

# **Die Rolle der Ösophagogastroduodenoskopie für die Vorsorge von Magen- und Duodenalkarzinomen bei Patienten mit Lynch Syndrom**

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

**Zohal Heydari**  
aus Sangetakht/Afghanistan  
2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Jacob Nattermann
2. Gutachter: Prof. Dr. Tim Oliver Vilz

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.02.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I für Innere Medizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Historie	7
1.2 Epidemiologie	8
1.3 Molekulargenetik	8
1.4 Diagnostik	9
1.5 Vorsorgeuntersuchung	12
1.6 Klinik	13
1.6.1 Adenom-Karzinom-Sequenz	15
1.7 Magenkarzinom	18
1.7.1 Endoskopische Diagnostik	18
1.7.2 Endoskopische Intervention	19
1.7.3 Chirurgische Maßnahmen	20
1.8 Präkanzerosen	20
1.9 Dünndarmkarzinom	21
1.9.1 Chirurgische Maßnahmen	22
1.10 Prävention	22
1.11 Differentialdiagnosen	22
1.12 Fragestellung	24
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>25</b>
2.1 Art, Dauer und Erhebungszeitraum	25
2.2 Einschlusskriterien	25
2.3 Patientenkollektiv	25
2.4 Endoskopische Untersuchungen	25
2.5 Datenerhebung	25
2.6 Statistische Methode	26
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	28
3.2 Endoskopische Ergebnisse im Überblick	29
3.3 Magen und Ösophagus	30
3.3.1 Gastritis	33

3.3.2	Intestinale Metaplasie	35
3.3.3	Barrett Ösophagus	35
3.4	Duodenum	36
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>39</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>51</b>

## Abkürzungsverzeichnis

FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
GIT	Gastrointestinaltrakt
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
HP	Helicobacter pylori
IM	Intestinale Metaplasie
KRK	Kolorektales Karzinom
LS	Lynch Syndrom
MMR	Mismatch Repair
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie

## 1. Einleitung

Das Lynch Syndrom (LS) ist ein erbliches Tumorsyndrom mit autosomal-dominantem Erbgang. Es stellt die häufigste Form des erblichen Darmkrebses dar und verursacht etwa 3 % aller kolorektalen Karzinome (KRK). Das erhöhte Lebenszeitrisiko für ein KRK wird mit einer kumulativen Inzidenz von 15 bis 46 % bis zum 75. Lebensjahr beschrieben (Dominguez-Valentin et al., 2020).

Jedoch ist auch das Risiko für weitere extrakolonische Tumore wie Endometrium-, Dünndarm-, Magen-, Urothel- und andere Karzinome erhöht. Ursächlich für das LS ist eine pathogene Sequenzvariante in einem der bisher bekannten DNA-Mismatch-Reparaturgenen (MMR) *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*. Weiterhin können Deletionen in dem vor dem *MSH2*-Gen gelegenen *EPCAM*-Gen das LS verursachen. In Deutschland wird von aktuell etwa 300 000 Trägern mit einer pathogenen Variante in einem DNA-Reparaturgen ausgegangen (Hüneburg et al., 2019). Betroffene Personen mit LS entwickeln häufig vor dem 50. Lebensjahr eine Darmkrebserkrankung, bei etwa einem Drittel entsteht innerhalb von zehn Jahren eine weitere LS assoziierte Tumorerkrankung (Steinke et al., 2013).

Synonym zum LS wurde früher auch der Begriff HNPCC gebraucht, was für „hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom“ steht und damit den großen Unterschied zur Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) präsentiert. Bei der FAP handelt es sich ebenfalls um eine erbliche Tumorerkrankung, die mit über 100 Polypen im gesamten Gastrointestinaltrakt einhergeht, während die Anzahl der Polypen bei LS-Patienten sich im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht wesentlich verändert (Ahadova et al., 2020).

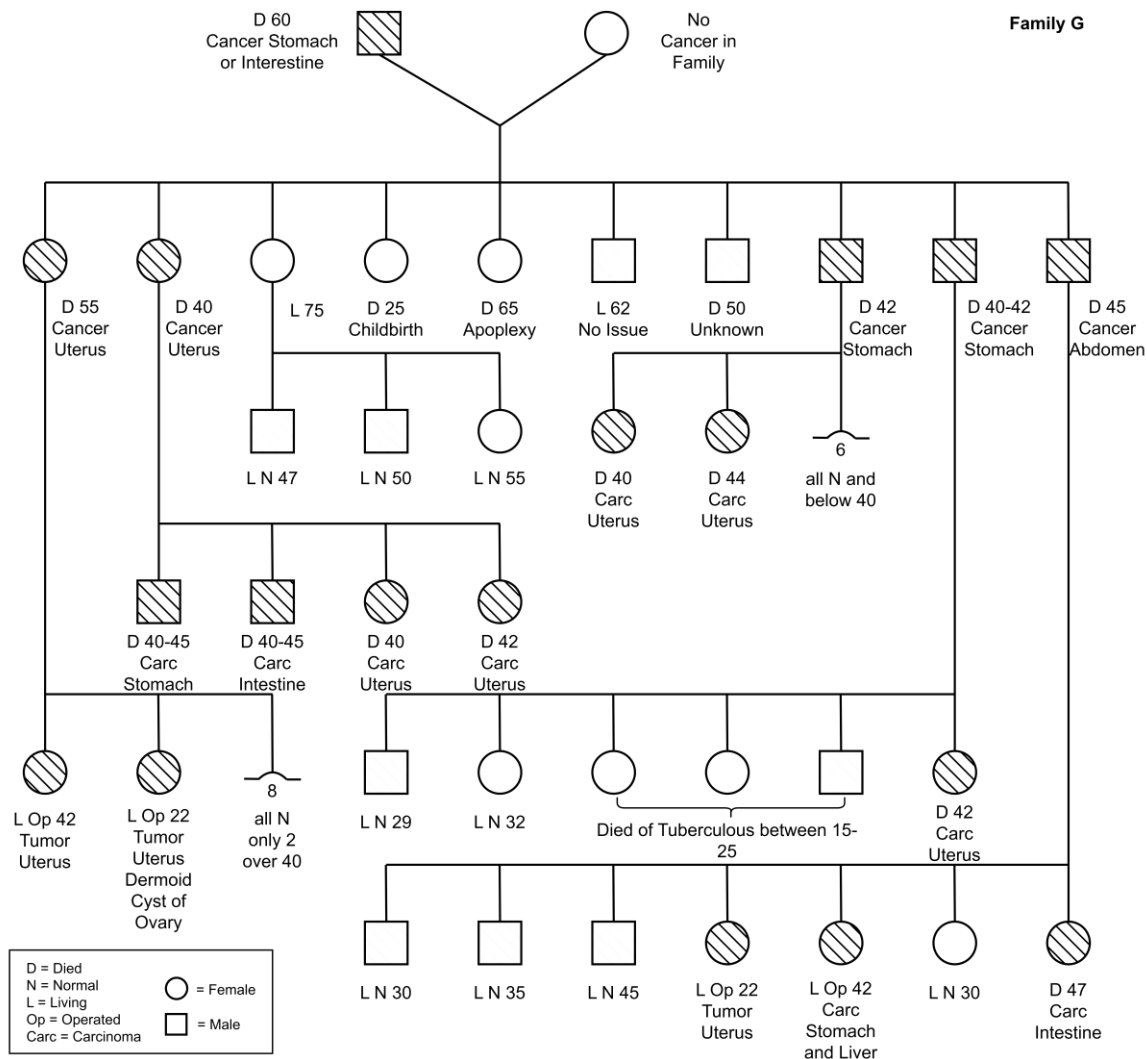
Das Risiko für die Entwicklung eines Magen- oder Duodenalkarzinoms liegt bei LS-Patienten deutlich höher als bei der Allgemeinbevölkerung. Je nach Patientenpopulation und Studie wird sie für das Magenkarzinom zwischen 0,2 % und 13 % angegeben (Mankaney et al., 2020) (Syngal et al., 2015). In der Allgemeinbevölkerung beträgt sie unter 1 %. Für Duodenalkarzinome beträgt das Risiko 7–21 %, während in der Allgemeinbevölkerung von einem 100-fach geringeren Risiko ausgegangen wird. (Møller et al., 2018) (Koornstra et al., 2008).

Aufgrund der aktuell nicht ausreichenden Datenlage zum LS in Bezug auf den Stellenwert von Vorsorgeuntersuchungen für das Magen- oder Duodenalkarzinom, sind die

Diagnostik und Therapie komplex und eine klare weltweite Einigung über die Früherkennungsuntersuchungen existiert ebenfalls nicht. Das Ziel dieser Arbeit war es, die benignen und pathologischen Befunde der Vorsorge/Früherkennung des oberen GI-Traktes bei LS-Patienten an einem großen Zentrum zu dokumentieren.

### 1.1 Historie

1895 beschrieb Alfred Warthin, ein Pathologe in Michigan, die familiäre Häufung von Karzinomen im Gastrointestinaltrakt und urogenitalen Bereichen in der Familie seiner Schneiderin, die ihre Krebserkrankung vorhergesagt hat aufgrund ihrer Familiengeschichte. Er veröffentlichte seine Untersuchungen über die „Familie G“ 1913. (Warthin, 1913)



Die markierten Symbole stellen die erkrankten Patienten dar, die alle unter 50 Jahre alt waren. In jeder Generation war jemand erkrankt, was auf die autosomal-dominante Vererbung schließen lässt.

**Abb. 1:** Stammbaum der Familie G (Warthin, 1913)

Einige Jahre später (1966) wurde der Begriff „Cancer Family Syndrome“ (CFS) vom amerikanischen Onkologen Henry Thomas Lynch geprägt, als auch er zwei ähnlich Karzinom-belastende Großfamilien untersuchte (Lynch, 1966).

In der Vergangenheit oder auch im klinischen Alltag wurde das LS synonym HNPCC genannt, jedoch wird erst dann von einem LS gesprochen, wenn auch eine nachgewiesene pathogene Variante in einem der bisher bekannten MMR-Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* vorliegt. Die Bezeichnung HNPCC-Syndrom ist zutreffend, wenn bereits die klinische Diagnostik mittels Amsterdam- und Bethesda- Kriterien (siehe unten) erfüllt sind.

## 1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des LS beträgt 1:300 in der Allgemeinbevölkerung, was die häufigste genetische Krebsdisposition darstellt (in Deutschland 300.000 Betroffene) (Grzymiski et al., 2020). Das LS folgt einer autosomal-dominanten Vererbung, welches bedeutet, dass das veränderte Allel nur auf einem der beiden homologen Autosomen vorliegen muss, um „LS-Träger“ zu sein und somit ein erhöhtes Karzinomrisiko zu haben. Patienten mit LS fallen häufig mit einem Darmkrebs im frühen Lebensalter auf (mittleres Manifestationsalter 45 Jahre) (Steinke et al., 2013).

## 1.3 Molekulargenetik

Ursächlich für das LS ist eine pathogene Variante im DNA-Reparaturgen in den folgenden 4 MMR-Genen: *MLH1* auf Chromosom 3p21.3, *MSH2* auf Chromosom 2p21p22, *MSH6* auf Chromosom 2p16 und *PMS2* auf Chromosom 7p22. Im Übrigen kann eine Deletion im *EPCAM*-Gen, das mit der Inaktivierung des *MSH2*-Gens im Tumor einhergeht, auch zum LS führen. Das *EPCAM*-Gen steht für Epithelial-Cell-Adhesion-Molecule-Gen und ist für Zellkontakte zuständig. Es gibt noch weitere MMR-Gene, die jedoch bisher nicht mit dem LS assoziiert sind. Die DNA-MMR-Gene sind Reparaturgene, durch deren pathogene Variante es zu Fehlern in der DNA-Synthese kommt. Fehlgepaarte Basen und Insertions- und Deletionsschleifen (Loops) können dadurch nicht überprüft und korrigiert werden. Die Entartungswahrscheinlichkeit steigt damit. Aufgrund der autosomal-dominanten Vererbung besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, die pathogene Variante im DNA-Reparaturgen von einem Elternteil zu vererben. Jede Körperzelle würde dann ein



defektes Allel des erkrankten Elternteils und ein funktionierendes Allel des gesunden Elternteils tragen. Nach der Zwei-Treffer-Hypothese von Knudson, (er beschreibt die Annahme, dass mindestens zwei pathogene Varianten im DNA-Reparaturgen notwendig sind, um eine Krebsentartung zu initiieren) würde die Körperzelle erst dann einen DNA-Reparaturdefekt entwickeln, wenn auch die funktionierende Genkopie durch eine somatische Mutation (zufällige Veränderung) ihre Funktion verliert (Knudson, 1971).

Mikrosatelliten, sich wiederholende kurze DNA-Sequenzen, sind am häufigsten von den Defekten betroffen. Durch die Basen-Fehlpaarungen kommt es zu Längenunterschieden und damit zu Mikrosatelliteninstabilität (MSI), die man im Tumorgewebe nachweisen kann. Auch wenn eine MSI in 10–15 % der Fälle auch in sporadisch vorkommenden Tumoren nachweisbar ist, spielt sie eine große Rolle in der Diagnostik für das LS.

Dabei werden fünf Mikrosatelliten analysiert und im Vergleich zum Normalgewebe folgendermaßen definiert:

- hohe Mikrosatelliteninstabilität „MicroSatellite-Instable-High“ (MSI-H), deutet auf eine Längenveränderung in mindestens zwei von fünf Mikrosatelliten
- niedrige Mikrosatelliteninstabilität „MicroSatellite-Instable-Low“ (MSI-L), würde bedeuten, dass in einem Mikrosatelliten eine Instabilität nachgewiesen werden konnte
- Mikrosatellitenstabilität (MSS) würde keine einzige Instabilität aufzeigen

Studien konnten zeigen, dass Patienten, die die Amsterdam- beziehungsweise die Bethesda-Kriterien erfüllen, in etwa 35 % eine MSI im Tumor aufweisen. Liegt dagegen eine MSI vor, so kann in 53 % der Fälle eine ursächliche pathogene Variante des MMR-Gens gefunden werden (Steinke et al., 2013).

#### 1.4 Diagnostik

Die Diagnose des LS erfolgt mittels eines Stufenprozesses. Ein Karzinom mit frühem Erkrankungsalter oder familiäre Vorbelastung erhärten den Verdacht auf das LS und dann wird mittels klinischer Kriterien das Vorliegen von LS zuerst untersucht.

1991 erschienen die Amsterdam-I-Kriterien von der International Collaborative Group on HNPCC, die jedoch nur das KRK und deren gehäuftes Auftreten in Familien darstellt:

Amsterdam-I- Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein):

- mindestens 3 Familienangehörige mit histologisch gesichertem Kolon-/Rektumkarzinom
- einer davon Verwandter 1. Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Generationen
- mindestens 1 Patient mit Kolon-/ Rektumkarzinom vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer FAP

1999 wurden die Kriterien überarbeitet und die neue Form wurde als Amsterdam-II-Kriterien veröffentlicht. Diese bezogen sich nicht nur auf kolorektale Karzinome, sondern berücksichtigen auch die weiteren LS-assoziierten Karzinome.

Amsterdam-II-Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein):

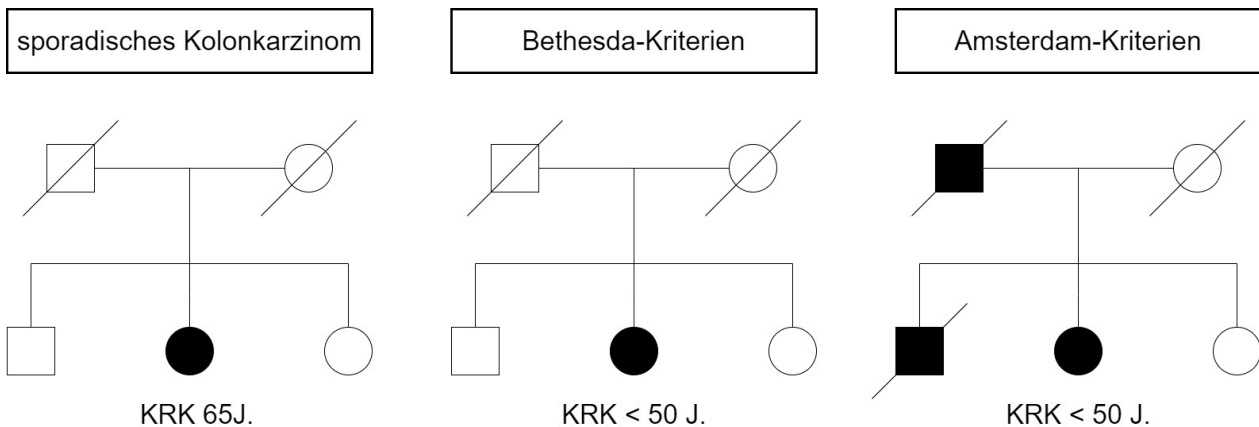
- mindestens 3 Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Urothel, Kolon, Rektum)
- einer davon Verwandter 1. Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Generationen
- mindestens 1 Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- Ausschluss einer FAP

1996 wurden die „Bethesda-Kriterien“ veröffentlicht, welche 2003 nochmals überarbeitet wurden. Dadurch, dass es in westlichen Ländern mit zahlenmäßig kleineren Familien schwierig war alle Amsterdam-Kriterien zu erfüllen, konnte die Diagnose HNPCC oft nicht gestellt werden (Beck et al., 1997). Außerdem zeichnen sie sich durch eine höhere Sensitivität, aber eine geringere Spezifität aus im Gegensatz zu den Amsterdam-Kriterien (Steinke et al., 2013).

Bethesda-Kriterien (mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein) (Umar et al., 2004).

- Patient mit Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr.

- Patient mit synchronen oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assozierten Karzinomen, unabhängig vom Alter.
- Patient mit MSI-H Histologie vor dem 60. Lebensjahr (Vorliegen von Tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/Siegelring-Differenzierung oder medullärem Wachstumsmuster).
- Diagnose mit kolorektalem Karzinom bei mindestens einem erstgradigen Verwandten mit HNPCC-assoziertem Tumor und Diagnosestellung (bei einem der Karzinome) vor dem 50. Lebensjahr.
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens zwei erst- oder zweitgradigen Verwandten mit HNPCC-assoziertem Tumor unabhängig vom Alter.



Die linke Abbildung zeigt eine Familie mit sporadischem Kolonkarzinom (relevant hier Alter > 50). Die mittlere Abbildung stellt die Erfüllung der Bethesda-Kriterien dar: Karzinom vor dem 50. Lebensjahr. Die rechte Abbildung stellt die Erfüllung der Amsterdam-Kriterien dar.

**Abb. 2:** HNPCC Kriterien anhand eines Stammbaums erklärt (Spier et al., 2013)

Falls sich die Amsterdam-Kriterien oder Bethesda-Kriterien als positiv erweisen, wird das Tumorgewebe untersucht. Bei Auffälligkeiten des Tumorgewebes erfolgt die Keimbahndiagnostik der pathogenen Varianten in den entsprechenden DNA-Reparaturproteinen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2*). Die Aufklärung über die Keimbahndiagnostik erfolgt über das Gendiagnostik-Gesetz.

Der Patient sollte eine Beratung erhalten und über die Erkrankungsrisiken und eine mögliche molekulargenetische Untersuchung aufgeklärt werden. Diese genetische Untersuchung der pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen ist insofern wichtig, da sie die Voraussetzung für die Testung der gesunden Familienmitglieder darstellt. Aufgrund

des autosomal-dominanten Erbganges besteht bei Kindern von LS-Patienten eine Wahrscheinlichkeit von 50 % ebenfalls diese pathogene Variante im DNA-Reparaturgen geerbt zu haben. Jedoch darf die prädiktive Testung nur nach einer genetischen Beratung und bei Volljährigkeit erfolgen. Sollte die Testung von den Risikopatienten abgelehnt werden, empfiehlt sich die Vorsorgeuntersuchung entsprechend wie bei LS-Patienten. Zusätzlich sollte dem Patienten ein psychoonkologisches Beratungsgespräch angeboten werden. (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019).

#### Fragebogen zur Ermittlung des Risikos von familiärem Darmkrebs

Zur Risikobestimmung von Darmkrebs wurde für den klinischen Alltag ein Fragebogen erstellt, der im Grunde vor allem die Bethesda Kriterien abfragt. Die Patienten können diesen im Rahmen einer humangenetischen Beratung selbst ausfüllen. Beispielhafte Fragen sind: „Wurde bei einem erstgradig Verwandten von Ihnen (Eltern, Geschwister oder Kinder) Darmkrebs festgestellt?“ „Wurde bei Ihnen oder bei einem Verwandten vor dem 50. Lebensjahr Darmkrebs festgestellt?“

Die Fragen sind so konzipiert, dass man nur mit JA oder NEIN antworten kann. Die Auswertung entscheidet über das weitere Prozedere und erläutert, ob ein erhöhtes familiäres Risiko besteht und Abklärungsbedarf herrscht.

#### 1.5 Vorsorgeuntersuchung

Die hier beschriebene Vorsorgeempfehlung richtet sich nach dem diagnostischen Nachweis einer pathogenen Sequenzvariante in einem der MMR-Gene. Sollte keine pathogene Variante im MMR-Gen nachgewiesen werden können, gilt es im Einzelfall zu entscheiden, welche Vorsorge empfohlen wird. Die folgende Tabelle zeigt das aktuelle empfohlene Krebsfrüherkennungsprogramm (Hüneburg et al., 2019).

**Tab. 1:** Vorsorgeuntersuchungen für LS-Patienten mit nachgewiesener pathogener Sequenzvariante in einem der MMR-Gene, vom Deutschen Konsortium „Familiärer Darmkrebs“ erstellt

<b>Körperliche Untersuchung</b>	<b>Regelmäßig</b>
Kolorektales Karzinom	Koloskopie alle 12-24 Monate ab dem 25. Lebensjahr (beziehungsweise 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter)
Magen/Dünndarmkarzinom	ÖGD alle 12-36 Monate ab dem 25. Lebensjahr
Ovarialkarzinom	Keine
Endometriumkarzinom	Optionale Durchführung eines transvaginalen Ultraschalls und einer Endometriumbiopsie ab dem 30–35. Lebensjahr

Eine generelle prophylaktische Kolektomie wird nicht empfohlen. Nur in Ausnahmefällen ist eine operative Entfernung des Kolons denkbar. Ein relevanter endoskopischer Befund, wiederholt schlechte Bedingungen für eine Koloskopie und auch fehlende Compliance können einen solchen Ausnahmefall darstellen (Hüneburg et al., 2019).

Den oberen Gastrointestinaltrakt betreffend hat sich die Empfehlung der Vorsorgeuntersuchung insofern verändert, dass sie jetzt ab dem 25. Lebensjahr bereits stattfinden soll. So können Magenkarzinome in einem früheren Stadium entdeckt werden, wie das Konsortium „Familiärer Darmkrebs“ in ihrer Arbeit zeigen konnte (Ladigan-Badura et al., 2021). Die ÖGD soll mit tiefer Einsicht bis ins Duodenum erfolgen, weil Dünndarmkarzinome fast zur Hälfte im Duodenum auftreten (Vangala et al., 2021).

Zusammenfassend betrachtet ist es wichtig, dass die Patienten in einem interdisziplinären Zentrum für erblichen Darmkrebs vorgestellt werden, um die bestmögliche Versorgungsstruktur zu erhalten.

## 1.6 Klinik

Das Lynch-Syndrom ist gekennzeichnet durch ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung mehrerer Karzinome. Das kolorektale Karzinom wird in mindestens 3 % der Fälle von diesem Tumorsyndrom verursacht (Hüneburg et al., 2019). Abgesehen vom kolorektalen Karzinom können Karzinome des Magens, Duodenums, Endometriums,

Ovars, hepatobiliären Systems, Gehirns und Urothels auftreten (van Leerdam et al., 2019). In der folgenden Tabelle ist das Lebenszeitrisko für die unterschiedlichen Tumoren angegeben. Die Zahlen sind aus einer prospektiven Studie mit über 3000 LS-Patienten. Die pathogene Variante im DNA-Reparaturgen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* oder *EPCAM*) ist nach aktuellen Beobachtungen neben dem Alter und dem Geschlecht ausschlaggebend für das Karzinomrisiko und die Überlebensdauer (Møller et al., 2018). So tritt beispielhaft bei *MSH2*-Trägern das Endometriumkarzinom viel häufiger auf als bei den anderen MMR-Genvarianten. Im höheren Alter wurden bei *MSH2*-Genträgern vermehrt Karzinome im oberen Gastrointestinaltrakt, in den oberen Harnwegen und in der Prostata beobachtet (Dominguez-Valentin et al., 2020).

**Tab. 2:** Kumulative Karzinominzidenz bei LS-Patienten mit nachgewiesener pathogener Sequenzvariante eines MMR-Gens (Møller et al. 2018)

Karzinom	Inzidenz nach pathogener Variante		
	<i>MLH1</i>	<i>MHS2</i>	<i>MSH6</i>
Kolorektales Karzinom	46 %	43 %	15 %
Endometriumkarzinom	43 %	57 %	46 %
Oberer GIT (Magen, Zwölffingerdarm-, Gallengangs- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs)	21 %	10 %	7 %
Ovarialkarzinom	10 %	17 %	13 %
Harnwegskarzinom	8 %	25 %	11 %
Prostatakarzinom	17 %	32 %	18 %
Hirntumor	1 %	5 %	1 %

GIT= Gastrointestinaltrakt

Auffallend ist auch, dass die Adenom-Karzinom-Sequenz (siehe Kapitel 1.6.1, bezeichnet den Vorgang wie ein Karzinom schrittweise aus adenomatösen Polypen entsteht) bei den

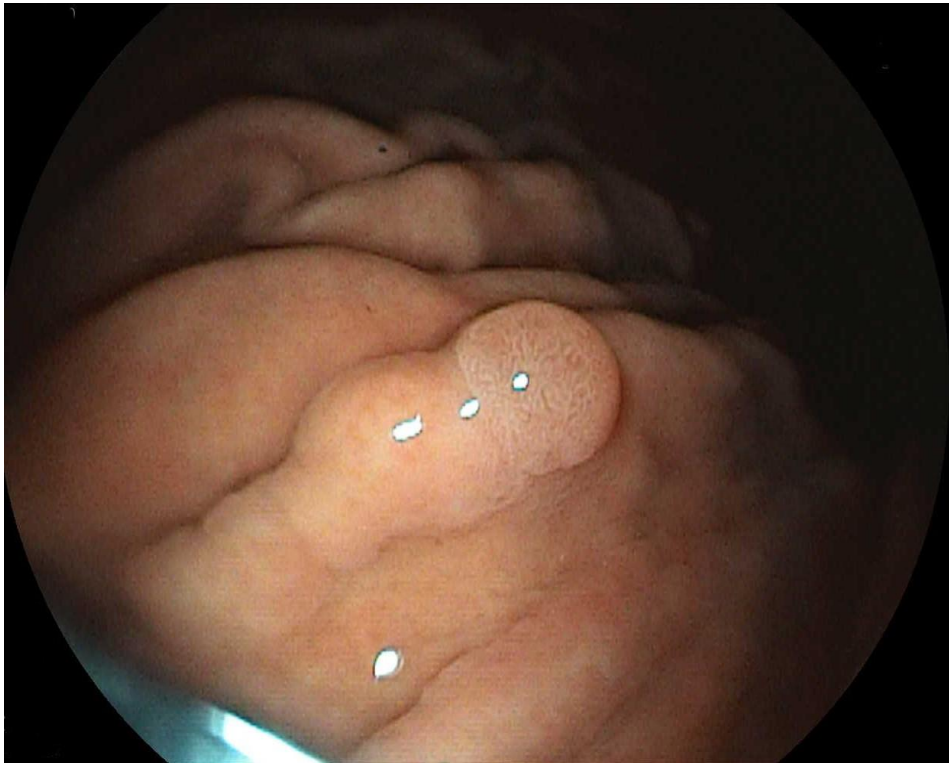
Betroffenen beschleunigt ist und es im Vergleich zur sporadischen Tumorentitäten (10–15 Jahre Dauer) deutlich schneller zur Entartung kommt (2–3 Jahre) (van Leerdam et al., 2019). Die typische Lokalisation ist im rechten Hemikolon, und seltener im Rektum wie beim sporadischen Kolonkarzinom (Ahadova et al., 2020). Einige Autoren gehen auch davon aus, dass beim LS es zu keinem typischen polypoiden Wachstumsmuster kommt und sich deswegen eine Detektion als schwierig erweist (van Leerdam et al., 2019).

Die Familienanamnese ist bei dieser Erkrankung aufgrund des autosomal-dominanten Erbganges besonders wichtig. Meist erfolgt eine genaue Stammbaumanalyse von mehreren Generationen.

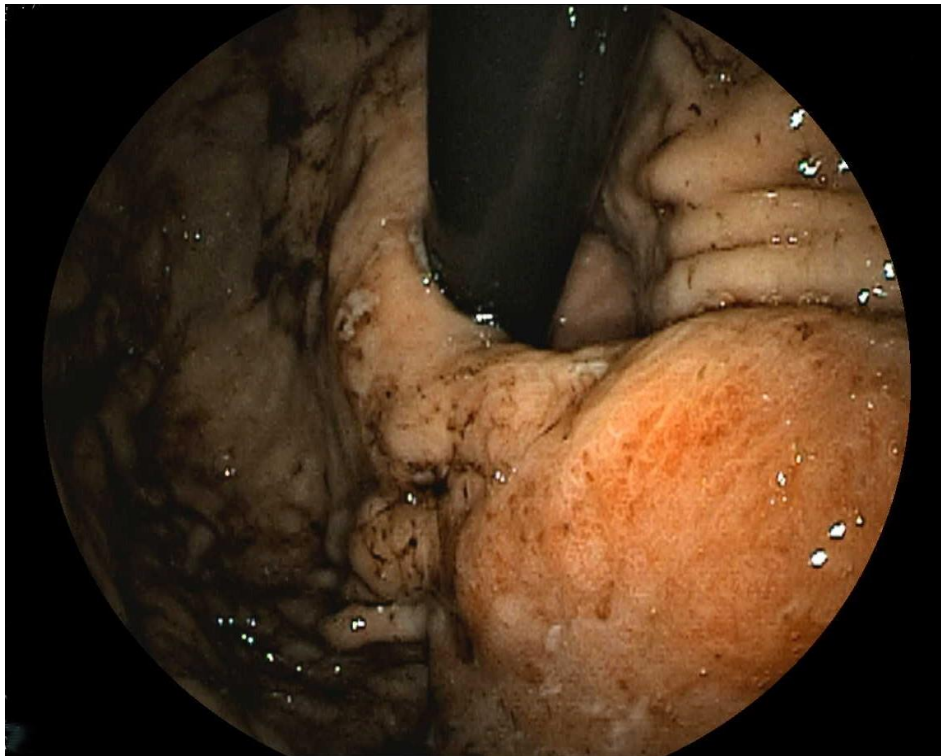
### 1.6.1 Adenom-Karzinom-Sequenz

Der amerikanische Arzt B. Vogelstein beschrieb das erste Mal den Vorgang der Adenom-Karzinom Sequenz. Dabei entstehe ein Großteil des sporadischen und genetisch vererbten Darmkrebses über eine schrittweise Umwandlung (Sequenz) aus gesunder Schleimhaut zu Adenomen und schließlich zum Karzinom. Adenome sind gutartige Geschwulste aus Epithelzellen, welche sich durch somatische Mutationen und epigenetische Veränderungen weiter zum Karzinom differenzieren. (Vogelstein et al., 1988) Beim LS erfolgt die Differenzierung schneller, weil durch die autosomal-dominant vererbte Erkrankung bereits eine pathogene Variante im DNA-Reparaturgen in einem Allel vorliegt. Wie durch die „Zwei-Treffer-Theorie“ nach Knudson beschrieben, bedarf es nur noch einer weiteren Mutation des zweiten gesunden Allels, um ein Karzinom zu entwickeln (siehe oben 1.3 Molekulargenetik). Es ist unklar, ob die Adenom-Karzinom-Sequenz auch für Dünndarmkarzinome ursächlich ist.

Die folgenden Abbildungen (Abb.3-Abb.7) zeigen die Entstehung aus Adenomen zu Karzinomen. (Alle Bilder sind aus dem Patientenkollektiv der Uniklinik Bonn).

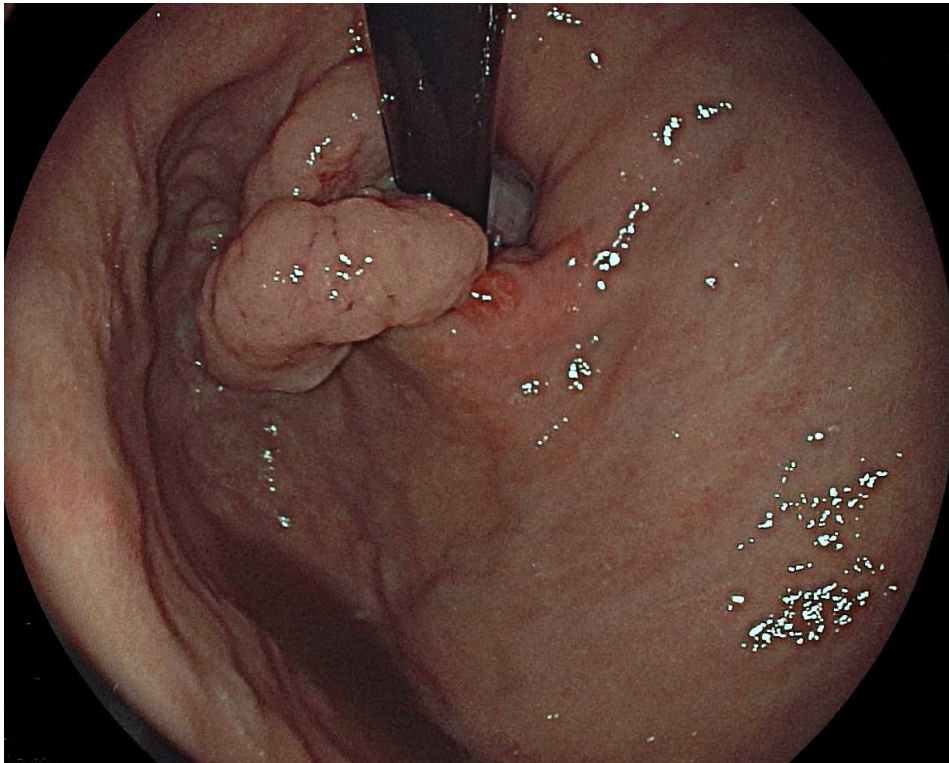


**Abb. 3:** Endoskopisches Bild eines 4mm großen Adenoms im Magen-Corpus bei einer Betroffenen mit einer pathogenen Variante im *MLH1*-Gen

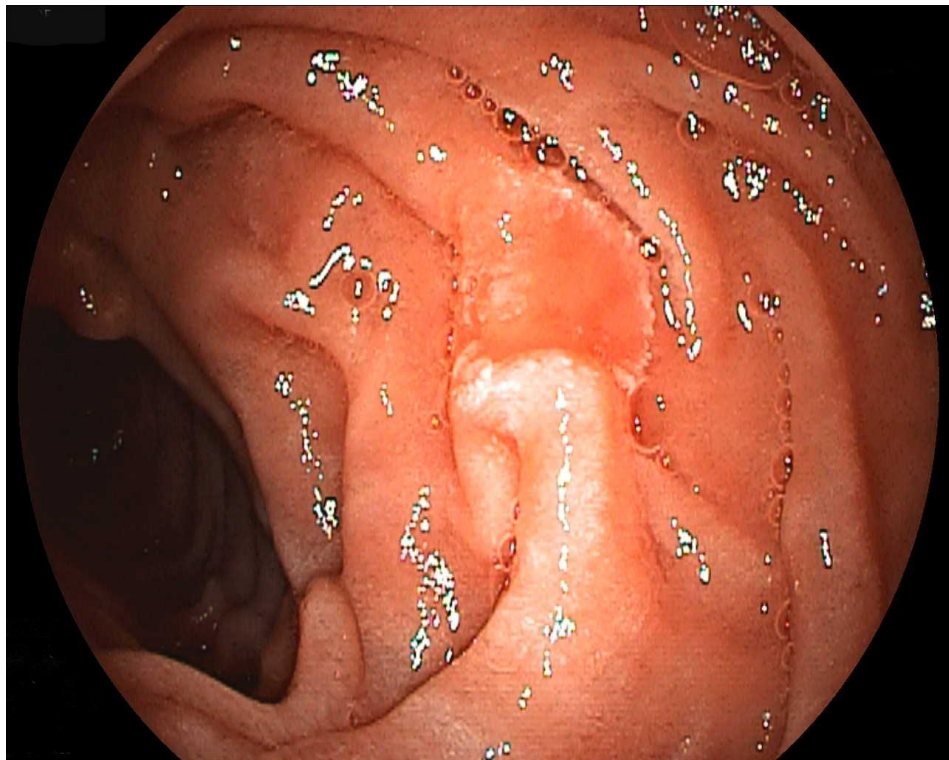


**Abb. 4:** Endoskopisches Bild eines exophytisch wachsenden Adenokarzinoms der Cardia bei einem Betroffenen mit einer pathogenen Variante im *MLH1*-Gen

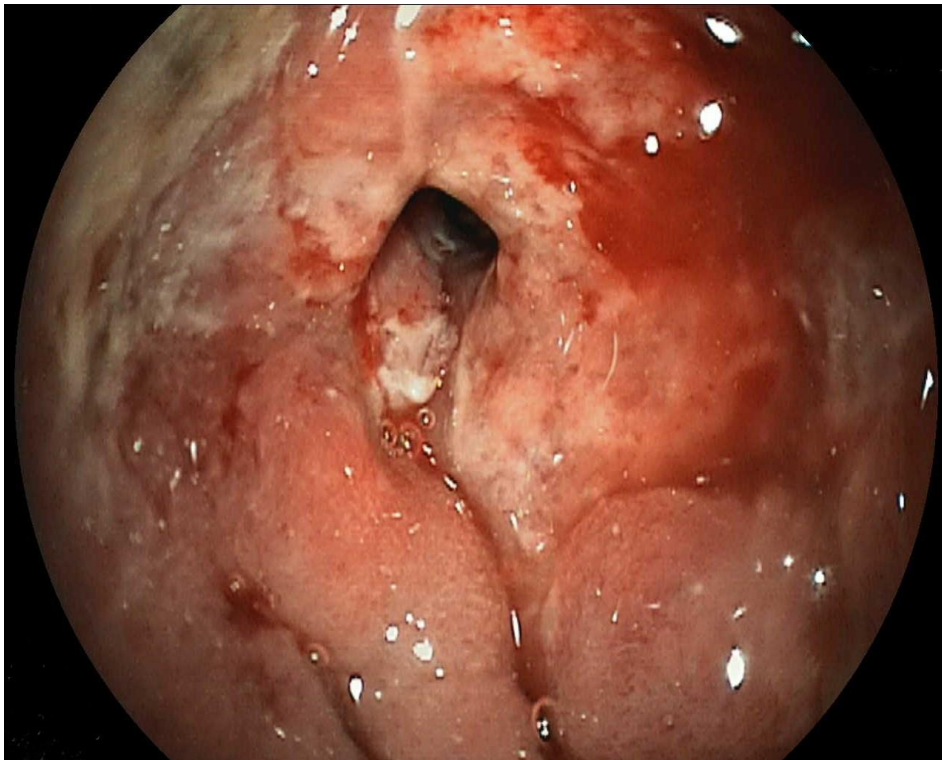




**Abb. 5:** Endoskopisches Bild eines exulzerierten, nicht wesentlich stenosierenden Tumors des Magens (Schleimhaut diffus gerötet)



**Abb. 6:** Endoskopisches Bild eines breitbasigen Polypen mit flacher Oberfläche im Duodenum (Duodenaladenom)



**Abb. 7:** Endoskopisches Bild eines ulzerierten und stenosierenden Tumors an der gesamten Zirkumferenz des Duodenums

## 1.7 Magenkarzinom

Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei LS-Patienten wird je nach Patientenpopulation und Studie zwischen 0,2 % und 13 % angegeben (Syngal et al., 2015) (Mankaney et al., 2020). In der Allgemeinbevölkerung beträgt das Risiko unter 1 %. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 56 Jahren, während sporadische Magenkarzinome ein mittleres Erkrankungsalter von 75 Jahren haben (Møller et al., 2018). Histologisch wird das Magenkarzinom nach Lauren unterteilt in den intestinalen und diffusen Typ. Beim LS liegt meist ein intestinaler Typ mit Mikrosatelliteninstabilität vor (Aarnio et al., 1997). Das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln unterscheidet sich je nach der vorliegenden pathogenen Variante im MMR-Gen. So ist ein erhöhtes Risiko bei *MLH1*- Trägern beschrieben, während *PMS2*- Träger kein erhöhtes Risiko aufzuweisen scheinen (Møller et al., 2018).

### 1.7.1 Endoskopische Diagnostik

In Deutschland wird die endoskopische Untersuchung der Speiseröhre, des Magens und des oberen Dünndarms (Ösophagogastroduodenoskopie, ÖGD) zur Vorsorge-

untersuchung bei LS-Patienten und bei Verdacht auf Neoplasien empfohlen. Dabei sollen von malignomverdächtiger Schleimhaut Biopsien entnommen werden, um sie pathologisch auswerten zu lassen. Von gesunder Schleimhaut soll prinzipiell keine Biopsie entnommen werden, außer eine *Helicobacter pylori* Infektion soll ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein Karzinom sollen mindestens 8 Biopsien entnommen werden (S3 Leitlinie Magenkarzinom, 2019).

### 1.7.2 Endoskopische Intervention

Abgesehen von der Biopsie, die vor allem der Diagnose dient, gibt es weitere endoskopische Verfahren wie die Endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die Endoskopische Submukosadisektion (ESD).

Die endoskopische Resektion dient der kurativen Therapie bei Magenfrühkarzinomen und intraepithelialen Neoplasien. Die Entscheidung zwischen der EMR und ESD lässt sich nach Abwägen der Vor- und Nachteile des jeweiligen Verfahrens lösen. Die EMR hat eine niedrigere Komplikationsrate bezüglich der Blutung und Perforation, jedoch ist sie nur eingeschränkt einsetzbar, wenn die Größe der Läsion >15mm überschreitet. Für größere Läsionen kann mittels EMR die sogenannte „Piece-meal-Technik“ verwendet werden. Das heißt das Adenom wird in mehreren Stücken abgetragen und somit wird meist keine en-bloc Resektion garantiert. (En-Bloc-Resektion beschreibt die einzeitige Entfernung des betroffenen Gewebes mit dem eventuell betroffenen Nachbargewebe.) Das wiederum erhöht auch die Rezidivgefahr (10–30 %). Der Vorteil des ESDs ist die Unabhängigkeit der Größe der Läsion, die sichere en-bloc Resektion und damit auch eine geringere Rezidivgefahr (<1 %). Bei diesem Verfahren wird eine submuköse Injektion gesetzt und die Läsion angehoben. Die Mukosa wird nun inzidiert und kann en bloc reseziert werden. Als Nachteil stellen sich die größere Perforationsgefahr und die längere Dauer des Eingriffs dar (S3 Leitlinie Magenkarzinom, 2019) (Lian et al., 2012). Nach einer endoskopischen Resektion wird das Resektat histologisch aufgearbeitet und je nach Ergebnis (beispielsweise ob R0-Resektion erfolgt ist oder nicht) wird entschieden, ob noch eine operative Nachsorge folgen soll.

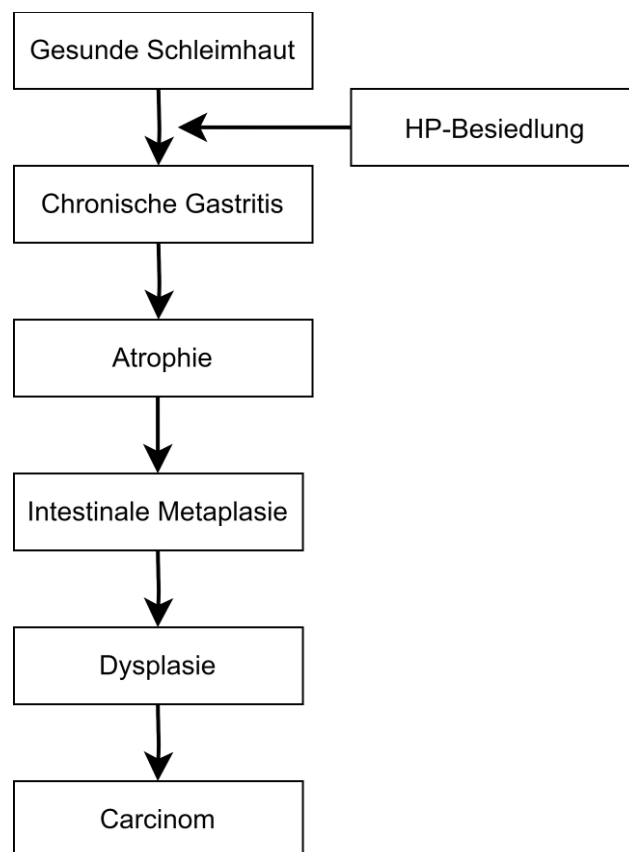
### 1.7.3 Chirurgische Maßnahmen

Häufig stellen sich Karzinome des Gastrointestinaltrakts in einem fortgeschrittenen Stadium dar, weshalb die endoskopische Resektion nicht ausreicht und eine chirurgische Resektion notwendig wird. Dabei spielt die Infiltrationstiefe in der Mukosa und Submukosa eine große Rolle, weil sie Rückschlüsse auf das Risiko für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen geben. Bei Grenzfällen wird individuell und in Rücksprache mit dem Patienten entschieden und häufig interdisziplinär in einem Tumorboard mit verschiedenen Fachärzten besprochen.

Bei der Operationsart unterscheidet man zwischen der laparoskopischen und konventionell-offenen Resektion. Auch wenn die laparoskopische Resektion einige Vorteile aufweist, ist diese Technik nur bei Magenfrühkarzinomen anzuwenden (S3 Leitlinie Magenkarzinom, 2019). Nach einer laparoskopischen Operation erholen sich die Patienten schneller, es kommt zu einer früheren oralen Nahrungsaufnahme, die Mobilisation erfolgt schneller und der Krankenhausaufenthalt gestaltet sich kürzer (Cui et al., 2015). Jedoch zeigten Studien, dass sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zeigt, und zusätzlich sich die Operationszeit länger gestaltet als bei der offenen Technik (Hu et al., 2016).

## 1.8 Präkanzerosen

Präkanzerosen sind Gewebsveränderungen, die eine fakultative oder obligate Vorstufe eines Karzinoms darstellen. Beim Magen gibt es einige Gewebsläsionen, die eine mögliche Vorstufe eines Karzinoms vom intestinalen Typ anzeigen (Fauth et al., 2017). Dabei hat sich gezeigt, dass die Besiedlung der Magenschleimhaut mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* eine große Rolle spielt (Correa et al., 1990) (Martel und Franceschi, 2009). Von dem magensäureresistenten Bakterium ist bekannt, dass es eine chronische Entzündung der Schleimhaut hervorruft und sogar Genveränderungen in Magenzellen bewirken kann. Erfolgt keine Therapie, besteht das Risiko, dass sich eine chronische Gastritis entwickelt und die Schleimhaut sich verändert. Es kann eine intestinale Metaplasie entstehen, aus der sich eine Krebserkrankung des Magens entwickeln kann. Dieser Vorgang ist auch unter dem Begriff „Präkanzerogene Kaskade“ bekannt (Correa und Piazuelo, 2012). Die folgende Abbildung 8 veranschaulicht diese Kaskade.



**Abb. 8:** Präkanzerogene Kaskade: die Vorstufen eines Karzinoms vom intestinalen Typ

Endoskopisch sind die meisten Präkanzerosen oft nicht sichtbar, somit müssen Gewebeproben biotisch gesichert und histologisch aufgearbeitet werden.

### 1.9 Dünndarmkarzinom

Unter den Karzinomen des Gastrointestinaltrakts ist das Dünndarmkarzinom ein eher selten vorkommendes Karzinom. Jedoch ist das relative Risiko an Dünndarmkrebs zu erkranken bei LS Patienten deutlich höher im Vergleich zu der Normalbevölkerung, mit einem Lebenszeitrisiko von 7–21 % (je nach pathogener Variante im DNA-Reparaturgen) (Møller et al., 2018). Bei LS-Patienten ist meist das Duodenum betroffen, weshalb die erweiterte Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Einsicht ins Duodenum besonders wichtig ist. Die Verteilung der Tumore im Dünndarm wird folgendermaßen angegeben: Duodenum 45 %, Jejunum 29 %, Ileum 12 %, nicht spezifisch 14 % (Schulmann et al., 2008).

Die endoskopische Intervention entspricht der des Magenkarzinoms (siehe oben Kapitel 1.7 Magenkarzinom).

### 1.9.1 Chirurgische Maßnahmen

Bei den Duodenumoperationen unterscheidet man je nach Lokalisation und Ausdehnung zwischen zwei Operationsverfahren: der partiellen Duodenopankreatektomie („Whipple-OP“) und der totalen Duodenopankreatektomie. Die Entscheidung über das geeignete Operationsverfahren muss im Abwägen der Vor- und Nachteile der jeweiligen Eingriffe erfolgen. In jedem Fall sollte eine Lymphadenektomie erfolgen (Cloyd et al., 2016).

Die klassische Whipple-Operation hat die höchste Mortalität zu verzeichnen. Es erfolgt eine Resektion von Pankreaskopf, Duodenum, Gallenblase, Ductus choledochus, distalem Magen und regionären Lymphknoten. Die postoperativen Komplikationen sind vor allem eine Anastomoseninsuffizienz und die Abschwächung der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion (Papalampros et al., 2017).

Im Unterschied zur Whipple-Operation werden bei der totalen Duodenopankreatektomie zusätzlich die Milz sowie Pankreaskorpus und Pankreasschwanz entfernt.

### 1.10 Prävention

Beim Magenkarzinom handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, es gibt viele unterschiedliche Risikofaktoren, die eine Rolle spielen. Folgende Maßnahmen können das Risiko für ein Magenkarzinom senken (unabhängig davon ob es sich um ein sporadisches oder hereditäres Karzinomleiden handelt) (Winkels et al., 2012) (Steffen et al., 2015):

- Ausgewogene Ernährung, kein Übergewicht
- Tabakkonsum vermeiden
- Niedriger Alkoholkonsum
- Eradikation von *Helicobacter pylori*

### 1.11 Differentialdiagnosen

Es sind nur einige wichtige Differentialdiagnosen der Tumorsyndrome, die den Magen-Darmtrakt betreffen, genannt.

### *FAP*

Die familiäre adenomatöse Polyposis ist eine autosomal-dominante Erkrankung, die auf eine pathogene Variante im DNA-Reparaturgen im *APC*-Gen („Adenomatous Polyposis Coli“) auf Chromosom 5q21 zurückzuführen ist. Charakteristisch geht sie mit Hunderten von Polypen im Gastrointestinaltrakt (meist Kolon) und einem frühen Karzinomleiden einher. Meist tritt im Alter von 35 bis 40 Jahren ein kolorektales Karzinom ein. Weiterhin sind die kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE), Desmoidtumore, Magen- und Duodenaladenome sowie andere extrakolonische Malignome mit der FAP assoziiert (Jasperson et al., 2017). Zur FAP zählt auch die Untervariante Attenuierte FAP (AFAP), die sich von der FAP dadurch unterscheidet, dass weniger Polypen (<100) und eine spätere Manifestation der Erkrankung auftreten. Auch extrakolonische Malignome sind bei der AFAP seltener (Knudsen et al., 2003).

### *Hamartomatöse Tumorsyndrome*

Zu diesen Tumorsyndromen werden das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS), die familiäre juvenile Polyposis und das Cowden-Syndrom gezählt. Typisch sind auch hier Polypen im Gastrointestinaltrakt (meist Duodenum). Beim PJS können sich bereits im Kindesalter Symptome zeigen wie eine Invagination oder ein Ileus. Ebenfalls können sich extrakolonische Malignome entwickeln, wie das Pankreaskarzinom und Mamma- karzinom. Dadurch, dass sich die klinische Diagnose ähnelt, spielt die histopathologische und molekulargenetische Untersuchung (unterschiedliche Gene verursachen die einzelnen Erkrankungen) eine wichtige Rolle (Aretz, 2010).

### *MAP*

MAP steht für die *MUTYH*-assoziierte Polyposis, die wie die FAP mit dem Auftreten von vielen Polypen im Gastrointestinaltrakt einhergeht. Durch ihre autosomal-rezessive Vererbung kommt diese Erkrankung bei Kindern nicht verwandter Eltern deutlich seltener vor. Ähnlich zum LS treten bei der MAP auch extraintestinale Malignome auf (Aretz, 2010).

### 1.12 Fragestellung

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es diskrepante internationale Empfehlungen bezüglich der Vorsorgeuntersuchungen für Malignome des oberen GI-Traktes bei LS-Patienten. In Europa wird der ÖGD durch die jeweiligen Fachgesellschaften European Hereditary Tumour Group (EHTG) und European Society for Gastrointestinal Endoscopy bisher kein Stellenwert in der Vorsorge/Früherkennung eingeräumt (ESGE und British Society of Gastroenterology (BSG) (Seppälä et al., 2021) (Monahan et al., 2020) (van Leerdam et al., 2019). Dies steht im Kontrast zu den Empfehlungen des Deutschen Konsortiums „Familiärer Darmkrebs“ (Hüneburg et al., 2019).

Das Ziel dieser Studie war es, die benignen und pathologischen Befunde der Vorsorge/Früherkennung des oberen GI-Traktes bei Lynch-Syndrom an einem großen Zentrum zu dokumentieren. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit den Nutzen der Früherkennung, das notwendige Intervall als auch den nötigen Altersbeginn zu evaluieren.



## 2. Material und Methoden

### 2.1 Art, Dauer und Erhebungszeitraum

In dieser prospektiven Studie im Rahmen des Nationalen Zentrums für Erbliche Tumorerkrankungen, wurden Befunde von endoskopischen Untersuchungen des oberen Gastrointestinaltrakts im Zeitraum von 01/2008 bis 09/2019 ausgewertet. Der Erhebungszeitraum lag zwischen 01/2018 bis 10/2019.

### 2.2 Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien für die Studie zählten der Nachweis einer pathogenen Sequenzvariante in einem DNA-Reparaturgen und mindestens eine erfolgte Ösophago-gastroduodenoskopie (ÖGD) am Nationalen Zentrum für erbliche Tumor-erkrankungen. Es sind nur Patienten über 18 Jahren eingeschlossen.

### 2.3 Patientenkollektiv

Es wurden 113 Patienten in der Studie eingeschlossen, die alle eine pathogene Sequenzvariante in einem DNA-Reparaturgen nachweisen und somit das Kriterium für LS erfüllen. Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass mindestens eine ÖGD am Universitätsklinikum Bonn erfolgt sein musste. Die Patienten wurden im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen (NZET) der Medizinischen Klinik I am Universitätsklinikum Bonn betreut.

### 2.4 Endoskopische Untersuchungen

Die eingeschlossenen Untersuchungen wurden alle an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt. Die ausgewerteten endoskopischen Befunde wurden im Rahmen von Vorsorgeprotokollen oder Therapiemaßnahmen erhoben. Die histologische Auswertung der Befunde wurde am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt.

### 2.5 Datenerhebung

Für die Datenerfassung wurden die endoskopischen Befunde, histologischen Befunde, Arztbriefe und Operationsbefunde herangezogen. Die Patienten wurden in mehreren

Kategorien unterteilt (nach Geschlecht, Alter, Pathogenen Variante im DNA-Reparaturgenbefund usw.). Folgende Parameter wurden erhoben:

**Tab. 3:** Erhobene Parameter in der Studie

<b>Demographische Daten</b>	Alter
	Geschlecht
<b>Präklinische Angaben</b>	Voroperationen (Metachrone Karzinome)
	Pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen
	Untersuchungsdatum
<b>Diagnose</b>	Adenom Magen
	Adenom Duodenum
	Anzahl Adenom Magen
	Anzahl Adenom Duodenum
	Gastritis
	Intestinale Metaplasie
	Helicobacter pylori
	Barrett Ösophagus
Synchrone Karzinome	

## 2.6 Statistische Methode

Zur statistischen Erhebung wurde das Programm SPSS 25 verwendet. Anhand von tabellarischen Auflistungen konnte eine deskriptive Zusammenfassung der Daten erstellt werden. Eine deskriptive Statistik erfolgte für unterschiedliche Variablen (Alter, Geschlecht, pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen, Voroperationen, Adenom Magen, Adenom Dünndarm, Anzahl der Adenome, Gastritis, Intestinale Metaplasie, Helicobacter pylori, Barrett Ösophagus). Die deskriptiven Ergebnisse wurden als Häufigkeiten in Absolutzahlen, in Prozent (%), sowie Mittelwert, Minimum, Maximum und

Median angegeben. Um signifikante Häufigkeitsunterschiede nachzuweisen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden unterschiedliche Diagramme erstellt. Wird die Anzahl der Ausprägungen der jeweiligen Variablen betrachtet, ergeben sich zwei Typen von Variablen:

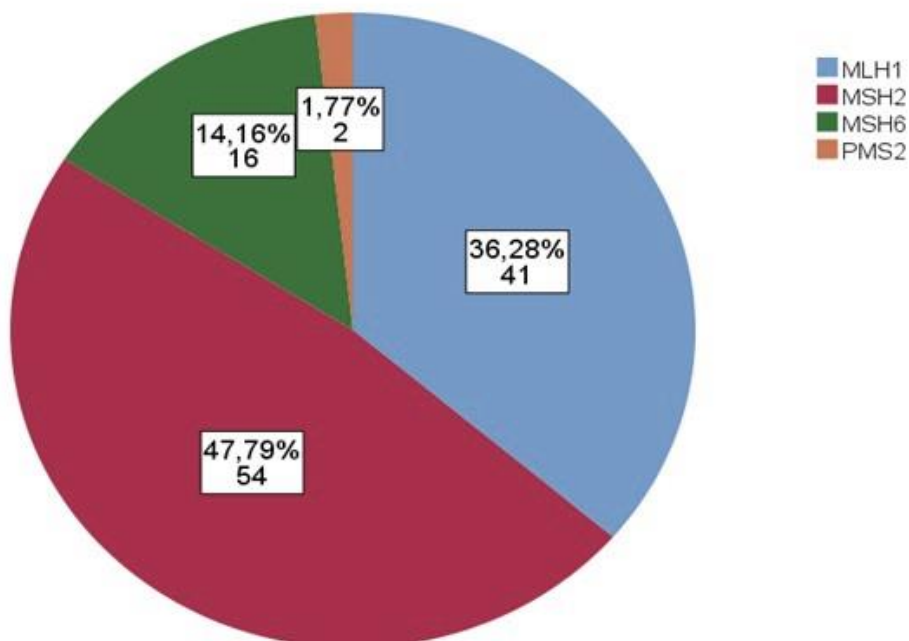
- Kontinuierliche Variablen (Variablen mit sehr vielen Ausprägungen) wie z.B. das Alter. Hier wurde zur deskriptiven Analyse auf Lagemaße (Mittelwert, Median, Quartile) und auf Streuungsmaße (Standardabweichung, Variationsbreite) zurückgegriffen.
- Kategoriale Variablen (Variablen mit einer begrenzten Anzahl an Ausprägungen) wie z.B. das Geschlecht (männlich oder weiblich). Hier wurde das Auftreten der einzelnen Kategorien modelliert (absolute und relative Häufigkeiten).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 113 Patienten (n=113) eingeschlossen. Die Anzahl der männlichen Patienten beträgt 58 (51,3 %) und die der weiblichen 55 (48,7 %). Der Erfassungszeitraum erstreckte sich von 2008-2019. Es wurden insgesamt 280 ÖGDs durchgeführt, das entspricht im Durchschnitt 2,5 ÖGDs pro Patient, (Minimum von 1, Maximum von 12). Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittelwert 45,8 Monate (SD: 36,6 Monate, Minimum 2,3 Monate, Maximum 163,2 Monate). Das Alter bei der ersten ÖGD betrug im Mittelwert 46,1 Jahre (SD 12,9 Minimum: 20, Maximum: 79).

Die folgende Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Patienten nach ihrer pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen. In dem Kreisdiagramm ist die Anzahl der Patienten mit ihrer entsprechenden pathogenen Variante in einem DNA-Reparaturgen angegeben mit dem Prozentsatz gemessen am Gesamtkollektiv. Die Verteilung zeigt auf, dass *MLH1* (41/113 Patienten (36,3 %)) und *MSH2* (54/113 Patienten (47,8 %)) am häufigsten vertreten sind.



**Abb. 9:** Patienten nach pathogener Variante in einem DNA-Reparaturgen aufgeteilt

In der Tabelle 4 sind die Patienten nach Geschlecht und pathogenen Variante in einem DNA-Reparaturgen aufgeteilt, um eventuelle geschlechtsspezifische Häufigkeiten innerhalb der pathogenen Variante in einem DNA-Reparaturgen zu sehen. Jedoch stellen sich die Häufigkeiten gleichverteilt auf.

**Tab. 4:** Patienten nach Geschlecht und pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen aufgeteilt

<b>Pathogene Variante im DNA-Reparaturgen</b>	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Gesamt</b>
<i>MLH1</i>	22 (53,7 %)	19 (46,3 %)	41 (36,3 %)
<i>MSH2</i>	28 (51,9 %)	26 (48,1 %)	54 (47,8 %)
<i>MSH6</i>	7 (43,8 %)	9 (56,3 %)	16 (14,2 %)
<i>PMS2</i>	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	2 (1,8 %)
Gesamt	58 (51,3 %)	55 (48,7 %)	113 (100 %)

### 3.2 Endoskopische Ergebnisse im Überblick

Die wichtigsten endoskopischen Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die einzelnen Adenome und Karzinome werden noch ausführlicher in den nachfolgenden Tabellen erläutert. Falls ein Patient im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von mehreren Jahren mehrmals den gleichen Befund aufwies, wurde der Befund nicht zusätzlich gezählt, sondern pro Patienten nur einmal.

**Tab. 5:** Endoskopische Ergebnisse der Studie im Überblick (Pathologiebefund)

<b>Pathologie</b>	<b>Anzahl von n=113 (100 %)</b>
Barrett-Ösophagus	11 (10)
High Grade Dysplasie	1/11 (10)
Gastritis	82 (73)
HP +	12/82 (15)
Intestinale Metaplasie	20 (18)
Magen Adenom	4 (4)
Größe (mm)	10 (4-20 mm)
Magen Karzinom	2 (2)
Intestinaler Typ	2 (100)
Duodenaladenom	4 (4)
Größe (mm)	12 (2-20 mm)
Duodenum Karzinom	2 (2)

### 3.3 Magen und Ösophagus

Alle Patienten (n=113) erhielten mindestens eine ÖGD. Dabei wurden Gewebeproben aus dem distalen Ösophagus, dem Magen und dem Duodenum für die Histologie entnommen, wenn makroskopische Auffälligkeiten sich zeigten. In Tabelle 6 sind vier Patienten dargestellt, die ein Adenom im Magen aufwiesen. Allen betroffenen Patienten wurde eine pathogene Variante im *MSH2*- oder *MLH1*-Gen nachgewiesen. Ein Patient wies zusätzlich zu dem Adenom noch zwei synchrone Karzinome im Magen und Duodenum auf. Das durchschnittliche Alter betrug 53,3 Jahre.

**Tab. 6:** Klinische und genetische Charakteristika der Patienten mit einem detektierten Magenadenom

<b>Patient</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Alter bei Diagnose	47	49	52	65
Geschlecht	W	W	M	M
Pathogene Variante im DNA-Reparaturgen	<i>MLH1</i>	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH2</i>
Histologie	Tubuläres Adenom mit low-grade Dysplasie	Tubuläres Adenom mit low-grade Dysplasie	Tubuläres Adenom mit low-grade Dysplasie	Tubulovillöses Adenom mit high-grade Dysplasie
Größe des Adenoms (mm)	8	5	8	20
KRK in der Vergangenheit	Ja	Nein	Ja	Ja
Synchrones Karzinom	Nein	Nein	Nein	Ja (Magen und Duodenum)
Anzahl der Voruntersuchungen (Monate)	5	5	1	0
Letzte Voruntersuchung (Monate)	11	12	24	0

KRK = Kolorektales Karzinom, mm=Millimeter

In der Tabelle 7 sind die Betroffenen mit einem Magenkarzinom dargestellt, bei denen ebenfalls die pathogene Variante im DNA-Reparaturgen im *MLH1* oder *MSH2* Gen liegt. In beiden Fällen handelt es sich um ein Karzinom vom intestinalen Typ. Bei einem Patienten liegt ein synchrones Karzinom im Duodenum vor. Das durchschnittliche Alter beträgt 64,6 Jahre und beide Patienten sind männlich.

**Tab. 7:** Klinische und genetische Charakteristika der Patienten mit einem detektierten Magenkarzinom

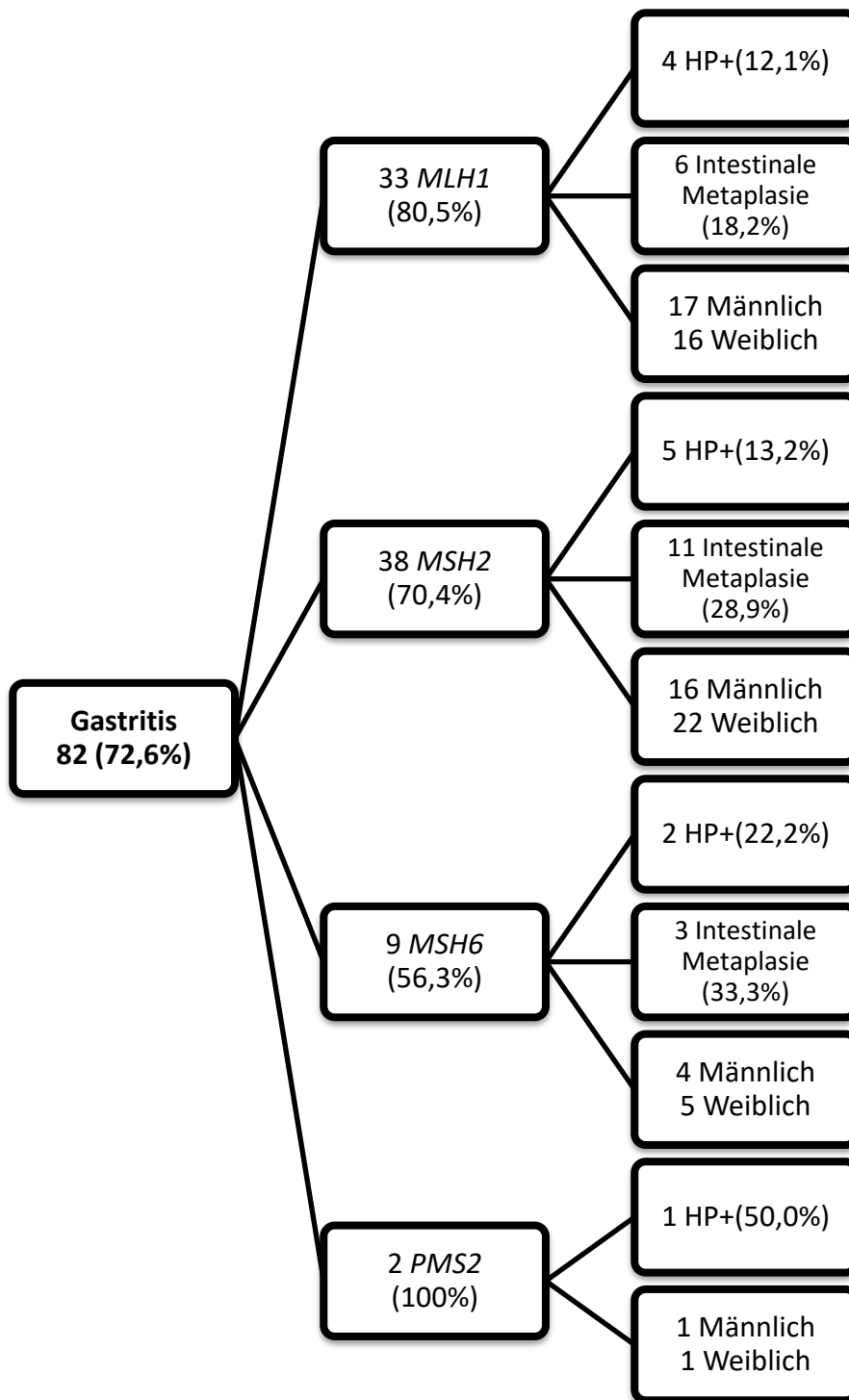
<b>Patient</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Alter bei Diagnose	65	64
Geschlecht	M	M
Pathogene Variante im DNA-Reparaturgen	<i>MSH2</i>	<i>MLH1</i>
Histologie	36mm polypöses, teils hoch, teils mittelgradig differenziertes Adenokarzinom vom intestinalen Typ nach Laurén der Kardiaschleimhaut auf die Mukosa begrenzt, auf dem Boden eines tubulären Adenoms mit mittelgradigen Dysplasien (high grade)	41 mm mittelhoch differenziertes invasives Karzinom vom intestinalen Typ nach Laurén, mit geringer Fibrose und lymphoplasmozytärer Infiltration. Serosapenetration fokal.
Stadium	pT1a, R0, G2	ypT4a, ypN3a(8/50), R0,L1, V0,pn0, GX (nach Chemo)
Therapie	Endoskopische Submukosadisektion	Neoadjuvante Chemotherapie, Resektion, adjuvante Chemotherapie
KRK in der Vergangenheit	Ja	Nein
Synchrones Karzinom	Ja (Duodenum)	Nein
Anzahl der Voruntersuchungen (Monate)	0	0
Letzte Voruntersuchung (Monate)	0	0

KRK = Kolorektales Karzinom; Stadium nach TNM-System: T=Größe und Ausdehnung des Tumors, N=Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten, M=Auftreten von Fernmetastasen, G=Grading (Tumorgewebisdifferenzierung), Ausbreitung von Krebszellen in den Lymphbahnen (=L) und in Blutgefäßen (=V), R=Fehlen oder Vorhandensein von Resttumorgewebe



### 3.3.1 Gastritis

Eine Gastritis wiesen 82 Patienten auf (82/113 Patienten (72,6 %)). Die folgende Abbildung gibt einen Überblick, welche zusätzlichen Pathologien diese 82 Patienten aufwiesen. Die erste Aufzweigung teilt die 82 Patienten nach der pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen auf. Vorwiegend handelte es sich hier um die *MSH2*- und *MLH1*-Genvarianten (71/82 Patienten (86,6 %)). Die zweite Aufzweigung zeigt, ob eine intestinale Metaplasie oder eine HP-Besiedlung ebenfalls vorhanden war. So zeigte sich, dass alle 20 Fälle mit intestinaler Metaplasie ebenfalls eine Gastritis aufwiesen, aber nur ein Patient eine Gastritis, HP-Besiedlung und intestinale Metaplasie hatte. Zusätzlich ist auch die Geschlechterverteilung aufgeführt, diese zeigte aber keinen relevanten Unterschied.



Die Prozentzahl hinter der 82 Patienten mit Gastritis bezieht sich auf die Gesamtzahl aller Patienten in dieser Studie (82/113 Patienten (72,6 %)). Davon tragen 33 Patienten das *MLH1*-Gen (33/41 Patienten mit *MLH1*-Gen (80,5 %)). Unter diesen 33 Patienten haben 4 eine HP-Besiedlung (4/33 Patienten (12,1 %)) und 6 eine intestinale Metaplasie (6/33 Patienten (18,2 %)).

**Abb. 10:** Gastritis

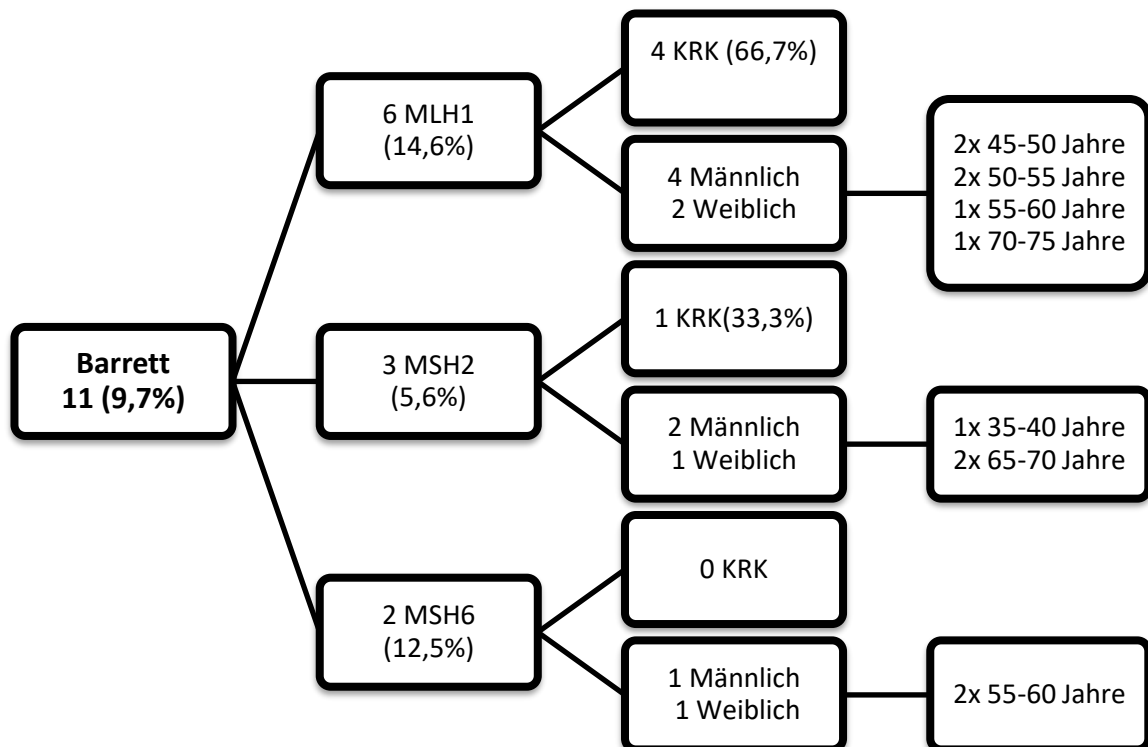
### 3.3.2 Intestinale Metaplasie

Unter den insgesamt 113 Patienten wiesen 20 eine intestinale Metaplasie auf (17,7 %). Die Verteilung der pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen zeigte auf, dass 17 Patienten das *MLH1*-Gen und *MSH2*-Gen trugen (6 *MLH1* und 11 *MSH2*). Die restlichen drei Patienten hatten eine pathogene Variante in *MSH6*-Gen.

### 3.3.3 Barrett Ösophagus

In der Studie trat bei 11 Patienten (11/113 Patienten (9,7 %)) ein Barrett-Ösophagus während des Beobachtungszeitraumes auf. Davon trugen neun die Genvarianten *MLH1* und *MSH2* (9/11 Patienten (81,8 %)). Die folgende Abbildung 11 veranschaulicht vor allem die Häufigkeiten der pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen und wie viele Patienten darunter ein KRK in der Vorgeschichte aufwiesen. Die Geschlechterverteilung zeigte ein vermehrtes Auftreten von Männern (7/11 Patienten (63,3 %)). Das durchschnittliche Alter lag bei 56,3 Jahren, eine genauere Unterteilung zeigt Abbildung 11.

Bezüglich der Charakterisierung des Dysplasiegrades konnte bei einem Patienten (1/11 Patienten (10 %)) eine Barrettmetaplasie mit high-grade Epitheldysplasie festgestellt werden. Hier wurde mittels endoskopischer Mukosaresektion (EMR) therapiert.



Die Prozentzahl hinter 11 bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten (113). Die Prozentzahlen hinter den pathogenen Varianten im DNA-Reparaturgen beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten mit dieser Genvariante (bei *MLH1* zum Beispiel 6/41 Patienten (14,6 %)) Beim KRK beziehen sich die Prozentzahlen auf die Patienten, die dieselbe Genvariante und einen Barrett Ösophagus aufweisen (bei *MLH1* sind es 4 Patienten mit KRK in der Vorgeschichte (4/6 Patienten (66,6 %)).

**Abb. 11:** Barrett Ösophagus

### 3.4 Duodenum

In Tabelle 8 sind die endoskopisch und histologisch ermittelten Befunde der Duodenaladenome zu sehen. Zusätzlich wurden die pathogene Variante im DNA-Reparaturgen und weitere Parameter einbezogen. Es handelt sich bei allen vier Patienten um eine *MSH2* Genvariante. Drei von vier Patienten wiesen ein KRK in der Vergangenheit auf und drei von vier Patienten wiesen ein oder zwei synchrone Karzinome des Gastrointestinaltrakts auf. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose betrug 49,2 Jahre.

**Tab. 8:** Klinische und genetische Charakteristika der Patienten mit detektierten Duodenaladenom

<b>Patient</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Alter bei Diagnose</b>	32	50	50	65
<b>Geschlecht</b>	W	W	W	M
<b>Pathogene Variante im DNA-Reparaturgen</b>	<i>MSH2</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH2</i>
<b>Histologie</b>	Tubuläres Adenom mit low-grade intraepithelialer Neoplasie	Tubuläres Adenom mit low-grade intraepithelialer Neoplasie	Villöses Adenom mit gastraler Metaplasie	Tubuläres Adenom mit fokaler high-grade Dysplasie
<b>Größe des Adenoms (mm)</b>	4	2	9	20
<b>KRK in der Vergangenheit</b>	Nein	Ja	Ja	Ja
<b>Synchrones Karzinom</b>	Ja (KRK und Endometrium)	Nein	Ja (Duodenum)	Ja (Magen und Duodenum)
<b>Anzahl der Voruntersuchungen (Monate)</b>	0	3	0	0
<b>Letzte Voruntersuchung (Monate)</b>	0	12	0	0

KRK = Kolorektales Karzinom

Im Patientenkollektiv traten während des Beobachtungszeitraums zwei Fälle von Duodenalkarzinomen auf. Die folgende Tabelle 9 charakterisiert die erhobenen Befunde. Beide Patienten wiesen eine pathogene Variante im *MSH2*-Gen auf und hatten ein KRK in der Vorgeschichte. Bei dem männlichen Patienten wurde synchron ein Magenkarzinom diagnostiziert. Beide Karzinome wurden in einem späten Stadium detektiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach „Union internationale contre le cancer“ (UICC). Stadien I

bis IIA wurden als "früh" definiert und UICC IIB bis UICC IV als "fortgeschrittenes Stadium".

**Tab. 9:** Klinische und genetische Charakteristika der Patienten mit detektierten Duodenalkarzinom

<b>Patient</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Alter bei Diagnose</b>	50	65
<b>Geschlecht</b>	W	M
<b>Pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen</b>	<i>MSH2</i>	<i>MSH2</i>
<b>Histologie Duodenalkarzinom</b>	Mäßiggradig differenziertes ulzeriertes Adenokarzinom des Duodenums	Exulzeriertes und großflächig nekrotisierendes niedrig differenziertes Adenokarzinom
<b>Stadium</b>	pT4, pN0, (0/7), R0, L0, V1, G2	pT4, pN1(3/26, ece+), R0, L1, V1, Pn0, G3
<b>Therapie</b>	Segmentresektion DD mit End-zu-End-Handanastomose	Pyloruserhaltende Whipple-OP
<b>KRK in der Vergangenheit</b>	Ja	Ja
<b>Synchrones Karzinom</b>	Nein	Ja (Magenkarzinom)
<b>Anzahl der Voruntersuchungen (Monate)</b>	0	1
<b>Letzte Voruntersuchung (Monate)</b>	0	3

DD= Duodenum, KRK= Kolorektales Karzinom, OP= Operation, Stadium nach TNM-System: T=Größe und Ausdehnung des Tumors, N=Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten, M=Auftreten von Fernmetastasen, G=Grading (Tumorgewebisdifferenzierung), Ausbreitung von Krebszellen in den Lymphbahnen (=L) und in Blutgefäßen (=V), R=Fehlen oder Vorhandensein von Resttumorgewebe

## 4. Diskussion

Patienten mit einem LS haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magen- und/oder Duodenalkarzinoms. Ob eine entsprechende Vorsorge- oder Früherkennungsuntersuchung wie die ÖGD sinnvoll und notwendig ist, wird international intensiv diskutiert. Das primäre Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, ob eine ÖGD als Vorsorge/Früherkennung sinnhaft ist. Jedoch konnte dies durch diese Analyse nicht geleistet werden aufgrund zu geringer Patientenzahl, zu kurzem Beobachtungszeitraum und nicht vorhandener Kontrollgruppe. So änderte sich das Ziel der Arbeit in das Dokumentieren der benignen und pathologischen Befunde der Vorsorge/Früherkennung des oberen GI-Traktes bei LS-Patienten an einem großen Zentrum. Die Datenlage für einen Effekt der endoskopischen Vorsorge/Früherkennung ist sehr spärlich. Somit sind die Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien nicht einheitlich. Einig sind sich jedoch viele über die nicht invasive Testung (Atemtest) auf *Helicobacter pylori* und die Eradikation der Infektion. Einige der Empfehlungen der unterschiedlichen Länder und medizinischen Zentren sind in der folgenden Tabelle 10 zusammengefasst. Die Empfehlung des Deutschen Konsortiums „Familiärer Darmkrebs“ wird hier ebenfalls zum Vergleich angeführt.

**Tab. 10:** Empfehlungen unterschiedlicher Gesellschaften zur Überwachung von LS-Patienten bezüglich des oberen GIT

<b>Gesellschaften</b>	<b>Untersuchungsart</b>	<b>Alter bei Erstuntersuchung</b>	<b>Intervall</b>
Deutsche Konsortium „Familiärer Darmkrebs“ (Hüneburg et al., 2019)	-ÖGD -HP Test	Ab dem 25. Lebensjahr	Alle 1-3 Jahre
European Society of Digestive Oncology (ESDO) (Vangala et al. 2018)	-ÖGD -HP Test	Ab spätestens 30 Jahren	Alle 1-2 Jahre
European Society for Medical Oncology (ESMO) (Balmaña et al., 2013)	-keine Überwachung (ÖGD nur bei einer Bevölkerung mit hoher Magenkrebs-Inzidenz erwägen) -HP Test	-	Alle 1-3 Jahre
European Hereditary Tumour Group (EHTG) & European Society of Coloproctology (ESCP) (Seppälä et al. 2021)	Keine Überwachung	-	-
American College of Gastroenterology (ACG) (Syngal et al., 2015)	ÖGD mit Biopsie Screening für HP	Ab 30- 35 Jahren	Alle 3-5 Jahre, wenn Familienanamnese positiv
British Society of Gastroenterology (BSG) (Monahan et al., 2020)	-ÖGD: Keine Indikation ausserhalb klinischer Studien -HP Test	-	-

HP= Helicobacter pylori, GIT= Gastrointestinal Trakt, LS=Lynch-Syndrom, ÖGD= Ösophagogastroduodenoskopie



Eine ältere finnische Studie von Renkonen-Sinisalo untersuchte Familienmitglieder von LS-Patienten mittels ÖGDs (Renkonen-Sinisalo et al., 2002). Die Autoren der Studie wollten herausfinden, ob jene, die molekulargenetisch gesichert getestet auf das LS-Syndrom waren, mehr prä-maligne Läsionen aufwiesen als jene ohne pathogene Variante im DNA-Reparaturgen. Ihr Patientenkollektiv bestand aus 105 Patienten, 73 wiesen die *MLH1*-Genvariante auf (das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre) und 32 Patienten hatten keine pathogene Variante im DNA-Reparaturgen (Durchschnittsalter 51 Jahre). Alle erhielten eine oder mehrere ÖGDs. Nur ein Duodenalkarzinom wurde unter den *MLH1*-Trägern gefunden. Sonst wurden keine Unterschiede beim Auftreten von Polypen, HP, Gastritis, Atrophie oder intestinaler Metaplasie zwischen den beiden Gruppen ausgemacht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine ÖGD-Überwachung keinen Vorteil bringt und nicht durchgeführt werden soll. Verglichen mit unserer Studie wurden hier weniger Patienten untersucht (im Studienkollektiv an der Universitätsklinik Bonn waren insgesamt 113 Patienten mit molekulargenetisch gesicherter LS-Diagnose eingeschlossen) und es konnten nur Aussagen über die Genvariante *MLH1* gemacht werden. Weiterhin handelte es sich um eine einmalige Untersuchung, eine Aussage über Intervalle ist somit nicht möglich. Der Beobachtungszeitraum in unserer Studie lag pro Patienten im Durchschnitt bei 46 Monaten bei 2,5 pro Patienten durchgeführten ÖGDs.

Auch wenn in unserer Studie die Patienten mit mehreren Genvarianten (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) vertreten waren, so konnten Duodenal- und Magenkarzinome nur bei Patienten mit einer pathogenen Variante *MSH2* oder *MLH1* nachgewiesen werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch weitere Studien. So beschrieben Adar et al in einer Studie mit 255 LS-Patienten, dass sieben dieser Patienten einen Magenkarzinom entwickelten und sechs davon die pathogene Variante *MLH1* und einer *MSH2* aufwiesen (Adar et al., 2019). Das könnte auch damit zusammenhängen, dass *MLH1* und auch *MSH2* die DNA-Replikation stärker beeinträchtigen als *MSH6* und *PMS2* (Engel et al., 2010).

Das Lebenszeitrisko für ein Karzinom im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen, Dünndarm, Gallengang, Gallenblase und Pankreas zusammengefasst) wurde in der Studie von Dominguez-Valentin ebenfalls bei *MSH1* und *MLH2* Trägern deutlich erhöht beschrieben. So betrug sie bei männlichen *MLH1*-Genträgern im Alter von 50 Jahren 2,1 %, bei weiblichen 1,8 %. Im Alter von 70 Jahren lag das Risiko bei Männern bei 15,7 %

und bei Frauen 8,4 %. Bei *MSH2*-Genträgern lag das Risiko im Alter von 50 Jahren bei Männern bei 1,2 %, bei Frauen bei 2,2 % und im Alter von 70 Jahren bei Männern 15,9 % und bei Frauen 9,8 %. Das Lebenszeitrisiko betrug für ein Karzinom bei *MSH6*-Genträgern im Alter von 50 Jahren nahezu 0 %. Im Alter von 70 Jahren betrug sie bei männlichen *MSH6*-Genträgern 4 % und weiblichen *MSH6*-Genträgerinnen 1,7 %. Bei *PMS2*-Anlageträgern wurden beide Geschlechter zusammengefasst. Hier betrug das Lebenszeitrisiko im Alter von 50 Jahren 2 %, im Alter von 70 Jahren betrug es 3,6 % (Dominguez-Valentin et al., 2020).

Weiterhin fiel in der Studie von Adar et al auf, dass fünf von den sieben Karzinompatienten eine autoimmunvermittelte chronische Gastritis hatten. In unserem Kollektiv konnte keine autoimmunvermittelte Gastritis detektiert werden. Allerdings zeigte sich generell eine hohe Prävalenz an Gastritiden. In unserer Studie war jedoch die Fallzahl niedriger und somit kein guter Vergleich möglich bezüglich der Pathologien.

Das Durchschnittsalter betrug bei den Betroffenen mit Magenkarzinom 64,5 Jahre und bei den Duodenalkarzinompatienten 57,5 Jahre. Adar et al beschrieben ein Durchschnittsalter von 55 Jahren bei den Magenkarzinompatienten.

Wie in der Tabelle 10 aufgeführt, empfehlen viele medizinische Gesellschaften vor allem das Screening auf HP und dessen Eradikation. Zu diesen Gesellschaften gehören unter anderem auch die Leitlinie der British Society of Gastroenterology (BSG) (Monahan et al., 2020). Die Empfehlung wird vor dem Hintergrund ausgesprochen, dass HP zu einem gesicherten Risikofaktor für Magenkarzinome gehört (Martel und Franceschi, 2009). Eine Besiedlung mit HP kann zur chronischen Gastritis führen, darauf kann eine intestinale Metaplasie folgen, woraus wiederum ein Magenkarzinom vom intestinalen Typ nach Laurén entstehen kann (Tan und Yeoh, 2015). Es ist nachgewiesen, dass beim LS vor allem der intestinale Typ des Magenkarzinoms vorkommt (Aarnio et al., 1997) (Capelle et al., 2010). In unserer Studie wiesen zwei von vier Karzinompatienten eine HP-Besiedlung auf. Insgesamt traten bei 12 Patienten eine HP-Besiedlung (12/113 Patienten (11 %)) auf und ein Patient (1/12 Patienten) entwickelte zusätzlich eine intestinale Metaplasie.

In einer aktuell amerikanischen Studie von Kumar et al konnte von 217 untersuchten LS-Patienten bei 11 ein Karzinom im oberen GIT nachgewiesen werden. (Kumar et al., 2020).

Ein relevanter Anteil der Karzinompatienten hatte eine Voruntersuchung erhalten (5/11) und wurde im Überwachungszeitraum diagnostiziert, wovon 80 % (4/5) ein Karzinom im Stadium I aufwies. Die restlichen Karzinompatienten (6/11) erhielten aufgrund von klinischer Symptomatik (wie Anämie oder Dysphagie) eine ÖGD und wurden in diesem Rahmen detektiert. Ihre Ergebnisse unterstützen die Relevanz der ÖGDs, um frühzeitig eine Krebserkrankung festzustellen (Kumar et al., 2020). In unserer Studie erhielt nur ein Patient (eins von vier diagnostizierten Karzinomen im Magen und Duodenum) die Karzinomdiagnose in einem frühen Stadium und nur eine Karzinomdiagnose wurde im Überwachungszeitraum diagnostiziert, welche sich aber bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befand. Jedoch ist unser Studienkollektiv mit 113 eingeschlossenen Patienten nur etwa halb so groß wie die Studie von Kumar et al (Kumar et al., 2020). Die pathologischen Auffälligkeiten betreffend, stellten sich unsere Befunde ausgeprägter dar als die pathologischen Auffälligkeiten in der Studie von Kumar et al (Kumar et al., 2020). Ein Barrett-Ösophagus wurde bei 10 % der Patienten diagnostiziert, intestinale Metaplasie bei 18 %, Magenadenome bei 4 %, Duodenaladenome bei 4 % und eine *Helicobacter pylori* Besiedlung bei 11 %.

Ladigan et al beschrieben in einer großen prospektiven, multizentrischen Studie in Deutschland, dass eine Überwachung mittels ÖGDs eine Erkennung von Magenkarzinomen in einem früheren Stadium möglich macht und empfiehlt ebenfalls ein engmaschiges Screeningverfahren spätestens ab dem Alter von 30 Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass bei 22 Magenkarzinompatienten sechs Patienten im Überwachungszeitraum mit dem Karzinom diagnostiziert wurden und bei fünf von ihnen befand sich das Karzinom in einem frühen Stadium. Im Vergleich wurde bei den restlichen 16 Patienten, deren Karzinom nicht im Überwachungszeitraum diagnostiziert wurde, nur bei 4 Patienten die Erkrankung im frühen Stadium diagnostiziert (83 % zu 25 %,  $P=0.231$ ). Weiterhin wurden auch in dieser Studie fast ausschließlich die pathogene Variante *MLH1* und *MSH2* bei den Magenkarzinomdiagnosen beschrieben (Ladigan-Badura et al., 2021).

Das Lebenszeitrisko für ein Duodenalkarzinom beträgt bei LS Patienten 7–21 % abhängig von der pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen (Møller et al., 2018). In der allgemeinen Bevölkerung beträgt der Anteil von Duodenalkarzinomen nur 5 % aller

gastrointestinalen Karzinome (Vangala et al., 2021). Eine Vorsorgemöglichkeit explizit für den Dünndarm gibt es nicht. Dadurch, dass die meisten Dünndarmkarzinome und Adenome im Duodenum auftreten, sollte im Rahmen der ÖGD das Duodenum mituntersucht werden (Schulmann et al., 2008).

In unserer Studie entwickelten vier Patienten ein Duodenaladenom und zwei ein Duodenalkarzinom. Von diesen sechs Patienten wiesen 5 (83 %) ein KRK in der Vorgeschichte auf. Eine Duodenalkarzinompatientin wurde zufällig entdeckt, während der zweite Karzinompatient sich in dem vorgesehenen Überwachungszeitraum vorstellte. Beide Karzinome wurden jedoch in einem späten Stadium detektiert. Das durchschnittliche Alter der Duodenaladenompatienten betrug 49,3 Jahre, das durchschnittliche Alter der Duodenalkarzinompatienten 57,5 Jahre. In Bezug auf die pathogene Variante im DNA-Reparaturgen wiesen alle sechs Duodenalkarzinom- und Duodenaladenompatienten eine pathogene Variante des *MSH2*-Gens auf.

In der Studie für das Deutsche Konsortium „Familiärer Darmkrebs“ zeigten Vangala et al. auf, dass Duodenalkarzinome mittels Vorsorgeuntersuchungen in einem früheren Stadium entdeckt werden können (Vangala et al., 2021). Es wurden insgesamt 2015 Patienten mit einer gesicherten pathogenen Variante in die Studie eingeschlossen. 47 Patienten wiesen 49 Duodenalkarzinome auf. Das mittlere Alter lag bei 51,7 Jahre (range 22,3–80,7). Bei 10 % lag das Erkrankungsalter auch unterhalb von 35 Lebensjahren, bei 4 % vor dem 30. Lebensjahr. 87 % der 47 Patienten wiesen die pathogene Variante im *MLH1* und *MSH2* Gen auf.

Da komplette Daten nur bei 27/47 Patienten vorhanden waren, wurden diese final analysiert. Eine Unterteilung erfolgte in zwei Gruppen, 13 Patienten wurden in die Überwachungsgruppe mit regelmäßigen ÖGDs eingeschlossen und 14 in die nicht überwachte Gruppe. 77 % jener, die regelmäßig untersucht wurden, hatten ein Karzinom in einem frühen Stadium, während dies bei 29 % in der Vergleichsgruppe zutraf.

Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Vorsorgeuntersuchungen bei LS-Patienten vor dem 30. Lebensjahr durchgeführt werden sollten. Der Vorteil dieser Studie im Vergleich zu unserer ist die Größe ihrer Studienkohorte, und damit eine höhere Anzahl der Karzinompatienten. Die Vergleichsuntersuchung zwischen den zwei Gruppen ist auch für unsere Studie relevant. Wenn unsere Duodenalkarzinompatienten sich regelmäßiger und in einem jüngeren Alter hätten untersuchen lassen, besteht die Möglichkeit das Karzinom

in einem früheren Stadium zu detektieren. Als Schwäche der Studie kann man jedoch die kleinen Vergleichsgruppen ansehen und dass keine Vorstufen untersucht wurden (Vangala et al., 2021). Es gibt beispielsweise keine Daten für Adenome.

Gegen regelmäßige und invasive Kontrolluntersuchungen spricht sich eine ältere Studie von Kate et al von 2007 aus. Darin wird beschrieben, dass 28 von 1496 Patienten mit pathogenen Varianten im DNA-Reparaturgen ein Dünndarmkarzinom entwickelt hatten (Kate et al., 2007). Damit ergab sich ein Lebenszeitrisiko von 4,2 %. Ziel der Studie war es auch Risikofaktoren zu finden, welche sich jedoch nicht ergaben. Deshalb sollten nur Patienten mit unerklärlichen Bauchbeschwerden oder einer Eisenmangelanämie näher kontrolliert werden. Ein Screening mittels Videokapsel ist weniger invasiv als eine ÖGD und wird als Alternative vorgestellt. Jedoch wurde in der niederländischen Studie von Haanstra et al aufgezeigt, dass zwar mittels Videokapselendoskopie klinisch relevante Befunde nachweisbar sind, aber wichtige Befunde auch übersehen werden können. So entwickelte ein Patient sieben Monate nach negativer Kapselendoskopie ein Duodenalkarzinom. Eine Kontrolle erfolgte zwei Jahre später und ergab keine relevanten Befunde (Haanstra et al., 2015) (Haanstra et al., 2017). Somit ist nach jetzigem Stand ein Screeningverfahren mittels Videokapsel keine Alternative.

Die Idee, eine alternative Screeninguntersuchung zu finden ist durchaus berechtigt, da es sich bei einer ÖGD oder auch einer Koloskopie um einen invasiven Eingriff handelt. Die Compliance der Patienten, sich regelmäßig untersuchen zu lassen, würde bestimmt steigen, wenn der Eingriff ein kleinerer wäre. Da es jedoch bisher keine Alternativen gibt, könnte man zumindest durch die gleichzeitige Kombination der Koloskopie und ÖGD in einem Termin den Patienten helfen.

In unserer Studie wiesen 55 von 113 Patienten ein KRK in der Vorgeschichte auf. Warum so viele Patienten in dieser Studie KRK in der Vorgeschichte hatten, hängt zum einen damit zusammen, dass das Risiko an einem KRK zu erkranken bei LS-Patienten sehr hoch ist und zum anderen, dass die Universitätsklinik Bonn als Nationales Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen (NZET) sehr viele Indexpatienten hatte, so dass dies erst zur Diagnose LS geführt hat. Ein weiterer Punkt könnte sein, dass sich Patienten mit einem durchlebten Karzinomleiden engmaschiger kontrollieren lassen und ihre Termine für die Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen wahrnehmen. Dadurch, dass die

regelmäßige Koloskopie zur Nachsorge eines KRK gehört, sind diese Patienten möglicherweise eher bereit, sich einer Vorsorge-ÖGD zusätzlich zu unterziehen.

Bei vier detektierten Karzinomen im Magen und Duodenum wiesen drei ein KRK in der Vorgeschichte auf. Von den acht Patienten mit einem Adenom im Magen oder Duodenum wiesen sechs Patienten ein KRK in der Vorgeschichte auf. Zusammengefasst ergibt das 75 % von zwölf Patienten mit relevanten Befunden (Adenom oder Karzinom), die ein KRK in der Vorgeschichte aufwiesen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Auswertung eines prospektiven Registers vorgenommen. Dabei erstreckte sich der Beobachtungszeitraum über etwa 11 Jahre. Es wurden nur Patienten mit einer molekulargenetisch gesicherten LS-Diagnose in die Studie einbezogen. Es ist von einem Selektionsbias auszugehen, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die in der Ambulanz für erbliche Tumorerkrankungen der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikum Bonn mindestens eine ÖGD erhalten haben. Jedoch ist dies ebenfalls von Vorteil anzusehen, weil alle endoskopischen Untersuchungen am Universitätsklinikum Bonn von einer geringen Anzahl an Ärzten und Ärztinnen durchgeführt wurden und keine auswärtigen Befunde eingeschlossen wurden. Somit ist dadurch eine gute Vergleichbarkeit der Befunde gegeben.

Eine weitere Einschränkung der langjährigen Studie ist, dass bestimmte Daten, die als Risikofaktoren relevant wären, nicht nachträglich erfasst werden konnten, da manche Patienten nur über einige Jahre beobachtet wurden. So bleibt beispielsweise die Frage der Raucheranamnese und Familienanamnese ungeklärt. Die Studienlage bezüglich der Familienanamnese ist unklar. In einigen Publikationen wird davon ausgegangen, dass bei LS-Patienten mit Magenkarzinom die Familienanamnese zum Großteil negativ ausfällt. So beschrieben Ladigan Badura et al bei 68,1 % der diagnostizierten Magenkarzinom Patienten eine negative Familienanamnese (Ladigan-Badura et al., 2021). In einer niederländischen Studie wurde ebenfalls bei 69% der betroffenen Magenkarzinompatienten eine negative Familienanamnese beschrieben (Capelle et al., 2010). In einer neuen Studie von Kim et al wurde bei 41 Patienten unter insgesamt 3827 Patienten mit molekulargenetisch gesicherten LS-Diagnose ein Magenkarzinom festgestellt (Kim et al., 2020). 11 Patienten (11/41 Patienten (26,9 %)) wiesen eine positive Familienanamnese

auf. Auch wenn bei dieser Studie der Anteil „nur“ bei 26,9 % liegt und damit nur knapp über den Anteil der vorher vorgestellten Studien, so zeigten aber ihre Auswertungen einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der positiven Familienanamnese und der Magenkarzinomdiagnose ( $P < .001$ ). In der Studie von Biller et al wird ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der positiven Familienanamnese und der Entstehung von Magenkarzinomen und Duodenalkarzinomen beschrieben. In der Studie waren insgesamt 3828 LS-Patienten eingeschlossen. (Biller et al., 2021)

Eine Aussage über die Untersuchungsintervalle ist nicht möglich, hierfür wäre ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig mit einer höheren Anzahl an Patienten. Als klinisch relevanter Befund können die acht Patienten mit einem Adenom angesehen werden, hier hatte die Hälfte eine Voruntersuchung erhalten. Das Intervall zur Voruntersuchung lag in 3 Fällen bei einem Jahr (11-12 Monate) und in einem Fall bei 24 Monaten. Anhand dieser 4 Fälle könnte das ideale Intervall zwischen 12-24 Monaten angenommen werden.

Die Detektion von vier Magenadenomen und vier Duodenaladenomen in diesem Studienkollektiv legt nahe, dass die ÖGD sich als Vorsorgeuntersuchung eignet. Jedoch hat auch die Endoskopie ihre Grenzen, denn 75 % der Karzinompatienten in unserer Studie wurden in einem späten Stadium detektiert. Es sind auf jeden Fall mehr Studien notwendig, um eine einheitlichere Form der Vorsorge zu gestalten und um klarer Hochrisikopatienten zu trennen.

Das durchschnittliche Alter der zwei Magenkarzinompatienten betrug 64,5 Jahre und das der zwei Duodenalkarzinome 57,5 Jahre. Bei drei von vier Patienten befand sich das Karzinom in einem fortgeschrittenen Stadium, sodass eine Vorsorgeuntersuchung in einem früheren Alter erfolgen sollte, um frühzeitiger ein Karzinom zu detektieren und die Überlebenschancen des Patienten zu erhöhen. Wie in unserer Studie und auch anderen bereits aufgeführten Studien gezeigt wurde, traten Karzinome des oberen GITs vor allem bei LS-Patienten mit der pathogenen Variante in *MLH1*-Gen und *MSH2*-Gen auf, sodass abgesehen vom Alter die pathogene Variante im DNA-Reparaturgen wichtig ist.

## 5. Zusammenfassung

Das Lynch Syndrom ist ein autosomal-dominant vererbbares Tumorsyndrom, das durch pathogene Sequenzvarianten in einem Mismatch Repair-Gen verursacht wird. Charakteristisch ist das erhöhte Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom sowie weitere extrakolonische Tumore wie Endometrium-, Magen-, Dünndarm und andere Karzinome. In der vorliegenden Arbeit wurde das Studienkollektiv der Lynch Syndrom-Patienten des Universitätsklinikum Bonn charakterisiert und insbesondere auf die Fragestellung bezüglich der Vorsorgeuntersuchung der Magen- und Dünndarmkarzinome eingegangen. Hierzu wurden Daten von 113 Patienten mit der molekulargenetisch gesicherten Diagnose Lynch Syndrom in der Ambulanz für erbliche Tumorerkrankungen der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikum Bonn prospektiv ausgewertet.

Die endoskopischen Befunde des oberen Gastrointestinaltrakts des Studienkollektivs lieferten eine Bestätigung der bisherigen Studien, dass vor allem die pathogene Variante *MLH1*- und *MSH2*-Gen bei Patienten mit Karzinomen im oberen Gastrointestinaltrakt auftreten. Es wurden zwei Magenkarzinome, zwei Duodenalkarzinome, vier Duodenaladenome und vier Magenadenome detektiert. Alle Adenom- und Karzinompatienten wiesen die pathogene Variante *MLH1*- und *MSH2*-Gen auf. Des Weiteren zeigten sich folgende pathologische Auffälligkeiten in unserem Patientenkollektiv ausgeprägter als in der bisherigen Literatur: Gastritiden, intestinale Metaplasie, Helicobacter Pylorie-Besiedlung und Barrett-Ösophagus.

Ob eine endoskopische Intervention als Vorsorgeuntersuchung/Früherkennung von Magen und Duodenalkarzinomen bei LS-Patienten sinnvoll ist, konnte durch diese Studie aufgrund der geringen Patientenzahl und zu kurzem Beobachtungszeitraum nicht eindeutig beantwortet werden.

Es bedarf weiterer prospektiver Studien an größeren Patientenkollektiven, um risikostratifiziertere Früherkennungsstrategien zu ermitteln und um eine weniger invasive Methode als die Ösophagogastroduodenoskopie zu finden, die es ermöglicht, Magen- und Duodenalkarzinome zu detektieren.



## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Stammbaum der Familie G (Warthin, 1913)	7
Abbildung 2:	HNPCC Kriterien anhand eines Stammbaums erklärt (Spier et al., 2013)	11
Abbildung 3:	Endoskopisches Bild eines 4mm großen Adenoms im Magen-Corpus bei einer Betroffenen mit einer pathogenen Variante im <i>MLH1</i> -Gen	16
Abbildung 4:	Endoskopisches Bild eines exophytisch wachsenden Adenokarzinoms der Cardia bei einem Betroffenen mit einer pathogenen Variante im <i>MLH1</i> -Gen	16
Abbildung 5:	Endoskopisches Bild eines exulzerierten, nicht wesentlich stenosierenden Tumors des Magens (Schleimhaut diffus gerötet)	17
Abbildung 6:	Endoskopisches Bild eines breitbasigen Polypen mit flacher Oberfläche im Duodenum (Duodenaladenom)	17
Abbildung 7:	Endoskopisches Bild eines ulzerierten und stenosierenden Tumors an der gesamten Zirkumferenz des Duodenums	18
Abbildung 8:	Präkanzerogene Kaskade: die Vorstufen eines Karzinoms vom intestinalen Typ	21
Abbildung 9:	Patienten nach pathogener Variante in einem DNA-Reparaturgen aufgeteilt	28
Abbildung 10:	Gastritis	34
Abbildung 11:	Barrett Ösophagus	36

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vorsorgeuntersuchungen für LS-Patienten mit nachgewiesener pathogener Sequenzvariante in einem der MMR-Gene, vom Deutschen Konsortium „Familiärer Darmkrebs“ erstellt	13
Tabelle 2:	Kumulative Karzinominzidenz bei LS-Patienten mit nachgewiesener pathogener Sequenzvariante eines MMR-Gens (Møller et al. 2018)	14
Tabelle 3:	Erhobene Parameter in der Studie	26
Tabelle 4:	Patienten nach Geschlecht und pathogenen Variante im DNA-Reparaturgen aufgeteilt	29
Tabelle 5:	Endoskopische Ergebnisse der Studie im Überblick (Pathologiebefund)	30
Tabelle 6:	Klinische und genetische Charakteristika der Patienten mit einem detektierten Magenadenom	31
Tabelle 7:	Klinische und genetische Charakteristika der Patienten mit einem detektierten Magenkarzinom	32
Tabelle 8:	Klinische und genetische Charakteristika der Patienten mit detektierten Duodenaladenom	37
Tabelle 9:	Klinische und genetische Charakteristika der Patienten mit detektierten Duodenalkarzinom	38
Tabelle 10:	Empfehlungen unterschiedlicher Gesellschaften zur Überwachung von LS-Patienten bezüglich des oberen GIT	40

## 8. Literaturverzeichnis

Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Järvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *International journal of cancer* 1997; 74: 551–555

Adar T, Friedman M, Rodgers LH, Shannon KM, Zukerberg LR, Chung DC. Gastric cancer in Lynch syndrome is associated with underlying immune gastritis. *Journal of medical genetics* 2019; 56: 844–845

Ahadova A, Seppälä TT, Engel C, Gallon R, Burn J, Holinski-Feder E, Steinke-Lange V, Möslein G, Nielsen M, Broeke S ten, Laghi L, Dominguez-Valentin M, Capella G, Macrae F, Scott R, Hüneburg R, Nattermann J, Hoffmeister M, Brenner H, Bläker H, Knebel Doeberitz M von, Sampson JR, Vasen H, Mecklin J-P, Møller P, Kloor M. The "unnatural" history of colorectal cancer in Lynch syndrome: lessons from colonoscopy surveillance. *International journal of cancer* 2020;148: 800-811

Aretz S. The Differential Diagnosis and Early Detection of Hereditary Gastrointestinal Polyposis Syndromes. *Deutsches Aerzteblatt Online* 2010; 107: 163-173

Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; 6: vi73-80

Beck NE, Tomlinson IP, Homfray T, Hodgson SV, Harocopos CJ, Bodmer WF. Genetic testing is important in families with a history suggestive of hereditary non-polyposis colorectal cancer even if the Amsterdam criteria are not fulfilled. *The British journal of surgery* 1997; 84: 233–237

Biller LH, Horiguchi M, Uno H, Ukaegbu C, Syngal S, Yurgelun MB. Familial Burden and Other Clinical Factors Associated With Various Types of Cancer in Individuals With Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2021; 161: 143-150.e4

Capelle LG, van Grieken NCT, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, Vasen HFA, Kuipers EJ. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010; 138: 487–492

Cloyd JM, George E, Visser BC. Duodenal adenocarcinoma: Advances in diagnosis and surgical management. *World journal of gastrointestinal surgery* 2016; 8: 212–221

Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, Lin Y, Zavala D, Taylor N, Mackinley D, Lima E de, Portilla H, Zarama G. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990; 66: 2569–2574

Correa P, Piazzuelo MB. The gastric precancerous cascade. *Journal of digestive diseases* 2012; 13: 2–9

Cui M, Li Z, Xing J, Yao Z, Liu M, Chen L, Zhang C, Yang H, Zhang N, Tan F, Jiang B, Di J, Wang Z, Ji J, Su X. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2015; 32: 241

Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Broeke SW ten, Plazzer J-P, Nakken S, Engel C, Aretz S, Jenkins MA, Sunde L, Bernstein I, Capella G, Balaguer F, Thomas H, Evans DG, Burn J, Greenblatt M, Hovig E, Vos Tot Nederveen Cappel WH de, Sijmons RH, Bertario L, Tibiletti MG, Cavestro GM, Lindblom A, Della Valle A, Lopez-Köstner F, Gluck N, Katz LH, Heinimann K, Vaccaro CA, Büttner R, Görgens H, Holinski-Feder E, Morak M, Holzapfel S, Hüneburg R, Knebel Doeberitz M von, Loeffler M, Rahner N, Schackert HK, Steinke-Lange V, Schmiegel W, Vangala D, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, Hopper JL, Win AK, Haile RW, Lindor NM, Gallinger S, Le Marchand L, Newcomb PA, Figueiredo JC, Thibodeau SN, Wadt K, Therkildsen C, Okkels H, Ketabi Z, Moreira L, Sánchez A, Serra-Burriel M, Pineda M, Navarro M, Blanco I, Green K, Lalloo F, Crosbie EJ, Hill J, Denton OG, Frayling IM, Rødland EA, Vasen H, Mints M, Neffa F, Esperon P, Alvarez K, Kariv R, Rosner G, Pinero TA, Gonzalez ML, Kalfayan P, Tjandra D, Winship IM, Macrae F, Mösllein G, Mecklin J-P, Nielsen M, Møller P. Cancer risks by

gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2020; 22: 15–25

Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, Kloor M, Steinke V, Vogelsang H, Möslein G, Görgens H, Dechant S, Knebel Doeberitz M von, Rüschoff J, Friedrichs N, Büttner R, Loeffler M, Propping P, Schmiegel W. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2010; 8: 174–182

Fauth L, Boettler T, Werner M. Präkanzerosen von Ösophagus, Magen und Kolon. *Onkologe* 2017; 23: 861–870

Grzymalski JJ, Elhanan G, Morales Rosado JA, Smith E, Schlauch KA, Read R, Rowan C, Slotnick N, Dabe S, Metcalf WJ, Lipp B, Reed H, Sharma L, Levin E, Kao J, Rashkin M, Bowes J, Dunaway K, Slonim A, Washington N, Ferber M, Bolze A, Lu JT. Population genetic screening efficiently identifies carriers of autosomal dominant diseases. *Nature medicine* 2020; 26: 1235–1239

Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E, Vanhoutvin SALW, Nagengast FM, Mathus-Vliegen EM, van Leerdam ME, Vos Tot Nederveen Cappel WH de, Sanduleanu S, Veenendaal RA, Cats A, Vasen HFA, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Prevalence of small-bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Gut* 2015; 64: 1578–1583

Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E, Vanhoutvin SALW, Nagengast FM, Mathus-Vliegen EM, van Leerdam ME, Vos Tot Nederveen Cappel WH de, Veenendaal RA, Cats A, Sanduleanu S, Vasen HFA, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Incidence of small bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Endoscopy international open* 2017: E622-E626

Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, Xue Y, Suo J, Tao K, He X, Wei H, Ying M, Hu W, Du X, Chen P, Liu H, Zheng C, Liu F, Yu J, Li Z, Zhao G, Chen X, Wang K, Li P, Xing J, Li G. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 1350–1357

Hüneburg R, Aretz S, Büttner R, Daum S, Engel C, Fechner G, Habermann JK, Heling D, Hoffmann K, Holinski-Feder E, Kloor M, Knebel-Döberitz M von, Loeffler M, Möslein G, Perne C, Redler S, Rieß O, Schmiegel W, Seufferlein T, Siebers-Renelt U, Steinke-Lange V, Tecklenburg J, Vangala D, Vilz T, Weitz J, Wiedenmann B, Strassburg CP, Nattermann J. Empfehlungen zur Früherkennung, Risikoreduktion, Überwachung und Therapie bei Patienten mit Lynch-Syndrom. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2019; 57: 1309–1320

Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. GeneReviews®. 2017: APC-associated polyposis conditions. University of Washington Seattle (WA) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1345/> (Zugriffsdatum 15.01.2021)

Kate GL ten, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Craanen M, Cats A, Menko FH, Vasen HFA. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? *Gut* 2007; 56: 1198–1201

Kim J, Braun D, Ukaegbu C, Dhingra TG, Kastrinos F, Parmigiani G, Syngal S, Yurgelun MB. Clinical Factors Associated With Gastric Cancer in Individuals With Lynch Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2020; 18: 830-837.e1

Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Familial cancer* 2003; 2: 43–55

Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1971; 68: 820–823

Koornstra JJ, Kleibeuker JH, Vasen HFA. Small-bowel cancer in Lynch syndrome: is it time for surveillance? *The Lancet. Oncology* 2008; 9: 901–905

Kumar S, Dudzik CM, Reed M, Long JM, Wangenstein KJ, Katona BW. Upper Endoscopic Surveillance in Lynch Syndrome Detects Gastric and Duodenal Adenocarcinomas. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 2020; 13: 1047–1054

Ladigan-Badura S, Vangala DB, Engel C, Bucksch K, Hueneburg R, Perne C, Nattermann J, Steinke-Lange V, Rahner N, Schackert HK, Weitz J, Kloor M, Kuhlkamp J, Nguyen HP, Moeslein G, Strassburg C, Morak M, Holinski-Feder E, Buettner R, Aretz S, Loeffler M, Schmiegel W, Pox C, Schulmann K. Value of upper gastrointestinal endoscopy for gastric cancer surveillance in patients with Lynch syndrome. *International journal of cancer* 2021; 148: 106–114

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> (Zugriffsdatum 15.02.2023)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> (Zugriffsdatum 15.02.2022)

Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointestinal endoscopy* 2012; 76: 763–770

Lynch HT. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Archives of Internal Medicine* 1966; 117: 206–212

Mankaney G, Macaron C, Burke CA. Refining Risk Factors for Gastric Cancer in Patients With Lynch Syndrome to Optimize Surveillance Esophagogastroduodenoscopy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2020; 18: 780–782

Martel C de, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Critical reviews in oncology/hematology* 2009; 70: 183–194

Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, Lindblom A, Macrae F, Blanco I, Sijmons RH, Jeffries J, Vasen HFA, Burn J, Nakken S, Hovig E, Rødland EA, Tharmaratnam K, Vos Tot Nederveen Cappel WH de, Hill J, Wijnen JT, Jenkins MA, Green K, Lalloo F, Sunde L, Mints M, Bertario L, Pineda M, Navarro M, Morak M, Renkonen-Sinisalo L, Valentin MD, Frayling IM, Plazzer J-P, Pylvanainen K, Genuardi M, Mecklin J-P, Moeslein G, Sampson JR, Capella G. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67: 1306–1316

Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, Ilyas M, Kaur A, Lalloo F, Latchford A, Rutter MD, Tomlinson I, Thomas HJW, Hill J. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020; 69: 411–444

Papalampros A, Moris D, Petrou A, Dimitrokallis N, Karavokyros I, Schizas D, Delladetsima I, Pappas TN, Felekouras E. Non-Whipple Operations in the Management of Benign, Premalignant and Early Cancerous Duodenal Lesions. *Anticancer research* 2017; 37: 1443–1452

Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, Järvinen HJ, Mecklin JP. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002; 37: 574–577



Schulmann K, Engel C, Propping P, Schmiegel W. Small bowel cancer risk in Lynch syndrome. *Gut* 2008; 57: 1629–1630

Seppälä TT, Latchford A, Negoï I, Sampaio Soares A, Jimenez-Rodriguez R, Sánchez-Guillén L, Evans DG, Ryan N, Crosbie EJ, Dominguez-Valentin M, Burn J, Kloor M, Knebel Doeberitz M von, van Duijnhoven FJB, Quirke P, Sampson JR, Møller P, Möslein G. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *The British journal of surgery* 2021; 108: 484–498

Spier I, Holzapfel S, Steinke V, Aretz S. Genetik gastrointestinaler Tumoren. *Gastroenterologie* 2013; 8: 303–315

Steffen A, Huerta J-M, Weiderpass E, Bueno-de-Mesquita HBA, May AM, Siersema PD, Kaaks R, Neamat-Allah J, Pala V, Panico S, Saieva C, Tumino R, Naccarati A, Dorronsoro M, Sánchez-Cantalejo E, Ardanaz E, Quirós JR, Ohlsson B, Johansson M, Wallner B, Overvad K, Halkjaer J, Tjønneland A, Fagherazzi G, Racine A, Clavel-Chapelon F, Key TJ, Khaw K-T, Wareham N, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulou A, Ferrari P, Freisling H, Lu Y, Riboli E, Cross AJ, Gonzalez CA, Boeing H. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer* 2015; 137: 646–657

Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Deutsches Arzteblatt international* 2013; 110: 32–38

Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *The American journal of gastroenterology* 2015; 110: 223-62; quiz 263

Tan P, Yeoh K-G. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1153-1162.e3

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, La Chapelle A de, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HFA, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96: 261–268

van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Balaguer F, Dekker E, Kaminski MF, Latchford A, Neumann H, Ricciardiello L, Rupińska M, Saurin J-C, Tanis PJ, Wagner A, Jover R, Pellisé M. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 1082–1093

Vangala DB, Ladigan-Badura S, Engel C, Hüneburg R, Perne C, Bucksch K, Nattermann J, Steinke-Lange V, Rahner N, Weitz J, Kloor M, Tomann J, Canbay A, Nguyen H-P, Strassburg C, Möslein G, Morak M, Holinski-Feder E, Büttner R, Aretz S, Löffler M, Schmiegel W, Pox C, Schulmann K. Early detection of duodenal cancer by upper gastrointestinal-endoscopy in Lynch syndrome. *International journal of cancer* 2021; 149: 2052-2062

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *The New England journal of medicine* 1988; 319: 525–532

Warthin AS. HEREDITY WITH REFERENCE TO CARCINOMA. *Arch Intern Med (Chic)* 1913; XII: 546-555

Winkels RM, Botma A, van Duijnhoven FJB, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HFA, Kampman E. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2012; 142: 241–247