

# **Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Familiärer Adenomatöser Polyposis**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von  
Kirsten Siberg  
aus Bonn

2007

Anfertigung mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Propping
2. Gutachter: Prof. Dr. med. F. Lammert

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.03.2007

Aus dem Institut für Humangenetik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. P. Propping

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## **Meinen Eltern**



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	9
1. Einleitung .....	10
1.1 Grundlagen .....	11
1.1.1 Epidemiologie und Genetik .....	11
1.1.2 Krankheitsbild und Verlauf .....	11
1.1.2.1 Kolorektale Manifestation .....	11
1.1.2.1.1 Klassisches Erscheinungsbild .....	11
1.1.2.1.2 Attenuierte FAP .....	12
1.1.2.2 Gastroduodenale Manifestation .....	12
1.1.2.3 Extraintestinale Manifestationen .....	13
1.1.2.3.1 CHRPE .....	13
1.1.2.3.2 Osteome und Zahnanomalien .....	14
1.1.2.3.3 Epidermoidzysten .....	14
1.1.2.3.4 Gardner-Syndrom .....	14
1.1.2.3.5 Desmoide .....	15
1.1.2.3.6 Andere Manifestationen .....	15
1.1.2.4 Differenzialdiagnosen .....	15
1.1.3 Molekulare Grundlagen .....	16
1.1.3.1 APC-Gen .....	17
1.1.3.2 Funktion des APC-Proteins .....	17
1.1.3.3 Mutationsspektrum .....	19
1.1.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation .....	20
1.1.4.1 Kolorektale Manifestationen .....	20
1.1.4.2 Extrakolonische Manifestationen .....	21
1.1.4.2.1 CHRPE .....	21
1.1.4.2.2 Desmoide .....	22
1.1.4.2.3 Duodenaladenome .....	22
1.1.4.3 Erklärungsansätze auf molekularer Ebene .....	22
1.1.4.4 Modifizierende Gene und Faktoren .....	24
1.1.5 Diagnostik .....	25
1.1.5.1 Klinische Diagnostik .....	25

1.1.5.2 Direkte Mutationssuche .....	25
1.1.5.3 Prädiktive Diagnostik.....	26
1.1.5.4 Vorsorge und Früherkennung bei Anlageträgern/Risikopersonen.....	26
1.1.6 Therapieansätze und Nachsorge.....	27
1.1.6.1 Chirurgische Therapie.....	28
1.1.6.2 Medikamentöse Therapie.....	28
1.2 Fragestellung.....	30
2. Patienten und Methoden.....	32
2.1 Art, Dauer und Erhebungszeitraum der Studie .....	32
2.2 Patientenkollektiv.....	32
2.3 Datenerhebung und -erfassung.....	33
2.3.1 Kontaktaufnahme zu den Patienten.....	33
2.3.2 Fragebogen.....	34
2.3.3 Anforderung von Befunden bei Ärzten und Krankenhäusern.....	34
2.3.4 FAP-Datenbank.....	34
2.4 Erhobene Parameter .....	35
2.5 Definitionen, Datenaufbereitung, Datenklassierung.....	36
2.5.1 Einteilung des Familienbefundes .....	36
2.5.2 Einteilung des kolorektalen Phänotyps .....	36
2.5.3 Einteilung des extraintestinalen Phänotyps.....	37
2.5.4 Einteilung der Duodenalpolyposis .....	38
2.6 Mutationsanalyse.....	39
2.7 Auswertung .....	40
2.7.1 Beschreibung/Definition des Phänotyps .....	40
2.7.2 Einteilung des Genotyps .....	40
2.7.3 Abbildungen.....	40
2.7.4 Statistische Methoden .....	41
3. Ergebnisse .....	42
3.1 Allgemeine Charakterisierung des Studienkollektivs .....	42
3.2 Genotypische Beschreibung des Kollektivs.....	43
3.3 Phänotypische Beschreibung des Kollektivs .....	45
3.3.1 Kolorektale Manifestation.....	45

3.3.2 Duodenale Manifestation .....	48
3.3.3 Extraintestinale Manifestationen.....	50
3.3.4 Alter bei Erstdiagnose der FAP.....	51
3.3.5 Prävalenz und Stadium kolorektaler Karzinome.....	52
3.3.6 Alter bei Karzinomdiagnose .....	53
3.3.7 Lokalisation kolorektaler Karzinome.....	54
3.3.8 Kolektomie.....	55
3.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation.....	57
3.4.1 Kolorektaler Phänotyp .....	57
3.4.1.1 Intrafamiliäre Variabilität.....	60
3.4.1.2 Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome.....	61
3.4.2 Duodenaler Phänotyp .....	63
3.4.2.1 Prävalenz der Duodenaladenome.....	63
3.4.2.2 Schweregrad/Ausprägung der Duodenalpolyposis .....	64
3.4.3 Extraintestinaler Phänotyp .....	66
3.4.3.1 Gardner-Syndrom.....	66
3.4.3.2 Einzelne extraintestinale Manifestationen .....	67
3.4.4 Krankheitsverlauf.....	70
3.4.4.1 Alter bei der Entstehung erster Polypen.....	70
3.4.4.2 Polypenentwicklung bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 .....	72
3.4.4.3 Alter bei Diagnosestellung der FAP .....	74
3.4.4.4 Alter bei Karzinomdiagnose .....	77
4. Diskussion.....	78
4.1 Methodische Probleme/Datenlage .....	79
4.2 Genotyp-Phänotyp-Korrelation.....	80
4.2.1 Anzahl und Verteilungsmuster kolorektaler Adenome.....	80
4.2.2 Kolorektale Karzinome .....	82
4.2.3 Kolorektaler Phänotyp .....	84
4.2.4 Intrafamiliäre Variabilität.....	86
4.2.5 Alter bei Erstdiagnose der FAP.....	87
4.2.6 Duodenalpolyposis.....	88
4.2.7 Desmoide.....	91

4.3 Krankheitsverlauf/Erste Polypenentwicklung.....	93
4.4 Konsequenzen/Ausblick.....	94
5. Zusammenfassung.....	97
6. Literaturverzeichnis.....	98
7. Anhang.....	109
7.1 Genotypische und phänotypische Merkmale der 338 Probanden.....	109
7.2 Einverständniserklärung.....	119
7.3 Fragebogen.....	120
Danksagung.....	133
Lebenslauf.....	134



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAPC .....	Attenuated Adenomatous Polyposis Coli
AFAP .....	Attenuierte Familiäre Adenomatöse Polyposis
APC .....	Adenomatöse Polyposis Coli
CHRPE .....	Congenitale Hypertrophie des Retinalen Pigmentepithels
COX-2 .....	Cyclooxygenase-2
CRC .....	Colorectal Cancer
CT .....	Computertomographie
DGVS .....	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHPLC .....	Denaturing High Performance Liquid Chromatography
DNA .....	Desoxyribonucleic Acid
FAP .....	Familiäre Adenomatöse Polyposis
GSK3 $\beta$ .....	Glykogen-Synthase-Kinase 3 $\beta$
hDLG-Protein .....	human Disc-Large-Protein
HFAS .....	Hereditary Flat Adenoma Syndrome
HNPCC .....	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
InSiGHT .....	International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours
IPAA .....	Ileumpouch-anaale Anastomose
IRA .....	Ileorektale Anastomose
MAP .....	MUTYH-assoziierte Polyposis
MCR .....	Mutation Cluster Region
Min .....	Multiple intestinal neoplasia
MOM .....	Modifier Of Min
MRT .....	Magnetresonanztomographie
n .....	Anzahl
PCR .....	Polymerase Chain Reaction
Pla2S .....	Sekretorische Phospholipase A2
PTT .....	Proteintrunkationstest
RNA .....	Ribonucleic Acid
SD .....	Standardabweichung
SSCP .....	Single Strand Conformational Polymorphism
TNM .....	Tumor Nodus Metastase
TS .....	Turcot-Syndrom

## 1. EINLEITUNG

Jährlich erkranken in der Bundesrepublik Deutschland mehr als 70.000 Menschen an Dickdarm- oder Mastdarmkrebs (Robert Koch-Institut, 2002). Damit gehört das kolorektale Karzinom zu den häufigsten Krebserkrankungen bei Männern (nach Lungen- und Prostatakrebs) und Frauen (nach Brustkrebs). An den Folgen von Dickdarmkrebs versterben jährlich allein in Deutschland rund 20.000 Patienten (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2004).

In den meisten Fällen tritt Dickdarmkrebs ohne familiäre Häufung (sporadisch) auf. In etwa 20-25% der Fälle liegt eine familiäre Häufung vor, die keinem Erbgang eindeutig zugeordnet werden kann. Diesen Fällen liegt vermutlich eine multifaktorielle Vererbung zugrunde, bei der neben genetischen auch andere Faktoren eine Rolle spielen. 2-5% der Dickdarmkrebs-Erkrankungen beruhen auf einer monogen erblichen Krebsdisposition und werden autosomal-dominant vererbt (Unger und Möslein, 2001). Zu dieser Gruppe gehören das Hereditäre Kolonkarzinom ohne Polyposis (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, HNPCC, Lynch-Syndrom) und die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP), wobei HNPCC im Vergleich zur FAP etwa fünfmal häufiger auftritt.

Bei der FAP entwickeln die Patienten schon in jungen Jahren multiple adenomatöse Polypen in Kolon und Rektum. Ferner können im Krankheitsverlauf verschiedene extrakolonische Symptome auftreten. Da das Entartungsrisiko einzelner Darmpolypen unbehandelter Patienten nach unterschiedlich langer Latenzphase bei nahezu 100% liegt, haben die regelmäßige Vorsorge und rechtzeitige chirurgische Therapie entscheidende prognostische Bedeutung für die Erkrankten. Der Familiären Adenomatösen Polyposis liegt eine Mutation im APC-Tumorsuppressorgen (Adenomatöse Polyposis Coli-Tumorsuppressorgen) zugrunde. Bei 70-80% der Patienten ist es möglich, die zugrunde liegende Keimbahnmutation im APC-Gen zu identifizieren. Ist die krankheitsverursachende Keimbahnmutation in einer Familie bekannt, können Risikopersonen prädiktiv getestet und Nicht-Anlageträger aus dem engmaschigen Früherkennungsprogramm entlassen werden (Friedl und Lamberti, 2001).

In den letzten Jahren konnte ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Mutation im Gen und dem Krankheitsverlauf der FAP aufgedeckt werden. Durch weiterführende Untersuchungen dieser Genotyp-Phänotyp-Beziehung erhofft man sich, eindeutigere Vorhersagen zum individuellen Krankheitsverlauf treffen zu können. Dies könnte auch die Effizienz der Vorsorge- und Therapiemaßnahmen in Zukunft verbessern.

## **1.1 Grundlagen**

### **1.1.1 Epidemiologie und Genetik**

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der FAP basieren auf Daten aus Polyposis-Registern verschiedener Länder und variieren beträchtlich. Die Prävalenz wird in der Literatur mit Werten von 1:17.000 bis 1:76.000 Einwohnern beziffert (Bisgaard et al., 1994; Bülow et al., 1996; Campbell et al., 1994; Reed und Neel, 1955; Rhodes et al., 1991). Die Aussagen zur Inzidenz schwanken zwischen 1:7.000 und 1:24.000 Lebendgeborenen (Alm und Licznarski, 1973; Bülow, 1984; Campbell et al., 1994; Järvinen et al., 1984; Pierce, 1968; Reed und Neel, 1955).

Die FAP folgt einem autosomal-dominanten Erbgang und tritt somit familiär gehäuft auf. 11-25% der Erkrankungsfälle sind auf eine Neumutation in der väterlichen oder mütterlichen Keimzelle zurückzuführen (Bisgaard et al., 1994; Ripa et al., 2002; Rustin et al., 1990). In diesen Fällen tritt die Erkrankung scheinbar sporadisch in Erscheinung, da die Eltern des Patienten nicht an einer FAP erkrankt sind. Die Penetranz wird mit nahezu 100% angegeben (Bisgaard et al., 1994).

### **1.1.2 Krankheitsbild und Verlauf**

Das Manifestationsalter und der Ausprägungsgrad der FAP zeigen eine große interindividuelle Variabilität (Giardiello et al., 1994; Nugent et al., 1994; Rozen et al., 1999; Wu et al., 1998).

Als Leitsymptom gilt das Auftreten multipler Adenome in Kolon und Rektum. Einige Patienten entwickeln zusätzlich Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt sowie extraintestinale Manifestationsformen.

#### **1.1.2.1 Kolorektale Manifestation**

Das Spektrum reicht vom Auftreten nur weniger Polypen bis zu einer hochgradigen Polyposis des gesamten Darms mit mehreren 1000 Polypen. Histologisch handelt es sich bei diesen Polypen meist um tubuläre Adenome und seltener um tubulovillöse oder rein villöse Adenome (Mueller et al., 2001).

##### **1.1.2.1.1 Klassisches Erscheinungsbild**

Das typische Krankheitsbild ist durch das Auftreten von über hundert adenomatöser Polypen gekennzeichnet. Die Anzahl der Polypen ist in der Regel in den distalen Darmabschnitten und im Rektum am höchsten; Polypen können aber im gesamten Kolorektum vorhanden sein (Übersicht in Bussey, 1975).

Basierend auf den Daten des Dänischen Polyposis-Registers beschrieb Bülow (1986) den klassischen Krankheitsverlauf folgendermaßen: „Zur Bildung der ersten Polypen kommt es ungefähr im 16. Lebensjahr. Da die Adenome in den meisten Fällen über mehrere Jahre klinisch stumm bleiben, liegt das klinische Manifestationsalter mit ungefähr 29 Jahren jedoch weit höher. Die Patienten können zu diesem Zeitpunkt durch Blut- oder Schleimbeimengung im Stuhl, abdominelle Schmerzen oder rezidivierende Diarrhöen symptomatisch werden. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt durchschnittlich im 33. Lebensjahr. Unbehandelte Patienten entwickeln das erste kolorektale Karzinom mit ungefähr 36 Jahren und sie versterben mit etwa 40 Jahren.“ Heute weiß man jedoch, dass sich der individuelle Krankheitsverlauf der Erkrankten selbst innerhalb des klassischen Erscheinungsbildes durch eine sehr große Variabilität in Bezug auf den Schweregrad, das Manifestations- und Diagnosealter sowie den Krankheitsverlauf auszeichnet.

#### **1.1.2.1.2 Attenuierte FAP**

Im Gegensatz zu dem klassischen Krankheitsbild zeigen einige Patienten eine deutlich mildere Variante, die so genannte „Attenuierte FAP“ (AFAP).

Diese Patienten entwickeln meist weniger als 100 Polypen, die morphologisch eher flach erscheinen. Das Befallsmuster des Kolons stellt sich mehr segmental oder mit Betonung proximaler Darmabschnitte dar und das Rektum bleibt oft ausgespart. Im Vergleich zu der typischen Verlaufsform entstehen die adenomatösen Polypen durchschnittlich zehn bis 15 Jahre später und das Durchschnittsalter bei Karzinomentwicklung liegt deutlich höher (Leppert et al., 1990).

In der Annahme, es handele sich um eine eigenständige Krankheitsentität, prägten Lynch et al. (1992) den Begriff des „Hereditary Flat Adenoma Syndrome“ (HFAS). In den folgenden Jahren konnte jedoch bei vielen dieser Patienten eine Kopplung zum FAP-Genort nachgewiesen werden, wodurch der Beweis erbracht wurde, dass das HFAS eine milde phänotypische Variante der FAP darstellt. Diese Erkenntnis führte zu der Einführung der Bezeichnung „Attenuated Adenomatous Polyposis Coli“ (AAPC) durch Spirio et al. (1993).

#### **1.1.2.2 Gastroduodenale Manifestation**

Die meisten FAP-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf neben kolorektalen Tumoren auch Polypen im Magen und Duodenum (Heiskanen et al., 1999).

Bei den polypösen Veränderungen im Magen handelt es sich histologisch in der Regel um Drüsenkörperzysten im Magenfundus, die sich bei 60-85% der Patienten nachweisen lassen

(Church et al., 1992). Ihnen liegen harmlose zystische Erweiterungen der Magendrüsen zugrunde, die kein erhöhtes Entartungsrisiko aufweisen (Järvinen und Sipponen, 1986; Sarre et al., 1987). Im Vergleich hierzu treten Adenome des Magens wesentlich seltener auf (Järvinen und Sipponen, 1986; Sarre et al., 1987; Spigelman et al., 1989). Das relative Risiko, ein Adenokarzinom des Magens zu entwickeln, wird bei FAP-Patienten nicht als erhöht betrachtet (Offerhaus et al., 1992).

Die Polypen im Duodenum sind hingegen histologisch in der Mehrzahl der Fälle Adenome. Man geht heute davon aus, dass bei ungefähr 60-90% der FAP-Patienten Duodenaladenome auftreten (Bertoni et al., 1996; Bülow et al., 2004; Kadmon et al., 2001; Spigelman et al., 1989). Diese sind gehäuft papillär oder peripapillär lokalisiert. Sie weisen, wie auch die Adenome des Kolons, aufgrund der Adenom-Karzinom-Sequenz ein hohes Entartungsrisiko auf. Man nimmt an, dass das relative Risiko, ein duodenales Adenokarzinom zu entwickeln, bei FAP-Patienten bis zu 330-mal höher ist als in der Normalbevölkerung, was einem absoluten Risiko von 4-12% entspricht (Offerhaus et al., 1992). Duodenalkarzinome gehören bei Patienten, die sich einer prophylaktischen Kolektomie unterzogen haben, zu den häufigsten Todesursachen (Arvanitis et al., 1990; Jagelman et al., 1988).

### **1.1.2.3 Extraintestinale Manifestationen**

Neben diesen intestinalen Manifestationen können eine Reihe extraintestinaler Symptome in Erscheinung treten.

#### **1.1.2.3.1 CHRPE**

Ein charakteristisches Merkmal der FAP sind die typischen pigmentierten oder seltener depigmentierten Netzhautveränderungen. Diese „Congenitale Hypertrophie des Retinalen Pigmentepithels“ (CHRPE) ist bei 70-90% der Patienten mit einer klassischen FAP fundoskopisch nachweisbar (Caspari et al., 1995; Polkinghorne et al., 1990; Valanzano et al., 1996). Histologisch handelt es sich bei diesen fleckförmigen Veränderungen um hypertrophe Pigmentepithelzellen mit vergrößerten und vermehrten Melaningranula, die das Sehvermögen nicht beeinträchtigen und keinen Krankheitswert haben (Parker et al., 1990). Die Veränderungen treten meist multipel und bilateral auf und werden auf eine Störung der Melanogenese zurückgeführt. Zwar finden sich in seltenen Fällen auch in der Allgemeinbevölkerung ähnliche Netzhautveränderungen; diese sind jedoch meist klein, unilateral lokalisiert und einzeln stehend (Jones und Reese, 1956).

Da die CHRPE von Geburt an vorhanden ist, kann sie bedeutend früher nachgewiesen werden als die kolorektalen Polypen (Aiello und Traboulsi, 1993).

#### **1.1.2.3.2 Osteome und Zahnanomalien**

Andere extraintestinale Manifestationen sind Anomalien des Skeletts oder der Zähne. Hierunter sind besonders die Osteome hervorzuheben. Diese gutartigen Knochentumoren ließen sich bei bis zu 80% aller FAP-Patienten diagnostizieren (Bülow, 1984; Ida et al., 1981; Järvinen et al., 1982). Sie sind bevorzugt in der Mandibula und den langen Röhrenknochen lokalisiert. Meist bleiben sie asymptomatisch, ihr verdrängendes Wachstum kann jedoch in manchen Fällen zu Komplikationen führen.

Zahnanomalien, wie Veränderungen der Zahnzahl und -form oder die Fusion von Molarwurzeln, werden bei etwa 17% der FAP-Patienten gegenüber 1-2% in der Allgemeinbevölkerung beobachtet (Brett et al., 1994).

#### **1.1.2.3.3 Epidermoidzysten**

Die häufigsten Hauttumoren, die im Zusammenhang mit der FAP auftreten, sind Epidermoidzysten. Sie lassen sich bei ungefähr 50% der Patienten nachweisen und gehören somit, neben CHRPE und Osteomen, zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationsformen (Bülow, 1989). Es handelt sich um Zysten mit Epidermisauskleidung, die bei FAP-Patienten bevorzugt an den Extremitäten, im Gesicht und der Kopfhaut auftreten, wohingegen sie in der Allgemeinbevölkerung vor allem am Rücken entstehen (Leppard, 1974).

#### **1.1.2.3.4 Gardner-Syndrom**

Gardner und Richards (1953) waren die Ersten, die über extraintestinale Manifestationen wie Osteome oder Epidermoidzysten im Zusammenhang mit der FAP berichteten. Der als „Gardner-Syndrom“ bezeichneten phänotypischen Trias aus vererbter Polyposis, Epidermoidzysten und Osteomen wurden später noch andere Komponenten wie Fibrome, Desmoide und Zahnanomalien hinzugefügt (Fader et al., 1962; Smith, 1958). Nachdem sich bei der Mehrzahl der FAP-Patienten jedoch extraintestinale Symptome fanden, die als phänotypische Variante eingeordnet wurden, wurde der Begriff „Gardner-Syndrom“ in zunehmendem Maße aus der Literatur verdrängt (Bülow, 1989).

#### **1.1.2.3.5 Desmoide**

Zwischen 4% und 24% der FAP-Patienten entwickeln in ihrem Krankheitsverlauf Desmoide (Bertario et al., 2001; Bülow, 1989; Clark und Phillips, 1996; Friedl et al., 2001; Kadmon et al., 1995). Dies entspricht einer deutlich höheren Inzidenz als in der Allgemeinbevölkerung.

Desmoide sind Neoplasien des Bindegewebes, die sich durch lokal invasives Wachstum ohne Metastasierungstendenz auszeichnen. Sie wachsen vorwiegend in der Bauchwand oder intra-abdominell im mesenterialen oder pelvinen Bereich (Bertario et al., 2001). In vielen Fällen werden sie durch chirurgische Manipulation induziert und zeichnen sich nach chirurgischer Entfernung durch eine hohe Rezidivfreudigkeit aus (Kadmon et al., 1995). Desmoide weisen aufgrund ihres Wachstumsverhaltens, welches häufig zu Kompression benachbarter Strukturen führt, eine hohe Komplikationsrate auf und stellen bei kolektomierten Patienten – neben Karzinomen des oberen Gastrointestinaltrakts – die häufigste Todesursache dar (Arvanitis et al., 1990; Bertario et al., 1994).

#### **1.1.2.3.6 Andere Manifestationen**

Neben den oben erwähnten, in der Literatur sehr ausführlich beschriebenen Manifestationsformen gibt es eine Reihe anderer, selten auftretender Veränderungen, die mit einer Mutation im APC-Gen in Zusammenhang gebracht werden. Zu diesen gehören Adenome und Karzinome der Gallengänge sowie der Gallenblase, Neoplasien der Schilddrüse und der Nebenniere sowie Hepatoblastome im Kindesalter (Bülow, 1989; Campbell et al., 1994).

Das gehäufte gemeinsame Auftreten von malignen Gehirntumoren und adenomatöser Dickdarmpolyposis wurde von Turcot et al. (1959) beobachtet. Diese Kombination wurde im Folgenden als „Turcot-Syndrom“ (TS) beschrieben. Nachdem lange Zeit Uneinigkeit über die Zuordnung dieses Krankheitsbildes herrschte, gelingt es heute in der Mehrzahl der Fälle mit TS, eine Mutation im APC-Gen nachzuweisen. Die Hirntumoren dieser Patienten sind in der Regel Medulloblastome. Eine Minderheit der Erkrankten, bei der meist Glioblastome auftreten, zeigt eine Mutation in DNA-Mismatch-Reparaturgenen; bei diesen Patienten liegt ein Hereditäres Kolonkarzinom ohne Polyposis (HNPCC) vor (Hamilton et al., 1995).

#### **1.1.2.4 Differenzialdiagnosen**

Neben der FAP gibt es eine Reihe anderer Polyposis-Syndrome, die klinisch ähnlich in Erscheinung treten können und in bestimmten Fällen differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden

müssen. Diese Abgrenzung ist von besonderer Bedeutung, wenn das klinische Erscheinungsbild untypisch ist und keine Mutation im APC-Gen gefunden werden kann.

So wurden in den letzten Jahren bei einigen Polyposis-Patienten biallelische Mutationen im MUTYH-Gen auf Chromosom 1p32-34 identifiziert. Die Erkrankung folgt in diesen Fällen einem autosomal-rezessiven Erbgang und wird in Anlehnung an die zugrunde liegende Mutation als MAP (MYH-assoziierte Polyposis, MUTYH-assoziierte Polyposis) bezeichnet (Sieber et al., 2003).

Eine wichtige Differenzialdiagnose der AFAP ist HNPCC. Grundlage der Tumorentstehung bei HNPCC-Patienten sind Keimbahnmutationen in einem von mindestens vier DNA-Mismatch-Reparaturgenen (MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2), die zum Auftreten von Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe führen. Bei klinisch unklaren Fällen kann eine molekulargenetische Untersuchung des Tumorgewebes zur Diagnosefindung führen (Unger und Möslein, 2001).

Hamartomatöse Polypenerkrankungen stellen eine weitere Differenzialdiagnose dar. Zu dieser Gruppe gehören neben der Familiären Juvenilen Polyposis auch das Cowden- und das Peutz-Jeghers-Syndrom. In diesen Fällen kann in der Regel die histopathologische Begutachtung über die Art der Polypen und damit die ursächliche Erkrankung Aufschluss geben.

Des Weiteren kann es schwierig sein, eine hereditäre „gemischte“ Polyposis, bei der sowohl hamartomatöse Polypen als auch Adenome auftreten, von der FAP abzugrenzen (Thomas et al., 1996).

Auch das Cronkhite-Canada-Syndrom, das mit einer intestinalen Polyposis einhergeht, kann differenzialdiagnostisch relevant sein. Typischerweise manifestiert sich diese Erkrankung im Gegensatz zur FAP jedoch bei älteren Patienten und ist nicht erblich (Bacher et al., 1997).

Darüber hinaus können makroskopisch polypoid erscheinenden Läsionen auch chronische Entzündungen des Darms oder lymphatische Hyperplasien zugrunde liegen. Häufig ist außerdem das Vorkommen hyperplastischer Polypen (Mueller et al., 2001).

### **1.1.3 Molekulare Grundlagen**

Die Zuordnung des für die FAP verantwortlichen Gens zu der chromosomalen Region 5q21-q22 durch Bodmer et al. (1987) sowie Leppert et al. (1987) bedeutete einen Durchbruch in der Ursachenforschung und Diagnostik der FAP.



### 1.1.3.1 APC-Gen

Die Isolierung und Klonierung des APC-Gens gelang erstmalig im Jahre 1991 (Grodin et al., 1991; Kinzler et al., 1991; Nishisho et al., 1991). Es handelt sich um ein Tumorsuppressorgen, dessen kodierende Sequenz aus 8532 Basenpaaren besteht. Es lässt sich in 15 Exons untergliedern, von denen sich Exon 15 alleine über mehr als 75% der kodierenden Sequenz erstreckt.

Man geht heute davon aus, dass verschiedene Spleißvarianten des APC-Gens existieren, so dass sich in verschiedenen Geweben unterschiedliche Ausführungen des Genprodukts finden (Horii et al., 1993). Mitunter lassen sich sogar innerhalb eines Gewebetyps unterschiedliche Transkripte nachweisen.

### 1.1.3.2 Funktion des APC-Proteins

Das APC-Gen kodiert für ein aus 2843 Aminosäuren bestehendes, zytoplasmatisches Protein. Dieses APC-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Zellwachstums, der interzellulären Adhäsion, der Zellteilung und der Regulation des Zellzyklus (Polakis, 1997). Es lässt sich in verschiedene strukturelle und funktionelle Domänen unterteilen (Abb. 1):

Im aminoterminalen Bereich des Proteins liegt die „Oligomerisations-Domäne“ mit mehreren kurzen Sequenzwiederholungen („heptad repeats“). Diese Domäne befähigt das Protein zur Homodimerbildung.

Die sogenannte „Armadillo-Region“ liegt zwischen den Aminosäuren 453 und 766. Ihre Funktion liegt wahrscheinlich im Wesentlichen in der Interaktion mit anderen Proteinen (Polakis, 1997).

Der mittlere Proteinteil, zwischen den Aminosäuren 1013 und 2075, bildet die „ $\beta$ -Catenin-bindende Domäne“, die sich aus zwei Untereinheiten zusammensetzt. Beide Untereinheiten vermitteln gemeinsam die  $\beta$ -Catenin-Bindung; daneben ist die zweite Untereinheit für die Herunterregulation der  $\beta$ -Catenin-Konzentration zuständig (Munemitsu et al., 1995). Das Protein  $\beta$ -Catenin ist zum einen essentieller Bestandteil des Zelladhäsionskomplexes (Zonula adherens), zum anderen spielt es eine Schlüsselrolle bei der Übermittlung und Kontrolle von Wachstumssignalen im WNT-Signaltransduktionsweg:

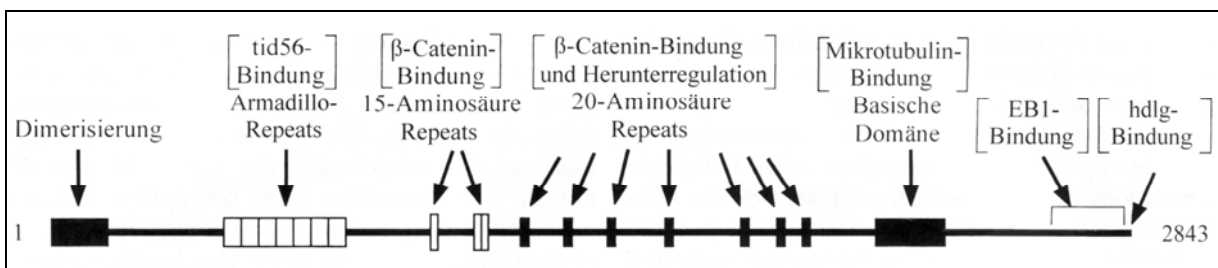
Der Zelladhäsionskomplex, der Calcium-abhängige interzelluläre Kontakte vermittelt, besteht aus transmembranösen Glykoproteinen, den E-Cadherinen, deren zytoplasmatischer Anteil über  $\beta$ -Catenine mit dem Zytoskelett der Zelle verbunden ist. Ihm kommt eine wesentliche Bedeutung bei der interzellulären Kommunikation, der Aufrechterhaltung der Epithelschichten und der

Regulierung des Zellwachstums zu. Durch Assoziation des APC-Proteins mit  $\beta$ -Catenin wird es indirekt in den Zelladhäsionskomplex einbezogen.

Im Rahmen der Übermittlung von Wachstumssignalen interagiert  $\beta$ -Catenin, vermittelt durch WNT-Signale (Zell-zu-Zell-Adhäsions-Signale), mit bestimmten Transkriptionsfaktoren und aktiviert nachfolgend die Transkription verschiedener Gene, wodurch das Zellwachstum stimuliert wird. Das APC-Protein greift indirekt in diesen Mechanismus ein, indem es mit Hilfe von Kinasen (GSK3 $\beta$ ) die Degradierung von  $\beta$ -Catenin steuert. Die Wachstumssignale aus dem WNT-Signaltransduktionsweg inaktivieren wiederum den APC-GSK-Komplex und führen somit zu einer Stabilisierung von  $\beta$ -Catenin. Verliert das APC-Protein durch eine Mutation seine Fähigkeit zur  $\beta$ -Catenin-Degradierung, kommt es neben einer verstärkten Zellproliferation auch zur Hemmung der Zellwanderung und der Apoptose.

Eine weitere Kontakt-domäne befindet sich zwischen den Aminosäuren 2200-2400. Sie ermöglicht die Bindung des APC-Proteins an Mikrotubulin des Zytoskeletts und ist bei der mutierten Form des Proteins typischerweise nicht mehr vorhanden (Munemitsu et al., 1995; Smith et al., 1994).

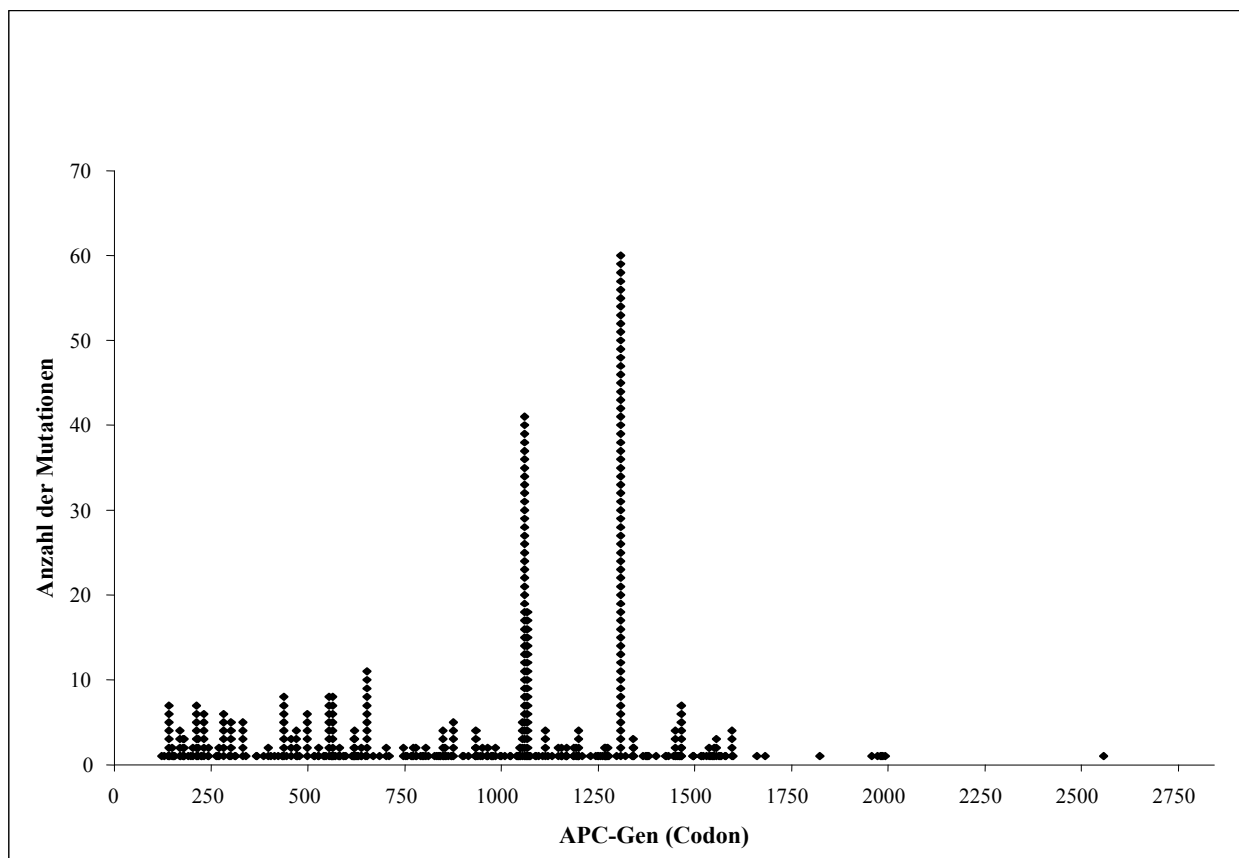
An der carboxyterminalen Region konnten zwei weitere Proteinbindungsstellen für das EB1- und hDLG-Protein (hDLG = human Disc-Large) lokalisiert werden (Matsumine et al., 1996; Su et al., 1995). Bei hDLG handelt es sich um das menschliche Homologon des Drosophila-Tumorsuppressorgens DLG. Die Autoren der zitierten Studien vermuten, dass die Interaktion mit diesen Proteinen essentiell für die normale Tumorsuppressorfunktion des APC-Proteins ist.



**Abbildung 1** Struktur und funktionelle Domänen des APC-Proteins, aus Friedl und Lamberti (2001)

### 1.1.3.3 Mutationsspektrum

Bisher wurden in der Datenbank „The Human Gene Mutation Database Cardiff“ (<http://uwcmml1s.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/119682.html>, Stand 21.04.2006) 657 verschiedene Mutationen im APC-Gen beschrieben. Die nachgewiesenen Keimbahnmutationen befinden sich vorwiegend in der 5'-Hälfte des Gens (Gebert et al., 1999; Wallis et al., 1999). Betrachtet man die Mutationsverteilung in Bezug auf die Exons, wird ersichtlich, dass Exon 15 der häufigste Entstehungsort für Keimbahnmutationen und somatische Mutationen ist (Bérroud und Soussi, 1996) (Abb. 2).



**Abbildung 2** Verteilung der Mutationen im APC-Gen bei 516 FAP-Patienten des „Bonner Kollektivs“

Die häufigsten Mutationen sind eine 5-Basenpaar-Deletion in Codon 1309, die bei ungefähr 7% der Patienten vorliegt, gefolgt von einer 5-Basenpaar-Deletion in Codon 1061 bei etwa 5% der Patienten. Die restlichen Mutationen sind größtenteils „private“ Mutationen. Das bedeutet, dass nahezu jede Familie eine unterschiedliche Mutation aufweist (Friedl et al., 2001) (Abb. 2).

Hierbei handelt es sich ebenfalls überwiegend um kleine Deletionen und Insertionen, die zu einer Verschiebung des Leserasters („frameshift“) und damit zur Bildung eines Stoppcodons in einem der nachfolgenden Basentriplets führen. Seltener ist das Vorkommen von Nonsense-Mutationen, die durch die Entstehung eines Stoppcodons in einem direkten Kettenabbruch resultieren. In beiden Fällen entsteht bei der Proteinbiosynthese ein verkürztes Genprodukt (Friedl et al., 2001; Miyoshi et al., 1992a; Olschwang et al., 1993a). Bei bis zu 15% der Patienten mit FAP, bei denen keine Punktmutationen identifiziert werden, können submikroskopische genomische Deletionen einzelner bis aller Exons oder sehr große, zytogenetisch sichtbare Deletionen von mehreren Megabasen nachgewiesen werden (Mandl et al., 1996; Aretz et al., 2005).

In Adenomen von FAP-Patienten liegt neben der Keimbahnmutation zusätzliche eine somatische Mutation im zweiten APC-Allel vor. Diese tritt gehäuft in der sogenannten „Mutation Cluster Region“ (MCR) auf, einem Bereich zwischen Codon 1286 und Codon 1513 (Miyoshi et al., 1992b). Diese Beobachtung stützt Knudsons „Two-Hit-Hypothese“, die besagt, dass beide Allele eines Tumorsuppressorgens mutiert sein müssen, damit es zur Manifestation der Erkrankung kommt (Knudson et al., 1975).

#### **1.1.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation**

Beziehungen zwischen der Position der Mutation im Gen und dem Schweregrad der Polyposis sowie extrakolonischen Manifestationen konnten an großen Patientenkollektiven nachgewiesen werden. Im Einzelfall zeigte sich jedoch eine hohe Variabilität sogar bei Patienten mit identischer Mutation (Friedl et al., 2001).

##### **1.1.4.1 Kolorektale Manifestationen**

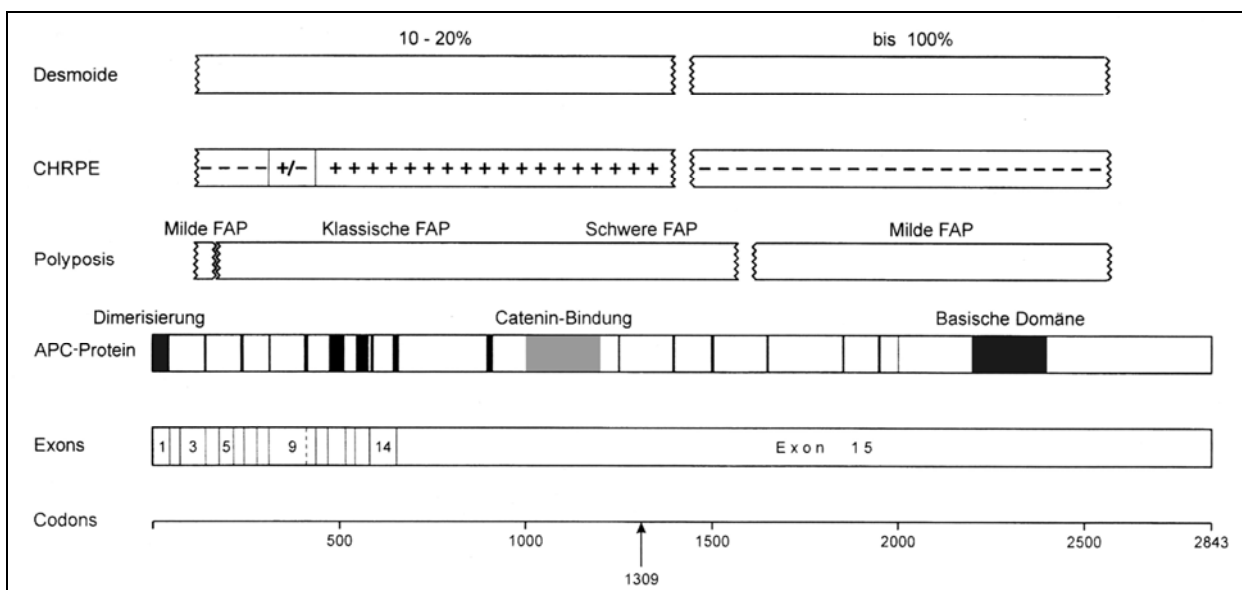
In den bisher durchgeführten Studien wurde der klinische Ausprägungsgrad anhand von Merkmalen wie Polypenzahl und -größe, Manifestationsalter sowie dem Alter bei Karzinomentstehung definiert.

Das klassische Krankheitsbild weisen in der Regel Patienten mit Mutationen im Bereich der Codons 168-1580 (Exon 5 bis 15) auf (Friedl et al., 2001; Nagase et al., 1992).

Patienten mit Mutationen zwischen Codon 1250 und 1464 entwickeln allerdings ein besonders ausgeprägtes Krankheitsbild mit mehr als 5000 Polypen (Caspari et al., 1994; Gayther et al., 1994; Nagase et al., 1992; Wu et al., 1998). Insbesondere bei Erkrankten mit Mutationen in Codon 1309 treten Darmsymptome und kolorektale Karzinome im Vergleich zu Patienten mit

anderen Mutationen durchschnittlich zehn Jahre früher auf (Caspari et al., 1994; Friedl et al., 2001).

Eine milde Verlaufsform der Erkrankung (AFAP) zeigen Patienten mit Mutationen am 5'-Ende in Codon 77 bis 157 (Exon 3 und 4), in der alternativ gespleißten Sequenz von Exon 9 (Codon 312-412) und am 3'-Ende distal von Codon 1580 (Friedl et al., 1996; Gardner et al., 1997; Giardiello et al., 1997a; Scott et al., 1995; Soravia et al., 1998; Spirio et al., 1993; van der Luijt et al., 1995) (Abb. 3).



**Abbildung 3** Genotyp-Phänotyp-Beziehung bei Familiärer Adenomatöser Polyposis (aus Friedl und Lamberti, 2001)

## 1.1.4.2 Extrakolonische Manifestationen

### 1.1.4.2.1 CHRPE

Einen positiven CHRPE-Befund weisen Patienten mit Mutationen in der Genregion zwischen Codon 463 und 1387 auf. Keine FAP-typischen Retinaveränderungen zeigen hingegen Erkrankte mit Mutationen in den ersten acht Exons (Codon 136-302) sowie Patienten mit Mutationen in den Codons 1445-1578 (Bunyan et al., 1995; Caspari et al., 1995; Giardiello et al., 1997b; Olschwang et al., 1993b; Reck et al., 1997; Wallis et al., 1994; Ziskind et al., 1999) (Abb. 3).

#### **1.1.4.2.2 Desmoide**

Insgesamt wird das Auftreten von Desmoiden bei Patienten mit Mutationen im gesamten APC-Gen beobachtet (Friedl et al., 2001). Bei Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 1445 und 1578 ließen sich jedoch in 60% bis über 90% der Fälle Desmoid-Tumoren nachweisen (Bertario et al., 2001; Caspari et al., 1995; Friedl et al., 2001) (Abb. 3). Damit liegt die Penetranz der Desmoide in dieser Genregion deutlich höher als in anderen Bereichen des Gens (4-24%). Diese Patienten entwickeln zusätzlich regelmäßig andere extrakolonische Manifestationen wie Osteome, Epidermoidzysten und/oder Polypen des oberen Gastrointestinaltrakts.

#### **1.1.4.2.3 Duodenaladenome**

Korrelationsanalysen zwischen der Position der Mutation und dem Auftreten von Duodenaladenomen führten zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. So konnten Friedl et al. (2001) keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen. Saurin et al. (2002) zeigten dagegen, dass Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 279 und 1309 einen ausgeprägteren Duodenalbefall aufweisen als Patienten mit anderen Mutationen.

#### **1.1.4.3 Erklärungsansätze auf molekularer Ebene**

Bei der FAP wird mit der Keimbahnmutation im APC-Gen eine dominante Prädisposition zu Darmkrebs und anderen extrakolonischen Manifestationen vererbt. Erklärungsansätze des Krankheitsbildes auf molekularer Ebene stützen sich hauptsächlich auf drei Modelle:

Knudsons „Two-Hit-Hypothese“ besagt, dass beide Kopien eines Tumorsuppressorgens mutiert sein müssen, um seine wachstumsregulierende Wirkung aufzuheben. Patienten mit einer Keimbahnmutation in einem Allel brauchen somit nur noch eine weitere unabhängige (somatische) Mutation, damit es zur Initiation des Tumorwachstums kommt. Sie haben daher gegenüber Personen ohne Keimbahnmutation ein deutlich höheres Risiko, Tumoren zu entwickeln. Sporadische Tumoren entstehen erst dann, wenn beide Genkopien von zwei separaten somatischen Mutationen betroffen sind (Knudson et al., 1975; Knudson, 1996). Während der Erbgang für die Tumordisposition autosomal-dominant ist, ist der Mechanismus der Tumorentstehung auf zellulärer Ebene autosomal-rezessiv.

Eine andere Erklärung liefert dagegen das „Haploinsuffizienz-Modell“. Demnach führt das Allel, in dem die Keimbahnmutation liegt, zur Bildung eines nicht funktionsfähigen Genprodukts. Die somit formal um 50% reduzierte Menge des funktionstüchtigen Proteins mit Tumorsuppressor-

aktivität ist nicht imstande, diesen Funktionsverlust vollständig zu kompensieren (Friedl et al., 1996; Spirio et al., 1999).

Der dritte Erklärungsansatz beruht auf der Annahme eines „dominant-negativen Modells“. In diesem Fall wird davon ausgegangen, dass das mutierte Allel einen dominant-negativen Effekt auf das Wildtyp-Allel ausübt und dieses in seiner Funktion beeinträchtigt. Demnach wären die mutierten APC-Proteine in der Lage, einerseits funktionslose Homodimere und andererseits Heterodimere mit Wildtyp-Proteinen zu bilden und diese funktionell zu beeinträchtigen. Theoretisch resultiert aus dieser Annahme, dass nur 25% Wildtyp-Homodimere mit normaler Tumorsuppressoraktivität vorhanden sind (Dihlmann et al., 1999; Friedl et al., 1996).

Keines dieser Modelle ist jedoch in der Lage, die bisher gewonnenen Erkenntnisse, insbesondere zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation, alleine befriedigend zu erklären. So erweist sich der Versuch, die Modelle auf die funktionellen Domänen des APC-Proteins zu übertragen und in diesem Sinne zu interpretieren, als schwierig. Der attenuierte Krankheitsverlauf bei Patienten mit Mutationen im 5'-Genende wurde von einigen Autoren mit Hilfe des Haploinsuffizienz-Modells erklärt (Friedl et al., 1996; Soravia et al., 1998; Spirio et al., 1993). Demnach könnten diese Mutationen zur Bildung stark verkürzter Proteine führen, die entweder sofort zerfallen oder instabile Heterodimere mit Wildtyp-Proteinen bilden. In jedem Fall würde eine geringere Menge des Wildtyp-Proteins mit Tumorsuppressorfunktion gebildet. Das mutierte Allel würde jedoch die Funktion des restlichen Wildtyp-Allels nicht wesentlich beeinträchtigen. Die Tatsache, dass beim Vorliegen großer Deletionen gehäuft klassische Krankheitsverläufe beobachtet werden, lässt diese Theorie jedoch als eher unwahrscheinlich erscheinen (Aretz et al., 2005). Ein anderer interessanter Erklärungsansatz ist, dass Allele mit proximalen 5'-Mutationen aufgrund einer internen Translationsinitiation in der Lage sein könnten, funktionsfähige APC-Proteine zu bilden, denen lediglich ein Teil des aminoterminalen Bereichs fehlt (Heppner Goss et al., 2002). In Übereinstimmung mit der „Two-Hit-Hypothese“ findet man in Adenomen dieser Patienten manchmal eine zweite somatische Mutation in dem Allel, welches die Keimbahnmutation trägt. Bei Mutationen im 3'-Ende des Gens distal von Codon 1597 bleibt die „ $\beta$ -Catenin-bindende Domäne“ (Aminosäuren 1013-2075) zum Teil erhalten. Das nur marginal verkürzte Protein könnte stabile Heterodimere bilden, die einen Grossteil ihrer normalen Funktion ausüben können. Diese Mutationen hätten demnach eine geringe klinische Auswirkung, die sich in einem milden oder sogar unauffälligen Phänotyp widerspiegelt (Friedl et al., 1996). Zu dieser Annahme passt auch die Tatsache, dass bisher nur relativ wenige Mutationen in dieser Genregion gefunden

wurden. Eine Studie von van der Luijt et al. (1996) konnte diese Hypothese jedoch nicht stützen, da mit Hilfe von Western-Blot-Analysen keine verkürzten Proteine bei 3'-Mutationen nachgewiesen werden konnten.

Einen dominant-negativen Effekt vermuten einige Autoren bei Mutationen in Codon 1309. Die gebildeten Proteine scheinen stabile, aber funktionsuntüchtige Heterodimere zu bilden, die einen dominant-negativen Effekt auf die vorhandenen Wildtyp-Proteine ausüben (Dihlmann et al., 1999; Friedl et al., 1996; Polakis, 1997; Su et al., 1993; Wallis et al., 1994). Dieses Modell könnte den schweren Krankheitsverlauf bei Patienten mit Mutationen in diesem Bereich erklären.

#### **1.1.4.4 Modifizierende Gene und Faktoren**

Die große interfamiliäre Variabilität ist trotz eindeutiger Genotyp-Phänotyp-Korrelationen allein durch die unterschiedlichen Mutationsorte im APC-Gen nur unzureichend zu erklären. Ferner zeigen selbst Patienten mit identischen Mutationen große Unterschiede im Krankheitsverlauf. Es ist demnach wahrscheinlich, dass noch andere modifizierende Gene oder Faktoren eine Rolle spielen. Anhand von Maus-Modellen konnten einige solcher modifizierender Gene entdeckt werden:

So genannte „Min-Mäuse“ (Min = Multiple intestinal neoplasia) haben eine Mutation in dem Gen, welches das Homologon des APC-Gens bei der Maus darstellt. Heterozygote Mäuse entwickeln multiple Adenome im gesamten Darmtrakt (Moser et al., 1990). Auf dem Mauschromosom 4 konnte ein erstes modifizierendes Gen, das MOM1-Gen (MOM = Modifier Of Min), entdeckt werden (Dietrich et al., 1993). Dieser Abschnitt des Maus-Chromosoms 4 ist dem menschlichen Chromosom 1p35-p36 homolog. Man fand heraus, dass ein Gen dieses MOM1-Genorts für die in den Darmkrypten exprimierte, nichtpankreatische Phospholipase A2 (Pla2S) kodiert (MacPhee et al., 1995). Die bei der Min-Maus festgestellte modifizierende Wirkung des Pla2S-Gens konnte beim Menschen bisher jedoch nicht bestätigt werden (Dobbie et al., 1996; Spirio et al., 1996). Dobbie et al. (1997) zeigten jedoch mit Hilfe von Kopplungsanalysen, dass ein noch nicht identifiziertes Gen in der Chromosomenregion 1p35-p36 einen Einfluss auf das Auftreten extrakolonischer Manifestationen hat.

Die Annahme, das COX-2-Gen (COX = Cyclooxygenase) spiele eine entscheidende modifizierende Rolle bei der Adenomentstehung, lässt sich vom Min-Maus-Modell nicht auf den Menschen übertragen (Oshima et al., 1996; Spirio et al., 1996).



Bislang konnte keine eindeutige modifizierende Wirkung bestimmter Gene beim Menschen nachgewiesen werden. Auch der Einfluss bestimmter Nahrungsbestandteile, wie Fette oder Ballaststoffe, auf die Adenom- und Karzinomentstehung ist bis heute noch nicht sicher geklärt (De Cosse et al., 1989; Yang et al., 1998).

### **1.1.5 Diagnostik**

Die endoskopische Untersuchung des Magen-Darm-Trakts führt in Kombination mit der histologischen Begutachtung der vorhandenen Polypen bei den meisten Patienten mit typischer FAP zu einer sicheren klinischen Diagnosestellung. Bei Risikopersonen dagegen stützt sich die prädiktive Diagnostik heute auf molekulargenetische Untersuchungsverfahren.

#### **1.1.5.1 Klinische Diagnostik**

Die klinische Diagnose einer klassischen FAP wird beim Nachweis von mehr als 100 Polypen gestellt, die histologisch als Adenome identifiziert werden. Die wichtigste klinische Untersuchungsmethode ist hierbei die Rektosigmoidoskopie. Bei Polypennachweis sollte in jedem Fall eine komplette Koloskopie folgen, um das Ausmaß des Darmbefalls zu erkennen und eventuell vorhandene Karzinome zu entdecken.

#### **1.1.5.2 Direkte Mutationssuche**

Mithilfe molekulargenetischer Methoden ist man heute in der Lage, das APC-Gen direkt auf eine Mutation zu untersuchen (direkte Genotypenanalyse). Die Identifikation der Keimbahnmutation bei einem Erkrankten bietet in erster Linie die Möglichkeit einer prädiktiven molekulargenetischen Untersuchung von Risikopersonen seiner Familie. In neuester Zeit dient sie zudem der differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer MAP.

Wegen der Größe des APC-Gens sowie des breiten Mutationsspektrums werden der Sequenzierung verschiedene Screeningverfahren vorgeschaltet, um die Lokalisation der Mutation auf einen kleineren Genabschnitt einzugrenzen. Dieser Genabschnitt wird dann in einem zweiten Schritt sequenziert. Als Screeningverfahren finden heute hauptsächlich die denaturierende Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (DHPLC) sowie der Proteintrunkationstest (PTT) Anwendung.

Mit der direkten Genotypenanalyse kann auf diese Weise bei ungefähr 70-80% der Patienten mit klassischer FAP eine Keimbahnmutation im APC-Gen identifiziert werden (Heinimann et al.,

1998; Aretz et al., 2005). Bei Patienten mit attenuierter FAP gelingt dies hingegen nur in 20-30% der Fälle (Friedl et al., 2001).

### **1.1.5.3 Prädiktive Diagnostik**

Dem Vererbungsmodus entsprechend haben Kinder von FAP-Patienten ein Risiko von 50%, selbst Anlageträger für eine FAP zu sein. Bei Kenntnis der zugrunde liegenden Mutation in einer Familie kann bei Risikopersonen eine prädiktive molekulargenetische Untersuchung auf das Vorliegen dieser speziellen Mutation durchgeführt werden.

Ist die Mutation einer Familie nicht bekannt, kann in bestimmten Fällen eine Kopplungsanalyse zur prädiktiven Diagnostik eingesetzt werden (indirekte Genotypenanalyse). Hierbei wird die Vererbung polymorpher Marker, die das APC-Gen auf beiden Seiten flankieren, innerhalb einer Familie untersucht. Aus der Vererbung der Markerkombinationen (Haplotypen) kann man indirekt auf die Vererbung des dazwischen liegenden APC-Gens schließen. Voraussetzung für diese Untersuchungsmethode ist, dass DNA-Proben mindestens zweier erkrankter Familienangehöriger vorliegen und die flankierenden Marker informativ sind. Die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose aufgrund von Rekombination ist bei entsprechenden Markern äußerst gering, so dass bei der indirekten Genotypenanalyse eine Diagnosesicherheit von über 99% erreicht wird.

Die Fundoskopie hat heute als prädiktives Diagnoseverfahren an Bedeutung verloren. Da die Retinaveränderungen in einer Familie in der Regel gleichsinnig sind, also die Erkrankten und Anlageträger entweder alle CHRPE-positiv oder CHRPE-negativ sind, ist die Früherkennung durch eine Fundoskopie nur möglich, wenn bei Erkrankten der Familie eine CHRPE nachgewiesen wurde.

Die prädiktive Diagnostik macht es heute in vielen Fällen möglich, die Anlageträger einer Familie frühzeitig zu identifizieren. Auf diese Weise können gesunde Nachkommen, die die Mutation nicht geerbt haben, aus dem engmaschigen Vorsorgeprogramm entlassen werden.

### **1.1.5.4 Vorsorge und Früherkennung bei Anlageträgern/Risikopersonen**

Da bei der FAP klinische Symptome häufig erst in fortgeschrittenem Krankheitsstadium auftreten, ist es von großer Bedeutung, die Krankheit durch regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen in einem frühen, prognostisch günstigen Stadium zu diagnostizieren. Aus diesem Grund sollten neben den gesicherten Anlageträgern auch

Risikopersonen aus FAP-Familien, bei denen die Mutation nicht bekannt ist, in ein FAP-Vorsorgeprogramm aufgenommen werden.

Die „International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours“ (InSiGHT) und die „Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten“ (DGVS) empfehlen für FAP-Anlageträger und Risikopersonen ein engmaschiges Vorsorgeschema (Tab. 1).

**Tabelle 1** Vorsorgeempfehlungen der InSiGHT und der DGVS für Anlageträger/Risikopersonen aus Familien mit klassischer FAP

Untersuchungszeitpunkt	Untersuchungsart	Häufigkeit
ab dem zehnten Lebensjahr	<b>körperliche Untersuchung</b>	einmal jährlich
	<b>Rektosigmoidoskopie:</b> bei Polypennachweis ⇒ komplette Koloskopie	
	<b>Abdomensonographie</b>	
	<b>Schilddrüsenonographie</b>	
	<b>Fundoskopie</b>	einmalig
ab dem 30. Lebensjahr bzw. vor einer Kolektomie	<b>Gastroduodenoskopie:</b> bei Adenomnachweis bei unauffälligem Befund	einmal jährlich alle drei Jahre
ab dem 40. Lebensjahr	<b>Rektosigmoidoskopie:</b> bei unauffälligem Befund	alle drei Jahre

Anlageträgern und Risikopersonen aus Familien mit attenuierter FAP wird die erstmalige Durchführung einer Koloskopie im Alter von 15 Jahren empfohlen. Aufgrund des häufigen Polypenbefalls proximaler Kolonabschnitte sollte eine komplette Koloskopie zur Früherkennung durchgeführt werden. Bei unauffälligem Befund sollten diese Personen ab dem 20. Lebensjahr jährlich komplett koloskopiert werden (Schmiegel et al., 2004).

### 1.1.6 Therapieansätze und Nachsorge

Die Behandlung der Familiären Adenomatösen Polyposis stützt sich im Wesentlichen auf die operative Therapie.

### **1.1.6.1 Chirurgische Therapie**

Mit Hilfe einer prophylaktischen Kolektomie nach Krankheitsmanifestation lässt sich die Entwicklung eines Kolonkarzinoms in vielen Fällen verhindern. Über den Zeitpunkt der Operation muss individuell in Abhängigkeit von dem klinischen Befund, der Anamnese, dem Alter und den persönlichen Umständen des Patienten entschieden werden, wobei die Kolektomie bei der klassischen FAP in der Regel zwischen Abschluss der Pubertät und dem 20. Lebensjahr erforderlich wird (Schmiegel et al., 2004). Hierbei angewandte Operationsverfahren sind die restorative Proktokolektomie (Ileumpouch-anaale Anastomose, IPAA), die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose (IRA) oder die totale Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma oder Kock-Tasche.

Nach Kolektomie mit IRA beträgt das Risiko der Entstehung eines Rektumstumpfkarcinoms nach 25 Jahren ungefähr 13% (De Cosse et al., 1992). Aus diesem Grund gilt heute bei der klassischen FAP, trotz einer höheren Komplikationsrate, die IPAA als Therapie der Wahl. Die Entscheidung für ein bestimmtes Therapieverfahren ist jedoch unter Berücksichtigung des klinischen Befundes und der Situation des Patienten individuell zu treffen. Wegen der Gefahr der postoperativen Adenom- und Karzinomentwicklung im Rektumstumpf oder im Pouch sollte eine postoperative Rektoskopie alle vier Monate bzw. eine postoperative Pouchoskopie jährlich erfolgen (Schmiegel et al., 2004).

Chirurgische Therapiemöglichkeiten von Duodenaladenomen bestehen in dem Versuch der endoskopischen Abtragung, der Elektrokoagulation oder der Mukosektomie. Beim Nachweis eines Duodenalkarzinoms bleibt als letzte Therapieoption häufig nur die partielle Pankreatikoduodenektomie oder eine Whipple-Operation (Offerhaus et al., 1999).

Ebenso bleiben die chirurgischen Therapiemöglichkeiten von Desmoiden aufgrund ihrer hohen Rezidivrate sowie der Gefahr der Induktion neuer Desmoide unbefriedigend (Kadmon et al., 1995).

### **1.1.6.2 Medikamentöse Therapie**

Im Rahmen kontrollierter Studien werden seit einigen Jahren nichtsteroidale Antirheumatika wie Sulindac bei geeigneten Patienten therapeutisch eingesetzt (Giardiello, 1996). Die Sulindac-Therapie kommt hauptsächlich bei Patienten mit sehr geringem Polypenbefall sowie bei kolektomierten Patienten mit IRA und Polypen des Restdarms zur Anwendung. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Sulindac bei einem Teil der Patienten zu einer Regression

des Polypenbefalls von Kolon und Rektum führt (Giardiello, 1996; Giardiello et al., 1993; Winde et al., 1995). Unter den Autoren herrscht jedoch Einigkeit darüber, dass die alleinige medikamentöse Therapie mit Sulindac bei der klassischen FAP keine Alternative zur prophylaktischen Kolektomie darstellt. Ein sehr günstiger Effekt wird jedoch einer Kombination aus Kolektomie und ergänzender postoperativer Sulindac-Therapie zugeschrieben.

Giardiello et al. (2002) untersuchten in einer weiteren Studie die Wirkung einer prophylaktischen Sulindac-Anwendung bei Anlageträgern. Die Chemoprophylaxe zeigte jedoch keine signifikante präventive Wirkung.

## 1.2 Fragestellung

Trotz intensiver Forschung in den letzten Jahren sind bei der Aufklärung der Genotyp-Phänotyp-Korrelation und ihrer Bedeutung für das individuelle klinische Management noch viele Fragen unbeantwortet. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll anhand ausführlich erfasster klinischer Daten der Krankheitsverlauf bei FAP-Patienten in Abhängigkeit von der Keimbahnmutation untersucht werden, um folgende Fragestellungen zu klären:

***Können mithilfe detailliert erhobener Daten neue Erkenntnisse zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation gewonnen werden?***

Hierzu sollen insbesondere folgende Aspekte intensiv erörtert werden:

- ***Können die bisher festgestellten Beziehungen zwischen dem kolorektalen Phänotyp und dem Mutationsort im APC-Gen spezifiziert oder neue Korrelationen aufgedeckt werden?***

Die bisher zu diesem Thema gewonnenen Erkenntnisse sollen mit den erhobenen Daten des Studienkollektivs der vorliegenden Arbeit verglichen werden.

- ***Ist es insbesondere möglich, neue Erkenntnisse über den Beginn des Polypenwachstums und den frühen Krankheitsverlaufs bei Patienten in Abhängigkeit von der Keimbahnmutation zu erlangen?***

In den bisher zu diesem Thema publizierten Studien wurde hauptsächlich der Diagnosezeitpunkt aufgrund von Symptomen als Kriterium für den Krankheitsverlauf eingesetzt. Der Zeitpunkt der Polypenentstehung in Abhängigkeit von der Keimbahnmutation wurde hingegen bisher nicht systematisch erforscht. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, anhand der klinischen Daten des Krankheitsbeginns und des frühen Wachstumsverlaufs der Polypen den Zeitpunkt der Polypenentstehung einzugrenzen und dadurch den Verlauf der Polyposis in Abhängigkeit von der Keimbahnmutation besser zu charakterisieren.

- ***Können neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter extrakolonischer Manifestationen und der Lokalisation der Keimbahnmutation gewonnen werden?***

In mehreren Studien konnte übereinstimmend eine Korrelation zwischen Mutationen in einem bestimmten Genbereich und dem Auftreten von CHRPE aufgedeckt werden. Bei anderen Manifestationen wie Desmoiden und Duodenaladenomen, die unter Umständen eine wichtige Rolle für die Prognose der Patienten spielen, sind diese Zusammenhänge weniger gut erforscht oder die durchgeführten Korrelationsanalysen führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Deshalb soll in der vorliegenden Arbeit insbesondere der Zusammenhang zwischen diesen extrakolonischen Manifestationen und der Lokalisation der Keimbahnmutation untersucht werden.

***Ist es aufgrund der Lokalisation der Mutation im APC-Gen möglich, den Manifestationszeitpunkt und den Verlauf der Krankheit vorherzusagen?***

Basierend auf der bisher publizierten Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei FAP wird häufig eine molekulargenetische Diagnostik angefordert, um eine Aussage zur Prognose des Patienten zu ermöglichen. In dieser Arbeit soll die prognostische Bedeutung des Genotyps im Einzelfall an einem großen Studienkollektiv genauer untersucht werden.

***Welche Bedeutung hat die Mutationsanalyse für individuelle Vorsorge- und Therapiekonzepte?***

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob für FAP-Patienten unterschiedliche Vorsorgeempfehlungen in Abhängigkeit vom Genotyp entwickelt werden können. Außerdem soll überprüft werden, ob eine Mutationsanalyse therapeutische Entscheidungen, etwa bezüglich des Operationszeitpunkts und des Operationsverfahrens, sinnvoll beeinflussen kann.

## **2. PATIENTEN UND METHODEN**

### **2.1 Art, Dauer und Erhebungszeitraum der Studie**

Die Daten für diese Arbeit wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie zu dem Thema „Krankheitsverlauf und Wirksamkeit der Krebsvorsorge bei FAP“ am Institut für Humangenetik der Universität Bonn erhoben. Die von der Deutschen Krebshilfe geförderte Studie war auf drei Jahre (Mitte 2001 bis Mitte 2004) angelegt. Der Erhebungszeitraum der klinischen Daten für die vorliegende Arbeit erstreckte sich auf zwei Jahre (2002-2003).

### **2.2 Patientenkollektiv**

Es wurden Daten von 338 Probanden (Erkrankte, nicht erkrankte Anlageträger und verstorbene Patienten) aus insgesamt 204 Familien ausgewertet. Im Rahmen der Studie wurden bis zum Auswertungszeitpunkt 650 Personen kontaktiert, davon gaben 454 Personen ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Erhebung. Der ausgefüllte Fragebogen wurde von 405 dieser Personen an das Institut für Humangenetik zurückgesandt. Die Auswahl der Erkrankten, Anlageträger und Verstorbenen für die vorliegende Arbeit erfolgte ausnahmslos nach der Vollständigkeit der klinischen Daten zum Auswertungszeitpunkt.

Die Patienten wurden aus dem Kollektiv des Instituts für Humangenetik der Universität Bonn rekrutiert. Dieses „Bonner Kollektiv“ umfasst 1032 unabhängige, also nicht miteinander verwandte FAP-Familien, die aufgrund einer humangenetischen Beratung oder molekulargenetischen Diagnostik am Bonner Institut für Humangenetik erfasst wurden.

In das Studienkollektiv eingeschlossen wurden

- klinisch an FAP erkrankte Patienten (mit und ohne Mutationsnachweis)
- verstorbene FAP-Patienten (mit und ohne Mutationsnachweis)
- zum Erhebungszeitpunkt nicht erkrankte Anlageträger (mit Mutationsnachweis).

Von der Erhebung ausgeschlossen wurden

- gesunde Familienangehörige
- Patienten mit unklarer klinischer Diagnose und ohne Mutationsnachweis
- FAP-Patienten, die keine Einverständniserklärung abgegeben hatten.



## **2.3 Datenerhebung und -erfassung**

Die klinischen Daten der Studienteilnehmer wurden anhand eines detaillierten, standardisierten Fragebogens (siehe Anhang, Abschnitt 7.3, S. 120 ff.) und angeforderter klinischer Unterlagen erhoben. Die gewonnenen Rohdaten wurden mit Hilfe einer speziellen Datenbank archiviert und verwaltet.

Im Rahmen der Studie wurden ausnahmslos klinische Befunde bereits durchgeführter Vorsorge- oder Therapiemaßnahmen registriert; es wurden keine zusätzlichen Untersuchungen veranlasst.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt.

### **2.3.1 Kontaktaufnahme zu den Patienten**

Die Auswahl der Patienten, die im Rahmen der Studie kontaktiert wurden, erfolgte ausschließlich anhand formaler Kriterien. Auswahlkriterien waren zum einen ein enger Kontakt zum Bonner Institut für Humangenetik aufgrund einer humangenetischen Beratung oder der Teilnahme an der Selbsthilfegruppe, zum anderen die Verfügbarkeit der Privatadresse des Patienten.

In einem ersten Schritt wurden die Patienten und Anlageträger angeschrieben. In dem Anschreiben wurden sie über Art, Zielsetzung und Durchführung der Studie informiert und um eine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Anhang, Abschnitt 7.2, S. 119) zur freiwilligen Teilnahme an der Studie gebeten. Bei verstorbenen Patienten wurden deren Angehörige angeschrieben und um eine entsprechende Einverständniserklärung gebeten.

Nach Eingang der Einverständniserklärung erfolgte eine erste telefonische Kontaktaufnahme zu den Studienteilnehmern, um Fragen bezüglich der Studie zu klären.

In einem zweiten Schreiben erhielten die Teilnehmer den Fragebogen nebst Ausfüllhinweisen und Erläuterungen zu wichtigen medizinischen Fachausdrücken. Diesem Anschreiben folgte ein weiteres Telefonat, in welchem Probleme beim Ausfüllen des Fragebogens erörtert und einzelne unklare Punkte gemeinsam besprochen wurden. Die Teilnehmer wurden außerdem gebeten, in ihrem Besitz befindliche klinische Befunde bei der Rücksendung des Fragebogens in Kopie beizulegen und ggf. auch zukünftige Untersuchungsbefunde mitzuteilen.

### **2.3.2 Fragebogen**

Mit Hilfe des Fragebogens wurden alle wichtigen Eckdaten der Krankheitsgeschichte erhoben. Der standardisierte Fragebogen beinhaltet Katalogfragen und dichotome Fragen zu den Themengebieten

- molekulargenetische Untersuchung
- Anamnese
- Familiengeschichte
- Inanspruchnahme der Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen
- Befunde der Koloskopien und Gastroduodenoskopien
- Befunde außerhalb des Magen-Darm-Trakts
- Karzinome
- Therapiemaßnahmen
- postoperative Nachsorge
- postoperative Lebensqualität
- ärztliche Betreuung.

Daneben sollten allgemeine Angaben zur Person und zu anderen Erkrankungen gemacht werden. Außerdem wurden der genaue Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchungen, Diagnosestellungen und Operationen sowie die Namen und Anschriften der behandelnden Ärzte und Krankenhäuser erfragt. Der Fragebogen wurde in zwei Ausführungen mit geringen Modifikationen für Anlageträger/Patienten und für Angehörige verstorbener FAP-Patienten entworfen.

### **2.3.3 Anforderung von Befunden bei Ärzten und Krankenhäusern**

Nach Eingang des ausgefüllten Fragebogens wurden fehlende oder lückenhafte Befunde bei den behandelnden Ärzten und Krankenhäusern gezielt angefordert. Ein wesentlicher Teil der klinischen Daten wurde durch Kooperation mit den Universitätskliniken Heidelberg, Düsseldorf und Berlin sowie der Chirurgischen Klinik Herford erhoben.

### **2.3.4 FAP-Datenbank**

Die erhobenen klinischen Daten jedes Patienten wurden in eine von Herrn Dr. Aretz eigens für die Studie konzipierte Microsoft Access-Datenbank übertragen. Die FAP-Datenbank ähnelt in ihrem Aufbau dem Fragebogen, zusätzlich ist die detaillierte Eingabe der klinischen und histologischen Untersuchungsergebnisse möglich. Die Dateneingabe erfolgte größtenteils

standardisiert, das bedeutet, dass die Eingabemöglichkeit auf ein bestimmtes Auswahlmenü von Begriffen beschränkt ist. Dadurch wurden Angaben zur Erstdiagnose, Untersuchungsverfahren, Untersuchungsergebnisse und therapeutische Maßnahmen bereits bei der Eingabe in die Datenbank klassiert.

## 2.4 Erhobene Parameter

Die klinischen Daten wurden anhand des ausgefüllten Fragebogens und ergänzender ärztlicher und humangenetischer Befunde erhoben (Tab. 2).

**Tabelle 2** Erhobene klinische Daten der Studienteilnehmer

<b>Mutation</b>	Mutationsart, -typ, Nachweismethode, Heredität
<b>Eigenanamnese</b>	Erstdiagnosedatum, -anlass, Symptome, Untersuchungsmethode
<b>bei verstorbenen Patienten</b>	Todesdatum, -ursache
<b>Familienanamnese</b>	Diagnosedatum (und evtl. Todesdatum) erkrankter Angehöriger
<b>Koloskopien mit unauffälligem Befund</b>	Datum, Untersuchungsmethode, Befund
<b>prä-/postoperative Koloskopien und Gastroduodenoskopien</b>	Datum, Untersuchungsmethode, Befund, Polypenzahl, -größe, -lokalisation, -morphologie
<b>Histologie durchgeführter Koloskopien und Gastroduodenoskopien</b>	Befund, Adenomtyp, -zahl, -größe, -lokalisation, Dysplasiegrad
<b>Bildgebung Abdomen</b>	Datum, Untersuchungsmethode, Befund, Lokalisation
<b>extraintestinale Befunde: Desmoide, Fibrome, Epidermoidzysten, Osteome, Zahnanomalien, CHRPE</b>	Diagnosedatum, Untersuchungsmethode, Lokalisation, Entstehungsart, Verlauf, Komplikationen
<b>Karzinome</b>	Diagnosedatum, Typ, Lokalisation, Größe, histologischer Befund, TNM-Stadium, Dukes-Stadium, Grading
<b>operative Therapie</b>	Operationsdatum, -grund, -art, Restdarmlänge (cm), Nachoperationen, postoperative Komplikationen
<b>medikamentöse Therapie</b>	Präparat, Therapiebeginn, -ende
<b>weitere Erkrankungen</b>	Erkrankungsart, Diagnosedatum, Verlauf
<b>Vorsorgeuntersuchungen</b>	Beginn, Frequenz, Untersuchungsart
<b>postoperative Lebensqualität</b>	Ursache der Minderung, Komplikationen, Einschränkungen, gastrointestinale Funktionen, Medikamentenbedarf

Anhand der erhobenen Daten zur Familiengeschichte wurden bei ausreichender Datenlage mit Cyrillic (Version 2.1) Stammbäume der betroffenen Familien erstellt bzw. unvollständige Stammbäume ergänzt.

## **2.5 Definitionen, Datenaufbereitung, Datenklassierung**

### **2.5.1 Einteilung des Familienbefundes**

Für die vorliegende Arbeit wurden die Mutationen anhand der Familiengeschichte und des molekulargenetischen Befundes in drei Gruppen unterteilt und folgendermaßen definiert:

- **Familiäre Form (positive Familienanamnese)**

Die Mutation wurde als „familiär“ eingestuft, wenn unter den erstgradig Verwandten der vorhergehenden Generation des Erkrankten mindestens ein klinisch eindeutiger oder molekulargenetisch gesicherter Fall einer FAP existierte oder eine Häufung anamnestisch eindeutiger Darmkrebsfälle aufgetreten war.

- **Neumutation**

Von einer „Neumutation“ wurde ausgegangen, wenn die Eltern des Erkrankten älter als 50 Jahre waren und ihre koloskopische Untersuchung einen unauffälligen Befund ergab *oder* die Eltern des Erkrankten älter als 70 Jahre waren und keine Darmsymptome hatten *oder* die Neumutation molekulargenetisch gesichert werden konnte, indem bei den Eltern des Erkrankten die entsprechende Mutation im Rahmen der molekulargenetischen Untersuchung nicht nachgewiesen wurde.

- **Unbekannte Familienanamnese**

Konnte aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten nicht sicher entschieden werden, ob es sich um eine Neumutation oder um einen familiären Fall handelt, wurde die Familiengeschichte als „unbekannt“ eingestuft.

### **2.5.2 Einteilung des kolorektalen Phänotyps**

Die Patienten wurden entsprechend ihres Dickdarmbefundes (Adenomzahl, Beginn des Polypenwachstums bzw. Symptombeginn) einem kolorektalen Phänotyp zugeordnet, wobei die Angaben zur Polypenzahl möglichst vom pathologischen Untersuchungsbefund des Kolektomiepräparats übernommen wurden. Lag dieser nicht vor oder wurde keine Kolektomie durchgeführt, wurde der ausgeprägteste (präoperative) Koloskopiebefund herangezogen.

- **Klassisch**

Patienten wurden dem „klassischen Phänotyp“ zugeordnet, wenn sie 100-1000 Adenome vor dem 35. Lebensjahr entwickelt hatten *oder* bei ihnen das Polypenwachstum zwischen dem zehnten und 25. Lebensjahr begann *oder* Symptome zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auftraten.

- **Attenuiert**

Patienten wurden dem „attenuierten Phänotyp“ zugeordnet, wenn sie weniger als 100 Adenome nach dem 25. Lebensjahr entwickelt hatten *oder* bei ihnen das Polypenwachstum nach dem 25. Lebensjahr begann *oder* Symptome nach dem 35. Lebensjahr auftraten.

- **Schwer**

Patienten wurden dem „schweren Phänotyp“ zugeordnet, wenn sie mehr als 1000 Adenome entwickelt hatten *oder* bei ihnen das Polypenwachstum zwischen dem ersten und zehnten Lebensjahr begann *oder* Symptome zwischen dem ersten und 15. Lebensjahr auftraten.

- **Atypisch**

Patienten wurden dem „atypischen Phänotyp“ zugeordnet, wenn sie weder dem attenuierten noch dem klassischen Phänotyp eindeutig zuzuordnen waren, da eine starke Diskrepanz zwischen Polypenzahl und Erstmanifestationszeitpunkt bestand.

- **Keine Angaben**

Gelang es aufgrund unzureichender Informationen nicht, die Patienten einem kolorektalen Phänotyp zuzuordnen, wurden sie in die Rubrik „keine Angaben“ eingeordnet.

### 2.5.3 Einteilung des extraintestinalen Phänotyps

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bezeichnung des Gardner-Syndroms gewählt, da sie es ermöglicht, zusätzlich zur Untersuchung der Einzelmanifestationen (mehrere) bestehende extraintestinale Befunde zusammenzufassen und den generellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten extraintestinaler Manifestationen und der Lokalisation der Mutation zu untersuchen. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, ist es bei der Interpretation des Ergebnisses jedoch wichtig, das Verteilungsspektrum der Einzelmanifestationen zu berücksichtigen.

Entsprechend ihren extraintestinalen Manifestationen wurden die Patienten in folgenden Gruppen unterteilt:

- **„Gardner sicher“**

Die Diagnose eines Gardner-Syndroms galt als gesichert, wenn mindestens eine FAP-typische extraintestinale Manifestation (Desmoide oder Osteome) mit eindeutigem Befund und in typischer Lokalisation bestand *oder* zwei FAP-typische Manifestationen (Desmoide und Osteome oder Desmoide und viele Epidermoidzysten seit der Jugend) ohne ärztlichen Befund oder in untypischer Lokalisation bestanden.

- **„Gardner fraglich“**

Die Diagnose eines Gardner-Syndroms war fraglich, wenn lediglich einzelne unsichere Manifestationen, wie einige Epidermoidzysten, Zahnfehlstellungen, Fibrome oder unklare Bauchtumoren, nachgewiesen wurden.

- **„Kein Gardner“**

In die Rubrik „kein Gardner“ wurden Patienten eingeordnet, die keine Hinweise auf extraintestinale Manifestationen aufwiesen.

- **Keine Angaben**

Gelang es aufgrund fehlender Angaben oder Untersuchungen nicht, die Patienten einer der drei oben genannten Gruppen zuzuordnen, wurden sie in die Rubrik „keine Angaben“ eingeordnet.

#### 2.5.4 Einteilung der Duodenalpolyposis

Der Polypenbefall des Duodenums wurde in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt. Diese Einteilung erfolgte anhand einer gering modifizierten Klassifikation der Duodenalpolyposis nach Spigelman et al. (1989), bei der jedem Parameter (Zahl, Größe, Histologie und Dysplasie der Duodenalpolypen) ein bestimmter Punktwert zugeordnet wird (Tab. 3).

**Tabelle 3** Klassifikation der Duodenalpolyposis (modifiziert nach Spigelman et al., 1989)

Zahl	Punkte	Größe (mm)	Punkte	Histologie	Punkte	Dysplasie	Punkte
0	0	0	0	normal	0	keine	0
1-4	1	1-4	1	tubulär	1	mild/nicht stärker	1
5-20	2	5-10	2	tubulovillös	2	mäßig	2
>20	3	>10	3	villös	3	schwer	3

Der Schweregrad der Duodenalpolyposis wurde entsprechend der Gesamtpunktzahl der addierten Punktwerte der Einzelparameter definiert (Tab. 4).

**Tabelle 4** Schweregrad der Duodenalpolyposis (modifiziert nach Spigelman et al., 1989)

Gesamtpunktzahl	Grad der Duodenalpolyposis
0	normal
1-4	leicht
5-8	mäßig
9-12	schwer

Waren bei Patienten nur zwei oder drei der benötigten vier Parameter bekannt, wurden die durchschnittlichen Werte der vorhandenen Parameter auf die fehlenden extrapoliert. Patienten, die sich zum Auswertungszeitpunkt noch keiner Gastroduodenoskopie unterzogen hatten, deren Untersuchungsergebnisse nicht vorlagen oder nur ein Parameter der Untersuchung bekannt war, wurden als „nicht beurteilbar“ eingestuft. Lagen Untersuchungsergebnisse mehrerer Gastroduodenoskopien vor, wurde der ausgeprägteste Befund ausgewählt.

## 2.6 Mutationsanalyse

Die Identifizierung der Keimbahnmutation im APC-Gen wurde am Institut für Humangenetik Bonn im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden zur Auswertung für die vorliegende Arbeit herangezogen.

Die Isolierung der genomischen DNA aus Vollblut erfolgte entsprechend den heute angewandten Standardmethoden (Miller et al., 1988). Die DNA-Abschnitte wurden zuerst mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt. Die amplifizierten Abschnitte von Exon 15 des APC-Gens (Abschnitte A-F [Codons 654-1139], E-J [Codons 1027-1700], Im-Q [Codons 1525-2337] und P-3'utr [Codons 2101-2844]) wurden sodann mittels *in vitro* Translationstest (PTT) auf das Vorliegen von Mutationen untersucht. Da die meisten Mutationen zu einem frühzeitigen Stoppcodon und somit zur Bildung eines verkürzten Proteins führen, ist es mit Hilfe des PTT möglich, größere Abschnitte auf Mutationen zu untersuchen. Bei der elektrophoretischen Auftrennung werden verkürzte Proteine in Form von zusätzlichen Banden sichtbar. Bei unauffälligem PTT wurden im Anschluss die Exons 1-14 und die ersten 500 Basen von Exon

15 (Abschnitte 15A und 15B) des APC-Gens mit Hilfe eines DHPLC-basierten Verfahrens auf Auffälligkeiten untersucht.

Zeigten sich bei einem Screeningverfahren Abweichungen des normalen Bandenmusters, wurde der entsprechende Genabschnitt sequenziert.

## **2.7 Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden in anonymisierter Form ausgewertet.

### **2.7.1 Beschreibung/Definition des Phänotyps**

Die Auswertung erfolgte zum einen in Bezug auf folgende phänotypische Einzelkriterien:

- Alter bei erster Polypentstehung
- Alter bei Erstdiagnose
- Alter bei Karzinomdiagnose
- Adenomzahl im Kolon (maximale Zahl)
- Adenomverteilung im Kolon
- Karzinomverteilung im Kolon
- Desmoide, Fibrome, Epidermoidzysten und CHRPE.

Zum anderen wurden der kolorektale Phänotyp, der Schweregrad der Duodenalpolyposis und der Schweregrad des Extraintestinalbefalls zur Auswertung herangezogen.

### **2.7.2 Einteilung des Genotyps**

Die Korrelationsanalyse wurde in Bezug auf das mutierte Codon oder die funktionelle Domäne des APC-Proteins durchgeführt.

### **2.7.3 Abbildungen**

In allen Abbildungen, in denen auf der X-Achse die Lokalisation der Mutation im APC-Gen (Codon) angegeben wird, sind zur Veranschaulichung Genbereiche, bei deren Veränderung häufig ein attenuierter Krankheitsverlauf beobachtet wird, mittels einer gestrichelten vertikalen Linie optisch abgetrennt. Diese Genbereiche liegen in 5'-Richtung von Codon 170 sowie in 3'-Richtung von Codon 1579. Zusätzlich werden Mutationen in der alternativ gespleißten Region von Exon 9 (Codon 312-412), die ebenfalls mit einem attenuierten Verlauf in Zusammenhang



gebracht werden, und Mutationen in Codon 1309, bei denen häufig ein schwerer Verlauf beobachtet wird, optisch durch eine gestrichelte Umrahmung hervorgehoben.

#### **2.7.4 Statistische Methoden**

Die Auswertung und Analyse der aufbereiteten Daten erfolgte mit explorativen Methoden der deskriptiven Statistik (Statistikprogramm SPSS, Version 11.0) und graphischer Darstellung von Genotyp-Phänotyp-Beziehungen. Die Prüfung auf Normalverteilung der Werte wurde mit Hilfe des „Kolmogorov-Smirnov-Tests“ durchgeführt. Statistische Signifikanzberechnungen bei Mittelwertsvergleichen erfolgten mit der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA. Eine Posthoc-Analyse wurde mit Hilfe des „Duncan-Tests“ durchgeführt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  galt als signifikant. Zur Prüfung auf signifikante Häufigkeitsunterschiede wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson herangezogen.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Allgemeine Charakterisierung des Studienkollektivs

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kollektiv umfasst 338 Patienten (182 Frauen und 156 Männer) aus 204 Familien. Bei 154 Familien (76%) wurden lediglich Daten des Indexpatienten erhoben. Die höchste Teilnehmerzahl einer Familie lag bei zehn Angehörigen.

Unter den Studienteilnehmern finden sich zwei molekulargenetisch gesicherte asymptotische Anlageträger. Da die klinische Diagnose der FAP bei ihnen noch nicht gestellt wurde, blieben sie bei den meisten Auswertungen bezüglich des Phänotyps unberücksichtigt. Ihre Daten waren für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Lokalisation der Mutation und dem Beginn des Polypenwachstums (vgl. Kap. 3.4.4.1, S. 70 ff.) von Bedeutung.

Der Beobachtungszeitraum der einzelnen Teilnehmer reicht von 0-34 Jahren (Mittelwert 9 Jahre). Berücksichtigt wurde hierbei der Zeitraum zwischen Erstdiagnosedatum und Datum des letzten bekannten Befundes bzw. bei Verstorbenen dem Todesdatum. Da bei einigen Patienten das Erstdiagnosedatum und das Datum des ersten (und letzten) uns vorliegenden Befundes übereinstimmten und bei einigen Verstorbenen das Erstdiagnosedatum mit dem Todesdatum übereinstimmte, ergibt sich für diese Personen ein Beobachtungszeitraum von null Jahren.

Die wichtigsten Kenngrößen des Kollektivs sind in Tab. 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5** Allgemeine Kenndaten des Studienkollektivs  
(n = Anzahl, SD = Standardabweichung,  $\bar{x}$  = Mittelwert)

<b>Familien (= Indexpatienten)</b>	<b>n</b>	<b>204</b>
<b>Einzelpersonen gesamt</b>	<b>n</b>	<b>338</b>
Erkrankte	n	336
asymptomatische Anlageträger	n	2
<b>davon verstorben</b>	<b>n</b>	<b>63</b>
<b>Alter bei Aufnahme in die Studie (Jahre), n = 275</b>	$\bar{x}$ [SD] <b>Spannweite</b>	<b>40,5 [14,6] 4-80</b>
<b>Beobachtungszeitraum (Jahre), n = 338</b>	$\bar{x}$ [SD] <b>Spannweite</b>	<b>8,5 [7,4] 0-33,8</b>
<b>Todesalter (Jahre), n = 63</b>	$\bar{x}$ [SD] <b>Spannweite</b>	<b>44,7 [12,6] 13*-72</b>

\* Das junge Todesalter (13 Jahre) eines Probanden mit nachgewiesener Mutation im APC-Gen, der an den Folgen eines Medulloblastoms verstarb, stellt einen Ausreißer dar. Die Spannweite des Todesalters der restlichen Verstorbenen reicht von 24-72 Jahren.

Die wichtigsten genotypischen und phänotypischen Merkmale der einzelnen Patienten und Anlageträger sind tabellarisch im Anhang (Abschnitt 7.1, S. 109 ff.) aufgeführt.

### **3.2 Genotypische Beschreibung des Kollektivs**

Bei 199 Familien wurde eine Mutationsanalyse im APC-Gen im Rahmen der molekular-genetischen Diagnostik am Institut für Humangenetik Bonn durchgeführt. Von fünf Familien stand kein Untersuchungsmaterial zur Verfügung.

Eine Mutation im APC-Gen wurde bei 143 Familien (72% der untersuchten Familien) mit 256 Einzelpersonen identifiziert. Bei 18 Familien war die Mutationsanalyse zum Auswertungszeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Bei 38 Indexpatienten wurde mit den angewandten Standardmethoden keine krankheitsverursachende Mutation identifiziert. 26 dieser Indexpatienten (68%) zeigten einen attenuierten Krankheitsverlauf.

Die meisten Mutationen führen zur Bildung eines verkürzten APC-Proteins. In mehr als der Hälfte der Fälle (55%) wurden kleine Deletionen oder Insertionen festgestellt, die zur Verschiebung des Leserasters (Frameshift-Mutationen) führen (Tab. 6). Bei 32% der Familien führt eine Basensubstitution zur Entstehung eines Stoppcodons und somit zum direkten Kettenabbruch (Nonsense-Mutationen). Spleiß-Mutationen wurden bei 13 Familien (9%) nachgewiesen. Zwei andere Familien weisen stumme Mutationen (c.1956C>T und c.1957A>C [Exon 14]) und eine Familie eine Missense-Mutation (c.423G>T [Exon 4]) auf. Nachfolgende RNA-Untersuchungen der drei Mutationen c.1956C>T, c.1957A>C und c.423G>T zeigten, dass sie den Spleißvorgang beeinflussen und zu einem Exon-Skipping von Exon 14 bzw. Exon 4 führen (Aretz et al., 2004). Bei vier weiteren Indexpatienten wurden Deletionen des gesamten APC-Gens nachgewiesen. Einer dieser vier Indexpatienten weist eine zytogenetisch sichtbare Deletion von mindestens zehn Megabasen auf, die das gesamte APC-Gen einschließt (Aretz et al., 2005).

**Tabelle 6** Art der Mutation der 143 Familien

<b>Mutationsart</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Frameshift-Mutation	78	54,5%
Nonsense-Mutation	45	31,5%
Spleiß-Mutation	13	9,1%
Stumme Mutation*	2	1,4%
Missense-Mutation*	1	0,7%
Große Deletion	4	2,8%
gesamt	143	100%

\* RNA-Untersuchungen zeigten, dass die beiden stummen Mutationen und die Missense-Mutation den Spleißvorgang beeinflussen und zu einem Exon-Skipping führen (Aretz et al., 2004).

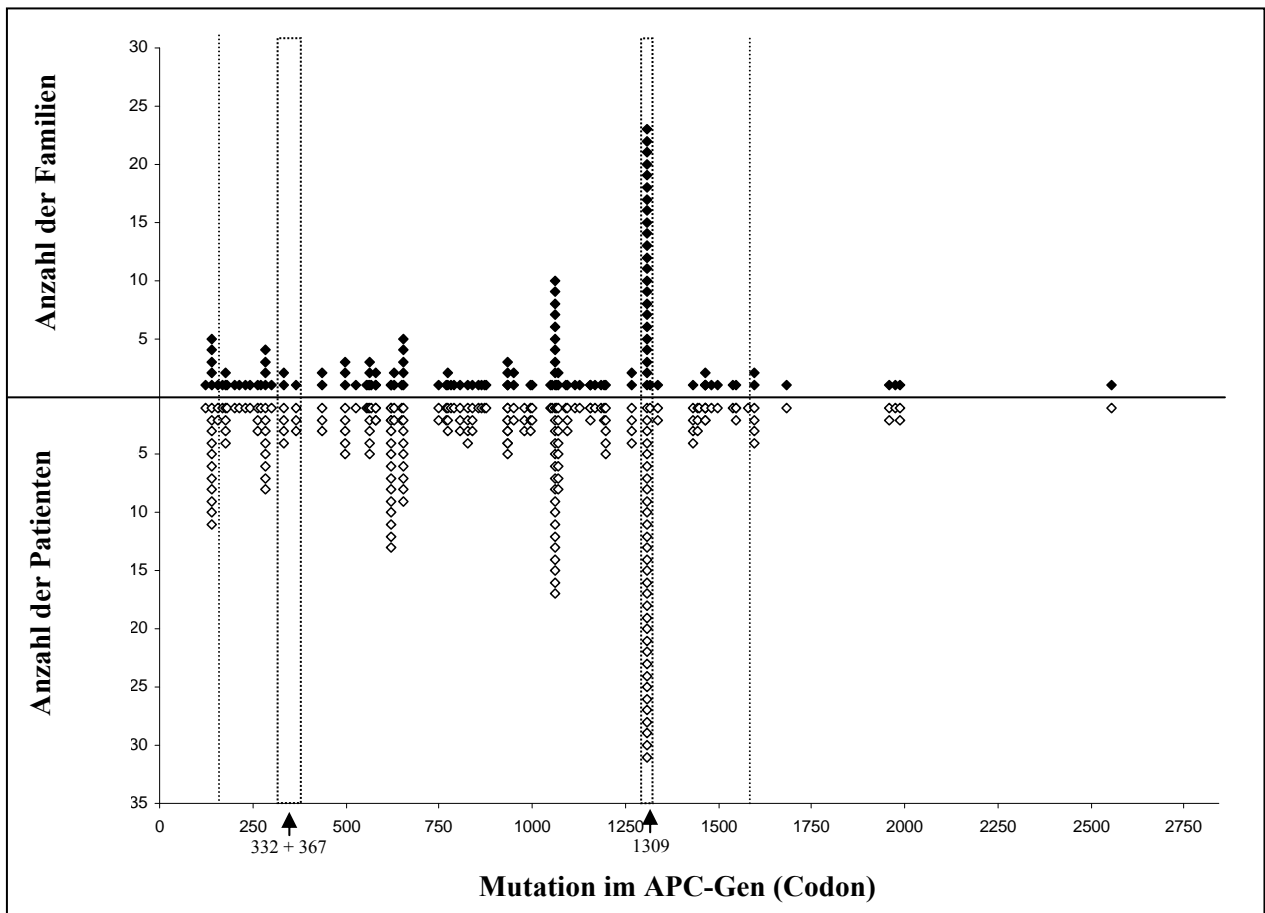
Bei 68% der Indexpatienten sind Verwandte in der vorhergehenden Generation ebenfalls von der Erkrankung betroffen (Tab. 7). In 18% der Fälle liegt eine Neumutation vor. Aufgrund mangelnder Informationen über erstgradig Verwandte der vorhergehenden Generation konnte bei 14% der Patienten keine Aussage zum Familienbefund getroffen werden.

**Tabelle 7** Familienbefund der 338 Patienten

<b>Familienbefund</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Familiär	231	68,3%
Neumutation	60	17,8%
davon molekulargenetisch gesichert	25	7,4%
unbekannte Familienanamnese	47	13,9%
gesamt	338	100%

Insgesamt wurden 96 verschiedene Mutationen identifiziert, die hauptsächlich in der 5'-Hälfte des APC-Gens lokalisiert sind. Das Mutationsspektrum reicht von Codon 122 bis Codon 2557 (Abb. 4).

Am häufigsten (22/143 Familien = 15%) wurde eine Deletion von fünf Basenpaaren im Bereich von Codon 1309 (c.3927\_3931delAAAGA) identifiziert. Eine Familie hatte im Bereich von Codon 1309 eine Deletion von vier Basenpaaren (c.3925\_3928delGAAA). Ebenfalls gehäuft fand sich eine 5-Basenpaar-Deletion im Bereich von Codon 1061 (c.3183\_3187delACAAA), die bei zehn der 143 Familien (7%) nachgewiesen wurde.



**Abbildung 4** oben: Mutationsspektrum der 139 Familien (vier Familien mit großen Deletionen wurden nicht berücksichtigt)  
 unten: Mutationsspektrum der 250 Patienten (sechs Patienten mit großen Deletionen wurden nicht berücksichtigt)  
 Erläuterung zur graphischen Darstellung siehe Kap. 2.7.3, S. 40 f.

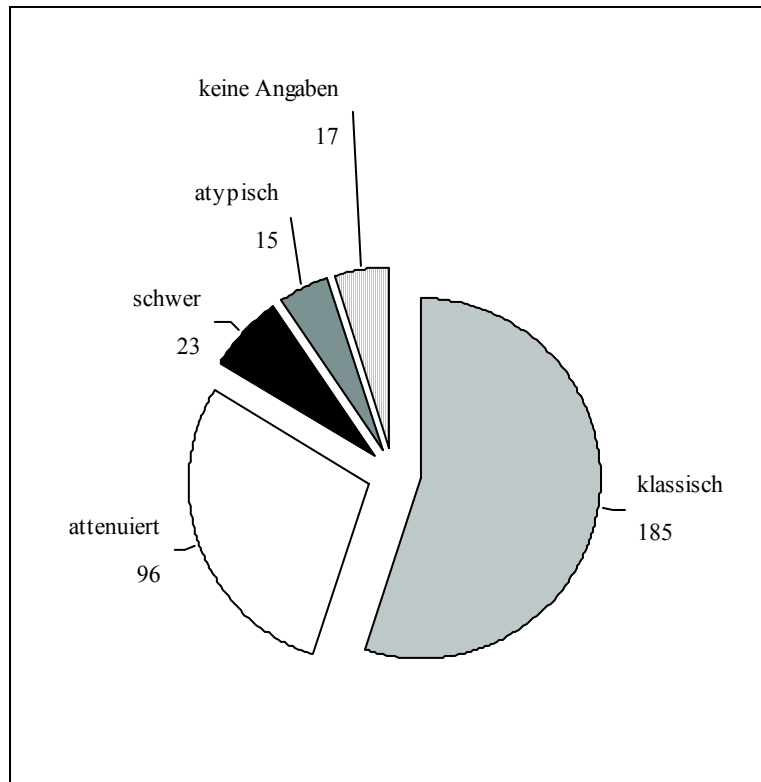
### 3.3 Phänotypische Beschreibung des Kollektivs

Bei der folgenden Auswertung bezüglich des Phänotyps wurden die 336 erkrankten Personen berücksichtigt.

#### 3.3.1 Kolorektale Manifestation

Bei 319 Erkrankten (95%) liegen Angaben zur kolorektalen Manifestation vor (Abb. 5). Unter diesen Patienten hat die Mehrzahl ( $185/319 = 58\%$ ) die klassische Verlaufsform der FAP. 96 Patienten (30%) weisen einen attenuierten und 23 Patienten (7%) einen schweren Verlauf auf. Aufgrund starker Diskrepanzen zwischen Polypenzahl und Erstmanifestationszeitpunkt ließen

sich 15 Patienten (5%) nicht eindeutig der attenuierten oder klassischen Form zuordnen. Sie wurden als „atypische Phänotypen“ klassiert.



**Abbildung 5** Kolorektaler Phänotyp der 336 Erkrankten

Angaben zur kolorektalen Adenomzahl aus dem pathologischen Untersuchungsbefund des Kolektomiepräparats oder aus den Koloskopieberichten liegen von 280 der 336 Patienten (83%) vor (Tab. 8). Bei 24% dieser Patienten (67/280) wurden zwischen 101 und 1000 Polypen beschrieben. Bei 61 Patienten (22%) wurden nach den vorliegenden Untersuchungsbefunden  $\leq 100$  kolorektale Adenome diagnostiziert. Zur korrekten Interpretation dieser geringen Adenomzahl ist die Berücksichtigung des Alters zum Untersuchungszeitpunkt notwendig. Da 23 dieser Patienten (38%) zum Untersuchungszeitpunkt erst zwischen zehn und 25 Jahren alt waren, kann bei ihnen aufgrund der geringen Adenomzahl nicht zwangsläufig auf einen attenuierten Krankheitsverlauf geschlossen werden. Bei ungefähr der Hälfte der 280 Patienten (52%) wurden lediglich sehr ungenaue Angaben („multiple“, „rasenartig“) über die kolorektale Adenomzahl gemacht.

Angaben zum Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome liegen von 263 Patienten vor. Die kolorektale Adenomverteilung wurde bei 149 dieser Patienten ( $149/263 = 57\%$ ) detailliert angegeben (Tab. 9). Hiervon hatte die Mehrzahl ( $107/149 = 72\%$ ) einen distalen oder distal betonten Adenombefall. Bei 114 Patienten wurden Polypen im gesamten Dickdarm beschrieben.

**Tabelle 8** Kolorektale Adenomzahl bei 280 Patienten

max. Anzahl der kolorektalen Adenome	Häufigkeit (%) n = 280
1-10	15 (5,4%)
11-50	17 (6,1%)
51-100	29 (10,4%)
101-1000	67 (23,9%)
>1000	6 (2,1%)
multiple	117 (41,8%)
rasenartig	29 (10,4%)

**Tabelle 9** Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome bei 263 Patienten

Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome	Häufigkeit (%) n = 263
gesamter Dickdarm	114 (43,3%)
proximal und distal betont	13 (4,9%)
proximal betont	23 (8,7%)
distal betont	81 (30,8%)
distal	26 (9,9%)
unregelmäßig/segmental	6 (2,3%)

Betrachtet man das Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome, so wird deutlich, dass lediglich 20% der Patienten mit attenuiertem Krankheitsverlauf und bekanntem Verteilungsmuster einen proximal betonten Adenombefall des Dickdarms aufweisen (Tab. 10). Bei 36% der Patienten mit attenuiertem Krankheitsverlauf (27/76) wurde jedoch ein distales oder distal betontes Verteilungsmuster beschrieben. Klammert man die Probanden mit dem Befund „gesamter Dickdarm“ aus, um eine Verschleierung möglicher regionaler Dichteunterschiede auszuschließen, so zeigen entsprechend 55% der übrigen Patienten mit attenuiertem Verlauf (27/49) ein distales oder distal betontes Verteilungsmuster und nur 31% (15/49) einen proximal betonten Adenombefall.

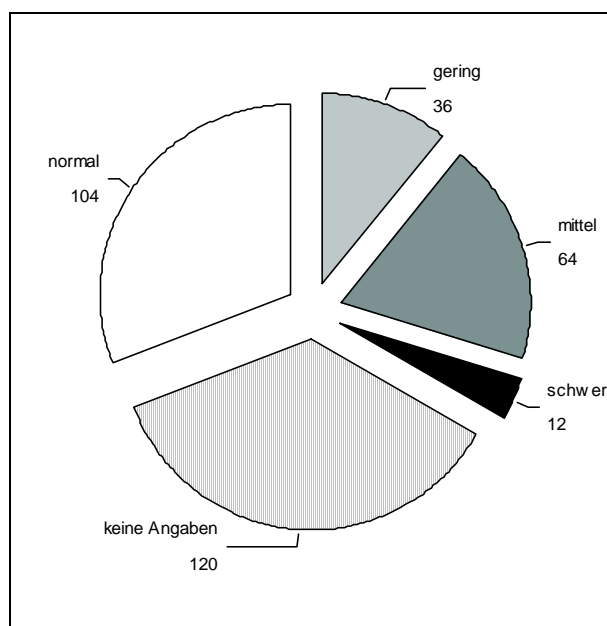
Bei Patienten mit klassischem und mit schwerem kolorektalen Phänotyp, von denen Angaben zu regionale Dichteunterschiede des Polypenbefalls vorliegen, wurde in der Mehrzahl der Fälle (klassisch:  $52/81 = 64\%$ , schwer:  $9/11 = 82\%$ ) ein distal betonter Adenombefall beschrieben.

**Tabelle 10** Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome gruppiert nach dem kolorektalen Phänotyp bei 263 Patienten

kolorektaler Phänotyp	Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome (Anzahl der Patienten)						insgesamt
	gesamter Dickdarm	distal	distal betont	prox. betont	prox. und distal betont	segmental/ unregelmäßig	
klassisch	68 (45,6%)	14 (9,4%)	52 (34,9%)	6 (4,0%)	6 (4,0%)	3 (2,0%)	149 (100%)
attenuiert	27 (35,5%)	9 (11,8%)	18 (23,7%)	15 (19,7%)	5 (6,6%)	2 (2,6%)	76 (100%)
schwer	10 (47,6%)	1 (4,8%)	9 (42,9%)	1 (4,8%)	0	0	21 (100%)
atypisch	6 (50,0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	12 (100%)
keine Angaben	3 (60,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0	0	0	5 (100%)
gesamt	114 (43,3%)	26 (9,9%)	81 (30,8%)	23 (8,7%)	13 (4,9%)	6 (2,3%)	263 (100%)

### 3.3.2 Duodenale Manifestation

Bei 216 Patienten sind die Befunde der Duodenoskopien dokumentiert (Abb. 6). 112 dieser Patienten (52%) weisen Adenome im Duodenum auf.



**Abbildung 6** Angaben zum Polypenbefall des Duodenums der 336 Erkrankten



Informationen über die Anzahl der Duodenaladenome liegen von 105 Patienten vor. Aufgrund ungenauer Angaben in den vorliegenden Untersuchungsbefunden können konkrete Adenomzahlen nur in 42% der Fälle (44/105) angegeben werden (Tab. 11).

**Tabelle 11** Adenomzahl bei 105 Patienten mit Duodenalpolyposis

<b>max. Anzahl der duodenalen Adenome</b>	<b>Häufigkeit (%) n = 105</b>
1	13 (12,4%)
2-5	18 (17,1%)
6-10	2 (1,9%)
11-20	6 (5,7%)
>20	5 (4,8%)
einzelne	8 (7,6%)
multiple	41 (39,0%)
rasenartig	12 (11,4%)

Die Adenomlokalisierung ist bei 82 Patienten bekannt (Tab. 12). Bei 88% dieser Patienten (72/82) sind die Adenome entweder ausschließlich in der Pars descendens oder sowohl in der Pars descendens als auch im Bulbus duodeni lokalisiert.

**Tabelle 12** Adenomverteilung bei 82 Patienten mit Duodenalpolyposis

<b>Verteilungsmuster der duodenalen Adenome</b>	<b>Häufigkeit (%) n = 82</b>
gesamtes Duodenum	5 (6,1%)
Bulbus duodeni	4 (4,9%)
Bulbus + Pars descendens	20 (24,4%)
Pars descendens	52 (63,4%)
Pars horizontalis	1 (1,2%)

Angaben zur Lokalisation der Adenome in Bezug auf die Papilla duodeni liegen ebenfalls bei 82 Patienten vor. Die Papille ist bei 30 dieser Patienten (37%) von dem Polypenbefall mitbetroffen. Bei 15 weiteren Patienten (18%) beschränkt sich der Polypenbefall alleine auf die Papillenregion.

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen duodenalem und kolorektalem Phänotyp der 216 untersuchten Patienten, so wird ersichtlich, dass Patienten mit einem klassischen kolorektalen

Phänotyp häufiger, nämlich in 59% der Fälle, Duodenalpolypen aufweisen als Patienten mit attenuiertem (35%) oder schwerem (47%) Phänotyp (Tab. 13). Unter den neun Patienten mit atypischem Krankheitsverlauf ist der Anteil der Patienten mit Duodenalpolyposis jedoch am höchsten (78%). Bei der statistischen Analyse wurden die drei Patientengruppen mit schwerem, atypischem und unbekanntem Phänotyp aufgrund der geringen Patientenzahlen ausgeklammert. Beim Vergleich der beiden Patientengruppen mit klassischem und attenuiertem Phänotyp zeigt sich, dass Duodenaladenome signifikant häufiger ( $p = 0,004$ ) bei Patienten mit klassischem kolorektalen Phänotyp auftreten.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der Duodenalpolyposis und dem kolorektalen Phänotyp findet sich nicht ( $p > 0,05$ ).

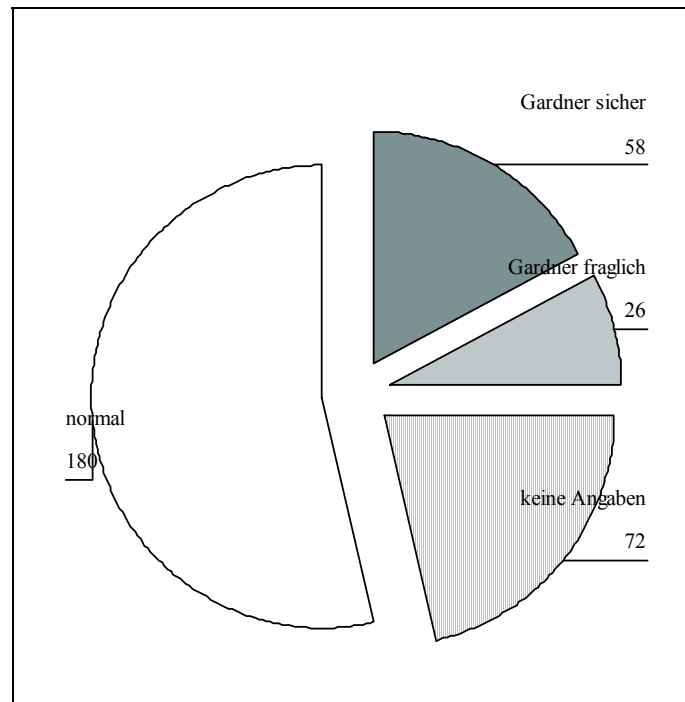
**Tabelle 13** Adenombefall des Duodenums gruppiert nach dem kolorektalen Phänotyp der 216 Patienten  
(n = Anzahl der Patienten, von denen auswertbare Befunde zum Adenombefall des Duodenums vorlagen)

kolorektaler Phänotyp	Patienten mit Duodenalpolypen (% von n)	Schweregrad der Duodenalpolyposis (Anzahl der Patienten)		
		gering	mittel	schwer
<b>klassisch</b> n = 133	78 (58,6%)	21	48	9
<b>attenuiert</b> n = 55	19 (34,5%)	10	7	2
<b>schwer</b> n = 15	7 (46,7%)	3	4	0
<b>atypisch</b> n = 9	7 (77,8%)	2	4	1
<b>keine Angaben</b> n = 4	1 (25,0%)	1	0	0
<b>gesamt</b> n = 216	112 (51,9%)	37	63	12

### 3.3.3 Extraintestinale Manifestationen

Von 264 Patienten liegen auswertbare Informationen über extraintestinale Manifestationen vor (Abb. 7). Bei ungefähr einem Drittel davon (84/264) bestehen extraintestinale Manifestationen wie Osteome, Fibrome, Epidermoidzysten oder Desmoide, wobei 26 dieser Patienten nur einzelne

Manifestationen mit teilweise unsicherer Befundlage aufweisen („Gardner fraglich“, vgl. Kap. 2.5.3, S. 38).



**Abbildung 7** Extraintestinale Manifestationen der 336 Patienten  
(Definitionen vgl. Kap. 2.5.3, S. 37 f.)

### 3.3.4 Alter bei Erstdiagnose der FAP

Das Alter bei klinischer Diagnosestellung der FAP liegt im Gesamtkollektiv im Mittel bei 32 Jahren, jedoch differiert es je nach Anlass der Diagnose erheblich (Tab. 14). Erwartungsgemäß liegt das Diagnosealter der Patienten mit präsymptomatisch durchgeführter endoskopischer Vorsorgeuntersuchung (im Weiteren als „Vorsorge-Patienten“ bezeichnet) mit einem Mittelwert von 23 Jahren signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ) als das der Patienten, die aufgrund von Darmsymptomen (im Weiteren „symptomatische Patienten“) oder aufgrund eines Zufallsbefundes (im Weiteren „Zufallsdiagnose-Patienten“) diagnostiziert wurden (35 bzw. 39 J.). Auffällig ist die hohe Spannweite des Diagnosealters, insbesondere innerhalb der Gruppe der „symptomatischen Patienten“.

Die Ursache der bereits im Alter von sechs Jahren durchgeführten Vorsorgeuntersuchung (Koloskopie) eines Probanden geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

**Tabelle 14** Daten zum Krankheitsverlauf der 336 Patienten gruppiert nach dem Diagnoseanlass  
(SD = Standardabweichung,  $\bar{x}$  = Mittelwert, CRC = Kolorektales Karzinom)

Diagnoseanlass	Anzahl der Pat. <b>gesamt</b>	Anzahl der Pat. mit <b>bekanntem Diagnosealter</b>	Diagnosealter (Jahre)		Anzahl der Pat. mit <b>CRC bei Erstdiagnose der FAP</b>	Anzahl der Pat. mit <b>CRC im gesamten Krankheitsverlauf</b>
			$\bar{x}$ (Spannweite)	SD		
<b>Symptome</b>	222	219	35,1 (2-70)	13,6	70 (31,5%)	91 (41,0%)
<b>Vorsorge</b>	80	80	23,0 (6-54)	11,9	1 (1,3%)	5 (6,3%)
<b>Zufallsbefund</b>	23	23	38,5 (21-68)	12,4	5 (21,7%)	5 (21,7%)
<b>unbekannt</b>	11	6	17,8 (3-35)	13,6	0	1 (9,1%)
<b>gesamt</b>	336	328	32,0 (2-70)	14,3	76 (22,6%)	102 (30,4%)

### 3.3.5 Prävalenz und Stadium kolorektaler Karzinome

102 der 336 Patienten (30%) entwickelten bis zum Auswertungszeitpunkt der vorliegenden Arbeit mindestens ein kolorektales Karzinom (Tab.14). Unter den „symptomatischen Patienten“ liegt der Anteil derer, die ein Karzinom entwickelten, mit 41% (91/222) deutlich höher als unter den Vorsorge-Patienten (6%). Bei 76 der 102 Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf ein Karzinom entwickelten, wurde dies bereits im Rahmen der Erstdiagnose der FAP festgestellt. Erwartungsgemäß wiesen zum Erstdiagnosezeitpunkt bereits 32% der „symptomatischen Patienten“ jedoch nur 1% der Vorsorge-Patienten ein CRC auf.

Den Erwartungen entsprechend wurden die Karzinome bei den Vorsorge-Patienten in einem frühen Stadium entdeckt: 80% der kolorektalen Karzinome dieser Patienten wiesen ein Dukes A-Stadium und nur 20% ein Dukes C-Stadium auf. Hingegen wurden bei den „symptomatischen Patienten“ vorwiegend Dukes C-Karzinome (57%) und nur zu 17% Dukes A-Karzinome bei Erstdiagnose der FAP nachgewiesen (Tab. 15).

Bei der Betrachtung der „symptomatischen Patienten“ gruppiert nach dem kolorektalen Phänotyp wird ersichtlich, dass von den 13 Patienten mit einem schweren Phänotyp lediglich einer (8%) bereits bei Erstdiagnose ein Karzinom entwickelt hatte (Tab. 15). Bei Patienten mit attenuiertem Krankheitsverlauf wurde dagegen in 35% der Fälle und bei Patienten mit klassischem Phänotyp in 30% der Fälle ein Karzinom bei Erstdiagnose der FAP nachgewiesen. Bei der Interpretation müssen allerdings die teilweise kleinen Fallzahlen der Untergruppen und das Alter bei Erstdiagnose berücksichtigt werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem

kolorektalen Phänotyp und der Prävalenz eines Karzinoms bzw. dem Karzinomstadium bei Erstdiagnose findet sich nicht ( $p > 0,05$ ).

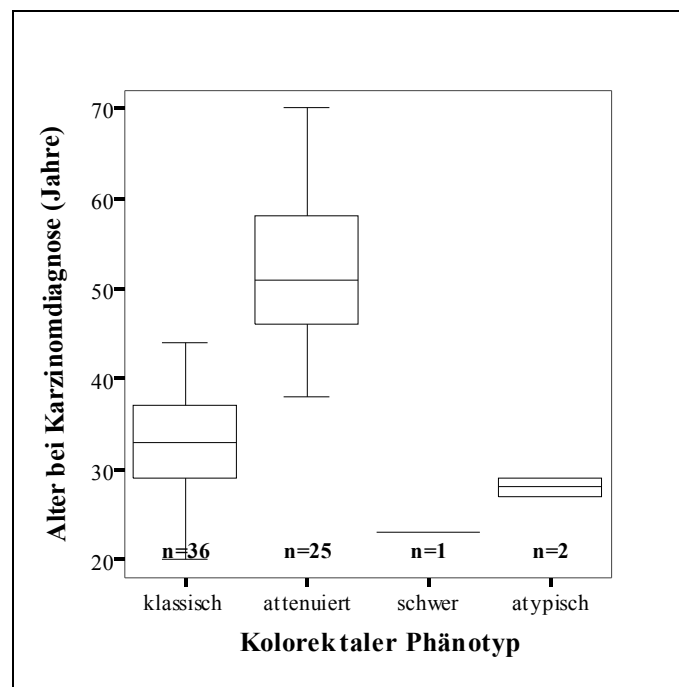
**Tabelle 15** Häufigkeit eines kolorektalen Karzinoms bei Erstdiagnose der FAP gruppiert nach dem kolorektalen Phänotyp der 222 „symptomatischen Patienten“  
(n = Anzahl der „symptomatischen Patienten“)

kolorektaler Phänotyp	Anzahl „symptomatischer Patienten“ mit CRC bei Erstdiagnose				
	<u>insgesamt</u>	<u>Dukes A</u>	<u>Dukes B</u>	<u>Dukes C</u>	<u>unbekannt</u>
	(% von n)	(% der Patienten mit CRC)			
<b>klassisch</b> n = 119	36 (30,3%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	20 (55,6%)	7 (19,4%)
<b>attenuiert</b> n = 72	25 (34,7%)	6 (24,0%)	4 (16,0%)	14(56,0%)	1 (4,0%)
<b>schwer</b> n = 13	1 (7,7%)	0	0	1 (100,0%)	0
<b>atypisch</b> n = 8	2 (25,0%)	0	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0
<b>keine Angaben</b> n = 10	6 (60,0%)	0	0	4 (66,7%)	2 (33,3%)
<b>gesamt</b> n = 222	70 (31,5%)	12 (17,1%)	8 (11,4%)	40 (57,1%)	10 (14,3%)

### 3.3.6 Alter bei Karzinomdiagnose

Das Alter bei Karzinomdiagnose wurde nur bei der Gruppe der „symptomatischen Patienten“, bei denen bei Erstdiagnose ein CRC nachgewiesen wurde, berücksichtigt, da lediglich diese Patientengruppe das Alter bei Karzinomentstehung ohne therapeutische Einflussfaktoren widerspiegelt.

Das Alter bei Karzinomdiagnose liegt bei der Patientengruppe mit einem attenuierten Krankheitsverlauf mit einem Mittelwert von 52 Jahren (Median 51 J.) signifikant höher ( $p < 0,001$ ) als bei Patienten mit klassischem (Mittelwert und Median 33 J.) oder atypischem Krankheitsverlauf (Mittelwert und Median 28 J.) (Abb. 8). Aufgrund der Tatsache, dass nur ein Patient mit schwerem Phänotyp ein Kolonkarzinom – im Alter von 23 Jahren – entwickelte, konnte dieser bei der Signifikanzberechnung nicht berücksichtigt werden.



**Abbildung 8** Alter bei Karzinomdiagnose gruppiert nach dem koloektalen Phänotyp bei 64 „symptomatischen Patienten“ mit CRC bei Erstdiagnose (sechs Patienten ohne Angaben zum koloektalen Phänotyp wurden nicht berücksichtigt)

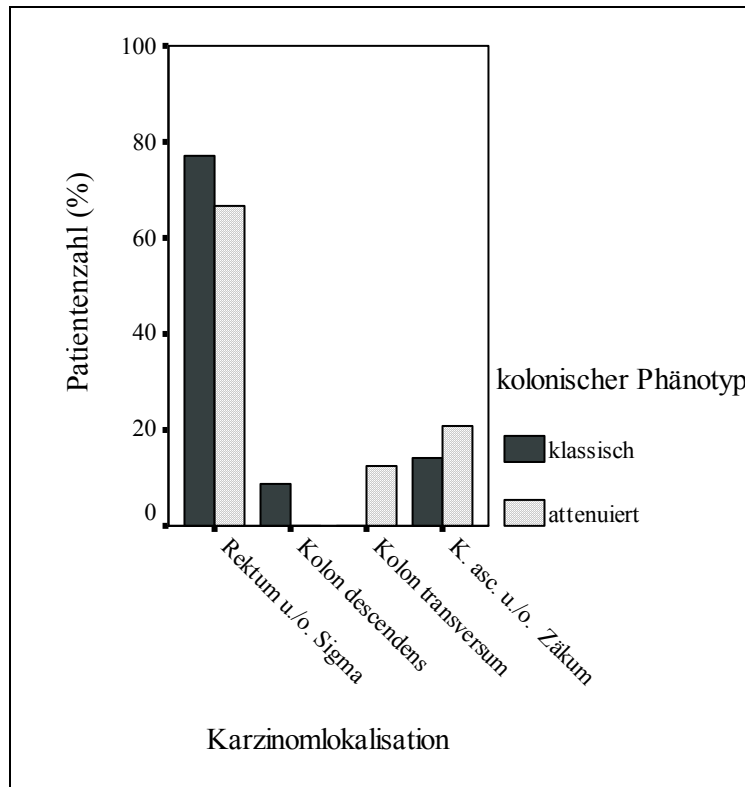
Die Boxplot-Graphik stellt den Median, die 25. und 75. Perzentile und die Spannweite dar.

### 3.3.7 Lokalisation koloektaler Karzinome

Von den insgesamt 102 Patienten, die an einem koloektalen Karzinom erkrankten, zeigen 54 einen klassischen und 35 einen attenuierten Krankheitsverlauf. Da bezüglich der Karzinomlokalisierung bei diesen 89 Patienten nur in 66% der Fälle (59/89) Informationen vorliegen, war eine differenzierte Auswertung nur eingeschränkt möglich. Häufig wurde in Befunden der Begriff „Rektosigmoid“ als Lokalisationsangabe verwendet. Da diese Fälle in ihrer Lokalisation weder eindeutig dem Rektum noch dem Sigma zuzuordnen sind, wurden Rektum und Sigma bei der Auswertung zusammengefasst. In gleicher Weise wurde mit der Lokalisation Kolon ascendens und Zäkum verfahren.

Der Vergleich der beiden Patientengruppen mit klassischem und attenuiertem Phänotyp macht deutlich, dass überraschenderweise in beiden Fällen die meisten Karzinome (klassisch: 77%, attenuiert: 67%) im distalen Darmabschnitt (Rektum und/oder Sigma) lokalisiert sind (Abb. 9). Bei Patienten mit attenuiertem Phänotyp wurden nur 21% der Karzinome (5/24) im proximalen

Abschnitt (Zäkum und Kolon ascendens) diagnostiziert; bei Erkrankten mit klassischem Phänotyp finden sich hingegen immerhin in 14% proximale Kolonkarzinome (5/35).



**Abbildung 9** Karzinomlokalisierung bei 35 Patienten mit klassischem Krankheitsverlauf im Vergleich zu 24 Patienten mit attenuiertem Krankheitsverlauf  
(K. asc. = Kolon ascendens)

### 3.3.8 Kolektomie

Von 326 Patienten liegen Informationen darüber vor, ob eine Darmoperation durchgeführt wurde. 252 dieser Patienten (77%) unterzogen sich im Verlauf der Erkrankung mindestens einer Darmoperation (Tab. 16).

Die Patienten mit klassischer Verlaufsform wurden in 84% der Fälle (155/185) operiert. Drei der 30 nicht-operierten Patienten verstarben relativ kurz nach der Diagnosestellung an Darmkrebs. Zehn nicht-operierte Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt jünger als 20 Jahre. Bei den restlichen Patienten ist aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich, aus welchem Grund keine Operation durchgeführt wurde.

Erwartungsgemäß liegt die Zahl der Operierten mit attenuiertem Phänotyp mit 63% (60/96) deutlich niedriger.

Bei 14 der 23 Patienten mit schwerem Phänotyp wurde der Darm teilweise oder komplett entfernt. Von den neun nicht-operierten Patienten mit schwerem Phänotyp verstarb einer kurz nach Diagnosestellung des CRC im Alter von 24 Jahren. Bei der Betrachtung der Altersverteilung der restlichen Nicht-Operierten mit schwerem Krankheitsverlauf wird ersichtlich, dass sieben Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung jünger als 13 Jahre alt waren. Bei einem 26-jährigen Erkrankten liegen keine Informationen darüber vor, aus welchem Grund keine Operation durchgeführt wurde.

**Tabelle 16** Operationsart der 252 operierten Patienten  
(n = Anzahl der kolektomierten Patienten)

<b>Operationsart</b>	<b>Patientenzahl n = 252</b>
<b>IRA</b>	75 (29,8%)
<b>IPAA</b>	98 (38,9%)
<b>Totale Proktokolektomie</b>	33 (13,1%)
<b>Rektosigmoidresektion</b>	12 (4,8%)
<b>Kolonteilresektion</b>	19 (7,5%)
<b>unbekannt</b>	15 (6,0%)

Angaben zum Operationsalter liegen von 247 der 252 Patienten vor. Im Mittel erfolgte die erste Darmoperation im Alter von 34 Jahren (Spannweite 7-69 Jahre).

Gruppirt man die Patienten nach dem Diagnoseanlass, erfolgte die Darmoperation bei Vorsorge-Patienten im Mittel erst mit 29 Jahren, obwohl das mittlere Alter bei Erstdiagnose bei 23 Jahren liegt. Zufallsdiagnose-Patienten wurden im Mittel mit 39 Jahren und „symptomatische Patienten“ mit 35 Jahren erstmalig operiert. Wie erwartet ist das mittlere Operationsalter in diesen beiden Patientengruppen nahezu identisch mit dem jeweiligen Erstdiagnosealter (vgl. Tab. 15, S. 53).



### 3.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

#### 3.4.1 Kolorektaler Phänotyp

Angaben zum kolorektalen Phänotyp sind von 240 der insgesamt 256 Patienten mit bekannter Mutation verfügbar. Vier Patienten mit großen Deletionen wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, so dass der Zusammenhang zwischen dem kolorektalen Phänotyp und der Lokalisation der Mutation bei 236 Patienten untersucht wurde. Hiervon haben 151 Patienten einen klassischen kolorektalen Phänotyp und 53 einen attenuierten Phänotyp. Der Phänotyp von 23 Patienten wurde als schwer und der von neun als atypisch eingestuft (Tab. 17).

**Tabelle 17** Kolorektaler Phänotyp gruppiert nach der Lokalisation der Mutation im APC-Gen bei 236 Patienten

kolorektaler Phänotyp	Anzahl der Patienten mit bekannter Mutation			
	≤ Codon 156, ≥ Codon 1596 o. Codon 332 + 367 (Exon 9)	Codon 1309	Codon 170-1579 (außer 332, 367 und 1309)	insgesamt
	erwarteter Phänotyp: attenuiert	schwer	klassisch	
<b>klassisch</b>	4 (2,6%)	16 (10,6%)	131 (86,8%)	151 (100%)
<b>attenuiert</b>	27 (50,9%)	0	26 (49,1%)	53 (100%)
<b>schwer</b>	0	13 (56,5%)	10 (43,5%)	23 (100%)
<b>atypisch</b>	0	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (100%)
<b>gesamt</b>	31 (13,1%)	31 (13,1%)	174 (73,7%)	236 (100%)

Insgesamt reicht das Mutationsspektrum der Patienten mit klassischem Krankheitsverlauf von Codon 141 bis 1548 (siehe Abb. 10, S. 59). 131 Patienten mit klassischem Phänotyp (87%) haben Mutationen in dem hierfür typischen Bereich zwischen Codon 170 und 1579 (ohne die Mutationen in der alternativ gespleißten Sequenz von Exon 9 und in Codon 1309) (Tab. 17). Bei 16 Patienten mit klassischem Phänotyp (11%) wurde eine Mutation in Codon 1309 nachgewiesen. Lediglich bei vier Patienten (3%) wurden Mutationen in für den attenuierten Phänotyp typischen Genbereichen (Codon 332 und ≤ Codon 156) nachgewiesen.

Bei 27 der 53 Patienten mit attenuiertem Krankheitsverlauf (51%) und bekannter Mutation wurden Mutationen in dem hierfür typischen Genbereich (≤ Codon 156, alternativ gespleißte Sequenz von Exon 9 und ≥ Codon 1596) identifiziert (Tab. 17). Fast genauso viele Patienten mit

attenuiertem Krankheitsverlauf (26/53) haben jedoch eine Veränderung im Genbereich zwischen Codon 170 und 1579 (ohne die Mutationen in der alternativ gespleißten Sequenz von Exon 9 und in Codon 1309). Von diesen 26 Patienten haben vier eine Mutation in Codon 177 und 13 eine Mutation zwischen Codon 438 und 653. Die vier Patienten aus zwei verschiedenen Familien mit einer Mutation in Codon 177 haben Spleiß-Mutationen (c.531+1G>A und c.531+5\_531+8delGTAA). Von den 13 Patienten mit attenuiertem Phänotyp und Mutationen zwischen Codon 438 und 653 haben drei Patienten Spleiß-Mutationen, zwei stumme Mutationen und die restlichen acht Patienten haben Frameshift- oder Nonsense-Mutationen. Die Spleiß-Mutation c.1312+3A>G, die bei zwei Patienten nachgewiesen wurde, resultiert in einem partiellen Verlust von Exon 9. Die Spleiß-Mutation des anderen Patienten (c.1959-2A>G) führt zur Verwendung einer kryptischen in-frame Spleißakzeptorsequenz nach zwölf Basepaaren strang-abwärts. Die zwei stummen Mutationen (c.1956C>T und c.1957A>C) in Codon 652 bzw. 653 führten in RNA-Untersuchungen ebenfalls zu einem Exon-Skipping (Aretz et al., 2004). Zwölf dieser 13 Patienten mit Mutationen zwischen Codon 438 und 653 und attenuiertem Phänotyp haben eine positive Familienanamnese; bei einem Patienten liegen diesbezüglich keine Angaben vor.

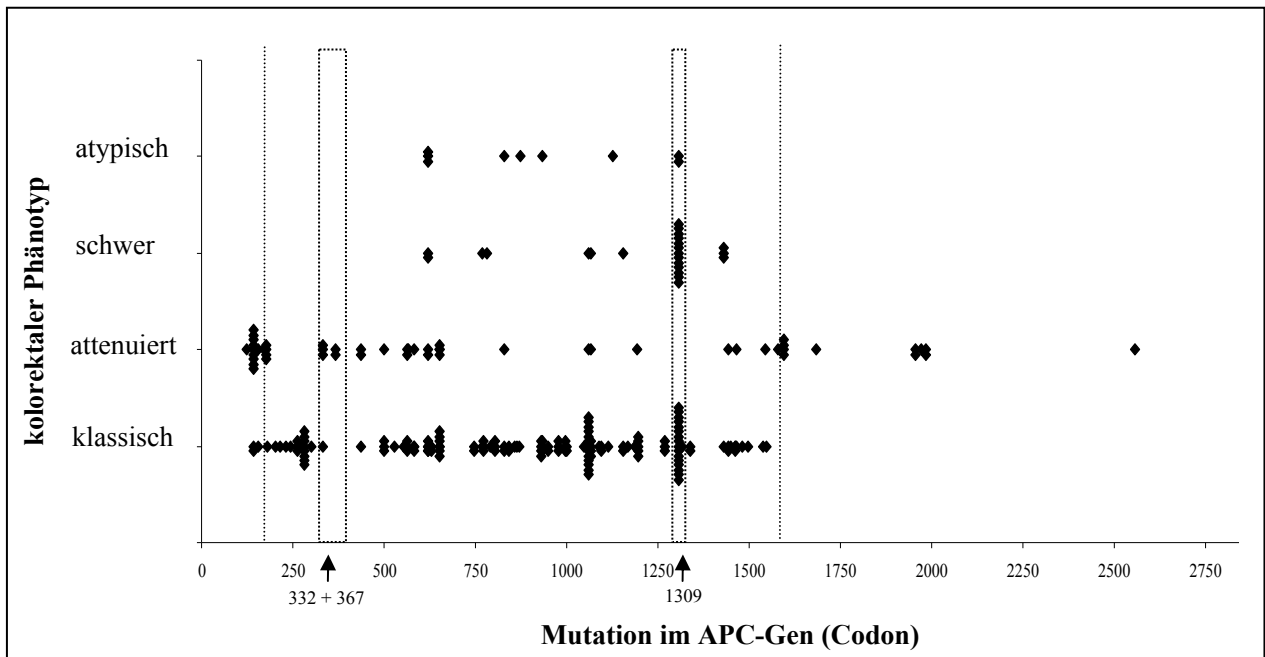
Unter den 23 Patienten mit schwerem kolorektalem Phänotyp wurden bei 13 Patienten (57%) Veränderungen in Codon 1309 nachgewiesen (Tab. 17). Die restlichen zehn Patienten weisen Mutationen im Genbereich zwischen Codon 621 und 1432, außerhalb von Codon 1309, auf.

Bei den neun Patienten mit atypischem Phänotyp wurden Mutationen zwischen Codon 621 und 1309 identifiziert (Abb. 10). Zwei dieser Patienten (22%) haben eine Mutation in Codon 1309 (Tab. 17).

Geht man von der Lage der Mutation im APC-Gen aus, so wird ersichtlich, dass Patienten mit einer Mutation in den Genbereichen  $\leq$  Codon 156,  $\geq$  Codon 1596 und der alternativ gespleißte Region von Exon 9 in 87% der Fälle (27/31) einen attenuierten kolorektalen Phänotyp entwickelten. Von den 31 Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 haben 16 (52%) einen klassischen und 13 (42%) einen schweren Phänotyp. Unter den 174 Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 170 und 1579 (ohne die Mutationen in der alternativ gespleißten Sequenz von Exon 9 und in Codon 1309) zeigen 75% (131/174) einen klassischen Phänotyp.

Insgesamt zeigt sich trotz gewisser Korrelationen eine große Variabilität zwischen der Lage der Mutation und dem Krankheitsverlauf. Besonders deutlich wird diese Variabilität bei Mutationen

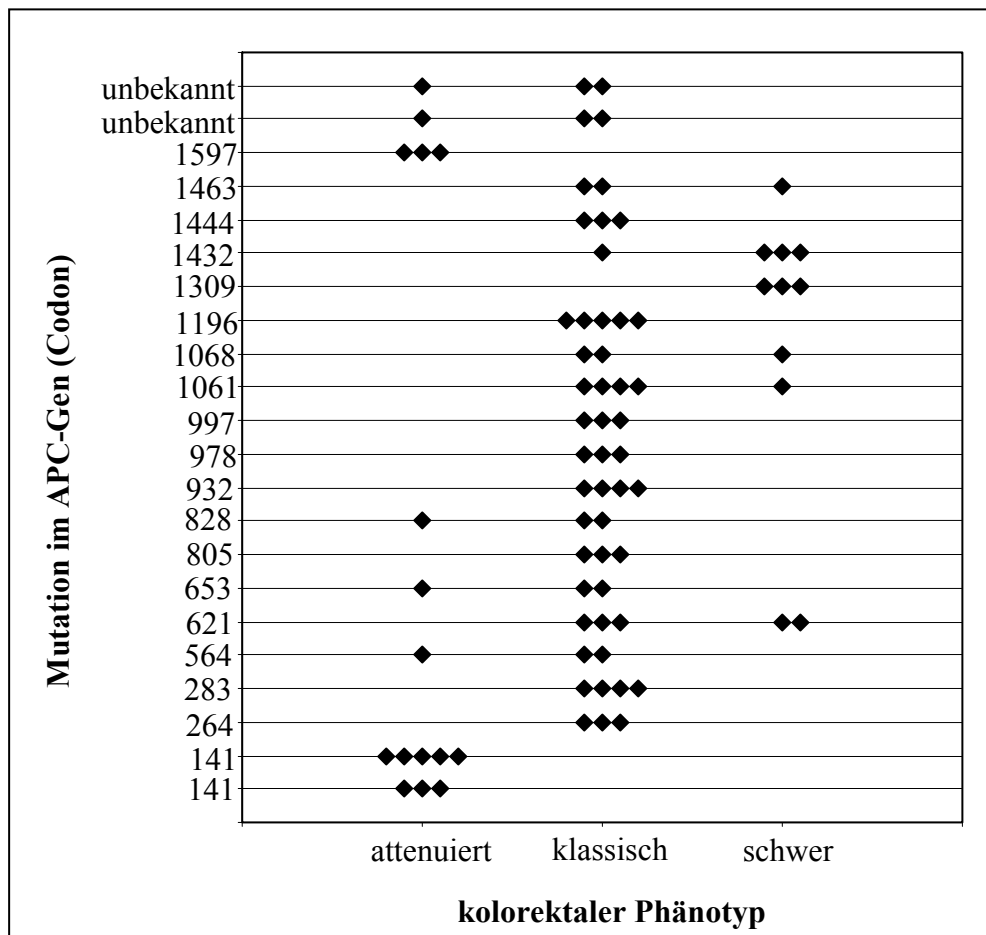
im Bereich von Codon 1309 und im Bereich zwischen Codon 438 und 653: Mutationen im Bereich von Codon 1309 zeigen eine große interfamiliäre Variabilität bezüglich des Auftretens schwerer und klassischer Krankheitsverläufe. Mutationen zwischen Codon 438 und 653 sind sowohl gehäuft mit einem klassischen als auch mit einem attenuierten Phänotyp assoziiert (Abb. 10).



**Abbildung 10** Kolorektaler Phänotyp in Abhängigkeit von der Lage der Mutation im APC-Gen bei 236 Patienten

### 3.4.1.1 Intrafamiliäre Variabilität

20 Familien mit nachgewiesener Mutation und zwei Familien mit unbekannter Mutation haben mindestens drei erkrankte Familienangehörige mit bekanntem kolorektalem Phänotyp. Diese 22 Familien wurden auf die intrafamiliäre Variabilität des kolorektalen Phänotyps der einzelnen Familienmitglieder untersucht (Abb. 11). Fast die Hälfte der Familien (10/22) zeigt eine intrafamiliäre Variabilität. Das gleichzeitige Auftreten attenuierter und schwerer Phänotypen innerhalb einer Familie wurde nicht beobachtet. Besteht innerhalb einer Familie bei mehreren Personen ein attenuierter Krankheitsverlauf, wurde keine Variabilität des Phänotyps beobachtet.



**Abbildung 11** Intrafamiliäre Variabilität des kolorektalen Phänotyps bei 22 Familien mit mindestens drei erkrankten Familienmitgliedern

### 3.4.1.2 Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome

Angaben zum Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome sind von 194 Patienten mit bekannter Mutation verfügbar (Tab. 18 und Abb. 12).

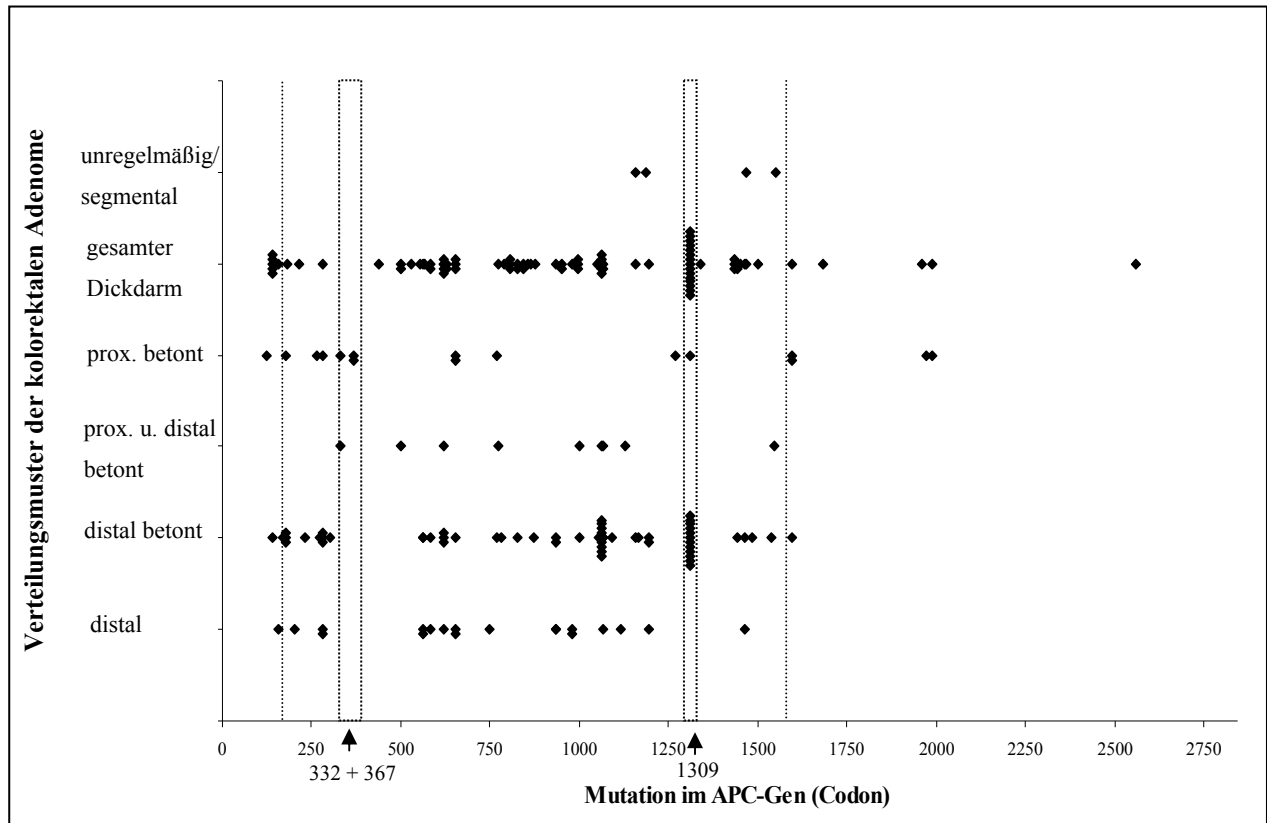
**Tabelle 18** Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome gruppiert nach der Lokalisation der Mutation bei 194 Patienten

Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome	Anzahl der Patienten mit bekannter Mutation			
	$\leq$ Codon 156, $\geq$ Codon 1596 o. Codon 332 + 367 (Exon 9)	Codon 1309	Codon 170-1579 (außer 332, 367 und 1309)	insgesamt
	erwarteter Phänotyp: attenuiert	schwer	klassisch	
distal	1 (4,3%)	0	18 (12,6%)	19 (9,8%)
distal betont	2 (8,7%)	12 (42,9%)	45 (31,5%)	59 (30,4%)
prox. u. distal betont	1 (4,3%)	0	8 (5,6%)	9 (4,6%)
prox. betont	8 (34,8%)	1 (3,6%)	7 (4,9%)	16 (8,2%)
gesamter Dickdarm	11 (47,8%)	15 (53,6%)	61 (42,7%)	87 (44,8%)
unregelmäßig/ segmental	0	0	4 (2,8%)	4 (2,1%)
gesamt	23 (100%)	28 (100%)	143 (100%)	194 (100%)

Bei 19 der 23 Patienten (83%) mit einer Mutation in dem Genbereich, der typischerweise mit einer attenuierten Verlaufsform der FAP assoziiert ist ( $\leq$  Codon 156, Codon 332 und 367 und  $\geq$  Codon 1596), wurde ein proximal betonter Polypenbefall oder ein Polypenbefall des gesamten Dickdarms beschrieben. Da die Angabe „gesamter Dickdarm“, die in 48% der Untersuchungsbefunde gemacht wurde, keine regionalen Dichteunterschiede widerspiegelt, konnte sie zur Auswertung nur bedingt herangezogen werden. Klammert man die Patienten mit der Angabe „gesamter Dickdarm“ aus, so zeigen 67% der restlichen zwölf Patienten einen proximal betonten Polypenbefall (Tab. 18).

Bei 13 der 28 Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 wurden genaue Angaben zur regionalen Polypendichte gemacht. Zwölf dieser Patienten haben einen distal betonten kolorektalen Adenombefall.

Von 82 der 143 Patienten mit einer Mutation im Bereich der Codons 170 bis 1579 (ohne die Mutationen in der alternativ gespleißten Sequenz von Exon 9 und in Codon 1309) liegen genaue Angaben zur kolorektalen Polypenverteilung vor. Bei 77% dieser Patienten (63/82) wurde ein distaler oder distal betonter Polypenbefall im Untersuchungsbefund beschrieben.

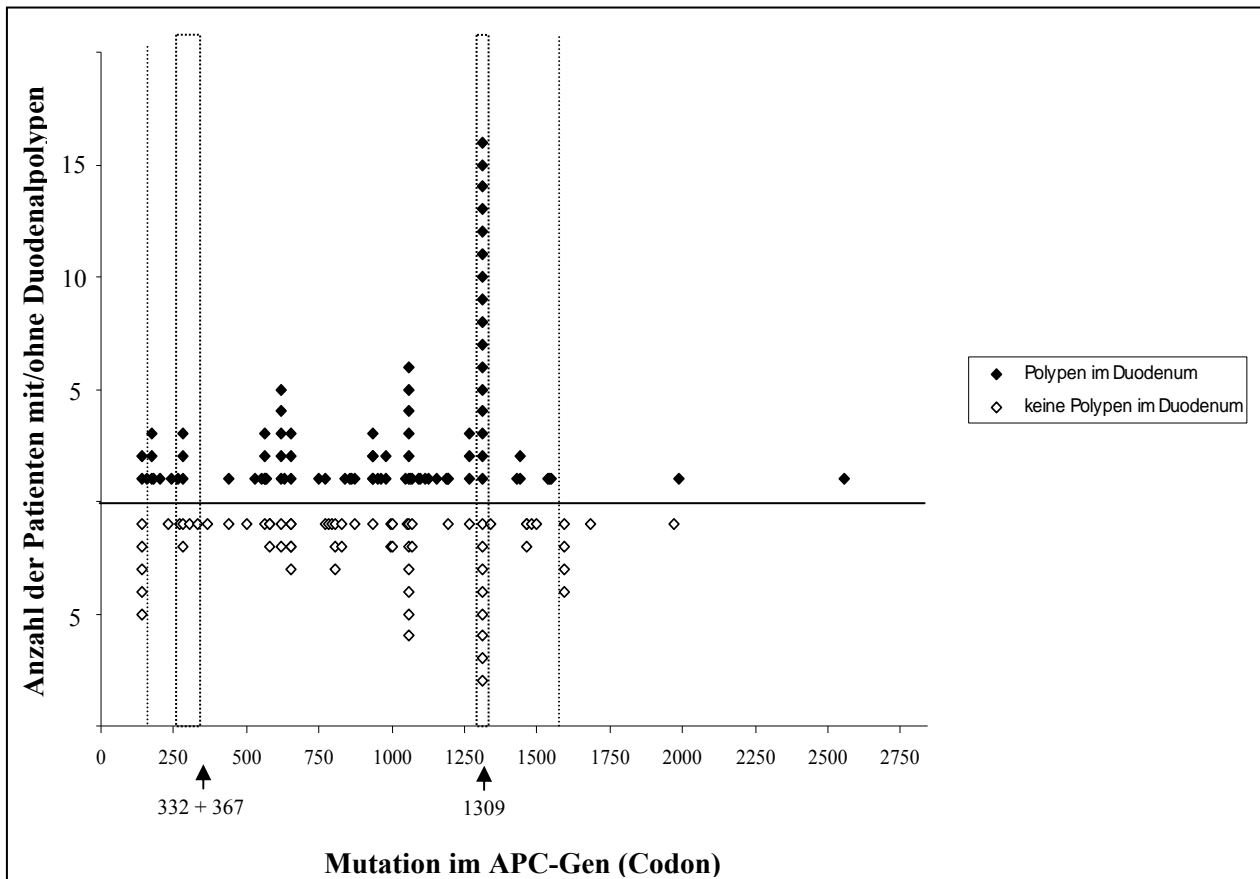


**Abbildung 12** Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation im APC-Gen bei 194 Patienten

### 3.4.2 Duodener Phänotyp

#### 3.4.2.1 Prävalenz der Duodenaladenome

Bei 159 Patienten mit bekannter Mutation liegen Angaben zum Duodenalbefall vor (Abb. 13 und Tab. 19).



**Abbildung 13** Polypenbefall des Duodenums in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation im APC-Gen bei 159 Patienten

Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 170 und 1579 (außerhalb von Codon 332, 367 und 1309) haben in 58% der Fälle Duodenaladenome (Tab. 19). Etwas häufiger (67%) wurde ein Duodenalbefall in der Patientengruppe mit Mutationen in Codon 1309 diagnostiziert. Bei Patienten mit Mutationen, die typischerweise mit einem attenuierten Krankheitsverlauf einhergehen ( $\leq$  Codon 156,  $\geq$  Codon 1596, Codons 332 und 367), wurde hingegen deutlich seltener (28%) ein duodener Polypenbefall nachgewiesen. Ein signifikanter Unterschied der

Prävalenz von Duodenaladenomen zwischen den drei Patientengruppen liegt jedoch nicht vor ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 19** Polypenbefall des Duodenums gruppiert nach der Lokalisation der Mutation bei 159 Patienten

Mutationsbereich (Codon)	Anzahl der Patienten mit auswertbaren Befunden zum Duodenalbefall	Anzahl der Patienten mit Duodenalpolypen (%)
141-2557	159	89 (56,0%)
170-1579 (außer 332, 367 und 1309)	117	68 (58,1%)
1309	24	16 (66,7%)
≤ 156, ≥ 1596, 332 und 367	18	5 (27,8%)

### 3.4.2.2 Schweregrad/Ausprägung der Duodenalpolyposis

Eine signifikante Korrelation zwischen der Position der Mutation im APC-Gen und dem Schweregrad der Duodenalpolyposis konnte ebenfalls nicht festgestellt werden ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 20** Schweregrad der Duodenalpolyposis gruppiert nach der Lokalisation der Mutation bei 89 Patienten

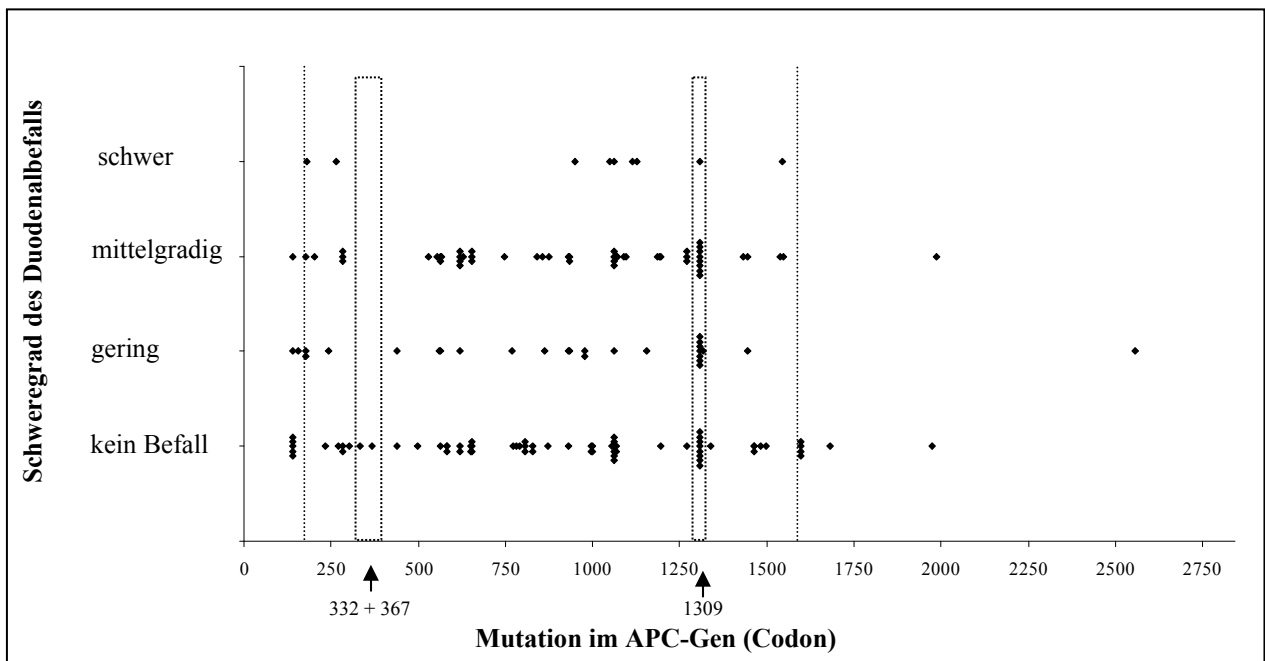
Schweregrad der Duodenalpolyposis	Anzahl der Patienten mit bekannter Mutation			
	≤ Codon 156, ≥ Codon 1596 o. Codon 332 + 367 (Exon 9)	Codon 1309	Codon 170-1579 (außer 332, 367 und 1309)	insgesamt
	erwarteter Phänotyp: attenuiert	schwer	klassisch	
gering	3 (60,0%)	7 (43,8%)	17 (25,0%)	27 (30,3%)
mittelgradig	2 (40,0%)	8 (50,0%)	43 (63,2%)	53 (59,6%)
schwer	0	1 (6,3%)	8 (11,8%)	9 (10,1%)
gesamt	5 (100%)	16 (100%)	68 (100%)	89 (100%)

Die 68 Patienten mit einer Mutation im Genbereich zwischen Codon 170 und 1579 (ohne die Mutationen in der alternativ gespleißten Sequenz von Exon 9 und in Codon 1309) haben in 75% der Fälle und die 16 Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 in 56% der Fälle einen mittelgradigen oder schweren Adenombefall im Duodenum (Tab. 20). Somit wurde bei diesen



Patienten häufiger ein mittelschwerer oder schwerer Polypenbefall des Duodenums nachgewiesen als bei Patienten mit einer Mutation im Genbereich  $\leq$  Codon 156,  $\geq$  Codon 1596 und der alternativ gespleißten Sequenz von Exon 9, die lediglich in 40% der Fälle einen mittelschwere Duodenalpolyposis aufweisen.

Zwei Patienten mit Mutationen in Codon 332 bzw. 367 entwickelten bis zum Alter von 70 bzw. 62 Jahren keine Polypen im Duodenum (Abb. 14). Von den anderen fünf Patienten mit Mutationen in der alternativ gespleißten Region von Exon 9 liegen keine Angaben zum Polypenbefall des Duodenums vor.



**Abbildung 14** Schweregrad der Duodenalpolyposis in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation im APC-Gen bei 159 Patienten

### 3.4.3 Extraintestinaler Phänotyp

#### 3.4.3.1 Gardner-Syndrom

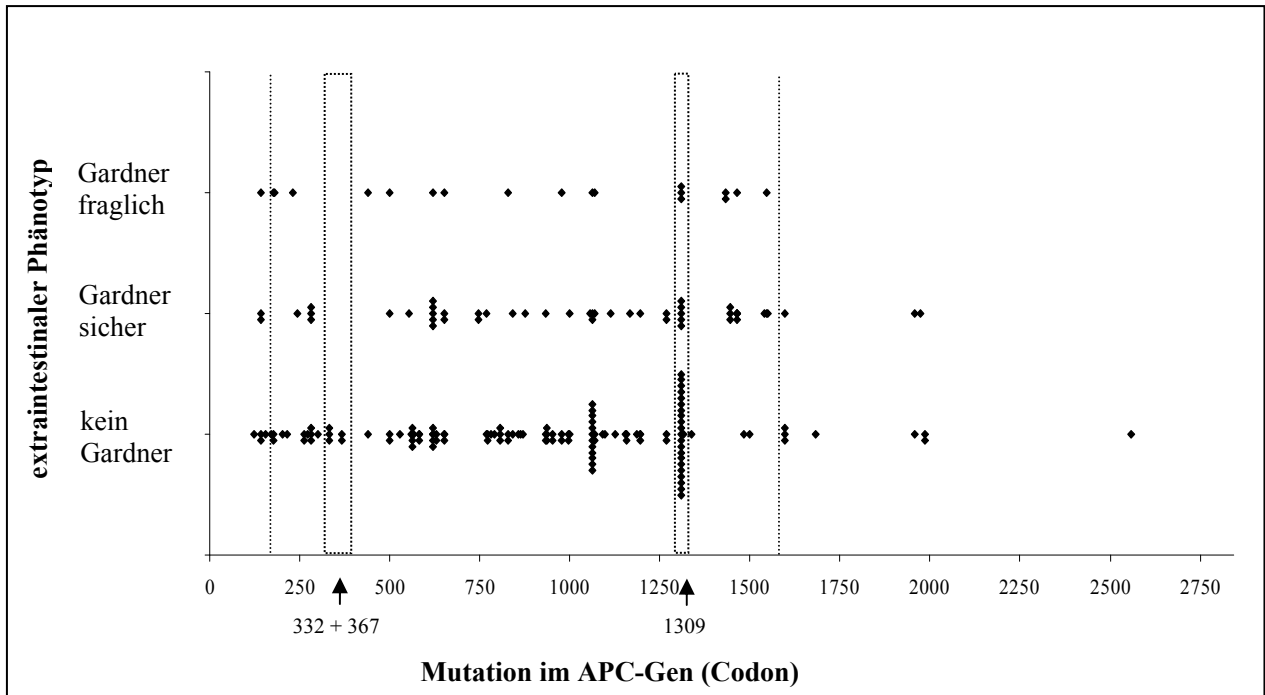
Angaben über das Auftreten eines Gardner-Syndroms (Definition vgl. Kap. 2.5.3, S. 37 f.) waren von 197 Patienten mit bekannter Mutation verfügbar. Hiervon gilt die Diagnose Gardner-Syndrom bei 49 Patienten als gesichert; bei 19 Patienten ist sie fraglich (Tab. 21).

**Tabelle 21** Extraintestinaler Phänotyp gruppiert nach der Lokalisation der Mutation bei 197 Patienten

extraintestinaler Phänotyp	Anzahl der Patienten mit bekannter Mutation			
	< Codon 1444	Codon 1444-1548	> Codon 1548	insgesamt
kein Gardner	119 (69,2%)	2 (14,3%)	8 (72,7%)	129 (65,4%)
Gardner sicher	36 (20,9%)	10 (71,4%)	3 (27,3%)	49 (24,9%)
Gardner fraglich	17 (9,9%)	2 (14,3%)	0	19 (9,6%)
gesamt	172 (100%)	14 (100%)	11 (100%)	197 (100%)

Das Auftreten eines Gardner-Syndroms wurde bei Patienten mit Mutationen in nahezu allen Bereichen des APC-Gens beobachtet, wobei keiner der Patienten mit einer Mutation in der alternativ gespleißten Region von Exon 9 ein Gardner-Syndrom aufweist (Abb. 15). Das Auftreten extraintestinaler Manifestationen ist unabhängig vom kolorektalen Phänotyp und korreliert mit Mutationen in anderen Bereichen des APC-Gens. Gehäuft tritt ein Gardner-Syndrom bei Patienten mit einer Mutation im Bereich der Codons 1444 bis 1548 auf (Tab. 21). Von 14 Patienten mit Mutationen in diesem Genbereich liegen Informationen über extraintestinale Manifestationen vor. Klammert man die Patienten mit fraglicher Diagnose eines Gardner-Syndroms aus, so wurde bei zehn der restlichen zwölf Patienten (83%) ein Gardner-Syndrom beschrieben. Patienten mit einer Mutationen in 5'-Richtung von Codon 1444 haben wesentlich seltener ein Gardner-Syndrom. Läßt man auch hier nur die Patienten mit gesicherter Diagnose in die Betrachtung einfließen, so wurde bei 36 der 155 Patienten mit Mutationen in 5'-Richtung von Codon 1444 (23%) ein Gardner-Syndrom diagnostiziert. Gehäuft tritt ein Gardner-Syndrom in diesem Genabschnitt jedoch bei Patienten mit einer Mutation in Codon 621 und 653 auf. Bei fünf der neun Patienten mit einer Mutation in Codon 621 wurde ein Gardner-Syndrom

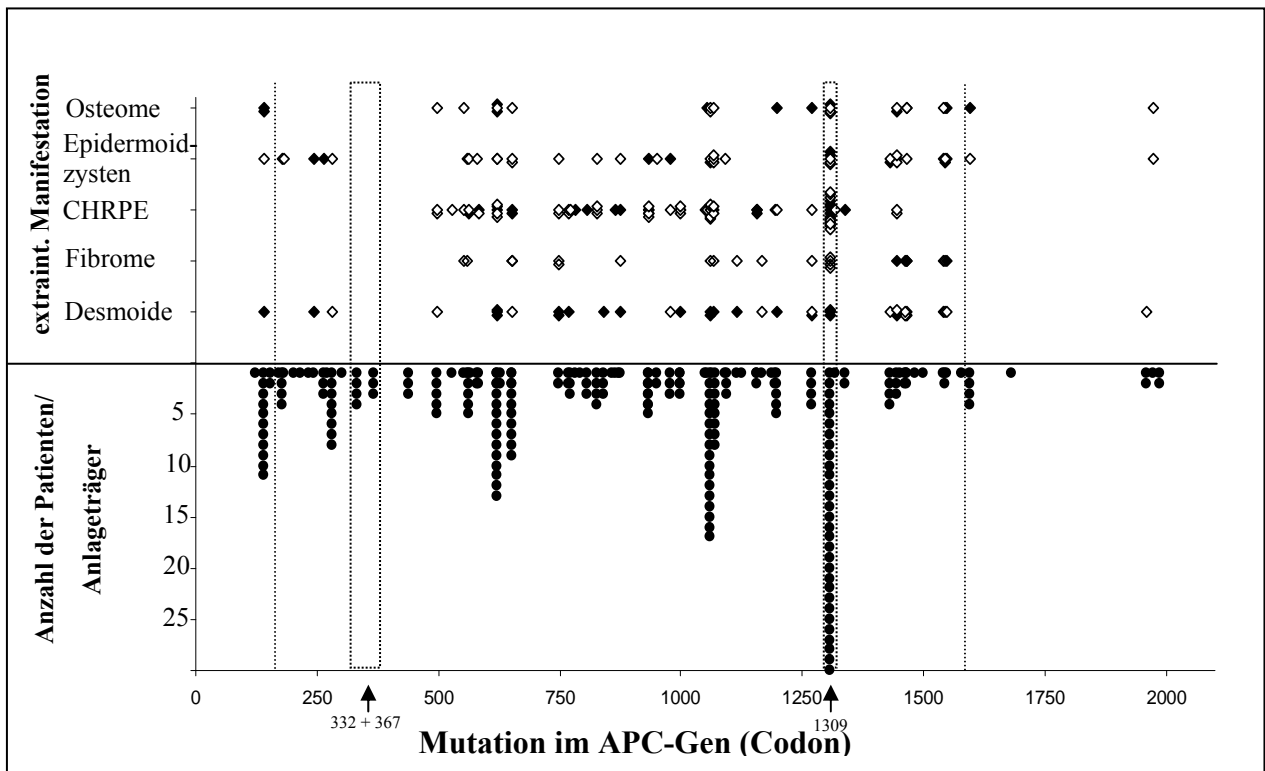
beschrieben. Von den fünf Patienten mit einer Mutation in Codon 653 wurde bei zwei Erkrankten die Diagnose Gardner-Syndrom gestellt, bei zwei anderen ist sie fraglich.



**Abbildung 15** Extraintestinaler Phänotyp in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation im APC-Gen bei 197 Patienten

### 3.4.3.2 Einzelne extraintestinale Manifestationen

Bezüglich der einzelnen extraintestinalen Manifestationen wurde eine Unterscheidung zwischen „eindeutiger“ und „nicht eindeutiger“ Diagnose vorgenommen, da insbesondere bezüglich Osteomen, Fibromen und Epidermoidzysten häufig nur anamnestische Angaben der Patienten vorlagen, die nicht durch ärztliche Befunde verifiziert werden konnten (Abb. 16).



**Abbildung 16** oben: Extraintestinale Manifestationen in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation  
 unten: Gesamtzahl der Patienten mit einer Mutation in dem entsprechenden Codon  
 (◆ = Diagnose eindeutig, ◇ = Diagnose nicht eindeutig)

Vergleicht man die einzelnen extraintestinalen Manifestationen bezüglich der zugrunde liegenden Mutation im APC-Gen, so lassen sich durchaus Korrelationen nachweisen (Abb. 16 und Tab. 22). Zwischen den einzelnen extraintestinalen Manifestationen sind außerdem deutliche regionale Unterschiede im Mutationsspektrum erkennbar (Abb. 16).

Von 116 Patienten mit bekannter Mutation sind aussagekräftige Befunde bezüglich Osteomen verfügbar. Lediglich 19% der Patienten (19/102) mit einer Mutation in 5'-Richtung von Codon 1444 weisen Osteome auf, wohingegen bei 64% der Patienten (9/14) mit einer Mutation zwischen Codon 1444 und 1973 Osteome festgestellt wurden.

Auswertbare Befunde zu Epidermoidzysten liegen von 155 Patienten mit bekannter Mutation vor. Auch hier zeigt sich eine deutlich höhere Prävalenz (59% = 10/17) bei Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 1444 und 1973 gegenüber Patienten mit einer Mutation < Codon 1444 (23% = 32/138).

Bei 29 von 186 Patienten mit auswertbaren Befunden (16%) wurden Fibrome diagnostiziert. Die Patienten, bei denen ein Fibrom festgestellt wurde, haben Mutationen zwischen Codon 554 und Codon 1548.

CHRPE wurde nur bei Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 499 und Codon 1444 diagnostiziert. Innerhalb dieses Genbereichs liegt die Penetranz der CHRPE bei 72% (75/104).

**Tabelle 22** Prävalenz und Verteilungsspektrum der einzelnen extraintestinalen Manifestationen  
(n = Anzahl der Patienten, von denen auswertbare Befunde zur jeweiligen extraintestinalen Manifestation vorliegen)

<b>Extraintestinale Manifestation</b>	<b>Erkrankte (% von n)</b>	<b>Erkrankte mit bekannter Mutation</b>	<b>Mutationsbereich APC-Gen (Codon)</b>
<b>Desmoide</b> n = 256	45 (17,6%)	38	141-283, 499-1548, 1958
<b>Osteome</b> n = 150	34 (22,7%)	28	141, 499-653, 1055-1596, 1973
<b>Epidermoidzysten</b> n = 204	51 (25,0%)	42	141-283, 561-1090, 1309-1596, 1973
<b>Fibrome</b> n = 186	29 (15,6%)	23	554-1548
<b>CHRPE</b> n = 176	90 (51,1%)	75	499-1444

Bei 45 von 256 Patienten mit auswertbaren Befunden (18%) wurde ein Desmoid diagnostiziert (Tab. 22). Unter diesen 45 Patienten liegt der Frauenanteil mit 62% (28/45) über dem Anteil der betroffenen Männer. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ( $p = 0,25$ ).

Bei 38 der 45 Patienten mit einem Desmoid ist die Mutation im APC-Gen bekannt. Dabei sind zwischen verschiedenen Genbereichen deutliche Unterschiede der Prävalenz von Desmoiden nachweisbar (Tab. 23). Eine deutlich erhöhte Penetranz (55%) wurde bei Patienten mit einer Mutation in der zweiten Hälfte des Gens (Codon 1444-1958) nachgewiesen. Die mit 75% höchste Penetranz von Desmoiden hatten Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 1444 und 1545. Bei Patienten mit einer Mutation im ersten Abschnitt des Gens (Codon 141-1432) zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel von Desmoiden (35%) bei Mutationen zwischen Codon 621 und 770.

**Tabelle 23** Penetranz der Desmoide gruppiert nach der Lokalisation der Mutation im APC-Gen

<b>Lokalisation der Mutation (Codon)</b>	<b>Anzahl der Patienten mit auswertbaren Befunden zu Desmoiden</b>	<b>Anzahl der Patienten mit Desmoid</b>	<b>Penetranz der Desmoide</b>
<b>141-1958<sup>a</sup></b>	184	38	<b>20,7%</b>
<b>141-1432<sup>b</sup></b>	164	27	<b>16,5%</b>
<b>621-770<sup>c</sup></b>	20	7	<b>35,0%</b>
<b>1444-1958<sup>b</sup></b>	20	11	<b>55,0%</b>
<b>1444-1545<sup>b</sup></b>	12	9	<b>75,0%</b>

<sup>a</sup> gesamtes Mutationsspektrum der Patienten mit einem Desmoid

<sup>b</sup> in Anlehnung an Caspari et al. (1995) und Friedl et al. (2001)

<sup>c</sup> nach explorativer Analyse graphischer Darstellungen

### 3.4.4 Krankheitsverlauf

Zur Charakterisierung des Phänotyps wurden neben dem Ausprägungsgrad kolorektaler, duodenaler und extraintestinaler Manifestationen die Parameter des Krankheitsverlaufs der Patienten herangezogen.

#### 3.4.4.1 Alter bei der Entstehung erster Polypen

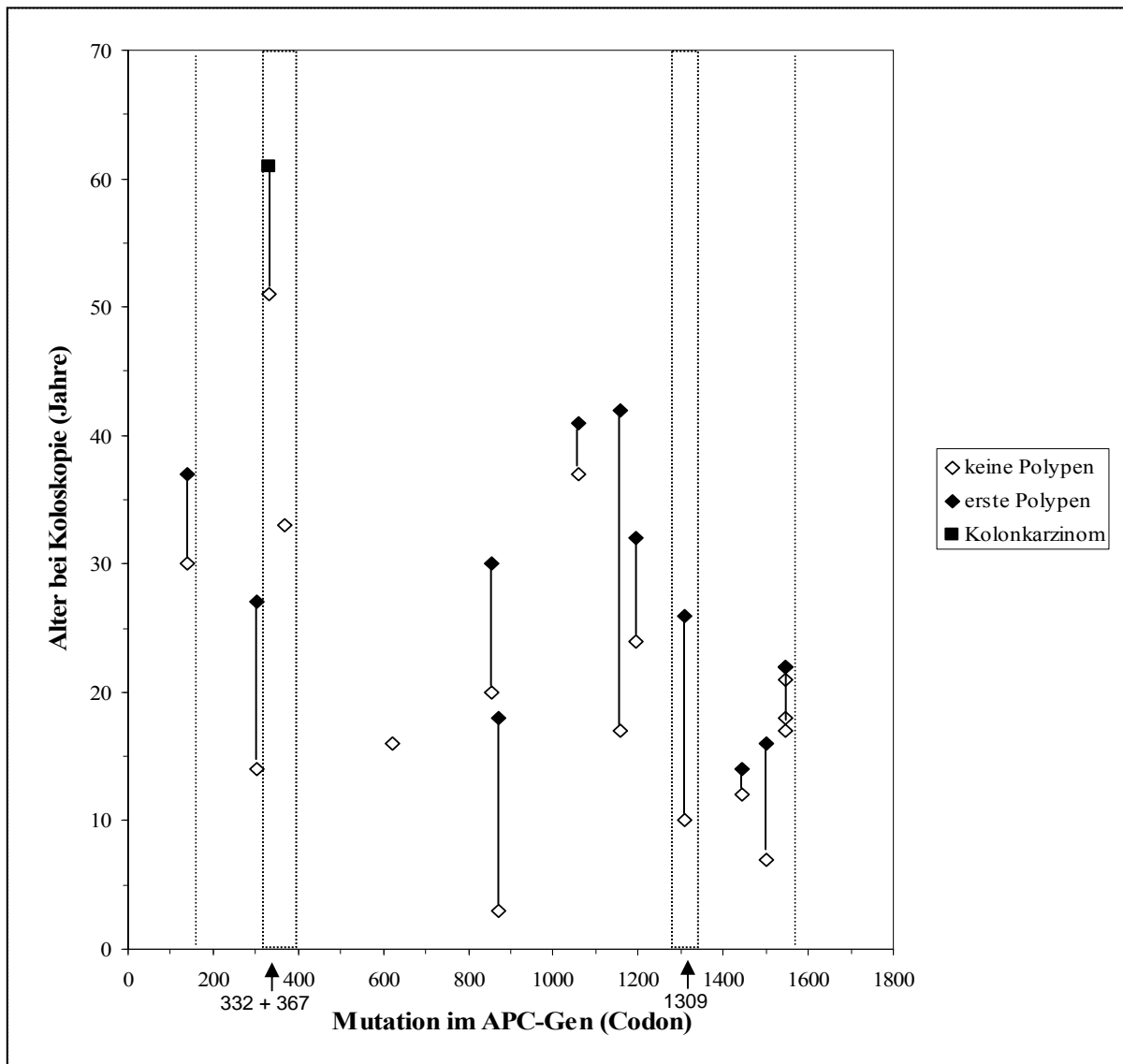
Die frühe Polypenentwicklung sollte anhand von Anlageträgern, die sich regelmäßigen präsymptomatischen Vorsorgeuntersuchungen unterzogen hatten, erhoben werden. Die erste Koloskopie wurde jedoch bei den meisten Probanden des untersuchten Kollektivs erst wesentlich später als empfohlen durchgeführt (Mittelwert: 23 J.), so dass nur von 14 der 256 Probanden mit nachgewiesener Mutation ein Untersuchungsbefund mit noch unauffälligem Ergebnis vorlag (siehe Abb.17, S. 72).

Diese 14 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Normalbefund zwischen drei und 51 Jahre alt. Bei einem Patienten mit einer Mutation in Codon 871, dessen erste Untersuchung mit unauffälligem Befund im Alter von drei Jahren stattfand, wurde die klinische Diagnose aufgrund von Symptomen dann im Alter von 18 Jahren gestellt. Der Grund für die erste Koloskopie geht aus den vorliegenden Befunden nicht hervor. Bei einem asymptomatischen Patienten mit einer Mutation in Codon 1539 wurde im Alter von sieben Jahren ein Kolonkontrasteinlauf durchgeführt, da er multiple Atherome am Kopf aufwies und sein Vater an einer FAP erkrankt war. Im Alter von 16 Jahren zeigten sich bei ihm in einer Koloskopie erste Polypen.

Bei drei Patienten mit Mutationen, die typischerweise mit einem attenuierten Krankheitsverlauf einhergehen (Codon 141, 332 und 367), waren im Alter von 30, 33 bzw. 51 Jahren noch keine Polypen nachweisbar. Bei dem 51-jährigen Patienten wurde allerdings nur eine Rektosigmoidoskopie durchgeführt, so dass ein Polypenbefall nicht einsehbarer Kolonabschnitte zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden kann. Ein Patient mit einer Neumutation in einem Genbereich, der typischerweise mit einem klassischen Krankheitsverlauf einhergeht (Codon 1061, c.3183\_3187delACAAA), wies bei einer kompletten Koloskopie aufgrund intestinaler Beschwerden im Alter von 37 Jahren noch keine Polypen auf.

Da zwischen Koloskopien mit Normalbefund und Koloskopien mit Polypennachweis bei vielen dieser Patienten Intervalle von zehn Jahren und mehr lagen, kann der Beginn des Polypenwachstums anhand der vorliegenden Daten nur grob eingegrenzt werden. Lediglich bei drei Patienten mit Mutationen in Codon 1061, 1444 und 1548 ist aufgrund kurzer Untersuchungsintervalle eine genauere Aussage über den Beginn des Polypenwachstums möglich. Das Polypenwachstum begann bei ihnen zwischen dem 37. und 41. Lebensjahr (Codon 1061), zwischen dem zwölften und 14. Lebensjahr (Codon 1444) bzw. zwischen dem 21. und 22. Lebensjahr (Codon 1548). Der Patient mit der Mutation in Codon 332, dessen Rektoskopie im Alter von 51 Jahren einen unauffälligen Befund ergab, entwickelte zehn Jahre später ein Karzinom im Kolon transversum und weitere sieben Jahre später ein metachrones Karzinom im Kolon descendens (Abb. 17).

Die erhobenen Daten unterstreichen die im Einzelfall große Variabilität der Polypenentwicklung, wobei sich Beginn und Dynamik der Polypenentwicklung im untersuchten Kollektiv nicht ausreichend beurteilen lassen.



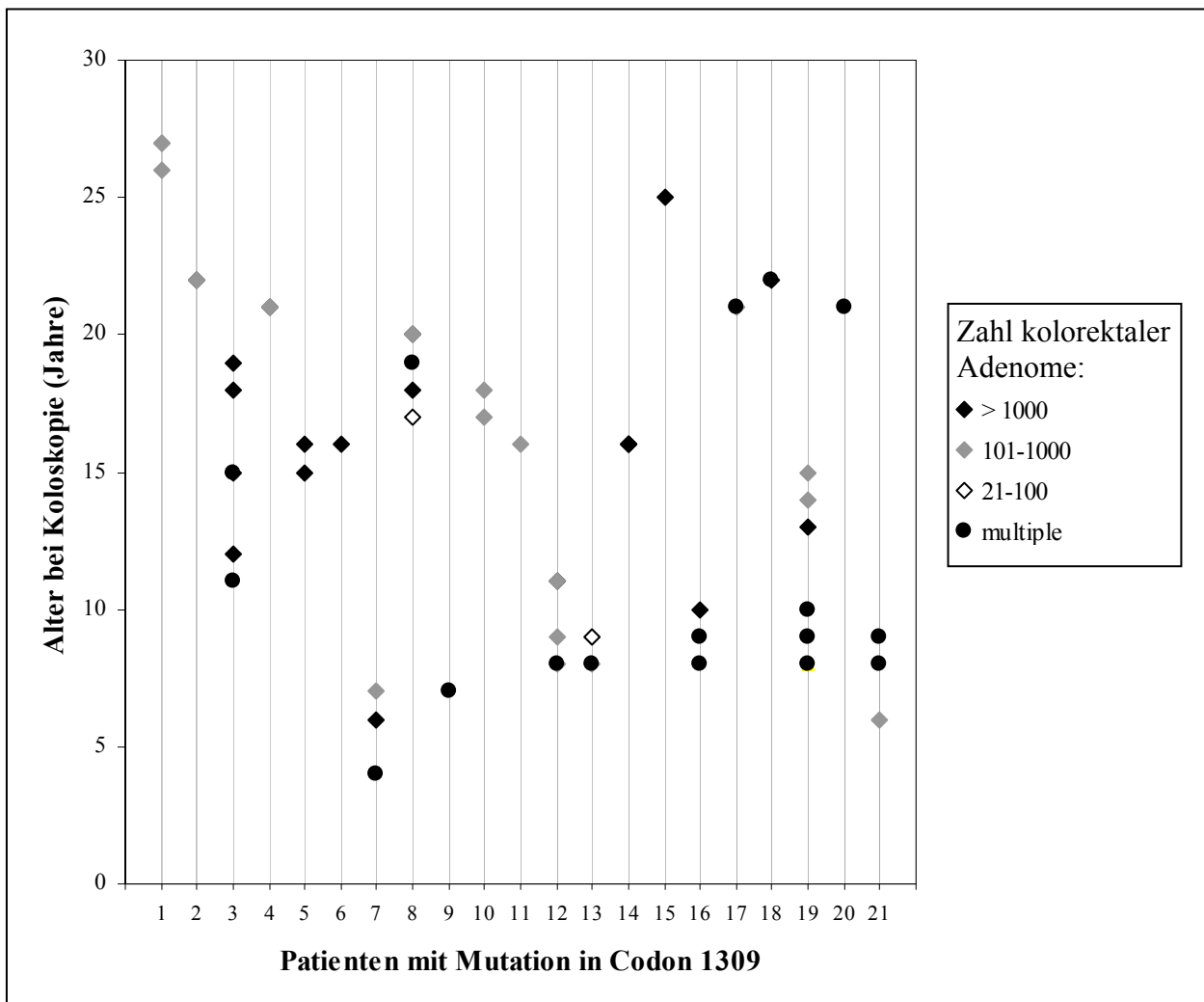
**Abbildung 17** Koloskopien mit unauffälligem Befund und Entwicklung des kolorektalen Polypenbefalls in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation im APC-Gen bei 14 Probanden

### 3.4.4.2 Polypenentwicklung bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309

Die größte Gruppe mit identischer Mutation stellen Patienten mit der Mutation in Codon 1309 dar. Zur Beurteilung der interindividuellen Variabilität der Polypenentwicklung wurden 21 Patienten mit dieser Mutation verglichen.

Bei diesen Patienten wird neben einer großen interindividuellen Variabilität der Polypenentwicklung auch eine große Variabilität bezüglich des Zeitpunkts der ersten Koloskopie deutlich (Abb. 18).





**Abbildung 18** Entwicklung der kolorektalen Polypenzahl bei 21 Patienten mit einer Mutation in Codon 1309

Bei einem Patienten (Nr. 7) ist ein kolorektaler Befall mit multiplen Polypen bereits vor dem fünften Lebensjahr dokumentiert. Bei sechs weiteren Patienten wurden bei der ersten Koloskopie zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr bereits multiple Polypen nachgewiesen. Aufgrund der Tatsache, dass keine früheren Koloskopiebefunde vorliegen, kann der Beginn des Polypenwachstums bei diesen Patienten nicht eindeutig benannt werden.

Bei insgesamt sieben Patienten wurde bis zum zehnten Lebensjahr mindestens eine Koloskopie durchgeführt. Vier dieser Patienten wurden bis zu ihrem zehnten Lebensjahr sogar dreimal koloskopiert.

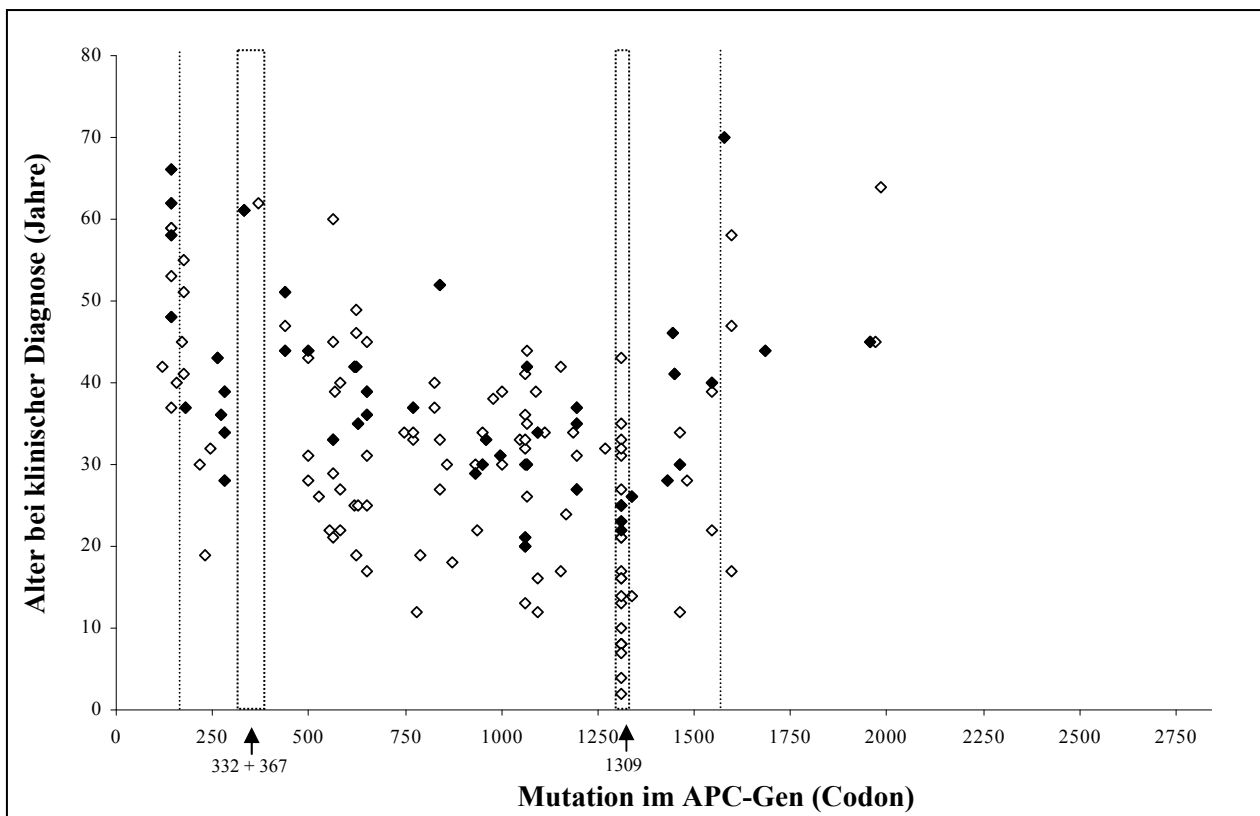
Anhand der vorliegenden unterschiedlich präzisen Beschreibungen der Polypenzahl sind keine genauen Aussagen zur Dynamik der Polypenentwicklung möglich. Da die Polypenzahlen in den

meisten Fällen nur geschätzt wurden, und zwar von verschiedenen Untersuchern, kommt es sogar zu einer scheinbaren „Verringerung“ der Polypenzahl, z.B. bei Patient 8 oder 19.

### 3.4.4.3 Alter bei Diagnosestellung der FAP

Ein Parameter des Krankheitsverlaufs ist das Diagnosealter der FAP. Da das Diagnosealter bei Vorsorge-Patienten häufig vom Zeitpunkt der ersten Koloskopie und damit von der Umsetzung der Vorsorgeempfehlungen abhängt, wurden im Folgenden nur „symptomatische Patienten“ berücksichtigt. Angaben zum Alter bei Diagnosestellung der FAP sind von 155 Patienten mit bekannter Mutation verfügbar. Bei 47 dieser Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Karzinom des Kolon oder Rektum nachgewiesen.

Im untersuchten Kollektiv lässt sich eine Korrelation zwischen dem Diagnosealter und der Lage der Mutation im APC-Gen nachweisen (Abb. 19).

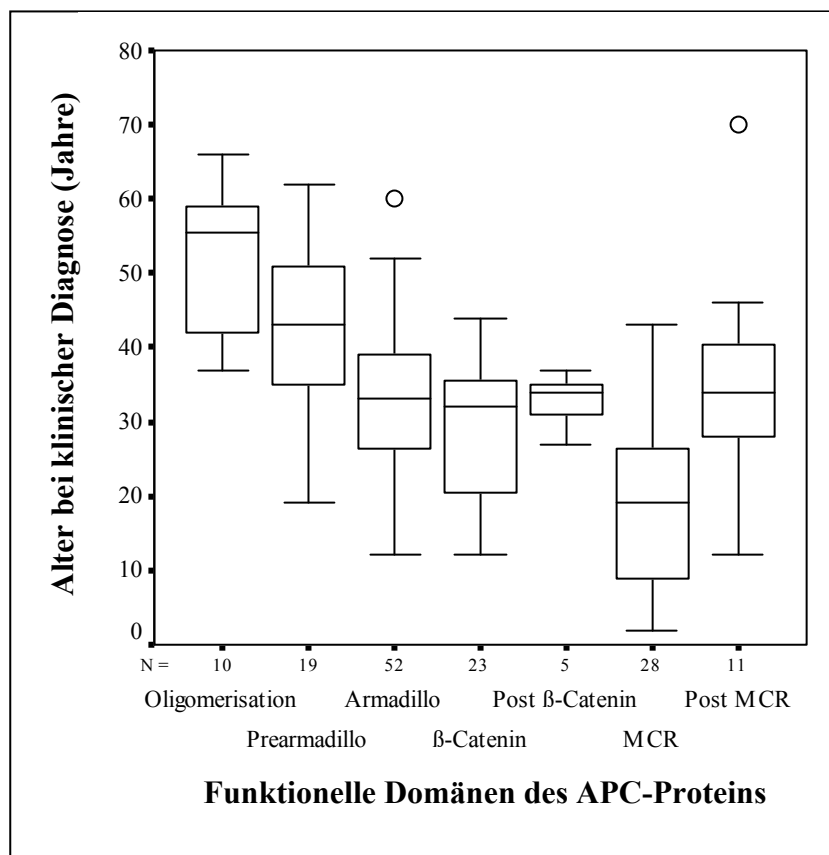


**Abbildung 19** Diagnosealter in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation im APC-Gen bei 155 „symptomatischen Patienten“  
 (◇ = kein kolorektales Karzinom zum Diagnosezeitpunkt, ◆ = kolorektales Karzinom zum Diagnosezeitpunkt)

Patienten mit einer Mutation in Genbereichen, die typischerweise zu einem attenuierten Krankheitsverlauf führen ( $\leq$  Codon 156, Codon 332 und 367,  $\geq$  Codon 1596), weisen im vorliegenden Kollektiv mit durchschnittlich 51 Jahren (Spannweite 17-66 J.) das höchste Diagnosealter auf. Mit einem Mittelwert von 33 Jahren (Spannweite 12-70 J.) wurden die Patienten mit einer Mutation in dem Bereich, der meist mit einem klassischen Verlauf einhergeht (Codon 170-1578; außerhalb von 332, 367 und 1309), deutlich früher symptomatisch. Bei Erkrankten mit einer Mutation in Codon 1309 wurde die FAP dagegen bereits mit durchschnittlich 19 Jahren (Spannweite 2-43 J.) diagnostiziert. Die Unterschiede im Diagnosealter zwischen allen drei Gruppen sind signifikant ( $p < 0,001$ ).

Trotz der signifikanten Differenz im durchschnittlichen Diagnosealter zwischen diesen drei Gruppen liegen innerhalb der Genbereiche sowie zwischen Patienten mit identischer Mutation große Unterschiede vor (Abb. 19). So gibt es auch außerhalb des typischerweise mit einem attenuierten Krankheitsverlauf einhergehenden Genbereichs Patientengruppen mit einem ähnlich hohen Diagnosealter: Bei fünf Patienten mit Mutationen zwischen Codon 170 und 181 sowie bei drei Patienten mit einer Mutation in Codon 438 erfolgte die Diagnosestellung im Mittel erst mit 46 Jahren (Spannweite 37-55 J.). Sechs dieser acht Patienten haben Spleiß-Mutationen (c.531+5\_531+8delGTAA bei zwei Patienten, c.531+1G>A, c.1312+3A>G bei zwei Patienten und c.1312+13T>G), die anderen beiden weisen eine Frameshift- bzw. eine Nonsense-Mutation auf.

Die Betrachtung des Diagnosealters im Hinblick auf die funktionellen Domänen des APC-Proteins, in denen die Mutation lokalisiert ist, erbringt ebenfalls signifikante Unterschiede (Abb. 20). Die funktionellen Domänen wurden in Anlehnung an die Einteilung von Crabtree et al. (2002) in die Oligomerisations-Domäne (Codon 1-167), die Prearmadillo-Region (Codon 168-453), die Armadillo-Region (Codon 454-1019), die  $\beta$ -Catenin-bindende Region (Codon 1020-1168), die post- $\beta$ -Catenin-bindende Region (Codon 1169-1249), die Mutation Cluster Region (MCR) (Codon 1250-1400) und die post MCR (Codon 1401-1580) unterteilt.



**Abbildung 20** Diagnosealter bei 148 „symptomatischen Patienten“ mit Mutationen zwischen Codon 122 und 1580 gruppiert nach den funktionellen Domänen des APC-Proteins, in denen die Mutation lokalisiert ist

Die Boxplot-Graphik stellt den Median, die 25. und 75. Perzentile und die Spannweite dar (○ = Ausreißer [Werte, die um mehr als anderthalb Kastenlängen außerhalb liegen])

Signifikante Unterschiede im Diagnosealter ( $p < 0,001$ ) zeigen sich zwischen drei Patientengruppen: Ein signifikant höheres Alter bei Erstdiagnose haben Erkrankte mit einer Mutation in Genbereichen, die die Funktion der Oligomerisations-Domäne beeinflussen (Mittelwert 52 J., Median 56 J.), im Vergleich zu Patienten mit einer Mutation in der Mutation Cluster Region (MCR) (Mittelwert und Median 19 J.). Das gilt ebenso im Vergleich zu Patienten mit Mutationen in den übrigen funktionellen Domänen des APC-Proteins (Mittelwert 35 J.).

Als Ausreißer wird das Diagnosealter einer Patientin mit der Mutation c.1690C>T in Codon 564 (Armadillo-Region) deklariert, die im Alter von 60 Jahren symptomatisch wurde (Abb. 20). Sie verstarb im Alter von 61 Jahren an einem CRC. Den zweiten Ausreißer bildet das Diagnosealter einer Erkrankten mit einer Mutation in Codon 1579 (Post MCR), die im Alter von 70 Jahren

symptomatisch wurde. Sie verstarb ebenfalls kurz nach der Erstdiagnose an einem Sigmakarzinom.

#### **3.4.4.4 Alter bei Karzinomdiagnose**

Insgesamt liegt die Zahl der „symptomatischen Patienten“ mit bekannter Mutation, die bei Erstdiagnose der FAP ein CRC aufwiesen, bei 30% (47/155) (vgl. Abb. 19, S. 74). Patienten mit Mutationen zwischen Codon 141 und 156, in Codon 332 und 367 sowie zwischen Codon 1596 und 2557 haben in 42% der Fälle (8/19) ein kolorektales Karzinom bei Diagnosestellung. Bei Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 170 und 1578 (außerhalb von Codon 332, 367 und 1309) wurde in 32% (36/111) und bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 lediglich in 12% der Fälle (3/25) ein kolorektales Karzinom bei Diagnosestellung nachgewiesen.

Die Betrachtung des Diagnosealters bei Patienten mit Karzinomnachweis bei Erstdiagnose lässt eine ähnliche Korrelation zwischen Alter und Lage der Mutation wie beim Erstdiagnosealter erkennen. So entwickelten die drei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 in einem durchschnittlich deutlich jüngeren Alter ein Karzinom (Mittelwert 23 J.) als Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 170 und 1578 (außerhalb von Codon 332, 367 und 1309), bei denen der Mittelwert bei 37 Jahren liegt. Patienten mit Mutationen im 5'- oder 3'-Ende und in der alternativ gespleißten Region von Exon 9 zeigen erst bei wesentlich höherem Erstdiagnosealter ein CRC (Mittelwert 56 J.). Jedoch liegt auch hier eine hohe Variabilität sogar bei Patienten mit identischer Mutation vor.

Festzuhalten bleibt, dass die drei Patienten mit der Mutation in Codon 1309, bei denen ein Karzinom bei Diagnosestellung nachgewiesen wurde, im Vergleich zu den anderen Patienten mit entsprechender Mutation ein eher mittleres bis hohes Diagnosealter haben. Ebenso sind bei Mutationen in der alternativ gespleißten Region von Exon 9 sowie dem 5'- bzw. 3'-Ende des APC-Gens eher solche Patienten von einem Karzinom betroffen, die erst in einem besonders hohen Alter diagnostiziert wurden.

## 4. DISKUSSION

In mehreren bisher durchgeführten Untersuchungen wurde eine Korrelation zwischen der Lage der Keimbahnmutation im APC-Gen und dem Schweregrad der Polyposis nachgewiesen (Caspari et al., 1994; Friedl et al., 1996 und 2001; Gardner et al., 1997; Gayther et al., 1994; Giardiello et al., 1997a; Nagase et al., 1992; Scott et al., 1995; Soravia et al., 1998; Spirio et al., 1993; van der Luijt et al., 1995; Wu et al., 1998). Ebenso wurde ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Mutation und der Expression bestimmter extrakolonischer Manifestationen aufgedeckt (Bertario et al., 2001; Bunyan et al., 1995; Caspari et al., 1995; Friedl et al., 2001; Giardiello et al., 1997b; Olschwang et al., 1993b; Reck et al., 1997; Saurin et al., 2002; Wallis et al., 1994; Ziskind et al., 1999). Als klinische Parameter wurden in diesen Studien allerdings oft nur grobe Kenndaten des Krankheitsverlaufs herangezogen und trotz signifikanter Korrelationen war die inter- und sogar intrafamiliäre Variabilität dieser Parameter groß.

In der vorliegenden Arbeit sollten durch die Analyse detailliert erhobener klinischer Parameter neue Erkenntnisse zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation gewonnen und bereits bekannte Zusammenhänge hinterfragt und gegebenenfalls ergänzt werden. Auch sollte hierbei auf den frühen Krankheitsverlauf der FAP und den Beginn des Polypenwachstums eingegangen werden. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen extrakolonischen Manifestationen und dem Genotyp sollte das Hauptaugenmerk auf Desmoide und Duodenaladenome gerichtet werden. Ein möglicher Zusammenhang dieser beiden Manifestationen mit der Lokalisation der Mutation ist bisher, trotz der prognostischen Bedeutung von Desmoiden und Duodenaladenomen für den Krankheitsverlauf, nur unzureichend erforscht. Mit den gewonnenen Erkenntnissen sollte außerdem die Bedeutung der Mutationsanalyse für die Vorhersage des individuellen Krankheitsverlaufs sowie für die Entwicklung individueller Vorsorge- und Therapiekonzepte untersucht werden.

Hierzu wurde ein Kollektiv bestehend aus 338 Probanden aus 204 Familien untersucht, das in Teilen mit dem Patientengut früherer Studien des Instituts für Humangenetik von Caspari et al. (1994 und 1995) und Friedl et al. (1996 und 2001) übereinstimmt. Im Vergleich zu diesen früheren Studien wurden in der vorliegenden Arbeit anhand eines detaillierten Fragebogens und ergänzender Befunde klinischer Untersuchungen neue und ausführlichere klinische Daten der Patienten erhoben und analysiert. Zudem wurde das Kollektiv um weitere Betroffene aus den bekannten Familien sowie um neue Familien erweitert. Das durchschnittliche Alter der Patienten

zum Erhebungszeitpunkt lag bei 41 Jahren. Der überwiegende Teil der Patienten mit bekanntem kolorektalem Phänotyp (58%) litt an einer klassischen FAP. Aber auch ein attenuierter Krankheitsverlauf wurde bei einem nennenswerten Anteil der Patienten (30%) beschrieben. Nur wenige Patienten zeigten hingegen einen schweren (7%) oder atypischen Krankheitsverlauf (5%). Die Keimbahnmutation im APC-Gen war bei 256 Probanden aus 143 Familien bekannt. Die Mutationen waren bei diesen Familien zwischen Codon 122 und 2557 lokalisiert.

Wegen der teilweisen Überlappung des Patientenkollektivs dieser Studie mit dem von früheren Untersuchungen des Instituts (Caspari et al., 1994 und 1995; Friedl et al., 1996 und 2001) werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie in der folgenden Diskussion nur mit an anderen Patientengruppen erhobenen Daten verglichen.

#### **4.1 Methodische Probleme/Datenlage**

Das Studiendesign der vorliegenden Untersuchung warf grundsätzliche methodische Schwierigkeiten auf: Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung anhand des Fragebogens und ärztlicher Untersuchungsbefunde waren häufig keine oder nur ungenaue Befunde verfügbar. Dies führte dazu, dass in einigen Untergruppen lediglich eine geringe Probandenzahl mit aussagekräftigen Befunden zur Auswertung zur Verfügung stand. In Bezug auf bestimmte Parameter konnten deshalb nur Einzelbetrachtungen dargestellt werden. Insgesamt sind fehlende Befunde häufiger bei asymptomatischen Patienten als bei Patienten mit entsprechender Manifestation zu erwarten.

Die Tatsache, dass in Deutschland im Gegensatz zu England, Dänemark oder Schweden keine zentralen Polyposis-Register bestehen, wirkte sich zusätzlich erschwerend auf die Datenerhebung aus. Dadurch ist auch die relativ hohe Anzahl von Indexpersonen (= Familien) im Verhältnis zur Gesamtzahl der Studienteilnehmer ( $204/338 = 60\%$ ) erklärbar. In Publikationen, die sich auf Daten aus Polyposis-Registern stützen, liegt das Verhältnis von Familienzahl zur Gesamtzahl der Probanden mit 11% bis 44% häufig niedriger (Bertario et al., 2003; Björk et al., 2001; Brensinger et al., 1998; Bülow, 1986; Giardiello et al., 1994, 1997a und 1997b). Aufgrund der zentralisierten klinischen und humangenetischen Betreuung der FAP-Familien besteht in diesen Ländern ein engerer Kontakt zu erkrankten Familienmitgliedern und Risikopersonen. Im Gegensatz dazu wurde ein Großteil des hier untersuchten Kollektivs nicht persönlich im Institut vorstellig. Die Rekrutierung erfolgte vielmehr im Wesentlichen im Rahmen auswärtiger Diagnostikanfragen und nur zu einem kleinen Teil im Rahmen einer persönlichen humangenetischen Beratung am Institut

für Humangenetik der Universität Bonn. Die Kontaktaufnahme zu erkrankten Verwandten oder nachgewiesenen Anlageträgern erfolgte demnach in den meisten Fällen über den Indexpatienten. Da die Auswahl der für die Erhebung kontaktierten Personen aus dem Patientenstamm des „Bonner Kollektivs“ ausschließlich anhand formaler Kriterien, wie der Intensität des Kontakts und der Verfügbarkeit der Privatadresse erfolgte, ist bei dieser Stichprobenbildung kein Selektionsbias zu erwarten.

Ein weiteres methodisches Problem lag in der phänotypischen Einteilung Erkrankter als AFAP-Patienten. In der Literatur besteht keine einheitlich Definition des Alters, das eine abschließende Beurteilung der Adenomzahl und damit die Diagnose AFAP erlaubt. Aufgrund der Tatsache, dass die Adenomzahl altersabhängig ist und eine jährlichen Zunahme von ungefähr 5% nach dem frühen Teenageralter beschrieben wird, ist eine kritische Beurteilung der Befunde im Hinblick auf das Patientenalter unerlässlich (Houlston et al., 2001). Die diagnostischen Kriterien und klinischen Untersuchungsmethoden variieren jedoch in der Literatur beträchtlich.

## **4.2 Genotyp-Phänotyp-Korrelation**

### **4.2.1 Anzahl und Verteilungsmuster kolorektaler Adenome**

Eine Korrelation zwischen der Lage der Mutation im APC-Gen und der Zahl kolorektaler Adenome wurde in mehreren Arbeiten gefunden. Die Polypenzahl wurde in einigen dieser Studien in Kategorien eingeteilt oder exakt gezählt (Giardiello et al., 1994; Nagase et al., 1992; Nugent et al., 1994). In zahlreichen Untersuchungen erfolgten allerdings nur grobe Schätzungen der Polypenzahl (Brensinger et al., 1998; Giardiello et al., 1997a; Paul et al., 1993).

Nagase et al. (1992) beobachteten einen sehr schweren Polypenbefall mit über 5000 Polypen bei Patienten mit Mutationen zwischen Codon 1250 und 1464. Nugent et al. (1994) fanden ebenfalls eine deutliche Korrelation zwischen Mutationen in Codon 1309 und einem sehr schweren Adenombefall mit einem Median von 4000 Polypen. Eine Korrelation zwischen einem geringen kolorektalen Adenombefall mit weniger als 100 Polypen und Mutationen in 5'-Richtung von Codon 158 wurde von Giardiello et al. (1997a) nachgewiesen. Insgesamt wiesen die Probanden in den zugrunde liegenden Studien jedoch eine große inter- und intrafamiliäre Variabilität bezüglich der Anzahl der kolorektalen Polypen auf. Beispielsweise variierte bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 die Polypendichte im Sigma zwischen 4 und 13 Polypen/cm<sup>2</sup> (Giardiello et al., 1994).



Die für die vorliegende Studie geplante detaillierte Analyse des Zusammenhangs zwischen der Lage der Mutation im APC-Gen und der Adenomzahl erwies sich nach Abschluss der Datenerhebung aufgrund der hohen Anzahl nicht aussagekräftiger Befunde als nicht realisierbar. Zwar konnten Befunde zur kolorektalen Polypenzahl von 280 Patienten (83%) beschafft werden, allerdings wurde die Adenomzahl in mehr als der Hälfte der Fälle (52%) lediglich mit Ausdrücken wie „multiple“ oder „rasenartig“ beschrieben. Eine quantitative Schätzung des Polypenbefalls war daher in diesen Fällen nicht möglich. Auch in den übrigen Befunden wurden vielfach nur grobe Angaben zur Polypenzahl gemacht, so dass insgesamt keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der kolorektalen Adenome und dem Genotyp gemacht werden konnte.

Zwischen dem Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome und der Lage der Mutation im APC-Gen wurde ebenfalls bereits in mehreren Studien ein Zusammenhang gefunden. So wurde bei Patienten mit Mutationen in 5'-Richtung von Codon 158, in der alternativ gespleißten Region von Exon 9 und distal von Codon 1580, die typischerweise mit einem attenuierten Krankheitsverlauf assoziiert sind, häufiger ein rechtsseitig betonter Polypenbefall des Darms, zum Teil mit einer kompletten Aussparung des Rektums, nachgewiesen (Giardiello et al., 1997a; Lynch et al., 1992; Soravia et al., 1998).

Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit lag auch bezüglich der kolorektalen Adenomverteilung eine hohe Anzahl nicht aussagekräftiger Befunde vor. Bei nahezu einem Viertel der Patienten (22%) waren keine Befunde zur Adenomverteilung verfügbar und bei 43% der restlichen Probanden wurden eventuell vorhandene regionale Dichteunterschiede durch die Angabe „gesamter Dickdarm“ verschleiert.

In Übereinstimmung mit der Literatur wurde im untersuchten Kollektiv bei der Mehrzahl der Patienten (67%) mit Mutationen in Genregionen, die typischerweise mit einem attenuierten Krankheitsverlauf assoziiert sind ( $\leq$  Codon 158, alternativ gespleißte Sequenz von Exon 9,  $\geq$  Codon 1596), und Angaben zu regionalen Dichteunterschieden des Adenombefalls ein proximal betonter Adenombefall im Untersuchungsbefund beschrieben. Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl von Patienten mit Mutationen in diesem Genbereich bestand die Untergruppe dieser Patienten jedoch nur aus zwölf Probanden, so dass die Aussagekraft dahingehend eingeschränkt werden muß. Eine Signifikanzberechnung war daher nicht sinnvoll.

Patienten mit einem klinisch attenuierten Krankheitsverlauf und eindeutigen Angaben zu regionalen Dichteunterschieden der Adenomverteilung zeigten überraschenderweise in mehr als der Hälfte der Fälle (55%) einen distalen oder distal betonten Adenombefall. Eine Betonung proximaler Darmabschnitte, die aufgrund der Ergebnisse der Genotyp-Phänotyp-Analyse bei Patienten mit attenuierter FAP zu erwarten war, wurde hingegen nur bei 31% der Patienten mit klinisch attenuiertem Krankheitsverlauf nachgewiesen.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der Genotyp-Phänotyp-Korrelation und der „Phänotyp-Phänotyp-Korrelation“ in der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass Mutationen im Genbereich  $\leq$  Codon 156,  $\geq$  Codon 1596 und der alternativ gespleißten Region von Exon 9 mit einem Adenombefall proximaler Darmabschnitte korrelieren, dass aber ein Zusammenhang zwischen einem klinisch attenuierten Krankheitsverlauf und dem Adenombefall proximaler Darmabschnitte weniger evident ist.

Da mit einer Änderung der Beschreibung endoskopischer Befunde in der klinischen Praxis nicht zu rechnen ist, können detaillierte Genotyp-Phänotyp-Untersuchungen anhand retrospektiv erhobener koloskopischer Daten nicht zielführend durchgeführt werden. Lediglich durch eine prospektive Erhebung standardisierter Befunde könnten Daten gewonnen werden, die sich für eine detaillierte Analyse dieser Zusammenhänge eignen. Allerdings ist diese prospektive Datenerhebung mit einem sehr hohen Aufwand verbunden.

#### **4.2.2 Kolorektale Karzinome**

Die Prävalenz und das Lebenszeitrisko einer Karzinomentstehung sind gerade bei Patienten mit attenuiertem Krankheitsverlauf noch nicht eindeutig geklärt (Soravia et al., 1998). Die Lebenszeitpenetranz kolorektaler Karzinome scheint aber auch bei dieser Patientengruppe hoch zu sein (van der Luijt et al., 1995). Bei Patienten mit attenuiertem Krankheitsverlauf und Mutationen in entsprechenden Genbereichen wurde bei 30% bis 49% (24/79, 6/20 und 44/90) der Patienten ein CRC nachgewiesen (Giardiello et al., 1997a; Soravia et al., 1998; Spirio et al., 1999). In einer retrospektiven Studie von van der Luijt et al. (1996) wurde sogar bei 91% (10/11) der „symptomatischen Patienten“ einer Familie mit attenuiertem Krankheitsverlauf ein CRC bei Diagnosestellung entdeckt.

Da sowohl die Prävalenz als auch das Diagnosealter der kolorektalen Karzinome nur bei nicht therapierten Patienten als Ausdruck des Phänotyps zu werten sind, wurde in der vorliegenden

Studie lediglich die Gruppe „symptomatischer Patienten“, bei der zum Diagnosezeitpunkt bereits ein CRC vorlag, zur Auswertung herangezogen. Interessanterweise fand sich bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 trotz des schweren Krankheitsverlaufs eine nur geringe Prävalenz (12% = 3/25) kolorektaler Karzine, insbesondere im Vergleich zu Patienten mit Mutationen, die typischerweise mit einem attenuierten Verlauf assoziiert sind (42% = 8/19).

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten sprechen dafür, dass Patienten mit einem attenuierten Krankheitsverlauf ein mindestens ähnlich hohes, wenn nicht sogar höheres Karzinomrisiko bei Erstdiagnose haben als Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf. Dies ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf in wesentlich jüngerem Alter durch Beschwerden auffällig und somit diagnostiziert werden (vgl. Kap. 3.4.4.3, S. 74 ff.). Die Zeitspanne, in der sich aus einem Adenom ein Karzinom entwickeln könnte, ist somit deutlich geringer als bei Patienten mit attenuiertem oder klassischem Krankheitsverlauf. Außerdem scheint die Entartungszeit der Adenome bei extrem schweren Krankheitsverläufen nicht oder nur unwesentlich verkürzt zu sein.

In bisherigen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen der Lage der Mutation im APC-Gen und dem Alter bei Karzinomdiagnose nachgewiesen werden. So lag das mittlere Alter von Patienten mit einer Mutation in Codon 1309, die ein CRC bei Erstdiagnose der FAP aufwiesen, in den bisher durchgeführten Studien mit 35 bzw. 33 Jahren deutlich niedriger als bei Patienten mit einer Mutation in andern Genbereichen (Bertario et al., 2003; Giardiello et al., 1994). In der Studie von Giardiello et al. (1994) zeigte sich allerdings eine deutliche intra- und interfamiliäre Variabilität bezüglich des Alters bei Karzinomdiagnose (Spannweite 19-61 Jahre). Ein wesentlich höheres Alter bei Karzinomdiagnose (50-58 Jahre) konnte hingegen übereinstimmend in mehreren Studien bei Patienten mit einer Mutation in Genbereichen nachgewiesen werden, die typischerweise mit einem attenuierten Krankheitsverlauf einhergehen (Brensinger et al., 1998; Giardiello et al., 1997a; Soravia et al., 1998; van der Luijt et al., 1996). In Übereinstimmung mit den bisherigen Untersuchungen hatten Patienten mit einer Mutation in Genbereichen, die typischerweise mit einem attenuierten Krankheitsverlauf einhergehen, in der vorliegenden Arbeit ein im Durchschnitt deutlich höheres Alter bei Karzinomdiagnose (56 J.) als Patienten mit klassischem (37 J.) oder schwerem Verlauf (23 J.). Im Einzelfall lagen jedoch auch bei identischer Lokalisation der Mutation erhebliche Unterschiede bezüglich des Alters bei Karzinomdiagnose vor. Da lediglich bei Erstdiagnose der FAP manifeste Karzine

berücksichtigt wurden (vgl. Kap. 3.3.6, S. 53 f.), ist zu erwarten, dass das tatsächliche durchschnittliche Alter etwas höher liegt als im untersuchten Kollektiv.

Bezüglich der Lokalisation kolorektaler Karzinome, insbesondere bei Patienten mit AFAP, kamen bisher durchgeführte Untersuchungen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Nach den Beobachtungen von Lynch et al. (1995) wurden Karzinome im Rektum bei Patienten mit AFAP so gut wie nie nachgewiesen. In einer anderen Kasuistik fand sich hingegen eine deutliche Variabilität bezüglich der Lokalisation kolorektaler Karzinome (Giardiello et al., 1997a). So konnte bei zwei von vier Patienten mit Mutationen in 5'-Richtung von Codon 158 ein CRC im Rektum bzw. Sigma, bei den anderen beiden hingegen ein CRC im Kolon descendens bzw. transversum nachgewiesen werden.

Überraschenderweise waren in der vorliegenden Studie nicht nur bei Patienten mit klassischem sondern auch bei Patienten mit attenuiertem Krankheitsverlauf ungefähr die Hälfte der kolorektalen Karzinome im Rektum und Sigma lokalisiert. Lediglich 14% der Karzinome der Patienten mit attenuiertem Krankheitsverlauf wurden hingegen in proximalen Darmabschnitten diagnostiziert. Aufgrund der Tatsache, dass bei nahezu allen Erkrankten mit attenuiertem Krankheitsverlauf (34/35) eine operative Intervention erst nach Karzinomdiagnose erfolgte, kann eine Verzerrung aufgrund bestimmter Operationsverfahren ausgeschlossen werden. Diese Beobachtung deckt sich mit der Feststellung, dass in der vorliegenden Arbeit bei der Patientengruppe mit attenuiertem Krankheitsverlauf auch in der Mehrzahl der Fälle (55%) ein distaler oder distal betonter Adenombefall verzeichnet wurde.

#### **4.2.3 Kolorektaler Phänotyp**

In bisher durchgeführten Studien ließ sich ein Zusammenhang zwischen Mutationen in bestimmten Genregionen und dem kolorektalen Phänotyp nachweisen. Bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 wurde in mehreren Untersuchungen übereinstimmend ein schwerer kolorektaler Phänotyp (junges Diagnosealter, hohe Anzahl kolorektaler Polypen, frühes Auftreten eines CRC) nachgewiesen (Bertario et al., 2003; Giardiello et al., 1994; Nugent et al., 1994). In einigen Studien wurde außerdem gezeigt, dass ein schwerer Krankheitsverlauf auch bei Mutationen außerhalb von Codon 1309 auftritt; diese lagen zwischen Codon 1250 und 1537 (Gayther et al., 1994; Nagase et al., 1992). Nagase et al. (1992) wiesen einen schweren Phänotyp bei fünf Patienten mit Mutationen zwischen Codon 1250 und 1464 nach. Gayther et al. (1994)

beobachteten einen schweren Krankheitsverlauf bei vier Patienten mit Mutationen in Codon 764, 1323, 1464 und 1537.

Bei Patienten mit Mutationen im 5'-Ende sowie im 3'-Ende des Gens und in der alternativ gespleißten Region von Exon 9 wurde gehäuft ein attenuierter Krankheitsverlauf beobachtet (Brensinger et al., 1998; Dobbie et al., 1994; Giardiello et al., 1997a; Lamlum et al., 2000; Rozen et al., 1999; Soravia et al., 1998; van der Luijt et al., 1995 und 1996).

Trotz dieser Korrelationen wurde auch eine erhebliche interindividuelle Heterogenität bezüglich des kolorektalen Phänotyps beschrieben. Giardiello et al. (1997a) wiesen bei 20 Patienten (sieben Familien) mit Mutationen zwischen Codon 93 und 157 neben attenuierten Verläufen sowohl unauffällige kolorektale Koloskopiebefunde (zwei Anlageträgern im Alter von 29 und 30 J.), als auch klassische Krankheitsverläufe mit mehr als 100 Polypen nach. Auch bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 zeigte sich eine große Variabilität bezüglich der Polypendichte ( $4\text{-}13/\text{cm}^2$ ) sowie dem Alter bei Diagnose eines CRC (19-62 J.) (Giardiello et al., 1994).

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen Mutationen in Codon 1309 und einem schweren Krankheitsverlauf, zwischen Mutationen im Genbereich  $\leq$  Codon 156, Codon 332 und 367 und  $\geq$  Codon 1596 und einem attenuierten Verlauf sowie zwischen Mutationen von Codon 170 bis 1579 (außerhalb von Codon 332, 367 und 1309) und einem klassischen Verlauf bestätigt werden.

Bei zehn Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf wurden Mutationen außerhalb von Codon 1309 nachgewiesen; die Mutationen dieser Patienten lagen zwischen Codon 621 und 1432. Eine Häufung schwerer Verlaufsformen der FAP fand sich dabei bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1432. Von vier Familienangehörigen mit einer Mutation in Codon 1432 waren drei von einer schweren Verlaufsform der FAP betroffen. Diese hatten bereits in jungen Jahren (7-9 Jahre) multiple Polypen im Dickdarm und zwei von ihnen wurden bereits mit sieben bzw. neun Jahren kolektomiert.

Insgesamt zeigte sich jedoch auch in der vorliegenden Studie eine große interindividuelle Variabilität bezüglich des kolorektalen Phänotyps selbst bei Patienten mit identischer Mutation. So wurde bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 eine ähnlich hohe Zahl klassischer (16 Pat.) wie schwerer Krankheitsverläufe (13 Pat.) nachgewiesen. Auch bei Patienten mit einer Mutation in 5'-Richtung von Codon 170 wurden neben attenuierten Verläufen (11 Pat.) auch klassische Krankheitsverläufe (3 Pat.) beobachtet. Patienten mit einer Mutation zwischen Codon

438 und 653, einem Genbereich, der typischerweise mit einem klassischen Krankheitsverlauf assoziiert ist, zeigten neben klassischen (27 Pat.) auch gehäuft attenuierte Verläufe (13 Pat.).

Eine Erklärung für die hohe Variabilität ist, dass neben der Lokalisation der Mutation in einem bestimmten Genbereich auch die Art der Mutation und deren funktionelle Auswirkung auf RNA-Ebene von entscheidender pathogenetischer Bedeutung sind (Aretz et al., 2004). So hatten drei von den 13 Patienten mit attenuiertem Phänotyp und Mutationen zwischen Codon 438 und 653 Spleiß-Mutationen und zwei hatten stumme Mutationen, die zu einem Exon-Skipping führen (vgl. Kap. 3.4.1, S. 57 ff.). Darüber hinaus besteht bei Patienten mit einer Neumutation die Möglichkeit eines somatischen Mosaiks, das mit einem attenuierten Krankheitsverlauf unabhängig von der Lokalisation der Mutation einhergehen kann. Von den 13 Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 438 und 653 hatten jedoch zwölf eine positive Familienanamnese; bei einem Patienten lagen diesbezüglich keine Angaben vor. Aber auch rein methodische Probleme wie Zuordnungsschwierigkeiten des Krankheitsverlaufs bestimmter Patienten zu einem kolorektalen Phänotyp können ursächlich für eine gewisse Heterogenität sein.

#### **4.2.4 Intrafamiliäre Variabilität**

Die Ergebnisse einiger Studien zeigten, dass in vielen Familien eine Variabilität des kolorektalen Phänotyps besteht. Besonders häufig wurde eine intrafamiliäre Variabilität bei Familien mit einer Mutation in Genbereichen beobachtet, die typischerweise mit einem attenuierten Phänotyp assoziiert sind. Brensinger et al. (1998) fanden bei zwei Familien (vier bzw. fünf Erkrankte) mit einer Mutation in Codon 1979 sowohl klassische als auch attenuierte Krankheitsverläufe in beiden Familien. 15 Erkrankte einer Familie mit einer Mutation in der alternativ gespleißten Region von Exon 9 (Codon 353) zeigten ebenfalls sowohl klassische als auch attenuierte Krankheitsverläufe (Rozen et al. 1999). In einer Falldarstellung von zwei Familien mit identischer Mutation in Codon 1465 wurde in beiden Familien eine große intrafamiliäre Variabilität bezüglich der Ausprägung der Manifestationen und des Krankheitsverlaufs nachgewiesen (Martin-Denavit et al., 2001). Ebenso fand sich bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 eine intrafamiliäre Variabilität bezüglich der Zahl, Größe und dem Verteilungsmuster kolorektaler Polypen sowie dem Alter bei Diagnose eines CRC (Giardiello et al., 1994).

In der vorliegenden Untersuchung war eine intrafamiliäre Variabilität des kolorektalen Phänotyps in nahezu 50% der untersuchten Familien nachweisbar. Es zeigte sich jedoch in keiner Familie ein gleichzeitiges Auftreten attenuierter und schwerer Krankheitsverläufe. In Familien mit mehreren Mitgliedern mit attenuiertem Phänotyp wurde keine Variabilität nachgewiesen.

Generell ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der nachgewiesenen Heterogenität auf methodischen Schwierigkeiten beruht. Zum einen handelt es sich in der Regel um Familien mit einer relativ geringen Anzahl Erkrankter. Darüber hinaus gibt es derzeit keine genauen diagnostischen Kriterien für die klinische Einordnung eines Krankheitsverlaufs als attenuiert. Daraus resultieren zwangsläufig Unterschiede in der Einordnung zu den verschiedenen Phänotypen, die unter anderem auf ein unterschiedliches Alter bei Beurteilung der Adenomzahl und unterschiedliche Untersuchungsmethoden zurückzuführen sind. Um diese Einordnungsschwierigkeiten von Patienten mit nicht eindeutig dem klassischen oder attenuierten Phänotyp zuzuordnendem Krankheitsverlauf zu verringern, wurde in der vorliegenden Arbeit der atypische Phänotyp definiert (vgl. Kap. 2.5.2, S. 37). Die Mutationen der Patienten mit atypischem Phänotyp waren zwischen Codon 621 und 1309 lokalisiert.

Theoretisch ist auch ein Selektionsbias dadurch möglich, dass Familien mit attenuiertem Krankheitsverlauf häufiger anhand eines Indexpatienten mit klassischem Krankheitsverlauf diagnostiziert werden. Somit könnte eine Selektion des klassischen Phänotyps zustande kommen. In der vorliegenden Studie ist dies jedoch nicht wahrscheinlich, da in den diesbezüglich untersuchten Familien mit mehreren attenuierten Fällen keine Variabilität des Phänotyps auftrat.

In Familien, in denen mehrere Erkrankte einen klassischen kolorektalen Phänotyp und nur ein Erkrankter einen attenuierten Phänotyp aufweisen, könnte außerdem ein Bias aufgrund einer verzögerten Diagnosestellung bei dem Patienten mit AFAP vorliegen. Dieser Bias konnte jedoch in der vorliegenden Studie ebenfalls ausgeschlossen werden, da die entsprechenden Patienten einen eindeutig attenuierten Phänotyp aufwiesen.

Letztendlich ist die nachgewiesene intrafamiliäre Variabilität nur dadurch zu erklären, dass neben der Lokalisation und der Art der Mutation auch andere genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und/oder stochastische Effekte eine Rolle bei der Ausprägung des Phänotyps spielen.

#### **4.2.5 Alter bei Erstdiagnose der FAP**

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Klärung des Zusammenhangs zwischen der funktionellen Auswirkung der Lokalisation der Mutation und dem Phänotyp das Alter bei Krankheitsdiagnose

zwischen Patientengruppen mit Mutationen in Genbereichen, die für verschiedene funktionell relevante Domänen des APC-Proteins kodieren, verglichen. Dabei ließ sich bei der Patientengruppe mit Mutationen innerhalb der Oligomerisations-Domäne (Codon 1-167) ein signifikant höheres ( $p < 0,001$ ) mittleres Diagnosealter (52 J.) als bei Patienten mit Mutationen in anderen Bereichen des Gens nachweisen. Das niedrigste Diagnosealter (19 J.) zeigte die Patientengruppe mit Mutationen innerhalb der MCR (Codon 1250-1400), wobei 89% dieser Patienten (25/28) eine Mutation in Codon 1309 aufwiesen.

Einen Erklärungsansatz für den schweren Krankheitsverlauf und das frühe Auftreten von intestinalen Symptomen bei Patienten mit einer Mutation innerhalb der MCR liefert das „dominant-negative Modell“ (Dihlmann et al., 1999). Mutationen in diesem Genbereich führen demnach zur Bildung mutierter APC-Proteine, die einerseits funktionlose Homodimere mit anderen mutierten APC-Proteinen und andererseits Heterodimere mit Wildtyp-Proteinen bilden können. Im Falle einer Heterodimerbildung übt das mutierte Protein einen dominant-negativen Effekt auf das Wildtyp-Protein aus und beeinträchtigt die Tumorsuppressoraktivität.

Heppner Goss et al. (2002) erklärten den sehr attenuierte Krankheitsverlauf bei Patienten mit einer Mutation innerhalb der Oligomerisations-Domäne damit, dass aufgrund einer zusätzlichen internen Translationsinitiation bei Codon 184 ein zwar verkürztes aber dennoch funktionstüchtiges Protein gebildet wird. Diesem Protein fehlt dann lediglich der aminoternale Bereich, was darauf hindeuten würde, dass dieser Bereich für die normale Funktion des Proteins von geringer Bedeutung ist. Für die Initiation des Tumorwachstums wäre demnach ein „dritter Hit“ notwendig.

#### **4.2.6 Duodenalpolyposis**

Duodenalkarzinome stellen eine der häufigsten Todesursachen kolektomierter FAP-Patienten dar. Da sich die Adenokarzinome aus Adenomen entwickeln, wäre eine Assoziation zwischen dem Genotyp und dem Schweregrad des duodenalen Befalls von großer klinischer Bedeutung (Björk et al., 2001; Bülow et al., 2004). Daneben ist die tatsächliche Prävalenz und Inzidenz von Duodenalpolypen bei FAP-Patienten bisher nicht abschließend geklärt.

In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich bei 52% der untersuchten Patienten des Kollektivs Adenome im Duodenum nachgewiesen. Die Tatsache, dass bei einem Drittel des gesamten Kollektivs keine Information über einen Duodenalbefall vorlag, könnte unter anderem darin



begründet sein, dass viele Patienten die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen nicht wahrnehmen.

Aufgrund der Ergebnisse insbesondere prospektiver Studien ist jedoch davon auszugehen, dass die tatsächliche Prävalenz weitaus höher liegt. So zeigten Daten prospektiver und retrospektiver Studien an großen Patientenkollektiven, dass die kumulative Inzidenz von Duodenalpolypen mit 75 Jahren bei bis zu 98% liegt und somit nahezu alle FAP-Patienten im Laufe ihres Lebens Polypen im Duodenum entwickeln (Björk et al., 2001; Bülow et al., 2004).

Unterschiedliche Angaben zur Prävalenz entstehen vermutlich hauptsächlich aufgrund von zwei Mechanismen: Zum einen differiert das Studiendesign erheblich. So konnte in prospektiven Studien mit standardisierten Untersuchungsmethoden insgesamt ein höherer Anteil von Patienten mit Duodenalpolyposis nachgewiesen werden: Spigelman et al. (1989) untersuchten 102 Patienten mit einem mittleren Alter von 41 Jahren, von denen 86% Adenome im Duodenum aufwiesen. Saurin et al. (2002) wiesen in ihrer Untersuchung sogar bei allen 33 gastroduodenoskopierten Patienten mit einem mittleren Alter von 41 Jahren Duodenaladenome nach. Und in einer Studie von Bülow et al. (2004) hatten 65% der 368 Patienten mit einem Altersmedian von 38 Jahren Duodenaladenome. Zum anderen konnte in einigen Studien eine Korrelation zwischen dem fortschreitenden Alter und dem Anstieg der Inzidenz und Schwere (bezogen auf die Anzahl und Größe der Polypen) der Duodenalpolyposis belegt werden (Bülow et al., 2004; Saurin et al., 2002). Daraus könnte resultieren, dass bei jüngeren Patienten ein geringer Polypenbefall des Duodenums in der Untersuchung unentdeckt bleibt oder sich noch keine Polypen gebildet haben. Daher ist das Untersuchungsalter der Patienten von großer Relevanz für die Interpretation des Ergebnisses. Unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Prävalenz könnten zudem auch methodisch bedingt und auf die unterschiedliche Größe des untersuchten Kollektivs, unterschiedliche Erfahrung des Untersuchers oder auf Unterschiede der verwendeten Endoskopie-Geräte (Geradeaus-Optik oder Kombination aus Seit- und Geradeaus-Optik) zurückzuführen sein.

Bedeutsam ist auch die Tatsache, dass ungefähr 12% der Duodenaladenome Mikroadenome sind (Bülow et al., 2004). Die Duodenalschleimhaut ist in diesen Fällen nicht polypös verändert, sondern erscheint makroskopisch unauffällig (Bertoni et al., 1996). Diese makroskopisch nicht sichtbaren Adenome können nur durch systematische Probiopsien unauffälliger Schleimhaut entdeckt werden. Derartige Probiopsien, insbesondere der Papilla duodeni, wurden jedoch nur in einigen prospektiven Studien entnommen (Bülow et al., 2004; Saurin et al., 2002).

Die Literaturergebnisse bezüglich einer Korrelation zwischen dem Genotyp und dem duodenalen Phänotyp sind heterogen. Wallis et al. (1999) konnten keine eindeutige Korrelation zwischen der Lokalisation der Mutation und dem Auftreten von Duodenaladenomen nachweisen. Bertario et al. (2003) wiesen hingegen an einem Kollektiv bestehend aus 1548 Patienten ein drei- bis vierfach höheres Risiko für Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 976 und 1067 nach. In einer anderen Studie mit 34 Probanden zeigten Matsumoto et al. (2002), dass die Prävalenz von Duodenaladenomen bei einer Mutation im Bereich zwischen Codon 479 und 1700 signifikant höher ist (100%) als im Bereich proximal von Codon 479 (44%). Eine Assoziation zwischen Mutationen in bestimmten Genbereichen und dem Schweregrad des duodenalen Adenombefalls wurde in dieser Studie nicht festgestellt. Hingegen wurde in anderen Studien auch ein Zusammenhang zwischen der Lage der Mutation und dem Schweregrad der Duodenalpolyposis gefunden (Björk et al., 2001; Groves et al., 2002; Saurin et al., 2002). So wiesen Björk et al. (2001) nach, dass 80% der Patienten mit schwerer Duodenalpolyposis (Grad IV nach Spigelman) eine Mutation im Genbereich von Codon 1051-1556 hatten. Groves et al. (2002) fanden bei Patienten mit Mutationen im Bereich zwischen Codon 1400 und 1580 einen schwereren Befall des Duodenum als bei Patienten mit Mutationen in anderen Genbereichen. Saurin et al. (2002) konnten eine Verbindung zwischen einem schweren Duodenalbefall und Mutationen zwischen Codon 279 und 1309 herstellen.

Im hier untersuchten Kollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lage der Mutation im APC-Gen und dem Auftreten oder dem Schweregrad der Duodenalpolyposis nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ). Patienten mit einer Mutation im Genbereich  $\leq$  Codon 156, in der alternativ gespleißten Sequenz von Exon 9 und  $\geq 1596$  hatten aber seltener Duodenaladenome (28%) als Patienten mit einer Mutation in anderen Bereichen des APC-Gens (60%).

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen kolorektalem und duodenalem Phänotyp wurde in der vorliegenden Arbeit das gehäufte Auftreten einer Duodenalpolyposis bei Patienten mit klassischer (59% = 78/133) und atypischer (78% = 7/9) Verlaufsform beobachtet. Bei Patienten mit klassischem kolorektalem Phänotyp wurde ein Adenombefall des Duodenum im Vergleich zu Patienten mit attenuiertem Phänotyp signifikant häufiger nachgewiesen ( $p = 0,004$ ). Eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der Duodenalpolyposis und dem kolorektalen Phänotyp fand sich nicht ( $p > 0,05$ ).

Die dargestellten unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich eines eventuell vorhandenen Zusammenhangs zwischen der Lage der Mutation im APC-Gen und dem Auftreten von Adenomen im Duodenum bzw. dem Schweregrad der Duodenalpolyposis sind sicherlich, ähnlich wie bei der Prävalenz, teilweise auf ein unterschiedliches Studiendesign (insbesondere retrospektiv und prospektiv) zurückzuführen. Den Studien, die eine Korrelation nachwiesen, ist gemeinsam, dass sich eine höhere Prävalenz oder ein höherer Schweregrad der Duodenalpolyposis fast ausschließlich in Genregionen nachweisen ließen, die typischerweise mit einem klassischen bis schweren Verlauf der FAP einhergehen. Da mit steigendem Alter nahezu alle FAP-Patienten Duodenaladenome entwickeln, liegt die Vermutung nahe, dass lediglich ein Zusammenhang zwischen der Lage der Mutationen und dem Manifestationsalter bzw. dem Schweregrad der Duodenalpolyposis besteht.

Insgesamt scheint die Lokalisation der Mutation einen Einfluss auf das Auftreten von Duodenaladenomen zu haben, wobei aufgrund der Ergebnisse anzunehmen ist, dass andere Faktoren ebenfalls eine wichtige Rolle spielen.

Aufgrund der prognostischen Bedeutung der Duodenalpolyposis sind weiterführende prospektive Studien, die insbesondere die Altersabhängigkeit berücksichtigen, an großen Kollektiven mit standardisierten Untersuchungsmethoden und systematischen Probebiopsien bei makroskopisch unauffälliger Schleimhaut notwendig.

#### **4.2.7 Desmoide**

Im Gegensatz zu anderen extraintestinalen Manifestationen kann das Auftreten von Desmoiden aufgrund der hohen Komplikationsrate von entscheidender prognostischer Bedeutung für FAP-Patienten sein.

Die Prävalenz von Desmoiden bei FAP-Patienten wird in der Literatur mit 4% bis 24% angegeben (Bertario et al., 2001; Bülow, 1989; Clark und Phillips, 1996; Kadmon et al., 1995). Diese unterschiedlichen Angaben lassen sich sicherlich auf verschiedene Diagnoseverfahren zurückführen. Demnach sind höhere Zahlen zu erwarten, wenn systematische sonographische, CT- oder MRT-Untersuchungen bei den Patienten durchgeführt werden, da dadurch auch symptomlose subklinische Verläufe erfasst werden. Ein weiterer Faktor, der diese Angaben beeinflusst, ist die unterschiedliche Länge des Beobachtungszeitraums der Patienten.

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der Lage der Mutation im APC-Gen und der Manifestation von Desmoiden fanden Bertario et al. (2003) heraus, dass Patienten mit einer

Mutation zwischen Codon 1310 und 2011 gegenüber Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 159 und 495 ein sechsfach erhöhtes Risiko haben, ein Desmoid zu entwickeln. In einer älteren Studie von Wallis et al. (1999) entwickelten sogar alle elf untersuchten Patienten mit Mutationen zwischen Codon 1395 und 1493 ein Desmoid. Patienten mit einer Mutation in 3'-Richtung von Codon 1493 wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Insgesamt konnte somit in mehreren Studien übereinstimmend ein „hot spot“ für Desmoide in 3'-Richtung von Codon 1310 festgestellt werden.

Außerdem wurde in einigen Studien ein signifikant höheres Desmoid-Risiko für weibliche Patienten mit FAP festgestellt. Bertario et al. (2001) wiesen in ihrer Untersuchung von 897 FAP-Patienten für Frauen ein doppelt so hohes Desmoidrisiko wie für Männer nach. Hizawa et al. (1997) zeigten in einer Studie mit 49 Probanden ebenfalls, dass der Frauenanteil der Patienten mit Desmoid (5/6) signifikant erhöht war. In Einklang mit dieser Beobachtung scheint zu stehen, dass *in vitro* ein Wachstum von Desmoidzellen unter Gabe von Anti-Östrogen-Präparaten aufgehalten werden konnte (Tonelli et al., 1994). Ebenso legt die Beobachtung, dass eine Schwangerschaft sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko für Desmoide erhöhen und sich das Risiko postmenopausal erniedrigt, die Vermutung nahe, dass Sexualhormone an der Entstehung von Desmoiden beteiligt sind (Clark und Phillips, 1996).

In anderen Studien konnte hingegen keine Geschlechtsspezifität nachgewiesen werden (Penna et al., 1993; Rodriguez-Bigas et al., 1994). In diesen beiden Studien wurden zwischen 200 und 300 Probanden untersucht, von denen 29 bzw. 24 ein Desmoid aufwiesen, womit ein Bias aufgrund einer sehr kleinen Fallzahl unwahrscheinlich ist.

In der vorliegenden Arbeit lag die Prävalenz der Desmoide unter den Patienten mit aussagekräftigen Befunden bei 18% (45/256). Wie schon in früheren Studien lag auch hier der Frauenanteil mit 62% über dem der an einem Desmoid erkrankten Männer. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

In Übereinstimmung mit der Literatur konnte gezeigt werden, dass die Penetranz von Desmoiden in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation deutlich variiert. Die höchste Penetranz von Desmoiden (75%) wurde, ähnlich wie in anderen Studien, bei Mutationen zwischen Codon 1444 und 1545 nachgewiesen. Insgesamt wurden bei Patienten mit Mutationen zwischen Codon 1444 und 1958 deutlich mehr Desmoide diagnostiziert als bei Patienten mit Mutationen in 5'-Richtung von Codon 1444.

Da das Auftreten von Desmoiden häufig durch chirurgische Manipulationen beeinflusst wird, könnte eine unterschiedliche Penetranz von Desmoiden in bestimmten Genbereichen durch die unterschiedlich hohe Rate operativer Interventionen mitbeeinflusst werden. Da sich die „hot spots“ für Desmoide jedoch in Genbereichen finden, in denen eine Mutation typischerweise zu einem klassischen Krankheitsverlauf führt und sich daher die Mehrzahl dieser Patienten einer Operation unterzieht, ist nicht anzunehmen, dass dieser Faktor die Penetranz in großen Patientenkollektiven wesentlich beeinflusst.

Eine vollständige Penetranz in einem Genbereich (Codon 1395-1493) konnte lediglich von Wallis et al. (1999) nachgewiesen werden, wobei in dieser Studie nur die Befunde von elf Patienten ausgewertet wurden. Theoretisch können subklinische Verläufe als Ursache einer unvollständigen Penetranz in den „hot spot-Regionen“ anhand der Befunderhebung in der vorliegenden und in den anderen retrospektiven Studien nicht ausgeschlossen werden. Dann ist allerdings anzunehmen, dass subklinische Verläufe auch bei Patienten mit Mutationen in anderen Genregionen vorkommen. Somit könnte lediglich eine unvollständige Penetranz in „hot spot-Regionen“ nicht aber die nachgewiesene unterschiedliche Penetranz zwischen den Genbereichen auf nicht diagnostizierte subklinische Desmoide zurückzuführen sein.

Aufgrund der klinischen Bedeutung sollten sonographische Reihenuntersuchungen an großen Patientenkollektiven folgen, um subklinische Manifestationen zu erfassen und die Genotyp-Phänotyp-Korrelation und evtl. vorhandene andere Einflussfaktoren auf die Entstehung von Desmoiden weiter zu erforschen.

### **4.3 Krankheitsverlauf/Erste Polypenentwicklung**

Bisherige Untersuchungen von Genotyp-Phänotyp-Beziehungen bezüglich des klinischen Verlaufs der Polypenerkrankung basierten auf dem Alter bei Diagnose der Polyposis. Ein besserer Parameter wäre jedoch das Alter, bei dem sich erste Polypen entwickeln. Diese Angaben in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Mutation im APC-Gen gibt es bisher nicht in der Literatur. Daher war ein wesentliches Ziel dieser Arbeit, den Zeitpunkt der Entstehung von Polypen bei Anlageträgern zu ermitteln.

Bei dem Versuch, anhand der retrospektiv erhobenen Daten neue Erkenntnisse über den Krankheitsbeginn und frühen Krankheitsverlauf zu gewinnen, traten einige Probleme auf. Da die Anlageträger die Früherkennungsuntersuchungen durchschnittlich 13 Jahre später als empfohlen

begannen und die Intervalle zwischen den einzelnen Koloskopien oft zehn Jahre und mehr betragen, konnten Daten über den frühen Krankheitsverlauf nur in Einzelfällen erhoben und der Krankheitsbeginn lediglich bei drei Patienten enger eingegrenzt werden.

Die erhobenen Daten zur Entwicklung der Polypen bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 zeigen, dass sechs Patienten nach den vorliegenden Befunden bereits zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr multiple kolorektale Polypen aufwiesen. Bei einem anderen Patienten war sogar ein multipler Polypenbefall vor dem fünften Lebensjahr nachweisbar.

Aus den Einzelfalldarstellungen wird ersichtlich, dass auch bei Patienten mit einer Mutation in Genbereichen, die typischerweise mit einem klassischen Krankheitsverlauf assoziiert sind (hier Codon 1061), überraschend späte Manifestationen möglich sind (unauffälliger Befund mit 37 Jahren, Polypennachweis mit 41 Jahren). Da bei dem entsprechenden Patienten eine Neumutation vorlag, ist nicht auszuschließen, dass der attenuierte Krankheitsverlauf auf ein somatisches Mosaik zurückzuführen ist.

Aufgrund der Relevanz von Erkenntnissen über den Zeitpunkt der Polypenentstehung für Vorsorgeempfehlungen sollten diese Untersuchungen fortgeführt werden. Die Daten sollten prospektiv über die Dokumentation der klinischen Befunde bei einer zunehmenden Anzahl von präsymptomatisch diagnostizierten Anlageträgern erhoben werden.

#### **4.4 Konsequenzen/Ausblick**

In dieser Arbeit konnten Zusammenhänge zwischen der Lokalisation der Mutation und dem durchschnittlichen klinischen Manifestationszeitpunkt, dem Krankheitsverlauf sowie dem Auftreten bestimmter extrakolonischer Manifestationen an einem großen Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Aufgrund der großen inter- und intrafamiliären Variabilität kommt der Lokalisation der Keimbahnmutation im Einzelfall jedoch geringe prognostische Aussagekraft zu. Zusätzlich zu der Lokalisation der Mutation im APC-Gen hat auch die Art der Mutation einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung des Phänotyps. So führen beispielsweise bestimmte scheinbar stumme oder Missense-Mutationen (c.1956C>T, c.1957A>C und c.423G>T) zu einem Exon-Skipping, während andere stumme Mutationen (c.1959G>A) auf RNA-Ebene keine funktionelle Relevanz haben (Aretz et al. 2004). Zum anderen besteht bei Patienten mit einer Neumutation die Möglichkeit eines somatischen Mosaiks, das - unabhängig von der Lage der Mutation im Gen - zu einem attenuierten Krankheitsverlauf führen kann. Und nicht zuletzt ist

anzunehmen, dass noch andere modifizierende Gene oder Faktoren, exogene oder endogene Einflüsse und/oder stochastische Effekte einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben.

Die Vorsorgeempfehlungen für FAP-Patienten sind bisher einheitlich und unabhängig vom Genotyp des Patienten. Lediglich Anlageträgern aus Familien mit klinisch eindeutig attenuiertem Krankheitsverlauf wird ab dem 15. Lebensjahr eine regelmäßige komplette Koloskopie empfohlen (Schmiegel et al., 2004). Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit unterstreicht die Tatsache, dass aufgrund der hohen inter- und intrafamiliären Variabilität keine unterschiedlichen Vorsorgemaßnahmen in Abhängigkeit vom Genotyp empfohlen werden können.

Ein früherer Beginn der Vorsorgeuntersuchungen bei Patienten mit einer Keimbahnmutation in Codon 1309 aufgrund der Annahme, dass viele dieser Erkrankten bereits vor dem fünften Lebensjahr Polypen entwickeln, scheint wenig sinnvoll. Die Patienten scheinen in so jungen Jahren in der Regel keine Karzinome zu entwickeln und eine Koloskopie in solch jungem Alter stellt eine nicht zu unterschätzende Belastung für die jungen Patienten dar.

Generell sollte die in vielen Familien auftretende intrafamiliäre Variabilität des kolorektalen Polypenbefalls bei der Empfehlung koloskopischer Vorsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden. Demnach sollte, insbesondere wenn bei dem Indexpatient eine attenuierte Verlaufsform vorliegt, auch die Möglichkeit miteinbezogen werden, dass andere Anlageträger einen klassischen Erkrankungsverlauf entwickeln könnten. Zudem unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Notwendigkeit einer kompletten Koloskopie bei Patienten mit Mutationen in Genbereichen, die typischerweise mit einem attenuierten Krankheitsverlauf assoziiert sind ( $\leq$  Codon 156, alternativ gespleißte Sequenz von Exon 9 und  $\geq$  Codon 1596), da diese Patienten überdurchschnittlich häufig (lediglich) Adenome in proximalen Darmabschnitten entwickeln.

Ebenso sollten koloskopische Vorsorgeuntersuchungen bei Anlageträgern aus Familien mit klassischem Krankheitsverlauf engmaschig auch über das 35. Lebensjahr hinaus fortgesetzt werden.

Aufgrund der prognostischen Bedeutung von Duodenaladenomen und der scheinbar geringen Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen ist es wichtig, die Notwendigkeit regelmäßiger Gastroduodenoskopien gegenüber Patienten und behandelnden Ärzten zu betonen, um die Teilnahme an dieser Vorsorgeuntersuchung zu fördern. Dies scheint besonders wichtig bei

Patienten mit klassischer Verlaufsform der FAP, da bei diesen Patienten besonders häufig Duodenaladenome auftreten.

Therapeutische Entscheidungen sollten weiterhin hauptsächlich in Abhängigkeit von der Klinik und den persönlichen Umständen des Einzelnen und nicht auf der Basis des Genotyps getroffen werden. Jedoch stützen auch die hier erhobenen Daten die Forderung, dass zumindest bei Patienten mit einer Mutation zwischen Codon 1444 und 1545 die hohe Penetranz von Desmoiden - insbesondere bei weiblichen Patienten - bei der Operationsplanung berücksichtigt werden sollte (Friedl et al., 2001). Trotzdem bleibt eine prophylaktische Kolektomie auch bei Patienten mit einer Mutation in diesem Genbereich die wirkungsvollste Methode, um die Prognose deutlich zu verbessern, selbst wenn damit die mögliche Induktion eines Desmoid-Wachstums in Kauf genommen werden muss.

Bei Patienten mit attenuierter Verlaufsform der FAP wird häufig eine Kolektomie mit ileorektaler Anastomose durchgeführt. Die Daten der vorliegenden Studie, die besagen, dass auch bei der Mehrzahl der attenuierten Fälle Karzinome im distalen Darmabschnitt lokalisiert sind, unterstreichen die Wichtigkeit regelmäßiger Nachkontrollen des Restdarms.

Zusammenfassend liegt die Hauptbedeutung einer Identifizierung der Keimbahnmutation bei Patienten nach wie vor in der Möglichkeit der prädiktiven Diagnostik bei Familienangehörigen. Bezüglich des Krankheitsverlaufs des Einzelnen kann mit der Identifizierung der Keimbahnmutation allenfalls eine tendenzielle Richtung aufgezeigt werden. Ebenso bleiben zum momentanen Stand der Forschung die Vorsorge- und Therapieempfehlungen weitestgehend unabhängig von einer Identifizierung der Keimbahnmutation.

Detailliertere Analysen der Genotyp-Phänotyp-Korrelation werden in Zukunft nur anhand prospektiv erhobener Daten an großen Patientenkollektiven und standardisierter Untersuchungsverfahren möglich sein.



## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung, die für ungefähr 1% der Dickdarmkrebsfälle verantwortlich ist. Patienten mit klassischer FAP entwickeln bereits in jungen Jahren hunderte bis tausende adenomatöser Polypen, deren Entartungsrisiko unbehandelt nach unterschiedlich langer Latenzzeit bei nahezu 100% liegt. Zusätzlich können verschiedene extrakolonische Manifestationen auftreten. Die FAP wird durch eine Keimbahnmutation im APC-Gen verursacht, das für ein Tumorsuppressor-Protein codiert.

Seit die Möglichkeit der Mutationsanalyse existiert, wurde in mehreren Studien die Korrelation zwischen dem Genotyp und dem Schweregrad der Polyposis sowie dem Auftreten extrakolonischer Manifestationen mit teilweise unterschiedlichen Ergebnissen untersucht.

In dieser Arbeit konnte an einem großen Studienkollektiv ein Zusammenhang zwischen der Lage der Mutation im APC-Gen und der Schwere des Krankheitsverlaufs, dem Verteilungsmuster der kolorektalen Adenome sowie dem Auftreten von Desmoiden nachgewiesen werden. Im Einzelfall zeigte sich jedoch eine erhebliche inter- und intrafamiliäre Variabilität. Diese sollte bei der Empfehlung koloskopischer Vorsorgeuntersuchungen Berücksichtigung finden.

Keine eindeutige Korrelation konnte hingegen zwischen der Lage der Keimbahnmutation und dem duodenalen Adenombefall nachgewiesen werden. Bezüglich des frühen Krankheitsverlaufs bzw. der ersten Polypenentwicklung lagen nur Einzelfalldarstellungen vor. Diese Kasuistiken legen aber die Vermutung nahe, dass bei Patienten mit einer Mutation in Codon 1309 das Polypenwachstum bereits vor dem fünften Lebensjahr beginnen kann.

Trotz der ermittelten Zusammenhänge ist es zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der großen Variabilität im Einzelfall nicht möglich, anhand des Genotyps genaue Vorhersagen über den Manifestationszeitpunkt und den Verlauf der FAP zu treffen. Ebenso wenig lassen sich momentan in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation unterschiedliche Vorsorge- oder Therapiekonzepte entwickeln. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass neben der Lokalisation auch die Art und die funktionelle Konsequenz der Mutation von entscheidender Bedeutung sind. Zum anderen scheinen noch andere modifizierende Gene, exogene oder endogene Einflüsse und/oder stochastische Effekte Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben. Die Aufklärung dieser Einflussfaktoren sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein. Detailliertere Ergebnisse zur Genotyp-Phänotyp-Beziehung werden in Zukunft lediglich prospektive Studien liefern können.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

Aiello LP, Traboulsi EI. Pigmented fundus lesions in a preterm infant with familial adenomatous polyposis. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 302-303

Alm T, Licznarski G. The intestinal polyposes. *Clin Gastroenterol* 1973; 2: 577-602

Aretz S, Uhlhaas S, Sun Y, Pagenstecher C, Mangold E, Caspari R, Möslein G, Schulmann K, Propping P, Friedl W. Familial adenomatous polyposis: Aberrant splicing due to missense or silent mutations in the APC gene. *Hum Mutat* 2004; 24: 370-380

Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Pagenstecher C, Mangold E, Caspari R, Propping P, Friedl W. Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis. *J Med Genet* 2005; 42: 185-192

Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 639-642

Bacher T, Schonekas H, Steurer KT, Wunsch PH. Das Cronkhite-Canada-Syndrom. Eine seltene Differentialdiagnose der generalisierten gastrointestinalen Polyposis. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 676-681

Bérout C, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 121-124

Bertario L, Presciuttini S, Sala P, Rossetti C, Pietroiusti M. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 225-234

Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'Amico F, Gismondi V, Varesco L, Pierotti MA, Radice P. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 2001; 95: 102-107

Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, Pierotti M, Spinelli P, Radice P. Multiple Approach to the Exploration of Genotype-Phenotype Correlations in Familial Adenomatous Polyposis. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 1698-1707

Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Pennazio M, Tansini P, Arrigoni A, Ponz de Leon M, Rossini FP, Bedogni G. High prevalence of adenomas and microadenomas of the duodenal papilla and periampullary region in patients with familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1201-1206

Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial Adenomatous Polyposis (FAP): Frequency, Penetrance, and Mutation Rate. *Hum Mutat* 1994; 3: 121-125

Björk J, Akerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlström J, Martinsson J, Nordling M, Hultcrantz R. Periampullary Adenomas and Adenocarcinomas in Familial Adenomatous Polyposis: Cumulative Risks and APC Gene Mutations. *Gastroenterology* 2001; 121: 1127-1135

Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJR, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA, Rider SH, Scambler P, Sheer D, Solomon E, Spurr NK. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328: 614-616

Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, Powell SM, Vance GH, Ahnen DJ, Petersen GM, Hamilton SR, Giardiello FM. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut* 1998; 43: 548-552

Brett MCA, Hershmann MJ, Glazer G. Other manifestations of familial adenomatous polyposis. In: Phillips RKS, Spigelman AD, Thomson JPS, Hrsg., *Familial Adenomatous Polyposis and other Polyposis Syndromes*. London: Edward Arnold, 1994: 143-158

Bunyan DJ, Shea-Simonds J, Reck AC, Finnis D, Eccles DM. Genotype-phenotype correlations of new causative APC gene mutations in patients with familial adenomatous polyposis. *J Med Genet* 1995; 32: 728-731

Bussey HJR. *Familial Polyposis Coli. Family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment*. Baltimore-London: John Hopkins University Press, 1975.

Bülow S. The Danish Polyposis Register. Description of the methods of detection and evaluation of completeness. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 351-355

Bülow S. Clinical Features in Familial Polyposis Coli. Results of the Danish Polyposis Register. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 102-107

Bülow S. Familial adenomatous polyposis. *Ann Med* 1989; 21: 299-307

Bülow S, Faurschou Nielsen T, Bülow C, Bisgaard ML, Karlsen L, Moesgaard F. The Incidence rate of familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 88-91

Bülow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F, Vasen HFA, the DAF Study Group. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53: 381-386

Campbell WJ, Spence RAJ, Parks TG. Familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1994; 81: 1722-1733

Caspari R, Friedl W, Mandl M, Möslein G, Kadmon M, Knapp M, Jacobasch K-H, Ecker K-W, Kreißler-Haag D, Timmermanns G, Propping P. Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* 1994; 343: 629-632

Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Böker T, Augustin A, Kadmon M, Möslein G, Thomas G, Propping P. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack

of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 337-340

Church JM, McGannon E, Hull-Boiner S, Sivak MV, Van Stolk R, Jagelman DG, Fazio VW, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW. Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 1170-1173

Clark SK, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996; 83: 1494-1504

Crabtree MD, Tomlinson IPM, Hodgson SV, Neale K, Phillips RKS, Houlston RS. Explaining variation in familial adenomatous polyposis: relationship between genotype and phenotype and evidence for modifier genes. *Gut* 2002; 51: 420-423

De Cosse JJ, Miller HH, Lesser ML. Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1290-1297

De Cosse JJ, Bülow S, Neale K, Järvinen H, Alm T, Hultcrantz R, Moesgaard F, Costello C. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg* 1992; 79: 1372-1375

Dietrich WF, Lander ES, Smith JS, Moser AR, Gould KA, Luongo C, Borenstein N, Dove W. Genetic identification of Mom-1, a major modifier locus affecting Min-induced intestinal neoplasia in the mouse. *Cell* 1993; 75: 631-639

Dihlmann S, Gebert J, Siermann A, Herfarth C, von Knebel Doeberitz M. Dominant Negative Effect of the APC<sup>1309</sup> Mutation: A Possible Explanation for Genotype-Phenotype Correlations in Familial Adenomatous Polyposis. *Cancer Res* 1999; 59: 1857-1860

Dobbie Z, Spycher M, Hurliman R, Ammann R, Ammann T, Roth J, Muller A, Muller H, Scott RJ. Mutational analysis of the first 14 exons of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1709-1713

Dobbie Z, Muller H, Scott RJ. Secretory phospholipase A2 does not appear to be associated with phenotypic variation in familial adenomatous polyposis. *Hum Genet* 1996; 98: 386-390

Dobbie Z, Heinimann K, Bishop DT, Muller H, Scott RJ. Identification of a modifier gene locus on chromosome 1p35-36 in familial adenomatous polyposis. *Hum Genet* 1997; 99: 653-657

Fader M, Kline SN, Spatz SS, Zubrow HJ. Gardner's syndrome (intestinal polyposis, osteomas, sebaceous cysts) and a new dental discovery. *Oral Surg* 1962; 15: 153-172

Friedl W, Meuschel S, Caspari R, Lamberti C, Krieger S, Sengteller M, Propping P. Attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the 3' part of the APC gene. A clue for understanding the function of the APC protein. *Hum Genet* 1996; 97: 579-584

Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, Kadmon M, Wolf M, Fahnenstich J, Gebert J, Möslein G, Mangold E, Propping P. Can APC mutation analysis

contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001; 48: 515-521

Friedl W, Lamberti C. Familiäre Adenomatöse Polyposis. In: Ganten D, Ruckpaul K, Hrsg., Hereditäre Tumorerkrankungen. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2001: 303-329

Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1953; 5: 139-148

Gardner RJ, Kool D, Edkins E, Walpole IR, Macrae FA, Nasioulas S, Scott WJ. The clinical correlates of a 3' truncating mutation (codons 1982-1983) in the adenomatous polyposis coli gene. *Gastroenterology* 1997; 113: 326-331

Gayther SA, Wells D, SenGupta SB, Chapman P, Neale K, Tsioupra K, Delhanty JDA. Regionally clustered APC mutations are associated with a severe phenotype and occur at a high frequency in new mutation cases of adenomatous polyposis coli. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 53-56

Gebert JF, Dupon C, Kadmon M, Hahn M, Herfarth C, von Knebel Doeberitz M, Schackert HK. Combined Molecular and Clinical Approaches for the Identification of Families with Familial Adenomatous Polyposis Coli. *Ann Surg* 1999; 229: 350-361

Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, Booker SV, Robinson CR, Offerhaus GJ. Treatment of Colonic and Rectal Adenomas with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313-1316

Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM, Booker SV, Kerr M, Tong LL, Hamilton SR. Phenotypic Variability of Familial Adenomatous Polyposis in 11 Unrelated Families with Identical APC Gene Mutation. *Gastroenterology* 1994; 106: 1542-1547

Giardiello FM. NSAID-induced polyp regression in familial adenomatous polyposis patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 349-362

Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, Petersen GM, Cayouette MC, Krush AJ, Bacon JA, Booker SV, Bufill JA, Hamilton SR. Phenotypic Expression of Disease in Families That Have Mutations in the 5' Region of the Adenomatous Polyposis Coli Gene. *Ann Intern Med* 1997a; 126: 514-519

Giardiello FM, Petersen GM, Piantadosi S, Gruber SB, Traboulsi EI, Offerhaus GJA, Muro K, Krush AJ, Booker SV, Luce MC, Laken SJ, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR. APC gene mutations and extraintestinal phenotype of familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997b; 40: 521-525

Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD, Piantadosi S, Garrett E, Geiman DE, Hubbard W, Offerhaus GJA, Hamilton SR. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346: 1054-1059

Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M, Sargeant L, Krapcho K, Wolff E, Burt R, Hughes JP, Warrington J,

McPherson J, Wasmuth J, Le Plasier D, Abderrahim H, Cohen D, Leppert M, White R. Identification and Characterization of the Familial Adenomatous Polyposis Coli Gene. *Cell* 1991; 66: 589-600

Groves C, Lamlum H, Crabtree M, Williamson J, Taylor C, Bass S, Cuthbert-Heavens D, Hodgson S, Phillips R, Tomlinson I. Mutation Cluster Region, Association Between Germline and Somatic Mutations and Genotype-Phenotype Correlation in Upper Gastrointestinal Familial Adenomatous Polyposis. *Am J Pathol* 2002; 160: 2055-2061

Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B, Burger PC, Wood PA, Taqi F, Booker SV, Petersen GM, Offerhaus GJA, Tersmette AC, Giardiello FM, Vogelstein B, Kinzler KW. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839-847

Heinimann K, Müllhaupt B, Weber W, Attenhofer M, Scott RJ, Fried M, Martinoli S, Müller HJ, Dobbie Z. Phenotypic differences in familial adenomatous polyposis based on APC gene mutation status. *Gut* 1998; 43: 675-679

Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 1999; 31: 412-416

Heppner Goss K, Trzepacz C, Tuohy TM, Groden J. Attenuated APC alleles produce functional protein from internal translation initiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8161-8166

Hizawa K, Iida M, Mibu R, Aoyagi K, Yao T, Fujishima M. Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis/Gardner's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 334-337

Horii A, Nakatsuru S, Ichii S, Nagase H, Nakamura Y. Multiple forms of APC gene transcripts and their tissue-specific expression. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 283-287

Houlston R, Crabtree M, Phillips R, Tomlinson I. Explaining differences in the severity of familial adenomatous polyposis and the search for modifier genes. *Gut* 2001; 48: 1-5

Ida M, Nakamura T, Utsunomiya J. Osteomatous changes and tooth abnormalities found in the jaws of patients with adenomatosis coli. *Oral Surg* 1981; 52: 2-11

Jagelman DG, De Cosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988; 1: 1149-1151

Järvinen HJ, Peltokallio P, Landtman M, Wolf J. Gardner's stigmas in familial adenomatosis coli. *Br J Surg* 1982; 69: 718-721

Järvinen HJ, Husa A, Aukee S, Laitinen S, Matikainen M, Havia T. Finnish registry for familial adenomatosis coli. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 941-946

Järvinen HJ, Sipponen P. Gastroduodenal polyps in familial adenomatous and juvenile polyposis. *Endoscopy* 1986; 18: 230-234

Jones IS, Reese AB. Benign melanomas of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1956; 42: 207-212

Kadmon M, Möslein G, Buhr HJ, Herfarth C. Desmoide bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP). Klinische und therapeutische Beobachtungen des Heidelberger Polyposis-Registers. *Chirurg* 1995; 66: 997-1005

Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 63-75

Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, Preisinger AC, Hedge P, McKechnie D, Finniear R, Markham A, Groffen J, Boguski MS, Altschul SF, Horii A, Ando H, Miyoshi Y, Miki Y, Nishisho I, Nakamura Y. Identification of FAP Locus Genes from Chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661-665

Knudson AG, Hethcote HW, Brown BW. Mutation and childhood cancer: A probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 5116-5120

Knudson AG. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 135-140

Lamlum H, Al Tassan N, Jaeger E, Frayling I, Sieber O, Reza FB, Eckert M, Rowan A, Barclay E, Atkin W, Williams C, Gilbert J, Cheadle J, Bell J, Houlston R, Bodmer W, Sampson J, Tomlinson I. Germline APC variants in patients with multiple colorectal adenomas, with evidence for the particular importance of E1317Q. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2215-2221

Leppard BJ. Epidermoid cysts and polyposis coli. *Proc Roy Soc Med* 1974; 67: 1036-1037

Leppert M, Dobbs M, Scambler P, O'Connell P, Nakamura Y, Stauffer D, Woodward S, Burt R, Hughes J, Gardner E, Lathrop M, Wasmuth J, Lalouel J-M, White R. The Gene for Familial Polyposis Coli Maps to the Long Arm of Chromosome 5. *Science* 1987; 238: 1411-1413

Leppert M, Burt R, Hughes JP, Samowitz W, Nakamura Y, Woodward S, Gardner E, Lalouel J-M, White R. Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1990; 322: 904-908

Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch PM, Jenkins JX, Rouse J, Cavalieri J, Howard L, Lynch J. Hereditary Flat Adenoma Syndrome: A Variant of Familial Adenomatous Polyposis? *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 411-421

Lynch HT, Smyrk TC, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, Slominski-Castor S, Cayouette MC, Priluck I, Luce MC. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76: 2427-2433

MacPhee M, Chepenik KP, Liddell RA, Nelson KK, Siracusa LD, Buchberg AM. The secretory phospholipase A2 gene is a candidate for the Mom1 locus, a major modifier of APCMin-induced intestinal neoplasia. *Cell* 1995; 81: 957-966

- Mandl M, Caspari R, Jauch A, Böker T, Raschke H, Sengteller M, Propping P, Friedl W. Familial adenomatous polyposis: a submicroscopic deletion at the APC locus in a family with mentally normal patients. *Hum Genet* 1996; 97: 204-208
- Martin-Denavit T, Duthel S, Giraud S, Olschwang S, Saurin JC, Plauchu H. Phenotype variability of two FAP families with an identical APC germ-line mutation at codon 1465: a potential modifier effect? *Clin Genet* 2001; 60: 125-131
- Matsumine A, Ogai A, Senda T, Okumura N, Satho K, Baeg GH, Kawahara T, Kobayashi S, Okada M, Toyoshima K, Akiyama T. Binding of APC to the homolog of the *Drosophila* discs large tumor suppressor protein. *Science* 1996; 272: 1020-1023
- Matsumoto T, Lida M, Kobori Y, Mizuno M, Nakamura S, Hizawa K, Yao T. Genetic Predisposition to Clinical Manifestations in Familial Adenomatous Polyposis With Special Reference to Duodenal Lesions. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(1): 180-185
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215
- Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishisho I, Horii A, Miki Y, Mori T, Utsunomiya J, Baba S, Petersen G, Hamilton S, Kinzler K, Vogelstein B, Nakamura Y. Germline mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992a; 89: 4452-4456
- Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, Ichii S, Nakatsuru S, Aoki T, Miki Y, Mori T, Nakamura Y. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutations cluster region in the APC gene. *Hum Mol Genet* 1992b; 1: 229-233
- Moser AR, Pitot HC, Dove WF. A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science* 1990; 247: 322-324
- Mueller J, Mueller E, Stolte M. Histopathologische Differenzierung der Darmpolypen. In: Ganten D, Ruckpaul K, Hrsg., *Molekularmedizinische Grundlagen von hereditären Tumorerkrankungen*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2001: 285-297
- Munemitsu S, Albert I, Souza B, Rubinfeld B, Polakis P. Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3046-3050
- Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, Baba S, Sasazuki T, Nakamura Y. Correlation between the Location of Germ-Line Mutations in the APC Gene and the Number of Colorectal Polyps in Familial Adenomatous Polyposis Patients. *Cancer Res* 1992; 52: 4055-4057
- Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, Koyama K, Utsunomiya J, Baba S, Hedge P. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991; 253: 665-669



- Nugent KP, Phillips RKS, Hodgson SV, Cottrell S, Smith-Ravin J, Pack K, Bodmer WF. Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. *Gut* 1994; 35: 1622-1623
- Offerhaus GJA, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR. The Risk of Upper Gastrointestinal Cancer in Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1980-1982
- Offerhaus GJA, Entius MM, Giardiello FM. Upper Gastrointestinal Polyps in Familial Adenomatous Polyposis. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46: 667-669
- Olschwang S, Laurent-Puig P, Groden J, White R, Thomas G. Germ-line mutations in the first 14 exons of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Am J Hum Genet* 1993a; 52: 273-279
- Olschwang S, Tiret A, Laurent-Puig P, Muleris M, Parc R, Thomas G. Restriction of Ocular Fundus Lesions to a Specific Subgroup of APC Mutations in Adenomatous Polyposis Coli Patients. *Cell* 1993b; 75: 959-968
- Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in APC delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-809
- Parker JA, Kalnins VI, Deck JH, Cohen Z, Berk T, Cullen JB, Kiskis AA, Ke WJ. Histopathological features of congenital fundus lesions in familial adenomatous polyposis. *Can J Ophthalmol* 1990; 25: 159-163
- Paul P, Letteboer T, Gelbert L, Groden J, White R, Coppes MJ. Identical APC exon 15 mutations result in a variable phenotype in familial adenomatous polyposis. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 925-931
- Penna C, Tiret E, Parc R, Sfairi A, Kartheuser A, Hannoun L, Nordlinger B. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 263-268
- Pierce ER. Some genetic aspects of familial multiple polyposis of the colon in a kindred of 1422 members. *Dis Colon Rectum* 1968; 11: 321-329
- Polakis P. The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332: 127-147
- Polkinghorne PJ, Ritchie S, Neale K, Schoeppner G, Thomson JPS, Jay BS. Pigmented Lesions of the Retinal Pigment Epithelium and Familial Adenomatous Polyposis. *Eye* 1990; 4: 216-221
- Reck AC, Bunyan D, Eccles D, Humphry R. The presence of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in a subgroup of patients with adenomatous polyposis coli mutations. *Eye* 1997; 11: 298-300

- Reed TE, Neel JV. A genetic study of multiple polyposis of the colon with an appendix deriving a method of estimating relative fitness. *Am J Hum Genet* 1955; 7: 236-263
- Rhodes M, Chapman PD, Burn J, Gunn A. Role of a regional register for familial adenomatous polyposis: experience in the northern region. *Br J Surg* 1991; 78: 451-452
- Ripa R, Bisgaard ML, Bülow S. De novo mutations in familial adenomatous polyposis (FAP). *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 631-637
- Robert Koch-Institut. Inzidenzschätzung des Dickdarm- und Mastdarmkrebs in Deutschland für das Jahr 2002
- Rodriguez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousis CP, Petrelli NJ. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994; 74: 1270-1274
- Rozen P, Samuel Z, Shomrat R, Legum C. Notable intrafamilial phenotypic variability in a kindred with familial adenomatous polyposis and an APC mutation in exon 9. *Gut* 1999; 45: 829-833
- Rustin RB, Jagelman DG, McGannon E, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL. Spontaneous mutation in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 52-55
- Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, Petras RE, Sivak MV, McGannon E. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut* 1987; 28: 306-314
- Saurin J-C, Ligneau B, Ponchon T, Lepretre J, Chavaillon A, Napoleon B, Chayvialle J-A. The influence of mutation site and age on the severity of duodenal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 342-347
- Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kuhlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Sauer R, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK; Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1129-1177
- Scott RJ, van der Luijt R, Spycher M, Mary J-L, Müller A, Hoppeler T, Haner M, Müller HJ, Martinoli S, Brazzola P-L, Khan PM. Novel germline APC gene mutation in a large familial adenomatous polyposis kindred displaying variable phenotypes. *Gut* 1995; 36: 731-736
- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RKS, Bisgaard M-L, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJW, Tomlinson IPM. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348: 791-799
- Smith KJ, Levy DB, Maupin P, Pollard TD, Vogelstein B, Kinzler KW. Wild-type but not mutant APC associates with the microtubule cytoskeleton. *Cancer Res* 1994; 54: 3672-3675

Smith WG. Multiple Poyposis, Gardner's syndrome and desmoid tumors. *Dis Colon Rectum* 1958; 1: 323-332

Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z, Bapat B. Genotype-Phenotype Correlations in Attenuated Adenomatous Polyposis Coli. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1290-1301

Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RKS. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783-785

Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, Gelbert L, Thliveris A, Carlson M, Otterud B, Lynch H, Watson P, Lynch P, Laurent-Puig P, Burt R, Hughes JP, Thomas G, Leppert M, White R. Alleles of the APC Gene: An Attenuated Form of Familial Polyposis. *Cell* 1993; 75: 951-957

Spirio L, Kutchera W, Winstead MV, Pearson B, Kaplan C, Robertson M, Lawrence E, Burt RW, Tischfield JA, Leppert MF, Prescott SM, White R. Three secretory phospholipase A(2) genes that map to human chromosome 1P35-36 are not mutated in individuals with attenuated adenomatous polyposis coli. *Cancer Res* 1996; 56: 955-958

Spirio L, Green J, Robertson J, Robertson M, Otterud B, Sheldon J, Howse E, Green R, Groden J, White R, Leppert M. The identical 5' splice-site acceptor mutation in five attenuated APC families from Newfoundland demonstrates a founder effect. *Hum Genet* 1999; 105: 388-398

Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachenstatistik Deutschland für das Jahr 2004

Su LK, Johnson KA, Smith KJ, Hill DE, Vogelstein B, Kinzler KW. Association between wild type and mutant APC gene products. *Cancer Res* 1993; 53: 2728-2731

Su LK, Burell M, Hill DE, Gyuris J, Brent R, Wiltshire R, Trent J, Vogelstein B, Kinzler KW. APC binds to novel protein EB1. *Cancer Res* 1995; 55: 2972-2977

Thomas HJ, Whitelaw SC, Cottrell SE, Murday VA, Tomlinson IP, Markie D, Jones T, Bishop DT, Hodgson SV, Sheer D, Northover JM, Talbot IC, Solomon E, Bodmer WF. Genetic mapping of hereditary mixed polyposis syndrome to chromosome 6q. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 770-776

Tonelli F, Valanzano R, Brandi ML. Pharmacologic treatment of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: results of an in vitro study. *Surgery* 1994; 115: 473-479

Turcot J, Despres JP, Pierre F. Malignant tumours of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon, report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959; 2: 465-468

Unger A, Möslein G. Hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom (HNPCC). In: Ganten D, Ruckpaul K, Hrsg., *Molekularmedizinische Grundlagen von hereditären Tumorerkrankungen*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2001: 330-349

Valanzano R, Cama A, Volpe R, Curia MC, Mencucci R, Palmirotta R, Battista P, Ficari F, Mariani-Costantini R, Tonelli F. Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Eepithelium in

Familial Adenomatous Polyposis. Novel Criteria of Assessment and Correlations with Constitutional Adenomatous Polyposis Coli Gene Mutations. *Cancer* 1996; 78: 2400-2410

van der Luijt RB, Vasen HFA, Tops CMJ, Breukel C, Fodde R, Khan MP. APC mutation in the alternatively spliced region of exon 9 associated with late onset familial adenomatous polyposis. *Hum Genet* 1995; 96: 705-710

van der Luijt RB, Khan MP, Vasen HFA, Breukel C, Tops CMJ, Scott RJ, Fodde R. Germline mutations in the 3' part of APC exon 15 do not result in truncated proteins and are associated with attenuated adenomatous polyposis coli. *Hum Genet* 1996; 98: 727-734

Wallis YL, Macdonald F, Hulten M, Morton JEV, McKeown CM, Neoptolemos JP, Keighley M, Morton DG. Genotype-phenotype correlation between position of constitutional APC gene mutation and CHRPE expression in familial adenomatous polyposis. *Hum Genet* 1994; 94: 543-548

Wallis YL, Morton DG, McKeown CM, Macdonald F. Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. *J Med Genet* 1999; 36: 14-20

Winde G, Schmid KW, Schlegel W, Fischer R, Osswald H, Bunte H. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 813-830

Wu JS, Paul P, McGannon EA, Church JM. APC Genotype, Polyp Number, and Surgical Options in Familial Adenomatous Polyposis. *Ann Surg* 1998; 227: 57-62

Yang K, Edelmann W, Fan K, Lau K, Leung D, Newmark H, Kucherlapati R, Lipkin M. Dietary modulation of carcinoma development in a mouse model for human familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1998; 58: 5713-5717

Ziskind A, Kotze MJ, Grobbelaar JJ. The relationship between congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) and germline mutations in the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Ophthalmic Genet* 1999; 20: 53-56

## 7. ANHANG

### 7.1 Genotypische und phänotypische Merkmale der 338 Probanden

Die Daten der beiden Anlageträger sind grau hinterlegt.

X = Diagnose eindeutig\*, (X) = Diagnose nicht eindeutig\*

Familien-Nr. (FAP-Nr.)	Patienten-Nr.	Exon	Codon	Mutation	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	kolorektaler Phänotyp	duodenale Manifestation	Desmoide	Fibrome	Osteome	Epidermoidzysten	CHRPPE	Alter bei Karzinomdiagnose (Jahre)	Todesalter (Jahre)
1	68	8	283	c.847C>T	23	klassisch	normal							
1	73	8	283	c.847C>T	34	klassisch	nicht beurteilbar	(X)					34	
1	119	8	283	c.847C>T	33	klassisch	normal							
1	400	8	283	c.847C>T	28	klassisch	nicht beurteilbar						28	30
3	42	1-15		Deletion des gesamten Gens	34	klassisch	normal					(X)	34	
3	52	1-15		Deletion des gesamten Gens	36	klassisch	normal						36	
4	50	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	32	klassisch	normal	X	(X)	(X)		(X)		
5	11				45	attenuiert	gering							
5	51				19	klassisch	normal					(X)		
6	1	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	27	klassisch	schwer				(X)	(X)		
8	2	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	43	klassisch	mittelgradig				X	X		
8	154	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	35	klassisch	nicht beurteilbar	X					41	42
11	81	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	33	klassisch	mittelgradig		(X)					
14	20	15 D	978	c.2932C>T	21	klassisch	gering							
14	30	15 D	978	c.2932C>T	19	klassisch	gering					(X)		
14	76	15 D	978	c.2932C>T	38	klassisch	nicht beurteilbar	(X)			X		40	56
15	45				11	klassisch	gering							
15	130				31	klassisch	mittelgradig					X	36	37
15	203				64	attenuiert	schwer							66
17	249	15 B	770	c.2309delC	33	klassisch	gering	X				(X)		
17	351	15 B	770	c.2309delC	6	schwer	nicht beurteilbar					(X)		
18	314	15 E	1055	c.3164_3168delTAATA	34	klassisch	normal			X		(X)		
22	54	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	4	schwer	gering					(X)		
23	295	15 H	1444	c.4330C>T	14	klassisch	mittelgradig	X	X	X	(X)	(X)		
23	296	15 H	1444	c.4330C>T	12	klassisch	gering	X		(X)	X	(X)		
23	430	15 H	1444	c.4330C>T	46	klassisch	nicht beurteilbar	(X)			(X)		46	46
24	310	15 E	1096	c.3286C>T	16	klassisch	mittelgradig							
24	394	15 E	1096	c.3286C>T	34	klassisch	nicht beurteilbar						34	35
24	395	15 E	1096	c.3286C>T	12	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar							13
26	55				29	atypisch	nicht beurteilbar					(X)	29	

Familien-Nr. (FAP-Nr.)	Patienten-Nr.	Exon	Codon	Mutation	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	kolorektaler Phänotyp	duodenale Manifestation	Desmoide	Fibrome	Osteome	Epidermoidzysten	CHRPE	Alter bei Karzinomdiagnose (Jahre)	Todesalter (Jahre)
26	85				33	klassisch	gering			X			33	
27	326	15 F	1186	c.3556_3557delGA	34	klassisch	mittelgradig							
40	165	1-15		Deletion des gesamten Gens	28	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar							
43	43	11	499	c.1495C>T	31	klassisch	nicht beurteilbar			(X)		(X)		
47	311				28	klassisch	normal			(X)		X		
49	3	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	41	atypisch	normal					X		
49	4	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	7	schwer	normal					(X)		
49	5	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	12	schwer	nicht beurteilbar					(X)		
59	48	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	13	schwer	gering				X	X		
59	131	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	25	klassisch	nicht beurteilbar						25	25
61	57	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	20	klassisch	normal			(X)	(X)			
66	303	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	11	klassisch	nicht beurteilbar	X				(X)		
68	353	15 H	1432	c.4295delC	9	schwer	mittelgradig				(X)			
68	380	15 H	1432	c.4295delC	8	schwer	nicht beurteilbar	(X)			X			
68	381	15 H	1432	c.4295delC	28	klassisch	nicht beurteilbar						28	34
68	382	15 H	1432	c.4295delC	7	schwer	nicht beurteilbar							
72	244	13	564	c.1690C>T	29	klassisch	mittelgradig					X		
72	316	13	564	c.1690C>T	17	klassisch	gering				(X)	(X)		
72	360	13	564	c.1690C>T	60	attenuiert	nicht beurteilbar						61	61
79	77	6	216	c.646C>T	30	klassisch	nicht beurteilbar							
82	36	13	561	c.1683_1684delGA	21	klassisch	gering		(X)		(X)			
89	7	14	621	c.1861_1862insA	36	klassisch	mittelgradig			(X)		(X)		
89	8	14	621	c.1861_1862insA	49	atypisch	mittelgradig							
89	63	14	621	c.1861_1862insA	40	atypisch	nicht beurteilbar	X		X				
89	93	14	621	c.1861_1862insA	28	klassisch	mittelgradig							
89	99	14	621	c.1861_1862insA	19	klassisch	gering					X		?
89	102	14	621	c.1861_1862insA	46	atypisch	mittelgradig			X		(X)		
89	104	14	621	c.1861_1862insA	?	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar						51	51
89	105	14	621	c.1861_1862insA	?	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar	X				(X)		
89	108	14	621	c.1861_1862insA	9	schwer	normal				X	X		
89	109	14	621	c.1861_1862insA	10	schwer	normal							
94	135				68	atypisch	nicht beurteilbar							
95	35	12	528	c.1584_1585insA	26	klassisch	mittelgradig					(X)		
97	9	15 I	1548	c.4643delA	22	klassisch	mittelgradig	(X)	X	X	X			
98	10	15 E	1068	c.3202_3205delTCAA	27	attenuiert	mittelgradig		(X)		(X)	(X)		
98	123	15 E	1068	c.3202_3205delTCAA	42	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar						42	43
111	39	15 B	805	c.2413C>T	27	klassisch	normal					X		
111	178	15 B	805	c.2413C>T	11	klassisch	normal							

Familien-Nr. (FAP-Nr.)	Patienten-Nr.	Exon	Codon	Mutation	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	kolorektaler Phänotyp	duodenale Manifestation	Desmoide	Fibrome	Osteome	Epidermoidzysten	CHRPE	Alter bei Karzinomdiagnose (Jahre)	Todesalter (Jahre)
111	179	15 B	805	c.2413C>T	10	klassisch	normal							
124	88	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	21	klassisch	schwer					(X)	21	
124	216	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	12	klassisch	gering							
137	12	15 E	1065	c.3193C>T	44	klassisch	mittelgradig					X		
139	78	15 D	962	c.2884delG	33	klassisch	gering					(X)	33	
147	80				52	attenuiert	nicht beurteilbar						52	
155	56	15 E	1049	c.3146G>A	33	klassisch	schwer					(X)		
156	74				35	attenuiert	nicht beurteilbar				(X)	(X)		
156	87				27	atypisch	normal				(X)		27	
156	90				34	attenuiert	normal	X					42	
156	122				30	atypisch	nicht beurteilbar						30	
161	114				30	klassisch	normal		(X)		(X)	X		
167	293	13	581	c.1742delA	40	attenuiert	normal				(X)			
176	17	15 H	1465	c.4393_4394delAG	25	attenuiert	normal	X	(X)	X				
177	266	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	31	klassisch	normal			X				
178	91	13	554	c.1660C>T	22	klassisch	mittelgradig		(X)	(X)		(X)		44
182	21	15 D	932	c.2795C>G	29	klassisch	mittelgradig						29	
182	152	15 D	932	c.2795C>G	30	klassisch	nicht beurteilbar						50	49
182	213	15 D	932	c.2795C>G	26	klassisch	gering					X		
182	215	15 D	932	c.2795C>G	15	klassisch	normal				X	(X)		
215	13	14	653	c.1958+3A>G	17	klassisch	mittelgradig			(X)				
221	237	15 F	1269	c.3806_3807insT	32	klassisch	mittelgradig	(X)	(X)					
221	260	15 F	1269	c.3806_3807insT	35	nicht beurteilbar	mittelgradig							
221	275	15 F	1269	c.3806_3807insT	17	klassisch	normal							
226	120	8	302	c.904C>T	27	klassisch	normal							
227	304				20	klassisch	normal	X						
231	38	15 G	1338	c.4012C>T	14	klassisch	normal					X		
231	128	15 G	1338	c.4012C>T	26	klassisch	nicht beurteilbar						26	27
240	231	15 E	1068	c.3202_3205delTCAA	25	klassisch	normal	X			(X)	(X)		
240	417	15 E	1068	c.3202_3205delTCAA	3	schwer	nicht beurteilbar							
240	418	15 E	1068	c.3202_3205delTCAA	30	klassisch	nicht beurteilbar						30	31
248	41	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	14	klassisch	normal							
263	89	15 B	781	c.2343delC	12	schwer	normal					X		
267	308				31	attenuiert	nicht beurteilbar							
271	409	4	141	c.423-1G>C	32	klassisch	mittelgradig							
273	101	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	25	klassisch	gering					(X)		
279	236	15 F	1194	c.3581C>A	24	attenuiert	nicht beurteilbar							
288	121	15 C	875	c.2626C>T	27	atypisch	mittelgradig	X	(X)		(X)	X		





Familien-Nr. (FAP-Nr.)	Patienten-Nr.	Exon	Codon	Mutation	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	kolorektaler Phänotyp	duodenale Manifestation	Desmoide	Fibrome	Osteome	Epidermoidzysten	CHRPE	Alter bei Karzinomdiagnose (Jahre)	Todesalter (Jahre)
404	82	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	20	klassisch	nicht beurteilbar					(X)	20	
406	357	4	141	c.423-5A>G	66	attenuiert	normal						66	72
411	149				45	attenuiert	normal							
411	425				38	klassisch	nicht beurteilbar						38	45
414	344	15 P	2557	c.7671_7678delCCTTCCTC	51	attenuiert	gering							
416	233				27	klassisch	mittelgradig	X		(X)				
428	261	15 H	1465	c.4393_4394delAG	34	klassisch	normal	X			(X)			
437	166	4	141	c.423-5A>G	37	attenuiert	normal			X				
437	335	4	141	c.423-5A>G	53	attenuiert	gering	X			(X)			
437	341	4	141	c.423-5A>G	53	attenuiert	normal			X				
459	143				62	attenuiert	normal							
461	150	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	32	klassisch	mittelgradig							
464	66	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	52	atypisch	gering	X	(X)	(X)	(X)			
464	70	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	17	klassisch	gering			(X)			20	
468	201				21	klassisch	nicht beurteilbar							
470	355	15 I	1539	c.4616_4617delGA	16	klassisch	mittelgradig	X	(X)	(X)	X			
471	262				27	klassisch	mittelgradig	X	(X)			(X)		
483	388	14	653	c.1958+1G>T	25	klassisch	mittelgradig					X		
485	226	3	122	c.366delG	42	attenuiert	nicht beurteilbar							
527	86	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	8	schwer	mittelgradig							
528	189				24	klassisch	normal							
546	283	15 N	1958	c.5873delA	35	attenuiert	nicht beurteilbar							
546	396	15 N	1958	c.5873delA	45	attenuiert	nicht beurteilbar	(X)					45	52
551	301	15 C	857	c.2570delG	30	klassisch	mittelgradig							
563	177				50	attenuiert	normal					X		
571	229	5	181	c.541C>T	37	klassisch	schwer				(X)		37	
575	212				41	atypisch	gering		(X)					
579	175				58	attenuiert	normal							
586	180	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	22	klassisch	mittelgradig		(X)		(X)	X	22	
596	162	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	41	attenuiert	mittelgradig						43	
597	186	4	156	c.468_472delCTGGT	40	attenuiert	gering							
597	318	4	156	c.468_472delCTGGT	12	klassisch	nicht beurteilbar							
599	377				42	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar						42	46
603	18	15 D	935	c.2805C>A	22	atypisch	mittelgradig					(X)		
603	71	15 D	935	c.2805C>A	4	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar					(X)		
608	345	15 I	1498	c.4492delG	27	klassisch	normal							
609	193	15 B	773	c.2318_2319delTT	?	klassisch	normal							

Familien-Nr. (FAP-Nr.)	Patienten-Nr.	Exon	Codon	Mutation	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	kolorektaler Phänotyp	duodenale Manifestation	Desmoide	Fibrome	Osteome	Epidermoidzysten	CHRPE	Alter bei Karzinomdiagnose (Jahre)	Todesalter (Jahre)
612	196				42	attenuiert	nicht beurteilbar						42	
615	206	13	581	c.1743+78A>G	27	klassisch	normal							
618	240				46	attenuiert	normal							
630	146	1-15		Deletion des gesamten Gens	17	klassisch	mittelgradig	X						
633	192	4	177	c.531+5_531+8delGTAA	55	attenuiert	gering							
633	385	4	177	c.531+5_531+8delGTAA	41	attenuiert	gering				(X)			
640	210				21	klassisch	normal		(X)		(X)			
642	67	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	43	klassisch	mittelgradig					X		
642	72	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	34	klassisch	mittelgradig					(X)		
642	112	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	21	klassisch	normal							
642	172	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	12	klassisch	normal							
642	173	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	11	schwer	normal							
658	187				54	attenuiert	nicht beurteilbar							
659	200				52	attenuiert	nicht beurteilbar						52	
660	404				46	attenuiert	nicht beurteilbar						46	
665	387	14	653	c.1957A>C	54	attenuiert	normal				(X)			
665	390	14	653	c.1957A>C	39	klassisch	nicht beurteilbar						39	41
665	391	14	653	c.1957A>C	36	klassisch	nicht beurteilbar						36	36
680	100	15 F	1155	c.3464_3468delAAGAA	17	schwer	gering					X		
687	224	15 D	1000	c.3000C>G	30	klassisch	normal	X				X		
687	279	15 D	1000	c.3000C>G	39	klassisch	normal							
690	96	15 E	1068	c.3202_3205delTCAA	26	klassisch	nicht beurteilbar						27	27
696	199				56	attenuiert	nicht beurteilbar							
701	64	15 N	1986	c.5957delT	64	attenuiert	mittelgradig							
701	107	15 N	1986	c.5957delT	24	attenuiert	nicht beurteilbar							
703	270				69	attenuiert	nicht beurteilbar						69	69
708	257				28	klassisch	nicht beurteilbar							
712	202	11	499	c.1495C>T	14	klassisch	normal					(X)		
712	378	11	499	c.1495C>T	28	klassisch	nicht beurteilbar	(X)						46
714	183	9	332	c.994C>T	25	klassisch	nicht beurteilbar							
714	184	9	332	c.994C>T	48	attenuiert	nicht beurteilbar						49	
717	247	15 A	747	c.2240C>G	17	klassisch	mittelgradig	X	(X)		(X)	(X)		
717	361	15 A	747	c.2240C>G	34	klassisch	nicht beurteilbar	X	(X)			(X)	64	
718	205	13	564	c.1690C>T	45	attenuiert	mittelgradig						35	
719	439				49	attenuiert	mittelgradig						48	
732	408				45	attenuiert	normal	X						
736	211				35	atypisch	nicht beurteilbar							
738	221	15 H	1464	c.4391_4394delAGAG	25	klassisch	normal		X	(X)				

Familien-Nr. (FAP-Nr.)	Patienten-Nr.	Exon	Codon	Mutation	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	kolorektaler Phänotyp	duodenale Manifestation	Desmoide	Fibrome	Osteome	Epidermoidzysten	CHRPE	Alter bei Karzinomdiagnose (Jahre)	Todesalter (Jahre)
741	359	14	582	c.1744-2A>G	22	klassisch	nicht beurteilbar					(X)		
741	447	14	582	c.1744-2A>G	15	klassisch	normal					X		
748	333	9	367	c.1100_1101delCT	62	attenuiert	normal							
748	334	9	367	c.1100_1101delCT										
748	338	9	367	c.1100_1101delCT	35	attenuiert	nicht beurteilbar							
750	273	1-15		Deletion des gesamten Gens	32	klassisch	mittelgradig					X		
750	352	1-15		Deletion des gesamten Gens	44	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar						44	48
751	138	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	8	schwer	normal							
757	217				40	attenuiert	nicht beurteilbar							
759	218	15 I	1596	c.4786delC	58	attenuiert	normal				(X)			
762	141	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	21	klassisch	normal					X		
767	23	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	21	klassisch	gering					X	22	
770	79	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	7	schwer	nicht beurteilbar					X		
779	412				43	attenuiert	normal							
793	118	15 E	1090	c.3268C>T	39	klassisch	mittelgradig				(X)			
801	271				44	klassisch	nicht beurteilbar						44	47
801	276				31	klassisch	normal						31	34
805	185	7	264	c.790C>T	38	klassisch	schwer				X		38	
805	426	7	264	c.790C>T	43	klassisch	nicht beurteilbar						43	44
805	427	7	264	c.790C>T	12	klassisch	nicht beurteilbar							
806	164	15 F	1194	c.3581C>G	31	klassisch	mittelgradig					X		
825	278	15 K	1683	c.5047G>T	44	attenuiert	normal						44	
830	306	7	271	c.812delT	36	klassisch	normal						36	
840	241	15 E	1127	c.3379C>T	49	atypisch	schwer							
844	364				49	attenuiert	normal							
845	111	15 D	951	c.2853T>A	34	klassisch	schwer				(X)			
848	443				38	attenuiert	gering						38	
849	243	15 G	1309	c.3927_3931delAAAGA	8	schwer	normal							
850	232	15 N	1973	c.5917delA	45	attenuiert	normal			(X)	(X)			
851	269	14	621	c.1863_1866delTTAC	42	attenuiert	nicht beurteilbar	X					42	
851	431	14	621	c.1863_1866delTTAC	53	attenuiert	nicht beurteilbar						53	54
851	432	14	621	c.1863_1866delTTAC										
852	254				?	nicht beurteilbar	normal							
855	235	15 B	773	c.2318_2319delTT	34	klassisch	nicht beurteilbar					(X)		
855	428	15 B	773	c.2318_2319delTT	37	klassisch	nicht beurteilbar						37	39
857	110				40	attenuiert	gering							
858	411				49	attenuiert	normal						49	
859	413				40	attenuiert	normal							

Familien-Nr. (FAP-Nr.)	Patienten-Nr.	Exon	Codon	Mutation	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	kolorektaler Phänotyp	duodenale Manifestation	Desmoide	Fibrome	Osteome	Epidermoidzysten	CHRPE	Alter bei Karzinomdiagnose (Jahre)	Todesalter (Jahre)
863	238	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	30	klassisch	normal							
863	317	15 E	1061	c.3183_3187del ACAA	36	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar						48	48
864	159	9	332	c.994C>T	61	attenuiert	normal						61	
864	420	9	332	c.994C>T	61	attenuiert	nicht beurteilbar						61	61
871	289				54	attenuiert	normal						54	
872	440				36	attenuiert	gering							
873	367	9	438	c.1312+3A>G	47	attenuiert	normal							
873	429	9	438	c.1312+3A>G	51	attenuiert	nicht beurteilbar						51	53
892	169				26	klassisch	normal							
893	227	4	141	c.423-1G>T	35	klassisch	normal							
900	136	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	13	klassisch	mittelgradig							
903	292				29	klassisch	mittelgradig						29	
905	167	5	203	c.607delC	14	klassisch	mittelgradig							
907	329				52	attenuiert	normal							
907	434				56	attenuiert	nicht beurteilbar						56	57
910	234				33	attenuiert	nicht beurteilbar							
915	195	15 E	1068	c.3202_3205delTCAA	?	nicht beurteilbar	normal							
920	350	15 H	1450	c.4348C>T	41	klassisch	nicht beurteilbar						41	41
922	171				43	attenuiert	normal							
923	297				44	attenuiert	nicht beurteilbar				(X)			
924	267	4	141	c.423G>T	59	attenuiert	normal						60	
924	319	4	141	c.423G>T	58	attenuiert	nicht beurteilbar						58	58
924	320	4	141	c.423G>T	62	attenuiert	nicht beurteilbar						62	62
924	321	4	141	c.423G>T	59	attenuiert	nicht beurteilbar							
924	325	4	141	c.423G>T	48	attenuiert	nicht beurteilbar						48	48
927	194	8	283	c.847C>T	21	klassisch	mittelgradig				(X)			
927	423	8	283	c.847C>T	23	klassisch	mittelgradig							
934	223	15 C	863	c.2589C>G	38	klassisch	gering					X		
941	16	15 B	791	c.2373_2374delCA	19	klassisch	normal							
944	168	15 F	1167	c.3501_3504delTGAA	24	klassisch	nicht beurteilbar	(X)	(X)					
945	300				33	nicht beurteilbar	normal							
946	26				50	attenuiert	gering						50	
950	34				12	klassisch	mittelgradig				(X)			
951	22	15 C	841	c.2523_2524insA	33	klassisch	mittelgradig	X					34	
951	94	15 C	841	c.2523_2524insA	52	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar						52	52
951	95	15 C	841	c.2523_2524insA	27	klassisch	nicht beurteilbar						32	32
952	176	15 I	1596	c.4786delC	17	attenuiert	normal			X				
954	31				34	klassisch	gering				(X)	X		

Familien-Nr. (FAP-Nr.)	Patienten-Nr.	Exon	Codon	Mutation	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	kolorektaler Phänotyp	duodenale Manifestation	Desmoide	Fibrome	Osteome	Epidermoidzysten	CHRPE	Alter bei Karzinomdiagnose (Jahre)	Todesalter (Jahre)
954	399				47	attenuiert	nicht beurteilbar						47	49
954	401				21	klassisch	mittelgradig							
955	32				22	klassisch	normal					X		
956	33	14	629	c.1886delT	25	klassisch	mittelgradig							
959	37				31	klassisch	schwer		(X)	X			51	
963	49				36	attenuiert	normal							
968	58				37	attenuiert	nicht beurteilbar							
971	330	15 A	653	c.1959G>A	45	attenuiert	normal					X		
975	268	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	33	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar							
975	349	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	33	klassisch	nicht beurteilbar							41
977	132				58	attenuiert	nicht beurteilbar						58	59
984	65	14	653	c.1958+1G>T	18	klassisch	mittelgradig	(X)	(X)		(X)			
985	284	14	652	c.1956C>T	31	klassisch	normal							
985	365	14	652	c.1956C>T	28	attenuiert	normal		(X)					
986	158				48	attenuiert	nicht beurteilbar							
988	62	15 I	1482	c.4445delT	28	klassisch	normal							
989	348	15 D	951	c.2853T>C	30	klassisch	nicht beurteilbar						30	
998	222				49	attenuiert	normal							
1001	115	15 E	1061	c.3183_3187delACAAA	11	klassisch	nicht beurteilbar	X			X	(X)		
1007	294	4	177	c.531+1G>A	51	attenuiert	mittelgradig							
1007	397	4	177	c.531+1G>A	44	attenuiert	nicht beurteilbar							
1008	156				43	attenuiert	normal						43	
1010	362	15 I	1545	c.4634C>G	39	attenuiert	schwer	(X)	(X)	X	X			
1010	363	15 I	1545	c.4634C>G	40	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar				(X)		40	41
1015	288	13	564	c.1690C>T	33	klassisch	normal						33	
1017	252				56	attenuiert	nicht beurteilbar						57	
1028	285	4	170	c.509_512delATAG	45	attenuiert	nicht beurteilbar							
1032	161	6	232	c.694C>T	19	klassisch	normal							
1039	157	8	283	c.847C>T	20	klassisch	mittelgradig							
1039	421	8	283	c.847C>T	39	klassisch	nicht beurteilbar						39	48
1044	160				24	klassisch	schwer	X				(X)	39	
1044	422				14	klassisch	nicht beurteilbar							
1047	371	15 A	653	c.1959-2A>G	?	attenuiert	nicht beurteilbar						45	
1050	414	15 A	653	c.1959G>A	19	klassisch	normal							
1073	281	15 F	1196	c.3587C>A	15	klassisch	normal	X		X				
1073	339	15 F	1196	c.3587C>A	13	klassisch	mittelgradig					(X)		
1073	372	15 F	1196	c.3587C>A	37	klassisch	nicht beurteilbar						37	40
1073	373	15 F	1196	c.3587C>A	35	klassisch	nicht beurteilbar						35	36

Familien-Nr. (FAP-Nr.)	Patienten-Nr.	Exon	Codon	Mutation	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	kolorektaler Phänotyp	duodenale Manifestation	Desmoide	Fibrome	Osteome	Epidermoidzysten	CHRPE	Alter bei Karzinomdiagnose (Jahre)	Todesalter (Jahre)
1073	374	15 F	1196	c.3587C>A	27	klassisch	nicht beurteilbar						27	28
1092	337	14	629	c.1886 1887insT	35	klassisch	nicht beurteilbar						35	
1135	369	11	499	c.1495C>T	43	attenuiert	nicht beurteilbar							
1135	370	11	499	c.1495C>T	44	nicht beurteilbar	nicht beurteilbar						44	44
1156	419				49	attenuiert	normal							

\*Die Diagnose extraintestinaler Manifestationen wurde als „eindeutig“ gewertet, wenn eindeutige ärztliche Befunde vorlagen oder der Befund von den Patienten sehr differenziert und glaubhaft dargelegt werden konnte. Alle anderen Diagnosen, über die keine ärztlichen Befunde vorlagen, wurden als „nicht eindeutig“ vermerkt.

## 7.2 Einverständniserklärung

### Krankheitsverlauf und Effizienz der Krebsvorsorge bei Familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP)

#### Einverständniserklärung für Risikopersonen / Patienten

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass ärztliche Unterlagen von mir an das Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn geschickt werden und dort erfasst und eingesehen werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass Mitarbeiter des Institutes für Humangenetik sich mit mir in Verbindung setzen. Ich bin darüber informiert, dass es sich hierbei um Erhebungen im Rahmen eines Forschungsvorhabens handelt.

Die Ziele der Untersuchung sind mir bekannt: Es sollen Erkenntnisse über den klinischen Verlauf der FAP in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erbanlage (Veränderung im sog. APC-Gen) gewonnen werden. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse soll ein möglichst wirkungsvolles Krebsvorsorgeprogramm für von FAP betroffene Familien entwickelt werden. Darüber hinaus soll die Wirksamkeit der Vorsorgemaßnahmen bei FAP-Patienten ermittelt werden. Das beiliegende Informationsblatt, das detaillierte Angaben zu diesem Forschungsvorhaben enthält, habe ich erhalten und gelesen. Hierin ist auch die Empfehlung einer humangenetischen Beratung enthalten, für die ich mich an das Institut für Humangenetik in Bonn oder eine andere Beratungsstelle meiner Wahl wenden kann.

Mir ist bekannt, dass meine personenbezogenen Daten (insbesondere Name, Geburtsdatum, Kontaktadresse, Diagnose sowie bisherige und zukünftige medizinische Daten) aufgezeichnet werden. Diese Daten werden ggf. – nur in anonymisierter Form – zur Veröffentlichung gelangen. Die elektronische Verarbeitung der Daten (Speicherung, Übermittlung, Veränderung Löschen) erfolgt unter Beachtung der gesetzlichen Regeln zum Datenschutz. Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Verschwiegenheit und zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Mit diesem Vorgehen bin ich einverstanden.

Ich erkläre, dass ich freiwillig an der Untersuchung teilnehme. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit zurückziehen kann und mir dadurch keinerlei Nachteile entstehen. Mir ist zugesichert worden, dass meine medizinischen Daten nur im Hinblick auf Familiäre Adenomatöse Polyposis verwendet werden. Meine Einwilligung gilt auch für den Fall, dass ich mich aus der Studie zurückziehe, es sei denn, ich widerrufe sie schriftlich. Bei Unklarheiten kann ich mich jederzeit an die Studienbetreuer (Dr. med. Stefan Aretz, Tel. 0228/287-2391; Dr. Waltraut Friedl, Tel. 0228/287-2334) wenden.

Name, Vorname (bitte in Druckschrift)	Geburtsdatum
Kontaktadresse	Telefon
Datum	Unterschrift

### 7.3 Fragebogen

## Krankheitsverlauf und Effizienz der Krebsvorsorge bei Familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP)

### Fragen zur FAP bei Risikopersonen/Anlageträgern/Patienten

FAP-Nr: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Laufende Nr: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Erhebungsart	<input type="checkbox"/> persönliches Gespräch <input type="checkbox"/> schriftlich
	<input type="checkbox"/> über Angehörige <input type="checkbox"/> andere
Einverständnis liegt vor <input type="checkbox"/>	

Datum der Erhebung ..

#### 1. Angaben zur Person

Name

Geburtsname

Vorname

Geburtsdatum .. Geschlecht  w  m

Straße

PLZ/Wohnort

Telefon-Nr.

#### 2. behandelnde Ärzte (wenn möglich Name, Adresse, Telefon)

---



### 3. Molekulargenetische Untersuchung

Ist bei Ihnen/in Ihrer Familie eine Mutationssuche durchgeführt worden?  nein  ja

Ist dabei eine Mutation gefunden worden?  nein  ja

wo wurde die molekulargenetische Untersuchung durchgeführt (Adresse)?

---

Mutationstyp: \_\_\_\_\_ Codon \_\_\_\_\_ Exon \_\_\_\_\_

**Mutationsnachweis beim Befragten:**  nein  ja

Mutation  familiär  Neumutation beim Befragten  nicht bekannt

Kopplungsanalyse in Familie durchgeführt:

nein  ja

### 4. Anamnese (Krankengeschichte)

Wann wurde die klinische Diagnose einer FAP bei Ihnen gestellt? .

Diagnoseanlass:

Darmsymptome wenn ja, welche:

Durchfälle  Blut im Stuhl  Schmerzen  andere \_\_\_\_\_

Vorsorgeuntersuchung  Zufallsbefund  andere: \_\_\_\_\_

Aufgrund welcher Untersuchung(en) bzw. Befunde wurde die Diagnose gestellt?

Darmspiegelung bzw.  Magenspiegelung  Hauttumoren  
Enddarmspiegelung

augenärztliche Untersuchung  Desmoide  Osteome

Zahnfehlstellungen  andere: \_\_\_\_\_

## 5. Familiengeschichte

a) Sind Familienangehörige an einer FAP erkrankt?  nein  ja

Verwandtschaftsgrad der Erkrankten (z.B. Großmutter, Großvater, Vater, Mutter, Cousins, Kinder)	Alter bei Diagnose	an FAP und/oder Darmkrebs verstorben?	falls verstorben: Todesalter?

b) Haben Sie Kinder ?  nein  ja

Geschlecht (Tochter/Sohn)	Geburtsjahr	an FAP erkrankt/ Anlageträger	Erkrankungsalter

## 6. Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen

Nehmen Sie die bei der FAP empfohlenen Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen in Anspruch?

### a) Darmspiegelungen

nein, bisher nicht

ja, aber sehr unregelmäßig; seit   .

ja, regelmäßig und zwar im Abstand von ca. \_\_\_\_\_ Monaten/Jahren  
(Nichtzutreffendes bitte streichen)  
seit   .

### b) Magen-Zölfingerdarm-Spiegelungen

nein, bisher nicht

selten, und zwar in den Jahren: \_\_\_\_\_

ja, regelmäßig und zwar im Abstand von ca. \_\_\_\_\_ Monaten/Jahren  
seit   .

c) **Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes (Abdomen-Sonographie) im Rahmen der FAP-Vorsorge**

nein, bisher nicht

selten, und zwar in den Jahren: \_\_\_\_\_

ja, aber sehr unregelmäßig; seit   .

regelmäßig und zwar im Abstand von \_\_\_\_\_ Monaten/Jahren  
seit   .

**7. Bisher bei Ihnen durchgeführte Darmspiegelungen zur FAP**

a) bei dieser Frage geht es **nur** um Darmspiegelungen (Vorsorgeuntersuchungen), die **vor** dem Beginn der Erkrankung, also **vor** dem Auftreten erster Polypen durchgeführt wurden. Sind solche Darmspiegelungen (Vorsorgeuntersuchungen) durchgeführt worden?

nein       ja:

Datum	Alter bei Untersuchung	wo wurde die Untersuchung durchgeführt (Adresse Krankenhaus, Praxis etc.)?	schriftlicher Befund liegt vor?

b) Darmspiegelung, in der **erstmalig** Polypen gesehen wurden

Datum	Alter bei Untersuchung	wo wurde die Untersuchung durchgeführt (Adresse Krankenhaus, Praxis etc.)?	Polypenzahl (</> 100)	schriftlicher Befund liegt vor?



**Duodenaladenome (Polypen im Zwölffingerdarm) vorhanden?**

nein             nicht untersucht             ja

Datum der Diagnosestellung .

schriftliche Befunde vorhanden     ja             nein

histologische Befunde vorhanden     ja             nein

wo wurde Diagnose gestellt (Adresse Krankenhaus, Praxis):

---

Verlauf:     unverändert     Wachstum     Entartung (Krebs)     Operation

**9. Angaben zu Befunden außerhalb des Magen-Darm-Trakts****a) Desmoide (bindegewebiger Tumor) vorhanden?**

nein             ja             nicht untersucht

Entstehung:     spontan             nach einer Operation (im Bauchraum)

Lokalisation :     Bauchhöhle     Bauchwand     Mesenterium (Gekröse)

außerhalb des Bauchraums: wo: \_\_\_\_\_

Datum der Diagnosestellung .

wo wurde die Diagnose gestellt (Adresse Krankenhaus, Praxis)

---

mit welcher Untersuchungsmethode wurde die Diagnose gestellt?

Ultraschall     CT/MRT     während Operation     andere: \_\_\_\_\_

schriftlicher Befund vorhanden?     ja             nein

Verlauf:

Rückbildung     unverändert     fortschreitend     Operation

Komplikationen/Beschwerden durch Desmoide?     nein             ja Welche?

Nierenprobleme     Darmprobleme     Schmerzen     andere: \_\_\_\_\_

**b) Fibrome** (gutartige Bindegewebstumoren, besonders der Haut) vorhanden?

nein       ja       nicht untersucht

Lokalisation : \_\_\_\_\_

Datum der Diagnosestellung .

wo wurde die Diagnose gestellt (Adresse Krankenhaus, Praxis)

\_\_\_\_\_

mit welcher Untersuchungsmethode wurde die Diagnose gestellt?

\_\_\_\_\_

schriftlicher Befund vorhanden?     ja       nein

Komplikationen/Beschwerden durch Fibrome?

nein       ja      welche: \_\_\_\_\_

Verlauf: \_\_\_\_\_

**c) CHRPE** (Pigmentflecken der Netzhaut)

Wurde bei Ihnen eine Augenhintergrundspiegelung durchgeführt?     ja     nein

CHRPE vorhanden?     nein     ja

Datum der Untersuchung .

schriftlicher Befund vorhanden?     ja       nein

wo wurde die Augenspiegelung durchgeführt     Uniklinik Bonn     andere

**d) Osteome** (gutartige Knochentumoren, vor allem im Unterkiefer) vorhanden?

nein       ja       nicht untersucht

Datum der Diagnosestellung .

schriftlicher Befund vorhanden?     ja       nein

wo wurde die Diagnose gestellt (Adresse Krankenhaus, Praxis)?:

\_\_\_\_\_

Lokalisation \_\_\_\_\_

**e) Zahnanomalien** (Unregelmäßigkeiten der Zahnform oder Zahnzahl) vorhanden?

nein       ja       nicht untersucht

Datum der Diagnosestellung .

schriftlicher Befund vorhanden?     ja       nein

wo wurde die Diagnose gestellt (Adresse Krankenhaus, Praxis)?:

---

**f) Epidermoidzysten** (gutartige Hautzysten, Atherome, „Grützbeutel“) vorhanden?

nein       ja       nicht untersucht

Datum der Diagnosestellung .

schriftlicher Befund vorhanden?     ja       nein

wo wurde die Diagnose gestellt (Adresse Krankenhaus, Praxis):

---

**g) Sonstige**

Datum der Diagnosestellung .

schriftlicher Befund vorhanden?     ja       nein

wo wurde Diagnose gestellt (Adresse Krankenhaus, Praxis):

---

**10. Andere Erkrankungen**

Bestehen oder bestanden bei Ihnen andere akute oder chronische Erkrankungen, die unabhängig von der Polyposis aufgetreten sind?

nein       ja:

welche: \_\_\_\_\_

seit wann: \_\_\_\_\_

---



---

## 11. Karzinome (Krebs)

Bösartiger Tumor im Kolorektum (Dickdarm oder Mastdarm) aufgetreten?

nein       nicht untersucht       ja

Lokalisation

Rektum (Mastdarm)       linker Dickdarm       rechter Dickdarm  
 querer Dickdarm       andere Stelle: \_\_\_\_\_

**Datum** der Diagnosestellung .

schriftlicher Befund vorhanden     ja     nein

wo wurde Diagnose gestellt (Adresse Krankenhaus, Praxis):

---

Ist ein bösartiger Tumor in anderen Organen aufgetreten?

nein       nicht untersucht       ja

**Lokalisation**

Zwölffingerdarm     Magen     Bauchspeicheldrüse     Gallenwege     Leber  
 anderes Organ: \_\_\_\_\_

**Datum** der Diagnosestellung .

schriftlicher Befund vorhanden     ja     nein

histologischer Befund vorhanden     ja     nein

wo wurde Diagnose gestellt (Adresse Krankenhaus, Praxis):

---

## 12. Dokumentation der Therapie

a) Wurde bei Ihnen eine Kolektomie (Darmentfernung) durchgeführt?

nein       ja: Datum .



**Grund der Operation**

- Darmkrebs
- vorsorglich (prophylaktisch) wegen der Polypenzahl
- andere Gründe: \_\_\_\_\_

**Art des Eingriffs**

- Ileorektale Anastomose (IRA) Restdarmlänge in cm \_\_\_\_\_
- Ileoanaler Pouch (ileopouch-anaale Anastomose, IPAA)
- totale Proktokolektomie mit Ileostoma (Stoma)
- andere: \_\_\_\_\_

schriftlicher Befund vorhanden  ja  nein

wo wurde die Operation durchgeführt? (Adresse Krankenhaus):

\_\_\_\_\_

**Nachoperationen/ weitere Operationen im Zusammenhang mit Ihrer FAP?**

nein  ja

**1. Datum:** □□.□□□□

Art des Eingriffs: \_\_\_\_\_

Grund: \_\_\_\_\_

Ort des Eingriffs: \_\_\_\_\_

**2. Datum:** □□.□□□□

Art des Eingriffs: \_\_\_\_\_

Grund: \_\_\_\_\_

Ort des Eingriffs: \_\_\_\_\_



## 14. postoperative Lebensqualität

**insgesamt:**  sehr gut  gut  befriedigend  schlecht  sehr schlecht

ist Ihre Lebensqualität durch die FAP vermindert?

nein  ja wenn ja, was schränkt Ihre Lebensqualität am meisten ein?

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Stuhlfrequenz: pro Tag ca.: \_\_\_\_\_ /pro Nacht ca: \_\_\_\_\_

Stuhl-Inkontinenz (unkontrollierte Stuhlentleerungen)

nie  <1x/Woche  1-3x/Woche  >3x/Woche  täglich

Stuhlkonsistenz überwiegend:  fest  weich  flüssig

Medikamente gegen Durchfälle (Diarrhoen) notwendig?

nie  >1x/Monat  >1x/Woche  täglich

Blähungen

nie  selten  häufig  immer

Hautreizungen/-entzündungen im Bereich des Afters vorhanden?

nie  selten  häufig  immer

spezielle Diät notwendig:  nein  ja: welche: \_\_\_\_\_

sonstige postoperative Komplikationen/ operationsbedingte Beschwerden

nein  Schmerzen  Infektionen  Nachoperationen

andere: \_\_\_\_\_

**Sexualfunktion**

operationsbedingt eingeschränktes Sexualempfinden

 nein  ja:  vorübergehend  dauernd

operationsbedingte Erektionsstörung

 nein  ja:  vorübergehend  dauernd**15. Allgemeines****Sind Sie zufrieden mit Ihrer ärztlichen Betreuung bezüglich der FAP?** sehr zufrieden  größtenteils zufrieden  
 nicht besonders zufrieden  gar nicht zufrieden**Wie gut fühlen Sie sich über die FAP informiert?** gut  ausreichend  schlecht  gar nicht**Wurde eine humangenetische Beratung in Anspruch genommen?** nein  ja wo? \_\_\_\_\_

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Bei Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung unter:

**Dr. med. Stefan Aretz 0228/287-2391 E-mail: [Stefan.Aretz@ukb.uni-bonn.de](mailto:Stefan.Aretz@ukb.uni-bonn.de)**  
**Dr. Waltraut Friedl 0228/287-2334**

Den Fragebogen im beigelegten Briefumschlag bitte zurücksenden an:

**Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität**  
**Institut für Humangenetik**  
**z. Hd. Dr. Aretz / Dr. Friedl**  
**Wilhelmstraße 31**  
  
**53111 Bonn**