

**Klinische und molekulargenetische Charakterisierung
von Patienten mit (Verdacht auf)
PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom**

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

Janina Mashalla Jessica Kionke

aus Hamburg

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Aretz
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Marieta Ioana Toma

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.08.2023

Aus dem Institut für Humangenetik
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Nöthen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1. Theoretischer Hintergrund	8
1.1.1. PHT-Syndrome	8
1.1.1.1. Definition / Epidemiologie	8
1.1.1.2. Diagnostische Kriterien der PHTS	11
1.1.1.3. Phänotypen	12
1.1.2. Genetische Grundlagen	14
1.1.2.1. Funktion von <i>PTEN</i> im Zellzyklus	14
1.1.2.2. <i>PTEN</i> in soliden Tumoren	15
1.1.3. Therapie der PHTS	15
1.1.3.1. Behandlungsmöglichkeiten	15
1.1.3.2. Vorsorgeuntersuchungen	15
2. Material und Methoden	19
2.1. Patientenrekrutierung	19
2.1.1. Patientenkollektiv	19
2.1.2. Ethikantrag	20
2.1.3. Kontaktierung der Einsender und Patienten	20
2.2. Datenerhebung	21
2.2.1. Erfasste Parameter	21
2.2.2. Befundanforderung	22
2.2.3. Dokumentation	22
2.3. Auswertung	23
2.3.1. Statistische Methoden	23

3.	Ergebnisse	25
3.1.	Rekrutierte Patienten	25
3.2.	Phänotyp	30
3.2.1.	Maligne Tumore	30
3.2.1.1.	Häufigkeit der Malignome zwischen den Patientengruppen	41
3.2.2.	Benigne Raumforderungen	41
3.2.2.1.	Unterschiede in der Häufigkeit benigner Raumforderungen	46
3.2.3.	Autoimmunerkrankungen	46
3.2.4.	Sonstige benigne, nicht-tumoröse Auffälligkeiten	47
3.2.4.1.	Häufigkeit sonstiger Symptome und Autoimmunerkrankungen in den Patientengruppen	50
3.3.	Genotyp	52
3.4.	Zeitspanne zwischen Manifestation und Diagnose	52
3.5.	Intra- und Interfamiliäre Variabilität	54
4.	Diskussion	56
4.1.	Patientenkollektiv	56
4.2.	Tumorspektrum und -häufigkeit	59
4.3.	Benigne Organveränderungen	67
4.4.	Autoimmunerkrankungen	69
4.5.	Genotyp-Phänotyp-Korrelation und Mutationsspektrum	71
4.6.	Alter beim Auftreten von Leitsymptomen	71
4.7.	Relevanz der Daten für Vorsorgeuntersuchungen	73
4.8.	Intra-/interfamiliäre Variabilität	74
4.9.	Versorgungsstrukturen	75
4.10.	Methodische Einschränkungen	75

5.	Zusammenfassung	77
6.	Anhang	79
6.1.	Patientenfragebogen	79
6.2.	Ethikantrag und -votum	84
7.	Abbildungsverzeichnis	87
8.	Tabellenverzeichnis	88
9.	Literaturverzeichnis	90
10.	Danksagung	98
11.	Publkationen	99

Abkürzungsverzeichnis

BRRS	Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom
CS	Cowden-Syndrom
CUP-Syndrom	Cancer of unknown primary
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HNPCC	Hereditäres non polyposis Carcinomsyndrom
ICD	international statistical classification of diseases
IMISE	Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie
KRK-Risiko	Kolorektaleskarzinomrisiko
LD	Lhermitte-Duclos-Syndrom
mTOR	Mammalian-target-of-rapamycin
NCCN	national comprehensive cancer net
PHTS	PTEN-Hamartom-Tumorsyndrom
PS	Proteussyndrom
PTP	Protein-Thyrosin-Phosphatasen
SIR	standardisierte Inzidenzraten

1. Einleitung

Der Begriff *PTEN*-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS) ist eine Zusammenfassung von verschiedenen, phänotypisch überlappenden Krankheitsbildern, die alle auf einer Keimbahnmutation im *PTEN*-Gen beruhen: Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom (BRRS), Cowden-Syndrom (CS), Proteus-Syndrom (PS) und Lhermitte-Duclos-Syndrom (LD). Es handelt sich um ein erbliches Tumorsyndrom mit einem erhöhten Lebenszeitrisiko für ein breites Spektrum gut- und bösartiger Neoplasien. Patienten mit einem erblichen Tumorsyndrom haben ein Risiko für multiple bösartige Tumoren in einem meist jüngeren Alter als die Allgemeinbevölkerung.

Das Lebenszeitrisiko für maligne Erkrankungen bei PHTS-Patienten ist mit 70 % für Frauen und 45 % für Männer deutlich erhöht (Riegert-Johnson et al. 2010). In einer selektiven Literaturrecherche von Hendricks et al wird das Lebenszeitrisiko für Malignome bei Frauen mit PHTS mit 70 Jahren bei 85-90 % und bei Männern im 70. Lebensjahr bei 81-88 % angegeben (Hendricks et al. 2021).

Aufgrund der Seltenheit der Syndrome ist das vorhandene Tumor-/Symptomspektrum allerdings noch nicht hinreichend erforscht. In der Literatur sind bisher meist nur kleinere, selektierte Fallserien von PHTS-Patienten phänotypisch genau charakterisiert. Für die betroffenen Patienten sind jedoch adäquate präventive Maßnahmen zur Vorsorge bzw. Früherkennung von Tumoren essentiell.

Adäquate Vorsorgeempfehlungen können nur gegeben werden, wenn Spektrum und Risiko für das Auftreten der Tumoren beim PHTS bekannt sind. Somit hat die genaue Charakterisierung möglichst großer Patientenkollektive eine hohe Relevanz. Wir untersuchten in unserer Arbeit das komplette Symptomspektrum von 86 Patienten, bei denen von 1999 bis 2010 im Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn eine Mutationssuche im *PTEN*-Gen durchgeführt wurde.

Bei 24 dieser Patienten bestand ein molekulargenetisch bestätigtes PHTS und bei weiteren 18 die klinische Diagnose eines PHTS. Es handelt sich im Vergleich zu den bisher publizierten Daten um eines der klinisch am umfangreichsten charakterisierten Patientenkollektive.

1.1. Theoretischer Hintergrund

1.1.1. PHT-Syndrome

1.1.1.1. Definition / Epidemiologie

Unter dem Begriff *PTEN*-Hamartom-Tumorsyndrom (PHTS) werden erbliche Tumorsyndrome bzw. Tumorprädispositionssyndrome mit einem unterschiedlich hohen Risiko für ein breites Spektrum benignen und malignen Tumore zusammengefasst, die alle drei Keimblätter betreffen (Milas et al. 2012; Stratakis 2000a; 2000b; Tan et al. 2011). Der Name PHTS beruht auf der vorhandenen Keimbahnmutation im Tumorsuppressorgen *PTEN*. Nur wenn bei einem Patienten eine Keimbahnmutation im *PTEN*-Gen vorliegt, spricht man korrekterweise von einem PHTS.

Bei jedem der Syndrome kann abhängig vom klinischen Erscheinungsbild mit einer jeweiligen Wahrscheinlichkeit eine Keimbahnmutation im *PTEN*-Gen nachgewiesen werden.

Tab. 1: Mutationsdetektionsraten im *PTEN*-Gen bei PHTS-Patienten

Syndrome	Mutationsdetektionsrate
Cowden	85 %
Bannayan-Riley-Ruvalcaba	60 %
Lhermitte-Duclos	83 %
Proteus	20 %

Quelle: (Lopiccolo et al. 2007; Teresi et al. 2007)

Bei Pilarski haben Familien mit einem gemischten BRRS-/CS-Phänotyp die höchsten Mutations-Detektionsraten (Pilarski 2009). Da es sich beim BRRS und CS um phänotypische Varianten handelt, findet man zum Teil bei CS- und bei BRRS-Patienten auch die gleichen Mutationen (Buisson et al. 2006; Erkek et al. 2005a).

Wenn bei einem Patienten mit typischem Phänotyp keine Keimbahnmutation im *PTEN*-Gen nachgewiesen wird, ist das Vorliegen eines PHTS nicht ausgeschlossen, da mit den heutigen Techniken in der Routinediagnostik nicht jede Mutation identifiziert werden kann. In diesem Fall wird die Diagnose klinisch anhand definierter Kriterien gestellt (siehe Punkt 1.1.1.2).

Bei den 20 % der klinischen Verdachtsfälle eines CS, bei denen keine Keimbahnmutation im *PTEN*-Gen gefunden wird, wurden zum Teil Mutationen in anderen Genen (*SDHB-D*, *KLLN*, *AKT1*, *PIK3CA*) identifiziert (Molvi et al.). Bei Patienten mit einem ausgeprägten gastrointestinalen Phänotyp findet man selten auch *BMPR1A*-Mutationen (Eng 2003; Zhou et al. 2001a). Bei 10 % der Patienten, aber nicht bei BRRS-Patienten, fanden sich Promotormutationen im *PTEN*-Gen (Eng 2003; Pilarski and Eng 2004).

Das Cowden-Syndrom (CS) ist ein Syndrom mit benignen und malignen Tumoren aller drei Keimblätter (Diagnosekriterien siehe 1.1.1.2 Tab. 2). Es wurde erstmalig 1963 von Lloyd und Dennis beschrieben (Lloyd and Dennis 1963) und nach der ersten beschriebenen Patientin Rachel Cowden benannt.

Das CS tritt am häufigsten in der kaukasischen Bevölkerung und häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Es ist das einzige der PHT-Syndrome, für das in der vorhandenen Literatur eine geschätzte Prävalenz angegeben ist. Bevor 1997 das *PTEN*-Gen als Ursache entdeckt wurde, schätzte man die Prävalenz auf 1/1.000.000 (Farooq et al.). Die vorhandene Literatur gibt nach der Entdeckung des *PTEN*-Gens als verantwortliches Gen eine geschätzte Prävalenz von 1/200000-1/250000 an (Eng 2000; Farooq et al.).

Die pathognomischen dermatologischen Kriterien, die mukokutanen Läsionen, die oft neben einem Makrozephalus das erste und einzige offensichtliche Symptom sind, sind allerdings leicht zu übersehen (Shiovitz et al. 2010). Insbesondere bei Kindern sind sie oftmals noch nicht sehr offensichtlich ausgeprägt (Innella et al. 2021). Die gastrointestinalen Polypen sind beim CS meist asymptomatisch, weshalb oft keine gastrointestinale Diagnostik durchgeführt wird (Capitán Cañadas et al. 2006). Da die klinische Verdachtsdiagnose aufgrund der Vielfältigkeit der Symptome des CS schwierig ist, wird davon ausgegangen, dass es sich um ein unterdiagnostiziertes Tumorsyndrom handelt (Baù et al. 2004; Coriat et al. 2011; Eng 2003; Shiovitz et al. 2010).

Das Lhermitte-Duclos-Syndrom bzw. dysplastische Gangliozytom (LD) ist ein benigner Kleinhirntumor mit einer hohen Morbidität (Hollander et al.). (siehe auch 1.1.1.3.3). Es wurde 1920 erstmalig von Lhermitte und Duclos beschrieben. Ein LD kann im Rahmen eines CS auftreten. Dieser Zusammenhang wurde erstmalig 1981 von Rus-

sel Jones beschrieben (Derrey et al. 2004). 1999 wurden auch Keimbahnmutationen im *PTEN*-Gen bei LD-Patienten identifiziert (Eng et al. 1994; Sutphen et al. 1999).

Bei Kindern mit einem dysplastischen Gangliozytom findet man nur sehr selten eine Mutation im *PTEN*-Gen, wohingegen ein dysplastisches Gangliozytom bei Erwachsenen fast pathognomisch für ein CS ist (Pilarski 2009; 2019). Die Daten zur Assoziation vom LD mit dem CS sind jedoch weiterhin lückenhaft (Derrey et al. 2004). Das *PTEN*-assoziierte LD kann mit oder ohne zusätzliche Symptome eines CS auftreten (Akiyama et al. 2006; Pilarski 2019). Wie hoch die Prävalenz eines LD bei CS-Patienten ist, ist bisher nicht bekannt (Pilarski et al. ; Tan et al. 2007). In der Literatur wird eine Prävalenz von bis zu 15 % angegeben, allerdings differieren die Prävalenzen in den publizierten Kollektiven deutlich (Pilarski 2019; Riegert-Johnson et al. 2010).

Das Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom (BRRS) wurde erstmalig 1960 von Riley und Smith beschrieben. Es handelte sich um einen Fall mit Makrozephalus, Pseudopapillomen und Hämangiomen. Es folgten weitere Kasuistiken mit zusätzlichen Symptomen, insbesondere Lipomen, gastrointestinalen Hamartomen, einer Pigmentierung der Glans penis und einer mentalen Retardierung (Latiff et al.). Aufgrund der unterschiedlichen Erstbeschreiber findet man dieses Syndrom auch unter dem Namen Ruvalcaba-Riley-Smith-Syndrom (in unserer Arbeit verwendete Diagnosekriterien für das BRRS unter 1.1.1.2) (Marsh et al. 1998).

Für das BRRS wurde anfangs kein Risiko für maligne Tumoren angenommen (Bhargava et al.). Inzwischen wird allerdings davon ausgegangen, dass ein erhöhtes Tumorrisiko für maligne Tumore des CS-Spektrums besteht (Bhargava et al.), da es sich zumindest beim *PTEN*-assoziierten BRRS vermutlich um die frühe Verlaufsform eines CS handelt (Zori et al. 1998). Hierfür spricht auch das Vorkommen von Angehörigen mit einem BRRS und anderen mit einem CS in derselben Familie mit derselben Keimbahnmutation, sogenannte „overlap-Familien“ (Eng 2000; Figer et al. 2002).

Das Proteus-Syndrom (PS) wurde erstmalig 1979 von Cohen und Hayden beschrieben und ist durch ungleichmäßiges, überschießendes Wachstum insbesondere von Knochen und Fettgewebe gekennzeichnet. Hinzu kommen Gefäßfehlbildungen und epidermale Nävi (Hobert and Eng 2009; Popescu et al. 2014). Die zum Teil kontrovers diskutierten

Diagnosekriterien für das PS wurden 1998 etabliert. Sie sind in allgemeine und spezielle Kriterien unterteilt und beziehen sich insbesondere auf die Trias asymmetrische Hypertrophie, Hautauffälligkeiten und Gefäßanomalien, die allerdings einzeln auch bei einigen anderen Syndromen wie z.B. der Neurofibromatose-Typ1 zu finden sind (Biesecker 2006; Biesecker et al. 1999; Hobert and Eng 2009). Da in das Probandenkollektiv dieser Studie keine Patienten mit Proteus-Syndrom aufgenommen wurden, wird hier nicht näher auf das Krankheitsbild und die Diagnosekriterien des PS eingegangen.

1.1.1.2. Diagnostische Kriterien der PHTS

Die ersten klinischen Kriterien zur Diagnosestellung eines Cowden-Syndrom (CS) wurden 1983 von Salem und Steck dargestellt (Pilarski 2009). Die diagnostischen Kriterien für das CS werden regelmäßig durch das US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) überarbeitet (Blumenthal and Dennis 2008). In unserer Arbeit verwendeten wir zur Beurteilung des CS die diagnostischen Kriterien von 2008 (siehe unten).

Die Cleveland Clinic, in den USA eine der wissenschaftlich führenden Zentren für das PHTS und die Klinik mit einem der größten Patientenkollektive, hat ein Scoringsystem für das PHTS entwickelt. Dieses dient der Einschätzung der Identifizierung einer *PTEN*-Mutation beim Vorhandensein verschiedener Symptome des PHTS (Tan 2011). Dies kann bei der Erfassung von Patienten helfen, bei denen eine Mutationssuche im *PTEN*-Gen sinnvoll erscheint (Milas et al. 2012).

Die klinische Verdachtsdiagnose eines Cowden-Syndroms kann laut den 2008 geltenden Kriterien des International Cowden Consortium gestellt werden, wenn:

- sechs Papeln im Gesicht vorliegen, von denen mindestens drei Trichilemmome sein müssen oder
- kutane Papeln im Gesicht vorliegen und eine Papillomatose der Mundschleimhaut oder
- eine orale Papillomatose und akrale Keratosen vorliegen oder
- sechs oder mehr Palmoplantarkeratosen vorliegen oder
- mindestens zwei Majorkriterien (siehe Tab. 2) oder
- ein Major- und drei oder mehr Minorkriterien (siehe Tab. 2) oder
- vier oder mehr Minorkriterien vorliegen.

Tab. 2: Diagnosekriterien für das Cowden-Syndrom 2008

Majorkriterien	Minorkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom • Schilddrüsenkarzinom (papillär oder follikulär) • Endometriumkarzinom • Makrozephalus • Lhermitte-Duclos-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • gutartige Brustdrüsenveränderungen • gutartige Schilddrüsenveränderungen • Mentale Retardierung (IQ<75) • Malformationen des Urogenitaltraktes • Lipome • Hämangiome • Gastrointestinale Polypen

Quelle: (Kionke et al. 2012)

Einheitliche Kriterien zur klinischen Diagnosestellung eines Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom (BRRS) gibt es bisher nicht. Die Diagnose wird überwiegend anhand der Hauptsymptome eines BRRS gestellt, d.h. insbesondere anhand der klassischen Triade Makrozephalus, Lipomatose / Hämangiomatose und der Pigmentierung der Glans penis (Pilarski 2009; Pilarski et al. 2011). In dieser Studie wurde bei Patienten mit Makrozephalus und einer Lipomatose oder Hämangiomatose von der klinischen Verdachtsdiagnose eines BRRS ausgegangen, da die klassische Penispigmentierung häufig von den Eltern nicht angegeben wurde, was jedoch aufgrund der teilweise minimalen Pigmentierung eine Existenz nicht ausschließt.

1.1.1.3. Phänotypen

1.1.1.3.1. Cowden-Syndrom (CS)

Die PHTS zeigen einen sehr variablen Phänotyp bestehend aus malignen und benignen Tumoren, sowie weiteren Organveränderungen und einem Makrozephalus. (vergleiche Diagnostische Kriterien 1.1.1.2). Patienten mit einem CS haben zu 80 % einen Makrozephalus (Starink et al. 1986). Typisch für das CS ist, dass, anders als z. B. beim Fragilen-X-Syndrom oder dem Sotos-Syndrom, der Makrozephalus nicht unbedingt schon bei Geburt vorhanden ist (Hanssen and Fryns 1995). Pathognomisch für ein CS sind die Hautveränderungen wie akrale Keratosen und fasciale Trichillemome (Hanssen and Fryns 1995). Mehr als 80 % der CS-Patienten haben Hautveränderungen, die meist im zweiten Lebensjahrzehnt manifest werden (Aslam and Coulson 2013; Lachlan et al. 2007). Ebenfalls häufig treten orale Papillomatosen (siehe Abb. 1) auf.



Abb. 1: PHTS-typische papillomatöse Mundschleimhautveränderungen bei einer Cowden-Patientin. Quelle: (Kionke et al. 2012)

Das Risiko für maligne Erkrankungen ist bei CS-Patienten erhöht (Ngeow et al. 2014). Die am häufigsten mit dem CS assoziierten Karzinome sind epitheliale Schilddrüsenkarzinome und Mammakarzinome (Starink et al. 1986). Bei CS-Patienten sind außerdem papilläre und follikuläre SD-Karzinome zu finden (Milas et al. 2012; Riegert-Johnson et al. 2010; Tan et al. 2012). In der vorhandenen Literatur ist lediglich ein Fall eines medullären Schilddrüsenkarzinoms beschrieben (Koksal et al. 2007). Mammakarzinome treten vereinzelt auch bei männlichen Betroffenen auf (Fackenthal et al. 2001). Ebenso kann ein dysplastisches Gangliozytom auftreten (s.o.). Weitere Tumorentitäten wie z.B. Schwannome oder Basalzellkarzinome sind ebenfalls vereinzelt bei CS-Patienten beobachtet worden (Lachlan et al. 2007).

1.1.1.3.2. Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom

Patienten mit einem BRRS zeigen charakteristischerweise folgende Triade: einen Makrozephalus, dunkle, teils livide Makulae im Genitalbereich und eine intestinale Polyposis (Erkek et al. 2005b). Bei männlichen Patienten findet man die Makulae am Penis, bei weiblichen an der Vulva. Die gastrointestinalen Polypen sind bei BRRS-Patienten häufig symptomatisch (Gammon et al. 2009). Des Weiteren treten gehäuft Lipome und arteriovenöse Malformationen auf (Erkek et al. 2005b). Eine mentale Retardierung wird mit einer Häufigkeit von 50 % beschrieben (Bhargava et al. 2014). Darüber hinaus kann eine motorische Entwicklungsverzögerung auftreten; eindeutige Prävalenzangaben sind in der vorhandenen Literatur allerdings nicht zu finden. Bei Kindern mit einem Makrozephalus sollte differentialdiagnostisch immer an ein BRRS ge-

dacht werden, insbesondere wenn in der Familie mehrere Betroffene mit einem Makrocephalus bekannt sind (Lynch et al. 2009).

1.1.1.3.3. Lhermitte-Duclos-Syndrom (LD)

Das LD-Syndrom ist kein Syndrom im eigentlichen Sinne, sondern beschreibt ein dysplastisches Gangliozytom des Kleinhirns. Histologisch findet man beim Gangliozytom zahlreiche veränderte Ganglienzellen (Hashimoto et al. 1997). Bei symptomatischen Patienten fallen typische Kleinhirnsymptome wie eine Ataxie und eine Störung des Gleichgewichts auf.

1.1.2. Genetische Grundlagen

1.1.2.1. Funktion von *PTEN* im Zellzyklus

Das Tumorsuppressorgen *PTEN* liegt in der chromosomalen Region 10q22-23 und spannt sich über 105 kb. Es hat 9 Exons und kodiert ein 403 Aminosäuren großes Protein, das als Phosphatase Lipide und Proteine dephosphoryliert und zur Familie der Protein-Thyrosin-Phosphatasen (PTP) gehört. Für die Tumorsuppressorfunktion benötigt *PTEN* sowohl die Phosphatasedomäne sowie auch die C2-Domäne (Hollander et al. 2011).

PTEN ist essentiell für die embryonale Entwicklung und spielt im Zellzyklus eine entscheidende Rolle. Es greift ins Zellwachstum und die Apoptose und damit auch in die Tumorentstehung ein. Das *PTEN*-Gen ist bedeutsam für die Zellproliferation, Migration, das Zellwachstum und Zellüberleben (Chow and Baker 2006). Wenn *PTEN* ausfällt, wird die Apoptose gehemmt und das Zellwachstum gefördert. Mäuse mit einer biallelen (homozygoten) *PTEN*-Keimbahnmutation starben bereits als Embryo. Auch beim Menschen ist davon auszugehen, dass biallele Keimbahnmutationen früh letal sind (Blumenthal and Dennis 2008). Mäuse mit einer heterozygoten Mutation zeigen eine erhöhte Neigung zur Entwicklung von Tumoren der Leber, der Prostata, des Endometrium, des Gastrointestinaltraktes, des Thymus und der Schilddrüse (Podsypanina et al. 1999; Suzuki et al. 1998).

Insgesamt kann das phänotypische Bild einer PTEN-Keimbahnmutation sehr vielfältig sein. Auch Autismusspektrumstörungen können in einer PTEN-Mutation begründet sein (Yehia et al. 2020).

1.1.2.2. *PTEN* in soliden Tumoren

Somatische *PTEN*-Mutationen einschließlich großer Deletionen treten auch in zahlreichen sporadischen soliden Tumoren wie Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen, Nierenkarzinomen, Melanomen, Endometriumkarzinomen und Glioblastomen sowie Leukämien und Lymphomen auf (Agrawal and Eng 2006; Barbosa et al. 2011; Frisk et al. 2002; Hollander et al. 2011; Risinger et al. 1997). Ebenso wurden somatische *PTEN*-Mutationen in Malignomen (Mamma-, Endometriumkarzinome) von Patienten mit anderen erblichen Tumorsyndromen (Erblicher Brust- und Eierstockkrebs, Lynch-Syndrom / HNPCC) nachgewiesen (Hollander et al. 2011; Romano and Schepis 2012).

1.1.3. Therapie der PHTS

1.1.3.1. Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung PHTS-assoziiierter Tumore orientiert sich in der Regel an den entsprechenden sporadischen Entitäten in der Allgemeinbevölkerung. Es gibt lediglich experimentelle medikamentöse Therapieansätze in der kausalen Behandlung PHTS-assoziiierter Tumoren, die momentan mit Mammalian-target-of-rapamycin (mTOR)-Inhibitoren erfolgen.

In den USA wurde bereits eine Studie mit Sirolimus durchgeführt (Blumenthal and Dennis 2008; Kionke et al. 2012). An dieser Studie nahmen insgesamt 18 Patienten aus 16 Familien teil. Die Medikamentengabe von Sirolimus wurde nach 56 Tagen beendet. Es wurde gesehen, dass Hautläsionen, gastrointestinale Läsionen und sofern cerebelläre Dysfunktionen vorhanden waren diese gebessert waren (Komiya et al. 2019) (NCT00971789).

1.1.3.2. Vorsorgeuntersuchungen

Patienten mit klinisch diagnostizierten PHTS und ihren erstgradig verwandten Angehörigen sowie allen Patienten mit genetisch gesicherten PHTS und den asymptomatischen

Anlageträgern der Familien werden engmaschige Krebsfrüherkennungs-Untersuchungen und zum Teil auch präventive operative Maßnahmen wie die prophylaktische Mastektomie und Hysterektomie empfohlen (Angoules et al. 2008). Umfang und Intensität der Maßnahmen differieren je nach Expertenmeinung und wurden im Laufe der Jahre immer wieder modifiziert. Die zu Beginn der Studie geltenden Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Net (NCCN) finden sich in Tab. 3.

Tab. 3: Empfohlene Vorsorgeuntersuchungen des NCCN von 2007 für alle PHTS-Patienten

Untersuchung	Wann?	Wie oft?
Frauen		
Selbstuntersuchung der Brust	ab 18. LJ	monatlich
Ärztliche Brustuntersuchung	ab 25. LJ oder 5-10 J. vor dem frühesten Brustkrebs in der Familie	halbjährlich
Mammographie und Brust MRT	ab 30-35. LJ oder 5-10 J. vor dem am frühesten Brustkrebs in der Familie	jährlich
Endometriumbiopsie	ab 30-35. LJ oder 5 J. vor dem frühesten Endometriumkarzinom in der Familie	jährlich bis zur Menopause
Endometriumultraschall mit Biopsie aus suspekten Regionen	Postmenopausal	jährlich
Männer und Frauen		
körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Schilddrüse und Brust	ab 18. LJ oder 5 Jahre vor dem frühesten Karzinom in der Familie	jährlich
Urinuntersuchung mit Zytologie und Nierenultraschall (bei Nierenzellkarzinom in der Familie)		jährlich
Schilddrüsenultraschall	ab 18. LJ	jährlich
Untersuchung der Haut		jährlich
Schulung des Patienten auf Zeichen und Symptome von Malignomen zu achten		jährlich

Quelle: (Blumenthal and Dennis 2008)

Nach den 2014 aktualisierten Vorsorgeempfehlungen sollten die körperliche Untersuchung, die Untersuchung der Haut und der Schilddrüse bereits ab der Diagnosestellung eines PHTS erfolgen, da Schilddrüsenerkrankungen schon im Kindesalter auftreten und auch Schilddrüsenkarzinome bereits im Kindesalter beobachtet wurden (Smith et al. 2011).

Inzwischen wurde in der Literatur ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom von 16 % angegeben (Riegert-Johnson et al. 2010). Deshalb wurde eine erste Vorsorge-Koloskopie ab dem 40. Lebensjahr neu in die Empfehlungen aufgenommen. Die nachfolgende Tab. 4 zeigt die revidierten und seit 2014 aktuellen Vorsorgeempfehlungen für alle *PTEN*-mutationspositiven Patienten:

Tab. 4: Revidierte (Änderungen fett hervorgehoben) und seit 2014 aktuelle Vorsorge-Empfehlungen für PHTS- Patienten und Risikopersonen

Untersuchung	Wann?	Wie oft?
Frauen		
Selbstuntersuchung der Brust	ab 18. LJ	monatlich
Ärztliche Brustuntersuchung	ab 25. LJ oder 5-10 J. vor dem frühesten Brustkrebs in der Familie	Jährlich
Mammographie und Brust MRT	ab 30-35. LJ oder 5–10 J. vor dem am frühesten Brustkrebs in der Familie	Jährlich
Endometriumbiopsie	ab 30–35. LJ oder 5 J. vor dem frühesten Endometriumkarzinom in der Familie	jährlich bis zur Menopause
Endometriumultraschall mit Biopsie aus suspekten Regionen	Postmenopausal	Jährlich
Männer und Frauen		
körperliche Untersuchung	ab Diagnosestellung eines PHTS	Jährlich
Urinuntersuchung mit Zytologie	ab 40. LJ oder 5-10 Jahre vor erstem Nierenzellkarzinom in der Familie	Jährlich
Ultraschall und MRT der Nieren	ab 40. LJ oder 5-10 Jahre vor erstem Nierenzellkarzinom in der Familie	Jährlich
Schilddrüsenultraschall	ab Diagnosestellung eines PHTS	Jährlich
Untersuchung der Haut	ab Diagnosestellung eines PHTS	Jährlich
Test auf okkultes Blut im Stuhl		Jährlich
Koloskopie	ab 40. LJ	Alle 2 Jahre oder 5-10Jahre vor dem ersten Kolorektalen Karzinom in der Familie

Quelle: (Piccione et al. 2013)

2. Material und Methoden

2.1. Patientenrekrutierung

2.1.1. Patientenkollektiv

Für die Studie wurden alle Patienten mit klinischem Verdacht auf ein PHTS erfasst und um eine Studienteilnahme gebeten. Der klinische Verdacht auf ein PHTS wurde aufgrund mindestens eines nachgewiesenen CS-Majorkriteriums (siehe Diagnostische Kriterien unter Punkt 1.1.1.2) gestellt. Bei BRRS-Patienten war immer ein Makrozephalus (ein Majorkriterium des CS) vorhanden.

Das Gesamtkollektiv belief sich auf 196 Patienten insgesamt. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten:

- bei denen im Zeitraum von 1999 bis 2010 klinisch der Verdacht auf ein *PTEN*-Hamartom-Tumor-Syndrom bestand
- bei denen im Zeitraum von 1999 bis 2010 eine Mutationsanalyse im *PTEN*-Gen durchgeführt wurde
- die zum Zeitpunkt der Datenerhebung (August 2010 bis August 2011) ihren aktuellen Wohnort in Deutschland oder Österreich hatten
- die mit einem telefonischen Interview einverstanden waren
- und von denen eine unterschriebene Einverständniserklärung vorlag.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Patienten:

- zu denen uns der Einsender den Kontakt verweigerte
- die bereits verstorben waren (keine telefonische Kontaktaufnahme möglich)
- die eine Studienteilnahme ablehnten
- die unbekannt verzogen waren
- zu denen aufgrund einer Sprachbarriere oder mentaler Retardierung kein Kontakt hergestellt werden konnte
- von denen der Indexpatient nicht zur Verfügung stand
- die aus gesundheitlichen Gründen bis zum Studienende nicht zu einem Interview in der Lage waren

- bei denen retrospektiv eine andere genetische Erkrankung bestand.

2.1.2. Ethikantrag

Vor Beginn des Projektes wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe ein Ethikantrag (siehe Anhang) verfasst, der von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Bonn positiv bewertet wurde (Lfd. Nr. 098/10, siehe Schreiben vom 5.7.2010).

2.1.3. Kontaktierung der Einsender und Patienten

Alle Patienten, von denen nur eine Blut-/DNA-Probe zur PTEN-Mutationsanalyse eingeschickt wurde und die ansonsten keinen Kontakt zum Institut für Humangenetik des Universitätsklinikum Bonn hatten, wurden über die Einsender der Proben kontaktiert.

Alle Einsender, die uns im Zeitraum von 1999 bis 2010 Material (EDTA-Blut, Leukozyten-DNA) von Patienten für eine Mutationssuche im PTEN-Gen schickten, wurden per Anschreiben kontaktiert, mit der Bitte, ihre Patienten über die geplante Durchführung unserer Studie zu informieren und unsere Studieninformation weiterzuleiten.

Erhielten wir von den Einsendern bzw. deren Patienten innerhalb von vier Wochen keine Rückmeldung, wurden die Einsender telefonisch kontaktiert, um eventuell noch offene Fragen der Kollegen zu beantworten. Die Patienten, die wir über unsere humangenetische Sprechstunde persönlich kannten, wurden direkt kontaktiert.

Sobald wir von den Patienten, bzw. deren Eltern eine positive Rückantwort erhielten, in der die Patienten ein generelles Interesse an unserer Studie bekundeten, wurden sie angerufen und es wurden noch offene Fragen zu der Studie beantwortet. In diesem ersten telefonischen Kontakt wurde ein Telefontermin für das Interview vereinbart.

Im Anschluss an das erste Telefongespräch zur Vereinbarung eines Interviewtermins verschickten wir einen Brief mit den Themen, die im Interview abgefragt werden sollten. Dieser Brief beinhaltete zusätzlich die ausführliche Einwilligungserklärung zur Studie. Mit der Unterschrift unter diesem Schreiben stimmten die Befragten der Erfassung und wissenschaftlichen Verarbeitung ihrer krankheitsbezogenen Daten zu.

Der für das Interview vereinbarte Telefontermin lag immer in ca. zwei Wochen Abstand zum ersten Telefongespräch, so dass die Patienten ausreichend Zeit hatten, in eine Studienteilnahme einzuwilligen und die Einwilligungserklärung vor dem Interviewtermin zurückzusenden. In den Fällen, in denen uns die Einwilligungserklärung zum vereinbarten Telefontermin nicht vorlag, wurde ein neuer Telefontermin vereinbart. Lag die Einwilligungserklärung beim zweiten Telefontermin auch nicht vor, wurde das Interview durchgeführt und um ein Nachsenden der Einverständniserklärung gebeten, wenn die Patienten einer Teilnahme vorher mündlich definitiv zugestimmt hatten. Bei minderjährigen Patienten wurden die Eltern um Einwilligung gebeten und später befragt.

2.2. Datenerhebung

2.2.1. Erfasste Parameter

In den telefonischen Interviews wurde systematisch und aktiv nach allen medizinisch relevanten Symptomen des Patienten gefragt. Hierzu wurde ein vorher zusammen mit der Arbeitsgruppe entwickelter teilstandardisierter Fragebogen (siehe Anhang) verwendet, mittels dem alle Organsysteme einzeln abgefragt und die Informationen dokumentiert wurden.

Zu den erfassten Parametern gehörten neben den Körpermaßen (Größe und Kopfumfang, aktuell und bei Geburt) insbesondere alle gut- und bösartigen Tumoren der verschiedenen Körperregionen, aber auch andere, nicht primär mit dem PHTS assoziierten Symptome. Es wurden nur die Symptome erfasst, die die Patienten anamnestisch sicher darlegen konnten oder zu denen Arztbriefe bzw. ärztliche Befunde vorlagen oder angefordert werden konnten. Wenn von dem Patienten nur von „Hautknötchen“ oder einem anderen, medizinisch nicht exakt klassifizierbaren Symptom berichtet wurde, wurde dieser Befund nicht dokumentiert (Näheres zur Datenerfassung siehe 2.2.3 „Dokumentation“).

Zusätzlich zu den eigenen Symptomen der Patienten wurden die Familiengeschichten bis mindestens zu den drittgradig verwandten Familienmitgliedern systematisch erfasst. Bei der Familienanamnese wurde insbesondere auf das typische PHTS-assoziierte

Symptomspektrum geachtet und nach molekulargenetisch untersuchten Familienmitgliedern gefragt.

2.2.2. Befundanforderung

Nach Durchführung des telefonischen Interviews und bei vorliegender schriftlicher Einwilligung wurden fehlende ärztliche Befunde systematisch von den behandelnden Ärzten oder Kliniken angefordert. Ein Teil der Patienten besaß eine eigene Sammlung ärztlicher Briefe und schickte uns nach dem Interview eigenständig entsprechende Kopien zu.

2.2.3. Dokumentation

Die erhobenen Daten wurden vom Fragebogen, der während des Interviews vom Interviewer handschriftlich ausgefüllt wurde, in eine für die Studie konzipierte Excel-Tabelle übertragen. In die Tabelle wurden auch alle nachträglich aus Arztbriefen ersichtlichen Befunde eingetragen.

Die eingegebenen Daten wurden ähnlich klassiert wie im Fragebogen. Es wurde eine standardisierte Terminologie verwendet und die Daten nach logischen und fachlich inhaltlichen Gesichtspunkten zusammengefasst. Daten, die nicht erfasst werden konnten, wurden als nicht existent gewertet. Die Excel-Tabelle wurde im Sinne einer relationalen Datenbank aufgebaut: In ein Tabellenblatt wurden die personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse, Einsenderdaten etc.) und alle anderen, nur einmal pro Patient anfallenden Parameter (z.B. Mutation, Phänotyp bei Diagnose) eingegeben. In dem zweiten Tabellenblatt wurden alle bekannten Symptome bzw. Auffälligkeiten einschließlich der histologischen Befunde eingegeben. Sehr seltene, spezifische Symptome wurden in Gruppen zusammengefasst, sodass phänotypisch sinnvolle und nicht zu kleine übergeordnete Merkmale entstanden.

In der Gruppierung der Symptome orientierten wir uns an Organsystemen und den in den Diagnosekriterien für das PHTS aufgeführten Symptomen (Kapitel 3, Tab. 19). Malignome und benigne Tumoren wurden gesondert erfasst (Kapitel 3, Tab. 8 und Tab. 15, Abb. 3 - Abb. 5).

2.3. Auswertung

2.3.1. Statistische Methoden

Die Auswertung und Analyse der erhobenen Daten erfolgte durch Methoden der deskriptiven Statistik mit dem Statistikprogramm SPSS. Die graphischen Darstellungen der Häufigkeiten der Symptome / Tumore wurden mit Excel erstellt. Zur Prüfung der Häufigkeitsunterschiede der Symptome / Tumore zwischen den einzelnen Patientengruppen wurde der Binomialtest herangezogen, da immer zwei Gruppen unterschieden wurden, die abhängige Variable qualitativ ist, und nur eine, aus zwei Kategorien bestehende Stichprobe vorlag.

Die Berechnung der kumulativen Tumorrisiken erfolgte mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers und den zugehörigen log-minus-log-transformierten Konfidenzintervallen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) der Universität Leipzig. Als Ereignis (Event) bzw. Eventzeitpunkt wurde der Zeitpunkt des Auftretens des Ersttumors des Patienten definiert. Bei Patienten ohne Tumor-Ereignis wurde der Zeitpunkt des letzten Kontakts als Zensierungszeitpunkt verwendet. In den Berechnungen der Lebenszeitriskiken für das Mammakarzinom wurden nur Frauen berücksichtigt. Bei den Berechnungen wurden gesondert sowohl die Anzahl betroffener Frauen wie die Zahl aufgetretener Mammakarzinome betrachtet.

Die standardisierten Inzidenzraten (SIR) wurden berechnet, um Malignomrisiken mit der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen. Diese sind als das Verhältnis zwischen der beobachteten Anzahl von Krebserkrankungen und der erwarteten Anzahl von Krebserkrankungen in der Allgemeinbevölkerung definiert. Die Anzahl der erwarteten Krebserkrankungen wurde durch die Summe aller Produkte der altersspezifischen Inzidenzraten für die Allgemeinbevölkerung mit den entsprechenden Personenjahren bestimmt.

Quelle der altersspezifischen Inzidenzraten in 5-Jahres-Intervallen für die Allgemeinbevölkerung in Deutschland war das Deutsche Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (Berlin, Deutschland. URL: www.krebsdaten.de/abfrage). Da für die Allgemeinbevölkerung keine Informationen zu Hauttumoren mit Ausnahme des malignen Melanoms vorliegen, wurden Personen mit solchen Neoplasien von der Berechnung bei

"jede Krebsart" ausgeschlossen. 95 %-Konfidenzintervalle für SIRs wurden unter Annahme einer Poisson-Verteilung berechnet.

Die Anteile in den verschiedenen Patientengruppen wurden mit dem exakten Test nach Fisher verglichen. Alle berichteten p-Werte sind zweiseitige Tests.

3. Ergebnisse

3.1. Rekrutierte Patienten

Von den 196 angeschriebenen, nicht verwandten Patienten antworteten 61 % (119/196). Mehr als Dreiviertel dieser Patienten (100/119 = 84 %) waren mit einer Kontaktaufnahme unsererseits einverstanden (Tab. 5 und Tab. 6). 76 % der Patienten (91/119) erklärten sich letztendlich mit einer Studienteilnahme einverstanden.

Keine Rückantwort erhielten wir von 39 % (77/196) aller Patienten. Die Gründe hierfür waren vielfältig (Tab. 6) und beinhalteten unter anderem, dass die Patienten dazu psychisch oder geistig nicht in der Lage waren oder nicht die Möglichkeit erhielten, auf unser Schreiben zu antworten, da sie unbekannt verzogen waren. Einige Einsender lehnten es ab, ihre Patienten über unsere Studie zu informieren, da sie ihre Patienten für nicht geeignet hielten.

Sofern eine Studienteilnahme schriftlich abgelehnt wurde, wurden keine Gründe angegeben. 2 % der angeschriebenen Patienten (4/196) waren bereits verstorben. Mit den 91 teilnehmenden Patienten konnten auch 91 Interviews geführt werden.

5 Patienten mussten nachträglich ausgeschlossen werden. Einmal stand bei einer rein prädiktiven Testung der Indexpatient nicht zur Verfügung, weil erst nach dem Interview klar wurde, dass dem Indexpatienten dieser Familie über einen längeren Zeitraum aus gesundheitlichen Gründen ein Interview nicht möglich sein wird. Die Symptome bei zwei weiteren Patienten führten retrospektiv zu einer anderen differentialdiagnostischen Einnordung. Diese Tatsache wurde von den jeweiligen betreuenden Ärzten erst bei Anforderung der Befunde mitgeteilt. Beide betreuenden Ärzte wollten keine Auskunft über die gestellte Diagnose geben. Weitere zwei Patienten waren auf nicht absehbare Zeit zu einem Interview gesundheitlich nicht mehr in der Lage.

86 Patienten konnten schließlich in die Studie eingeschlossen werden. Das Prozedere der Patientenrekrutierung und die verschiedenen Phasen der Kontaktierung sind in Tab. 5 und Tab. 6 zusammengefasst: Die Interviews wurden ausschließlich telefonisch durchgeführt. Die Gesamtdauer der telefonischen Befragung betrug zwischen 45 und 90

Minuten. Im gesamten Zeitraum der Befragungen verstarb keiner unserer Interviewpartner.

Tab. 5: Gesamtkollektiv der kontaktierten, nicht verwandten Patienten

Patientenkollektiv	Anzahl Patienten	%
Insgesamt angeschrieben	196	100
Antworten insgesamt	119	60
Keine Antwort	77	
Einsender verweigert Kontakt	25	13
Unbekannt verzogen	13	7
Auf Erinnerung nicht reagiert oder aus sozialen Gründen (z.B. schwierige Familienverhältnisse) verzichtet	32	16
Kein Kontakt möglich (Sprachbarriere oder mentale Retardierung)	-3	2
Verstorben	4	2

Tab. 6: Kollektiv der Patienten mit Rückantwort

Rückantworten	Anzahl Patienten	%
Insgesamt	119	100
Negative Rückantwort (keine Studienteilnahme gewünscht)	-19	16
Positiv	100	84
Nach positiver Rückantwort nicht erreicht	-7	6
Interview wurde geführt, aber EV nicht nachgesendet	-2	
Einverständniserklärung erhalten	91	76
Interviews geführt	91	76
Nachträglich ausgeschlossene Patienten insgesamt	5	
Index nicht zur Verfügung	1	
Gesundheitliche Gründe	2	
Retrospektiv andere Erkrankung	2	
eingeschlossen Patienten (Datenerhebung) insgesamt	86	

Tab. 7: Rekrutierte Patienten

		Molekulargenetisch gesichertes PHTS			Ø Mutation			
Patienten	Anzahl	CS	BRRS	gesamt	CS	BRRS	ØKriterien	Gesamt
Alle	86	16 (19 %)	8 (9 %)	24 (28 %)	11 (13 %)	7 (8 %)	44 (51 %)	62 (72 %)
männlich	35	3 (9 %)	5 (14 %)	8 (23 %)	1 (3 %)	4 (11 %)	22 (63 %)	27 (77 %)
weiblich	51	13 (25 %)	3 (6 %)	16 (31 %)	10 (20 %)	3 (6 %)	22 (43 %)	35 (69 %)
Index	77	14 (18 %)	4 (5 %)	18 (22 %)	10 (12 %)	7 (9 %)	42 (56 %)	59 (78 %)
Verwandte	9	2 (22 %)	4 (44 %)	6 (66 %)	1 (12 %)	0 (0 %)	2 (22 %)	3 (34 %)
familiär *	6/77 Index	0 (0 %)	3 (50 %)	3 (50 %)	1 (17 %)	0 (0 %)	2 (33 %)	3 (50 %)
sporadisch**	71/77 Index	13 (18 %)	2 (3 %)	15 (21 %)	10 (14 %)	4 (6 %)	42 (59 %)	56 (79 %)

*mindestens ein Verwandter mit klinisch oder molekulargenetisch gesichertem PHTS

**ohne erfülltes Kriterium „familiär“

Der weitaus größte Teil der Studien-Patienten (77/86 = 90 %) waren Indexpatienten, bei den übrigen Fällen handelte es sich um Familienangehörige, die Träger der beim Indexpatienten nachgewiesenen Mutation waren. Alle Studienteilnehmer wurden in symptomatischem Zustand getestet, d.h. mit bereits klinisch manifesten Symptomen.

Von den 27 klinisch gesicherten CS-Patienten wiesen 16 eine Keimbahn-Mutation auf (Mutations-Detektionsrate 59 %). Bei den Patienten mit klinischen Zeichen eines BRRS waren es 8/15 (53 %).

Die 16 PTEN-mutationspositiven CS-Patienten wurden aufgrund unterschiedlichster Symptomkombinationen auf eine PTEN-Mutation getestet: bei 7/16 (44 %) wurde die Verdachtsdiagnose aufgrund einer oralen Papillomatose, Palmoplantarkeratosen (dermatologischen Befunden) in Zusammenschau mit weiteren Symptomen wie einem Makrozephalus oder einer gastrointestinalen Polyposis gestellt. Bei den übrigen 9 Patienten führten nicht die typischen dermatologischen Befunde zur Stellung der Verdachtsdiagnose, sondern ein außergewöhnlicher Symptomenkomplex (Hämangiome und/oder

Lipome, gepaart mit einem Makrozephalus, eine Struma nodosa gepaart mit Hämangiomen und einem Makrozephalus, eine Struma mit einer gastrointestinalen Polyposis oder ein Schilddrüsenkarzinom mit einer Polyposis coli). Bei einem Patienten führte lediglich der auffallende Makrozephalus von 67cm Kopfumfang zur Diagnosestellung.

Die 11 PTEN-mutationsnegativen CS-Patienten wurden ebenfalls aufgrund unterschiedlichster Symptomkombinationen, die mit einem PHTS vereinbar wären, wie z.B. ein Makrozephalus kombiniert mit einer Gastrointestinalen Polyposis, Hautauffälligkeiten gepaart mit einem Makrozephalus oder einer Kombination von PHTS-typischen Malignomen auf eine PTEN-Mutation untersucht.

Bei 7/8 (88 %) der mutationspositiven BRRS-Patienten wurde der Verdacht auf ein PHTS aufgrund eines Makrozephalus in Kombination mit einer Hämangiomatose, einer Lipomatose, einer Hyperpigmentierung der Glans penis oder einer Struma nodosa gestellt. Die mutationsnegativen BRRS-Patienten 3/7 (43 %) wurden aufgrund eines klinischen Bildes eines BRRS getestet. Hier lagen somit schon bei Diagnoseverdacht die erfüllten diagnostischen Kriterien eines BRRS vor. Bei den übrigen 4/7 entwickelte sich das vollständige klinische BRRS-Bild erst später.

Bei allen BRRS-Patienten bestand anamnestisch eine Entwicklungsverzögerung unterschiedlicher Art und Intensität. Berichtet wurden psychomotorische Entwicklungsverzögerungen, sprachliche Entwicklungsverzögerungen und eine mentale Retardierung. Die Ausprägung der Entwicklungsverzögerung wurde bei allen Patienten lediglich klinisch beschrieben. Ein Entwicklungs- bzw. Intelligenztest, Sprachtests oder psychomotorische Untersuchungsbefunde lagen nicht vor. Aufgrund dieser Umstände kann keine Klassifizierung der Entwicklungsverzögerung nach dem Schweregrad der Ausprägung vorgenommen werden.

Die mutationsnegativen Patienten, die klinisch weder CS- noch BRRS-Kriterien erfüllten, wurden zu 65 % (28/44) aufgrund der Kombination einer Entwicklungsverzögerung mit einem Makrozephalus auf das Vorhandensein einer PTEN-Mutation untersucht.

Bezüglich der Geschlechterverteilung fiel auf, dass unter den molekulargenetisch gesicherten CS-Patienten etwa dreimal so viele weibliche wie männliche Patienten zu finden waren. Bei den Patienten ohne Mutation mit erfüllten CS-Kriterien war dieser Unter-

schied mit 10/1 zugunsten weiblicher Patienten noch ausgeprägter. Im gesamten Kollektiv war der Unterschied mit 51/35 geringer. Bei den Patienten mit molekulargenetisch gesichertem BRRS sowie bei den Patienten ohne erfüllte Kriterien und ohne Mutation war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen.

Bei dem größten Teil (71/77 Indexpatienten = 92 %) der Patienten trat das PHTS sporadisch auf (Familienanamnese unauffällig oder keine Leitsymptome eines PHTS in der Familie). Familiäre Fälle, bei denen bereits PHTS-typische Symptome in der Familie aufgetreten sind, entsprachen demnach nur 12 % des Kollektivs. Es zeigten sich aber deutliche Unterschiede in Bezug auf den genetischen Status: Bei genetisch gesichertem PHTS betrug der Anteil familiärer Fälle etwa ein Drittel der Fälle, bei den ungeklärten Fällen hingegen nur 1 von 61 Patienten (~2 %).

Das nachfolgende Kreisdiagramm stellt die Verteilung der ethnischen Herkunft der in die Studie eingeschlossenen Patienten basierend auf Selbstauskunft graphisch dar. Mehr als Dreiviertel der Studienteilnehmer (77 %) waren deutscher Herkunft.

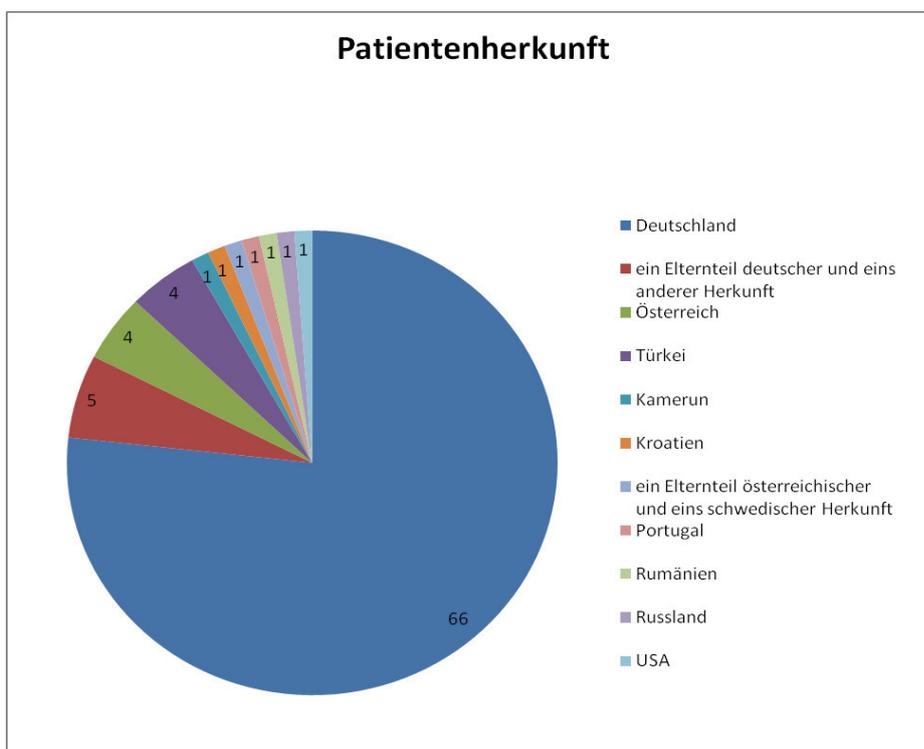


Abb. 2: Ethnische Herkunft der eingeschlossenen Patienten

3.2. Phänotyp

Aufgrund des kurzen Studienzeitraumes von 2 Jahren konnten nur retrospektive Daten erhoben werden. Der weitaus größte Teil der erhobenen Daten konnte mittels schriftlicher ärztlicher Befunde dokumentiert werden. Für die Studie wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt. Nicht untersuchte Organsysteme wurden als gesund gewertet.

3.2.1. Maligne Tumore

Aus der Abb. 3 bis Abb. 5 und der Tab. 8 wird ersichtlich, dass das Spektrum der vorhandenen Malignome in unserem Patientenkollektiv breit ist. 21 von 86 (24 %) der Patienten erkrankten an mindestens einem Karzinom, 9 davon (8 %) an einem zweiten, unabhängigen Karzinom. Insgesamt waren mehr als doppelt so viele Frauen (16/51) wie Männer (5/35) mindestens einmal an einem Malignom erkrankt (31 % vs. 14 %, siehe Tab. 8). Bei den Patienten mit mindestens einem Zweitmalignom waren es mehr als dreimal so viele Frauen ($8/51 = 16\%$) wie Männer ($1/35 = 3\%$), siehe Tab. 8, Abb. 3 und Abb. 4. Bei keinem BRRS-Patienten trat ein Karzinom auf.

Tab. 8: Häufigkeit und Verteilung von Malignomen im Patientenkollektiv

Symptom	Durchschnittsalter bei Erst-diagnose (Spannbreite)	Patienten insgesamt (X Patienten von total Y)	<i>PTEN</i> -Mutation CS	Klinische Kriterien CS erfüllt	<i>PTEN</i> -Mutation BRRS	Klinische Kriterien BRRS erfüllt	Klinische Kriterien nicht erfüllt	männlich	weiblich
alle Malignome	43 (2 - 58)	21/86 (24 %)	9/16 (56 %)	7/11 (64 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	5/44 (11 %)	5/35 (14 %)	16/51 (31 %)
>1 Malignome	Alter bei zweitem CA 44 (28 - 55)	9/86 (10 %)	4/16 (25 %)	5/11 (45 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)	1/35 (3 %)	8/51 (16 %)
Mammakarzinom *	45 (30 - 52)	10/51 (20 %)	3/13 (23 %)	5/10 (50 %)	0/3 (0 %)	0/2 (0 %)	2/22 (9 %)	0/35 (0 %)	10/51 (20 %)
Schilddrüsenkarzinom	32 (16 - 48)	7/86 (8 %)	3/16 (19 %)	2/11 (18 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	2/44 (5 %)	1/35 (3 %)	6/51 (12 %)
dysplastisches Gangliozytom	31 (2 - 55)	5/86 (6 %)	4/16 (25 %)	0/11 (0 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	1/44 (2 %)	3/35 (9 %)	2/51 (4 %)
Hautkrebs	43 (32 - 59)	4/86 (5 %)	2/16 (13 %)	2/11 (18 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)	0/35 (0 %)	4/51 (8 %)
Endometriumkarzinom *	44 (27 - 54)	3/51 (6 %)	1/13 (7 %)	2/10 (20 %)	0/3 (0 %)	0/2 (0 %)	0/22 (0 %)	0/35 (0 %)	3/51 (6 %)
Lungen/ Bronchialkarzinom	59 (45 - 72)	2/86 (2 %)	0/16 (0 %)	2/11 (18 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)	1/35 (3 %)	1/51 (2 %)
Nierenzellkarzinom	34	1/86 (1 %)	1/16 (6 %)	0/11 (0 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)	0/35 (0 %)	1/51 (2 %)
Histiozytom	54	1/86 (1 %)	0/16 (0 %)	1/11 (9 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)	0/35 (0 %)	1/51 (2 %)
CUP-Syndrom	33	1/86 (1 %)	1/16 (6 %)	0/11 (0 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)	1/35 (3 %)	0/51 (0 %)

*nur weibliche Patienten

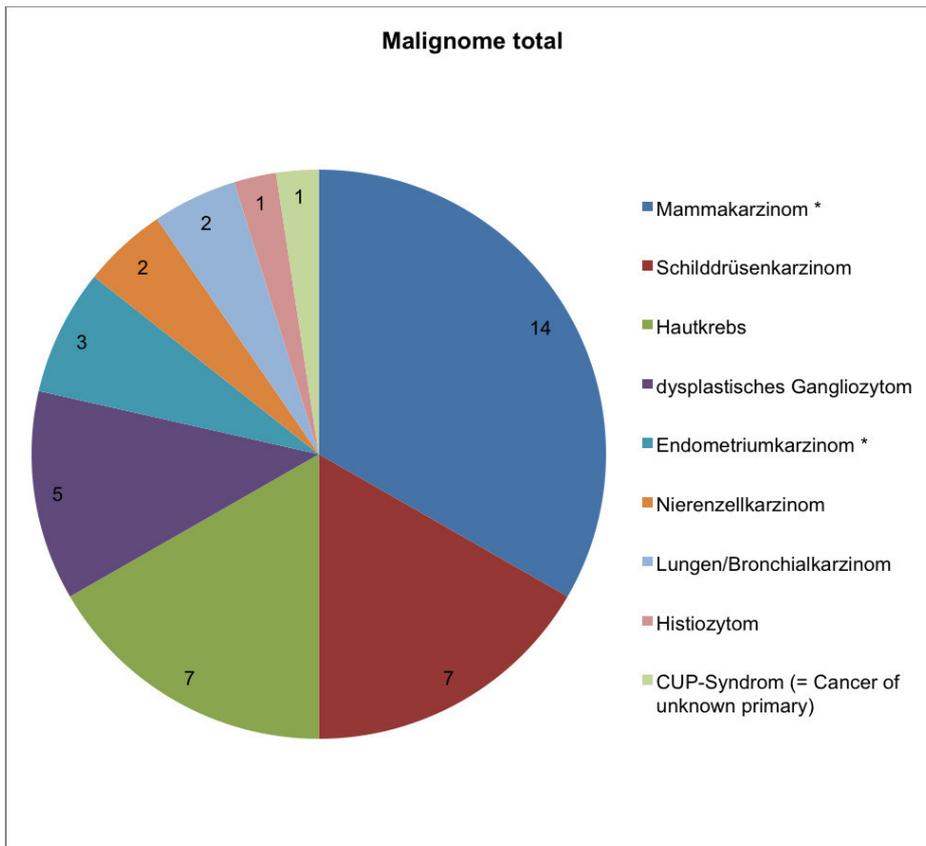


Abb. 3: Alle Malignome im gesamten Kollektiv (*nur weibliche Patienten)

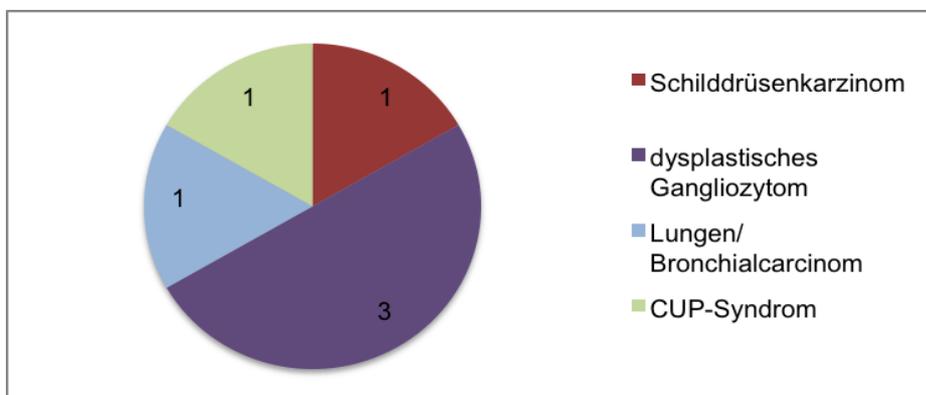


Abb. 4: 5/35 männliche Patienten mit Malignom

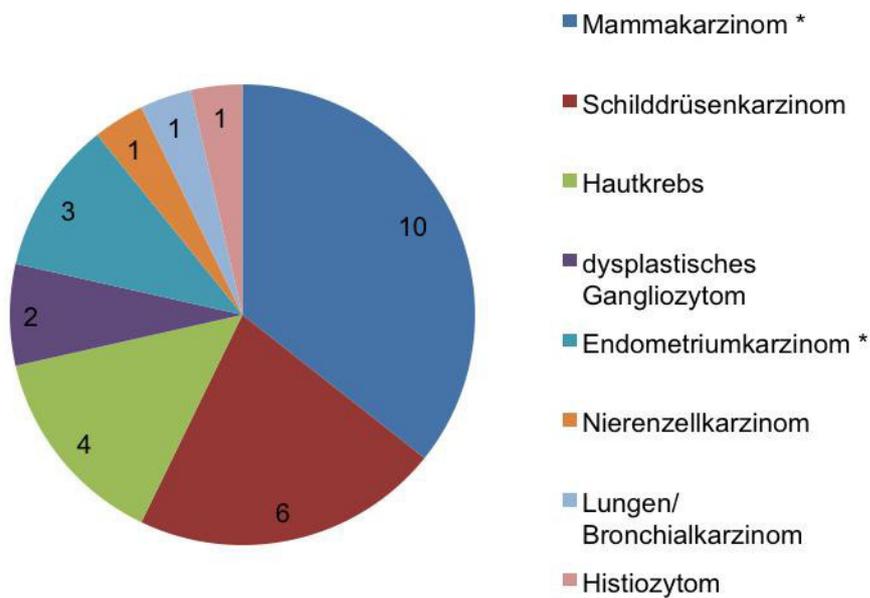


Abb. 5: 16/51 weibliche Patienten mit Malignom

Die Abb. 6 und Tab. 9 zeigen das kumulative Lebenszeitrisiko der Patienten mit klinisch gesichertem Cowden-Syndrom ($n = 27$), an zumindest einem malignen Tumor zu erkranken. Für die Patienten besteht in einem Alter von 30 Jahren ein Erkrankungsrisiko von 26 % und in einem Alter von 51 Jahren ein Erkrankungsrisiko von 85 %. Die Konfidenzintervalle sind allerdings aufgrund der relativ kleinen Anzahl von Patienten und Tumoreignisse groß. Hauttumore wurden nicht berücksichtigt, da sie sich aufgrund unzuverlässiger bzw. ungenauer und lückenhafter klinischer Angaben häufig keiner exakten ICD-Diagnose zuordnen ließen.

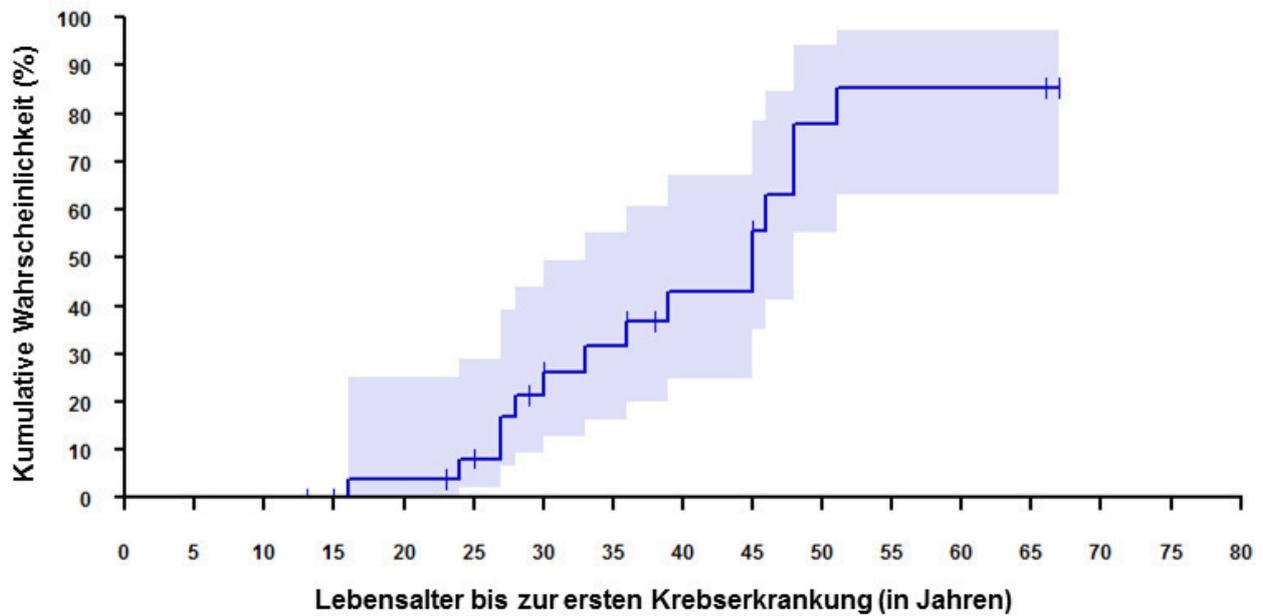


Abb. 6: Kumulative Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken (ohne Hauttumoren) im Gesamtkollektiv

Tab. 9: Daten zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken (ohne Hautkrebs) im gesamten Kollektiv der klinisch gesicherten CS-Patienten (n=27, Krankheitsereignisse gesamt: n=15)

Lebensalter	Personenanzahl	Ereignisse	Kumulative Wahrscheinlichkeit (in %)	unter 95 % KI (in %)	Über 95 % KI (in %)
16	25	1	4,00	0,57	25,16
24	23	1	8,17	2,11	28,92
27	21	2	16,92	6,70	39,09
28	19	1	21,29	9,45	43,88
30	16	1	26,21	12,66	49,47
33	14	1	31,48	16,27	55,28
36	13	1	36,75	20,14	60,67
39	10	1	43,08	24,73	67,29
45	9	2	55,73	34,96	78,63
46	6	1	63,11	41,09	84,72
48	5	2	77,86	55,10	94,16
51	3	1	85,24	63,14	97,45

Anschließend wurde wie in Tab. 9 gezeigt, nach dem Alter sortiert die Anzahl an aufgetretenen Malignomen ermittelt und die kumulative Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses errechnet. Die Ereignisse stellen die Anzahl der in dem beobachteten Alter aufgetretenen ersten Malignome dar. Die kumulative Wahrscheinlichkeit entspricht der Wahrscheinlichkeit, in dem entsprechenden Alter an einem Malignom zu erkranken.

Die Abb. 7 und Tab. 10 zeigen gesondert das kumulative Lebenszeitrisko der mutationspositivem CS-Patienten (n = 16), an zumindest einem malignen Tumor zu erkranken. Die Risiken sind leicht, aber nicht signifikant höher als im gesamten Kollektiv der CS-Patienten.

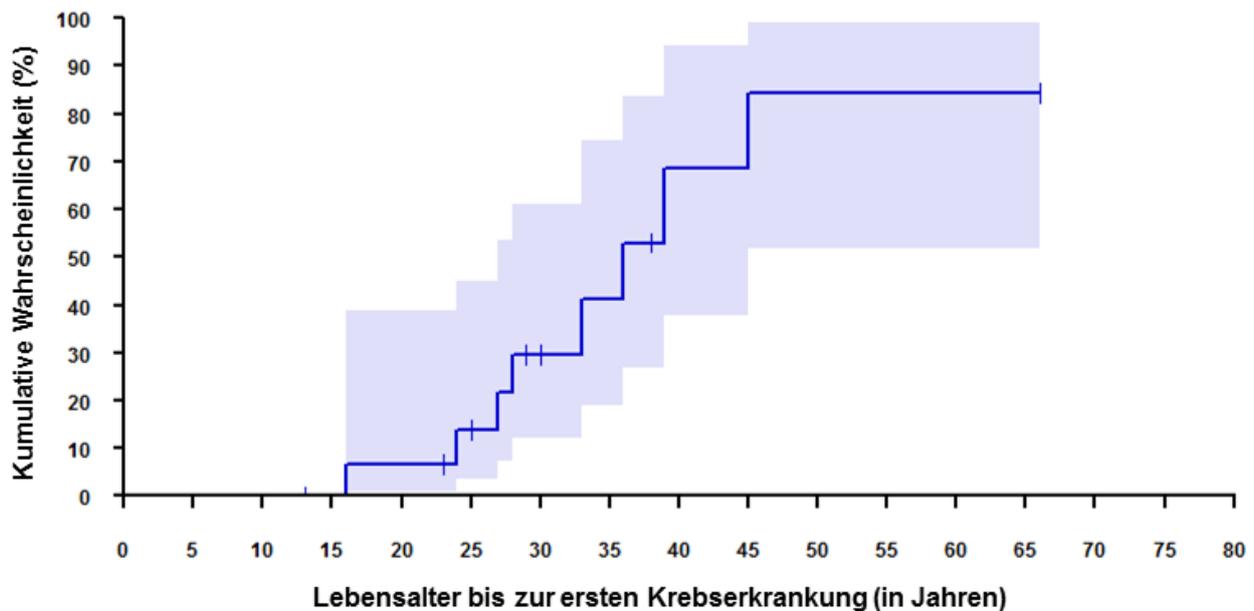


Abb. 7: Kumulative Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken (ohne Hautkrebs) im Kollektiv der mutationspositiven Patienten

Tab. 10: Daten zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken (ohne Hautkrebs) im Kollektiv der mutationspositiven Patienten (insgesamt beobachtete Patienten: n= 16, Krankheitsereignisse gesamt: n=8)

Lebensalter	Personenzahl	Ereignisse	Kumulative Wahrscheinlichkeit (in %)	unter 95 % KI (in %)	über 95 % KI (in %)
16	15	1	6,67	0,97	38,74
24	13	1	13,85	3,64	45,03
27	11	1	21,68	7,50	53,49
28	10	1	29,51	12,15	61,08
33	6	1	41,26	18,81	74,28
36	5	1	53,01	26,91	83,78
39	3	1	68,67	37,74	94,17
45	2	1	84,34	51,72	99,11

Das relative Risiko (Standard Incidence Ratio, SIR), an zumindest einem Malignom zu erkranken, ist bei den Patienten mit klinisch gesichertem CS etwa 28-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung, bei der Subgruppe der mutationspositiven CS-Patienten etwa 36-fach (Abb. 8). Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl sind die Konfidenzintervalle breit.

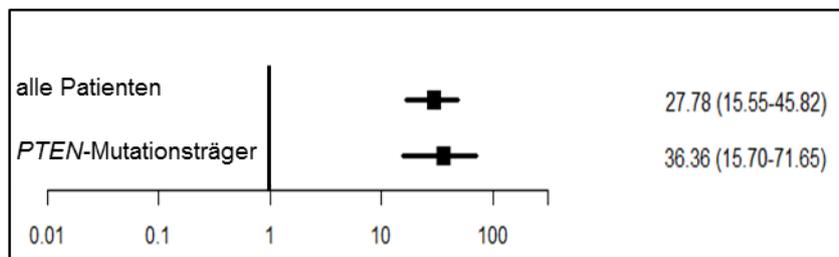


Abb. 8: Gesamt – SIR für alle Malignome (außer Hautkrebs). Alle Patienten n=86, *PTEN*-Mutationsträger n=24

Im Gesamtkollektiv traten am häufigsten **Mammakarzinome** auf. Sie wurden bei 10/51 Patientinnen (20 %), davon bei 8/23 Patientinnen mit klinisch gesichertem CS (35 %) berichtet. Mammakarzinome traten nicht bei den BRRS-Patienten auf und waren nur bei den weiblichen Studienteilnehmern zu finden (Tab. 11). 4/10 (40 %) der Patientinnen, 2 davon mit *PTEN*-Mutation, waren an einem metachronen Zweitkarzinom erkrankt, drei davon bilateral. Histologisch traten duktale und papilläre Karzinome auf, wobei duktale

Mammakarzinome leicht dominierten (6/10). Jedes Zweitkarzinom entsprach der Histologie des Erstkarzinoms.

Zwei Patientinnen mit der Histologie eines duktales Karzinoms erkrankten an einem Zweitkarzinom (eine von ihnen, *PTEN*-positiv, bilateral), die eine Patientin mit einem papillären Karzinom, ebenfalls *PTEN*-positiv, erkrankte ebenfalls an einem bilateralen Zweitkarzinom sowie eine Patientin, von der keine Histologie zu beschaffen war. Diese dritte bilateral erkrankte Patientin erfüllte die klinischen CS-Kriterien, wies aber keine Mutation auf.

Tab. 11: Histologische Befunde der Mammakarzinome

Patientengruppen mit Mammakarzinom	Invasiv duktales Karzinom	Papilläres Karzinom	Histo unbekannt
<i>PTEN</i> -Mutation (CS)	3 (2 Patientinnen)	2 (1 Patientin)	0
Klinische Kriterien CS erfüllt	4 (3 Patientinnen)	0	3 (2 Patientinnen)
Klinische Kriterien nicht erfüllt	1 (1 Patientin)	0	1 (1 Patientin)

Die Abb. 9 und Tab. 12 zeigen das kumulative Lebenszeitrisiko der weiblichen Patienten mit klinisch gesichertem Cowden-Syndrom ($n = 23$), an zumindest einem Mammakarzinom zu erkranken. Das früheste Diagnosealter betrug 30 Jahre, das kumulative Erkrankungsrisiko im Alter von 52 Jahren beträgt 77 % mit erneut relativ großen Konfidenzintervallen.

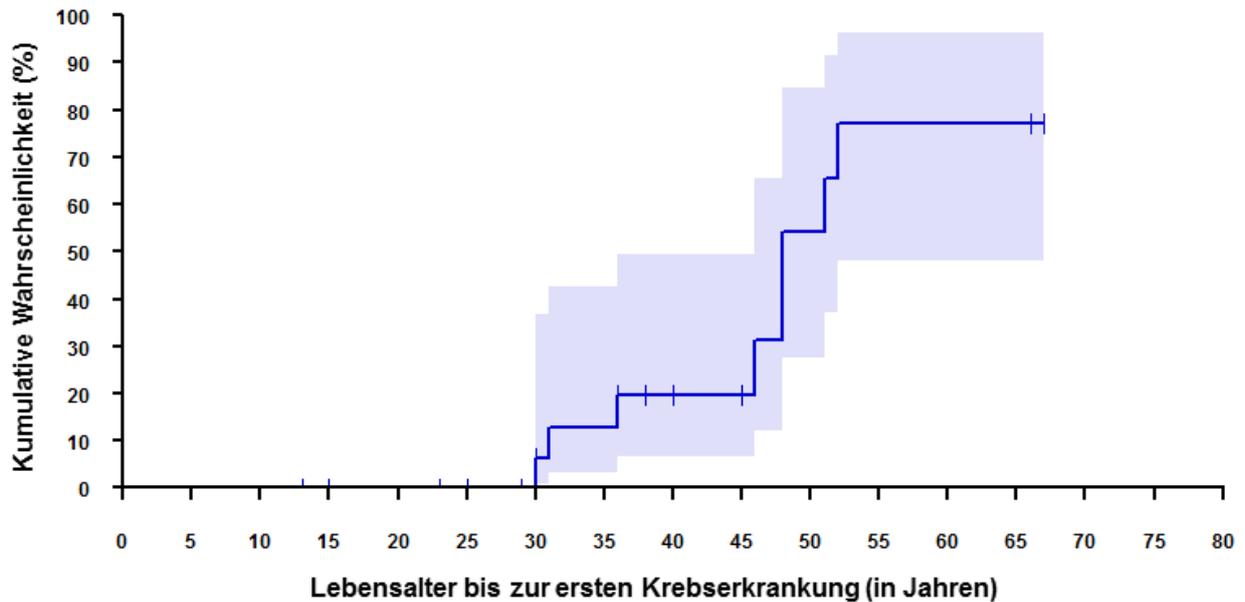


Abb. 9: Kumulative Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, im Kollektiv der weiblichen Patienten mit klinisch gesichertem CS

Tab. 12: Daten zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, im Kollektiv der weiblichen Patienten mit klinisch gesichertem CS (n=23, Krankheitsereignisse gesamt: n=8)

Lebensalter	Personenzahl	Ereignisse	Kumulative Wahrscheinlichkeit (in %)	unter 95 % KI (in %)	über 95 % KI (in %)
30	16	1	6,25	0,90	36,77
31	14	1	12,95	3,40	42,67
36	13	1	19,64	6,78	49,40
46	7	1	31,12	12,23	65,54
48	6	2	54,08	27,50	84,80
51	4	1	65,56	37,01	91,44
52	3	1	77,04	47,91	96,38

Bei der Subgruppe der mutationspositiven Patientinnen mit CS (n=13) zeigt sich ebenfalls ein leicht, aber nicht signifikant höheres kumulatives Lebenszeitrisko, an zumindest einem Mammakarzinom zu erkranken (Abb. 10 und Tab. 13).

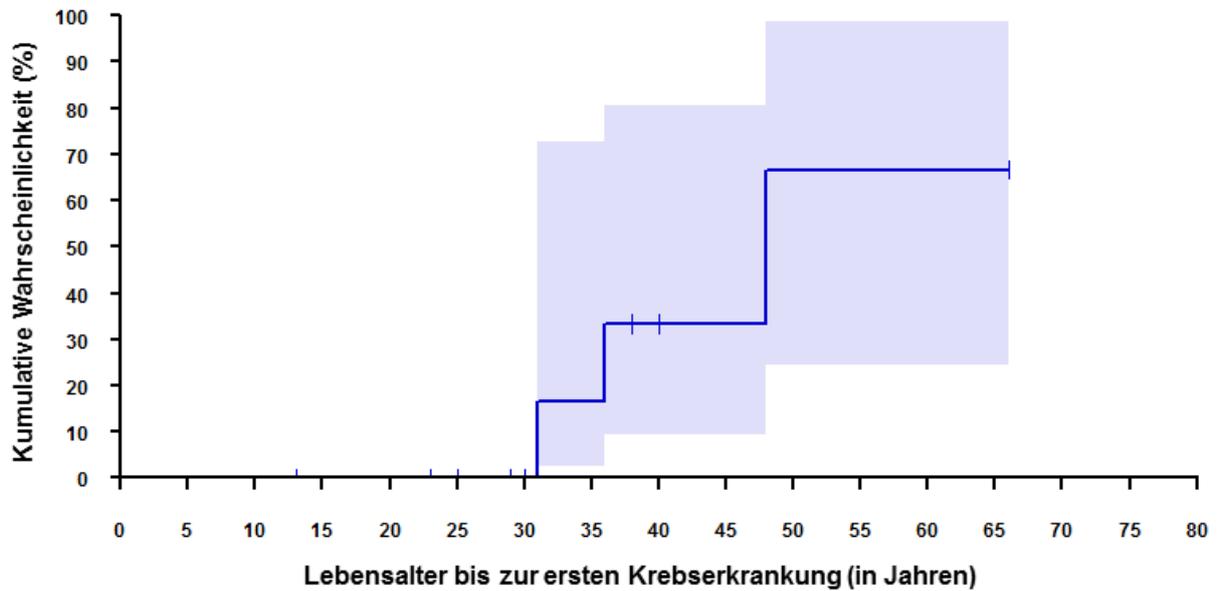


Abb. 10: Kumulative Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, im Kollektiv der mutationspositiven Patientinnen mit CS (n = 13)

Tab. 13: Daten zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, im Kollektiv der mutationspositiven CS-Patientinnen (n=13, Krankheitsereignisse gesamt: n=3)

Lebensalter	Personenzahl	Ereignis	Kumulative Wahrscheinlichkeit (in %)	unter 95 % KI (in %)	über 95 % KI (in %)
31	6	1	16,67	2,53	72,69
36	5	1	33,33	9,56	80,54
48	2	1	66,67	24,52	98,63

Das relative Risiko (Standard Incidence ratio, SIR), an zumindest einem Mammakarzinom zu erkranken, ist bei Patientinnen mit klinisch gesichertem CS etwa 14-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung, bei der Subgruppe der mutationspositiven CS-Patienten etwa 36-fach (Abb. 11). Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl sind die Konfidenzintervalle breit. Bezogen auf die absolute Zahl beobachteter Mammakarzinome ergibt sich ebenfalls kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

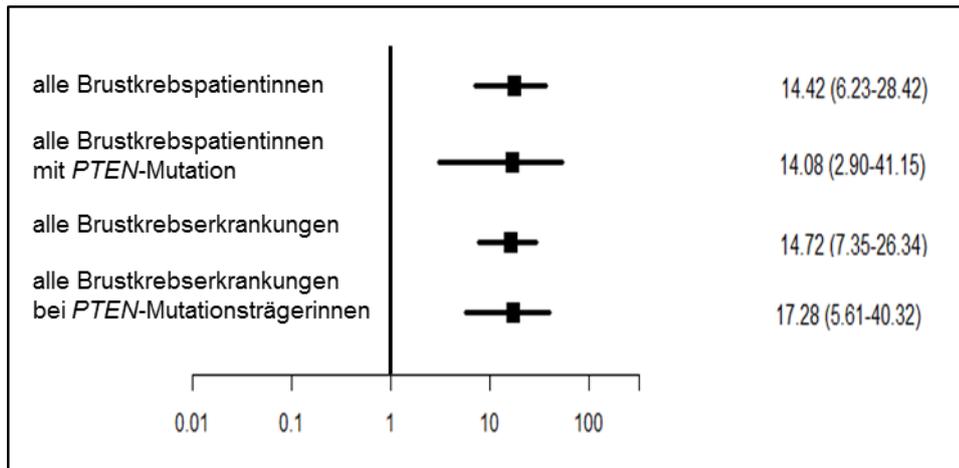


Abb. 11: Gesamt – SIR für Brustkrebs. Relatives Risiko (Standard Incidence ratio, SIR), an einem Mammakarzinom zu erkranken, bezogen auf CS-Patientinnen mit und ohne *PTEN*-Mutation und bezogen auf die absolute Zahl von Mammakarzinomen bei beiden CS-Gruppen

Der zweithäufigste maligne Tumor bei allen Patienten war das Schilddrüsen-karzinom, das bei 8 % der Patienten vorlag (Tab. 14). Unter den *PTEN*-positiven CS-Patienten war es mit 19 % das dritthäufigste Malignom. Bei 4/6 Fällen mit bekannter Histologie handelte es sich um papilläre Karzinome (Tab. 14).

Tab. 14: Verteilung der histologischen Typen der Schilddrüsenkarzinome

Patientengruppen mit Schilddrüsenkarzinom	Follikuläres Karzinom	Papilläres Karzinom	Papillär vom follikulären Typ	Histo unbekannt
<i>PTEN</i> -Mutation (CS)	1	1	0	1
Klinische Kriterien CS erfüllt	0	2	0	0
Klinische Kriterien nicht erfüllt	0	1	1	0

Nach dem Schilddrüsenkarzinom folgte in der Häufigkeit der Malignome das dysplastische Gangliozytom (5/86), das fast ausschließlich (4/16) unter den *PTEN*-positiven-CS-Patienten und dann immer im Erwachsenenalter beobachtet wurde (Tab. 9). Das 5. dysplastische Gangliozytom trat im Kindesalter auf.

Ein Endometriumkarzinom war bei 3/51 (6 %) aller weiblichen Patienten bzw. bei 3/23 (=13 %) der CS-Patientinnen aufgetreten. Eine *PTEN*-positive CS-Patientin hatte ein hochdifferenziertes Adenokarzinom, die beiden anderen, *PTEN*-negativen Patientinnen mit klinisch erfüllten CS-Kriterien hatten ein hochdifferenziertes Adenokarzinom bzw. ein hochdifferenziertes papilläres Karzinom.

Hautkrebs wurde bei 5 % der Patienten beschrieben. Zwei der Patienten (malignes Melanom, multiple Spinaliome) waren mutationspositive, zwei mutationsnegative CS-Patienten. Zwei der 86 Patienten (beide keine Nikotin-Anamnese) erkrankten an einem Bronchialkarzinom (neuroendokriner Tumor, Plattenepithelkarzinom). Beide Patienten waren *PTEN*-negativ mit erfüllten klinischen Kriterien eines CS. Des Weiteren trat einmal ein metachrones, bilaterales, klarzelliges, gut differenziertes Nierenzellkarzinom bei einer *PTEN*-positiven-CS Patientin auf. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Karzinomen betrug 11 Jahre.

3.2.1.1. Häufigkeit der Malignome zwischen den Patientengruppen

Um herauszufinden, ob zwischen den mutationspositiven und –negativen Patienten mit klinisch erfüllten Kriterien eines CS signifikante Unterschiede im Tumorspektrum bestehen, wurden beide Gruppen miteinander verglichen (Tab. 8)

Dabei zeigte sich, dass bei *PTEN*-positiven im Vergleich zu *PTEN*-negativen CS-Patienten weder Karzinome insgesamt ($p = 1,00$), noch Zweitmalignome ($p = 0,41$), Endometriumkarzinome ($p = 0,56$), Schilddrüsenkarzinome ($p = 1,00$) oder Mammakarzinome ($p = 0,22$) signifikant häufiger auftraten. Auch dysplastische Gangliozytome traten bei *PTEN*-positiven CS-Patienten nicht signifikant häufiger auf ($P = 0,12$). Bei den übrigen Tumoren und Patientengruppen waren die Fallzahlen für eine Berechnung zu klein.

3.2.2. Benigne Raumforderungen

Bei 50 % aller Patienten (43/86) wurden benigne Raumforderungen berichtet (Tab. 15). Die häufigsten benignen Raumforderungen waren Hämangiome (23 %) und gastrointestinale Polypen (23 %), gefolgt von Lipomen (20%) und Fibroadenomen der Mammae (20 % der Patientinnen). Des Weiteren traten Parotishämangiome (3 %) auf.

Benigne Raumforderungen fanden sich bei 50 % (4/8) der *PTEN*-positiven BRRS-Patienten, bei 100 % (7/7) der *PTEN*-negativen BRRS-Patienten (da ansonsten klinisch kein BRRS diagnostiziert werden kann), bei 94 % der *PTEN*-positiven und 64 % der *PTEN*-negative CS-Patienten. Tab. 15 zeigt die Häufigkeiten der benignen Raumforderungen bezogen auf die fünf Patientengruppen.

Tab. 15: Häufigkeit der benignen Raumforderungen in den Patientengruppen

Symptom	Patienten	<i>PTEN</i> -Mutation CS Phänotyp	Ø Mutati- on CS- Kriterien	<i>PTEN</i> -Mutation BRRS Phänotyp	Ø Mutati- on BRRS- Kriterien	Ø Mutati- on ØKriterien
Benigne Raumforderungen	43/86 (50 %)	15/16 (94 %)	7/11 (64 %)	4/8 (50 %)	7/7 (100 %)	10/44 (23 %)
Hämangiome (gesamtes Integument)	20/86 (23 %)	10/16 (62 %)	2/11 (18 %)	2/8 (25 %)	3/7 (43 %)	3/44 (7 %)
Gastro- intestinale Poly- pen (endoskopiert: 20/86)	20/86 (23 %)	11/16 (69 %)	4/11 (36 %)	1/8 (13 %)	1/7 (14 %)	3/44 (7 %)
Lipome	17/86 (20 %)	4/16 (25 %)	3/11 (27 %)	3/8 (38 %)	5/7 (71 %)	2/44 (5 %)
Fibroadenome der Mamma	10/51 (20 %)	5/16 (31 %)	1/10 (10 %)	0/8 (0 %)	0/2 (0 %)	3/22 (14 %)
Parotis- hämangiom	3/86 3 %)	3/16 (19 %)	0/11 (0 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)

20/86 (23 %) aller Patienten wurden koloskopiert, bei allen 20 Patienten ließen sich kolorektale Polypen nachweisen. Die Hälfte wurde auch gastroskopiert, hierbei wurden ebenfalls bei allen Patienten Polypen festgestellt (Tab. 16). Die endoskopierte mutationspositive Patienten wurden alle präsymptomatisch untersucht. Anamnestisch wurde der Grund der umfangreichen Endoskopie bei mutationspositiven Patienten in dem Risiko der Existenz von Polypen bei einem *PTEN*-Hamartom-Tumor-Syndrom und bisher noch nicht vorhandener Vorsorgeleitlinien angegeben. Alle endoskopierte mutationsnegative Patienten wurden aufgrund von diffusen gastrointestinalen Beschwerden bzw. gastrointestinaler Symptome unklarer Intensität und Lokalität untersucht.

Tab. 16: Alle endoskopierte Patienten (= Patienten mit nachweisbaren Polypen)

	Gesamtkol- lektiv	<i>PTEN</i>- Mutation CS	Klinische Kriterien CS	<i>PTEN</i>- Mutation BRRS	Klinische Kriterien BRRS	Keine Mutation
Endoskopierte Patien- ten gesamt	20/86 (24 %)	11/16 (69 %)	4/11 (36 %)	1/8 (25 %)	1/7 (14 %)	3/44 (7 %)
Patienten mit kolorektalen Polypen	20	11/11	4/4	1/1	1/1	3/3
Patienten mit Polypen oberer GI-Trakt (gastroskopiert: 10 Patienten)	10	7/7	1/1	-	1/1	1/1

Patienten mit Polypen =endoskopierte Patienten

Tab. 17 zeigt die histologische Klassifizierung der gastrointestinalen Polypen der 15 endoskopierte Patienten, von denen ein schriftlicher Befund erhältlich war. Es fand sich ein breites Spektrum an Entitäten. Bei den *PTEN*-positiven Patienten traten im Kolon gehäuft hyperplastische Polypen sowie unspezifisch entzündliche Veränderungen auf, in der Gastroskopie insbesondere Glykogenakanthosen und foveoläre Hyperplasien. Die Ganglioneuromatose ist eine seltenere, aber bekannte Manifestation des CS. Die vorliegende Polypenzahl ließ sich keinem der endoskopischen oder histologischen Befunde entnehmen; es handelte sich in den vorhandenen Arztbriefen und Dokumentationen aber immer um vermehrte bzw. multiple Polypen.

Tab. 17: Art und Verteilung gastrointestinaler Polypen der endoskopierte Patienten mit vorliegenden histologischen Befunden (n=15)

CS/ID	Patientengruppe	Alter bei letzter Endoskopie	Oberer GI-Trakt	Histologie	Unterer GI-Trakt	Histologie
1/1	<i>PTEN</i> -positiv-CS	60			Colon	Kryptenhyperplasie mit Schleimhautfibrose, Hamartome -
36/2	<i>PTEN</i> -positiv-CS	28	Magen	Antrumgastritis mit kompletter intestinaler Metaplasie, polypoide foveoläre Hyperplasie	Colon/Rektum	Hyperplastische Rektumschleimhaut mit lymphofollikulärer Hyperplasie, entzündlichen Pseudopolypen
45/1	<i>PTEN</i> -positiv-CS	37	Magen	foveoläre Hyperplasie	Colon	kleine leicht entzündete Polypen
48/1	<i>PTEN</i> -negativ, keine Kriterien erfüllt	14	Magen	Hyperplastische Polypen, Hamartome		
61/1	<i>PTEN</i> -negativ, keine Kriterien erfüllt	7			Colon	Juvenile Schleimhautpolypen
64/1	<i>PTEN</i> -positiv-CS	39	Ösophagus/ Magen	Ganglioneuromatose	Gesamter unterer GI-Trakt	entzündliche Polypen
84/1	<i>PTEN</i> -positiv-CS	33			Gesamter unterer GI-Trakt -	kräftige Lymphfollikel im terminalen Ileum, multiple Polypen (Hamartome?) -
105/1	<i>PTEN</i> -positiv-CS	46	Ösophagus/ Magen	Glykogenakanthose/ Metaplasien, interstitielle Fibrose mit lymphozytärer Infiltration	Colon	vermehrte lymphoplasmazelluläre Infiltrate, Adenom
117/2	<i>PTEN</i> -positiv-BRRS	47			Colon	pseudomembranöse Polypen, ausgeprägte unspezifische Colitis

CS/ID	Patientengruppe	Alter bei letzter Endoskopie	Oberer GI-Trakt	Histologie	Unterer GI-Trakt	Histologie
123/1	<i>PTEN</i> -positiv CS	56	Ösophagus/ Magen	Glycogenakanthose, hamartomatöse Polypen	Colon	Hamartomatöse Polypen, lowgrade Adenome
137/1	<i>PTEN</i> -positiv-CS	47			Colon	tubuläres Adenom, hyperplastische Polypen
159/1	<i>PTEN</i> -negativ, keine Kriterien erfüllt	36			Colon	Hyperplastische Polypen
161/1	<i>PTEN</i> -negativ-CS	48	Magen	Glykogenakanthosen	Gesamter unterer GI-Trakt	Hyperplastische Polypen
269/1	<i>PTEN</i> -positiv-CS	28	Ösophagus/ Magen	Glykogenakanthose/Metaplasie	Colon	tubulo villöses Adenom, lymphofollikuläre Hyperplasien
270/1	<i>PTEN</i> -positiv-CS	22	Magen	mäßig ausgeprägte foveoläre Hyperplasie	Colon	Kryptenhyperplasie, Ganglioneurom, entzündlich hyperplastische Polypen

3.2.2.1. Unterschiede in der Häufigkeit benigner Raumforderungen

Insgesamt hatten *PTEN*-positive CS-Patienten nicht signifikant häufiger benigne Raumforderungen als *PTEN*-negative CS-Patienten ($p = 0,13$). *PTEN*-positive BRRS-Patienten hatten ebenfalls nicht signifikant häufiger ($P = 0,08$) benigne Raumforderungen als *PTEN*-negative BRRS-Patienten.

3.2.3. Autoimmunerkrankungen

Bei etwa 50 % aller Patienten und bei 79 % (19/24) der Patienten mit einer *PTEN*-Mutation fanden sich Erkrankungen oder Symptome, die im weiteren Sinne dem immunologischen Spektrum zugeordnet werden können.

Dominierend unter den Autoimmunerkrankungen waren Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (Pollen-Allergie) bei 33 %, gefolgt von rezidivierenden Mundschleimhaut-Entzündungen bei 8 %, Autoimmun-Thyreoididen und Tonsillen-Hypertrophien bei jeweils 5 % sowie lymphofollikuläre Hyperplasien im Gastrointestinaltrakt. Tab. 18 zeigt die Patientenzahlen mit Autoimmun-Erkrankungen hinsichtlich der einzelnen Entitäten insgesamt sowie ohne Patienten mit alleiniger Pollinosis. Ein Patient kann hierbei jeweils von verschiedenen Erkrankungen betroffen sein.

Auffällig ist bei Patienten ohne alleinige Pollinosis die Häufung von Autoimmunsymptomen bei den CS- und BRRS-Patienten insgesamt (18-63 %) und insbesondere den mutationspositiven Patienten (54 %) gegenüber den mutationsnegativen Patienten ohne erfüllte klinische Kriterien (5 %).

Tab. 18: Autoimmunerkrankungen

Symptom / Erkrankung	Patienten alle	<i>PTEN</i> Mutation CS Phänotyp	Ø Mutation CS Kriterien	<i>PTEN</i> Mutation BRRS Phänotyp	Ø Mutation BRRS Kriterien	Ø Mutation Ø Kriterien
Patienten mit Autoimmunerkrankungen insgesamt	43/86 (50 %)	16/16 (100 %)	4/11 (36 %)	3/8 (38 %)	4/7 (57 %)	16/44 (36 %)
Patienten mit Autoimmunerkrankungen exklusiv derer mit alleiniger Pollinosis	19/86 (22 %)	10/16 (63 %)	2/11 (18 %)	3/8 (38 %)	3/7 (43 %)	2/44 (5 %)
Allergien (Pollen)	28/86 (33 %)	7/16 (44 %)	2/11 (18 %)	2/8 (25 %)	3/7 (43 %)	14/44 (32 %)
Tonsillenhypertrophie	4/86 (5 %)	1/16 (6 %)	0/11 (0 %)	1/8 (13 %)	1/7 (14 %)	1/44 (2 %)
Leukenzephalopathie	2/86 (2 %)	1/16 (6 %)	0/11 (0 %)	0/8 (0 %)	1/7 (14 %)	0/44 (0 %)
Autoimmunthyreoiditis	4/86 (5 %)	3/16 (19 %)	1/11 (9 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)
Rezidivierende Mundschleimhautentzündungen	7/86 (8 %)	5/16 (31 %)	0/11 (0 %)	1/8 (13 %)	0/7 (0 %)	1/44 (2 %)
chronische cervicale LK-Schwellungen	1/86 (1 %)	0/16 (0 %)	1/11 (9 %)	0/8 (0 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)
Lymphofollikuläre Hyperplasie im GI-Trakt	5/86 (6 %)	4/16 (25 %)	0/11 (0 %)	1/8 (13 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)
Autoimmunhämolytische Anämie	1/86 (1 %)	0/16 (0 %)	0/11 (0 %)	1/8 (13 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)
unspezifische Kolitis	1/86 (1 %)	0/16 (0 %)	0/11 (0 %)	1/8 (13 %)	0/7 (0 %)	0/44 (0 %)

3.2.4. Sonstige benigne, nicht-tumoröse Auffälligkeiten

Bei nahezu allen Patienten bestanden benigne, nicht tumoröse Organveränderungen oder Erkrankungen. Größtenteils handelte es sich um häufige, auch in der Allgemeinbevölkerung verbreitete Auffälligkeiten wie Refraktionsanomalien, gutartige Veränderungen des Urogenitaltraktes, Schilddrüsenveränderungen und Skoliosen (siehe 3.2.4.1, Tab. 19).

Schilddrüsenveränderungen (Strumen und Hypothyreosen) wurden bei Patienten mit einem CS und einer pathogenen *PTEN*-Mutation nicht signifikant häufiger angegeben als bei Patienten mit klinischem CS und ohne Mutation ($p = 0,68$).

Brustdrüsenveränderungen (Mastopathie, Gynäkomastie Mamillenveränderungen) wurden bei 15 % aller Patienten beschrieben, wobei das Geschlecht des Patienten und der klinische Subtyp irrelevant waren. Insgesamt wurden diese Veränderungen auch bei fünf männlichen Patienten gefunden. Bei allen männlichen Patienten traten diese Veränderungen im Kindesalter (4.-10. Lebensjahr), bzw. im Jugendalter auf. Einer der männlichen Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnose der Gynäkomastie bereits 17 Jahre alt.

Veränderungen des Uterus (Uterusmyome und Endometriose) sind bei 22 % aller Patientinnen und Anomalien des Urogenitaltraktes (angeborene Ureter- und Nierenfehlbildungen) bei 21 % der Patienten dokumentiert; sie wurden ebenfalls bei allen klinischen Subtypen ohne signifikante Unterschiede beobachtet.

Bei 37 % aller Patienten fanden sich PHTS-typische Haut- und Schleimhaut-Veränderungen wie z.B. Palmoplantarkeratosen, papillomatöse Mundschleimhaut-Veränderungen (Abb. 1, Abschnitt 1) und Trichilemmome. Histologische Befunde der Hautumore existieren nicht, da bei keinem Patienten Exzisionen stattfanden.

Von 70 Patienten waren Daten über den Kopfumfang verfügbar, der Kopfumfang bei Geburt war von 49 Patienten bekannt. Eine dokumentierte Makrozephalie bestand bei der überwiegenden Mehrheit (69-88 %) aller BRRS- und CS-Patienten (Tab. 19). Von den 10 BRRS-Patienten mit bekanntem Kopfumfang bei Geburt waren 4 Patienten Mutationsträger. 3 der Mutationsträger (75 %) waren bei Geburt makrozephal. Von den 6 *PTEN*-negativen BRRS-Patienten mit bekanntem Kopfumfang bei Geburt waren 4 Patienten (66 %) makrozephal. Von den 5 Patienten mit CS-Phänotyp (davon 4 Mutationsträger) und bekanntem Kopfumfang bei Geburt, waren lediglich 2 Patienten makrozephal, beide waren Mutationsträger (50 %). Mehr Symptome, die in der Kindheit bereits auf einen BRRS-Phänotyp hinweisen könnten, zeigten diese beiden CS-Patienten jedoch nicht.

Alle Patienten, die bereits bei Geburt eine Makrozephalie aufwiesen behielten diese auch im weiteren Verlauf. Insgesamt gaben 6 Patienten, die bei Geburt einen normalen

Kopfumfang aufwiesen an, im Verlauf einen Makrozephalus entwickelt zu haben. 3 dieser Patienten waren mutationspositive CS-Patienten, 2 Patienten waren mutationsnegative BRRS-Patienten und ein Patient war ein mutationsnegativer CS-Patient.

Anamnestisch berichtete Entwicklungsverzögerungen waren bei insgesamt 36 (42 %) aller Patienten zu finden. Der genaue Schweregrad der Entwicklungsverzögerung war nicht zu eruieren, bzw. anhand der anamnestischen Angaben nicht zu objektivieren. Dokumentierte Intelligenz- bzw. Entwicklungstests lagen bei keinem der Patienten vor. Kein Patient benötigte im Alltag eine Eins-zu-Eins-Betreuung.

Die Eltern von 20 der insgesamt 36 Patienten mit einer Entwicklungsverzögerung gaben eine globale Entwicklungsverzögerung an, die alle Alltagsaktivitäten einschloss (sprachlich, psychomotorisch, intellektuell). Von diesen Patienten erfüllten 16 keine klinischen Diagnosekriterien und waren mutationsnegativ, ein Patient war bei erfüllten BRRS-Kriterien mutationsnegativ. Die anderen 3 Patienten waren bei einem BRRS-Phänotyp mutationspositiv.

Insgesamt 11 Patienten wiesen eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung auf. 4 dieser Patienten hatten zusätzlich eine sprachliche, 5 weitere Patienten hatten lediglich eine sprachliche Entwicklungsverzögerung. Im Einzelnen waren Entwicklungsverzögerungen bei 5/8 (63 %) der mutationspositiven BRRS-Patienten, bei 3/7 (43 %) der mutationsnegativen BRRS-Patienten und bei 28/44 (64 %) Patienten ohne Mutation und ohne klinisch erfüllte Kriterien zu finden. Eine Entwicklungsverzögerung wurde von keinem CS-Patienten auf gezielte Nachfrage berichtet. Die CS-Patienten gaben alle an, eine normale Entwicklung von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter durchlaufen und keine speziellen Unterstützungen / Hilfen in der Kindheit benötigt zu haben

Des Weiteren wurden Epilepsien bei 8 % der gesamten Patienten angegeben. Mit 2/8 (25 %) der mutationspositiven BRRS-Patienten waren Epilepsien in dieser Gruppe häufig zu finden, traten aber auch unter den mutationspositiven CS-Patienten mit 1/16 (6 %) und unter den Patienten ohne Mutation und ohne erfüllte klinische Kriterien 4/44 (9 %) auf.

3.2.4.1. Häufigkeit sonstiger Symptome und Autoimmunerkrankungen in den Patientengruppen

Die Häufigkeit der benignen Tumore, Fehlbildungen und sonstigen Symptome war in den einzelnen Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Patienten mit einem *PTEN*-positiven CS zeigten allerdings signifikant häufiger Autoimmun-Erkrankungen (Allergien nicht eingeschlossen) als Patienten mit einem mutationsnegativen CS ($p = 0,047$).

Tab. 19: Sonstige Symptome

Benigne Veränderungen	Patienten gesamt (X von Y)	PTEN Mutation CS Phä- notyp	Ø Muta- tion CS Kriterien	PTEN Mutation BRRS Phänotyp	Ø Muta- tion BRRS Kriterien	Ø Muta- tion Ø Krite- rien
Schilddrüse (Hypothyreose, Struma)	29/86 (34 %)	12/16 (75 %)	7/11 (64 %)	4/8 (50 %)	0/7 (0 %)	6/44 (14 %)
Urogenitaltrakt (Ureterfehlbildungen, Nieren- anomalien)	18/86 (21 %)	5/16 (31 %)	5/11 (45 %)	2/8 (25 %)	0/7 (0 %)	6/44 (14 %)
Brustdrüse (Gynäkomastie, Mastopathie, Fibroadenome)	13/86 (15 %)	3/16 (19 %)	2/11 (18 %)	1/8 (13 %)	2/7 (29 %)	5/44 (11 %)
Uterus * (Myome, Endometriumhyperplaie)	11/51 (22 %)	4/12 (33 %)	5/10 (50 %)	1/4 (25 %)	0/2 (0 %)	1/22 (5 %)
Haut (Trichilemmome=Fibromatöse Läsionen des Gesichts, Palmoplantarkeratosen, Mundschleimhautpapillomatose)	32/86 (37 %)	10/16 (63 %)	3/11 (27 %)	6/8 (75 %)	3/7 (43 %)	10/44 (23 %)
Makrozephalie	57/70 (81 %)	11/16 (69 %)	8/11 (73 %)	7/8 (88 %)	5/7 (71 %)	26/44 (6 %)
Refraktionsanomalien**	36/86 (42 %)	9/16 (56 %)	4/11 (36 %)	4/8 (50 %)	3/7 (43 %)	16/44 (36 %)
Entwicklungsverzögerung	36/86 (42 %)	0/16 (0 %)	0/11 (0 %)	5/8 (63 %)	3/7 (43 %)	28/44 (64 %)
Zahnstatus extrem kariös	25/86 (29 %)	8/16 (50 %)	4/11 (36 %)	4/8 (50 %)	5/7 (71 %)	4/44 (9 %)
PHTS-spezifische Schleimhaut- veränderungen***	20/86 (23 %)	11/16 (69 %)	2/11 (18 %)	3/8 (38 %)	2/7 (29 %)	2/44 (5 %)
Skoliose (Wirbelsäule)	9/86 (10 %)	6/16 (38 %)	2/11 (18 %)	0/8 (0 %)	1/7 (14 %)	0/44 (0 %)
Epilepsie	7/86 (8 %)	1/16 (6 %)	0/11 (0 %)	2/8 (25 %)	0/7 (0 %)	4/44 (9 %)

* nur weibliche Patienten

** Myopie, Hyperopie, Astigmatismus, Strabismus

*** Papeln, Gingivahyperplasie

3.3. Genotyp

Die Mutationsanalysen des *PTEN*-Gens der an der Studie teilnehmenden Patienten wurden im Rahmen der molekulargenetischen Routinediagnostik durchgeführt und lagen bei Studienbeginn bereits vor. In 19 der 78 Familien (24 %) ließ sich eine als pathogen eingeschätzte Keimbahnmutation im *PTEN*-Gen nachweisen. In Tab. 20 finden sich alle Familien mit einer pathogenen *PTEN*-Mutation. Bei 47 % der mutationspositiven Familien (9/19) findet sich eine Mutation in Exon 5.

Tab. 20: Familien mit einer pathogenen *PTEN*-Mutation

Patienten Nr.	Effekt der Mutation	Art der Mutation	Exon	Beschreibung der Mutation
269	Frameshift	Deletion	1	c.73_74delTT;p.Leu25Aspfs*18
162	große Deletion	große Deletion	2	Exon 2
85	Nonsense	Basensubstitution	2	c.106G>T;p.Gly36*
270	Nonsense	Basensubstitution	5	c264T>A;p.Tyr88*
45	Nonsense	Basensubstitution	5	c.388C>T;p.Arg130*
105	Nonsense	Basensubstitution	5	c.388C>T;pArg130*
80	Nonsense	Basensubstitution	5	c.388C>T;p.Arg130*
26	Missense	Basensubstitution	5	c.389G>A;p.Arg130Gln
100	Missense	Basensubstitution	5	c.389G>A;p.Arg130Gln
36	Nonsense	Basensubstitution	5	c.445C>T;p.Gln149*
163	Nonsense	Basensubstitution	5	c.445C>T;p.Gln149*
250	Frameshift	Deletion	5	c.491delA;p.Lys164Argfs*3
123	Nonsense	Basensubstitution	6	c.534T>G;p.Tyr178*
137	große Deletion	große Deletion	6-9	Exon 6 bis 9
84	Frameshift	Insertion	7	c.765dupA;p.Glu256Argfs*42
5	Spleiß	Basensubstitution	8	c.802-2A>G
117	Frameshift	Deletion	8	c.930_931delTA;p.Asp310Glu fs*2
1	Spleiß	Basensubstitution	9	c.1027-2A>G
64	Spleiß	Basensubstitution	9	c.1027-1G>A

3.4. Zeitspanne zwischen Manifestation und Diagnose

Der Krankheitsverlauf gestaltete sich sehr unterschiedlich. Im Durchschnitt bestand bei Patienten mit einem *PTEN*-assoziierten CS eine Zeitspanne von 16 Jahren zwischen

dem Auftreten des ersten PHTS-typischen Befundes und dem Verdacht auf ein PHTS; bei CS-Patienten ohne Mutation waren es hingegen nur 9 Jahre (Tab. 21). Bei genetisch gesicherten BRRS-Patienten betrug die Zeitspanne 8 Jahre, bei BRRS-Patienten ohne pathogene Mutation lediglich vier Jahre. Bei Patienten ohne *PTEN*-Mutation und klinische Kriterien vergingen drei Jahre.

Tab. 21: Durchschnittsalter und Spannweite (Jahre) der Erstmanifestation und der klinischen Verdachtsdiagnose

	<i>PTEN</i> Mutation CS Phänotyp	<i>PTEN</i> Mutation BRRS Phänotyp	Ø Mutation BRRS Kriterien	Ø Mutation CS Kriterien	Ø Mutation Kriterien
Alter erstes PHTS-Symptom	16 (0-39)	5 (0-18)	5 (0-25)	35 (4-50)	9 (0-58)
Alter Verdachtsdiagnose PHTS	32 (10-62)	13 (1-45)	9 (1-30)	44 (5-78)	12 (0,25-58)
Alter letzter Kontakt	39 (13-66)	16 (3-46)	14 (3-36)	50 (15-80)	15 (2-60)

38 % (6/16) der *PTEN*-positiven CS-Patienten zeigten mit einem Makrozephalus und Lipomen bzw. Hämangiomen bereits in der Kindheit Symptome eines BRRS bzw. erfüllten die klinischen Kriterien eines BRRS. 4 der 6 Patienten wurden trotz des frühen Auftretens der Symptome aber erst im Erwachsenenalter als CS-Patienten diagnostiziert. Die anderen beiden Patientinnen, die bereits im Kindesalter Symptome eines BRRS aufwiesen, wiesen auch Symptome eines CS auf und wurden aufgrund dessen bereits im Kindesalter als CS-Patienten charakterisiert. Bei den typischen Symptomen eines CS handelte es sich um die charakteristischen papillomatösen Veränderungen der Mundschleimhaut.

Da bei den anderen 10 mutationspositiven CS-Patienten keine Daten über den Kopfumfang in der Kindheit sowie über andere frühmanifeste Symptome (Lipome, Hämangiome) zu beschaffen waren oder erinnert wurden, ist retrospektiv nicht zu eruieren, ob auch diese bereits in der Kindheit die klinischen Kriterien eines BRRS erfüllten.

3.5. Intra- und Interfamiliäre Variabilität

Innerhalb der drei Familien mit mehreren molekulargenetisch gesicherten PHTS-Patienten und ausreichender Befunddokumentation zeigten sich unterschiedliche Phänotypen.

In einer türkischen Familie wurde die Diagnose CS bei zwei Schwestern im Alter von 29 und 30 Jahren gestellt. Über den verstorbenen Vater waren keine klinischen Informationen mehr zu beschaffen. Diese Familie war die einzige Familie unseres Kollektivs, in der zwei Erwachsene Personen an einem PHT-Syndrom erkrankt waren. Die beiden Schwestern zeigten auch die stärkste Korrelation von Symptomen innerhalb der Familien mit mehr als einem betroffenen Angehörigen. Tab. 22 zeigt die Symptome der beiden Schwestern im Vergleich.

Tab. 22: Symptome der Familie 36 mit Mutation *PTEN*:c.445C>T;p.Gln149*

Symptom	36-2 Tochter	36-3 Tochter
Alter bei Interview	30 Jahre	29 Jahre
Schilddrüsenveränderungen	Ja	Ja
Makrozephalus	Ja	Unbekannt
Gastrointestinale Polypen	Ja	Ja
Palmo-plantar-Keratosen	Ja	Ja
Skoliose	Ja	Ja
extrem kariöser Zahnstatus	Ja	Nein
Gingivahyperplasie	Nein	Ja
Uterusmyome	Nein	Ja

Die beiden anderen Familien (Tab. 23), in denen mehrere Angehörige an einem PHTS erkrankt waren, hatten beide die gleiche Mutation. In Familie 45 waren Mutter und Tochter und in Familie 80 die Mutter und beide Söhne erkrankt. An Gemeinsamkeiten waren auffällig, dass die Mutter der Familie 45 und die Mutter und ein Sohn der Familie 80 Hämangiome aufwiesen. Bei beiden Müttern bestand eine Refraktionsanomalie (Hyperopie, Myopie). Zudem wurde bei beiden eine Endometriumhyperplasie und bei beiden sowie der Tochter der Familie 45 ein extrem kariöser Zahnstatus dokumentiert. Schilddrüsenveränderungen wurden bei beiden Müttern und dem jüngeren Sohn der

Familie 80 detektiert. Alle Patienten mit dokumentiertem Kopfumfang hatten einen Makrozephalus. Die Tochter der Familie 45 und beide Söhne der Familie 80 wiesen eine Entwicklungsverzögerung auf. Alle anderen in der Tabelle aufgeführten Symptome traten innerhalb der Familien vereinzelt auf.

Tab. 23: Symptome der Familien 45 und 80 mit Mutation c.388>T;p.Arg130*

Symptom	45-1 Mutter	45-2 Tochter	80-2 Mutter	80-1 Sohn	80-3 Sohn
Alter bei Interview	38	12	39	6	4
Lipome	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Hämangiome	Ja	Nein	Ja	ja	Nein
Sehchwäche	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
kariöser Zahnstatus	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Schilddrüsenveränderungen	Ja	Unbekannt	Ja	Unbekannt	Ja
Makrozephalus	Ja	Unbekannt	Ja	ja	Ja
Entwicklungsverzögerung	Unbekannt	Ja	Unbekannt	ja	
Epilepsie	Nein	Ja	nein	nein	Nein
Hyperpigmentierung der Glans penis				nein	Ja
gutartige Veränderungen des Urogenitaltrakts	Nein	Nein	nein	Ja	Nein

4. Diskussion

4.1. Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurde das Spektrum, die Häufigkeit und Verteilung von Tumoren verschiedener Subgruppen bei Patienten mit einem PHTS untersucht. Alle Patienten wurden in den Jahren von 1999 bis 2010 im Institut für Humangenetik am Universitätsklinikum Bonn auf eine Mutation im *PTEN*-Gen untersucht.

Der weitaus größte Teil der Studien-Patienten (77/86 = 90 %) waren Indexpatienten. Alle Studienteilnehmer wurden mit bereits klinisch manifesten Symptomen, d.h. symptomatisch getestet. Der relativ geringe Anteil familiärer Fälle könnte auf eine ausgeprägte klinische Variabilität des Krankheitsbildes und damit auch auf nicht erkannte weitere Erkrankungsfälle in den Familien oder auf Neumutationen hinweisen. Auch eine Unsicherheit oder Zurückhaltung bei der genetischen Testung Angehöriger und insbesondere minderjähriger Risikopersonen bei nicht eindeutig definiertem Manifestationsalter oder klinischer Konsequenzen einer Testung sowie Ängsten hinsichtlich einer nachgewiesenen Anlageträgerschaft könnten Gründe einer unterbleibenden (prädiktiven) Testung sein.

Die klinischen Daten der 86 eingeschlossenen Patienten sowie ihrer erst- und zweitgradig verwandten Familienangehörigen wurden mittels ausführlicher telefonischer Interviews und bereits vorhandener sowie angeforderter medizinischer Unterlagen erhoben. Das Studienkollektiv wurde somit klinisch besonders sorgfältig und umfassend charakterisiert.

Insgesamt nahmen 72 % (86/119) der kontaktierbaren Patienten an der Studie teil. Die Patienten wurden von uns in fünf etablierte klinisch-genetische Gruppen unterteilt: Patienten mit erfüllten klinischen Kriterien eines CS, bzw. eines BRRS und diese wiederum in jeweils eine Subgruppe mit und ohne nachweisbare pathogene *PTEN*-Keimbahn-Mutation. Die fünfte Gruppe umfasste Patienten mit V.a. PHTS, die keine etablierten klinisch-diagnostischen Kriterien eines PHTS erfüllten und bei denen keine *PTEN*-Keimbahnmutation nachweisbar war. Diese Einteilung erscheint aus klinischer Sicht sinnvoll, da ein BRRS und ein CS aufgrund unterschiedlicher klinischer Kriterien diag-

nostiziert werden und eine relevante wissenschaftliche Frage der vorliegenden Arbeit sich damit beschäftigt, ob erkennbare phänotypische Unterschiede zwischen den klinisch definierten Gruppen mit und ohne nachweisbarer Keimbahnmutation bestehen.

Eine gemeinsame Erfassung aller Patienten mit V.a. PHTS in einer Arbeit erschien darüber hinaus wichtig, da es sich bei BRRS- und CS-Patienten zum Teil um die altersspezifische Manifestation des gleichen Krankheitsbildes mit deutlicher phänotypischer Überlappung handelt.

Das Patientenkollektiv der Studie setzte sich aus CS-Patienten mit und ohne *PTEN*-Mutation, BRRS-Patienten mit und ohne *PTEN*-Mutation sowie 44 Patienten ohne Mutation und ohne jegliche erfüllten Kriterien zusammen. In der verfügbaren Literatur werden hingegen überwiegend CS-Patienten (Riegert-Johnson et al. 2010), in einigen Arbeiten werden aber auch BRRS-Patienten miteinander verglichen (Melbärde-Gorkuša et al. 2012) (Melbarde-Gorkusa et al. 2012). Andere Studien thematisieren die Überlappung des CS mit dem BRRS, da CS-Familien und BRRS-Familien zum Teil die gleichen Mutationen tragen und sich nur bezüglich Phänotyps und Manifestationsalter voneinander unterscheiden (Buisson et al. 2006; Erkek et al. 2005b). In diesen beiden Arbeiten werden *PTEN*-assoziierte CS- und BRRS-Patienten miteinander verglichen. Einige Arbeiten unterscheiden nicht zwischen BRRS und CS, was den Vergleich der Arbeiten untereinander erschwert.

Die frühmanifesten Symptome eines PHTS (BRRS) umfassen einen bereits in der Kindheit bestehenden Makrozephalus, eine Entwicklungsverzögerung und die typische Pigmentierung der Glans penis, bzw. des Vorhandenseins mindestens eines Lipoms oder Hämangioms. CS-Patienten fallen hingegen durch das typische Spektrum an spätmanifesten Leittumoren (Schilddrüsen-, Mamma-, Endometriumkarzinome) und die typischen, zum Teil als pathognomonisch geltenden Hautveränderungen wie Trichilemmome und Palmo-Plantarkeratosen auf (Eng 2003).

Im Vergleich zu anderen Studien untersuchten wir ein relativ kleines Patientenkollektiv mit insgesamt 86 Patienten, davon 24 Patienten mit genetisch gesichertem PHTS. Tan et al. untersuchten ein Kollektiv von 3399 Patienten mit entweder einem pathognomonischen Kriterium oder insgesamt zwei vorhandenen Diagnosekriterien, von

denen 368 Patienten eine *PTEN*-Mutation aufwiesen (Tan et al. 2012). Eine Unterscheidung von BRRS- und CS-Patienten erfolgte bei Tan et al allerdings nicht. Die Mutationsdetektionsrate von nur etwa 11 % ist vermutlich aufgrund der schwachen Einschlusskriterien niedrig, wohingegen sich in unserem kleineren Patientenkollektiv insgesamt eine Mutationsdetektionsrate von 27 % zeigte.

Bubien et al. untersuchten 154 Patienten mit einer nachgewiesenen *PTEN*-Mutation (Bubien et al. 2013). Hier wurde ebenfalls mittels eines Fragebogens nach relevanten Symptomen gefragt, allerdings nur nach bekannten PHTS-Manifestationen und nicht nach Symptomen, die bisher nicht beim PHTS beschrieben wurden. Von 146 Fällen konnten detaillierte phänotypische Daten erhoben werden. Die Patienten werden allerdings nicht nach BRRS und CS unterschieden, sondern lediglich als PHTS-Patienten deklariert.

Die Mayo Clinic publizierte 2010 eine Studie mit 211 PHTS-Patienten, in der das vorhandene Tumorspektrum untersucht wurde. Weiterhin wurde auch die Häufigkeit des LD bestimmt. 190 der Patienten stammten aus der Literatur, weitere 21 Patienten aus der Mayo Clinic. In dieser Untersuchung bestand somit nur bei etwa 10 % der Patienten ein direkter Kontakt (Riegert-Johnson et al. 2010).

Wir erhoben in unserer Arbeit die Anamnese anhand eines teilstandardisierten Fragebogens (siehe Anhang). Das hatte den Vorteil, dass alle Patienten die gleichen Fragen erhielten und entgegen anderer Studien auch Organsysteme, die nicht standardmäßig beim PHTS betroffen sind, erfasst wurden. Zudem bestand zu allen Patienten ein direkter telefonischer Kontakt. Es konnte somit eine direkte Anamnese erhoben werden.

Wie bei anderen Studien besteht auch in unserem Kollektiv eine nicht vermeidbare Patientenselektion, da bei allen Patienten ein zumindest schwaches klinisches PHTS-Verdachtskriterium erfüllt war. Patienten mit milden oder atypischen Verläufen unterhalb der klinischen Wahrnehmungsschwelle werden somit mitunter nicht erfasst. Andererseits ist es in retrospektiven Studien möglich, schwere Verläufe zu übersehen, wenn die Patienten früh versterben oder aufgrund zum Beispiel einer geistigen Beeinträchtigung nicht zur Studienteilnahme in der Lage sind bzw. nicht kontaktiert werden können.

4.2. Tumorspektrum und -häufigkeit

Ein Ziel unserer Arbeit war die Erfassung der vorhandenen Malignomentitäten und deren Häufigkeiten im Patientenkollektiv. Stambolic et al. (2000) zeigten, dass junge knock-out Mäuse kaum Symptome eines BRRS oder CS entwickelten. Erst ab einem Alter von 6 Monaten entwickelten sie zunehmend PHTS-Symptome (Stambolic et al. 2000). Das früheste Alter bei Diagnose eines PHTS-assoziierten Karzinoms ist in der vorhandenen Literatur ein Alter von 7 Jahren, in dem ein Schilddrüsenkarzinom beschrieben wurde (Smith et al. 2011).

Ein Endometriumkarzinom wird erstmals im Alter von 14 Jahren berichtet (Baker et al. 2013). Ein so frühes Manifestationsalter PHTS-assoziiierter Karzinome ist allerdings eine Seltenheit. Das frühe Auftreten dieser Karzinome ist bisher nur in Case reports (Baker et al. 2013; Smith et al. 2011) dokumentiert.

Obwohl bei Kindern somit Karzinome auftreten können, liegt das Durchschnittsalter des Auftretens PHTS-assoziiierter Karzinome im Erwachsenenalter (Hendricks et al. 2021; Tan et al. 2011). Die Spannbreite beim Erstauftreten eines Mammakarzinoms ist in der vorhandenen Literatur mit einem Alter zwischen dem 38. und 46. Lebensjahr angegeben (Pilarski 2009). Die Altersspanne bei der Erstmanifestation eines Schilddrüsenkarzinoms liegt zwischen dem 31. und 37. Lebensjahr (Hendricks et al. 2021).

Über die Spannbreite beim Auftreten weiterer mit dem PHTS assoziierter Malignome ist bisher nichts bekannt (Hobert and Eng 2009).

Zusätzlich zu den bisher mit den PHTS assoziierten Malignomen wird in einzelnen Case reports auch eine Assoziation des malignen Melanoms mit den PHTS vermutet (Hobert and Eng 2009). In einer Kohorte von 172 Patienten trat das maligne Melanom insgesamt zweimal, insgesamt bei einem Prozent der Patienten, auf. Auffällig war hier, dass das mittlere Alter dieser Kohorte nur 30 Jahre betrug.

Die mutationspositiven Patienten in unserer Arbeit hatten bei Studieneinschluss ein Durchschnittsalter von 31 Jahren, mit einer Spannbreite von 3-66 Jahren.

Malignome fanden wir außer in den Gruppen der BRRS-Patienten in allen Patientengruppen. Alle in dieser Studie aufgetretenen Malignomentitäten wurden in der Literatur bereits bei CS-Patienten beschrieben.

Tab. 24: Lebenszeitrisiko für Karzinome

Lebenszeitrisiko Karzinome gesamt	Mamma (für Frauen)	Schilddrüse	Endometrium (für Frauen)	Kolon	Niere
Männer: 56 % Frauen: 87 %	81 %	21 %	19 %	16 %	15 %

Quelle: (Riegert-Johnson et al. 2010)

In den letzten Jahren wurden mehrere größere Studien publiziert, die das Spektrum, die Häufigkeit und Altersverteilung von PHTS-assoziierten Tumoren beschreiben (Bubien et al. 2013; Eng 2003; Hendricks et al. 2021; Nieuwenhuis et al. 2014; Tan et al. 2011; Tan et al. 2012). In allen diesen Studien wird die Tumorzahligkeit beim PHTS, bzw. das Lebenszeitrisiko an einem Malignom zu erkranken, thematisiert.

In der Arbeit von Nieuwenhuis et al. zeigte sich mit einem Lebenszeitrisiko von 87 % für Frauen und einem Lebenszeitrisiko von 56 % für Männer, bis zum 60. Lebensjahr an einem Malignom zu erkranken ein signifikanter ($p < 0,001$) geschlechtsspezifischer Unterschied (Nieuwenhuis et al. 2014).

Bei Bubien et al. ergaben sich mit einem kumulativen Risiko von 85 % für Frauen, mit 70 Jahren an einem Malignom zu erkranken, Daten in einer ähnlichen Größenordnung. Männer hingegen hatten hier ein zweimal niedrigeres Risiko ($p < 0,05$) [13].

Bei Hendricks et al, einer selektiven Literaturrecherche, bestand für Frauen ein Risiko von 85-90 % in einem Alter von 70 Jahren an einem Malignom zu erkranken. Bei Männern lag das Risiko hier bei 81-88 % in einem Alter von 70 Jahren eine Malignomerkrankung zu erleiden (Hendricks et al. 2021).

In unserer Arbeit besteht für alle Patienten in einem Alter von 30 Jahren ein kumulatives Erkrankungsrisiko für ein Malignom von 26 % und in einem Alter von 51 Jahren ein Erkrankungsrisiko von 85 % und somit ähnliche Werte. In unserer Studie ist das relative Risiko (Standard Incidence ratio, SIR), an zumindest einem Malignom zu erkranken, bei Patienten mit klinisch gesichertem CS etwa 28fach höher als in der Allgemeinbevölke-

zung, bei den mutationspositiven CS-Patienten ist es etwa 36-fach höher. Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl sind die Konfidenzintervalle allerdings breit.

56 % (9/16) unserer mutationspositiven CS-Patienten waren an einem oder mehreren Malignomen erkrankt. In der Arbeit von Bubien et al (2013) sind 23/146 (34 %) der Patienten von einem Malignom und 19/146 (13 %) von einem adulten dysplastischen Gangliozytom betroffen. Insgesamt ist die Häufigkeit maligner Tumoren in dieser Arbeit (46 % vs. 56 %) somit mit der Häufigkeit im Patientenkollektiv unserer Studie vergleichbar.

Entgegen der Arbeit von (Bubien et al. 2013), in der ausschließlich die Entitäten und Häufigkeiten maligner Tumore bei mutationspositiven PHTS-Patienten erfasst wurden, werden in unserer Arbeit auch mutationsnegative PHTS-Patienten erfasst und mit mutationspositiven Patienten verglichen. Bisher erfolgte in anderen Studien kein Vergleich zwischen CS- oder BRRS-Patienten mit und ohne pathogene *PTEN*-Mutation, so dass diesbezüglich die Ergebnisse nicht mit anderen Arbeiten verglichen werden können.

Wir konnten keine signifikanten phänotypischen Unterschiede zwischen den CS-Patienten mit und ohne *PTEN*-Mutation feststellen. Dies könnte einerseits auf die angewendeten standardisierten diagnostischen Kriterien zurückzuführen sein. Der ähnliche Phänotyp lässt allerdings auch vermuten, dass zumindest ein Teil der ätiologisch ungeklärten CS-Patienten auf Mutationen im *PTEN*-Gen oder auf anderen Genen des Signalweges beruht, die in der Routinediagnostik nicht berücksichtigt werden. Hierbei könnte es sich unter anderem um kryptische *PTEN*-Mutationen im Promotorbereich oder in tief intronischen Regionen handeln. *PTEN*-Promotormutationen wurden allerdings bisher nur als sehr seltene Ursache eines PHTS in einer einzigen Studie beschrieben (Tan et al. 2012).

In Einzelfällen kann auch die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen erblichen Tumorsyndromen schwierig sein.

Zhou et al. untersuchten 25 Patienten mit klinischem Verdacht auf eine juvenile Polyposis. 21 Probanden erfüllten zudem teilweise Kriterien eines CS oder eines BRRS; einige wurden aufgrund der nur teilweise erfüllten klinischen Kriterien als CS-like oder

BRRS-like-Patienten definiert. Bei einem der Patienten mit einem CS/BRRS overlap syndrome konnte eine Mutation in Exon 8 des BMPR1A-Gens gefunden werden.

Dieser Patient hatte lediglich eine Polyposis des Kolon. Histologisch zeigten sich hier hamartomatöse und adenomatöse Polypen. An weiteren Symptomen zeigten sich Lipome, deren Lokalisation nicht weiter beschrieben wurde. In der Familienanamnese dieses Patienten fanden sich Verwandte mit Brustkrebs, Nierenzellkarzinomen, Hirntumoren und Melanomen. Der Verwandtschaftsgrad der betroffenen Angehörigen wurde nicht angegeben (Zhou et al. 2001b).

Bei einem *PTEN*-negativen Teilnehmer unserer Studie bestand aufgrund der gastrointestinalen Polypen, histologisch klassifiziert als juvenile Schleimhautpolypen, der Verdacht auf eine juvenile Polyposis. Weitere Symptome eines PHTS zeigten sich bei dem Patienten nicht.

Familienanamnestisch war bei dem Patienten mütterlicherseits (Mutter und Großmutter) eine positive Anamnese für eine ausgeprägte Struma multinodosa aufgetreten.

Die genetische Diagnostik zeigte sich hier auch für die juvenile Polyposis negativ.

Die vorhandene Literatur zeigt nahezu einheitlich, dass Frauen mit einem PHTS ein höheres Tumorrisiko haben als Männer mit einem PHTS. Das liegt insbesondere an dem hohen Anteil geschlechtsspezifischer Leittumore beim CS (Mammakarzinom, Endometriumkarzinom) und deren hohem Lebenszeitrisko.

Bei Nieuwenhuis et al fand sich ein gehäuftes Auftreten von Malignomen bei Frauen mit einem PHTS. Es zeigte sich für Malignome ein signifikanter ($p < 0,001$) geschlechtsspezifischer Unterschied mit einem Lebenszeitrisko bis zum 60. Lebensjahr von 87 % bei weiblichen und einem Lebenszeitrisko von 56 % bei männlichen Patienten, an einem Malignom zu erkranken (Nieuwenhuis et al. 2014).

Bei Bubien et al. 2013 ergaben sich mit einem kumulativen Risiko von 85 % für Frauen, mit 70 Jahren an einem Karzinom zu erkranken, Daten in der gleichen Größenordnung. Männer hingegen hatten hier ein zweimal niedrigeres Risiko ($p < 0,05$) an einem Malignom zu erkranken (Bubien et al. 2013).

Insgesamt war in unserer Arbeit in der Tumorprävalenz ein gehäuftes Auftreten von malignen Tumoren bei Frauen im Gegensatz zu dem Auftreten bei Männern auffällig. Im Gesamtkollektiv waren 5/35 Männern (14 %), aber 16/51 (31 %) Frauen an einem Malignom erkrankt. Unsere Kohorte beinhaltete allerdings nur 3 Männer und 13 Frauen mit einem PTEN-assoziierten CS; aufgrund der geringen Fallzahl war somit keine sichere Aussage zur Geschlechterverteilung der Malignome beim PTEN-assoziierten CS möglich. Interessanterweise waren alle 3 Männer von einem Malignom betroffen, aber nur 6 der 13 Frauen. Bei den übrigen Frauen wurde die Verdachtsdiagnose CS aufgrund *PHTS*-typischer Hautauffälligkeiten gestellt. Bei den mutationsnegativen CS-Patientinnen waren hingegen 60 % (6/10) von einem Malignom betroffen. Dies könnte darin begründet sein, dass bei diesen Fällen in Ermangelung typischer kutaner Auffälligkeiten die Verdachtsdiagnose erst beim Auftreten CS-typischer Malignome evident wurde.

In anderen Arbeiten war die Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer anders als in unserer Arbeit. Bei Lachlan et al wurden 18 mutationspositive Männer und 7 mutationspositive Frauen untersucht (Lachlan et al. 2007). Bei Milas et al war die Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer ausgewogen. Hier wurden 112 mutationspositive Männer und 113 mutationspositive Frauen untersucht (Milas et al. 2012).

Nieuwenhuis et al. wiesen in ihrer Studie einen hohen Anteil an geschlechtsspezifischen Leittumoren, insbesondere der Mammakarzinome bei mutationspositiven CS-Patientinnen im Vergleich zu mutationspositiven CS-Patienten nach. Mammakarzinome fanden sich bei Männern nicht.

In ihrer Studie traten bei 24 von 99 Frauen (67,3 %) bis zum Alter von 60 Jahren Mammakarzinome auf. Endometriumkarzinome waren bis zum Alter von 60 Jahren bei 7 von 99 Frauen (20,7 %) zu finden.

Für *PTEN*-positive CS Patientinnen war bei Nieuwenhuis et al. auch ein signifikant höheres Risiko für Schilddrüsenkarzinome nachzuweisen.

Bis zu einem Alter von 60 Jahren waren 5,7 % der Männer (2/81) und 24,9 % der Frauen (12/99) an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt (Nieuwenhuis et al. 2014).

In unserer Studie konnten wir aufgrund der geringen Fallzahl bezogen auf die Geschlechterverteilung keine statistisch signifikanten Aussagen treffen; von den drei mutationspositiven Patienten mit Schilddrüsenkarzinom in unserer Studie sind allerdings zwei weiblich.

Erste Beobachtungen des gehäuften Auftretens von benignen Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen mit einem CS gab es bereits 1983 in kasuistischen Falldarstellungen, 13 Jahre vor der Entdeckung des *PTEN*-Gens: Sogol et al. beobachteten in einer Übersichtsarbeit publizierter Fallberichte, dass CS-Patientinnen häufiger benigne Schilddrüsenerkrankungen haben als CS-Patienten (Sogol et al. 1983).

Das LD war mit 4/16 (25 %) der häufigste maligne Tumor in unserem Patientenkollektiv der *PTEN*-positiven CS-Patienten und trat somit häufiger auf als in der Literatur, wo eine Prävalenz von 13-15 % unter *PTEN*-positiven CS- bzw. PTHS-Patienten angegeben wird (Bubien et al. 2013; Riegert-Johnson et al. 2010). Unter allen *PTEN*-positiven Patienten unserer Studie beträgt die Prävalenz des LD hingegen 17 % (4/24). Die Unterschiede zwischen den Studien sind somit am ehesten aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen stochastisch bedingt oder auf eine ungenaue phänotypische Beschreibung der publizierten *PTEN*-positiven Patienten sowie einen Rekrutierungsbias zurückzuführen, in der Größenordnung aber ähnlich.

Wie bei vielen anderen erblichen Tumorsyndromen neigen Betroffene zu einem bilateralen Auftreten von Karzinomen in paarigen Organen (Eng 2010). Das konnten wir bei unseren Patienten auch feststellen. Von drei mutationspositiven Patientinnen mit einem Mammakarzinom waren zwei an einem bilateralen Karzinom erkrankt. Die eine der beiden Patientinnen hatte zudem ein bilaterales Nierenzellkarzinom. Alle bilateralen Karzinome traten nicht synchron auf, sondern in einem maximalen zeitlichen Abstand von bis zu 12 Jahren beim bilateralen Nierenzellkarzinom.

Unter den Malignomen der Patienten in unserem Patientenkollektiv war das Mammakarzinom mit 23 % der mutationspositiven betroffenen Patientinnen bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 38 Jahren und einer Spannweite von 31-48 unter den mutationspositiven Patientinnen nach dem LD der häufigste maligne Tumor. Farooq et al. geben ein Lebenszeitrisiko für CS-Patienten von 25 -50 % an, an einem Mammakarzi-

nom zu erkranken. Gegenüber steht dem ein Risiko der Allgemeinbevölkerung von 12-13 % an einem Mammakarzinom zu erkranken (Farooq et al. 2010). Nieuwenhuis et al geben ein kumulatives Risiko von 21 % an, in einem Alter von 40 Jahren an einem Mammakarzinom zu erkranken und ein kumulatives Risiko von 54 % bis zum Alter von 50 Jahren (Nieuwenhuis et al. 2014). Die angegebenen Lebenszeitriskiken sind in diesen beiden Studien somit nahezu identisch.

In der Studie von Tan et. al mit insgesamt 205 mutationspositiven Frauen wird das Risiko, bis zu einem Alter von 38 Jahren an einem Mammakarzinom zu erkranken, mit 10 % angegeben bis zum Alter von 70 Jahren wird hier ein Mammakarzinomrisiko von 85 % beobachtet (Tan et al. 2012).

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich bei den mutationspositiven CS-Patientinnen ein Risiko von 33 %, bis zum 36 Lebensjahr und ein Risiko von 67 %, bis zum 48. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken. Die Unterschiede in den Erkrankungshäufigkeiten lassen sich am ehesten durch unterschiedliche Einschlusskriterien und eine unterschiedliche Zusammensetzung der verschiedenen Kohorten erklären und sind auch von anderen erblichen Tumorsyndromen bekannt.

In unserem Patientenkollektiv überwogen duktale Mammakarzinome. In der vorhandenen Literatur wurde der histologische Subtyp der Mammakarzinome nicht erwähnt, so dass vergleichende Betrachtungen nicht möglich sind.

Nach vereinzelt Fallberichten erkranken auch Männer mit einem CS an einem Mammakarzinom. Fackenthal et al. beschreiben zwei männliche *PTEN*-Mutationsträger mit erfüllten klinischen Kriterien eines CS, bei denen jeweils im Alter von 41 und 43 Jahren ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde (Fackenthal et al. 2001). Auch Hollander et al. und Gustafson et al. nehmen ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko für Männer an, ohne jeweils konkrete Zahlen zu nennen (Gustafson et al. 2007; Hobert and Eng 2009).

Keiner unserer männlichen Patienten war von einem Mammakarzinom betroffen, allerdings waren bei unseren männlichen Patienten Gynäkomastien zu finden (siehe 3.2.4).

Ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung einer Gynäkomastie ist ein hoher Östrogenspiegel. Hohe Östrogenspiegel sind bei Frauen ein Risikofaktor für die Entste-

hung eines Mammakarzinoms; viele Mammakarzinome sind Östrogenrezeptor-positiv (Backe 2002). Wenn aufgrund von hohen Östrogenspiegeln Gynäkomastien entstehen, wäre somit zu vermuten, dass Männer mit Gynäkomastien ebenfalls ein höheres Mammakarzinomrisiko haben.

Auch die Gynäkomastie an sich birgt ein erhöhtes Risiko, denn Frauen haben mit der Entwicklung vermehrter Milchgänge nach der Pubertät ein höheres Risiko für intraduktale Karzinome (Backe 2002).

Gutartige Mamma-Veränderungen und –tumore wurden bei *PTEN*-positiven männlichen CS- Patienten in der Literatur bisher nicht erwähnt (Fackenthal et al. 2001). Im Patientenkollektiv dieser Studie waren benigne Veränderungen der Mammae hingegen bei männlichen und weiblichen Patienten gleich häufig vorhanden.

In den letzten Jahren wurde entgegen anfänglicher Annahmen (Pilarski 2009) zunehmend beobachtet, dass CS-Patienten neben den in den Diagnosekriterien aufgeführten Symptomen auch ein Risiko für kolorektale Karzinome (KRK) aufweisen könnten (Pilarski et al. 2011; Riegert-Johnson et al. 2010; Teresi et al. 2007). Bei Riegert-Johnson et al wird das Lebenszeitrisiko für ein Kolonkarzinom bei CS-Patienten mit 16 % im Alter von 70 Jahren angegeben (Riegert-Johnson et al. 2010). Die ersten KRK wurden im 50. Lebensjahr beschrieben (Riegert-Johnson et al. 2010). Tan et al. geben das Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom mit 9 % und einen Beginn des Risikos im 40. Lebensjahr an (Tan et al. 2012). Vermutlich aufgrund des jungen Alters (Durchschnittsalter der mutationspositiven Patienten 31 Jahre), war bei unseren Patienten (noch) kein kolorektales Karzinom beschrieben.

Bei allen endoskopierte Patienten ließen sich Polypen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt nachweisen, und zwar interessanterweise auch bei den mutationspositiven CS-Patienten, die alle präsymptomatisch untersucht wurden. Gastrointestinale Polypen scheinen somit trotz des nur moderat erhöhten Entartungs-Risikos eine hohe Prävalenz aufzuweisen. Allerdings fand sich bei den Polypen kein einheitliches histologisches Bild, sondern eine heterogene Mischung verschiedener Polypentypen; kolorektale Adenome mit dem höchsten Entartungsrisiko traten nur bei 4/11 (36 %) der koloskopierten mutationspositiven CS-Patienten auf. Bei den übrigen Polypentypen ist

eher von einem geringen Entartungsrisiko auszugehen, insbesondere bei dem gehäuften Auftreten von hyperplastischen Polypen. Allerdings ist auch bekannt, dass es bei der Klassifizierung hamartomatöser bzw. hyperplastischer Polypen recht häufig zu Fehldiagnosen kommt (Aretz et al. 2007).

In der Gastroskopie waren Glykogenakanthosen und foveoläre Hyperplasien fast ausschließlich bei *PTEN*-mutations-positiven-Patienten zu finden.

4.3. Benigne Organveränderungen

Während CS-Patienten gehäuft durch maligne Tumoren auffallen, werden BRRS-Patienten durch benigne Tumoren oder benigne Organveränderungen diagnostiziert. Deshalb wiesen 50 % (4/8) der *PTEN*-positiven BRRS-Patienten und alle BRRS-Patienten ohne Mutation benigne Raumforderungen auf. Dieser Befund bei den mutationsnegativen BRRS-Patienten ist nicht überraschend, da ansonsten klinisch kein BRRS diagnostiziert werden kann. Die Patienten waren somit in der Häufigkeit des Auftretens von benignen Raumforderungen nahezu identisch mit den *PTEN*-positiven-CS-Patienten (94 %).

Adam et al. beschreibt in ihrer Arbeit Diagnosekriterien der PHTS-Patienten (Adam et al. 1993). Für BRRS-Patienten existieren bisher keine standardisierten Diagnosekriterien. BRRS-Patienten charakterisieren sich besonders durch das Vorhandensein eines Makrozephalus, einer gastrointestinalen Polyposis, einer Penispigmentierung / Vulvapigmentierung und einer Lipomatose.

Bei etwa 50 % der BRRS-Patienten wird eine Entwicklungsverzögerung beschrieben. Bei den *PTEN*-positiven BRRS-Patienten in unserem Studienkollektiv fand sich eine vergleichbare Prävalenz von 63 %. Obwohl die mentale Retardierung ein Diagnosekriterium des Cowden Syndroms ist, ist sie weder in unserer Arbeit, noch in der vorhandenen Literatur bei CS-Patienten zu finden. Alle CS-Patienten dieser Studie gaben an, von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter eine normale Entwicklung durchlaufen zu haben und keine speziellen Hilfen benötigt zu haben. Dies könnte vor allem auf ein Erfassungsproblem zurückzuführen sein (Rekrutierungsbias), da CS-Patienten mit einer mentalen Beeinträchtigung gar nicht in der Lage gewesen wären, sich an unserer Studie zu beteiligen.

In der Gruppe der Patienten ohne erfüllte klinische Kriterien und ohne Mutation betrug die Prävalenz der Entwicklungsverzögerung allerdings ebenfalls 64 %. Hierbei dürfte es sich ebenfalls um eine starke Patientenselektion handeln, denn eine Entwicklungsverzögerung stellt in Kombination mit einem Makrozephalus eine Indikation zur *PTEN*-Mutationstestung dar (Tan et al. 2011). Der große Anteil mutationsnegativer Patienten in dieser Gruppe unterstreicht, dass die Kombination dieser beiden Leitsymptome nur einen geringen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer *PTEN*-Mutation aufweist. Es handelt sich somit um ein vermutlich sensibles, aber wenig spezifisches Kriterium. In der vorhandenen Literatur wird abhängig von der Quelle eine Mutations-Detektionsrate für BRRS-Patienten mit erfüllten klinischen BRRS-Kriterien von 60-65 % angegeben Quelle (Adam et al. 1993; Pilarski 2009; Raizis et al. 1998; Tan et al. 2012).

Ein Makrozephalus, eine hamartomatöse gastrointestinale Polyposis, vaskuläre Malformationen, Lipome und die BRRS-typische Penispigmentierung werden als klassische Merkmale des BRRS angegeben.

Welche klinischen Kriterien erfüllt sein müssen, oder ob alle angegebenen Symptome auftreten müssen, damit das klinische Bild eines BRRS vorliegt, ist in der Literatur nicht erwähnt (Adam et al. 1993).

Das gehäufte Auftreten von Lipomen und Hämangiomen bei unseren *PTEN*-positiven BRRS-Patienten ist auch in der Literatur beschrieben (Erkek et al. 2005b). Das Auftreten von Lipomen oder Hämangiomen bei allen unseren mutationsnegativen BRRS-Patienten hängt damit zusammen, dass beide Manifestationen Bestandteil der diagnostischen Kriterien eines BRRS sind. Waren die in unserer Arbeit für die Diagnosestellung des BRRS festgelegten Diagnosekriterien (Siehe Abschnitt 1.1.1.2 Diagnostische Kriterien) nicht komplett erfüllt, sind die Patienten in die Gruppe der Patienten ohne Mutation und fehlende klinische Kriterien gruppiert worden. Es ist somit auch hier von einer Datenverzerrung auszugehen, die allerdings beim vorliegenden Studiendesign nicht zu vermeiden war.

Eine besonders hervorzuhebende Auffälligkeit in unserer Arbeit war das Auftreten von Parotishämangiomen bei drei mutationspositiven CS-Patienten, da Parotishämangiome in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung extrem selten zu finden sind (Tisch et al.

2005). Es ist somit denkbar, dass Parotishämangiome mit *PTEN*-Keimbahnmutationen assoziiert sind. In der Literatur wurde ein solcher Zusammenhang allerdings bisher nicht beschrieben.

Insgesamt sahen wir weder zwischen den mutationsnegativen und mutationspositiven CS-Patienten, noch zwischen den mutationsnegativen und mutationspositiven BRRS-Patienten nennenswerte phänotypische Unterschiede.

4.4. Autoimmunerkrankungen

In unserer Arbeit fiel die Häufung von Symptomen aus dem Spektrum der Autoimmunerkrankungen bei den *PTEN*-positiven Patienten auf. Die häufigste Autoimmunerkrankung in unserem Kollektiv war die einfache Pollinosis. Die Lebenszeitprävalenz von Heuschnupfen wird in der Allgemeinbevölkerung mit etwa 12 % angegeben (Langen et al. 2013). In unserer Studie hingegen wiesen 33 % aller Patienten Allergien in Form einer Pollinosis auf. Die Prävalenz der Allergien ist jedoch bei den Patienten ohne Mutation und ohne klinisch erfüllte Kriterien nahezu identisch mit der Prävalenz von Allergien im Gesamtkollektiv. Diese Tatsache spräche gegen eine stärkere ursächliche Beteiligung von *PTEN*-Mutationen an der Ausbildung einer Pollinosis. Eine Erklärung für die relativ hohe Prävalenz von Allergien in dem hier untersuchten Patientenkollektiv wäre die detaillierte Anamneseerhebung mit spezieller Nachfrage hinsichtlich atopischer Erkrankungen.

Vergleicht man in unserer Studie das Auftreten von atopischen Erkrankungen insgesamt bei *PTEN*-positiven Patienten mit dem Auftreten von atopischen Erkrankungen bei *PTEN*-negativen Patienten ohne erfüllte klinische Kriterien, fällt auf, dass *PTEN*-positive CS-Patienten zu 100 % (16/16) eine atopische Erkrankung zeigten. Auch die *PTEN*-positiven BRRS-Patienten wiesen zu 38 % (3/8) eine atopische Erkrankung auf.

In der *PTEN*-negativen Patientengruppe ohne erfüllte klinische Kriterien wurde nur zu 36 % (16/44) eine Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis angegeben.

Betrachtet man die Häufigkeit der atopischen Erkrankungen in den einzelnen Patientengruppen untereinander ohne die auch in der Allgemeinbevölkerung recht häufig auftretende Pollinosis, fällt auf, dass die *PTEN*-positiven Patienten mit CS-Phänotyp noch zu

63 % (10/16), die *PTEN*-positiven Patienten mit BRRS-Phänotyp zu 38 % (3/8) und die *PTEN*-negativen Patienten ohne erfüllte klinische Kriterien noch zu 5 % (2/44) eine atopische Erkrankung aufwiesen.

Die Verteilung der verschiedenen Entitäten der atopischen Erkrankungen über die jeweiligen Patientengruppen differierte ebenfalls.

In der *PTEN*-negativen Patientengruppe ohne erfüllte klinische Kriterien gaben 32 % (14/44) eine Pollinosis an. Mit jeweils 2 % (1/44) wurde eine Tonsillenhypertrophie und rezidivierende Mundschleimhautentzündungen angegeben. In dieser Patientengruppe waren keine weiteren Entitäten von Autoimmunerkrankungen auffällig.

In der Gruppe der *PTEN*-positiven CS-Patienten wurden mit 19 % (3/16) Autoimmunthyreoididen, mit (31 %) (5/16) rezidivierende Mundschleimhautentzündungen und mit 25 % (4/16) lymphofollikulären Hyperplasien im Gastrointestinaltrakt eine Häufung auch seltenerer Autoimmunerkrankungen angegeben. Zudem zeigte sich in dieser Gruppe mit 44 % (7/16) die auch in der Allgemeinbevölkerung häufige Pollinosis (siehe Tab. 14).

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Holm Uhlig wurde die in unserem Kollektiv beobachtete Häufung von Autoimmunerkrankungen bei PHTS-Patienten publiziert (Heindl et al. 2012).

Im Rahmen dieser Kooperation erfolgte durch die Arbeitsgruppe ebenfalls eine umfassendere immunologische Charakterisierung unserer Patienten. Aufgrund der Ergebnisse ist zu vermuten, dass durch den *PTEN*-Defekt die normalerweise effektive negative Selektion in der Reifung von B-Zellen gestört ist. Bei PHTS-Patienten werden im peripheren Blut und im lymphatischen Gewebe viele unreife Vorläufer B-Zellen gefunden, die wahrscheinlich schlechter selektioniert sind. Damit ist die Chance für die Bildung von Autoantikörpern und die Entstehung von Autoimmunerkrankungen wesentlich höher. T-Zellen sind evolutionär komplexer reguliert und unterliegen der sog. *PTEN*-/*PHLPP*-Doppelbremse. Der *PTEN*-Ausfall kann durch *PHLPP* kompensiert werden. Wäre das nicht der Fall, hätten PHTS-Patienten ein massives autoimmunes, autoinflammatorisches Problem (Chen et al. 2017; Heindl et al. 2012). Raizis et al. beschreiben einen Fall eines CS-Patienten mit einem Sjögren-Syndrom (Raizis et al.

1998). Raizis et al schreiben zu dem, dass Non-Hodgkin-Lymphome beim CS auftreten, aber auch mit einem Sjögren-Syndrom assoziiert sind [56]. Aufgrund der ähnlichen Symptome und der Neigung beider Erkrankungen zu lymphoproliferativen Erkrankungen (Sjögren-Syndrom und Cowden-Syndrom), lag rückblickend die Vermutung nahe, dass eine *PTEN*-Mutation Autoimmunerkrankungen begünstigen könnte, was auch zukünftig weiterhin detailliertere immunologische Untersuchungen sinnvoll erscheinen lässt.

4.5. Genotyp-Phänotyp-Korrelation und Mutationsspektrum

Ungefähr 40 % aller *PTEN*-Mutationen beim CS sind in Exon 5 zu finden und 61 % aller Mutationen in Exon 5, 7 und 8 zusammen (Eng 2003). Diese Beobachtung konnten wir in unserer Arbeit bestätigen: Von den 19 nicht verwandten mutationspositiven Studienteilnehmern lag die *PTEN*-Mutation bei neun Familien in Exon 5 (47 %), bei zwei weiteren in Exon 8 und einer in Exon 7, so dass die *PTEN*-Mutation bei 63 % unserer Patienten in einem der drei Exons lag.

In den bisher durchgeführten Studien konnten nur vereinzelte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (s.u.) der PHTS nachgewiesen werden (He et al. 2013; Marsh et al. 1999; Nieuwenhuis et al. 2014). Nieuwenhuis et al. kamen in einer Studie mit 180 mutationspositiven Patienten zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer Missense-Mutation signifikant seltener an einem Schilddrüsenkarzinom erkranken ($p:0.014$); weitere Genotyp-Phänotyp-Korrelationen konnten nicht gefunden werden (Nieuwenhuis et al. 2014). In unserer Studie ließen sich keine direkten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beobachten, was auch durch die relativ kleine Patientenzahl dieses sehr seltenen Syndroms mitbedingt sein dürfte. Die einzigen beiden Patienten mit einer Missense-Mutation waren nicht an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt. Alle drei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom hatten trunkierende Mutationen. Dieser Befund steht mit den Beobachtungen von Nieuwenhuis in Einklang; die kleine Fallzahl erlaubt aber keine Bestätigung der Hypothese.

4.6. Alter beim Auftreten von Leitsymptomen

Die Beschreibung von Krankheitsverläufen war aufgrund des Fehlens von Follow-up-Daten über längere Zeiträume nur in Einzelfällen möglich. Daten über den Zeitraum vom

ersten PHTS-assoziierten Symptom bis zur Diagnose eines PHTS sind in der Literatur bisher nicht zu finden. Entsprechend unserer Daten vergingen vom ersten PHTS-Symptom bis zur Diagnose eines CS im Durchschnitt 16 Jahre. Das lange Zeitfenster bis zur Diagnosestellung wird in verschiedenen Punkten begründet liegen und ist auch von anderen seltenen Erkrankungen bekannt. Der Beginn der Erkrankung ist oftmals so milde oder unspezifisch, dass eine klinische Verdachtsdiagnose unmöglich ist. Zudem ist das Krankheitsbild an sich phänotypisch variabel und viele Symptome bzw. Leittumore unspezifisch sowie auch in der Allgemeinbevölkerung relativ häufig. Auch die klinischen diagnostischen Kriterien sind bei Ärzten aufgrund der Seltenheit oft unbekannt.

Passend zur Literatur war das erste auffällige PHTS-Symptom retrospektiv bei 5 von 8 der 24 mutationspositiven Patienten (63 %) mit vorliegenden Daten der Makrozephalus bei Geburt (Pilarski et al. 2013). Alle drei Patienten mit einem bekannten Normozephalus bei Geburt entwickelten im Verlauf einen Makrozephalus; der Zeitpunkt ließ sich allerdings retrospektiv nicht mehr ermitteln. Auch wenn die Daten lückenhaft sind, lassen sie vermuten, dass die Penetranz des Makrozephalus nahezu 100 % beträgt und dass sich der Makrozephalus bei einem nennenswerten Teil der PHTS-Patienten erst postnatal zu entwickeln scheint.

Bei den anderen mutationspositiven Patienten konnte anamnestisch das erste PHTS-typische Symptom nicht mit Sicherheit angegeben werden. Stets waren jedoch bei den anderen 19 mutationspositiven PHTS-Patienten kutane Papeln oder Mundschleimhautpapeln oder Hämangiome und Lipome bereits in der Kindheit manifest.

Ein weiteres Majorkriterium des CS sind neben dem Makrozephalus verschiedene Karzinome. Das früheste Karzinom in unserem Patientenkollektiv trat im 16. Lebensjahr in Form eines Schilddrüsenkarzinoms auf. In der Literatur sind Schilddrüsenkarzinome bei Smith et al. mit einem Fall bereits im 7. Lebensjahr beschrieben (Smith et al. 2011). Rustad et al. berichten einen Fall eines Schilddrüsenkarzinoms im 11. Lebensjahr (Rustad et al. 2006). In einer großen Studie mit 225 *PTEN*-mutationspositiven Patienten von denen 32 (14 %) an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, traten Schilddrüsenkarzinome bei *PTEN*-mutationspositiven Patienten in einem Durchschnittsalter von 35 Jahren auf (Frauen 32 Jahre, Männer 43 Jahre), Eine Altersspanne des Auftretens der Schilddrüsenkarzinome wurde in dieser Arbeit nicht erwähnt (Milas et al. 2012).

Auch in unserer Arbeit fiel ein frühes Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen auf. Im Kollektiv waren 3/16 (19 %) der mutationspositiven Patienten an einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt. Das Durchschnittsalter betrug hier 28 Jahre (16-39). Unsere Arbeit zeigt somit wie auch die Literatur, dass Schilddrüsenkarzinome vereinzelt vor dem 18. Lebensjahr auftreten.

Weitere, PHTS-assoziierte Karzinome treten laut Literatur, abgesehen von einzelnen Kasuistiken, im Erwachsenenalter auf (Tan et al. 2012); eine Beobachtung, die wir in unserer Arbeit nachvollziehen konnten. So wurde ein Endometriumkarzinom im Alter von 14 Jahren berichtet (Baker et al. 2013).

4.7. Relevanz der Daten für Vorsorgeuntersuchungen

Aufgrund des mehrfach beschriebenen Auftretens sehr frühmanifester Schilddrüsenkarzinome könnte ein früherer Beginn der Früherkennungsuntersuchungen bei PHTS-Patienten in Erwägung gezogen werden. Jährliche sonographische Untersuchungen der Schilddrüse ab Diagnosestellung werden deshalb auch in der kürzlich publizierten S1-Leitlinie für das PHTS im Kindes- und Jugendalter empfohlen (AMWF).

Von den Erstbeschreibern des CS wurden keine gastrointestinalen Karzinome berichtet (Lloyd and Dennis 1963). 36 % unserer 11 koloskopierten mutationspositiven CS-Patienten zeigten ein Adenom. Bei drei dieser Patienten war das Adenom zudem vor dem 50. Lebensjahr manifest. Es ist bekannt, dass Adenome im Gastrointestinaltrakt ein Entartungsrisiko haben. Die Existenz von Adenomen lässt ein erhöhtes Kolonkarzinomrisiko bei PHTS-Patienten vermuten. In unserem Patientenkollektiv zeigten sich jedoch ebenfalls keine kolorektale Karzinome. Andere Studien ermittelten zum Teil ein leicht erhöhtes Risiko der Entwicklung eines Kolonkarzinoms im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, allerdings passend zu unseren Daten erst im höheren Alter (Pilarski et al. 2011; Riegert-Johnson et al. 2010; Tutluer et al. 2012).

Bei Riegert-Johnson et al wird das Lebenszeitrisiko für ein Kolonkarzinom bei CS-Patienten mit 16 % im Alter von 70 Jahren angegeben, wobei die ersten Kolonkarzinome im 50. Lebensjahr beschrieben wurden (Riegert-Johnson et al. 2010).

Tan et al. geben das Lebenszeitrisiko für ein Kolonkarzinom mit 9 % und den Beginn des Risikos an einem Kolonkarzinom zu erkranken im 40. Lebensjahr an (Tan et al. 2012).

Nieuwenhuis et al. fanden in ihrer Arbeit in einem Alter von 60 Jahren ein kumulatives Risiko für kolorektale Karzinome von 20 % für Männer und 17 % für Frauen bei einer jedoch nicht vorhandenen Signifikanz (p -Wert 0,531) in Bezug zur Allgemeinbevölkerung. In dieser Studie wurden 88 Männer und 99 Frauen untersucht von denen jeweils 2 Männer und 2 Frauen an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren (Nieuwenhuis et al. 2014). Vor dem Alter von 60 Jahren beobachteten sie keine kolorektalen Karzinome.

Die während unserer Studie relevanten Vorsorgeempfehlungen sehen eine erste Koloskopie ab dem Alter von 50 Jahren vor.

Die Beobachtungen der großangelegten Studien (s.o.) führten dazu, dass am Ende vom Jahr 2010 bereits die Vorsorgeempfehlungen bezüglich der gastrointestinalen Diagnostik revidiert wurden und ein Beginn der koloskopischen Untersuchungen ab dem 35. Lebensjahr empfohlen wird (Adam et al. 1993).

4.8. Intra-/interfamiliäre Variabilität

Wir untersuchten vier Familien, in denen mehr als ein Familienangehöriger von einer Mutation betroffen war. In allen vier Familien war interindividuell kaum eine Übereinstimmung des beobachteten Phänotyps zu sehen. Ähnliches findet man auch in der vorhandenen Literatur (Erkek et al. 2005b). Erkek et al. (2005) schreiben, dass es in ein und derselben Familie bei einem Patienten zu dem Phänotyp eines BRRS kommen kann, während ein anderer Angehöriger dieser Familie von einem CS betroffen ist (Erkek et al. 2005b). Allerdings wäre es hier auch möglich, dass der BRRS-Patient noch zu jung war, um CS-Symptome zu zeigen und die zum Teil nur gering ausgeprägten BRRS-Symptome beim CS-Patienten in der Kindheit übersehen wurden, denn die BRRS- und die CS-Symptomatik stellt in der Regel eine lediglich altersspezifische Manifestation des gleichen, insgesamt aber klinisch sehr variablen Krankheitsbildes dar. Hämangiome, Lipome und ein Makrozephalus kommen deshalb sowohl bei BRRS – als auch bei CS-Patienten vor.

Da die erkrankten Kinder unserer Studie noch sehr jung waren, konnten sie noch nicht typische spätmanifeste PHTS-Symptome entwickeln. Interessanterweise zeigten aber mindestens ein Drittel (6/16) der *PTEN*-mutationspositiven CS-Patienten mit einem Makrozephalus und Lipomen bzw. Hämangiomen bereits in der Kindheit Symptome eines BRRS bzw. erfüllten die klinischen Kriterien eines BRRS. Von diesen 6 Patienten wurden zwei Drittel Patienten im Kindes- bzw. Jugendalter auf ein PHTS untersucht.

Ein Problem bei der Erfassung der zeitlichen Entwicklung PHTS-typischer Symptome entstand durch den empfohlenen Beginn der Vorsorgeuntersuchungen nach der Pubertät. Dieses Alter hatten die Kinder jedoch alle noch nicht erreicht. Somit waren die Kinder beim letzten Kontakt nicht auf alle möglichen PHTS-assoziierten Symptome untersucht worden. Diese wenigen hier beschriebenen Fälle sind somit keine valide Basis für eine Beschreibung der Variabilität und liefern hier nur einen Einblick in die polymorphen Phänotypen von PHTS-Patienten.

4.9. Versorgungsstrukturen

Diese Arbeit war der Ausgangspunkt für die Gründung einer Selbsthilfegruppe für alle PHTS-Patienten, die seitdem erfolgreich und wachsend fortgeführt wird (www.shg-cobald.de). Des Weiteren intensivierten wir die Kooperation mit dem Zentrum für Kinderheilkunde und der gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Klinik und Poliklinik am Universitätsklinikum Bonn. Hierdurch wurden die Vorsorgestrukturen weiter ausgebaut und insbesondere das Früherkennungsprogramm für CS-Patienten etabliert. Gemeinsam mit dem Zentrum für Kinderheilkunde wurde außerdem die erste S1-Leitlinien im deutschsprachigen Raum zur Vorsorge bei BRRS-Patienten erarbeitet (Leitlinie).

4.10. Methodische Einschränkungen

Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes stand uns nur eine vergleichsweise begrenzte Anzahl an Patienten zur Verfügung, weshalb nur begrenzt statistisch sinnvolle Auswertungen möglich waren. Trotzdem handelt es sich um eines der größten, wenn nicht das größte Patientenkollektiv im deutschsprachigen Raum.

In den Interviews mit den Patienten fiel immer wieder auf, dass es bei den Patienten einen großen Informationsbedarf über ihre Erkrankung gab. Einige Patienten waren über

die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen und einen möglichen Krankheitsverlauf kaum bis gar nicht informiert, weshalb sie einige Vorsorgeuntersuchungen bisher gar nicht durchführen ließen, was zur Folge hatte, dass wir keine Untersuchungsergebnisse der jeweiligen nicht durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen erhielten. Insbesondere bezüglich benigner Veränderungen blieben die Daten trotz großem Aufwand der Befundbeschaffung und Anamnese lückenhaft.

Aufgrund der Einschlusskriterien für die Initiierung einer genetischen Diagnostik sowie dem retrospektiven Studiendesign kam es zu einer, allerdings unvermeidbaren Datenverzerrung bzw. Selektion hinsichtlich bestimmter Symptome. Dies trifft allerdings auch auf die Daten der publizierten Fallserien zu, da entsprechende prospektive Studien an einem größeren Kollektiv frühzeitig prädiktiv getesteter Anlageträger extrem aufwändig und langwierig wären. Schwere Verläufe werden in einer retrospektiven Untersuchung möglicherweise nicht adäquat erfasst; umgekehrt kann die möglicherweise besonders gründliche Untersuchung der Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch zu einer scheinbaren Häufung bestimmter Symptome führe

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die umfassende phänotypische Charakterisierung eines der größten Patientenkollektive im deutschsprachigen Raum ($n = 86$) mit genetisch gesichertem oder klinisch vermutetem PTEN-Hamatom-Tumor-Syndrom (PHTS), einer autosomal-dominant erblichen System-Erkrankung. Klinisch kann das früh-manifeste Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom (BRRS) vom spätmanifesten Cowden-Syndrom (CS) unterschieden werden. Insbesondere sollten Spektrum und Häufigkeit von Tumoren verschiedener Subgruppen evaluiert und verglichen werden.

Maligne Tumore fanden sich bei 56-64 % der CS-, aber bei keinem der BRRS-Patienten. Beim klinisch und genetisch gesicherten CS wurde ein Risiko von 85 % bzw. 84 % für mindestens ein Malignom bis zum Alter von 51 bzw. 45 Jahren errechnet (28fach erhöht). Der große geschlechtsspezifische Unterschied beim CS erklärt sich durch das Überwiegen gynäkologischer Karzinome (Mamma, Endometrium). Das Risiko für ein Mammakarzinom bis zum 52. Lebensjahr betrug für CS-Patientinnen 77 % (14fach erhöht) bei großen Konfidenzintervallen.

Die Ergebnisse entsprechen in der Größenordnung den publizierten Daten, welche stark durch die definierten Leitumore bestimmt werden. Unterschiede zwischen den Studien sind am ehesten durch insgesamt geringe Fallzahlen stochastisch bedingt, auf eine ungenaue Phänotypisierung der publizierten Patienten sowie eine Rekrutierungsverzerrung zurückzuführen.

Hinsichtlich des Tumorspektrums fanden sich zwischen den genetisch geklärten und ungeklärten CS- sowie den geklärten und ungeklärten BRRS-Patienten keine signifikanten Unterschiede. Der ähnliche Phänotyp lässt vermuten, dass ein Teil der ätiologisch ungeklärten Fälle auf Mutationen im PTEN-Gen oder anderen Genen des Signalweges beruht, die in der Routinediagnostik nicht erfasst werden. Das große Kollektiv von mutationsnegativen Patienten ohne klinische Verdachtskriterien unterschied sich deutlich von den anderen Gruppen.

Alle endoskopierte Patienten zeigten Polypen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt, was auf eine hohe Prävalenz trotz des nur moderat erhöhten Darmkrebsrisikos hinweist.

Eine Makrozephalie fand sich bei der überwiegenden Anzahl der PHTS-Patienten, aber unmittelbar postnatal nur bei 50-75 % der Mutationsträger, was die klinischen Gemeinsamkeiten von CS und BRRS unterstreicht; andererseits handelt es sich beim postnatalen Makrozephalus um kein obligates Symptom eines PHTS.

Bei 22 % aller Patienten (63 % der PTEN-CS) wurden Befunde erhoben, die dem nicht-atopischen, immunologischen Spektrum zugeordnet werden können (u.a. Autoimmunthyreoiditis, lymphofollikuläre Hyperplasie). Die Patienten wurden durch eine kooperierende Arbeitsgruppe molekular-immunologisch aufgearbeitet und gemeinsam publiziert (Heindl et al., 2012).

Beim PHTS ließ sich eine deutlich verzögerte Diagnosestellung nachweisen: Im Durchschnitt vergingen beim PTEN-CS 16 und beim PTEN-BRRS 8 Jahren zwischen dem Auftreten des ersten PHTS-typischen Befundes und dem klinischen Verdacht auf ein PHTS. 38 % der PTEN-CS-Patienten mit Makrozephalie und Lipomen bzw. Hämangiomen zeigten bereits in der Kindheit Symptome, die eine korrekte klinische Diagnose deutlich früher ermöglicht hätten.

Wie bei anderen retrospektiven Studien wird die Aussagekraft der Befunde durch methodische Schwierigkeiten eingeschränkt. Hierzu zählen die Datenverzerrung durch die unvermeidbare Patientenselektion hinsichtlich bestimmter Symptome, das Überwiegen erkrankten Patienten, die geringen Fallzahlen der Subgruppen sowie die Unterrepräsentanz von Patienten mit schweren, ggf. frühen letalen Verläufen oder kognitiven Einschränkungen.

Durch die vorliegende Studie konnte ein im internationalen Vergleich relativ großes Patientenkollektiv klinisch umfassend aufgearbeitet und Bioproben archiviert werden. Dies ermöglichte genetische Anschlussprojekte und die Beteiligung an wissenschaftlichen Kooperationen.

Die erhobenen Daten unterstützten die Erarbeitung der ersten S1-Leitlinie für das BRRS (AWMF-Register-Nr. 174-025); der Patientenkontakt war darüber hinaus Ausgangspunkt der Gründung einer Selbsthilfegruppe für PHTS-Patienten im deutschsprachigen Raum.

Zur Verbesserung der Datenlage bezüglich Tumorspektrum und altersabhängiger Penetranz sind größere Patientenkollektive und der Einschluss prospektiver klinischer Befunde betroffener Angehöriger nötig, die nur im Rahmen langjähriger multizentrischer Studien möglich sind.

Ja/Nein

Wenn ja, welche?.....

- Wie ist der Zahnstatus des Patienten? Gut / normal / schlecht

Endokrinologie

- Sind gutartige Schilddrüsenveränderungen bei dem Patienten bekannt? Ja/ Nein

Wenn ja, welche und seit wann? (auch Entzündungen)

.....

Gynäkologische Diagnostik

- Sind gutartige Veränderungen des Urogenitaltraktes bekannt? Ja/ Nein

Wenn ja, welche und seit wann?

.....

- Bestehen gutartige Veränderungen der Brust? Ja/ Nein

Wenn ja, welche und seit wann?

.....

- Sonstige Gynäkologische Auffälligkeiten? (z.B. Myome, Polypen etc.)

Makrozephalus?

- Wie groß ist der Kopfumfang des Patienten aktuell?
- Der der Eltern?.....
- Wie groß war der Kopfumfang des Patienten bei Geburt?.....

Orthopädische Diagnostik?

- Leidet der Patient an orthopädischen Erkrankungen (auch häufige Rückenschmerzen)? Ja/Nein

Wenn Ja, Beschreibung der Beschwerden und seit wann bestehen sie?

.....

.....

Sonstiges?

- Details über mögliche weitere gesundheitliche Probleme mit Diagnosedatum (z.B. Diabetes, Asthma, Allergien, Schlaganfall, Sehschwäche)

.....

.....

.....

.....

Tumoren

- Details über Karzinome und benigne Tumoren des Cowden Patienten (behandelnden Arzt unten angeben)

Art	Diagnose wurde durch folgende Untersuchung bestätigt:	Histologisches Ergebnis	Lokalisation	Alter bei Diagnosestellung

Art der Tumorbehandlung:

.....

Eltern des Patienten

Mutter: Name

Oder **Alter**, falls am Leben oder Alter bei letztem Kontakt mit der Familie

Vater: Name

Sind die **Eltern des PHTS- Patienten**:

beide verstorben?

beide am Leben?

nur Mutter verstorben

unbekannt

nur Vater verstorben

Gibt es Dokumentationen von Karzinomen?

• der Mutter?

Ja / Nein / unbekannt

• des Vaters?

Ja / Nein / unbekannt

Details über durchgeführte Operationen von möglichen Karzinomen der Eltern:

	Mutter	Vater
Operationsdatum		
Krankenhaus		
Art der Operation		

Details über andere schwerwiegende gesundheitliche Probleme der Eltern (inkl. Auffälligkeiten an Haut und Schleimhäuten)

Mutter

Vater

.....

.....

Sind andere Familienangehörige betroffen?

Ja/Nein

Wenn ja, wovon genau und wer?

.....

.....



Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität

Medizinische Fakultät

Ethik – Kommission

Ethik-Kommission - Medizinische Fakultät Bonn
Biomedizinisches Zentrum, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

persönlich / vertraulich

Herr

PD Dr. S. Aretz

Institut für Humangenetik

UK Bonn

Sigmund-Freud-Str. 25

53105 Bonn / durch Boten

53105 Bonn, 09.06.10

Sigmund-Freud-Str. 25
Biomedizinisches Zentrum
Zimmer 2G 029

Durchwahl: 287 - 51 931
Telefax: 287 - 51 932
(Vorwahl national: 02-28-;
international: +49 -2 28-)
e-mail: ethik@uni-bonn.de
Internet: <http://ethik.meb.uni-bonn.de>

Lfd. Nr. 098/10

Bitte stets angeben!

Betr.: Antrag an die Ethik-Kommission

Studientitel: Klinische und molekulargenetische Charakterisierung von Patienten mit (Verdacht auf) *PTEN*-Hamartom-Tumor-Syndrom

Sponsor: Deutsche Krebshilfe e.V. und Institut für Humangenetik, UK Bonn

- Checkliste / Antrag
- Patienteninformation und Einverständnis / Anschreiben an Patienten

Sehr geehrter Herr Kollege Aretz,

die Ethik-Kommission für klinische Versuche am Menschen und epidemiologische Forschung mit personenbezogenen Daten der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn ist nach Beratung des o.g. Antrags auf ihrer Sitzung am 07.06.2010 zu dem Beschluss gekommen, gegen die o.g. Studie keine grundsätzlichen berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken zu erheben.

Vor einer abschließenden Bewertung bittet die Ethik-Kommission um Klärung bzw. Berücksichtigung folgender Punkte und um Zusendung entsprechend geänderter Unterlagen in 1-facher, markierter Form:

- 1) Der vorgeschlagene Weg der Kontaktaufnahme mit den Patienten / Eltern ist datenschutzrechtlich problematisch. Der behandelnde Arzt darf die Kontaktdetails nur mit Einverständnis der Patienten/Eltern weitergeben. Somit müsste der behandelnde Arzt die Patienten / Eltern über die geplante Studie vorab informieren und das Einverständnis einholen, dass diese einer Kontaktaufnahme durch die Studienleitung zustimmen.
- 2) Die Probandeninformation ist im Ductus uneinheitlich, teilweise ist sie wie eine allgemeine Informationsschrift abgefasst und in anderen Passagen persönlich an die Probanden (mit Ansprache) gerichtet. Sie sollte durchgängig als eine an die Probanden gerichtete Informationsschrift abgefasst werden.

-
- 3) In der Probandeninformation wird erläutert, dass die Ethik-Kommission die Studie genehmigt hätte. Die Ethik-Kommission gibt eine – gegebenenfalls positive – Bewertung ab.
 - 4) In der Probandeninformation wird erläutert, dass die Daten und Proben unter Umständen „anonymisiert“ weitergegeben würden. Die Ethik-Kommission geht davon aus, dass hier lediglich eine Pseudonymisierung vorgenommen wird.
 - 5) Warum wird den Patienten keine Informationsoption über – zumindest klinisch relevante – Zufallsbefunde angeboten?
 - 6) Da studienbedingte Blutentnahmen vorgesehen sind, müsste über die mit einer Blutentnahme verbundenen Risiken umfänglich informiert werden.
 - 7) In den Informationsschrift müsste deutlicher werden, dass kurzfristig ein unmittelbarer Nutzen von einer Studienteilnahme nicht zu erwarten.
 - 8) Vor diesem Hintergrund erscheint eine studienbedingte Blutentnahme bei Minderjährigen problematisch. Hier sollte daher eine Blutentnahme nur als zusätzliche Blutentnahme im Rahmen einer Routineblutentnahme erfolgen.
 - 9) Soweit Minderjährige eingeschlossen werden sollen, müssten altersstufengerechte Informationsschriften und Einwilligungserklärung für Kinder/Jugendliche erstellt werden.

Änderungen im Prüfplan müssen der Ethik-Kommission mitgeteilt werden und bedürfen der erneuten Beratung.

Des Weiteren müssen Änderungen bei den beteiligten Prüffärzten der Ethik-Kommission unverzüglich mitgeteilt werden.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP Richtlinien. Den Beratungen der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn liegt gemäß der gültigen Berufsordnung die maßgebende Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der letzten revidierten Fassung zugrunde.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. K. Racké
Vorsitzender der Ethik-Kommission



Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität

Medizinische Fakultät Ethik – Kommission

Ethik-Kommission - Medizinische Fakultät Bonn
Biomedizinisches Zentrum, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

persönlich / vertraulich

Herr

PD Dr. S. Aretz

Institut für Humangenetik

UK Bonn

Sigmund-Freud-Str. 25

53105 Bonn / durch Boten

53105 Bonn, 05.07.2010

Sigmund-Freud-Str. 25
Biomedizinisches Zentrum
Zimmer 2G 029

Durchwahl: 287 – 51 931
Telefax: 287 – 51 932
(Vorwahl national: 02 28-;
international: + 49 -2 28-)
e-mail: ethik@uni-bonn.de
Internet: <http://ethik.meb.uni-bonn.de>

Lfd. Nr. 098/10

Bitte stets angeben!

Betr.: Antrag an die Ethik-Kommission

Studientitel: Klinische und molekulargenetische Charakterisierung von Patienten mit (Verdacht auf) PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom

Sponsor: Deutsche Krebshilfe e.V. und Institut für Humangenetik, UK Bonn

Hier: Ihr Schreiben vom 18.06.2010 – Eingang 18.06.2010

- Geänderte Patienteninformation und Einverständnis / Anschreiben an Patienten

Sehr geehrter Herr Kollege Aretz,

die Ethik-Kommission für klinische Versuche am Menschen und epidemiologische Forschung mit personenbezogenen Daten der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn ist Ihre Stellungnahme sowie die o.g. geänderten Unterlagen geprüft und sieht darin die Punkt des Schreibens vom 09.06.2010 hinreichend berücksichtigt.

Im Übrigen wird auf unser Schreiben (Votum) vom 09.06.2010 verwiesen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. K. Racké

Vorsitzender der Ethik-Kommission

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: PHTS-typische papillomatöse Mundschleimhautveränderungen bei einer Cowden-Patientin. Quelle: (Kionke et al. 2012)	13
Abb. 2: Ethnische Herkunft der eingeschlossenen Patienten	29
Abb. 3: Alle Malignome im gesamten Kollektiv (*nur weibliche Patienten)	32
Abb. 4: 5/35 männliche Patienten mit Malignom	32
Abb. 5: 16/51 weibliche Patienten mit Malignom	33
Abb. 6: Kumulative Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken (ohne Hauttumoren) im Gesamtkollektiv	34
Abb. 7: Kumulative Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken (ohne Hautkrebs) im Kollektiv der mutationspositiven Patienten	35
Abb. 8: Gesamt – SIR für alle Malignome (außer Hautkrebs). Alle Patienten n=86, <i>PTEN</i> -Mutationsträger n=24.....	36
Abb. 9: Kumulative Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, im Kollektiv der weiblichen Patienten mit klinisch gesichertem CS	38
Abb. 10: Kumulative Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, im Kollektiv der mutationspositiven Patientinnen mit CS (n = 13).....	39
Abb. 11: Gesamt – SIR für Brustkrebs. Relatives Risiko (Standard Incidence ratio, SIR), an einem Mammakarzinom zu erkranken, bezogen auf CS-Patientinnen mit und ohne <i>PTEN</i> -Mutation und bezogen auf die absolute Zahl von Mammakarzinomen bei beiden CS-Gruppen.....	40

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mutationsdetektionsraten im <i>PTEN</i> -Gen bei PHTS-Patienten.....	8
Tab. 2: Diagnosekriterien für das Cowden-Syndrom 2008	12
Tab. 3: Empfohlene Vorsorgeuntersuchungen des NCCN von 2007 für alle PHTS- Patienten	16
Tab. 4: Revidierte (Änderungen fett hervorgehoben) und seit 2014 aktuelle Vorsorge-Empfehlungen für PHTS- Patienten und Risikopersonen	18
Tab. 5: Gesamtkollektiv der kontaktierten, nicht verwandten Patienten.....	26
Tab. 6: Kollektiv der Patienten mit Rückantwort	26
Tab. 7: Rekrutierte Patienten.....	27
Tab. 8: Häufigkeit und Verteilung von Malignomen im Patientenkollektiv	31
Tab. 9: Daten zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken (ohne Hautkrebs) im gesamten Kollektiv der klinisch gesicherten CS-Patienten (n=27, Krankheitsereignisse gesamt: n=15)	34
Tab. 10: Daten zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken (ohne Hautkrebs) im Kollektiv der mutationspositiven Patienten (insgesamt beobachtete Patienten: n= 16, Krankheitsereignisse gesamt: n=8)	36
Tab. 11: Histologische Befunde der Mammakarzinome	37
Tab. 12: Daten zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, im Kollektiv der weiblichen Patienten mit klinisch gesichertem CS (n=23, Krankheitsereignisse gesamt: n=8)	38
Tab. 13: Daten zur Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, im Kollektiv der mutationspositiven CS- Patientinnen (n=13, Krankheitsereignisse gesamt: n=3)	39
Tab. 14: Verteilung der histologischen Typen der Schilddrüsenkarzinome	40
Tab. 15: Häufigkeit der benignen Raumforderungen in den Patientengruppen	42
Tab. 16: Alle endoskopierte Patienten (= Patienten mit nachweisbaren Polypen)	43
Tab. 17: Art und Verteilung gastrointestinaler Polypen der endoskopierte Patienten mit vorliegenden histologischen Befunden (n=15).....	44
Tab. 18: Autoimmunerkrankungen.....	47

Tab. 19: Sonstige Symptome	51
Tab. 20: Familien mit einer pathogenen <i>PTEN</i> -Mutation	52
Tab. 21: Durchschnittsalter und Spannweite (Jahre) der Erstmanifestation und der klinischen Verdachtsdiagnose	53
Tab. 22: Symptome der Familie 36 mit Mutation <i>PTEN</i> :c.445C>T;p.Gln149*	54
Tab. 23: Symptome der Familien 45 und 80 mit Mutation c.388>T;p.Arg130*	55
Tab. 24: Lebenszeitrisiko für Karzinome.....	60

9. Literaturverzeichnis

- Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al. GeneReviews. Seattle: University of Washington, 1993
- Agrawal S, Eng C. Differential expression of novel naturally occurring splice variants of PTEN and their functional consequences in Cowden syndrome and sporadic breast cancer. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 777–787
- Akiyama Y, Ikeda J, Ibayashi Y, Nonaka T, Asai Y, Houkin K. Lhermitte-Duclos disease with cervical paraspinal arteriovenous fistula. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006; 46: 446–449
- Angoules A, Tsapakis EM, Polyzois I, Gamie Z, Rankine JJ, Tsiridis E. Cowden syndrome. Managing multiple skeletal metastases of different origin: a case report. *Cases J* 2008; 1: 265
- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Stolte M, Entius MM, Loff S, et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 702–709
- Aslam A, Coulson IH. Cowden syndrome (multiple hamartoma syndrome). *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 957–959
- Backe J. Brustkrebs beim Mann. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: 1168–1171
- Baker WD, Soisson AP, Dodson MK. Endometrial cancer in a 14-year-old girl with Cowden syndrome: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 876–878
- Barbosa M, Henrique M, Pinto-Basto J, Claes K, Soares G. Prostate cancer in Cowden syndrome: somatic loss and germline mutation of the PTEN gene. *Cancer Genet* 2011; 204: 224–225
- Baù MG, Arisio R, Cristini G, Bertone E, Campogrande M. Screening-detected breast carcinoma in a patient with Cowden syndrome. *Breast* 2004; 13: 239–241
- Bhargava R, Au Yong KJ, Leonard N. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: MRI neuroimaging features in a series of 7 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 402–406
- Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 1151–1157

- Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM, Viljoen DL, et al. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet* 1999; 84: 389–395
- Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 1289–1300
- Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2013; 50: 255–263
- Buisson P, Leclair MD, Jacquemont S, Podevin G, Camby C, David A, et al. Cutaneous lipoma in children: 5 cases with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1601–1603
- Capitán Cañadas LM, Salinas Sánchez JL, Martínez Castillo SL, Labrot Moleón IL, Durán Moreno D, Sánchez López D, et al. Multiple oral fibropapillomatosis as an initial manifestation of Cowden Syndrome. Case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E319-24
- Chen HH, Händel N, Ngeow J, Muller J, Hühn M, Yang HT, et al. Immune dysregulation in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome: Analysis of FOXP3 regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 607-620.e15
- Chow LM, Baker SJ. PTEN function in normal and neoplastic growth. *Cancer Lett* 2006; 241: 184–196
- Cleveland Clinic GMI. Risk calculator for estimating a patient's risk for pten mutation. www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/ (Zugriffsdatum 24.10.2016). 2016
- Coriat R, Mozer M, Caux F, Caux E, Chryssostalis A, Terris B, et al. Endoscopic findings in Cowden syndrome. *Endoscopy* 2011; 43: 723–726
- Derrey S, Proust F, Debono B, Langlois O, Layet A, Layet V, et al. Association between Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease: report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol* 2004; 61: 447–454; discussion 454
- Eng C. Mendelian genetics of rare--and not so rare--cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1214: 70–82
- Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003; 22: 183–198
- Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000; 37: 828–830

- Eng C, Murday V, Seal S, Mohammed S, Hodgson SV, Chaudary MA, et al. Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease in a family: a single genetic syndrome with pleiotropy? *J Med Genet* 1994; 31: 458–461
- Erkek E, Hizel S, Sanlý C, Erkek AB, Tombakoglu M, Bozdogan O, et al. Clinical and histopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 639–643
- Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001; 38: 159–164
- Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA. Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 577–583
- Figer A, Kaplan A, Frydman M, Lev D, Paswell J, Papa MZ, et al. Germline mutations in the PTEN gene in Israeli patients with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome and women with familial breast cancer. *Clin Genet* 2002; 62: 298–302
- Frisk T, Foukakis T, Dwight T, Lundberg J, Höög A, Wallin G, et al. Silencing of the PTEN tumor-suppressor gene in anaplastic thyroid cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 35: 74–80
- Gammon A, Jaspersen K, Kohlmann W, Burt RW. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 219–231
- Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C. Cowden syndrome. *Semin Oncol* 2007; 34: 428–434
- Hanssen AM, Fryns JP. Cowden syndrome. *J Med Genet* 1995; 32: 117–119
- Hashimoto H, Iida J, Masui K, Nishi N, Sakaki T. Recurrent Lhermitte-Duclos disease--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997; 37: 692–696
- He X, Arrotta N, Radhakrishnan D, Wang Y, Romigh T, Eng C. Cowden syndrome-related mutations in PTEN associate with enhanced proteasome activity. *Cancer Res* 2013; 73: 3029–3040
- Heindl M, Händel N, Ngeow J, Kionke J, Wittekind C, Kamprad M, et al. Autoimmunity, intestinal lymphoid hyperplasia, and defects in mucosal B-cell homeostasis in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Gastroenterology* 2012; 142: 1093-1096.e6

- Hendricks LAJ, Hoogerbrugge N, Schuurs-Hoeijmakers JHM, Vos JR. A review on age-related cancer risks in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Clin Genet* 2021; 99: 219–225
- Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med* 2009; 11: 687–694
- Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 289–301
- Innella G, Bonora E, Neri I, Viridi A, Guglielmo A, Pradella LM, et al. Hamartoma Tumor Syndrome: Skin Manifestations and Insights Into Their Molecular Pathogenesis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 688105
- Kionke J, Grundmann T, Bullmann C, Auber B. [Multiple hemangiomas, polyposis coli, endometrial and papillary thyroid cancer]. *Internist (Berl)* 2012; 53: 625–629
- Koksal Y, Sahin M, Koksal H, Orhan D, Unal E, Alagoz E. Thyroid medullary carcinoma in a teenager with Cowden syndrome. *Laryngoscope* 2007; 117: 1180–1182
- Komiya T, Blumenthal GM, DeChowdhury R, Fioravanti S, Ballas MS, Morris J, et al. A Pilot Study of Sirolimus in Subjects with Cowden Syndrome or Other Syndromes Characterized by Germline Mutations in. *Oncologist* 2019; 24: 1510-e1265
- Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet* 2007; 44: 579–585
- Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 698–706
- Latiff ZA, Atmawidjaja RW, RajaLope RJ, Syed Omar SA, Syed Zakaria SZ, Jamal RA. Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome. *Ann Acad Med Singap* 2010; 39: 578–2
- Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963; 58: 136–142
- Lopiccolo J, Ballas MS, Dennis PA. PTEN hamartomatous tumor syndromes (PHTS): rare syndromes with great relevance to common cancers and targeted drug development. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63: 203–214

Lynch NE, Lynch SA, McMenamin J, Webb D. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: a cause of extreme macrocephaly and neurodevelopmental delay. *Arch Dis Child* 2009; 94: 553–554

Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 507–515

Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1461–1472

Melbārde-Gorkuša I, Irmejs A, Bērziņa D, Strumfa I, Aboliņš A, Gardovskis A, et al. Challenges in the management of a patient with Cowden syndrome: case report and literature review. *Hered Cancer Clin Pract* 2012; 10: 5

Milas M, Mester J, Metzger R, Shin J, Mitchell J, Berber E, et al. Should patients with Cowden syndrome undergo prophylactic thyroidectomy? *Surgery* 2012; 152: 1201–1210

Molvi M, Sharma YK, Dash K. Cowden Syndrome: Case Report, Update and Proposed Diagnostic and Surveillance Routines. *Indian J Dermatol* 2015; 60: 255–259

Ngeow J, Stanuch K, Mester JL, Barnholtz-Sloan JS, Eng C. Second malignant neoplasms in patients with Cowden syndrome with underlying germline PTEN mutations. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1818–1824

Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, Yntema HG, Evans DG, Colas C, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam Cancer* 2014; 13: 57–63

Piccione M, Fragapane T, Antona V, Giachino D, Cupido F, Corsello G. PTEN hamartoma tumor syndromes in childhood: description of two cases and a proposal for follow-up protocol. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 2902–2908

Pilarski R. Hamartoma Tumor Syndrome: A Clinical Overview. *Cancers (Basel)* 2019; 11

Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009; 18: 13–27

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1607–1616

- Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 323–326
- Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48: 505–512
- Podsypanina K, Ellenson LH, Nemes A, Gu J, Tamura M, Yamada KM, et al. Mutation of Pten/Mmac1 in mice causes neoplasia in multiple organ systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 1563–1568
- Popescu MD, Burnei G, Draghici L, Draghici I. Proteus Syndrome: a difficult diagnosis and management plan. *J Med Life* 2014; 7: 563–566
- Raizis AM, Ferguson MM, Robinson BA, Atkinson CH, George PM. Identification of a novel PTEN mutation (L139X) in a patient with Cowden disease and Sjögren's syndrome. *Mol Pathol* 1998; 51: 339–341
- Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010; 8: 6
- Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res* 1997; 57: 4736–4738
- Romano C, Schepis C. PTEN gene: a model for genetic diseases in dermatology. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 252457
- Rustad CF, Bjørnslett M, Heimdal KR, Mæhle L, Apold J, Møller P. Germline PTEN mutations are rare and highly penetrant. *Hered Cancer Clin Pract* 2006; 4: 177–185
- Shiovitz S, Everett J, Huang SC, Orloff MS, Eng C, Gruber SB. Head circumference in the clinical detection of PTEN hamartoma tumor syndrome in a clinic population at high-risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 459–465
- Smith JR, Marqusee E, Webb S, Nose V, Fishman SJ, Shamberger RC, et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 34–37
- Sogol PB, Sugawara M, Gordon HE, Shellow WV, Hernandez F, Hershman JM. Cowden's disease: familial goiter and skin hamartomas. A report of three cases. *West J Med* 1983; 139: 324–328

- Stambolic V, Tsao MS, Macpherson D, Suzuki A, Chapman WB, Mak TW. High incidence of breast and endometrial neoplasia resembling human Cowden syndrome in *pten*^{+/-} mice. *Cancer Res* 2000; 60: 3605–3611
- Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986; 29: 222–233
- Stratakis C. A. Genetics of Carney complex and related familial lentiginoses, and other multiple tumor syndromes. *Front Biosci* 2000; 5: D353-66
- Stratakis Constantine A. Genetics of Peutz-Jeghers Syndrome, Carney Complex and Other Familial Lentiginoses. *Horm Res Paediatr* 2000; 54: 334–343
- Sutphen R, Diamond TM, Minton SE, Peacocke M, Tsou HC, Root AW. Severe Lhermitte-Duclos disease with unique germline mutation of PTEN. *Am J Med Genet* 1999; 82: 290–293
- Suzuki A, de la Pompa JL, Stambolic V, Elia AJ, Sasaki T, del Barco Barrantes I, et al. High cancer susceptibility and embryonic lethality associated with mutation of the PTEN tumor suppressor gene in mice. *Curr Biol* 1998; 8: 1169–1178
- Tan MH, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen JL, Rybicki LA, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 42–56
- Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 400–407
- Tan WH, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AI, Mulliken JB, et al. The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management. *J Med Genet* 2007; 44: 594–602
- Teresi RE, Zbuk KM, Pezzolesi MG, Waite KA, Eng C. Cowden syndrome-affected patients with PTEN promoter mutations demonstrate abnormal protein translation. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 756–767
- Tisch M, Kraft K, Danz B, Maier H. Kavernöses Hämangiom der Glandula parotis im Erwachsenenalter. *HNO* 2005; 53: 879–883
- Tutluer S, Tanriover MD, Guven GS. Cowden syndrome: a major indication for extensive cancer surveillance. *Med Oncol* 2012; 29: 1365–1368

Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical Spectrum of PTEN mutations. *Annu Rev Med* 01 27; 71: 103–116

Zhou XP, Woodford-Richens K, Lehtonen R, Kurose K, Aldred M, Hampel H, et al. Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 704–711

Zori RT, Marsh DJ, Graham GE, Marliss EB, Eng C. Germline PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80: 399–402

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Danken, die mich auf dem Weg zur Vollendung meiner Promotion begleitet haben. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Aretz und Frau Dr. Spier dafür, dass ich in ihrer Arbeitsgruppe dieses interessante und anspruchsvolle Promotionsthema bearbeiten durfte. Zudem danke ich beiden für die stete Hilfsbereitschaft und den stets interessanten fachlichen Austausch.

Ich danke meinen Eltern Jutta und Holger Kionke für die während der gesamten Arbeit immer wieder aufbauenden Worte.

Ich danke allen meinen Freunden, die stets Verständnis gezeigt haben. Hier danke ich auch meinen durch diese Arbeit neu gewonnenen Freunden in Bonn, die mir die Zeit in Bonn unvergessen gemacht haben. In meiner eigentlichen Heimat in Norddeutschland danke ich Dr. Lara Schiller, die für die letzten motivierenden Worte vor Vollendung dieser Arbeit gesorgt hat.

11. Publikationen

Kionke, J., T. Grundmann, et al. "[Multiple hemangiomas, polyposis coli, endometrial and papillary thyroid cancer]." Internist (Berl) **53**(5): 625-9. doi: 10.1007/s00108-012-3021-x

Heindl, M., N. Handel, et al. "Autoimmunity, intestinal lymphoid hyperplasia, and defects in mucosal B-cell homeostasis in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome." Gastroenterology **142**(5): 1093-1096 e6. doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.011

Chen HH, Händel N, et al. "Immune dysregulation in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome: Analysis of FOXP3 regulatory Tcells." J Allergy Clin Immunol. pii: S0091-6749(16)30497-3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.059

Plamper M, Schreiner F, et al. „Thyroid disease in children and adolescents with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS).“ Eur J Pediatr. 2018 Mar;**177**(3):429-435. doi: 10.1007/s00431-017-3067-9