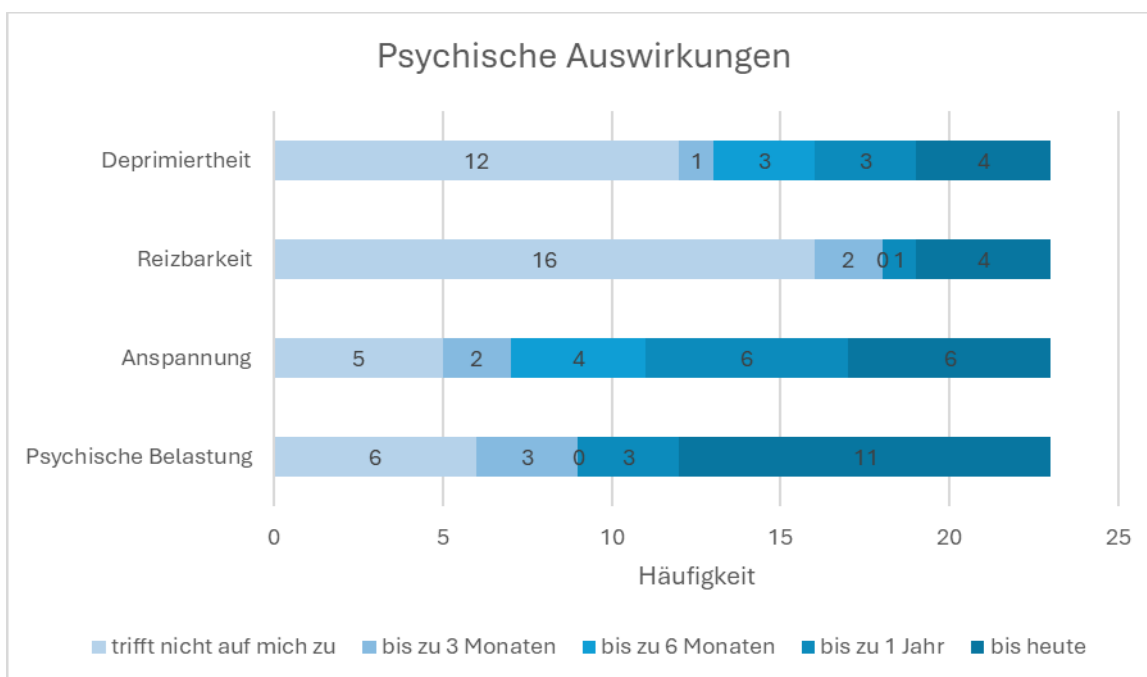


Abb. 7: Zeitliche Persistenz psychischer Symptome

Erhoben von Patient*innen mit prädisponierender Genmutation für HDGC (n=23) nach erfolgter prophylaktischer Gastrektomie von Juni 2012 bis Juli 2022.

3.3.5 Auswirkungen auf Alltag, Beruf und soziale Lebensbereiche

Einschränkungen im Alltag und Privatleben wurden von der Hälfte aller Patient*innen als „wenig“ ausgeprägt beschrieben. 12 Patient*innen (52,2 %) gaben an, keine beruflichen Einschränkungen infolge der Gastrektomie erfahren zu haben, während 11 Patient*innen von Beeinträchtigungen im Berufsleben berichteten. Sechs Patient*innen (26,1 %) verneinten die Belastung im beruflichen Alltag vollständig. Sieben Patient*innen (30,4 %) stufen die Belastung als „wenig“ ein, während jeweils fünf Patient*innen (21,7 %) diese als „mäßig“ beziehungsweise „sehr“ stark bewerteten. Über 95 % der Befragten gaben an, ihren Berufswunsch nach der prophylaktischen Gastrektomie nicht verändert oder angepasst zu haben. Finanzielle Belastungen wurden von 78 % der Patient*innen verneint. Das Gefühl aufgrund der Operation etwas verpasst zu haben, wurde von fünf Patient*innen (22 %) genannt. Die Sorge um die zukünftige gesundheitliche Entwicklung bestand bei 17 Patient*innen (74 %).

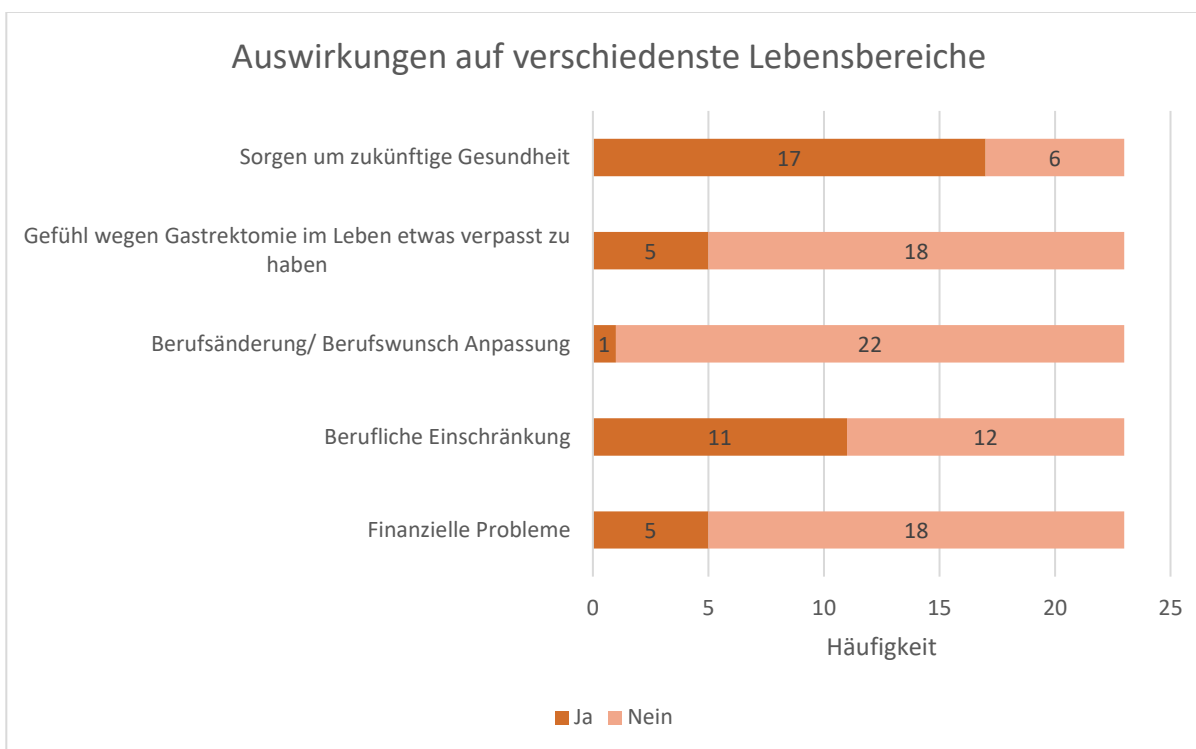


Abb. 8: Auswirkungen auf Finanzen, Beruf, zukünftige Gesundheit Erhoben von Patient*innen mit prädisponierender Genmutation für HDGC (n=23) nach erfolgter prophylaktischer Gastrektomie von Juni 2012 bis Juli 2022

3.3.6 Schwangerschaft und Familienplanung

An der Erhebung zu Schwangerschaft und Familienplanung, nahmen 15 Patientinnen teil. Zehn Patientinnen waren jünger und fünf älter als 39 Jahre. In der Gruppe der unter 39-jährigen Patientinnen gaben drei (30 %) an, postoperativ schwanger geworden zu sein oder ein Kind bekommen zu haben. 12 Patientinnen (70 %) verneinten dies. An den weiterführenden Fragen nahmen acht der 15 Patientinnen teil. Zwei dieser Patientinnen (40 %), beide jünger als 39 Jahre, berichteten über Schwierigkeiten, schwanger zu werden, sowie Probleme während der Schwangerschaft. Neun Patientinnen beantworteten die Frage nach dem grundsätzlichen Einfluss der Diagnose auf den Kinderwunsch. Sechs Patientinnen (66,7 %) sahen in ihrer Diagnose keinen Anlass, auf eine Schwangerschaft zu verzichten. Drei Patientinnen unter 39 Jahren gaben an, aufgrund der Diagnose von einer Schwangerschaft Abstand genommen zu haben.

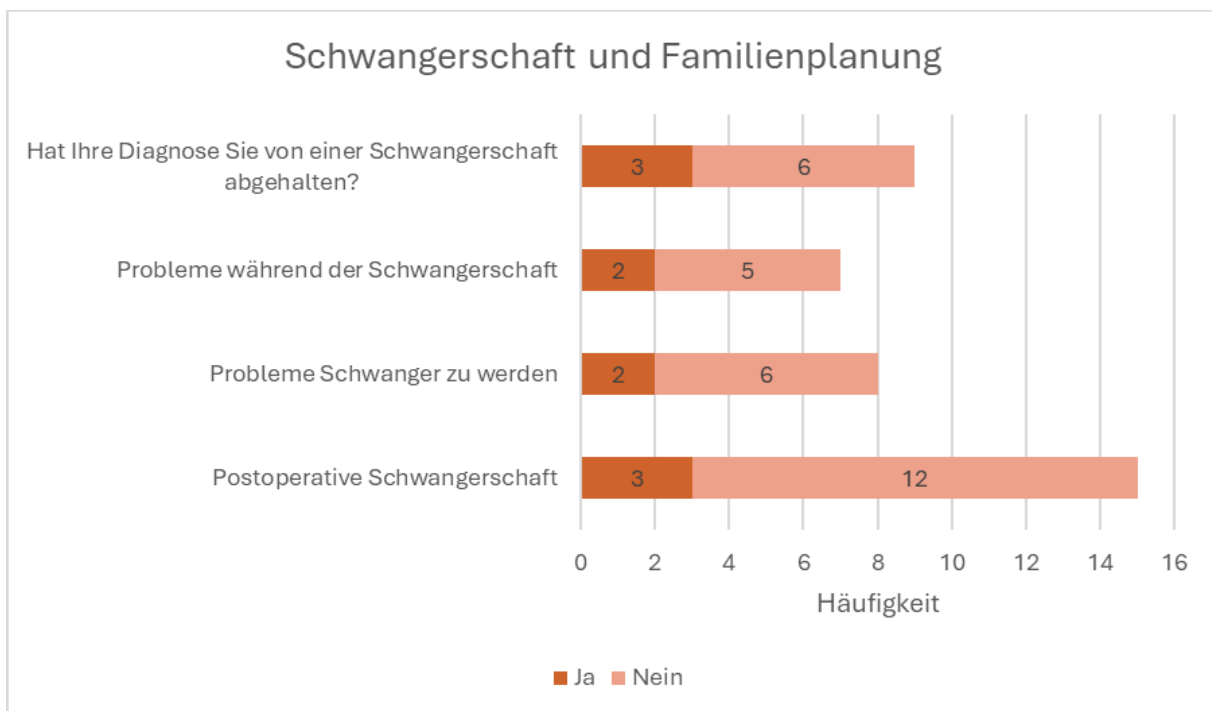


Abb. 9: Auswirkungen auf Schwangerschaft und Familienplanung
Erhoben von Patientinnen mit prädisponierender Genmutation für HDGC (n=23) nach erfolgter prophylaktischer Gastrektomie von Juni 2012 bis Juli 2022

3.3.7 Einschätzung von Gesundheit und Lebensqualität

Abschließend wurde eine Einschätzung der aktuellen Gesundheit und Lebensqualität abgefragt. Das aktuelle gesundheitliche Wohlbefinden wurde von 61 % der Patient*innen als „gut“ und von 13 % als „sehr gut“ eingeschätzt. Die subjektive aktuelle Lebensqualität wurde von etwa 70 % aller Befragten als „gut“ angegeben, weitere 17 % bewerteten ihre Lebensqualität als „sehr gut“.

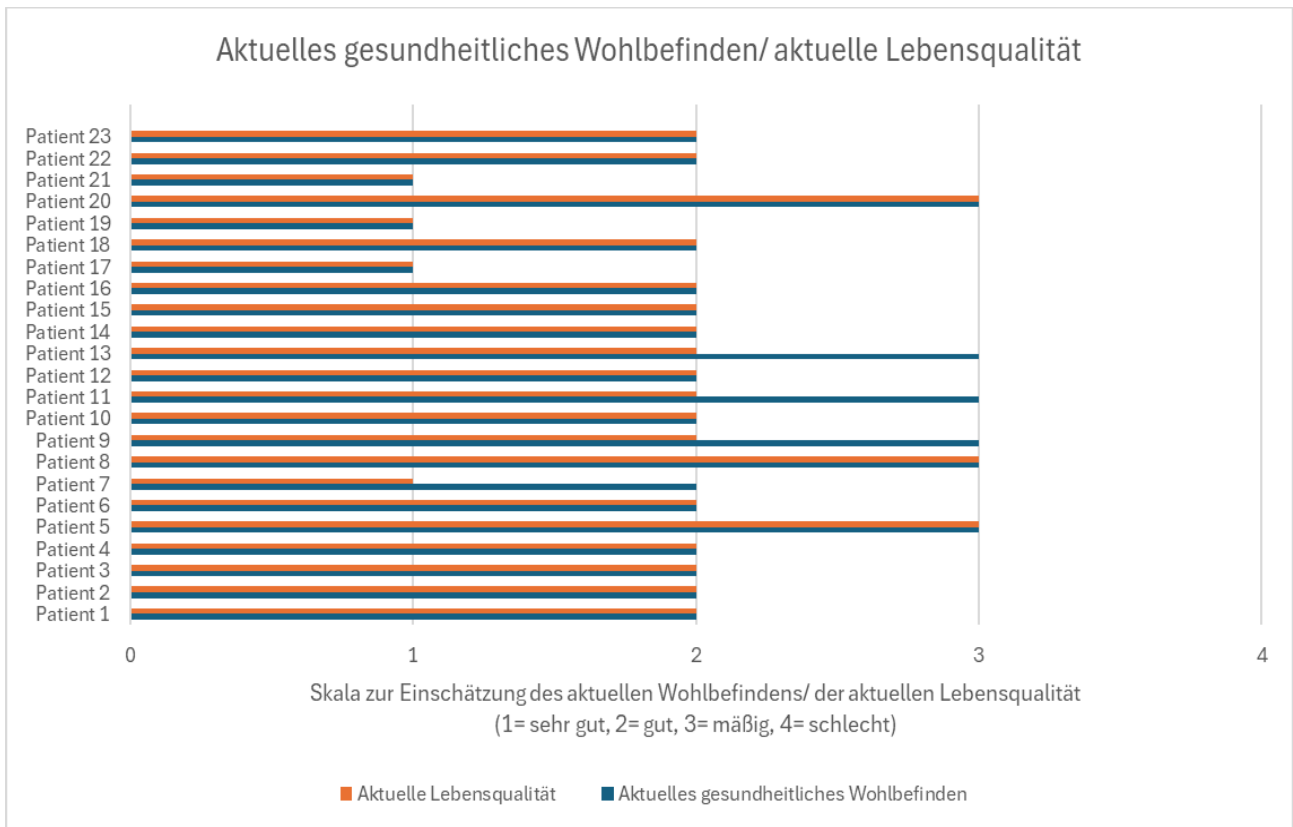


Abb. 10: Aktuelles gesundheitliches Wohlbefinden/ Lebensqualität Erhoben von Patient*innen mit prädisponierender Genmutation für HDGC (n=23) nach erfolgter prophylaktischer Gastrektomie von Juni 2012 bis Juli 2022. Die Einschätzung erfolgt anhand einer Skala von 1-4 (1= sehr gut, 2= gut, 3= mäßig, 4= schlecht).

3.4 Ergänzende Datenerhebung nicht operierter CDH1-Mutationsträger*innen

Ergänzend zur zentralen Datenerhebung wurde eine kleine Patientengruppe mit nachgewiesener hereditärer Genmutation für HDGC erfasst. Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Juli 2022 erhielten diese Patient*innen keine prophylaktische Gastrektomie. Diese Patientengruppe wurde nicht in die zentrale Auswertung zur postoperativen Lebensqualität nach prophylaktischer Gastrektomie eingeschlossen, dient jedoch zur Vervollständigung des untersuchten Patientenkollektivs. Die Datenerhebung erfolgte mithilfe eines selbst erstellten Fragebogens. Erfasst wurden Angaben zur Geschlechtszugehörigkeit sowie zum Zeitpunkt und Alter bei Diagnosestellung der erblichen Genmutation. Zudem thematisierte der Fragebogen die Gefühlslage, Zukunftsgedanken sowie Belastungen im Alltag, privaten Umfeld und Berufsleben. Die

Erhebung erfolgte anhand einer vierstufigen Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“). Abschließend wurde eine offene Freitextfrage zur größten Sorge im Hinblick auf eine mögliche zukünftige Operation gestellt. Das Patientenkollektiv umfasste sechs Patient*innen, davon fünf Männer und eine Frau. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 39 Jahre, der jüngste Patient war 16 Jahre, die älteste Patientin 63 Jahre alt. Die Diagnose wurde im Durchschnitt vier Jahre vor dem Zeitpunkt der Befragung gestellt. Alle Patient*innen gaben an, die frühzeitige Möglichkeit der Entdeckung und Behandlung einer Erkrankung als positiv zu empfinden. Drei Patient*innen beschrieben, dass das Wissen um die Genmutation mit einem Gefühl der besseren Kontrolle über ihr Leben einhergeht. Ein Patient berichtete in dem Zusammenhang über Niedergeschlagenheit, während drei Patient*innen ein Gefühl der Anspannung nannten. Vier von sechs Patient*innen beschrieben alltägliche Belastungen im Zusammenhang mit der Diagnose, wobei diese überwiegend als gering eingeschätzt wurden. Belastungen im privaten Umfeld wurden von fünf Patient*innen berichtet, berufliche Belastungen von einem Patienten. Dieser Patient gab an, seine berufliche Planung im Hinblick auf eine mögliche Gastrektomie angepasst zu haben. Auswirkungen auf die Familienplanung wurde insgesamt nur einmal genannt, begründet durch die Furcht vor einer möglichen Vererbung der Genmutation. Generell ließ sich erkennen, dass die Mehrheit der Patient*innen die Belastungen im Alltag, Privat-/ und Berufsleben mit „wenig“ dementsprechend gering einschätzte. In den Freitextangaben zur größten Sorge bei einer möglichen Operation wurden insbesondere befürchtete Einschränkungen der Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit, Schwierigkeiten bei der Nahrungsumstellung mit möglichem Nährstoffmangel sowie allgemeine postoperative Nebenwirkungen genannt. Ferner wurde vereinzelt die Sorge vor sozialer Ausgrenzung im Zusammenhang mit Essen und Trinken geäußert.

4. Diskussion

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die begrenzte Datenlage zu den kurz- und langfristigen Folgen einer prophylaktischen Gastrektomie bei überwiegend jungen, klinisch asymptomatischen CDH1-Mutationsträger*innen, deren Ausgangssituation sich deutlich von der von Patient*innen mit manifestem Magenkarzinom unterscheidet. Vor diesem Hintergrund adressiert die Arbeit zwei miteinander verknüpfte Fragestellungen. Die erste Fragestellung untersucht die körperlichen und psychischen Symptome des untersuchten Kollektivs anhand des EORTC QLQ-STO22, um diese systematisch zu beschreiben und mit bislang publizierten Patientenkollektiven vergleichend einzuordnen. Die zweite Fragestellung erweitert diese Perspektive, indem sie den zeitlichen Verlauf und die Persistenz postoperativer Beschwerden, altersbedingte Unterschiede sowie Auswirkungen auf zentrale Lebensbereiche wie Beruf, Partnerschaft, Familienplanung und Zukunftsperspektiven analysiert. Hierzu wurde ein eigens entwickelter, an den EORTC QLQ-C30 angelehnter Fragebogen eingesetzt. Die Ergebnisse zeigen, dass die prophylaktische Gastrektomie trotz präventiver Indikation mit einer relevanten körperlichen und psychischen Symptomlast einhergeht. Diese manifestiert sich überwiegend im ersten postoperativen Jahr, kann jedoch in Teilen darüber hinaus persistieren und reicht über klassische gastrointestinale Beschwerden hinaus. Gleichzeitig verdeutlichen die Ergebnisse, dass die subjektive Einschätzung der Lebensqualität insgesamt häufig positiv ausfällt, wenngleich differenzierte Einschränkungen in spezifischen körperlichen, psychischen und sozialen Dimensionen bestehen. Im Folgenden werden die Ergebnisse entlang der beiden Fragestellungen diskutiert, in den Kontext der bestehenden Literatur eingeordnet und hinsichtlich ihrer klinische Relevanz für Beratung, Entscheidungsfindung und langfristiger Nachsorge genetisch prädisponierter Patient*innen für HDGC reflektiert.

4.1 Körperliche und psychische Symptome

Um Redundanzen zu vermeiden und eine differenzierte Betrachtung zu ermöglichen, werden körperliche und psychische Symptome im Folgenden gemeinsam diskutiert. Es erfolgt eine klare methodische Trennung zwischen der symptomorientierten Erfassung

mittels EORTC QLQ-STO22 im Rahmen der ersten Fragestellung und den Daten zum zeitlichen Verlauf und zu persistierenden Symptomen, erhoben mithilfe des selbst entwickelten, an den QLQ-C30 angelehnten Fragebogens im Rahmen der zweiten Fragestellung.

In der symptomorientierten Erhebung wurden die Symptome Dysphagie, Reflux und Schmerzen als am stärksten körperlich belastend angegeben. Insbesondere Dysphagie wurde von älteren Patient*innen als deutlich einschränkend wahrgenommen. Mögliche Erklärungen aus früheren onkologischen Studien umfassen postoperative Anastomosenveränderungen im Bereich der Ösophagojejunostomie, sowie eine veränderte Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts (Levine et al., 1991). Auch im vorliegenden Kollektiv traten Anastomosenstenosen als postoperative Komplikation auf, was die klinische Relevanz dieses Mechanismus unterstreicht. In engem Zusammenhang mit der Dysphagie stehen Refluxbeschwerden, die von Patient*innen beider Altersgruppen berichtet wurden. Dysphagie und Reflux teilen dabei teilweise ähnliche pathophysiologische Grundlagen, insbesondere die veränderte Anatomie nach totaler Gastrektomie mit Verlust des physiologischen Anti-Reflux Mechanismus sowie funktionelle Störungen im Bereich der Ösophagojejunostomie. Refluxsymptome nach Gastrektomie wurden zuvor sowohl bei Patient*innen mit HDGC als auch bei Patient*innen mit maligner Grunderkrankung beschrieben (Dikic et al., 2012; Muir et al., 2016). Ein weiteres häufig genanntes Symptom ist der postoperative Schmerz, welcher im vorliegenden Patientenkollektiv zugleich als besonders einschränkend wahrgenommen wurde. Die Schmerzen klangen bei der Mehrzahl der Patient*innen innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach dem Eingriff ab. In etwa 30 % der Fälle persistierten die Schmerzen jedoch bis zum Zeitpunkt der Befragung. Der relevante Einfluss postoperativer Schmerzen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bereits in früheren Studien beschrieben und bestätigte sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit (Kaurah et al., 2019). Insbesondere jüngere Patient*innen beschrieben Schmerzen als relevante postoperative Belastung. Da diese Patient*innen präoperativ asymptomatisch waren, konnten bereits moderate Schmerzen subjektiv als relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität erlebt werden. Postoperative Schmerzen nach totaler Gastrektomie können multifaktoriell bedingt sein. Neben physiologischen Prozessen wie Wundheilung, Narbenbildung, möglichen Nervenverletzungen oder

Phantomschmerzen spielen funktionelle Veränderungen des Gastrointestinaltrakts eine zentrale Rolle bei der Entstehung postoperativer Beschwerden. Insbesondere das Dumping-Syndrom wird als eines der Hauptursachen postprandialer Beschwerden beschrieben und kann mit abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Dieses Syndrom zählt zu den am längsten persistierenden Beschwerden nach Gastrektomie und ist eine direkte Folge der fehlenden Reservoirfunktion des Magens und der beschleunigten Nahrungspassage in den Dünndarm (Franzke und Jähne, 2012; Kobayashi et al., 2011; Worster et al., 2014). Ergänzend wird die Entwicklung von Nahrungsmittelintoleranzen beschrieben, insbesondere einer postoperativen Laktoseintoleranz. Diese kann durch eine verzögerte Spaltung des Milchzuckers und einen relativen Laktasemangel bedingt sein und äußert sich klinisch in abdominalen Schmerzen, Flatulenzen und Diarrhöen. Ferner sind Veränderungen der intestinalen Motilität sowie der bakteriellen Besiedelung des Dünndarms zu berücksichtigen. Die veränderte Anatomie nach Gastrektomie, einschließlich ausgeschalteter Darmschlingen und reduzierter Flussgeschwindigkeit, kann eine bakterielle Fehlbesiedelung begünstigen und somit ebenfalls zur Schmerzsymptomatik beitragen (Franzke und Jähne, 2012). Hinzu berichteten 60 % der Patient*innen über persistierende Diarrhöen bis zum Zeitpunkt der Befragung. Diese lassen sich durch die zuvor beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen, insbesondere Dumping-assoziierte Transitbeschleunigung sowie Motilitäts- und Resorptionsstörungen des Dünndarms, erklären. Auch wenn eine direkte Zuordnung funktioneller Einschränkungen zu einzelnen gastrointestinalen Symptomen methodisch nicht möglich ist, deutet die parallele Ausprägung von Dysphagie, Reflux und Schmerzen sowie von alltagsrelevanten Einschränkungen auf einen funktionellen Zusammenhang hin.

Über die rein körperliche Symptomatik hinaus zeigten sich Auswirkungen auf den sozialen Alltag. Insbesondere Patient*innen über 39 Jahren gaben häufiger an, unter einem erschwerten sozialen Umgang zu leiden. In dieser Lebensphase sind soziale und berufliche Strukturen häufig stärker etabliert und gemeinsame Mahlzeiten nehmen eine zentrale Rolle in sozialen Interaktionen ein. Körperliche Beschwerden beim Essen könnten daher nicht nur als individuelle Einschränkung, sondern auch als Abweichung von gesellschaftlichen Erwartungen erlebt werden und so zu einer verstärkten subjektiven Belastung beitragen. Jüngere Patient*innen befinden sich demgegenüber häufiger in

flexibleren Lebensphasen und könnten sich weniger stark an solche sozialen Normen gebunden fühlen. Dies könnte erklären, warum Einschränkungen der sozialen Teilhabe in dieser Gruppe seltener berichtet wurden. Diese Befunde unterstreichen, dass persistierende gastrointestinale Symptome nach prophylaktischer Gastrektomie nicht isoliert betrachtet werden sollten, sondern in ihrem Zusammenspiel mit sozialen Rollen, Lebensphasen und Alltagsanforderungen zu interpretieren sind.

Darüber hinaus wurde mit dem Haarausfall ein weiteres Symptom beschrieben, welches primär das äußere Erscheinungsbild betrifft und damit eine Dimension der Lebensqualität, die häufig nur randständig berücksichtigt wird. Haarausfall wurde als besonders ausgeprägtes Symptom wahrgenommen und als körperlich belastend beschrieben. In der Auswertung des EORTC QLQ-STO22 zeigte sich Haarausfall bei einem Großteil der Patient*innen als eines der am stärksten beeinträchtigenden Symptome, unabhängig vom Alter. Dieser Befund ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass alle eingeschlossenen Patient*innen prophylaktisch operiert wurden und, mit Ausnahme einer einzelnen Patientin, keine adjuvante oder perioperative Chemotherapie erhielten. Während Haarausfall in onkologischen Kollektiven häufig als therapieassoziierte Nebenwirkung systemischer Chemotherapien beschrieben wird, stellt dieses Symptom bei prophylaktisch operierten CDH1-Mutationsträger*innen eine eigenständige postoperative Belastung dar. Haarverlust wird in der Literatur meist in Zusammenhang mit bariatrischen Operationen beschrieben, wonach ebenfalls erniedrigte Zink und Folsäure Werte im Blut zumeist bei jungen Frauen Einfluss nehmen, jedoch ist die genaue Ursache ungeklärt (Zhang et al., 2021).

Neben nutritiven Faktoren wird Stress als weiterer relevanter Einflussfaktor diskutiert. Größere operative Eingriffe stellen für den Organismus grundsätzlich ein erhebliches physiologisches Stressereignis dar, welches mit neuroendokrinen Veränderungen einhergeht. Dieses Stressniveau kann insbesondere bei postoperativen Komplikationen, etwa infektiösen Verläufen oder einer Sepsis, weiter ansteigen (Desborough, 2000). Bei CDH1-Mutationsträger*innen kommen zusätzliche psychische Belastungen hinzu, die sich aus der genetischen Prädisposition, damit verbundenen Zukunftsängsten sowie langfristigen körperlichen Veränderungen nach der Gastrektomie ergeben. Hierzu zählt insbesondere der ausgeprägte Gewichtsverlust, die dauerhafte Umstellung des Essverhaltens, persistierende gastrointestinale Symptome sowie Veränderungen im

sozialen Umgang. Als einschneidendes Lebensereignis kann die prophylaktische Gastrektomie mit einem erhöhten psychischen und körperlichen Stressniveau einhergehen. In diesem Zusammenhang wird ein möglicher Einfluss chronisch erhöhter Cortisolspiegel auf den Haarzyklus diskutiert, wodurch Haarverlust begünstigt werden könnte (Staufenbiel et al., 2013). Die genaue Pathophysiologie des postoperativen Haarausfalls ist auch unter Berücksichtigung dieser Faktoren bislang nicht abschließend geklärt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Haarausfall im Rahmen der prä- und postoperativen Aufklärung sowie der langfristigen Nachsorge gezielt zu thematisieren. Neben einer strukturierten ernährungsmedizinischen Betreuung ist dabei auch die Berücksichtigung psychosozialer Belastungsfaktoren von Bedeutung, da Haarausfall eine häufig unterschätzte, für die Betroffenen jedoch relevante Einschränkung der Lebensqualität darstellen kann.

Neben körperlichen Symptomen zeigten sich auch psychische Symptome als relevante Komponente der postoperativen Belastung. Angstgefühle traten in beiden Altersgruppen in vergleichbarer Ausprägung auf und gehörten zu den am stärksten wahrgenommenen psychischen Symptomen. Die zeitliche Einordnung konnte im Rahmen der zweiten Fragestellung erfasst werden und zeigte ein zum Teil über Jahre persistierendes Gefühl der Anspannung. Dieses wurde in beiden Altersgruppen genannt, trat jedoch bei jüngeren Patient*innen häufiger mit insgesamt längerer Dauer auf. Reizbarkeit oder depressive Verstimmung wurde demgegenüber seltener und weniger intensiv wahrgenommen. Passend dazu gaben 80 % der Patient*innen an, sich Sorgen um ihre zukünftige Gesundheit zu machen. Insbesondere bei den unter 39-jährigen Patientinnen zeigte sich hierbei eine klare Tendenz zu einer erhöhten Besorgnis. Diese Beobachtung könnte durch das junge Alter mit noch nicht abgeschlossenen Lebenszielen sowie durch das fortbestehende Risiko für die Entwicklung weiterer Krebserkrankungen beeinflusst sein. Die psychische Belastung ist dabei im Kontext der genetischen Prädisposition zu interpretieren. Für weibliche CDH1- Mutationsträgerinnen besteht auch nach erfolgter Gastrektomie ein weiterhin erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines lobulären Mammakarzinoms. Diese fortbestehende Risikokonstellation kann, gemeinsam mit den dauerhaften postoperativen Lebensumstellungen, einen relevanten Einfluss auf die psychische Gesundheit haben. Hinzu kommt, dass die Diagnose der genetischen Prädisposition bei vielen Patient*innen erst im Zusammenhang mit einer schweren

Erkrankung oder dem Versterben eines nahen Angehörigen gestellt wurde. Diese familiäre Krankheits- und Verlusterfahrung durch den Tod von Angehörigen stellt einen wichtigen Kontextfaktor dar und könnte die ausgeprägte psychische Belastung zusätzlich verstärken. Abschließend ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der vorliegenden Studie keine präoperative Erhebung der psychischen Gesundheit durchgeführt wurde. Entsprechend lassen sich keine Aussagen darüber treffen, inwieweit die berichteten psychischen Symptome bereits vor dem operativen Eingriff bestanden oder sich erst postoperativ entwickelt haben. Im Vergleich zu bestehender Literatur zeigen sich Unterschiede im zeitlichen Verlauf körperlicher und psychischer Symptome, die wesentlich durch die jeweiligen Studiendesigns erklärbar sind. Worster et al. beschrieben in ihrer prospektiven Studie eine raschere Erholung der psychischen im Vergleich zur physischen Gesundheit (Worster et al., 2014). Auch Muir et al. zeigten in einer prospektiven Langzeitbeobachtung, dass psychische Symptome in der Regel innerhalb der ersten neun postoperativen Monate zurückgingen, während körperliche Beschwerden häufig länger persistierten (Muir et al., 2016). Demgegenüber zeigen die Ergebnisse des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs, basierend auf einer retrospektiven Selbsteinschätzung, eine Persistenz von körperlichen als auch psychischen Beeinträchtigungen bei einem Teil der Patient*innen über ein Jahr hinaus. Diese Befunde deuten darauf hin, dass körperliche und psychische Belastungen nach prophylaktischer Gastrektomie bei einzelnen Betroffenen parallel und langfristig fortbestehen können. Ergänzend weisen andere Studien darauf hin, dass ein Gefühl der Reue nach prophylaktischer Gastrektomie insbesondere bei Patient*innen mit ausgeprägten postoperativen Komplikationen oder langfristiger Morbidität auftreten kann. Dieses Empfinden wurde vor allem dann beschrieben, wenn sich im Resektat kein Karzinomnachweis fand und der subjektive empfundene Nutzen des operativen Eingriffs infrage gestellt wurde (Gamble et al., 2022). Insgesamt verdeutlicht dies die enge Verknüpfung zwischen persistierenden Symptomen, psychischer Verarbeitung und der langfristigen Bewertung des operativen Eingriffs.

4.1.1 Gewichtsveränderungen und Körperbild

Ein zentrales Ergebnis dieser Arbeit betrifft die ausgeprägten Gewichtsveränderungen nach prophylaktischer Gastrektomie. Alle Patient*innen berichteten postoperativ über

einen relevanten Gewichtsverlust von durchschnittlich mehr als 18 kg, was mit den Ergebnissen früherer Studien bei CDH1- Mutationsträger*innen übereinstimmt (Kaurah et al., 2019; Norton et al., 2007; Worster et al., 2014). Dieser Befund unterstreicht die erhebliche körperliche Konsequenz des Eingriffs. Für prophylaktisch operierte CDH1- Mutationsträger*innen kommt dem Gewichtsverlust eine besondere Bedeutung zu, da dieser nicht durch eine tumorassoziierte Kachexie oder systemische Chemotherapie erklärbar ist, sondern ausschließlich auf die operative Veränderung der gastrointestinalen Anatomie zurückzuführen ist.

Neben der anatomischen Veränderung können weitere Faktoren wie die gewählte Operationstechnik, postoperative Diarrhöen, die individuelle Adaptation der Essgewohnheiten sowie die Umsetzung ernährungsmedizinischer Empfehlungen den Gewichtsverlauf beeinflussen. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass eine strukturierte ernährungsmedizinische Begleitung bereits präoperativ sowie im langfristigen Verlauf essenziell ist. Zentrale Bestandteile der postoperativen Betreuung sind neben einer individuellen Ernährungsberatung auch die regelmäßige Kontrolle von Mikro- und Makronährstoffen sowie des Blutzuckerspiegels. Insbesondere der Prävention von Mangelzuständen zur Vermeidung einer verminderten Knochendichte kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu (Gamble et al., 2022; Kano et al., 2023). Ergänzend sollte die subjektive Wahrnehmung des Gewichtsverlusts aktiv thematisiert werden, da dieser für viele Patient*innen einen wesentlichen Bestandteil der postoperativen Belastung darstellt. Da sich der Gewichtsverlust bei allen Betroffenen zeigte, erscheint eine perioperative diätetische Unterstützung mit regelmäßiger Reevaluation notwendig. Generell wird empfohlen, täglich sechs bis zwölf kleinere Mahlzeiten gleichmäßig über den Tag verteilt einzunehmen (Franzke und Jähne, 2012). Leitliniengerecht sollten zudem bereits eine Woche präoperativ, auch ohne manifeste Mangelernährung, immunmodulierende Trinklösungen eingesetzt werden. Postoperativ zeigen sich klare Vorteile einer frühzeitigen enteralen Ernährung. Des Weiteren wird eine lebenslange parenterale Vitamin-B12 Substitution empfohlen. Bei Auftreten einer Steatorrhoe sollte ergänzend eine Substitution von Pankreasenzymen erfolgen (Moehler et al., 2019).

Im Kontext des ausgeprägten postoperativen Gewichtsverlusts ist auch die subjektive Wahrnehmung des eigenen Körperbildes zu berücksichtigen. In onkologischen Kollektiven mit manifestem Magenkarzinom nach kurativer Gastrektomie wurde beschrieben, dass

das Körperbild in der Selbstwahrnehmung auch über ein Jahr postoperativ hinaus deutlich beeinträchtigt bleibt und nicht mit der präoperativen Ausgangssituation vergleichbar ist (Kobayashi et al., 2011). Studien von Patient*innen mit HDGC nach prophylaktischer Gastrektomie zeigten keine vergleichbar ausgeprägten negativen Veränderungen des Körperbildes (Muir et al., 2016). Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gestützt. In der Auswertung des EORTC QLQ-STO22 zeigte sich der Score für das Item „Body Image“ in beiden Altersgruppen moderat ausgeprägt und unterschied sich nicht wesentlich zwischen jüngeren und älteren Patient*innen. Trotz des erheblichen Gewichtsverlusts wurde das Körperbild somit nicht als dominierende Belastung wahrgenommen. Dies spricht dafür, dass die subjektive Körperwahrnehmung bei prophylaktisch operierten CDH1- Mutationsträger*innen weniger stark beeinträchtigt ist als bei Patient*innen mit manifestem Magenkarzinom. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt in der besonderen Ausgangssituation dieser Patientengruppe. Die prophylaktische Gastrektomie erfolgt in der Regel geplant, bei zuvor klinisch asymptomatischen Patient*innen und im Rahmen einer intensiven genetischen und chirurgischen Aufklärung. Die frühzeitige Auseinandersetzung mit den körperlichen Konsequenzen des Eingriffs sowie eine realistische Erwartungshaltung könnten dazu beitragen, postoperative körperliche Veränderungen, einschließlich dem Gewichtsverlust, besser zu akzeptieren. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass diese vorbereitende Phase einen protektiven Effekt auf die subjektive Körperwahrnehmung haben kann, auch wenn objektiv relevante körperliche Veränderungen bestehen.

Im Zusammenhang mit den beschriebenen Gewichtsveränderungen und gastrointestinalen Symptomen ist auch das gewählte Rekonstruktionsverfahren nach prophylaktischer Gastrektomie zu berücksichtigen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine deutliche Überzahl an Patient*innen mit Roux-en-Y-Rekonstruktion, während lediglich ein kleiner Teil der Patient*innen eine Pouch-Anlage erhielt. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Pouch-Gruppe war eine differenzierte Subgruppenanalyse nicht möglich und dementsprechend auch keine Aussagekraft hinsichtlich möglicher Unterschiede zwischen den Rekonstruktionsverfahren. Dieser Aspekt ist für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung, da in der bestehenden Literatur Unterschiede zwischen Roux-en-Y-Rekonstruktion ohne Pouch und mit Pouch-Anlage insbesondere in Bezug auf die Nahrungsaufnahme, Refluxsymptomatik und das Auftreten von Dumping-Symptomen

beschrieben wurden (Kono et al., 2003; Mochiki et al., 2004). Auswirkungen auf das Körpergewicht zeigten sich je nach Operationstechnik nur in den ersten 12 Monaten, danach glichen sich die Gewichtswerte in einem Zeitfenster von 1-2 Jahren an. Vor diesem Hintergrund ist nicht auszuschließen, dass das Rekonstruktionsverfahren einen Einfluss auf die postoperative Symptomwahrnehmung und damit auf einzelne Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben könnte. Die fehlende Möglichkeit einer vergleichenden Analyse in der vorliegenden Arbeit verdeutlicht zugleich den Bedarf an größeren Studien, die den Einfluss des Rekonstruktionsverfahrens auf Symptome und Lebensqualität bei prophylaktisch operierten, genetisch prädisponierten Patient*innen für HDGC systematisch untersuchen. Eine solche Differenzierung erscheint insbesondere im Hinblick auf die langfristige Betreuung und Beratung dieser Patientengruppe von klinischer Relevanz.

4.1.2 Postoperative Schwäche und Regeneration der körperlichen Belastbarkeit

Das subjektive Empfinden körperlicher Schwäche stellt sich in dem vorliegenden Patientenkollektiv als relevantes und teilweise persistierendes Symptom nach prophylaktischer Gastrektomie dar. Im Rahmen des selbst entwickelten, an den EORTC QLQ C-30 angelehnten Fragebogens, berichteten zehn Patient*innen (43,5 %) ein Schwächegefühl bis zum Zeitpunkt der Befragung wahrzunehmen. Die Symptombdauer betrug in den meisten Fällen länger als ein Jahr nach dem operativen Eingriff. Diese Beobachtung verdeutlicht, dass sich auch bei zuvor asymptomatischen Patient*innen eine anhaltende Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit entwickeln kann, die nicht durch tumorassoziierte Faktoren erklärbar ist. Im Hinblick auf die postoperative Regeneration zeigten sich in der vorliegenden Arbeit altersabhängige Unterschiede in der Dauer der wahrgenommenen Erholungsphase. Während jüngere Patient*innen überwiegend eine Wiedererlangung der körperlichen Belastbarkeit innerhalb von sechs Monaten angaben, benötigten ältere Patient*innen häufig bis zu einem Jahr, um ein vergleichbares Funktionsniveau im Alltag zu erreichen. Die Regenerationsdauer von bis zu 12 Monaten zeigte sich auch in früheren Studienergebnissen an CDH1-Mutationsträger*innen, ohne altersabhängige Unterschiede zu analysieren (Worster et al., 2014). Im Vergleich dazu berichteten Studien von onkologischen Patient*innen mit manifestem Magenkarzinom ohne Genmutation, die im Durchschnitt deutlich älter waren,

von einer teilweise über Jahre anhaltenden Einschränkung der körperlichen Funktion (Yu et al., 2016). Neben dem höheren Lebensalter dürften hierbei tumorassoziierte Symptome sowie zusätzliche Belastungen durch perioperative oder adjuvante Therapien eine wesentliche Rolle spielen. Diese Faktoren lagen in dem jungen, klinisch asymptomatischen und prophylaktisch operierten Patientenkollektiv dieser Arbeit nicht vor. Altersabhängige Unterschiede in der Regenerationsfähigkeit sind aus rehabilitationswissenschaftlichen Studien bekannt und werden unter anderem mit einer altersabhängig reduzierten muskulären Anpassungsfähigkeit, einer langsameren metabolischen Adaptation sowie einer höheren Prävalenz von Begleiterkrankungen erklärt (Fried et al., 2001; Lexell, 1995). Obwohl die Patient*innen dieser Studie überwiegend jung und klinisch asymptomatisch waren, scheinen altersbezogene Unterschiede auch in diesem Kollektiv relevant zu sein. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass die subjektive Wahrnehmung der Regeneration nicht ausschließlich durch physiologische Faktoren bestimmt wird, sondern auch durch altersabhängige Erwartungen, soziale Rollen und Lebensumstände beeinflusst werden kann. Jüngere Patient*innen befinden sich häufig in Lebensphasen mit höherer körperlicher Aktivität und beruflicher Flexibilität, wohingegen ältere Patient*innen postoperative Einschränkungen eher im Kontext bereits bestehender körperlicher Veränderungen und beruflicher Verpflichtungen wahrnehmen könnten. Dies könnte zu einer verlängerten subjektiv empfundenen Regenerationsphase beitragen.

4.2 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen stellen einen potenziellen Einflussfaktor auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. In der vorliegenden Arbeit traten bei 34,8 % postoperative Komplikationen auf, überwiegend in Form von Anastomosenstenosen (26 %), die in den meisten Fällen interventionell, durch endoskopische Bougierung, behandelt werden konnten. Im Vergleich dazu berichteten frühere Studien über deutlich höhere Komplikationsraten bis zu 46 %, wobei insbesondere Anastomoseninsuffizienzen und pulmonale Komplikationen beschrieben wurden (Hebbard et al., 2009; Kaurah et al., 2019). Trotz vergleichbaren Patientenalters lassen sich die Unterschiede in den berichteten Komplikationsraten durch methodische Unterschiede in Definition und Erfassung postoperativer Komplikationen erklären. Zudem sind zeitliche Effekte im Sinne

einer Weiterentwicklung chirurgischer Techniken sowie verbesserter perioperativer Standards zu berücksichtigen. Auch strukturelle Unterschiede zwischen spezialisierten Hochvolumen-Zentren und multizentrischen Kohorten können Einfluss auf die berichteten Komplikationsraten haben. Unterschiede in der Anastomosentechnik scheinen hingegen keinen relevanten Einfluss auf die Komplikationsrate zu haben, da frühere Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen handgenähten Einzelknopfnähten und Staplerverfahren zeigen konnten (Franzke und Jähne, 2012). Zudem wurden in einigen Kollektiven Patient*innen mit präoperativ histologisch auffälligen Befunden oder Karzinomen eingeschlossen, was mit komplexeren Eingriffen und einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert sein kann. Bezugnehmend auf die subjektiv empfundene Belastung durch postoperative Folgen gaben 44 % der Patient*innen eine geringe und 35 % eine mäßige alltägliche Beeinträchtigung an, während nur eine Minderheit (9 %) von einer starken Belastung berichtete. Diese milde Einschätzung könnte durch das aktive, präventiv motivierte Entscheidungshandeln der Betroffenen begünstigt sein, da die prophylaktische Gastrektomie mit dem Gefühl einer deutlichen Reduktion des individuellen Magenkarzinomrisikos und damit verbundener Erleichterung einhergehen kann. Zudem deutet die zeitliche Distanz zur Operation bei einem Großteil der Patient*innen auf eine fortschreitende Anpassung an die veränderte Lebenssituation hin. Aufgrund der begrenzten Fallzahl und des deskriptiven Studiendesigns war eine differenzierte Analyse der Lebensqualität in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen nicht vorgesehen. Es ist jedoch anzunehmen, dass insbesondere interventionspflichtige Komplikationen den postoperativen Erholungsprozess und die subjektive Symptomwahrnehmung beeinflussen können.

4.3 Einfluss auf zentrale Lebensbereiche

Die zweite Fragestellung dieser Arbeit untersuchte die Auswirkungen der prophylaktischen Gastrektomie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie auf zentrale Lebensbereiche der genetisch prädisponierten Patient*innen. Von besonderer Relevanz sind die Ergebnisse zu beruflichen und finanziellen Aspekten. Obwohl die meisten Patient*innen ihren Berufswunsch nicht verändern mussten und nur selten finanzielle Belastungen auftraten, zeigte sich dennoch bei einem relevanten Anteil eine zumindest zeitweise Einschränkung im Berufsalltag. Vor dem Hintergrund des jungen

Alters der Patient*innen unterstreichen diese Befunde die Bedeutung einer frühzeitigen und realistischen Aufklärung über mögliche funktionelle Einschränkungen und deren potenzielle Auswirkungen auf Ausbildung, Berufseinstieg und berufliche Entwicklung (Lim et al., 2014). Ein zentrales Alleinstellungsmerkmal der vorliegenden Arbeit ist die detaillierte Erhebung zu Schwangerschaft und Familienplanung, welche in bisherigen Studien zur prophylaktischen Gastrektomie bei CDH1- Mutationsträger*innen kaum berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Schwangerschaft nach totaler prophylaktischer Gastrektomie grundsätzlich möglich ist. Dies wird durch drei Patientinnen belegt, die nach dem operativen Eingriff schwanger wurden und gesunde Kinder zur Welt brachten. Gleichzeitig berichtete ein Teil der Patientinnen von Schwierigkeiten, schwanger zu werden, sowie belastenden Erfahrungen während der Schwangerschaft. Ein möglicher Einflussfaktor hierfür könnte ein Mikro- und Makronährstoffmangel infolge der Gastrektomie sein, der sowohl die Fertilität als auch den Schwangerschaftsverlauf beeinflussen kann. Allerdings ist hervorzuheben, dass das Eintreten und der Verlauf einer Schwangerschaft einem multifaktoriellen Prozess unterliegen, der neben dem Ernährungsstatus auch physische, psychische und hormonelle Faktoren umfasst. Entsprechend lassen sich die genauen Ursachen für ausbleibende Schwangerschaften oder Schwangerschaftskomplikationen im vorliegenden Patientenkollektiv nicht eindeutig bestimmen. Darüber hinaus berichteten einzelne Patientinnen von einer bewussten Entscheidung gegen eine Schwangerschaft, wobei sowohl die genetische Prädisposition als auch die langfristigen Folgen der Gastrektomie als relevante Einflussfaktoren genannt wurden. Diese Aspekte sind in der bisherigen Literatur kaum abgebildet, obwohl sie für junge CDH1- Mutationsträgerinnen eine zentrale Rolle in der Lebensplanung spielen. Die Datenlage ist insgesamt sehr begrenzt, da bislang lediglich vier weitere Fälle beschrieben wurden, in denen Frauen mit CDH1-Mutation nach erfolgter Gastrektomie schwanger wurden (Kaurah et al., 2010). Orientierend können Studien zu Schwangerschaften nach bariatrischen Operationen herangezogen werden. Diese zeigen, dass bei adäquater interdisziplinärer Betreuung mit strukturierter Ernährungsberatung und regelmäßiger Kontrolle potenzieller Nährstoffdefizite Schwangerschaften überwiegend komplikationslos verlaufen können (Karmon und Sheiner, 2008; Patel et al., 2008). Vor diesem Hintergrund erscheint eine vorausschauende Schwangerschaftsplanung mit engmaschiger

ernährungsmedizinischer und geburtshilflicher Betreuung essenziell, um mütterliche Mangelzustände sowie potenzielle Wachstums- und Entwicklungsstörungen des Fetus frühzeitig zu erkennen und zu vermeiden. Im Kontext einer bekannten CDH1- Mutation besteht bei bestehendem Kinderwunsch zudem die Möglichkeit der Präimplantationsdiagnostik, deren diagnostische Genauigkeit bei über 99 % liegt und die unter bestimmten rechtlichen Voraussetzungen durchgeführt werden darf (Shenoy, 2019; Simpson, 2010). Die Sorge, eine genetische Prädisposition an den Nachwuchs weiterzugeben, ist bei Patient*innen mit erblichen Erkrankungen weit verbreitet (Quinn et al., 2012). Auch wenn in der vorliegenden Studie nur eine Minderheit der Patientinnen (34 %) diese Befürchtung äußerte, unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung einer umfassenden Beratung zu reproduktiven Optionen im Rahmen der genetischen und präoperativen Aufklärung (Post et al., 2015).

Ein bemerkenswertes Ergebnis dieser Arbeit ist die Diskrepanz zwischen der teils ausgeprägten körperlichen und psychischen Symptomlast und der überwiegend positiven Bewertung der aktuellen Lebensqualität. Dieses Spannungsfeld ist auch aus anderen Bereichen der onkologischen und präventiven Medizin bekannt und verdeutlicht den subjektiven Charakter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Cella, 1994). Mögliche Erklärungen hierfür sind angepasste Bewältigungsstrategien, eine bewusste Akzeptanz postoperativer Einschränkungen sowie die subjektiv empfundene Sicherheit durch die Reduktion des Krebsrisikos nach erfolgreichem operativen Eingriff. Für viele Patient*innen scheint die prophylaktische Gastrektomie trotz funktioneller Einschränkungen mit einem Zugewinn an psychischer Sicherheit verbunden zu sein, was sich positiv auf die Gesamtbewertung der Lebensqualität auswirkt.

4.4 Einordnung der Ergebnisse im Kontext der bestehenden Literatur und klinischer Relevanz

Ein zentraler Aspekt bei der Einordnung der vorliegenden Ergebnisse ist die stringente Abgrenzung der unterschiedlichen Patientenkollektive, die sich einer Gastrektomie unterziehen. Patient*innen mit manifestem Magenkarzinom unterscheiden sich grundlegend von genetisch prädisponierten CDH-1- Mutationsträger*innen hinsichtlich Indikation, Alter, klinischer Ausgangssituation, Begleiterkrankungen sowie des therapeutischen Gesamtkontextes. Diese Unterschiede haben unmittelbare

Konsequenzen für die Interpretation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und schränken die Übertragung bestehender Studiendaten zwischen beiden Patientengruppen erheblich ein. Patient*innen mit gesichertem Magenkarzinom ohne genetische Prädisposition werden aufgrund einer manifesten malignen Erkrankung operiert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestehen häufig bereits klinische Symptome wie Gewichtsverlust, Schmerzen, Dysphagie oder eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Darüber hinaus erhalten viele dieser Patient*innen eine perioperative oder adjuvante Chemotherapie, deren Nebenwirkungen wie beispielsweise Fatigue, gastrointestinale Beschwerden, Polyneuropathien und psychische Belastungen, sowohl die präoperative Ausgangssituation als auch die postoperative Lebensqualität maßgeblich beeinflussen (Moehler et al., 2019). Epidemiologisch handelt es sich beim Magenkarzinom überwiegend um eine Erkrankung des höheren Lebensalters. In Deutschland lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2020 bei 75 Jahren für Frauen und 71 Jahren für Männer. Zudem wiesen etwa 40 % der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 37 % bei Frauen und 33 % bei Männern (Robert Koch-Institut, 2023). Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass tumorbedingte ebenso wie therapieassoziierte Faktoren die gesundheitsbezogene Lebensqualität dieser Patient*innen wesentlich prägen.

Demgegenüber handelt es sich bei CDH1- Mutationsträger*innen um ein grundlegend anderes Patientenkollektiv. Die prophylaktische Gastrektomie erfolgt nicht zur Behandlung einer bestehenden malignen Erkrankung, sondern zur Prävention eines DMK. Die Betroffenen sind überwiegend jung, klinisch asymptomatisch und befinden sich häufig in Lebensphasen mit zentralen biografischen Entscheidungen im Hinblick auf Beruf, Partnerschaft, Familienplanung und langfristige Lebensperspektiven. Präoperativ bestehen in der Regel keine körperlichen Einschränkungen, sodass die postoperativen Veränderungen der Lebensqualität nicht vor dem Hintergrund einer bereits bestehenden Erkrankung interpretiert werden können. Während onkologische Patient*innen häufig bereits präoperativ symptomatisch sind und zusätzlich durch perioperative oder adjuvante Therapien belastet werden, handelt es sich bei CDH-1- Mutationsträger*innen überwiegend um junge, klinisch asymptomatische Individuen. Diese grundlegend unterschiedliche Ausgangssituation beeinflusst maßgeblich die Wahrnehmung postoperativer Einschränkungen sowie deren subjektive Bewertung.

Gleichzeitig bleibt bei weiblichen CDH1- Mutationsträgerinnen auch nach erfolgter Gastrektomie ein weiterhin erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines lobulären Mammakarzinoms bestehen, was einen zusätzlichen psychosozialen Belastungsfaktor darstellt und die psychische Gesundheit langfristig beeinflussen kann.

Die Möglichkeit einer endoskopischen Überwachung bei HDGC wird in der Literatur kritisch beurteilt. Frühkarzinome treten häufig multifokal, submukös und ohne makroskopisch sichtbare Läsionen auf, sodass sie selbst bei engmaschiger Überwachung mit multiplen Biopsien übersehen werden können. Mehrere Studien zeigen, dass trotz negativer endoskopischer Befunde sowie unauffälliger CT- und PET-Bildgebung im Gastrektomiepräparat invasive Siegelringzellkarzinome nachgewiesen wurden (Norton et al., 2007). In früheren Untersuchungen wurde die prophylaktische Gastrektomie bei einem Großteil der operierten CDH-1- Mutationsträger*innen retrospektiv nicht als rein präventiv, sondern als therapeutisch notwendig eingestuft, da die histopathologische Aufarbeitung Karzinomherde oder fortgeschrittene Läsionen ergab. Hervorzuheben ist, dass präoperativ keine positiven Biopsien vorlagen und ein Großteil der Patient*innen asymptomatisch war (Moehler et al., 2019; Seevaratnam et al., 2012). Diese Befunde verdeutlichen die diagnostischen Limitationen der endoskopischen Überwachung und unterstreichen die besondere Tragweite der Entscheidung zugunsten einer prophylaktischen Gastrektomie bei CDH1- Mutationsträger*innen.

Die bisherige Evidenz zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Gastrektomie basiert überwiegend auf Studien mit Patient*innen mit manifestem Magenkarzinom ohne genetische Prädisposition. In diesen Kollektiven werden insbesondere Dysphagie, Reflux und Schmerzen als langfristig relevante Symptome beschrieben (Kong et al., 2012; Yu et al., 2016). Auch Angstsymptome können über mehrere Jahre persistieren, wobei tumor- und therapiebedingte Faktoren maßgeblich zur psychischen Belastung beitragen (Yu et al., 2016). Demgegenüber liegen bislang nur wenige Studien zur Lebensqualität von CDH1- Mutationsträger*innen nach prophylaktischer Gastrektomie vor. Sowohl diese Studien als auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch, dass vergleichbare funktionelle und psychische Symptome auch bei prophylaktisch operierten Patient*innen auftreten können, obwohl tumorassoziierte Beschwerden fehlen und kein Einfluss durch systemtherapeutische Maßnahmen besteht (Kaurah et al., 2019; Muir et al., 2016; Worster et al., 2014). Eine direkte Übertragung von Daten aus onkologischen

Kollektiven auf prophylaktisch operierte CDH1- Mutationsträger*innen ist daher nicht zulässig. Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Symptomlast ist vielmehr primär auf die anatomischen und funktionellen Folgen der Gastrektomie sowie auf psychosoziale Konsequenzen der genetischen Prädisposition zurückzuführen. Darüber hinaus zeigen frühere Studien, dass die Entscheidung zugunsten einer prophylaktischen Gastrektomie bei CDH-1 Mutationsträger*innen maßgeblich von psychosozialen Faktoren beeinflusst wird. Insbesondere das Bedürfnis nach Kontrolle über das individuelle Magenkarzinomrisiko sowie der Wunsch, den Kreislauf familiärer Krankheits- und Verlusterfahrungen im Zusammenhang mit dem Magenkarzinom zu durchbrechen, wurden als zentrale Entscheidungsdeterminanten beschrieben (Hoskins et al., 2022). Im Vergleich zur endoskopischen Überwachung mit seriellen Biopsien stellten insbesondere der mit der Wartezeit auf Untersuchungsergebnisse verbundene Stress sowie anhaltende Angstgefühle entscheidende Faktoren dar, die Entscheidung zugunsten einer prophylaktischen Gastrektomie beeinflussten. Demgegenüber wurde Vertrauen in die endoskopische Überwachung und die betreuenden Gesundheitsdienstleister als wesentlicher Grund gegen eine prophylaktische Operation und für ein abwartendes Vorgehen genannt, insbesondere bei Betroffenen ohne bisherige familiäre Manifestation eines Magenkarzinoms. Ergänzend beeinflussen lebensphasenspezifische Faktoren wie Alter, berufliche, finanzielle, soziale und familiäre Rahmenbedingungen sowie der Bildungsstand maßgeblich den individuell gewählten Zeitpunkt einer Gastrektomie (Hoskins et al., 2022; McGarragle et al., 2021).

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse dieser Arbeit die Notwendigkeit, die Lebensqualität von prophylaktisch operierten CDH1- Mutationsträger*innen eigenständig und differenziert zu betrachten. Diese Arbeit schließt eine wesentliche Forschungslücke, indem sie erstmals langfristige körperliche, psychische und soziale Auswirkungen dieses präventiven Eingriffs systemisch erfasst. Die gewonnenen Erkenntnisse stellen für die behandelnden Ärzt*innen eine zentrale Grundlage für eine realistische präoperative Beratung, individualisierte Entscheidungsfindung und bedarfsgerechte Langzeitnachsorge der CDH1- Mutationsträger*innen dar. Gleichzeitig ermöglichen die erhobenen Daten den betroffenen Patient*innen eine fundierte Einschätzung potenzieller kurz- und langfristiger Folgen der prophylaktischen Gastrektomie und unterstützen damit die individuelle Entscheidungsfindung für oder gegen den operativen Eingriff. Auf dieser

Basis können bestehende Ängste frühzeitig thematisiert, individuelle Sorgen aufgegriffen und Unsicherheiten im Entscheidungsprozess reduziert werden. Insgesamt tragen diese Erkenntnisse wesentlich zu einer patientenzentrierten Versorgung genetisch prädisponierter Patient*innen für HDGC bei.

4.5 Ergänzende Perspektive nicht operierter CDH1- Mutationsträger*innen

Zur Vervollständigung des Patientenkollektivs gingen auch Rückmeldungen von sechs CDH1-Mutationsträger*innen ein, die sich zum Zeitpunkt der Befragung noch keiner prophylaktischen Gastrektomie unterzogen haben. Diese Gruppe setzte sich aus fünf Männern und einer Frau zusammen, mit einem Altersbereich zwischen 16 und 63 Jahren. Vier der sechs Personen waren jünger als 39 Jahre. Die Angaben dieser Patient*innen wurden nicht in die Hauptanalyse einbezogen, sondern dienen einer ergänzenden Einordnung präoperativer Wahrnehmungen und Entscheidungsprozesse. Alle nicht operierten Patient*innen äußerten sich positiv zur erfolgten genetischen Testung und beschrieben diese als hilfreich für die persönliche Lebensplanung. Gleichzeitig wurde die genetische Prädisposition als psychisch belastend wahrgenommen. Insbesondere die Sorge um die zukünftige Gesundheit wurde von dieser Gruppe verstärkt angegeben, dahingegen wurden Einschränkungen im aktuellen Alltag nur als gering eingeschätzt. Diese Diskrepanz verdeutlicht, dass die präoperative Belastung weniger durch gegenwärtige funktionelle Einschränkungen als vielmehr durch zukünftige Konsequenzen geprägt ist. Zentral thematisiert wurden Ängste im Hinblick auf eine potenziell eingeschränkte postoperative Lebensqualität. Dabei stand insbesondere die Befürchtung alltäglicher Einschränkungen, einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit sowie sozialer Ausgrenzung im Zusammenhang mit veränderten Essgewohnheiten im Vordergrund. Das gemeinsame Essen wurde dabei als sozial besonders sensibler Bereich wahrgenommen, in dem Abweichungen von gewohnten Mustern als potenziell stigmatisierend erlebt werden können. In einem Einzelfall wurde zudem eine bewusste Anpassung der Familienplanung aufgrund der genetischen Prädisposition angegeben, was die weitreichenden psychosozialen Auswirkungen der Diagnose unterstreicht, auch unabhängig von einer bereits erfolgten Operation. Die Angaben der nicht operierten Patient*innen sind nicht als klinischer Endpunkt oder Behandlungsergebnis zu interpretieren, sondern spiegeln eine Momentaufnahme der präoperativen

Wahrnehmung, Sorgen und Entscheidungsfindung wider. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse des bereits operierten Patientenkollektivs legen diese Daten nahe, dass die Sorge vor einer massiv eingeschränkten postoperativen Lebensqualität differenziert zu betrachten ist. Die überwiegend positive Einschätzung der Lebensqualität nach prophylaktischer Gastrektomie innerhalb der operierten Gruppe deutet darauf hin, dass präoperative Ängste relativiert und realistische Erwartungen im Rahmen der Aufklärung vermittelt werden können. Gleichzeitig ist zu betonen, dass es sich um subjektive Einschätzungen handelt, die individuell sehr unterschiedlich erlebt und nicht generalisiert werden dürfen. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer strukturierten, präoperativen Beratung, in der neben medizinischen Fragestellungen insbesondere psychosoziale Belastungen, alltagsbezogene Befürchtungen sowie potenzielle soziale Auswirkungen thematisiert werden sollten.

4.6 Limitationen

Eine besondere Stärke der vorliegenden Arbeit liegt in der umfassenden Datenerhebung sowie in der hohen Motivation der Patient*innen, ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zu reflektieren und mitzuteilen. Beide eingesetzten Fragebögen wurden in nahezu allen Fällen vollständig ausgefüllt zurückgesendet. Die Rücklaufquote lag deutlich über dem Durchschnitt vergleichbarer postalischer Befragungen. Dies unterstreicht die hohe Relevanz der Thematik für die Betroffenen und unterstützt die inhaltliche Aussagekraft der erhobenen Daten. Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen vor dem Hintergrund mehrerer Einschränkungen interpretiert werden. Eine zentrale Limitation stellt die begrenzte Fallzahl von 23 eingeschlossenen Patient*innen dar. Diese geringe Anzahl reflektiert einerseits die Seltenheit von CDH1- und CTNNA1-Mutationen und ist damit eine inhärente Einschränkung. Andererseits handelt es sich bei dem untersuchten Kollektiv um das bislang größte in Deutschland systematisch erhobene Patientenkollektiv mit HDGC. Die begrenzte Fallzahl erforderte einen primär deskriptiven Auswertungsansatz, der bereits bei der Konzeption der Dissertation berücksichtigt wurde. Ein weiterer limitierender Aspekt ergibt sich aus dem retrospektiven Studiendesign mit einem Erfassungszeitraum von bis zu zehn Jahren zwischen prophylaktischer Gastrektomie und Datenerhebung. Postoperative Beschwerden und Einschränkungen konnten daher zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst werden, was eine

einheitliche zeitliche Einordnung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erschwert. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Erinnerung an frühere postoperative Phasen mit zunehmendem zeitlichem Abstand variieren kann und die subjektive Einschätzung der Lebensqualität durch individuelle Anpassungs- und Bewältigungsprozesse beeinflusst werden kann. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sowie der freiwilligen Teilnahme mit postalischer Datenerhebung können Selektions- und Antwortverzerrungen nicht ausgeschlossen werden, wodurch die Zusammensetzung des Kollektivs potenziell beeinflusst sein könnte. Die Verwendung eines selbst entwickelten, an EORTC QLQ-C30 angelehnten Fragebogens stellt eine weitere methodische Einschränkung dar. Dieser wurde eingesetzt, um spezifische Lebensbereiche und psychosoziale Aspekte zu erfassen, die durch etablierte validierte Instrumente bislang nicht abgebildet wurden. Darüber hinaus erfolgte keine standardisierte präoperative Erhebung der körperlichen und psychischen Ausgangssituation. Präexistente psychische Belastungen, die im Zusammenhang mit der genetischen Diagnosestellung oder familiären Krankheitsereignissen standen, können nicht eindeutig von postoperativen Veränderungen abgegrenzt werden. Hinsichtlich der operativen Rekonstruktion ist anzumerken, dass der überwiegende Teil der Patient*innen eine Roux-en-Y-Rekonstruktion erhielt, nur wenige eine Pouch-Anlage. Aufgrund dieser ungleichen Verteilung war eine vergleichende Analyse der Rekonstruktionsverfahren nicht möglich. Diese Einschränkung wurde bewusst akzeptiert, da der Fokus der Arbeit nicht auf der Bewertung chirurgischer Techniken, sondern auf der subjektiven Lebensqualität lag. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind ausschließlich auf prophylaktisch operierte Patient*innen mit genetischer Prädisposition für HDGC übertragbar. Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich aufgrund der grundlegend unterschiedlichen klinischen Ausgangssituation, des höheren Erkrankungsalters sowie der häufigen zusätzlichen systemtherapeutischen Behandlungen nicht auf Patient*innen mit manifestem Magenkarzinom ohne Genmutation übertragen. Trotz der genannten Limitationen stellt die vorliegende Arbeit nach aktuellem Kenntnisstand eine der ersten systematischen Untersuchungen dar, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach prophylaktischer Gastrektomie bei genetisch prädisponierten Patient*innen für HDGC mit Fokus auf zentrale Lebensbereiche analysiert. Perspektivisch sind prospektive Studien mit größeren Fallzahlen und definierten Erhebungszeitpunkten erforderlich, um die langfristigen

Auswirkungen der prophylaktischen Gastrektomie differenzierter zu erfassen und evidenzbasierte Empfehlungen für die klinische Praxis abzuleiten. Darüber hinaus können regelmäßige Erinnerungen und strukturierte Kontaktaufnahmen im Rahmen zukünftiger Studien dazu beitragen, die Rücklaufquote zu erhöhen und Selektionsverzerrungen zu reduzieren. Insbesondere bei seltenen genetischen Tumorprädispositionssyndromen ist eine kontinuierliche Pflege und Aktualisierung von Patientendatenbanken essenziell, um langfristige Verlaufsstudien und eine strukturierte Nachsorge zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation untersucht die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient*innen mit genetischer Prädisposition für HDGC nach prophylaktischer Gastrektomie. Aufgrund des überwiegend jungen Alters, der klinisch asymptomatischen Ausgangssituation sowie der irreversiblen Folgen des präventiven Eingriffs besteht ein erheblicher Bedarf an aussagekräftigen Daten zu den kurz- und langfristigen Auswirkungen auf die Lebensqualität. Die bisherige Studienlage zur postoperativen Lebensqualität basiert überwiegend auf Patientenkollektiven mit manifestem Magenkarzinom. Aufgrund der grundlegend unterschiedlichen klinischen Ausgangssituation, des höheren Erkrankungsalters sowie tumorassoziierter Symptome und zusätzlicher Therapien ist eine Übertragung dieser Ergebnisse auf prophylaktisch operierte CDH1-Mutationsträger*innen nicht möglich. Bei nachgewiesener CDH1-Genmutation gilt die prophylaktische totale Gastrektomie weiterhin als empfohlene Behandlungsstrategie zur Reduktion des hohen Risikos für die Entwicklung eines Magenkarzinoms. Alternativ kann eine engmaschige endoskopische Überwachung erfolgen, deren Aussagekraft jedoch aufgrund diagnostischer Limitationen eingeschränkt ist. Weder endoskopische Verfahren noch bildgebende Diagnostik ermöglichen eine zuverlässige Früherkennung kleiner diffuser Läsionen. Diese Unsicherheiten verdeutlichen die Tragweite der Entscheidung für oder gegen eine prophylaktische Gastrektomie. Ziel dieser Arbeit ist es, erstmals systematisch körperliche und psychische Symptome sowie Auswirkungen auf zentrale Lebensbereiche nach prophylaktischer Gastrektomie bei genetisch prädisponierten Patient*innen zu untersuchen. Hierzu wurden körperliche und psychische Symptome mittels des validierten EORTC QLQ-STO22 sowie die zeitlichen Persistenz dieser Symptome und deren Auswirkungen auf Lebensbereiche wie Beruf, soziale Teilhabe, Familienplanung und Schwangerschaft mithilfe eines eigens entwickelten, an den EORTC QLQ-C30 angelehnten Fragebogens untersucht. In die Hauptanalyse wurden 23 Patient*innen mit CDH1- oder CTNNA1-Mutation eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigen, dass die prophylaktische Gastrektomie trotz präventiver Indikation mit einer relevanten körperlichen und psychischen Symptomlast einhergeht. Zu den am stärksten belastenden körperlichen Symptomen zählten

Dysphagie, Reflux, Schmerzen und ein ausgeprägter Haarausfall. Da tumorassoziierte oder systemtherapeutische Einflüsse fehlen, sind diese Beschwerden primär auf die anatomischen und funktionellen Folgen der Gastrektomie zurückzuführen. Altersabhängige Unterschiede deuteten auf eine raschere körperliche Regeneration bei jüngeren Patient*innen hin, während ältere Patient*innen häufiger über prolongierte Erholungsphasen und stärkere funktionelle Einschränkungen im Alltag berichteten. Psychische Symptome, insbesondere Angst- und Anspannungsgefühle, stellten eine weitere zentrale Belastung dar und persistierten bei einem Teil der Patient*innen über mehrere Jahre. Diese Befunde sind im Kontext der genetischen Prädisposition, familiärer Krankheits- und Verlusterfahrungen sowie anhaltender Sorgen um die zukünftige Gesundheit zu interpretieren. Trotz dieser Belastungen bewertete die Mehrheit der Patient*innen ihre aktuelle Lebensqualität insgesamt als gut bis sehr gut, was auf adaptive Bewältigungsprozesse und eine psychische Entlastung durch die Reduktion des individuellen Magenkarzinomrisikos hindeutet. Ergänzend zeigten Patient*innen mit genetischer Prädisposition ohne erfolgte Gastrektomie ausgeprägte Sorgen hinsichtlich zukünftiger Gesundheit, sozialer Teilhabe und möglicher postoperativer Einschränkungen. Bemerkenswert ist, dass alle Patient*innen ihre Zufriedenheit und Erleichterung darüber äußerten, ihr persönliches Erleben mitteilen zu können und damit aktiv zur Forschung und Verbesserung der Aufklärung beizutragen. Dies unterstreicht den hohen Informationsbedarf dieser Patientengruppe und die Bedeutung zukünftiger patientenzentrierter Studien. Zusammenfassend schließt diese Arbeit eine wesentliche Forschungslücke, indem sie erstmals differenzierte Einblicke in die langfristigen körperlichen, psychischen und im Kontext individueller Lebensplanung relevanten Auswirkungen der prophylaktischen Gastrektomie bei genetisch prädisponierten Patient*innen liefert. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, diese Patientengruppe eigenständig zu betrachten und Beratung, Entscheidungsfindung sowie Nachsorge individuell, interdisziplinär und unter Berücksichtigung der jeweiligen Lebensplanung zu gestalten. Die vorliegenden Daten leisten damit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der klinischen Aufklärung und zur Unterstützung zukünftiger Patient*innen bei einer der zentralsten medizinischen Entscheidungen ihres Lebens.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Operationstechniken	14
Abbildung 2: Patientenkollektiv mit prädisponierender Genmutation	23
Abbildung 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs	26
Abbildung 4: Prä- und postoperative Gewichtsveränderungen	29
Abbildung 5: Zeitliche Persistenz körperlicher Auswirkungen	32
Abbildung 6: Zeitliche Persistenz gastrointestinaler Symptome	33
Abbildung 7: Zeitliche Persistenz psychischer Symptome	34
Abbildung 8: Auswirkungen auf Finanzen, Beruf, zukünftige Gesundheit	35
Abbildung 9: Auswirkungen auf Schwangerschaft und Familienplanung	36
Abbildung 10: Aktuelles gesundheitliches Wohlbefinden/ Lebensqualität	37

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der TNM- Klassifikation	9
Tabelle 2: Mittelwerte körperlicher und psychischer Symptome (STO22)	28
Tabelle 3: Datenübersicht (eigener, an QLQ-C30 angelegter Fragebogen)	30

8. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman S, de Haes JC. The European Organization For Research And Treatment Of Cancer QLQ-C30 - A Quality-Of-Life Instrument for Use in International Clinical-Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–376

Al Dahouk S, Karges W. *Gastroenterologie. Innere Medizin in 5 Tagen Berlin Heidelberg*: Springer, 2014: 197–275

Barber M, Save V, Carneiro F, Dwerryhouse S, Lao-Sirieix P, Hardwick R, Caldas C, Fitzgerald Rc. Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J Pathol* 2008; 216: 286–294

Benusiglio PR, Colas C, Guillerme E, Canard A, Delhomelle H, Warcoin M, Bellanger J, Eyries M, Zizi M, Netter J, Soubrier F, Parc Y, Mourregot A, Maran Gonzalez A, Cusin V, Denis JA, Coupier I, Svrcek M, Coulet F. Clinical implications of CTNNA1 germline mutations in asymptomatic carriers. *Gastric Cancer* 2019; 22: 899–903

Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, Pauw AD, Buecher B, Noguès C, Fourme E, Colas C, Coulet F, Warcoin M, Grandjouan S, Sezeur A, Laurent-Puig P, Molière D, Tlemsani C, Maria M, Byrde V, Delalogue S, Blayau M, Caron O. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet* 2013; 50: 486–489

Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5679–5684

Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, Harris KL, Hoogerbrugge N, oliveira C, van der Post RS, Arnold J, Benusiglio PR, Bisseling TM, Boussioutas A, Cats A, Charlton A, Schreiber KEC, Davis JL, Pietro M di, Fitzgerald RC, Ford JM, Gamet K, Gullo I, Hardwick RH, Huntsman DG, Kaurah P, Kupfer SS, Latchford A, Mansfield PF, Nakajima T, Parry S, Rossaak J, Sugimura H, Svrcek M, Tischkowitz M, Ushijima T, Yamada H, Yang H, Claydon A, Figueiredo J, Paringatai K, Seruca R, Bougen-Zhukov N, Brew T, Busija S, Carneiro P, DeGregorio L, Fisher H, Gardner E, Godwin TD, Holm KN, Humar B, Lintott CJ, Monroe EC, Muller MD, Norero E, Nouri Y, Paredes J, Sanches JM, Schulpen E, Ribeiro AS, Sporle A, Whitworth J, Zhang L, Reeve AE, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020; 21:e386–e397

Blatter R, Tschupp B, Aretz S, Bernstein I, Colas C, Evans DG, Genuardi M, Hes FJ, Hüneburg R, Järvinen H, Lalloo F, Moeslein G, Renkonen-Sinisalo L, Resta N, Spier I, Varvara D, Vasen H, Latchford AR, Heinimann K. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison

with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers. *Genet Med* 2020; 22: 1524–1532

Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, Moore J, Koller M, Turhal NS, Stuart R, Van Cutsem E, D'haese S, Coens C. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2260–2268

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th Edition. Chichester: Wiley-Blackwell, 2017

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202–209

Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J Clin Pathol* 2008; 61: 25–30

Cella DF. Quality of life: Concepts and definition. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 186–192

Charlton A, Blair V, Shaw D, Parry S, Guilford P, Martin IG. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut* 2004; 53: 814–820

Chen Y-C, Fang W-L, Wang R-F, Liu C-A, Yang M-H, Lo S-S, Wu C-W, Li A F-Y, Shyr Y-M, Huang K-H. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res* 2016; 22: 197–202

Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, Donohue JH. Germline E-cadherin gene mutations. *Cancer* 2001; 92: 181–187

Conroy T, Marchal F, Blazeby JM. Quality of Life in Patients with Oesophageal and Gastric Cancer: An Overview. *Oncology* 2007; 70: 391–402

Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A MODEL FOR GASTRIC CANCER EPIDEMIOLOGY. *Lancet* 1975; 306: 58–60

Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2–9

Coudert M, Drouet Y, Delhomelle H, Svrcek M, Benusiglio PR, Coulet F, et al. First estimates of diffuse gastric cancer risks for carriers of CTNNA1 germline pathogenic variants. *Journal of Medical Genetics* 2022; 59: 1189–1195

Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br Journal of Anaesthesia* 2000; 85: 109–117

Dikic S, Randjelovic T, Dragojevic S, Bilanovic D, Granic M, Gacic D, Zdravkovic D, Stefanovic B, Djokovic A, Pazin V. Early Dumping Syndrome and Reflux Esophagitis Prevention with Pouch Reconstruction. *J Surg Res* 2012; 175: 56–61

Du Y, Zhou X, Huang Z, Qiu T, Wang J, Zhu W, Wang T, Liu P. Meta-Analysis of the Prognostic Value of Smad4 Immunohistochemistry in Various Cancers. *PLoS One* 2014; 9: e110182

Fayers PM, Sprangers MAG. Understanding self-rated health. *Lancet* 2002; 359: 187–188

Franzke T, Jähne J. Postoperative Syndrome und Lebensqualität nach Eingriffen am Magen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2012; 6: 179–190

Fried L, Tangen C, Walston J, Newman A, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop W, Burke G, Mcburnie MA. Frailty in Older Adults Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-M156

Gall TMH, Frampton AE. Gene of the month: E-cadherin (*CDH1*). *J Clin Pathol* 2013; 66: 928–932

Gamble LA, Grant RRC, Samaranayake SG, Fasaye G-A, Koh C, Korman L, Asif B, Heller T, Hernandez JM, Blakely AM, Davis JL. Decision-making and regret in patients with germline *CDH1* variants undergoing prophylactic total gastrectomy. *J Med Genet* 2022: 1-6

González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: Where we are and where we should go. *Int J Cancer* 2012; 130: 745–753

González CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P, Boeing H, del Giudice G, Plebani M, Carneiro F, Nesi G, Berrino F, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Hallmans G, Martinez C, Dorransoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen N, Key TJ, Day NE, Linseisen J, Nagel G, Bergmann MM, Overvad K, Jensen MK, Tjønneland A, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke M, Peeters PHM, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Roukos D, Lund E, Hemon B, Kaaks R, Norat T, Riboli E. Meat Intake and Risk of Stomach and Esophageal Adenocarcinoma Within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 345–354

Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve A. E-Cadherin Germline Mutations In Familial Gastric Cancer. *Nature* 1998; 392: 402–405

Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, Schrader KA, Schaeffer DF, Shumansky K, Zogopoulos G, Santos TA, Claro I, Carvalho J, Nielsen C, Padilla S, Lum A, Talhouk A, Baker-Lange K, Richardson S, Lewis I, Lindor NM, Pennel E, MacMillan A, Fernandez B, Keller G, Lynch H, Shab SP, Guilford P, Gallinger S, Corso

G, Roviello F, Caldas C, Oliveira C, Pharoah PDP, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23–32

Haverkamp L, van der Sluis PC, Ausems MGEM, van der Horst S, Siersema PD, Ruurda JP, Offerhaus GJA, van Hillegersberg R. Prophylactic Laparoscopic Total Gastrectomy with Jejunal Pouch Reconstruction in Patients Carrying a CDH1 Germline Mutation. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2120–2125

Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, Kaurah P, Carneiro F, Wen X, Kwan A, Boone D, Bursey F, Green J, Fernandez B, Fontaine D, Wirtzfeld DA. Prophylactic Total Gastrectomy (PTG) for Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC): The Newfoundland Experience with 23 Patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1890–1895

Hoskins C, Tutty E, Purvis R, Shanahan M, Boussioutas A, Forrest L. Young people's experiences of a CDH1 pathogenic variant: Decision-making about gastric cancer risk management. *J Genet Couns* 2022; 31: 242–251

Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, Maung R, Seruca R, Jackson CE, Caldas C. Early Gastric Cancer in Young, Asymptomatic Carriers of Germ-Line E-Cadherin Mutations. *N Engl J Med* 2001; 344: 1904–1909

International Agency for Research on Cancer (IARC). Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.61. Lyon: IARC; 1994; 61: 220

Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, Muller O, Back W, Zimmer M. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998; 18: 38–43

Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Stamler J, Lesaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H. Dietary Salt, Nitrate and Stomach Cancer Mortality in 24 Countries. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 494–504

Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA: Cancer J Clin* 2021; 71: 264–279

Jung SM, Yoon YS, Lim S-B, Yu CS, Kim JC. Clinicopathological features of familial adenomatous polyposis in Korean patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4380–4388

Kano Y, Ohashi M, Nunobe S. Laparoscopic function preserving gastrectomy for proximal gastric cancer or esophagogastric junction cancer: a narrative review. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 311

Karmon A, Sheiner E. Pregnancy after bariatric surgery: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 381–288

Kaurah P, Talhouk A, MacMillan A, Lewis I, Chelcun Schreiber K, Yoon S, Huntsman D. Hereditary diffuse gastric cancer: cancer risk and the personal cost of preventive surgery. *Fam Cancer* 2019; 18: 429–438

Kim YH, Lee HS, Lee H-J, Hur K, Kim WH, Bang Y-J, Kim S-J, Lee KU, Choe KJ, Yang H-K. Prognostic significance of the expression of Smad4 and Smad7 in human gastric carcinomas. *Ann Oncol* 2004; 15: 574–580

Kobayashi D, Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakayama G, Nakao A. Assessment of Quality of Life After Gastrectomy Using EORTC QLQ-C30 and STO22. *World J Surg* 2011; 35: 357–364

Kobielak A, Fuchs E. α -Catenin: at the junction of intercellular adhesion and actin dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 614–625

Kong H, Kwon OK, Yu W. Changes of quality of life after gastric cancer surgery. *J Gastric Cancer* 2012; 12: 194–200

Kono K, Iizuka H, Sekikawa T, Sugai H, Takahashi A, Fujii H, Matsumoto Y. Improved quality of life with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. *Am J Surg* 2003; 185: 150–154

Laurén P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and so-Called Intestinal-Type Carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31–49

Lee CYC, Olivier A, Honing J, Lydon A-M, Richardson S, O'Donovan M, Tischkowitz M, Fitzgerald RC, Pietro M di. Endoscopic surveillance with systematic random biopsy for the early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: a prospective 16-year longitudinal cohort study. *Lancet Oncol* 2023; 24: 107–116

Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 528–539

Levine MS, Fisher AR, Rubesin SE, Laufer I, Herlinger H, Rosato EF. Complications After Total Gastrectomy and Esophagojejunostomy: Radiologic Evaluation 1991, *AJR Am J Roentgenol* 1991: 1189-1194

Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: 11–16

Lim YC, di Pietro M, O'Donovan M, Richardson S, Debiram I, Dwerryhouse S, Hardwick RH, Tischkowitz M, Caldas C, Ragnath K, Fitzgerald RC. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastroint Endosc* 2014; 80: 78–87

Majewski IJ, Kluijdt I, Cats A, Scerri TS, de Jong D, Kluijn RJC, Hansford S, Hogervorst FBL, Bosma AJ, Hofland I, Winter M, Huntsman D, Jonkers J, Bahlo M, Bernardis R. An

α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013; 229: 621–629

McGarragle KM, Hart TL, Swallow C, Brar S, Govindarajan A, Cohen Z, Aronson M. Barriers and facilitators to CDH1 carriers contemplating or undergoing prophylactic total gastrectomy. *Fam Cancer* 2021; 20: 157–169

Merry AHH, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut* 2007; 56: 1503-1511

Mi EZ, Mi EZ, Pietro M di, O'Donovan M, Hardwick RH, Richardson S, Ziauddeen H, Fletcher PC, Caldas C, Tischkowitz M, Ragnath K, Fitzgerald RC. Comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to CDH1 mutation status. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 408–418

Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Kamimura H, Asao T, Kuwano H. Postoperative functional evaluation of jejunal interposition with or without a pouch after a total gastrectomy for gastric cancer. *Am J Surg* 2004; 187: 728–735

Moehler M, Al-Batran S-E, Andus T, Arends J, Arnold D, Baretton G, Bornschein J, Budach W, Daum S, Dietrich C, Ebert M, Fischbach W, Flentje M, Gockel I, Grenacher L, Haier J, Höcht S, Jakobs R, Jenssen C, Kade B, Kanzler S, Langhorst J, Link H, Lordick F, Lorenz D, Lorenzen S, Lutz M, Messmann H, Meyer H-J, Mönig S, Ott K, Quante M, Röcken C, Schlattmann P, Schmiegel W-H, Schreyer A, Tannapfel A, Thuss-Patience P, Weimann A, Unverzagt S. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs. *Z Gastroenterol* 2019; 57: 1517–1632

Muir J, Aronson M, Esplen M-J, Pollett A, Swallow CJ. Prophylactic Total Gastrectomy: a Prospective Cohort Study of Long-Term Impact on Quality of Life. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 1950–1958

Norton JA, Ham CM, Dam JV, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, Chun N, Kurian AW, Ford JM. CDH1 Truncating Mutations in the E-Cadherin Gene. *Ann Surg* 2007; 245: 873–879

Onder TT, Gupta PB, Mani SA, Yang J, Lander ES, Weinberg RA. Loss of E-Cadherin Promotes Metastasis via Multiple Downstream Transcriptional Pathways. *Cancer Res* 2008; 68: 3645–3654

Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, Androzzzi F, Ventriglia J, Savastano B, Mabilia A, Lieto E, Ciardiello F, De Vita F. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1635–1649

Patel JA, Patel NA, Thomas RL, Nelms JK, Colella JJ. Pregnancy outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4: 39–45

Petridis C, Shinomiya I, Kohut K, Gorman P, Caneppele M, Shah V, Troy M, Pinder SE, Hanboy A, Tomlinson I, Trembath RC, Roylance R, Simpson MA, Sawyer EJ. Germline CDH1 mutations in bilateral lobular carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2014; 110: 1053–1057

Piazuelo MB, Correa P. Gastric cáncer: Overview. *Colomb Med (Cali)* 2013; 44: 192–201

Post RS van der, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, Caldas C, Schreiber KEC, Hardwick RH, Ausems MGEM, Bardram L, Benusiglio PR, Bisseling TM, Blair V, Bleiker E, Boussioutas A, Cats A, Coit D, DeGregorio L, Figueiredo J, Ford JM, Heijkoop E, Hermens R, Humar B, Kaurah P, Keller G, Lai J, Ligtenberg MJL, O'Donovan M, Oliveira C, Pinheiro H, Ragunath K, Rasenberg E, Richardson S, Roviello F, Schackert H, Seruca R, Taylor A, Huurne A ter, Tischkowitz M, Joe STA, Dijck B van, Grieken NCT van, Hillegersberg R van, Sandick JW van, Vehof R, Krieken JH van, Fitzgerald RC. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52: 361–374

Procopio G, Ratta R, de Braud F. Improved quality of life is the way to longer life. *Lancet Oncol* 2016; 17: 862–863

Quinn GP, Pal T, Murphy D, Vadaparampil ST, Kumar A. High-risk consumers' perceptions of preimplantation genetic diagnosis for hereditary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2012; 14: 191–200

Reinacher-Schick A, Baldus SE, Romdhana B, Landsberg S, Zapatka M, Mönig SP, Hölscher AH, Dienes HP, Schmiegel W, Schwarte-Waldhoff I. Loss of Smad4 correlates with loss of the invasion suppressor E-cadherin in advanced colorectal carcinomas. *J Pathol* 2004; 202: 412–420

Rengifo-Cam W, Shepherd HM, Jasperson KW, Samadder NJ, Samowitz W, Tripp SR, Schiffman JD, Kohlmann W. Colon pathology characteristics in Li-Fraumeni syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 140–141

Rha SY, Wyrwicz LS, Weber PEY, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu K-K, Fernández MG, Li J, Lowery M, Cil T, Cruz FJSM, Qin S, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Oh D-Y. VP1-2023: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase III KEYNOTE-859 study. *Ann Oncol* 2023; 34: 319–320

Robert-Koch-Institut, 2023: Krebs in Deutschland für 2019/2020. <https://edoc.rki.de/handle/176904/11438> (Zugriffsdatum: 04.06.2025)

Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, Dixon M, Bocicariu A, Helyer L. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 153–163

Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, Domcheck SM, Evans DG, Fischerova D, Harbeck N, Kuhl C, Lemley B, Levy-Lahad E, Lambertini M,

Ledermann JA, Loibl S, Phillips K-A, Paluch-Shimon S. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023; 34: 33–47

Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 10477–10486

Shih T-H, Fan X. Comparing Response Rates from Web and Mail Surveys: A Meta-Analysis. *Field Methods* 2008; 20: 249-266

Simpson JL. Preimplantation genetic diagnosis at 20 years. *Prenat Diagn* 2010; 30: 682–695

Staufenbiel SM, Penninx BWJH, Spijker AT, Elzinga BM, van Rossum EFC. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 1220–1235

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249

Wang L-H, Kim S-H, Lee JH, Choi Y-L, Kim YC, Park TS, Hong Y-C, Wu C-F, Shin YK. Inactivation of SMAD4 Tumor Suppressor Gene During Gastric Carcinoma Progression. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 102–110

World Cancer Research Fund International, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007; 2: 30–32

Worster E, Liu X, Richardson S, Hardwick RH, Dwerryhouse S, Caldas C, Fitzgerald RC. The Impact of Prophylactic Total Gastrectomy on Health-Related Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg* 2014; 260: 87–93

Yu W, Park KB, Chung HY, Kwon OK, Lee SS. Chronological changes of quality of life in long-term survivors after gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 1030–1036

Zhang W, Fan M, Wang C, Mahawar K, Parmar C, Chen W, et al. Hair Loss After Metabolic and Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 2021; 31: 2649–2659

Zizi-Sermpetzoglou A, Myoteri D, Arkoumani E, Voultsov M, Marinis A. A study of Smad4 and Smad7 expression in surgically resected samples of gastric adenocarcinoma and their correlation with clinicopathological parameters and patient survival. *J BUON* 2014: 221–226

Zonca P, Maly T, Ihnat P, Peteja M, Kraft O, Kuca K. J-pouch versus Roux-en-Y reconstruction after gastrectomy: functional assessment and quality of life (randomized trial). *Onco Targets* 2016; 10: 13–19

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Universitätsklinikum Bonn in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie unter der Betreuung von Doktorvater PD Dr. med. Philipp Lingohr sowie Zweitbetreuerin Dr. med. Azin Jafari durchgeführt. Die Patientendaten stammen aus dem Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikum Bonn und wurden in Zusammenarbeit mit Dr. med. Robert Hüneburg zusammengestellt. Das für die Auswertung verwendete Datenmaterial wurde von mir eigenständig mit Hilfe der Fragebögen erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) durch mich. Die Analyse der Ergebnisse erfolgte eigenständig. Bei der Erstellung dieser Arbeit kam ChatGPT, ein Large Language Model von OpenAI, unterstützend zum Einsatz, um die Lesbarkeit und Sprache zu verbessern. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift. Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Anhang

EORTC QLQ STO-22 (Verwendete Version)

GERMAN



EORTC QLQ – STO22

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Kreisen Sie bitte die Zahl, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr
31. Hatten Sie Probleme beim Essen fester Nahrung?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Probleme beim Essen breiiger oder weicher Nahrung?	1	2	3	4
33. Hatten Sie Probleme beim Trinken von Flüssigkeiten?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Beschwerden beim Essen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Schmerzen im Magenbereich?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Beschwerden im Magenbereich?	1	2	3	4
37. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch aufgebläht ist?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schwierigkeiten damit, dass saure oder gallige Flüssigkeit in Ihren Mund gelangt?	1	2	3	4
39. Hatten Sie saures Aufstoßen oder Sodbrennen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Aufstoßen?	1	2	3	4
41. Hatten Sie schnell ein Völlegefühl, unmittelbar nachdem Sie zu essen begonnen hatten?	1	2	3	4
42. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu geniessen?	1	2	3	4
43. Brauchten Sie lange, um Ihre Mahlzeiten aufzuessen?	1	2	3	4
44. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
45. Schmeckten Essen und Trinken anders als sonst?	1	2	3	4
46. Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Menschen zu essen?	1	2	3	4
47. Haben Sie sich Gedanken über Ihre Krankheit gemacht?	1	2	3	4
48. Haben Sie sich Sorgen darüber gemacht, dass Ihr Gewicht zu niedrig ist?	1	2	3	4
49. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
50. Haben Sie sich Sorgen um Ihre zukünftige Gesundheit gemacht?	1	2	3	4
51. Hatten Sie Haarausfall?	1	2	3	4
52. Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?	1	2	3	4

Selbst erstellter, an EORTC QLQ C-30 angelehnter Fragebogen

Fragebogen für bereits operierte Patienten/Patientinnen!

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen.

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen eigenständig, indem Sie die zutreffende Antwort ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten.

Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt. Vielen herzlichen Dank!

1. Bitte kreuzen Sie ihr Geschlecht an:

- Männlich
 Weiblich
 Divers

2. Wann war Ihre Operation (Magenentfernung)? _____ (MM/JJ)

3. Bitte geben Sie ihr Gewicht vor der Operation an: _____ kg

4. Bitte geben Sie ihr aktuelles Gewicht an: _____ kg

5. Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt der Operation? _____ Jahre

6. Wo wurde die Magenentfernung bei Ihnen durchgeführt? _____ Ort/Klinik

7. War bei Ihnen aufgrund eines Befundes eines höhergradigen Tumorstadiums eine adjuvante Therapie (z.B. Chemotherapie) notwendig?

- Nein
 Ja

8. Wie wurde der Magen bei Ihnen rekonstruiert?

- Dünndarm-Speiseröhren-Verbindung
 Dünndarm-Pouch (Ersatzmagenbildung)- Speiseröhren-Verbindung

9. Trat bei Ihnen eine Komplikation auf?

- Nein, keinerlei Komplikationen
 Ja, Anastomosen Insuffizienz (Undichtigkeit der künstl. Verbindung) nach _____ Tagen/Wochen
 Diese wurde therapiert durch:
 Operative Revision
 Endoskopische Vakuum Therapie (Endo- VAC)
 Sonstiges _____
 Ja, Anastomosen Stenose (Verschluss der künstl. Verbindung) nach _____ Wochen/Monaten
 Diese wurde therapiert durch:
 Operative Revision
 Bougierung (Aufdehnung der Engstelle), wie häufig durchgeführt? _____

10. Trat bei Ihnen eine hier nicht genannte Komplikation auf, welche operiert werden musste?

- Nein
 Ja
 Falls ja, welche und wann? _____ nach _____ Wochen/Monaten

11. Wurde bei Ihnen bereits vor der Operation (im Rahmen einer Magenspiegelung) ein Karzinom durch eine Biopsie gesichert?

- Nein
- Ja

Falls Ja, handelte es sich dabei um ein sogenanntes Frühkarzinom? Ja Nein

12. Wie lange nach der Operation haben Sie Schwierigkeiten bei körperlichen Anstrengungen verspürt?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

13. Bitte machen Sie Angaben zu Ihrer körperlichen Fitness aktuell:

Wie lange hat es nach der Operation gedauert, bis Sie eine Sportart auf dem gleichen Level ausüben konnten wie vor der Operation?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

14. Wie lange hat es gedauert, bis Sie bei alltäglichen Tätigkeiten keine Einschränkungen mehr verspürt haben?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

15. Wie lange hat es gedauert, bis Sie bei Ihren Hobbys und Freizeitaktivitäten keine Einschränkungen mehr verspürt haben?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

16. Wie lange haben Sie ein Gefühl von körperlicher Schwäche verspürt?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

17. Wie lange haben Sie das Gefühl von Übelkeit verspürt?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

18. Wie lange haben Sie erbrechen müssen?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

19. Wie lange haben Sie Probleme mit Durchfall gehabt?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

20. Wie lange haben Sie Probleme mit Verstopfung gehabt?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

21. Wie lange haben Sie eine Beeinträchtigung im Alltag aufgrund von Schmerzen verspürt?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

22. Wie lange haben Sie eine psychische Belastung verspürt?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

23. Wie lange haben Sie das Gefühl der Anspannung verspürt?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

24. Wie lange haben Sie das Gefühl gehabt, besonders reizbar zu sein?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

25. Wie lange hatten Sie ein Gefühl von Bedrücktheit oder Deprimiertheit?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

26. Wie lange hatten Sie das Gefühl, dass Ihre veränderte körperliche Verfassung nach der Operation ihr Leben mit ihren Familienangehörigen erschwert?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

27. Wie lange hatten Sie das Gefühl, dass ihre veränderte körperliche Verfassung nach der Operation ihre Gesellschaft mit anderen Menschen erschwert?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

28. Wie lange haben Sie die postoperativen Konsequenzen im alltäglichen Leben belastet?

- Bis zu 3 Monaten
- Bis zu 6 Monaten
- Bis zu 1 Jahr
- Bis heute
- Trifft nicht auf mich zu

29. Wie sehr belasten Sie die postoperativen Konsequenzen im alltäglichen Leben?

- Überhaupt nicht
- Wenig
- Mäßig
- Sehr

30. Wie sehr belasten Sie die postoperativen Konsequenzen im Berufsleben?

- Überhaupt nicht
- Wenig
- Mäßig
- Sehr

31. Wie sehr belasten Sie die postoperativen Konsequenzen im Privatleben (Familie, Freunde)?

- Überhaupt nicht
- Wenig
- Mäßig
- Sehr

32. Haben Sie aufgrund ihrer Erkrankung oder dessen Folgen finanzielle Probleme erfahren müssen?

- Ja
- Nein

33. Haben Sie sich post-operativ nach der Operation beruflich einschränken müssen? (z.B. Stunden Reduzierung, Wechsel zur Teilzeit, Arbeitsplatz Wechsel)

- Ja
- Nein

34. Haben Sie ihren Beruf ändern müssen? Haben Sie ihren Berufswunsch anpassen müssen?

- Ja
- Nein

35. Haben Sie das Gefühl, aufgrund der Operation etwas im Leben verpasst zu haben, was Sie jetzt nicht machen können?

- Ja
- Nein

36. Haben Sie sich Sorgen um Ihre zukünftige Gesundheit gemacht?

- Ja
- Nein

Bitte nur von weiblichen Teilnehmerinnen ausfüllen:

37. Sind Sie postoperativ nach der Operation schwanger geworden und haben ein Kind/ mehrere Kinder geboren?

- Ja
- Nein

38. Gab es Probleme, schwanger zu werden?

- Ja
- Nein

39. Gab es Probleme in der Schwangerschaft?

- Ja
- Nein

40. Hat Ihre Diagnose Sie von einer Schwangerschaft abgehalten?

- Ja
- Nein

Bitte geben Sie an, wie es Ihnen aktuell geht:

41. Bitte geben Sie an, wie Sie ihr aktuelles gesundheitliches Wohlbefinden einordnen würden:

- Sehr gut
- Gut
- Mäßig
- Schlecht

42. Bitte geben Sie an, wie Sie Ihre aktuelle Lebensqualität einordnen würden:

- Sehr gut
- Gut
- Mäßig
- Schlecht

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Zeit und Offenheit!

Fragebogen für noch nicht operierte CDH1-Mutationsträger*innen

Fragebogen für noch nicht operierte Patienten/Patientinnen!

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen.

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen eigenständig, indem Sie die zutreffende Antwort ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt. Vielen herzlichen Dank!

1. Bitte kreuzen Sie ihr Geschlecht an:

- Männlich
- Weiblich
- Divers

2. Wann wurde die Diagnose einer erblichen Genmutation bei Ihnen gestellt? _____ (MM/JJ)

3. Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt der Diagnose? _____ Jahre

4. Haben Sie das Gefühl, durch die Kenntnis ihrer Mutation eine bessere Kontrolle über ihr Leben zu haben?

- Ja
- Nein

5. Sind Sie froh über die Möglichkeit, eine mögliche Erkrankung vorab entdecken und behandeln zu können?

- Ja
- Nein

6. Fühlen Sie sich niedergeschlagen durch die Diagnose?

- Ja
- Nein

7. Fühlen Sie sich angespannt?

- Ja
- Nein

8. Haben Sie das Gefühl, aufgrund der Diagnose ihre zukünftige berufliche Planung ändern zu müssen?

- Ja → Falls ja, warum? _____ (bitte angeben)
- Nein

9. Haben Sie das Gefühl, aufgrund der Diagnose ihre Familienplanung ändern zu müssen?

- Ja → Falls ja, warum? _____ (bitte angeben)
- Nein

10. Wie sehr belastet Sie die Diagnose im alltäglichen Leben?

- Überhaupt nicht
- Wenig
- Mäßig
- Sehr

11. Wie sehr belastet Sie die Diagnose im Berufsleben?

- Überhaupt nicht
- Wenig
- Mäßig
- Sehr

12. Wie sehr belastet Sie die Diagnose im Privatleben (Familie, Freunde)?

- Überhaupt nicht
- Wenig
- Mäßig
- Sehr

13. Machen Sie sich Sorgen um Ihre zukünftige Gesundheit?

- Überhaupt nicht
- Wenig
- Mäßig
- Sehr

14. Was ist ihre größte Sorge im Hinblick auf eine mögliche Operation?

(bitte angeben) _____

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Zeit und Offenheit!