

Erkrankungen der Schilddrüse bei einer familiären adenomatösen Polyposis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Annika Menke

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Jacob Nattermann
2. Gutachter: PD Dr. Klaus Eichhorn

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.02.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Direktor Prof. Dr. med. Christian Strassburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Familiäre adenomatöse Polyposis	8
1.1.1 Genetik	8
1.1.2 Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis	9
1.1.3 Extrakolonische Manifestationen	10
1.1.4 Prävention und Therapie	11
1.2 Schilddrüse	12
1.2.1 Schilddrüsenkarzinom	12
1.2.2 Autoimmunthyreoiditis	15
1.2.3 Schilddrüsenknoten	16
1.3. Ziele der Arbeit	17
2. Material und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Untersuchung in der Schilddrüsenambulanz	18
2.3 Datenerhebung	19
2.4 Variablen	19
2.5 Software und Tests	21
3. Ergebnisse	23
3.1 Demografische Daten	23
3.1.1 Altersverteilung	27
3.2 Laborwerte	28
3.3 Hypothyreose	29
3.4 Sonografie der Schilddrüse	31

3.4.1 Binnenstruktur	33
3.4.2 Dopplersonografie	34
3.4.3 Struma	34
3.5 Herdbefunde	34
3.5.1 Mutationsanalyse bei Proband*innen mit Herdbefunden	34
3.5.2 Anzahl der Herdbefunde	35
3.5.3 Alter bei Erstdiagnose Herdbefunde	36
3.6 Szintigraphie	38
3.7 Schilddrüsenkarzinom	39
3.7.1 Charakteristik und Verlauf der Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom	41
3.8 Schilddrüsenoperation	43
3.9 Autoimmunthyreoiditis	43
3.10 Zeitlicher Verlauf	46
4. Diskussion	52
4.1 Demografische Daten	52
4.2 Mutationsverteilung	52
4.3.1 Prävalenz	53
4.3.2 Geschlechterverteilung	54
4.3.3 Alter bei der Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms	54
4.3.4 Histologie	55
4.4 Autoimmunthyreoiditis	55
4.4.1 Prävalenz, Geschlechterverteilung und Erstdiagnosealter	55
4.4.2 Klinische Befunde	56
4.4.3 Genetik	56
4.5 Schilddrüsenknoten	57
4.5.1 Altersverteilung	57

4.5.2 Prävalenz und Geschlechterverteilung	57
4.6 Hypothyreose	57
4.7. Vorsorge	58
4.7.1 Ultraschall	58
4.7.2 Untersuchungsintervall	59
4.7.3 Vorsorgeempfehlung	60
4.8 Limitationen	61
5. Zusammenfassung	63
6. Anhang	64
7. Abbildungsverzeichnis	75
8. Tabellenverzeichnis	77
9. Literaturverzeichnis	78

Abkürzungsverzeichnis

AFAP	Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
AIT	Autoimmunthyreoiditis
APC-Gen	Adenomatöses Polyposis Coli Gen
ASGE	American Society of Gastrointestinal Endoscopy
BSG	British Society of Gastroenterology
CHRPE	congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium
CT	Computertomografie
ED	Erstdiagnose
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
fT3	Freies Trijodthyronin
fT4	Freies Thyroxin
IPAA	Ileopouchoanale Anastomose
IRA	Ileorektale Anastomose
MRT	Magnetresonanztomografie
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
p-Wert	Signifikanzwert
TAK	Antithyreoglobulin
Tg	Thyreoglobulin

TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreotropin

1. Einleitung

1.1 Familiäre adenomatöse Polyposis

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine autosomal dominante Erkrankung, welche durch das Auftreten einer Vielzahl kolorektaler meist tubulärer Adenome und einem dadurch resultierenden hohen Risiko für eine frühe Manifestation des kolorektalen Karzinoms gekennzeichnet ist (Bülow und Bülow, 1997; Chenbhanich et al., 2019; Holinski-Feder und Morak, 2010; Jarrar et al., 2011; Steinhagen et al., 2012). Die Inzidenz der Erkrankung variiert je nach Quelle zwischen 1:6850 und 1:23700 (Fearnhead et al., 2001; Groen et al., 2008; Holinski-Feder und Morak, 2010; Vasen et al., 2008). Die klassische Form der FAP beschreibt das Auftreten von mehr als 100 Adenomen vor dem 35. Lebensjahr als obligate Präkanzerosen eines kolorektalen Karzinoms. Das mittlere Erkrankungsalter liegt im 2. Lebensjahrzehnt (Chew et al., 2011; Holinski-Feder und Morak, 2010). Der Verlauf der Erkrankung ist stark variabel. Zu den Symptomen der FAP gehören Stuhlgangveränderungen, abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust. Die Symptome sind uncharakteristisch und treten meist erst nach dem Vorhandensein der Polyposis auf (van Leerdam et al., 2019).

Der Anteil, der durch hereditäre Erkrankungen verursachten Kolonkarzinome, liegt bei 5 %, der der durch FAP verursachten Kolonkarzinome bei unter 1 % (van Leerdam et al., 2019). Ohne Therapie entwickeln beinahe 100 % der FAP-Patient*innen mit 40 bis 50 Jahren ein kolorektales Karzinom. (Groen et al., 2008; Holinski-Feder und Morak, 2010; van Leerdam et al., 2019; Vasen et al., 2008)

1.1.1 Genetik

Die FAP beruht auf einer Mutation des auf Chromosom 5q21 liegenden Adenomatösen Polyposis Coli Gens (*APC*-Gens) (Bodmer et al., 1987; Fearnhead et al., 2001; Groen et al., 2008). Es sind über 900 *APC*-Keimbahnmutationen bei FAP-Patient*innen bekannt. Bei den meisten Mutationen handelt es sich um Stopp-Mutationen und Leseraster-Verschiebungen, welche zu einem gekürzten Protein mit abnormaler Funktion führen (Fearnhead et al., 2001).

Das *APC*-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, welches den WNT-Signalweg hemmt und dessen Protein für eine Downregulation des β -Catenins fungiert. Ist das *APC*-Gen mutiert wird β -Catenin nicht ubiquitiniert und somit nicht durch Proteasome abgebaut. Es kommt zu einer Akkumulation des β -Catenins im Zytoplasma und Nukleus. Im Nukleus wirkt β -Catenin als Transkriptionsfaktor. Dies hat Auswirkung auf Proliferation, Differenzierung, Migration und Apoptose der Zellen. Es kommt zu einem erhöhten Zellwachstum und somit zu einer erhöhten Initiationsrate der Adenom-Karzinom-Sequenz mit Ausbildung der Polyposis. Zusätzlich entfällt bei Malfunktion des *APC*-Gens seine stabilisierende Wirkung auf die Mikrotubuli und somit der Mitosespindel. In Folge dessen kommt es gehäuft zu fehlerhaften Mitosen und Fehlverteilungen von Chromosomen. (Aretz, 2009; Groen et al., 2008; Rivera et al., 2011)

Eine Mutation des *APC*-Gens kann bei der klassischen FAP in 80 % der Fälle nachgewiesen werden. In etwa 20 % der Fälle handelt es sich um de novo Mutationen. (Holinski-Feder und Morak, 2010; Vasen et al., 2008)

Die Ausprägung der FAP hängt mit der Lokalisation der Mutation zusammen. Das *APC*-Gen beinhaltet 15 kodierende Exons. Die meisten Mutationen liegen auf Exon 15, welches 75 % der codierenden Sequenz beinhaltet. Mutationen zwischen Codon 1250 und 1464 und vor allem des Codons 1309 sind mit einer schweren und sich früh manifestierenden Verlaufsform der FAP assoziiert. Liegt die Mutation hingegen an den Enden des Gens oder in der alternativ gespleißten Region von Exon 9 (Codon 312-412) verläuft die Erkrankung meist milder. Zum Teil lässt sich auch ein Zusammenhang zwischen den extrakolonischen Manifestationen und der Lokalisation der Mutation meist zwischen Codon 1445-1578 und 1395 -1493 feststellen. (Aretz, 2009; Groen et al., 2008; Fearnhead et al., 2001; Vasen et al., 2008)

1.1.2 Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis

In 8 % bis 10 % weisen die FAP-Patient*innen eine, im Vergleich zur klassischen FAP, abgeschwächte Variante der Erkrankung, die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis, auf. Charakteristisch sind hierbei das Vorkommen von unter 100 Polypen und ein Erkrankungsalter zwischen 40 und 50 Jahren. Hinzu kommt das spätere und mit 69 %

bis 90 % geringere Auftreten des kolorektalen Karzinoms. Bei der AFAP (Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis) kann eine Mutation des *APC*-Gens in 20 % bis 30 % der Fälle nachgewiesen werden. Die Mutationen, welche zum Bild der AFAP führen, liegen meist an den extremen Enden des Gens. (Aretz, 2009; Fearnhead et al., 2001; Holinski-Feder und Morak, 2010; Vasen et al., 2008)

1.1.3 Extrakolonische Manifestationen

Die FAP ist nicht nur durch das stark erhöhte Risiko für das frühe Auftreten eines kolorektalen Karzinoms, sondern auch durch multiple benigne und maligne extrakolonische Manifestationen, gekennzeichnet.

50 % bis 90 % der Patient*innen mit FAP entwickeln zusätzlich zu den Kolonpolypen Polypen im Duodenum, aber nur 3,1 % – 12 % entwickeln ein Duodenumkarzinom (Yang et al., 2020). Zu den extrakolonischen intestinalen Manifestationen gehören zudem Drüsenkörperzytsen, die zwischen 18,1 % und 36 % der FAP-Patient*innen betreffen, Magenadenome (4,2 %), Jejunalpolypen und Adenome im Ileum. Extraintestinal finden sich vermehrt gutartige kutane Veränderungen wie Epidermoidzysten und Fibrome (6,7 %) oder auch Osteome der Schädelkalotte und Mandibula mit 1,2 % bis 20 %. Bei vorwiegend männlichen FAP-Patienten im Alter zwischen null und vier Jahren finden sich in bis zu 2 % Hepatoblastome. Zudem kann bei 1 % – 2 % der FAP-Patient*innen ein Pankreaskarzinom festgestellt werden. Zahnanomalien können zu 17 %, adrenokortikale Adenome zu 7 % – 13 % und Medulloblastome zu unter 1 % beobachtet werden. (Aretz, 2009; Chew et al., 2011; Fearnhead et al., 2001; Ghorbanoghli et al., 2018; Groen et al., 2008; Holinski-Feder und Morak, 2010; Monahan et al., 2020; Vasen et al., 2008; Yang et al., 2020) Auch Schilddrüsenkarzinome gehören zu den extrakolonischen Manifestationen der FAP (Chenbhanich et al., 2019). Die CHRPE (congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium) wurde lange als Diagnosekriterium der FAP eingesetzt, erklärt durch die Penetranz bei 50 % bis 70 % der Patient*innen mit FAP. CHRPE tritt fast ausschließlich bei Mutationen im Bereich der Codons 463 – 1387 bzw. 457 – 1444 auf. (Fearnhead et al., 2001)

Mit 4,8 % bis 20 % bei weitem nicht die häufigste aber dennoch bedeutsame extrakolonische Manifestation sind Desmoidtumore. Diese treten wie Osteome vermehrt bei Mutationen zwischen Codon 1445 und 1578 auf. Sie führen trotz ihrer Benignität nicht selten zu Komplikationen und sind durch ihre Größe sowie Infiltration lebenswichtiger Strukturen als Todesursache in Folge der FAP zu nennen. (Aretz, 2009; Chew et al., 2011; Fearnhead et al., 2001; Ghorbanoghli et al., 2018; Groen et al., 2008; Holinski-Feder und Morak, 2010; Monahan et al., 2020; Vasen et al., 2008; Yang et al., 2020)

1.1.4 Prävention und Therapie

Wichtige Bestandteile der Versorgung von Patient*innen mit FAP sind die genetische Testung, die Prophylaxe sowie die Therapie der Erkrankung und ihrer Begleitmanifestationen.

Eine genetische Testung wird für Patient*innen ab zehn Jahren, sofern eine bekannte Mutation in der Familie vorliegt, oder Patient*innen, welche mehr als zehn Adenomen in einer Endoskopie aufweisen, empfohlen (DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Yang et al., 2020).

Wurde eine Mutation identifiziert oder kann diese nicht ausgeschlossen werden, wird übereinstimmend von allen großen Gesellschaften (ESGE, ASGE, BSG S3-Leitlinien Kolorektales Karzinom) eine jährliche Rekto- und Sigmoidoskopie ab 10 bis 12 Jahren angeraten (DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Monahan et al., 2020; van Leerdam et al., 2019; Vasen et al., 2008; Yang et al., 2020). Bei dem Vorliegen von Adenomen oder einem Alter von 20 Jahren wird eine jährliche komplette Koloskopie empfohlen. Ab 25 Jahren wird zudem zu einer ÖGD und Duodenoskopie geraten. (DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Yang et al., 2020)

Eine prophylaktischen Proktokolektomie soll, unabhängig vom Mutationsstatus, wenn vertretbar frühestens nach dem Ende der Pubertät erfolgen. Bei dieser wird, auch in Bezug auf das mögliche Karzinomrisiko, eine Abwägung zwischen IRA und IPAA getroffen (Yang et al., 2020). Abhängig von der gewählten Methode folgt eine jährliche Pouchoskopie und Rektoskopie. (DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom)

Als eine präventive Maßnahme im Rahmen der Begleiterkrankungen ist die Schilddrüsenultraschalluntersuchung zu nennen, welche aktuell bei weiblichen Patientinnen mit FAP ab einem Alter von 15 Jahren vorgenommen werden kann. (DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom)

Die Therapie der zuvor beschriebenen AFAP steht in engem Zusammenhang mit der individuellen Entwicklung der Erkrankung. Eine Koloskopie wird ab einem Alter von 15 oder 20 Jahren als jährlich Kontrolle empfohlen. (DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom)

1.2 Schilddrüse

1.2.1 Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste endokrine Neoplasie mit einer Inzidenz von 3,5 - 4/100.000 (Herold, 2021; Jarrar et al., 2011; Kilfoy et al., 2009). Die Prävalenz hängt wie die Inzidenz stark von der untersuchten Population und dem Untersuchungszeitraum ab. So liegt die Prävalenz für das Schilddrüsenkarzinom zwischen 0,14 % (Chenbhanich et al., 2019), 0,2 % (Feng et al., 2015) und 0,7 % in den USA Anfang 2018 (Howlader N et al., 2020).

Es besteht eine weibliche Prädominanz im Verhältnis 3/1 bis 4/1 beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Chenbhanich et al., 2019; Herold, 2021). Zu beachten ist das mittlere Erkrankungsalter. Dieses liegt zwischen 45 und 54 Jahren, wobei Frauen im Durchschnitt bereits mit 49 und Männer mit 53 Jahren erkranken. (Chenbhanich et al., 2019; Howlader N et al., 2020)

Schilddrüsenkarzinome werden in verschiedene Subtypen unterteilt. Zu den differenzierten Karzinomen gehören das papilläre und das follikuläre Karzinom. Diese machen 80 % und 10 % der Schilddrüsenkarzinome aus. Neben dem seltenen gering differenzierten Karzinom machen das undifferenzierte anaplastische Karzinom sowie das medulläre C-Zell Karzinom jeweils 5 % der Karzinome aus. (Herold, 2021)

Zu der Ätiologie des Schilddrüsenkarzinoms gehören genetische Faktoren und ionisierende Strahlen. Nur bei 25 % der Patient*innen lassen sich Symptome wie Strumaknoten erkennen. Zu den Spätsymptomen zählen Schmerzen, Heiserkeit, Schluckbeschwerden, Stridor und das Horner-Syndrom. Die Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms setzt sich aus Sonografie, Szintigrafie, Feinnadelbiopsie, Operation mit Histologie, Calcitoninbestimmung im Serum sowie CT und MRT des Halses zusammen. Ein kalter Knoten in der Szintigrafie ohne Echofreiheit in der Sonografie ist malignomverdächtig und bedarf einer weiteren Abklärung. (Herold, 2021)

Die Therapie des Schilddrüsenkarzinoms unterscheidet sich je nach Subtyp. Grundlage der Therapie ist nach Möglichkeit eine totale Thyreoidektomie mit R0-Resektion. Differenzierte Karzinome werden zudem mit einer ablativen Radiojodtherapie behandelt. Anschließend findet eine suppressive Hormonbehandlung mit einem TSH-Zielwert von <1 mU/l statt. Diese verhindert einen vermehrten Wachstumsreiz auf eventuell noch vorhandene Metastasen. Undifferenzierte Karzinome hingegen werden extern bestrahlt, da in diesen keine Radiojodspeicherung stattfindet. Inoperable, nicht radiojodspeichernde oder radiorefraktäre Karzinome werden mit palliativer Chemotherapie behandelt. An die Therapie schließt sich auf Grund der Rezidivgefahr eine lebenslange Nachsorge an. Die Prognose variiert je nach Subtyp von einer mittleren Überlebenszeit von 6 Monaten beim anaplastischen Karzinom bis hin zu einer 10-Jahresüberlebensrate von über 90 % beim papillären Schilddrüsenkarzinom. (Herold, 2021)

Schilddrüsenkarzinom bei FAP

Bereits 1949 wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Schilddrüsenkarzinoms und dem Vorhandensein einer FAP vermutet. Dieser Zusammenhang konnte 1968 bestätigt werden. (Camiel Mortimer R. et al.; Septer et al., 2013)

In der Vorsorge der Patient*innen mit FAP gewinnt die Sonografie der Schilddrüse immer mehr an Bedeutung. Die Frage der Notwendigkeit der Sonografie im Allgemeinen wurde von der Frage der Zielgruppe und des Untersuchungsintervalls abgelöst. So wird in Deutschland für weibliche Patientinnen eine jährliche Sonografie der Schilddrüse

empfohlen. International gibt es eine geschlechterunabhängige Empfehlung zur jährlichen Sonografie. (DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom)

Die genaue Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Patient*innen mit FAP in der Literatur variiert stark. So gingen Bülow C. und Bülow S. 1997 mit 1,2 % von einer 100 bis 160 mal höheren Prävalenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aus. Dies stimmt mit den angebenen Prävalenzen in Publikationen bis 2010 überein (Groen et al., 2008; Holinski-Feder und Morak, 2010; Vasen et al., 2008). Doch bereits 2007 berichtet Herraiz et al. über eine Prävalenz von 12 %. Neuere Studien berichten von Prävalenzen von 1 % bis 3 % (Chenbhanich et al., 2019; Ghorbanoghli et al., 2018; Jarrar et al., 2011; Monachese et al., 2019), 6,4 % bis 8,5 % (Casellas-Cabrera et al., 2016; Feng et al., 2015; Sada, 2018; Uchino et al., 2016) bis hin zu 11,8 %. (Steinhagen et al., 2012). Trotz ihrer großen Heterogenität weisen alle Studien auf eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich gesteigerte Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Patient*innen mit FAP hin.

Weibliche Patientinnen mit FAP sind öfter von einem Schilddrüsenkarzinom betroffen als männliche Patienten mit FAP. Das Verhältnis weiblicher zu männlicher Betroffenen wird mit 8:1 bis 19:1 angegeben. (Chenbhanich et al., 2019; Groen et al., 2008; Jarrar et al., 2011; Sada, 2018)

Das mittlere Erkrankungsalter der Patient*innen mit FAP bei einem Schilddrüsenkarzinom liegt zwischen 25 und 30 Jahren und ist somit deutlich geringer als das mittlere Erkrankungsalter bei Schilddrüsenkarzinomen der Allgemeinbevölkerung. (Bülow und Bülow, 1997; Chenbhanich et al., 2019; Groen et al., 2008; Sada, 2018; Septer et al., 2013; Uchino et al., 2016)

Histologie

Der am häufigsten vertretene Subtyp des Schilddrüsenkarzinoms bei Patient*innen mit FAP ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom, welches größtenteils multifokal auftritt (Bülow und Bülow, 1997). Histologisch liegt meist die kribiforme Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms vor. (DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Herraiz et al., 2007; Uchino et al., 2016)

Genetik

Es wird ein Zusammenhang zwischen dem Schilddrüsenkarzinom als extrakolonischer Manifestation der FAP und der Lokalisation der Mutation vermutet. Das Schilddrüsenkarzinom tritt vermehrt bei Patient*innen mit Mutationen im Premutationcluster vor Codon 1250 am 5' Ende des *APC*-Gens mit Höhepunkt bei Codon 1061 auf. (Chenbhanich et al., 2019; Groen et al., 2008; Septer et al., 2013; Truta et al., 2003)

1.2.2 Autoimmunthyreoiditis

Die Schilddrüse ist das Organ, welches am häufigsten von Autoimmunerkrankungen betroffen ist. Die Prävalenz beträgt zwischen 2 % und in neueren Studien 10 % (Herold, 2021). Sie unterliegt geographischen Unterschieden und steigt mit der Zeit an (McLeod und Cooper, 2012). Frauen sind 9-mal häufiger von einer Autoimmunthyreoiditis (AIT) betroffen als Männer und das Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 50 Jahren (Herold, 2021).

Charakteristisch ist eine echoarme inhomogene Schilddrüse in der Sonografie, TPO-AK in 90 %, Tg-AK in 70 % der Fälle gefolgt von einem TSH-Anstieg und einer damit verbundenen Hypothyreose. Wichtigste Differentialdiagnose stellt der Morbus Basedow mit ebenfalls vorhandenen TPO-AK und TRAK aber einer Hyperthyreose dar. (Herold, 2021)

Die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen FAP und AIT liegt aufgrund der bereits mit 6,9 % festgestellten endokrinologischen Schilddrüsenerkrankungen bei Patient*innen mit FAP nahe (Chenbhanich et al., 2019). Doch noch fehlen hierzu ausreichende Studien und Daten.

1.2.3 Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten sind meist benigne Erscheinungen in der Schilddrüse. Weisen die Knoten allerdings Malignitätszeichen wie Mikrokalzifikationen, intranoduläre Vaskularisationsmuster, Solidität, Echofreiheit oder unscharfe Randbegrenzungen mit fehlendem Halo auf, müssen Zusatzuntersuchungen folgen. Betroffen sind vor allem weibliche Patientinnen. Die mit dem Alter ansteigende Prävalenz liegt bei 27 % bis 67 % international und 20 % in Deutschland. (Feng et al., 2015; Herold, 2021)

Schilddrüsenknoten bei FAP

Die Prävalenz für Schilddrüsenknoten bei Patient*innen mit FAP liegt unabhängig vom Erhebungsjahr bei 35 % bis 79 %. Mit steigendem Alter ist auch hier eine Zunahme der Knoten zu verzeichnen. (Casellas-Cabrera et al., 2016; Chenbhanich et al., 2019; Herraiz et al., 2007; Jarrar et al., 2011; Monachese et al., 2019; Steinhagen et al., 2012; Uchino et al., 2016)

1.3. Ziele der Arbeit

Die familiäre adenomatöse Polyposis ist mit einem erheblich erhöhten Lebenszeitrisiko für Schilddrüsenkrebs assoziiert. Auch benigne Veränderungen der Schilddrüse konnten bei FAP nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Prävalenz und Geschlechterverteilung gibt es große Differenzen zwischen den bisher veröffentlichten Studien. Der starke Fokus dieser durchweg außereuropäischen Studien lag auf der Untersuchung des Schilddrüsenkarzinoms. Die benignen Veränderungen der Schilddrüse und auch der Autoimmunthyreoiditis wurden nur unzureichend oder gar nicht erforscht. Richtlinien für die Überwachung und Betreuung der Patient*innen mit FAP sind international uneinheitlich.

Im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen der Universität Bonn findet sich eines der größten weltweiten Kollektive von Patient*innen mit einer seltenen Erkrankung, der FAP. Ziel dieser Studie ist es als eine der ersten europäischen Studien eine genaue Aussage über die Prävalenz, Geschlechterverteilung und den genetischen Hintergrund des Schilddrüsenkarzinoms bei Patient*innen mit FAP zu treffen. Die Ergebnisse werden in Anbetracht von Alter, Mutation und Begleitmanifestation der FAP ausgewertet. Zusätzlich liegt ein großer Fokus auf der Erforschung weiterer Veränderungen der Schilddrüse mit besonderem Hinblick auf benigne und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. In Zusammenschau der Ergebnisse sollen mögliche Überwachungsintervalle in einem großen europäischen Zentrum erfasst werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es besteht ein positives Ethikvotum für die prospektive und retrospektive Erfassung von Patient*innen mit erblichen Darmkrebssyndromen (415/19). Alle Patient*innen unterschrieben eine Einverständniserklärung zur Datensammlung und Verarbeitung.

Zur Untersuchung der Fragestellung wurde eine retrospektive deskriptive Beobachtungsstudie durchgeführt.

Zwischen dem 01.07.2010 und dem 30.09.2020 wurden 230 Patient*innen mit gesicherter pathogener Variante im *APC*-Gen oder klinisch gesicherter Diagnose der FAP im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen des Universitätsklinikums Bonn betreut. Alle Patient*innen wurden in das prospektive hereditäre Krebsregister aufgenommen. Einschlusskriterien der Studie waren die Diagnose einer FAP, durch oben erwähnte pathogener Variante im *APC*-Gen oder klinisch gesicherter Diagnose, ein Alter größer oder gleich 18 Jahren sowie mindestens eine erfolgte Untersuchung der Schilddrüse. 15 Patient*innen unter 18 Jahren und 28 Patient*innen ohne Vorstellung in der Schilddrüsenambulanz wurden von der Studie ausgeschlossen. Somit betrug die Proband*innenzahl 187.

2.2 Untersuchung in der Schilddrüsenambulanz

Alle Patient*innen, welche im Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen betreut wurden, erhielten die Empfehlung zur jährlichen Vorstellung im Schilddrüsen-Zentrum der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn. Dort wurden die Patient*innen von qualifizierten Fachärzten in Hinblick auf Veränderungen der Schilddrüse untersucht. Zu den Untersuchungen zählten eine schilddrüsenspezifische Anamnese, eine Blutabnahme zur Bestimmung von TSH, fT3, fT4, TAK (Anti-Tg), TPO-AK, TRAK (Anti-TSH), Tg und eine Sonografie der Schilddrüse. Bei der Sonografie wurde das Schilddrüsenvolumen bestimmt, die Struktur der Schilddrüse beschrieben, teilweise eine Dopplersonografie durchgeführt und Knoten vermessen. Bei auffälliger Sonografie wurde anschließend eine

Szintigrafie der Schilddrüse durchgeführt und bei suspektem Befund eine Feinnadelpunktion angeschlossen. Stellte sich der Verdacht oder wurde die Diagnose eines suspekten oder malignen Prozesses gesichert, erfolgte die Vorstellung in der chirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn.

Die Laborwerte wurden in der Schilddrüsenambulanz bewertet. Bei Auffälligkeiten wurde nach individueller Abwägung eine Medikation mit L-Thyroxin mit dem Ziel der TSH-Wertnormalisierung gestartet oder angepasst.

2.3 Datenerhebung

Die Fälle wurden über das Patientenverwaltungssystem des Universitätsklinikums Bonn aufgesucht. Aus den elektronischen Patientenakten wurden Arztbriefe, Operationsberichte, nuklearmedizinische Berichte, Fieberkurven, Konsiliarberichte, Aufnahmebögen, sowie Labor-, Radiologie- und Pathologieberichte zur Erfassung der Daten herangezogen. Fehlende Daten wurden durch Nachfragen bei den Patient*innen und Fachärzten komplementiert. Die Daten wurden jeweils zum Zeitpunkt der Erst- und Wiedervorstellungen in der Schilddrüsenambulanz erhoben.

2.4 Variablen

Es wurden folgende Variablen untersucht:

Um das Patientenkollektiv zu charakterisieren, wurden die demografischen Daten Geburtsdatum und Geschlecht erfasst. Bei jeder Vorstellung in der Schilddrüsenambulanz wurde Größe und Gewicht der Patient*innen bestimmt.

Es wurden das Alter bei ED der FAP, Voroperationen sowie das Vorhandensein von Karzinomen im unteren und oberen Gastrointestinaltrakt erfasst.

Mit Hilfe der Website Mutalyzer (<https://mutalyzer.nl/>, zuletzt abgerufen am 30.03.2023) wurde der c-DNA Sequenz mittels des Transkriptes NM_000038.6 die Protein-Sequenz hinzugefügt. Die grafische Darstellung der Mutation erfolgte mit cBioPortal for cancer genomics (http://www.cbioportal.org/mutation_mapper, zuletzt abgerufen am

30.03.2023). Die Mutationen wurden in die Kategorien 5´Ende (Premutationcluster), 3´Ende (Postmutationcluster), Mutationcluster, Fehlen gesamter Exons, Fehlen gesamter Introns und komplette Deletion des *APC*-Gens eingeteilt. Als 5´Ende des *APC*-Gens wurden alle Mutationen in 5´Richtung von Codon 1250, als 3´Ende alle Mutationen in 3´Richtung von Codon 1464 bezeichnet. Die Clusterregion wurde zwischen Codon 1250 und 1464 definiert.

Die in der Schilddrüsenambulanz gewonnenen Laborwerte, TSH, fT3, fT4, TAK (Anti-Tg), TPO-AK, TRAK (Anti-TSH) und Tg, wurden nach den Laborreferenzwerten des untersuchenden Labors als auffällig oder unauffällig gewertet.

Das in der Sonografie ausgemessene Schilddrüsenvolumen wurde in die Kategorien normal, klein (unter 3 ml) oder vergrößert (weiblich über 18 ml und männlich über 25 ml) eingeteilt. Bei der Sonografie wurde neben einer unnormalen Binnenstruktur auch das Vorfinden von Herdbefunden als auffällig gewertet. Die Binnenstruktur wurde als unauffällig, inhomogen/echoarm oder anderweitig auffällig charakterisiert. Wurde eine farbkodierte Dopplersonografie durchgeführt, so wurde dieser als verstärkt, vermindert oder unauffällig bewertet.

Es wurden das Vorfinden von Herdbefunden, deren Anzahl und Größe erfasst. Der Uptake der Szintigrafie wurde zwischen 0,3 % und 1,5 % als unauffällig, über 1,5 % als erhöht und unter 0,3 % als vermindert bewertet.

Wurde postoperativ der Verdacht eines Schilddrüsenkarzinoms bestätigt, wurde die Größe des Tumors und das Tumorstadium vermerkt. Ebenso wurde die histopathologische Typisierung des Schilddrüsenkarzinoms notiert.

Die schilddrüsenspezifische Medikation wurde erfasst. Die Kriterien für eine latente Hypothyreose waren ein erhöhter TSH-Wert und normwertige fT3- und fT4- Werte. Eine primäre manifeste Hypothyreose wurde bei erhöhtem TSH und erniedrigtem fT4-Wert gestellt. Eine sekundäre manifeste Hypothyreose wurde bei einem erniedrigten TSH- und fT4- Wert festgestellt. Wurde unter T4 Substitution eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht, erfüllte dies die Kriterien einer Hypothyreose mit Substitution. Es wurde zwischen einer postoperativen Substitution und dem Vorliegen einer Hypothyreose ohne

vorangegangene Operation und somit Reduktion des Schilddrüsenvolumens unterschieden.

Für die Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis mussten zwei der drei Kriterien – Hypothyreose, positive TPO-AK oder Anti-Tg, kleine SD von inhomogenem/echoarmem Schallmuster mit gegebenenfalls leicht gesteigerter Vaskularisation – erfüllt werden.

Bei jeder Vorstellung in der Schilddrüsenambulanz wurde eine Hauptdiagnose benannt. Dies war ein Normalbefund, eine Struma, eine Autoimmunthyreoiditis, ein Karzinom, eine Hypothyreose oder der Zustand nach einer Schilddrüsenoperation. Bei Normalbefund, Struma, Hypothyreose oder Operation wurde zusätzlich das gleichzeitige Vorhandensein von Herdbefunden oder veränderten freien Hormone in die Diagnose aufgenommen.

Das Alter der Patient*innen wurde bei der Erstuntersuchung, der ED der FAP, der ED des Schilddrüsenkarzinoms, einer Schilddrüsenoperation, dem ersten dokumentierten Auftreten von Herdbefunden, einer Struma, dem Auftreten von Laborauffälligkeiten und Auffälligkeiten in der Sonografie erfasst. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde das Alter der Patient*innen bei den erfassten Variablen in Gruppen von jeweils 5 Jahren gruppiert. Alle Patient*innen unter 20 Jahren wurden der ersten Gruppe zugeordnet.

Um eine Aussage über das Untersuchungsintervall treffen zu können, wurde der Abstand der einzelnen Untersuchungen betrachtet. Hierbei wurden die Gruppen mit maximal einem Jahr und maximal zwei Jahren Abstand zwischen Erst- und Zweituntersuchung betrachtet.

2.5 Software und Tests

Die Daten wurden in Microsoft Excel zusammengetragen. Die Auswertung, Analyse und Darstellung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS Statistics®, Version 26.

Es wurden deskriptive Verfahren, der Chi-quadrat-Test, der exakte Test nach Fisher, der Welsh-Test sowie der ungepaarte T-Test angewandt.

Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Überprüfung der Abhängigkeit zweier oder mehrerer kategorialer unabhängiger Variablen eingesetzt. Wenn nicht anders erwähnt war bei der Interpretation des Chi-Quadrat-Tests keine erwartete Zellhäufigkeit kleiner als 5. Wenn eine erwartete Zellhäufigkeit kleiner als 5 vorlag, wurde nach Möglichkeit der exakte Test nach Fisher verwendet. Um die Effektstärke zu bestimmen wurde bei zwei dichotomen Variablen der Phi-Koeffizient (ϕ), bei allen anderen auch Cramér's V benutzt. Ein $V = 0,1$ stand für einen kleinen, ein $V = 0,3$ für einen mittleren und ein $V = 0,5$ für einen großen Effekt.

Zur Bewertung des Zusammenhangs der einzelnen Variablen, als dichotome nominalskalierte Variablen, und dem Alter, als intervallskalierte Variable, wurde ein ungepaarter T-Test durchgeführt. Keine Ausreißer wurden identifiziert. Auf Grund der Probandenzahl (>30) konnten die Werte auch bei signifikantem Shapiro-Wilk Test und damit nicht einhergehender Normalverteilung angewandt werden (Bortz und Schuster, 2010). Bestand Varianzhomogenität wurde der T-Test zur Interpretation genutzt. Bestand keine Varianzhomogenität wurde zur Interpretation der Welch-Test benutzt.

Ein $p \leq 0,05$ und somit ein Alphafehler von 5 % wurde als signifikant gewertet. Durch die Aufrundung auf die erste Nachkommastelle kann es zu Darstellungen mit mehr als 100 % kommen.

3. Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

An der Studie nahmen 187 Proband*innen teil, hiervon waren 100 weiblich und 87 männlich (Tab. 1). Die Altersverteilung aller Proband*innen wurde zur besseren Vergleichbarkeit bei der Erstuntersuchung betrachtet. Hierbei lag das Alter zwischen 18 und 72 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre (SD = 15,7 a, Abb.1).

Tab. 1: Demografische Daten des Patientenkollektivs

Proband*innen	187
Geschlecht	
Weiblich	100
Männlich	87
Altersverteilung	
Durchschnittsalter der Studienpopulation	39 Jahre [18 – 72 a]
Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der FAP	26 Jahre [0 – 66 a]

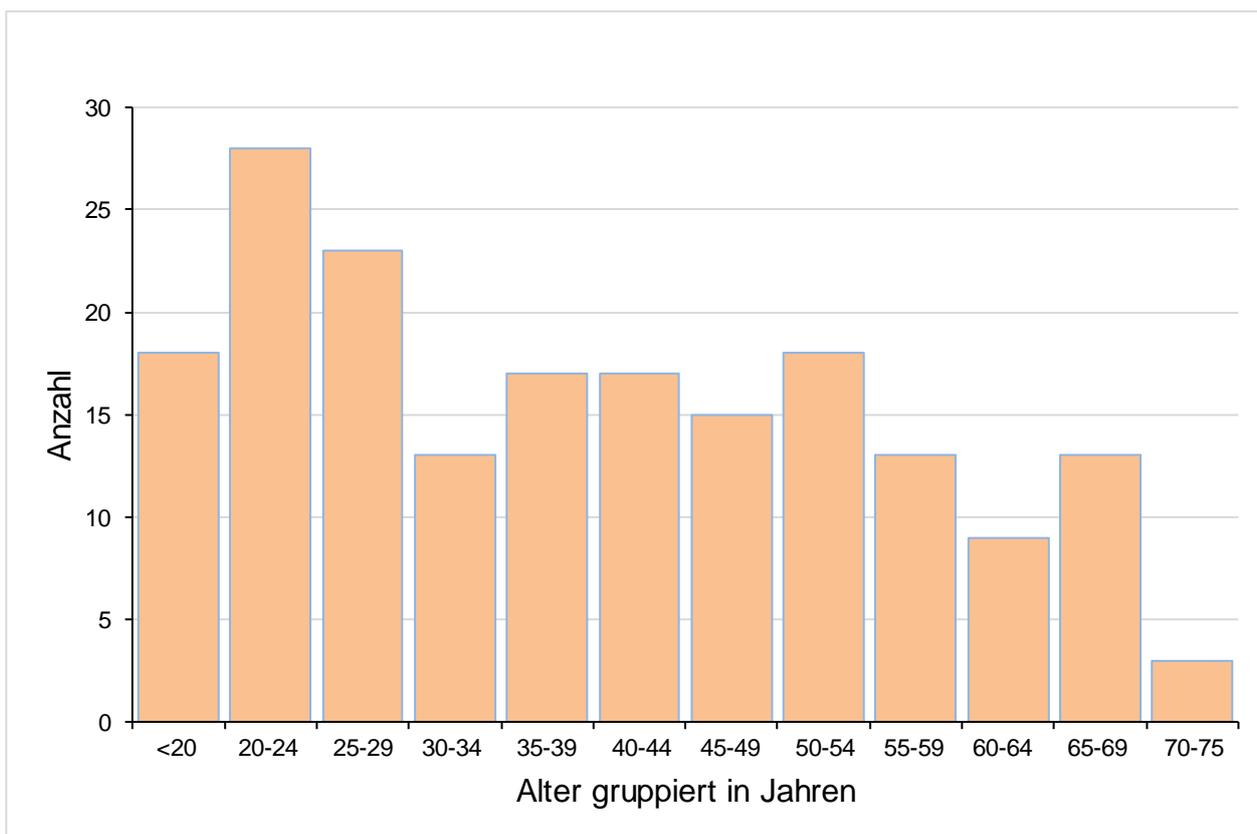


Abb. 1: Altersverteilung der Studienpopulation

Die Diagnose der FAP konnte bei 180 Proband*innen durch den Nachweis einer *APC*-Mutation gestellt oder bestätigt werden. Bei sieben Proband*innen wurde die Diagnose der FAP klinisch ohne Nachweis einer *APC*-Mutation gestellt.

Das mutierte Codon wurde in 139/187 Fällen identifiziert. Dieses lag bei 114 Proband*innen im 5' Ende (vor Codon 1250) des *APC*-Gens, 12 Patient*innen hatten eine Mutation im Mutationcluster, 13 am 3' Ende des Gens. Hinzu kamen 41 Proband*innen mit Mutationen von mehr als einem Codon. Hierbei fehlte bei 11 Patient*innen ein ganzes Intron, bei 20 ein ganzes Exon. Bei 4 Proband*innen wurde eine Mutation in der Promotor 1B Region festgestellt. Bei 6 Proband*innen lag die komplette Deletion des *APC*-Gens vor und bei 7 Proband*innen konnte keine Mutation identifiziert werden (Abb. 2).

Gehäuft wurde eine Mutation in Codon 554 (Anzahl 13), 283 (9), 935 (9), 1062 (8) und Codon 1309 (6) festgestellt (Abb. 3, sowie Abb. 19).

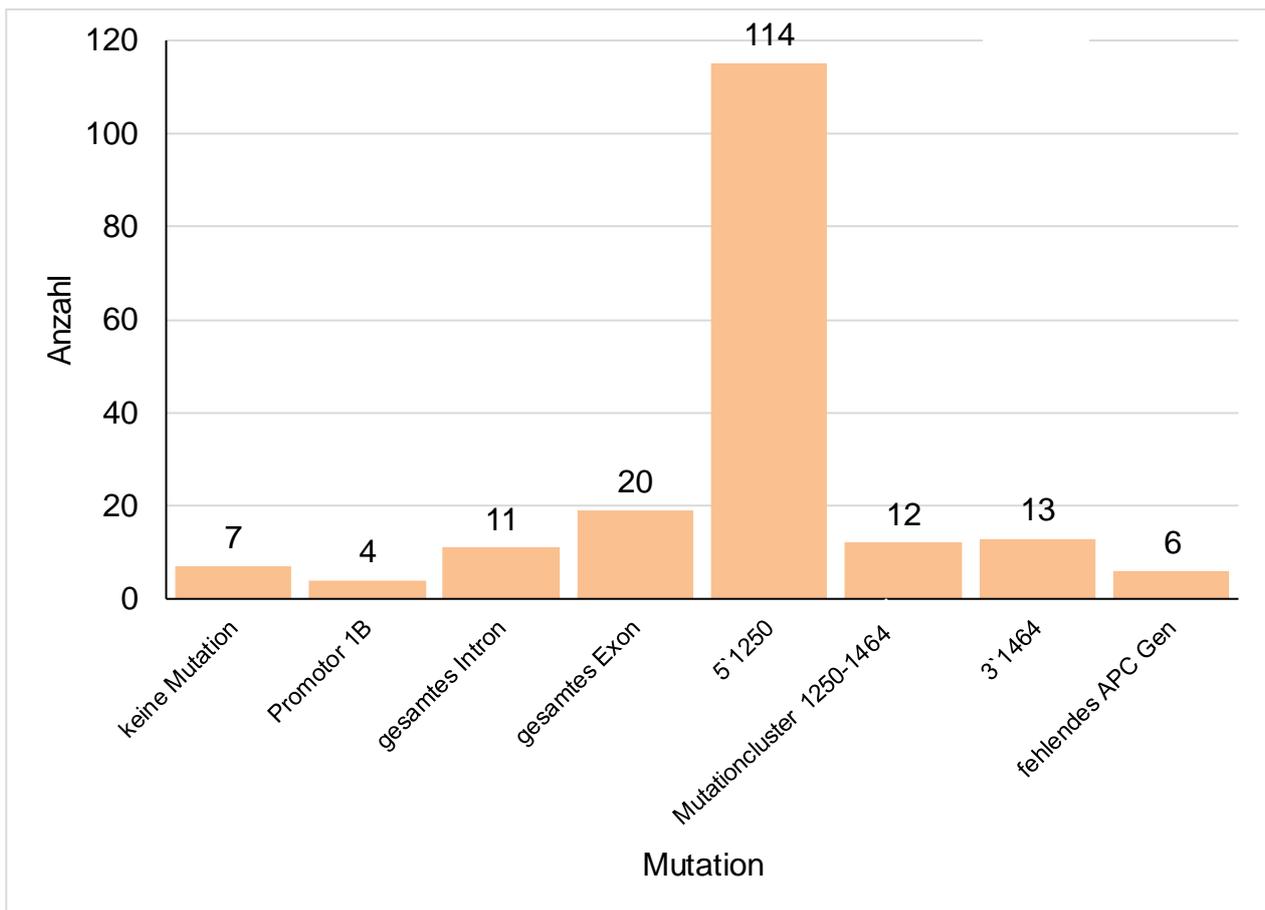
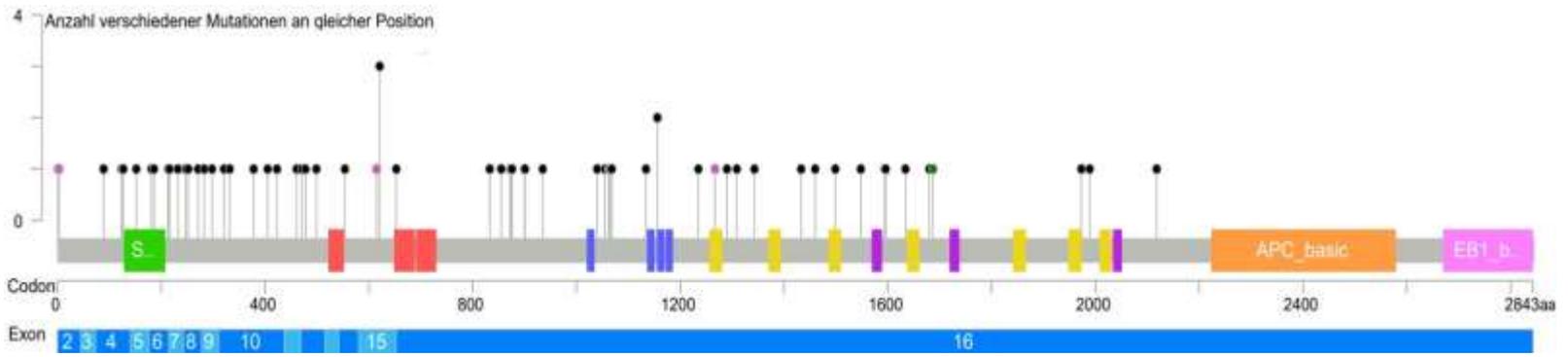


Abb. 2: Mutationsverteilung der Studienpopulation

Abb. 3: Mutationsverteilung der Studienpopulation in Bezug auf das APC-Gen



Die Mutationen wurden auch geschlechtsspezifisch betrachtet. Bei 10/87 männlichen und 3/100 weiblichen Proband*innen wurde eine Mutation im 3'Ende des Gens nachgewiesen. 52/87 männliche und 62/100 weibliche Proband*innen wiesen eine Mutation im 5'Ende des *APC*-Gens auf. 4/87 männliche und 8/100 weibliche Proband*innen besaßen eine Mutation im Mutationcluster. (Abb. 4, sowie Abb. 20)

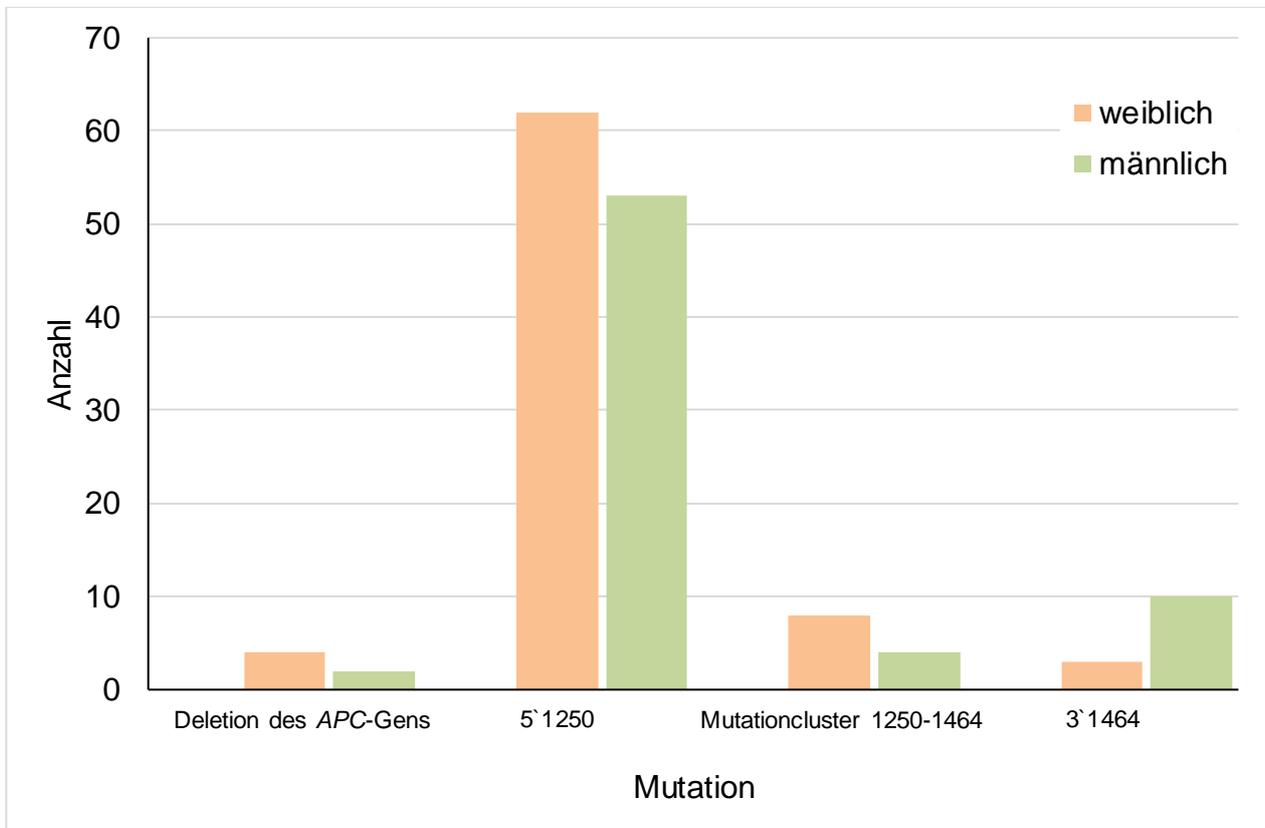


Abb. 4: Geschlechtsspezifische Mutationsverteilung

3.1.1 Altersverteilung

Der Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erstuntersuchung und dem Geschlecht wurde durch einen ungepaarten T-Test untersucht. Beide Gruppen waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0,001$). Das Alter bei Erstuntersuchung war bei den weiblichen Proband*innen ($M = 39$ a, $SD = 15,3$ a) geringer als bei den männlichen ($M = 40,3$ a, $SD = 16,2$ a). Eine Varianzhomogenität bestand. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Alter von männlichen und weiblichen Proband*innen bei der Erstuntersuchung $t(185) = 0,571$, $p = 0,569$.

Bei 165 Proband*innen lagen Daten zur Erstdiagnose der FAP vor. Durchschnittlich waren die Proband*innen bei der Erstdiagnose der FAP 26 Jahre alt (SD = 12,75 a, Min. = 0 a, Max. = 66 a, Abb. 5).

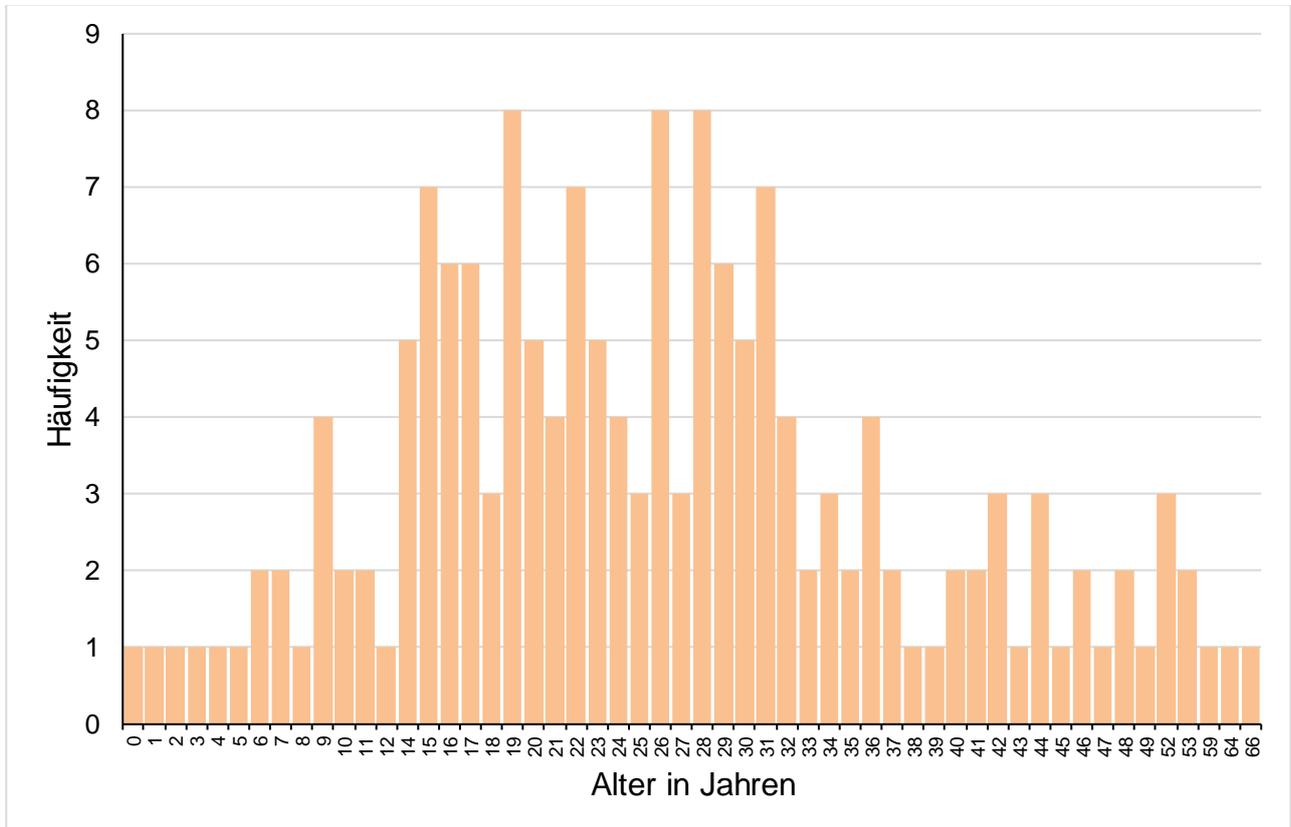


Abb. 5: Altersverteilung der Studienpopulation zum Zeitpunkt der FAP Erstdiagnose

3.2 Laborwerte

In 92/187 (49,2 %) Fällen zeigten sich Auffälligkeiten in den Laborwerten. Weibliche Proband*innen waren häufiger von auffälligen Laborwerten betroffen als männliche. Es zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von Veränderungen der Laborwerte (55/100 (55 %) vs. 37/87 (42,5 %); $\chi^2(1) = 2,895$, $p=0,089$).

Es bestand ein Zusammenhang zwischen einer AIT und Veränderungen der Laborwerte ($\chi^2(1) = 29,767$, $p < 0,001$, $\phi = 0,400$).

Im Durchschnitt waren die Proband*innen beim Auftreten von Laborauffälligkeiten 39 Jahre alt (Min. = 18,1 a, Max. = 71,5 a, M = 38,1 a, SD = 14,9 a).

Bei 70/92 Proband*innen mit auffälligen und 69/95 Proband*innen mit unauffälligen Laborwerten konnte das mutierte Codon identifiziert werden. Hierbei waren vor allem Codon 181 (4/62 vs. 0/69), 554 (5/62 vs. 7/69) und Codon 935 (5/62 vs. 4/69) betroffen. Bei Proband*innen mit auffälligen Laborwerten waren Codon 186 viermal und Codon 1548 dreimal mutiert. Bei Proband*innen mit unauffälligen Laborwerten waren Codon 186 und 1548 nicht mutiert (Abb. 6).

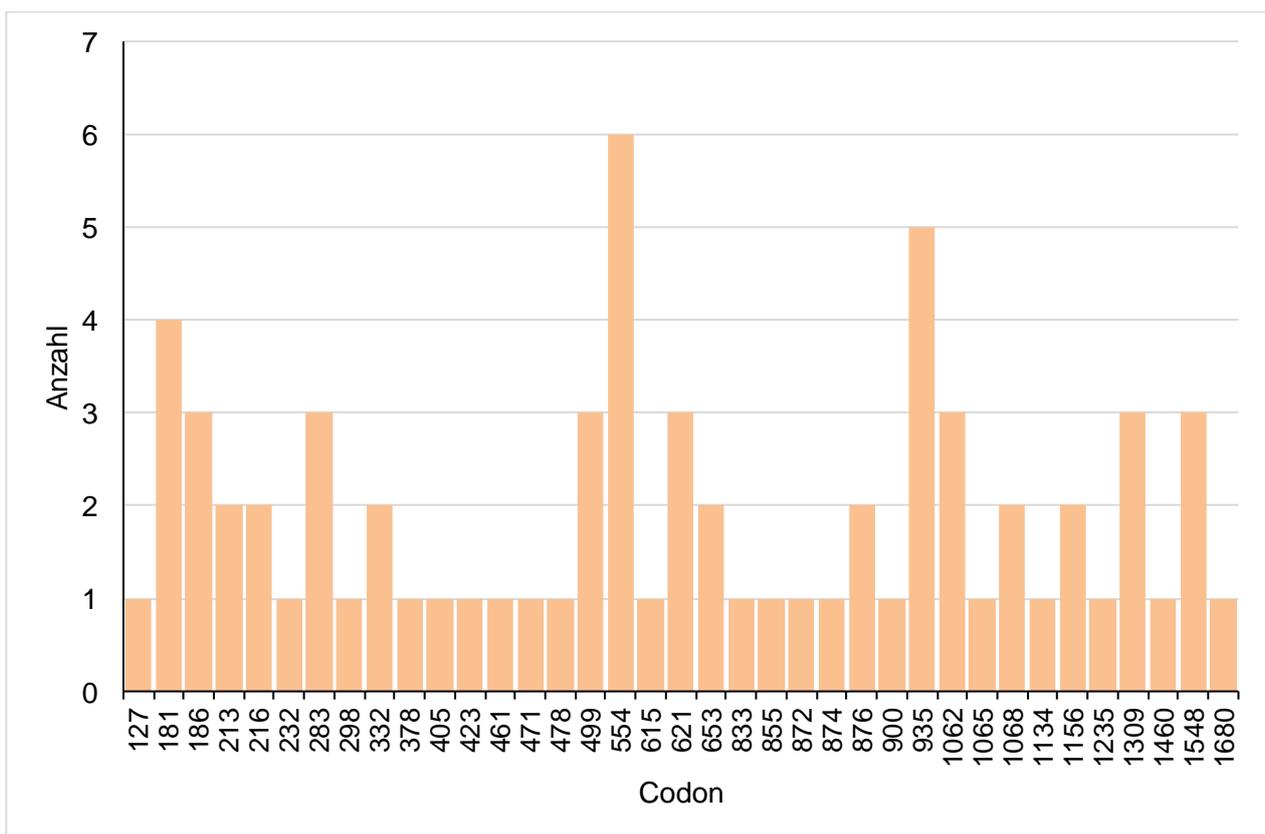


Abb. 6: Mutationsverteilung der Proband*innen mit auffälligen Laborwerten

3.3 Hypothyreose

Eine Hypothyreose konnte bei 32/187 (17,1 %) der Proband*innen erfasst werden. Weitere 14/187 (7,5 %) Proband*innen erhielten nach einer Schilddrüsenoperation Medikamente zur Substitution. Von den 32 Proband*innen mit Hypothyreose hatten 20

gleichzeitig eine AIT. Von den 14 substituierten Patient*innen erhielten 6 Proband*innen aufgrund ihrer Schilddrüsenkarzinomoperation eine Substitution, hierunter war ein*e Proband*in mit gleichzeitig bestehender AIT. Die Operationsgründe der übrigen 8 Proband*innen sind weiter unten aufgeführt. Von den Proband*innen mit Hypothyreose waren 21 weiblich und 11 männlich. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Hypothyreose und dem Geschlecht ($\chi^2(1) = 2,671$, $p = 0,102$). Proband*innen mit AIT entwickelten statistisch signifikant häufiger eine Hypothyreose im Vergleich zu Proband*innen ohne AIT (20/28 (71,4 %) vs. 12/158 (8,9 %); $\chi^2(2) = 68,108$, $p < 0,001$, $V = 0,605$).

Bei Proband*innen mit Hypothyreose wurde im Vergleich zu Proband*innen ohne Hypothyreose ein vermehrtes Auftreten der Mutation in den Codonen 298 (1/20 vs. 0/119), 621 (3/20 vs. 1/119), 855 (1/20 vs. 0/119), 874 (1/20 vs. 0/119) und 1548 (2/20 vs. 1/119) festgestellt. Zusätzlich waren unspezifisch die Codone 283 (1/20 vs. 8/141), 332 (1/20 vs. 1/141), 378 (1/20 vs. 2/119), 405 (1/20 vs. 1/119), 499 (1/20 vs. 5/119), 554 (2/20 vs. 11/119), 935 (2/20 vs. 7/119) und 1062 (2/20 vs. 6/119) beim Auftreten einer Hypothyreose betroffen. Sowohl bei Proband*innen mit und ohne Hypothyreose und mit Substitution liegt die Mehrzahl 18/32, 89/141 und 8/14 der Mutationen im 5´Ende des Gens (Abb. 7).

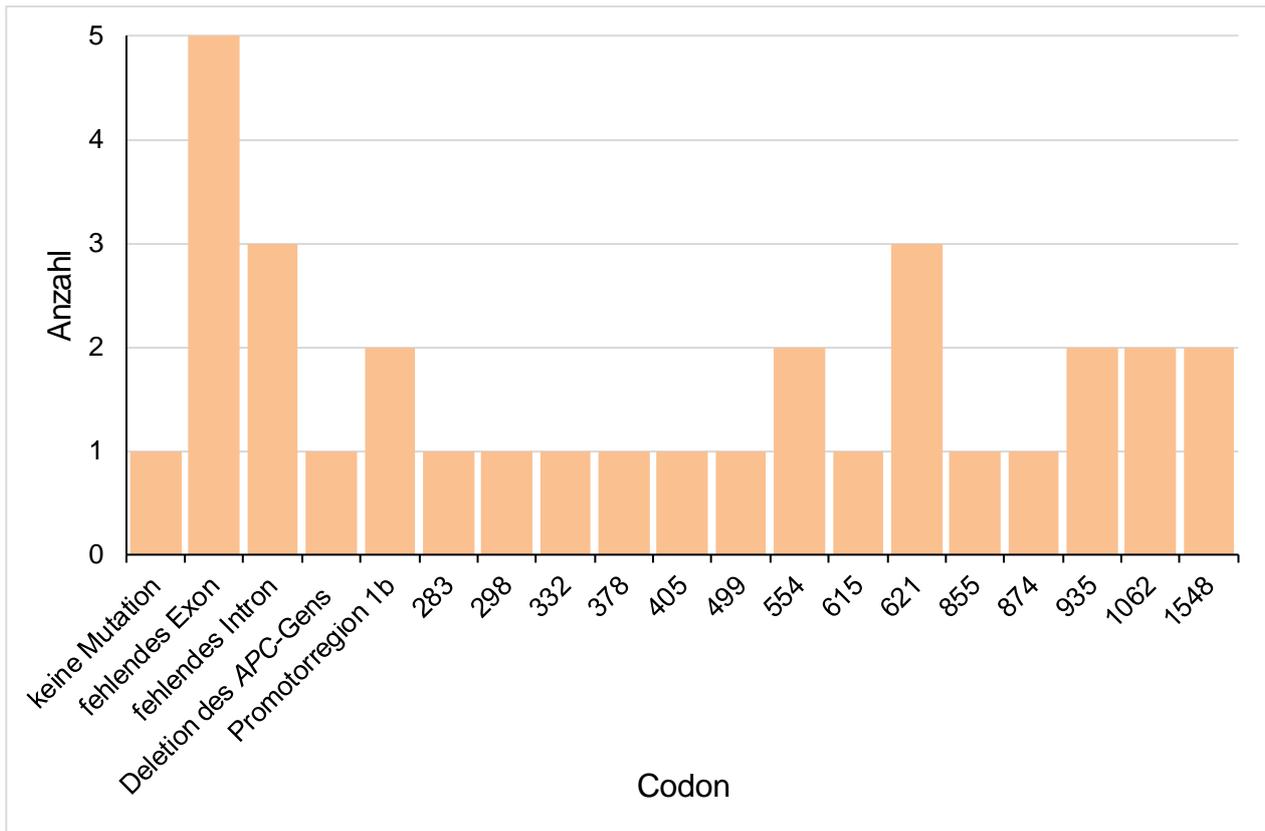


Abb. 7: Mutationsverteilung bei Proband*innen mit Hypothyreose

3.4 Sonografie der Schilddrüse

186 Proband*innen wurden in Hinblick auf Auffälligkeiten in der Sonografie analysiert. Hierbei wurde neben einer unnormalen Binnenstruktur auch das Vorfinden von Herdbefunden als auffällig gewertet.

Bei 115/186 (61,8 %) der Proband*innen wurden Auffälligkeiten in der Sonografie beobachtet. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer mittleren Effektstärke zwischen dem Geschlecht und einer auffälligen Sonografie wurde festgestellt ($\chi^2(1) = 6,563$, $p = 0,01$, $\varphi = 0,187$, Abb. 8), wobei weiblich Probandinnen häufiger Auffälligkeiten aufwiesen (70/99 (70,7 %) vs. 45/87 (51,7 %)). AIT-Proband*innen wiesen häufiger Auffälligkeiten in der Sonografie auf als Proband*innen ohne AIT (27/28 (96,4 %) vs. 88/158 (55,7 %); $\chi^2(1) = 16,721$, $p < 0,001$, $\varphi = 0,3$).

Das Durchschnittsalter der Proband*innen mit Auffälligkeiten in der Sonografie betrug 42 Jahre (Min. = 18,1 a, Max. = 72,5 a, M = 42,7 a, SD = 16,6 a).

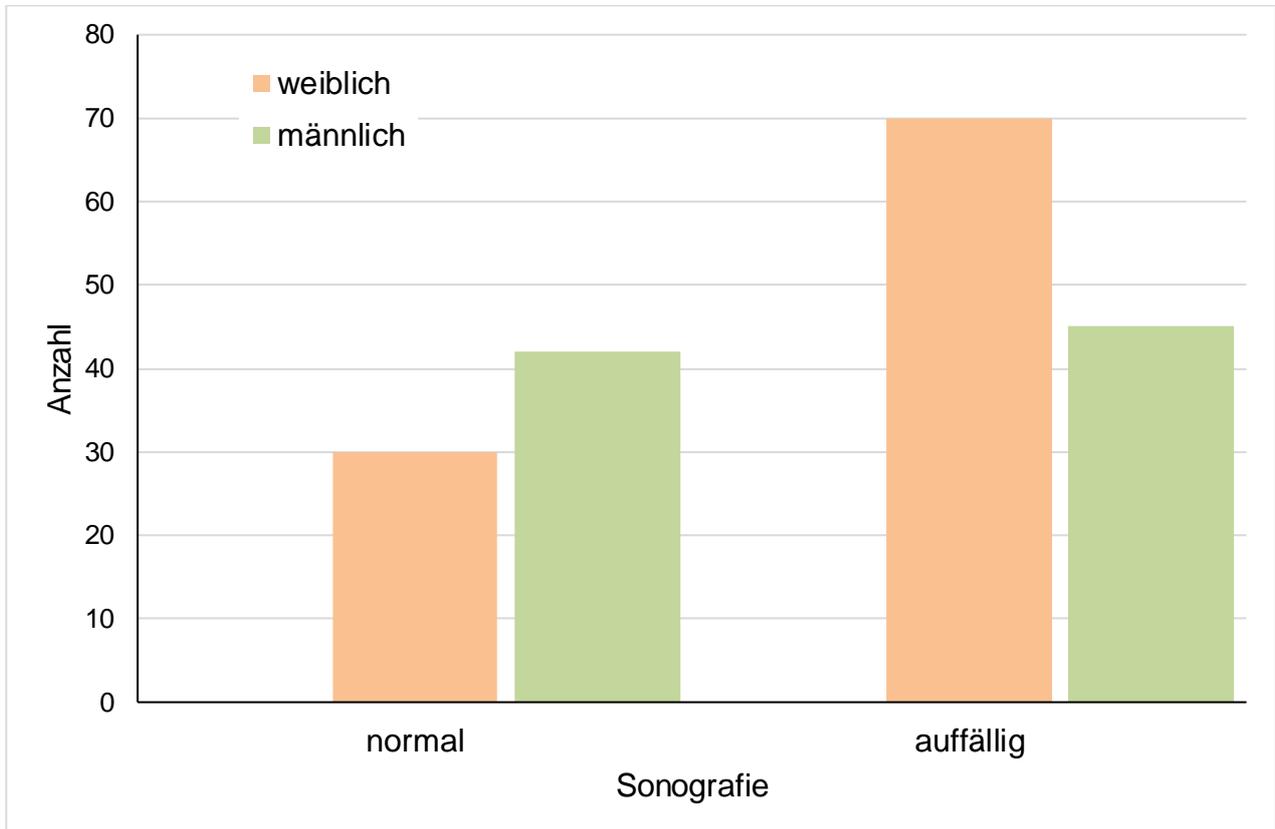


Abb. 8: Geschlechtsspezifische Auffälligkeiten in der Sonografie

Bei 84/115 Proband*innen mit Auffälligkeiten in der Sonografie konnte das mutierte Codon identifiziert werden. Dem gegenüber stehen 55/71 identifizierte Codone bei Proband*innen ohne sonographische Auffälligkeiten. Bei auffälligen sonographischen Befunden waren vor allem Codon 283 (5/84 vs. 4/55), 499 (4/84 vs. 2/55), 554 (8/84 vs. 5/55), 935 (5/84 vs. 4/55), 1062 (4/84 vs. 4/55), 1156 (4/84 vs. 0/55) betroffen. Zusammenfassend besaßen 69/115 Proband*innen mit Auffälligkeiten in der Sonografie eine Mutation am 5'Ende des APC-Gens, 8 am 3'Ende und 7 im Mutationcluster (Abb. 9).

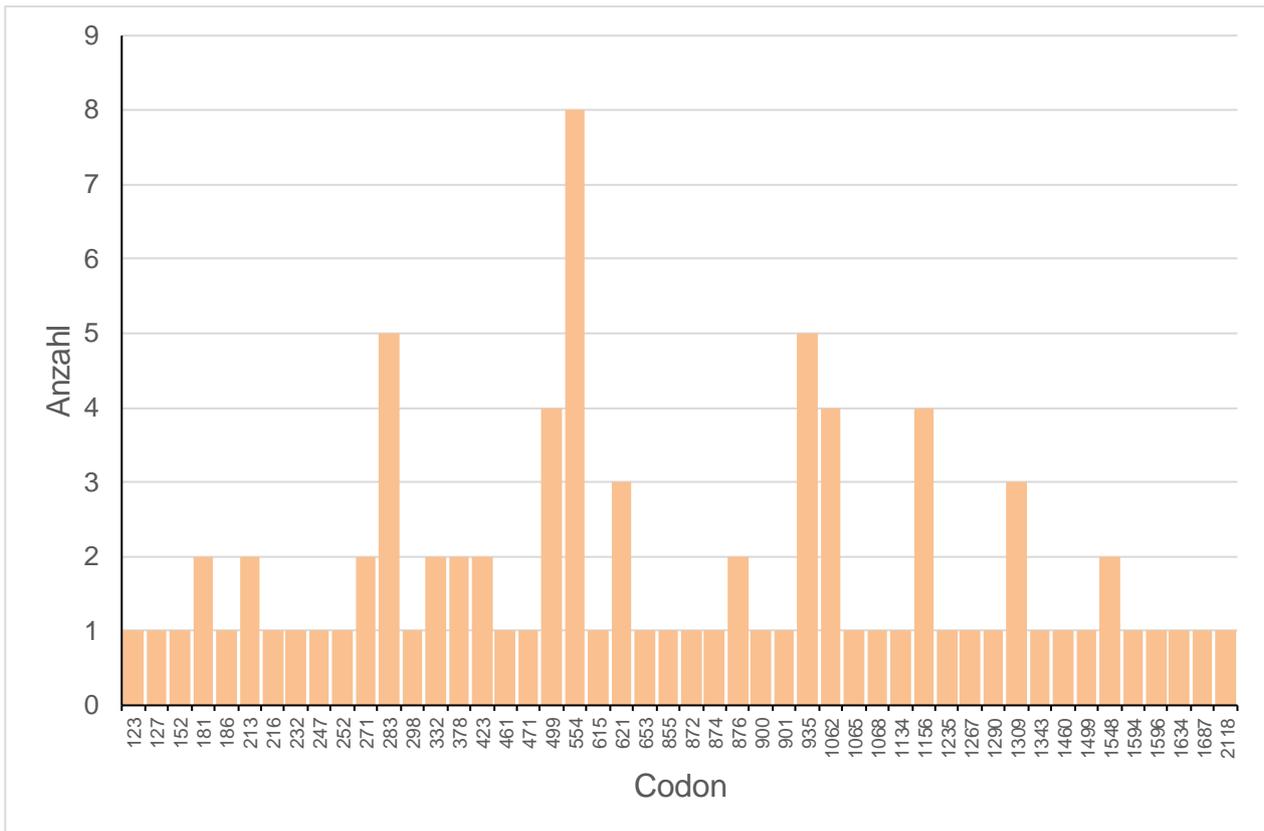


Abb. 9: Mutationsverteilung der Proband*innen mit sonographischen Auffälligkeiten

3.4.1 Binnenstruktur

Bei der Bewertung der Binnenstruktur wurde sonographisch ein unauffälliger gegen einen inhomogenen oder echoarmen Befund abgeglichen. Hierbei konnte in 74/186 (39,8 %) Fällen ein inhomogenes oder echoarmes und in 112/186 (60,2 %) ein unauffälliges Aussehen der Schilddrüse festgestellt werden. Mit 47/99 (47,5 %) waren weibliche Proband*innen statistisch signifikant häufiger als männliche (27/87, 31 %) von einer veränderten Binnenstruktur betroffen ($\chi^2(1) = 5,224$, $p = 0,022$, $\phi = 0,168$).

Auch der Zusammenhang zwischen AIT und Binnenstruktur wurde bestätigt (26/28 (92,9 %) vs. 48/158 (30,4 %); $\chi^2(1) = 38,755$, $p < 0,001$, $\phi = 0,456$).

3.4.2 Dopplersonografie

Eine Dopplersonografie erhielten 153 Patient*innen. Es zeigten sich bei 1/153 (0,7 %) verminderte, bei 20/153 (13,1 %) verstärkte und bei 132/153 (86,3 %) Personen unauffällige Befunde. Die Ergebnisse standen nicht in Zusammenhang zu dem Geschlecht ($p = 0,149$, exakter Test nach Fisher), aber in Zusammenhang mit einer AIT ($p < 0,001$, exakter Test nach Fisher).

3.4.3 Struma

Bei 10/186 (5,4 %) Proband*innen wurde eine Struma festgestellt. Von diesen waren 7/10 weiblich und ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Struma und Geschlecht konnte nicht belegt werden ($p = 0,341$, exakter Test nach Fisher).

Bei der Erstuntersuchung stand bei 6/10 (60 %) Proband*innen mit Struma bereits die Diagnose Struma fest. Zusätzlich hatte 1/10 (10 %) ein Karzinom, bei 1/10 (10 %) zeigten sich vorrangig Herdbefunde in der Untersuchung und bei 2/10 (20 %) ließen sich zu den Herdbefunden veränderte freie Hormone feststellen.

3.5 Herdbefunde

Bei 85/186 (45,7 %) der Proband*innen ließen sich Herdbefunde feststellen. Es zeigten sich statistisch signifikant mehr Herdbefunde bei weiblichen (54/99 (54,5 %)) im Vergleich zu männlichen Proband*innen (31/87 (35,6 %)); $\chi^2(1) = 6,675$, $p = 0,01$, $\phi = 0,189$).

Proband*innen mit AIT wiesen statistisch signifikant häufiger Herdbefunde auf als Proband*innen ohne AIT (8/28 (28,6 %) vs. 77/158 (48,7 %)); $\chi^2(1) = 3,897$, $p = 0,048$, $\phi = 0,145$).

3.5.1 Mutationsanalyse bei Proband*innen mit Herdbefunden

Bei 80/85 Proband*innen mit Herdbefunden lag eine gesicherte Mutation im *APC*-Gen vor. Bei 99/101 Proband*innen ohne Herdbefunde konnte eine Mutation des *APC*-Gens identifiziert werden. Eine Mutation im Mutationcluster wiesen 5/80 (vs. 7/99 ohne

Herdbefunde) Proband*innen auf, 6/80 (vs. 7/99) besaßen eine Mutation am 3'Ende, 51/80 (vs. 62/99) am 5'Ende. Bei 7/80 (vs. 4/99) fehlte das gesamte Intron, bei 9/80 (vs. 11/99) das gesamte Exon, 1/80 (vs. 3/99) hatte eine Mutation in der Promotor 1B Region und bei 1/80 (vs.5/99) kam es zur kompletten Deletion des APC-Gens. Bei 62/85 Proband*innen mit Herdbefunden und 76/101 Proband*innen ohne Herdbefunde war das mutierte Codon bekannt. Bei je 5/62 (vs. 4/76 und 8/76) war Codon 283 und 554, bei 4/62 (vs. 5/76) Codon 935 und bei je 3/62 (vs. 1/76, 5/76 und 1/76) Codon 621, 1062 und 1156 mutiert (Abb. 10).

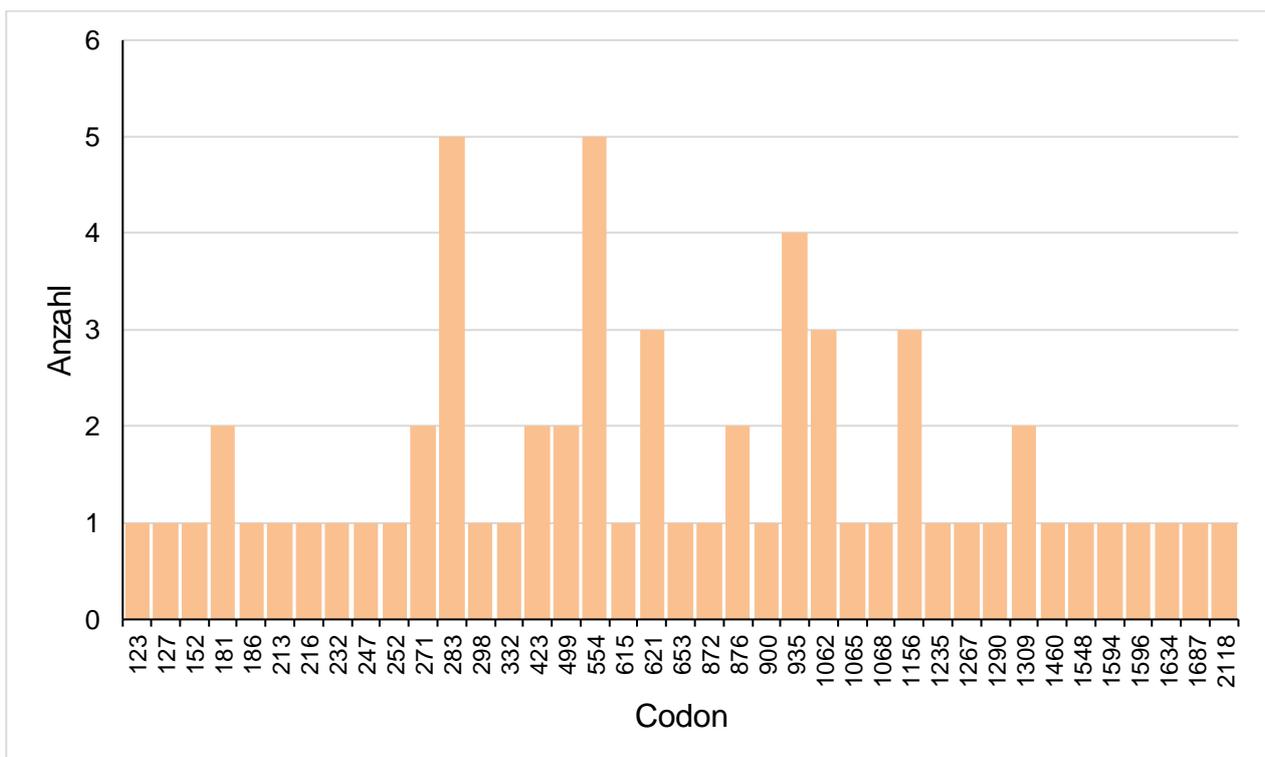


Abb. 10: Mutationsverteilung der Proband*innen mit Herdbefunden

Eine Darstellung der Mutationen der Proband*innen mit Herdbefunden gegenüber den Mutationen der Proband*innen ohne Herdbefunde ist in Abbildung 21 im Anhang dargestellt.

3.5.2 Anzahl der Herdbefunde

In der Erstuntersuchung lagen bei 70/186 Proband*innen Herdbefunde vor. Im Verlauf entwickelten weitere 15 Proband*innen Herdbefunde.

Bei der Erstuntersuchung wurden bei 26/186 (14 %) Proband*innen ein, bei 26/186 (14 %) zwei Herdbefunde, bei 14/186 (7,5 %) drei, bei 2/186 (1,1 %) vier und bei 2/186 (1,1 %) fünf Herdbefunde festgestellt.

Wurde die maximale Anzahl an Herdbefunden betrachtet, welche ein Proband*in im Laufe der Untersuchungen aufwies, so war die maximale Anzahl an Herdbefunden bei 34/186 (18,3 %) einer, 21/186 (11,3 %) zwei, 21/186 (11,3 %) drei, 7/186 (3,8 %) vier und 2/186 (1,1 %) fünf Herdbefunde.

Anzahl der Herdbefunde im zeitlichen Verlauf

Es wurde der zeitliche Verlauf bei Proband*innen mit mindestens zwei Untersuchungen (101/187) betrachtet. Bei 25/101 (24,8 %) Proband*innen nahm die Anzahl der Herdbefunde zu.

Dies konnte insbesondere bei weiblichen Probandinnen beobachtet werden, bei denen statistisch signifikant häufiger eine numerischen Zunahme der Herdbefunde im Verlauf der Untersuchungen auftrat (18/53 (34 %) vs. 7/48 (24,8 %) $\chi^2(1) = 5,079$, $p = 0,024$, $\phi = 0,224$).

Ein Zusammenhang zur AIT hingegen konnte nicht nachgewiesen werden ($\chi^2(1) = 1,124$, $p = 0,289$, $\phi = 0,078$ und $\chi^2(1) = 0,478$, $p = 0,489$, $\phi = 0,069$).

3.5.3 Alter bei Erstdiagnose Herdbefunde

Bei der Erstdiagnose von Herdbefunden waren die Proband*innen im Mittel 42 Jahre alt (SD = 16,9 a, Min. = 18 a, Max. = 72 a). Mit 14,1 % waren die 20 – 24-jährigen die größte Gruppe (Abb. 11). Bei Betrachtung der Ergebnisse ist die generelle Altersverteilung der Proband*innen zu beachten.

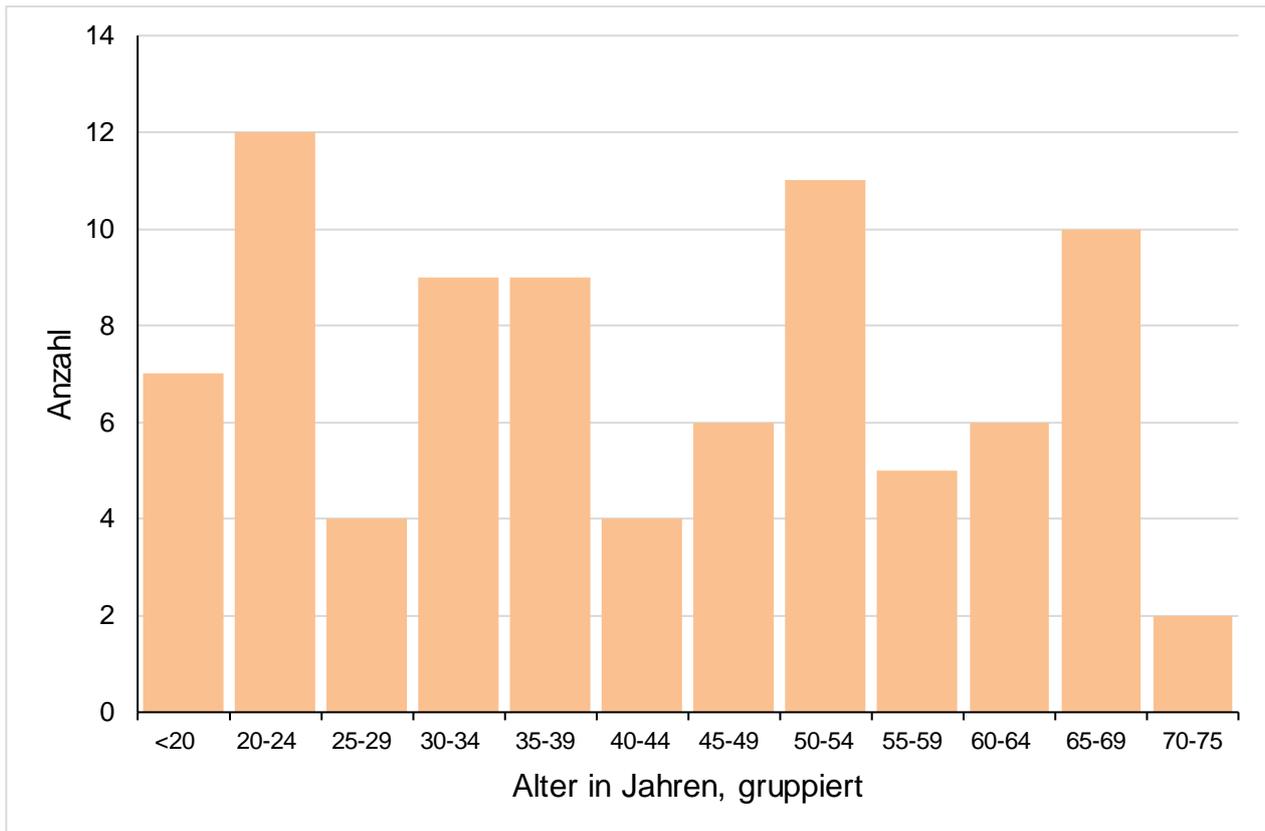


Abb. 11: Alter der Proband*innen bei der Erstdiagnose von Herdbefunden

Um zu bewerten ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten von Herdbefunden vorliegt, wurde eine ungepaarter T-Test durchgeführt. Es gab 85 Proband*innen in der Gruppe mit Herdbefunden und 101 Proband*innen in der Gruppe ohne Herdbefunde (N = 186). Das Alter der Proband*innen ohne Herdbefunde (M = 37,3 a, SD = 14,1 a) war geringer, als in der Gruppe der Proband*innen mit Herdbefunden (M = 42,4 a, SD = 17,2). Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Alter der Gruppe mit Herdbefunden und der Kontrollgruppe ohne Herdbefunde, wobei das Alter der Kontrollgruppe durchschnittlich 5 Jahre niedriger war (95%-CI [0.48, 9.6), $t(162,281)=2,148$, $p=0,033$, Abb. 12).

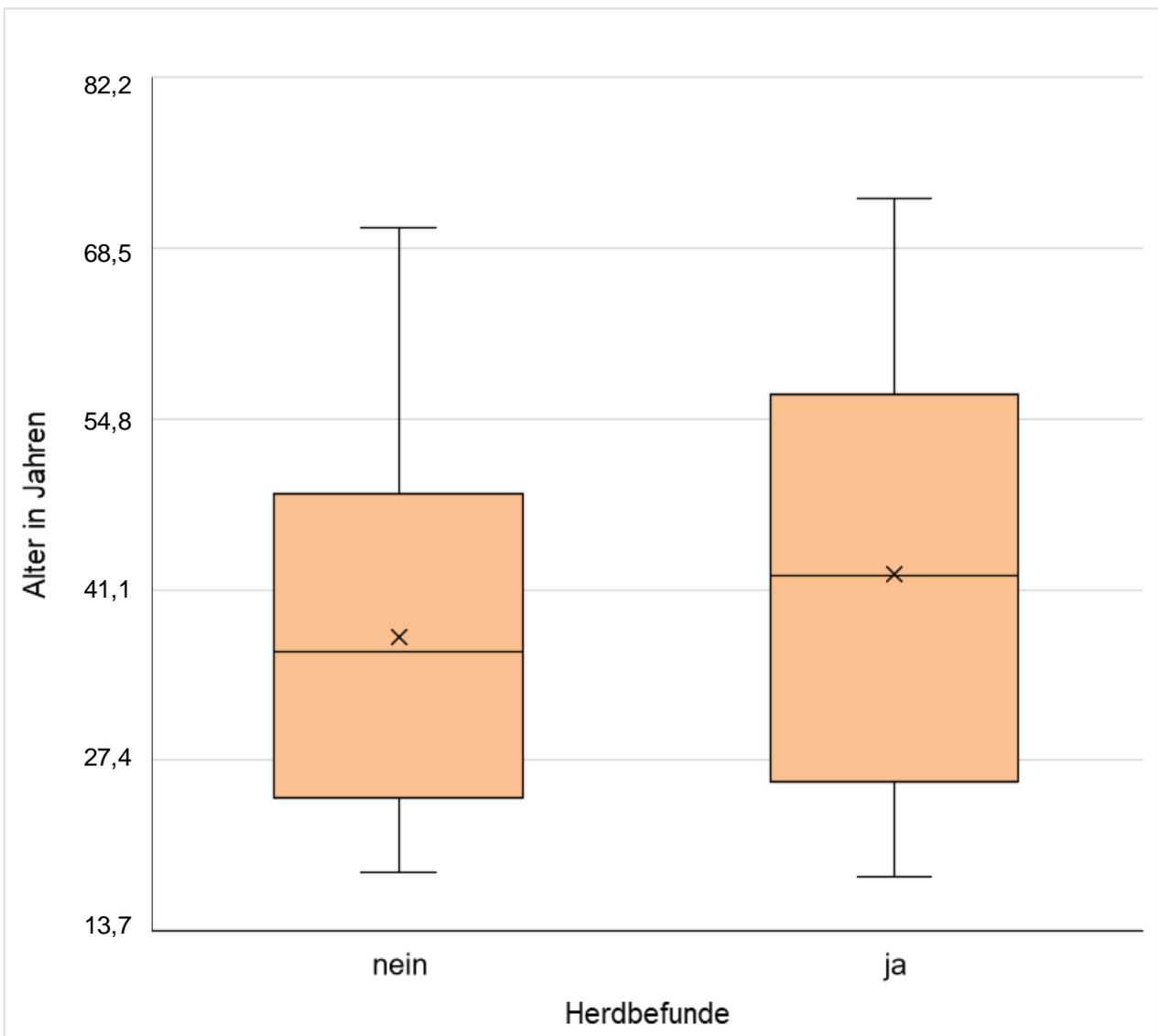


Abb. 12: Altersverteilung in Abhängigkeit des Auftretens von Herdbefunde

3.6 Szintigraphie

Bei 29/187 (15,5 %) Proband*innen wurde eine Szintigraphie zur weiteren Abklärung der sonografischen Befunde durchgeführt. Von diesen hatten 19/29 (65,5 %) ein unauffälliges Ergebnis mit einem Uptake von 0,3 % bis 1,5 %. Bei 4/29 (13,8 %) der stattgefundenen Szintigraphien wurde ein verminderter und bei 6/29 (20,7 %) ein erhöhter Uptake festgestellt.

Von den 4/29 Betroffenen mit vermindertem Uptake hatten 2/4 eine Struma, 1/4 Knoten und ein*e Proband*in eine AIT.

Bei den Betroffenen mit erhöhtem Uptake hatten 3/6 ein Schilddrüsenkarzinom, 2/6 eine AIT und ein Proband*in hatte Knoten.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Uptake und Geschlecht wurde nicht bewiesen ($p = 0,619$; Exakter Test nach Fisher).

3.7 Schilddrüsenkarzinom

Es zeigte sich bei 7/187 (3,7 %) Proband*innen ein Schilddrüsenkarzinom. Von diesen waren fünf weiblich und zwei männlich. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Schilddrüsenkarzinom bestand nicht (5/100 (5 %) vs. 2/87 (2,3 %), $p = 0,452$ (exakter Test nach Fisher)).

Unter den sieben Patient*innen mit Schilddrüsenkarzinom konnte bei einem Proband*innen gleichzeitig eine AIT nachgewiesen werden. Dieser hatte ein papilläres Schilddrüsenkarzinom. Kein weiterer Patient*in mit AIT zeigte ein Schilddrüsenkarzinom. Somit zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen AIT und einem Schilddrüsenkarzinom $p = 1$ (exakter Test nach Fisher).

Bei der Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms waren die Proband*innen zwischen 18 und 49 Jahren im Durchschnittlich 29,86 Jahre alt (SD = 13,42 a, w: 27,4 a, m: 36 a).

Patient	Nummer	Mutation	Schilddrüsenkarzinomtyp	Stadium	Geschlecht	Alter ED Karzinom	Alter bei OP	Voruntersuchungen	AIT	OP unterer GIT
01-002-02-YZ	1	c.541C>T;p.(Gln181*)	multifokal papillär	pT2mN1a(1/10)RX	w	31	31	-	nein	keine
01-003-02-GR	2	c.541C>T;p.(Gln181*)	kribiform papillär	pT1 N0 M0 L0 V0 R0	m	23	23	0	nein	ja
01-008-04-SY	3	c.847C>T;p.(Arg283*)	papillär	pT1a (m), pNx, R0, L0, V0	w	19	19	0	nein	keine
01-020-01-WS	4	c.2805C>A;p.(Tyr935*)	papillär	pT1b L0 V0 R0	w	48	48	3	ja	ja
01-046-01-CR	5	c.3703delT, p.(Ser1235Leufs*30)	papillär	pT1aR0V0L0	m	49	49	2	nein	ja
01-055-04-NJ	6	Komplette Deletion des APC-Gens	papillär	pT3a(m) pN0 L0 V0R0	w	21	21	0	nein	keine
01-114-01-DA	7	c.2698_2699insTG, p.(Ser900Leufs*17)	multifokal papillär	pT1b, pNX, L0, V0, Pn0, lokal R0	w	18	18	0	nein	ja

Tab. 2: Charakteristik der Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom

3.7.1 Charakteristik und Verlauf der Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom

In Tabelle 2 werden die sieben Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom aufgelistet. Im folgenden Abschnitt verweist die Nummer der Proband*innen auf die Nummer der Proband*innen in Tabelle 2 hin.

Proband*in Nummer 1 (1/7, 14,3%) war bei der Erstvorstellung bereits auf Grund des papillären Karzinoms in Stadium p T2m N1a(1/10) RX operiert. Bei diesem Proband*in lag die Mutation c.541C>T; p.(Gln181*) vor.

Bei 4/7 (57,1 %) Proband*innen, den Patient*innen 2, 3, 6 und 7, mit Schilddrüsenkarzinom konnte bereits bei der Erstuntersuchung das Karzinom festgestellt werden.

Hierbei handelte es sich bei Proband*in Nummer 2 um die kribiforme Variant eines papillären Schilddrüsenkarzinoms im Stadium pT1b L0 V0 R0. Die Mutation war c.541C>T; p.(Gln181*).

Patient*in Nummer 3 zeigte das Stadium T1a(m) pN0 M0, R0 eines papillären Schilddrüsenkarzinoms und die Mutation c.847C>T; p.(Arg283*).

Bei Patient*in Nummer 6 wurde das Stadium pT3a(m) pN0 L0 V0 R0 eines papillären Schilddrüsenkarzinoms und eine gesamte Deletion des APC-Gens festgestellt.

Das Stadium pT1b, pNX, L0, V0, Pn0, lokal R0 eines multifokalen papillären Schilddrüsenkarzinoms und die Mutation c.2698_2699insTG p.(Ser900Leufs*17) zeigte Patient*in Nummer 7.

Bei Proband*in Nummer 5 wurde bei Erstuntersuchung eine Struma diagnostiziert und nach drei Kontrollen innerhalb von 67 Tagen konnte ein papilläres Schilddrüsenkarzinom des Stadiums pT1a L0 V0 R0 festgestellt werden. Die Mutation war c.3703delT; p.(Ser1235Leufs*30)

Ebenso wurde bei 1/7, Proband*in Nummer 4, nach vier Untersuchungen und 1112 Tagen ein papilläres in Stadium pT1b L0 V0 R0 Karzinom auf dem Boden einer AIT diagnostiziert. Hier bestätigte sich die Mutation c.2805C>A; p.(Tyr935*).

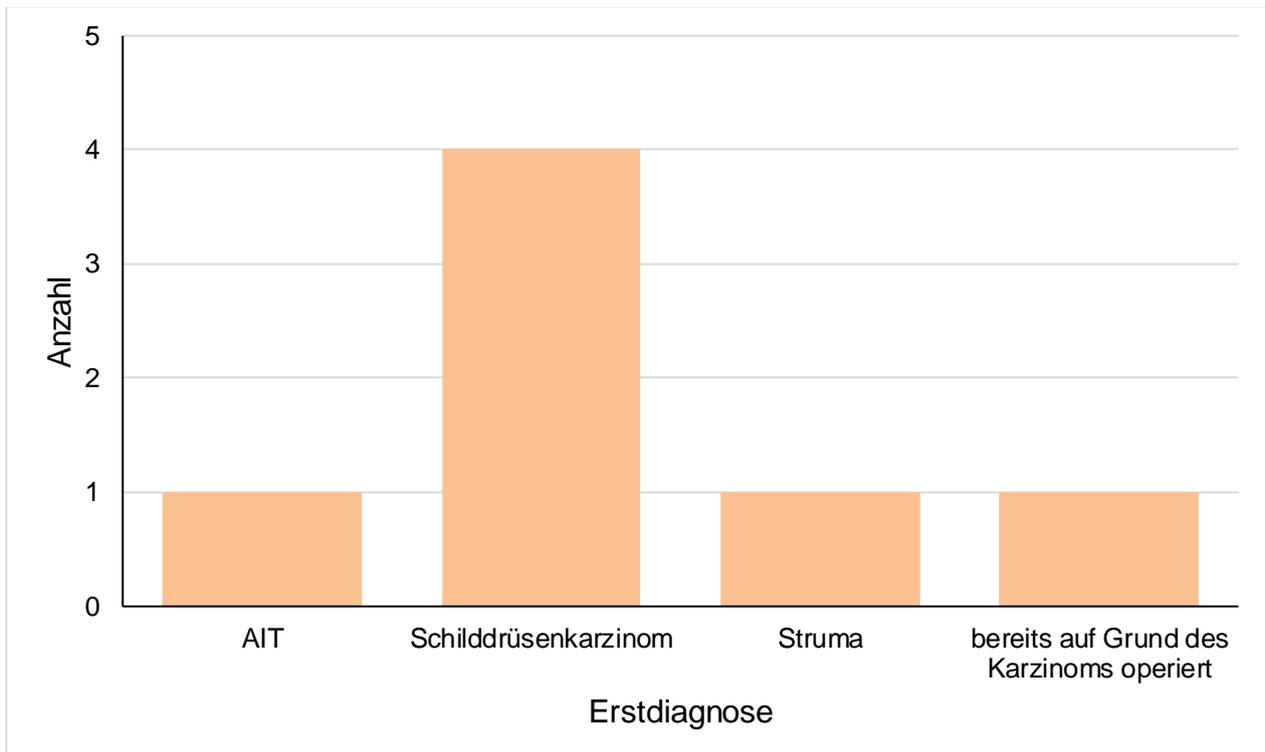


Abb. 13: Erstuntersuchung der Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom

Die zwei Proband*innen mit der Mutation in c.541C>T; p.(Gln181*) und einem Schilddrüsenkarzinom waren nicht verwandt. Diese Mutation ließ sich auch bei zwei Proband*innen ohne Karzinom finden. Die Mutation c.847C>T; p.(Arg283*) ließ sich bei einem Proband*innen mit und bei acht Proband*innen ohne Schilddrüsenkarzinom, die Mutationen c.2698_2699insTG p.(Ser900Leufs*17) und c.3703delT;p.(Ser1235Leufs*30) nur bei je einem Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom nachweisen. Die Mutation c.2805C>A; p.(Tyr935*) kam bei einem Proband*innen mit und 3 Proband*innen ohne Schilddrüsenkarzinom vor (Tab. 2).

Bei 1/7 Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom lag eine heterozygote Keimbahndeletion des gesamten APC-Gens vor, bei den weitere 6/7 Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom lag die Mutation am 5'Ende des APC-Gens außerhalb des Mutationclusters.

3.8 Schilddrüsenoperation

Es wurden 16/187 Proband*innen zwischen 19 und 58 Jahren an der Schilddrüse operiert (M = 41,3 a, SD = 12,5 a). Von diesen hatten 7/16 ein Schilddrüsenkarzinom. Bei 1/16 ließ sich histologisch ein Adenom und bei 1/16 eine C-Zell Hyperplasie feststellen. Operiert wurden 1/16 aufgrund eines Struma colloides et diffusa und 1/16 aufgrund multipler Herdbefunde. Bei der Erstuntersuchung waren 5/16 bereits aufgrund einer Struma nodosa (2/5), benigner Herdbefunde (2/5) oder hypo- und hyperfunktioneller Knoten (1/5) operiert. Eine Schilddrüsenoperation im Verlauf erhielten die Proband*innen, welche sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung mit Herdbefunden (26,7 %), AIT (6,7 %), Schilddrüsenkarzinom (20 %) oder Struma (6,7 %) vorstellten.

3.9 Autoimmunthyreoiditis

Bei 28/187 (15,1%) Patient*innen zeigte sich, nach den zuvor definierten Kriterien, eine AIT. Weibliche Proband*innen waren statistisch signifikant häufiger betroffen als männliche (21/99 (21,2%) vs. 7/87 (8%); $\chi^2(1) = 6,27$, $p = 0,012$, $\phi = 0,184$, Abb. 14).

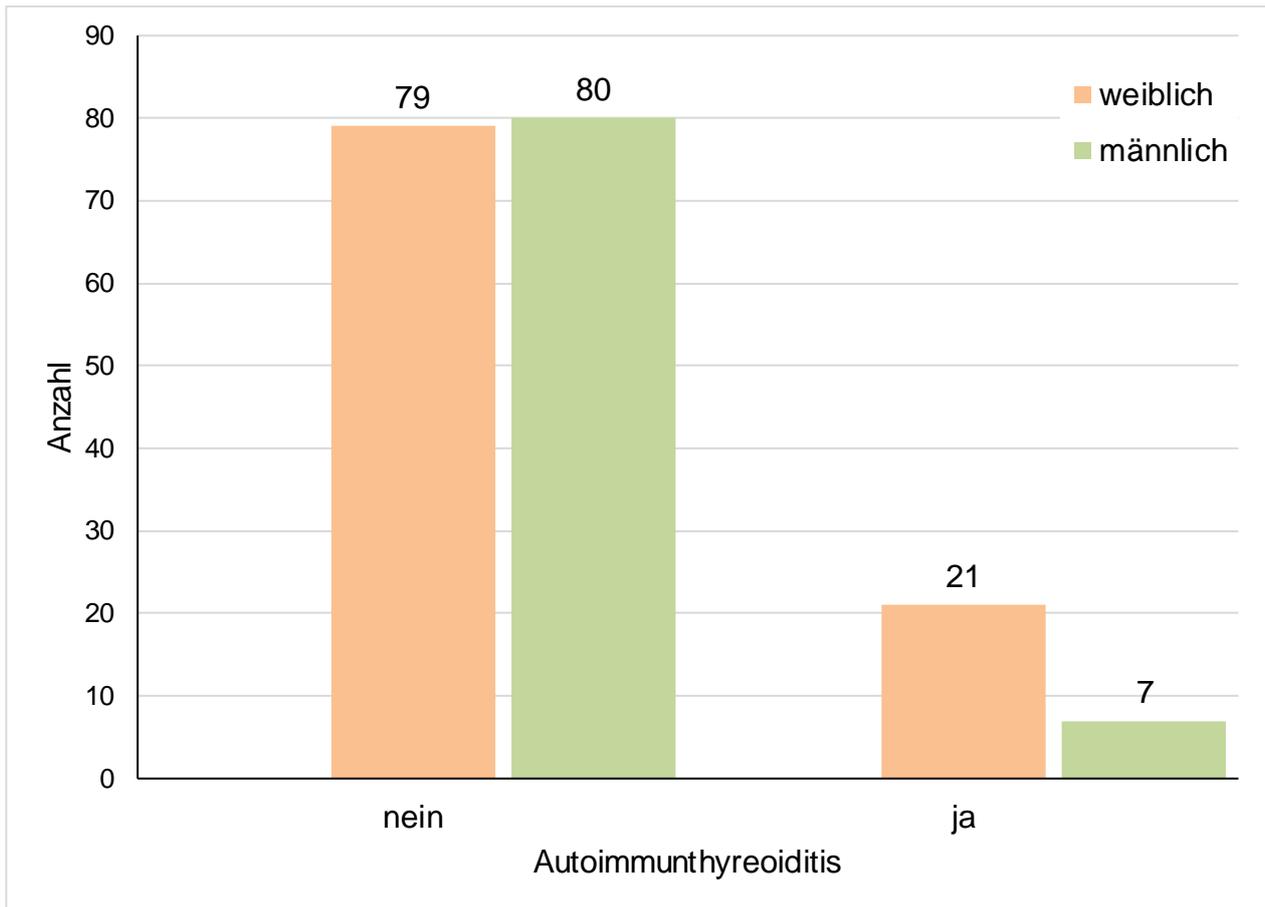


Abb. 14: Autoimmunthyreoiditis geschlechtsspezifisch

Da bei 27/28 Proband*innen mit AIT die Diagnose einer AIT schon bei der Erstuntersuchung gestellt wurde, wird hier das Alter der Erstuntersuchung verglichen. Bei der Erstvorstellung waren die Proband*innen, mit diagnostizierter AIT, im Durchschnitt 43 Jahre alt (Min. = 20,7 a, Max. = 66,8 a, M = 43,3 a, SD = 13,7 a, Abb. 15). Bei 1/28 Proband*innen konnte die AIT nach 1,5 Jahren bei der dritten Untersuchung festgestellt werden. Die zwei vorausgegangenen Untersuchungen zeigten sich normwertig ohne Auffälligkeiten in Sonografie oder Labor.

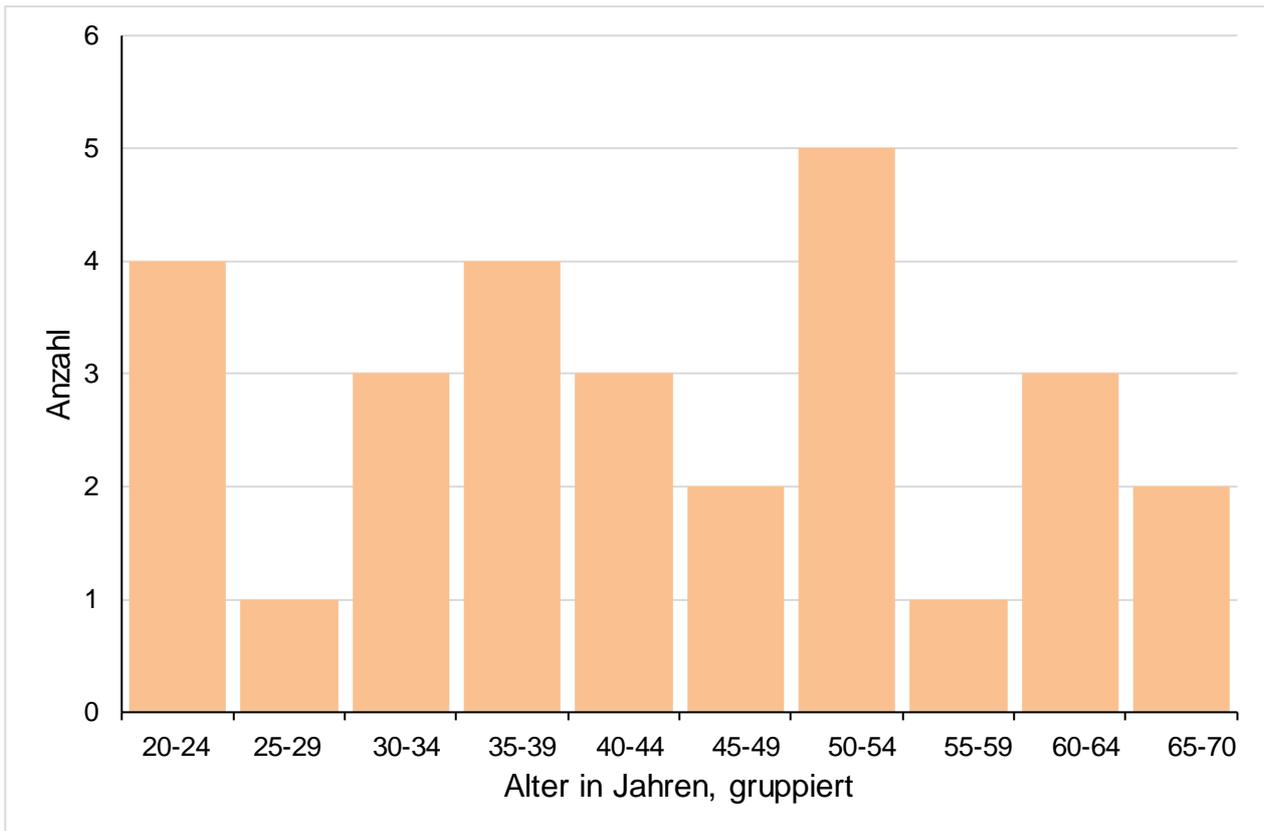


Abb. 15: Alter der Proband*innen mit AIT bei Erstvorstellung

Bei 5/28 Patient*innen mit AIT fehlte ein gesamtes Exon, bei 1/28 ein gesamtes Intron, 3/28 hatten eine Mutation in der Promotorregion 1B und bei 1/28 konnte keine Mutation festgestellt werden. Die Mutationsverteilung war bezogen auf die Codone inhomogen. Bei Proband*innen mit AIT konnte das genaue Codon in 18/28 und bei Proband*innen ohne AIT in 121/159 Fällen identifiziert werden. Bei Proband*innen mit AIT waren je 2-mal Codon 554 (vs. 11/121), 876 (vs. 0/121), 935 (vs. 7/121) und 1062 (vs. 6/121) betroffen. Je einmal waren bei Proband*innen mit AIT die Codone 213 (vs. 2/121), 298 (vs. 0/121), 332 (vs. 1/121), 461 (vs. 0/121), 499 (vs. 5/121), 615 (vs. 0/121), 855 (vs. 0/121), 874 (vs. 0/121), 1134 (vs. 0/121) betroffen. Bei der Einteilung der Mutation in verschiedenen Cluster lag bei 18/28 Proband*innen mit AIT die Mutation 5´ von Codon 1250 vor (Abb. 16).

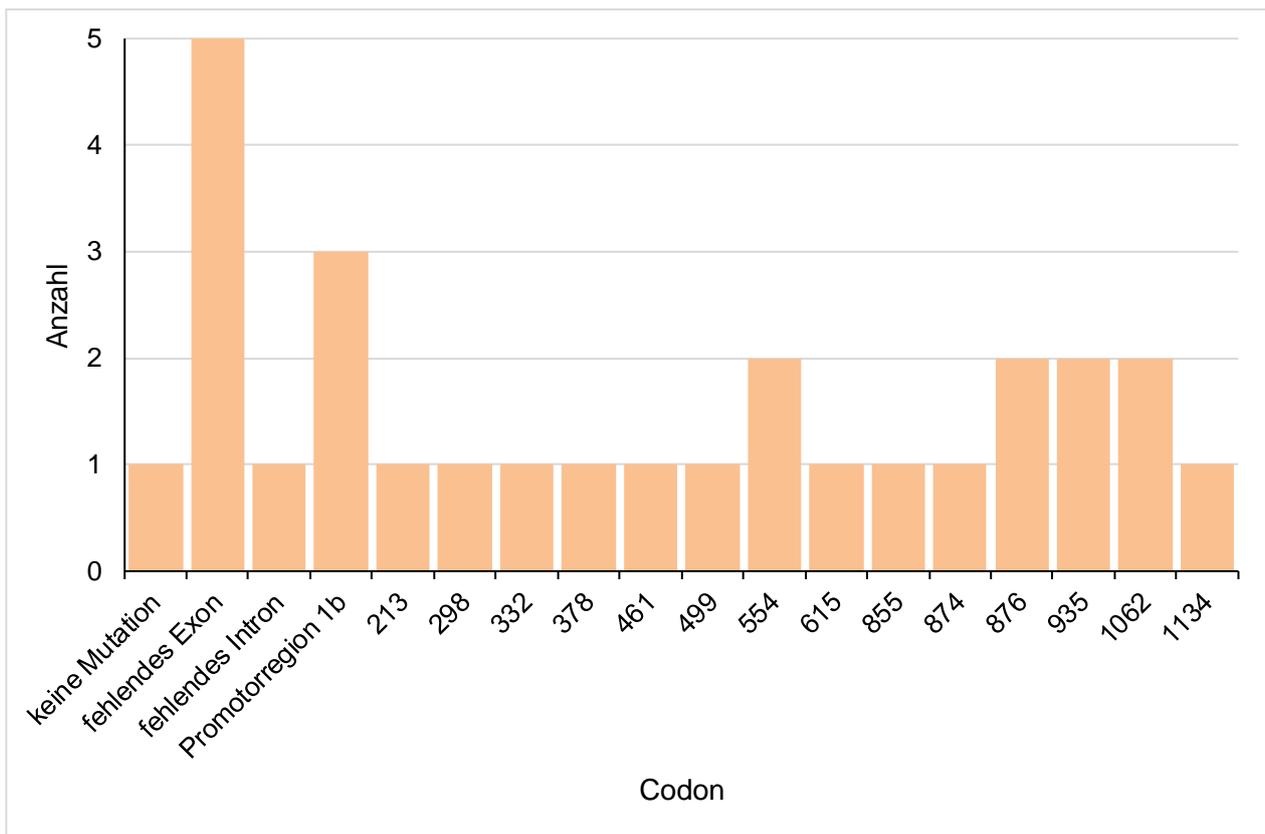


Abb. 16: Mutationsverteilung der Proband*innen mit AIT

Klinische Befunde der Proband*innen mit AIT

Bei 27/28 (96,4 %) Betroffenen zeigten sich signifikante Auffälligkeiten in der Sonografie. Hierbei war bei 26/28 (92,9 %) eine echoarme oder inhomogene Struktur und bei 10/20 (50%) eine verstärkte Vaskularisation in der Dopplersonografie festzustellen. Bei 27/28 (96,4 %) wurden abnorme Laborwerte festgestellt. Kein Proband*in mit AIT entwickelte eine Struma.

3.10 Zeitlicher Verlauf

Im Folgenden wird die Entwicklung der Diagnosen im zeitlichen Verlauf genauer betrachtet. Hierfür wird die Diagnose bei der ersten Untersuchung mit der Diagnose bei einer zweiten Untersuchung, welche im Abstand von einem oder zwei Jahren stattfand, verglichen.

Erstuntersuchung

Die größte Gruppe bildeten Proband*innen mit einer unauffälligen Erstuntersuchung (70/187, 37,4 %). Bei 43/187 (23 %) war die Diagnose von Herdbefunden und bei 15/187 (8 %) von veränderten freien Hormonen vorrangig. Eine Kombination aus Herdbefunden und veränderten freien Hormonen fand sich bei 9/187 (4,8 %) der Proband*innen. Bei der Erstuntersuchung wurde bei 27/187 (14,5 %) der Proband*innen eine AIT mit (6/27) oder ohne (21/27) Herdbefunden festgestellt. Ein Schilddrüsenkarzinom hatten 4/187 (2,1 %), ein Struma 6/187 (3,2 %) und eine Hypothyreose 7/187 (3,8 %) der Proband*innen. 6/187 (3,2 %) der Proband*innen waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung auf Grund von Strumen, suspekten oder multiplen Herdbefunden bereits an der Schilddrüse operiert. Wurde in der Erstuntersuchung ein Schilddrüsenkarzinom, eine AIT oder eine Operation festgestellt, wurde diese Diagnose trotz gleichzeitig vorliegender Hypothyreose als Hauptdiagnose angegeben.

Zweituntersuchung

In 101/187 Fällen fand eine Zweituntersuchung statt. Der unauffällige Untersuchungsbefund war hier erneut die größte Gruppe (43/101 (42,6 %)). Zudem wurden die vorrangigen Diagnosen Herdbefunde (21/101 (20,8 %)), veränderte freie Hormone (7/101 (6,9 %)), AIT (11/101 (10,9 %)), Struma (4/101 (4 %)) und Hypothyreose (8/101 (8 %)) gestellt. 6/101 (6 %) der Proband*innen waren zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung an der Schilddrüse operiert (Abb. 17).

Diagnose der Zweituntersuchung bei unauffälliger erster Untersuchung

Es wurde die Veränderung der Erst- zur Zweitdiagnose untersucht. Hierfür wurden zunächst die Fälle mit einem Normalbefund in der Erstuntersuchung und einer stattgefundenen Zweituntersuchung betrachtet (45/101 (44,5 %)). Bei diesen Fällen konnte bei der Zweituntersuchung in 35/45 (77,8 %) erneut die Diagnose Normalbefund gestellt werden. Es zeigten 2/45 (4,4 %) Herdbefunde, 2/45 (4,4 %) eine latente Hypothyreose und 6/45 (13,3 %) veränderte freie Hormone. Kein Proband*in zeigt ein Schilddrüsenkarzinom (Abb. 17).

Um eine Aussage über das Untersuchungsintervall treffen zu können, wurden unter den oben genannten Fällen die Fälle, mit einem maximalen Untersuchungsabstand von 365 Tagen (15/45) und 730 Tagen (24/45), betrachtet. In 6/45 Fällen fand die Zweituntersuchung nach mehr als 2 Jahren statt.

Liegt maximal ein Jahr zwischen den Untersuchungen zeigten sich in 12/15 (80 %) ein Normalbefund und in 3/15 (20 %) das Vorkommen von veränderten freien Hormonen (Abb. 18).

Liegen zwei Jahre zwischen den Untersuchungen veränderte sich lediglich der Anteil an den jeweiligen Diagnosen (22/24, 91,7 %) Normalbefund, 2/24 (8,3 %) veränderte freie Hormone, es kamen keine weiteren Diagnosen hinzu (Abb. 19).

Diagnose der Zweituntersuchung bei auffälliger Erstuntersuchung

Wieder wurden die Veränderungen zwischen Erst- und Zweitdiagnose untersucht. Nun wurden die Fälle betrachtet, die bei der Erstuntersuchung keinen Normalbefund aufwiesen und eine Zweituntersuchung besaßen (56/101 (55,4%)). Es zeigten sich bei der Zweituntersuchung Normalbefunde (8/56 (14,3 %)), Herdbefunde (19/56 (33,9 %)), veränderte freie Hormone (1/56 (1,8 %)), Herdbefunde in Kombination mit veränderten freien Hormonen (1/56 (1,8 %)), AIT (11/56 (19,7 %)), Strumen (4/56 (7,2 %)), Hypothyreosen (6/56 (10,8 %)) und Zustände nach Schilddrüsenoperation (6/56 (10,8 %)) (Abb. 17).

Um auch hier eine Aussage über das Untersuchungsintervall treffen zu können, wurden unter den oben gelisteten Fällen die Fälle, welche einen Abstand von 365 (32/56) und 730 (15/56) Tagen zwischen den Untersuchungen aufwiesen, betrachtet. In 9/56 Fällen fand eine Zweituntersuchung nach mehr als zwei Jahren statt.

Liegt ein Jahr zwischen den Untersuchungen konnten Normalbefunde (4/32 (12,5 %)), Herdbefunde (13/32 (40,6 %)), veränderte freie Hormone (1/32 (3,1 %)), Herdbefunde mit veränderten freien Hormonen (1/32 (3,1 %)), AIT (3/32 (9,4 %)), Hypothyreosen (5/36 (15,7 %)), Strumen (1/36 (3,1 %)) und Zustände nach Schilddrüsenoperation (4/36 (12,5 %)) beobachtet werden (Abb. 18).

Liegen zwei Jahre zwischen den Untersuchungen konnten Normalbefunde (1/15 (6,7%)), Herdbefunde (3/15 (20 %)), AIT (6/15 (40 %)), Strumen (2/15 (13,3 %)), Hypothyreosen (1/15 (6,7%)) und Zustände nach Schilddrüsenoperation (2/15 (13,3 %)) beobachtet werden (Abb. 19).

Abhängigkeit der Zweituntersuchung von der Erstuntersuchung

War die Erstuntersuchung normal, zeigte sich auch in der Zweituntersuchung überwiegend ein Normalbefund. Waren bereits bei der Erstuntersuchung auffällige Befunde erhoben worden, so waren diese auch bei der Mehrzahl der Zweituntersuchungen der Fall. Es bestand also ein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Erstuntersuchung und der Zweituntersuchung $p < 0,001$ (exakter Test nach Fisher). Dieser Zusammenhang war für die Untersuchung nach einem wie auch nach zwei Jahren gleichermaßen feststellbar.

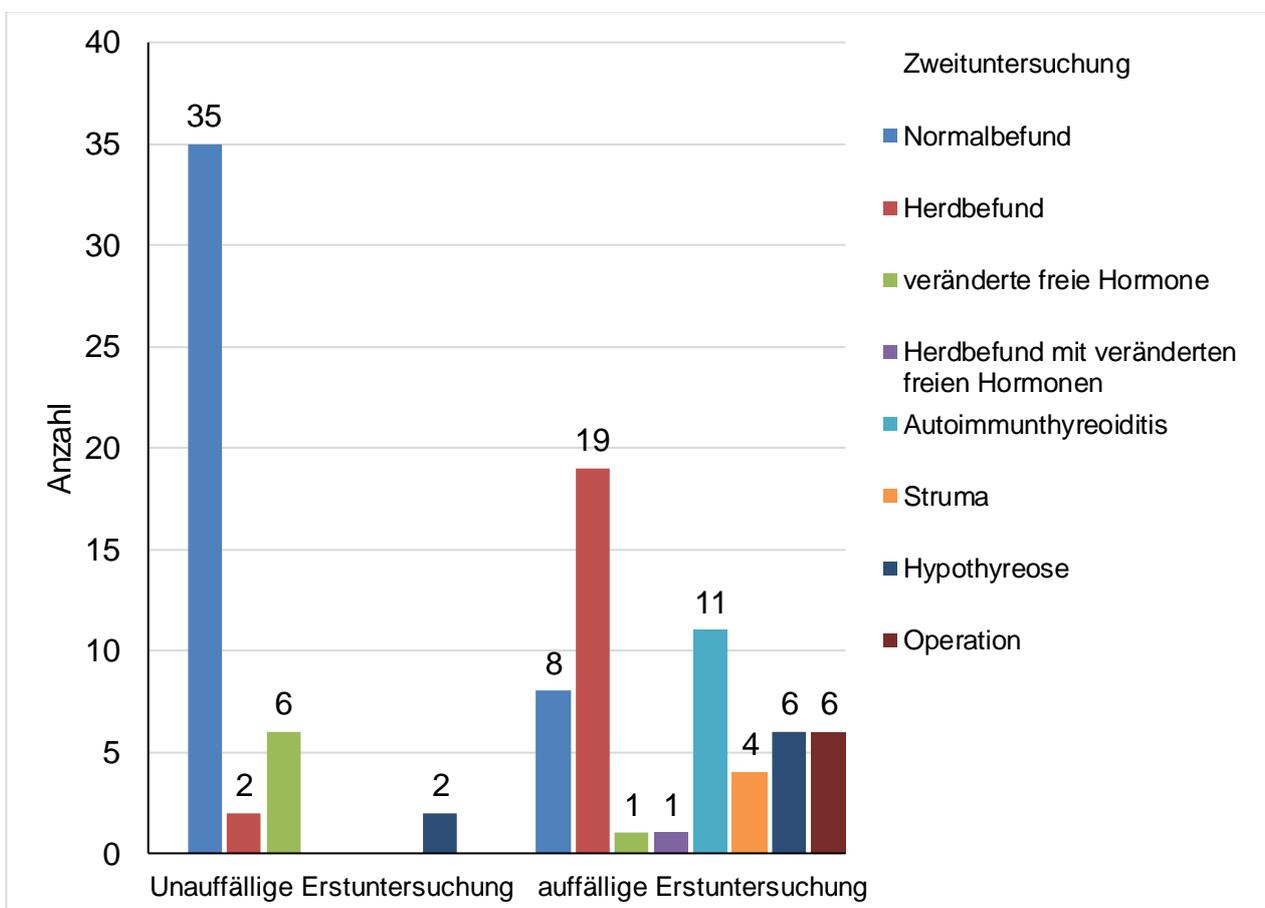


Abb. 17: Diagnose der Zweituntersuchung in Abhängigkeit zu Auffälligkeiten in der Erstuntersuchung, ohne definiertes Zeitintervall

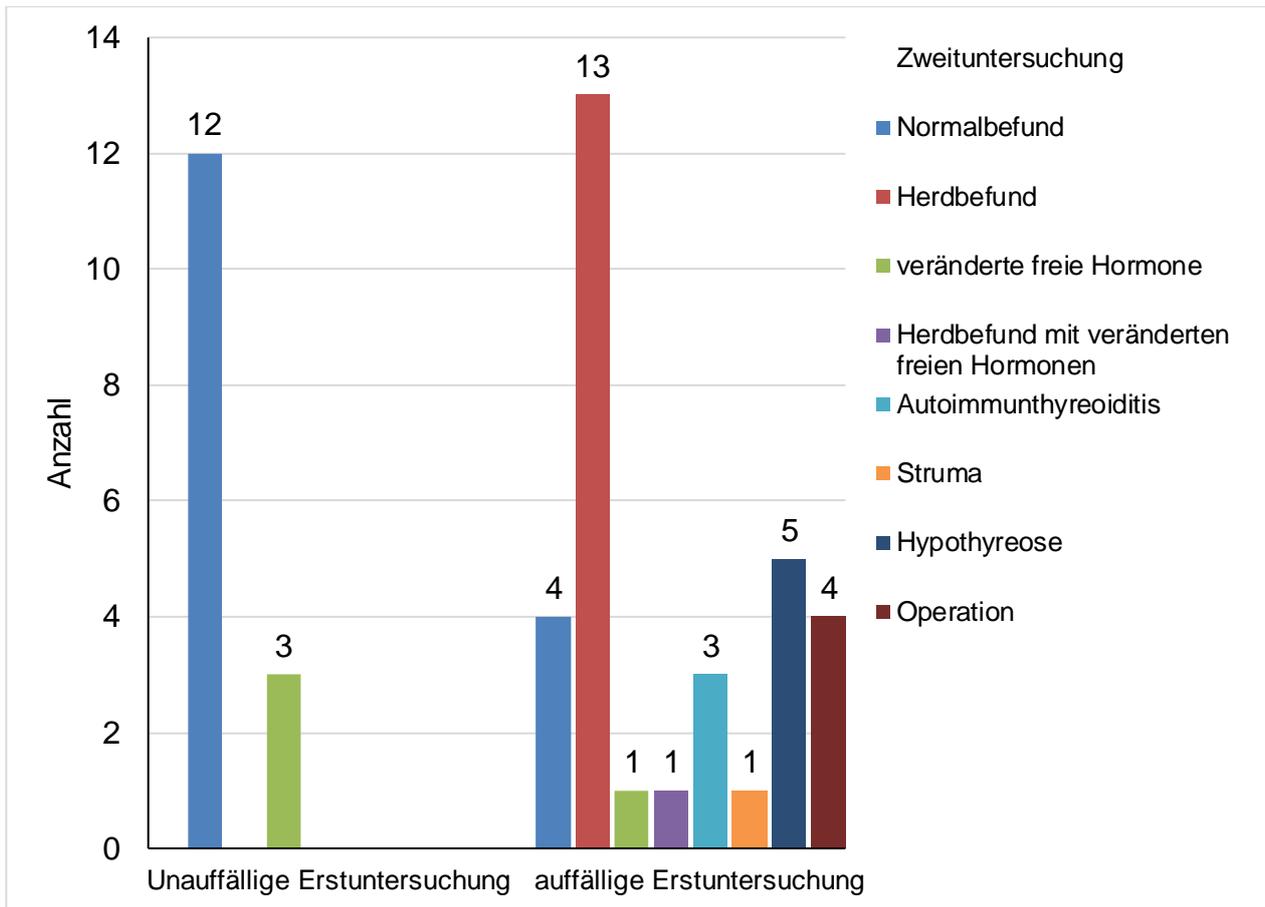


Abb. 18: Diagnose der Zweituntersuchung in Abhängigkeit zu Auffälligkeiten in der Erstuntersuchung, Zeitintervall 1 Jahr

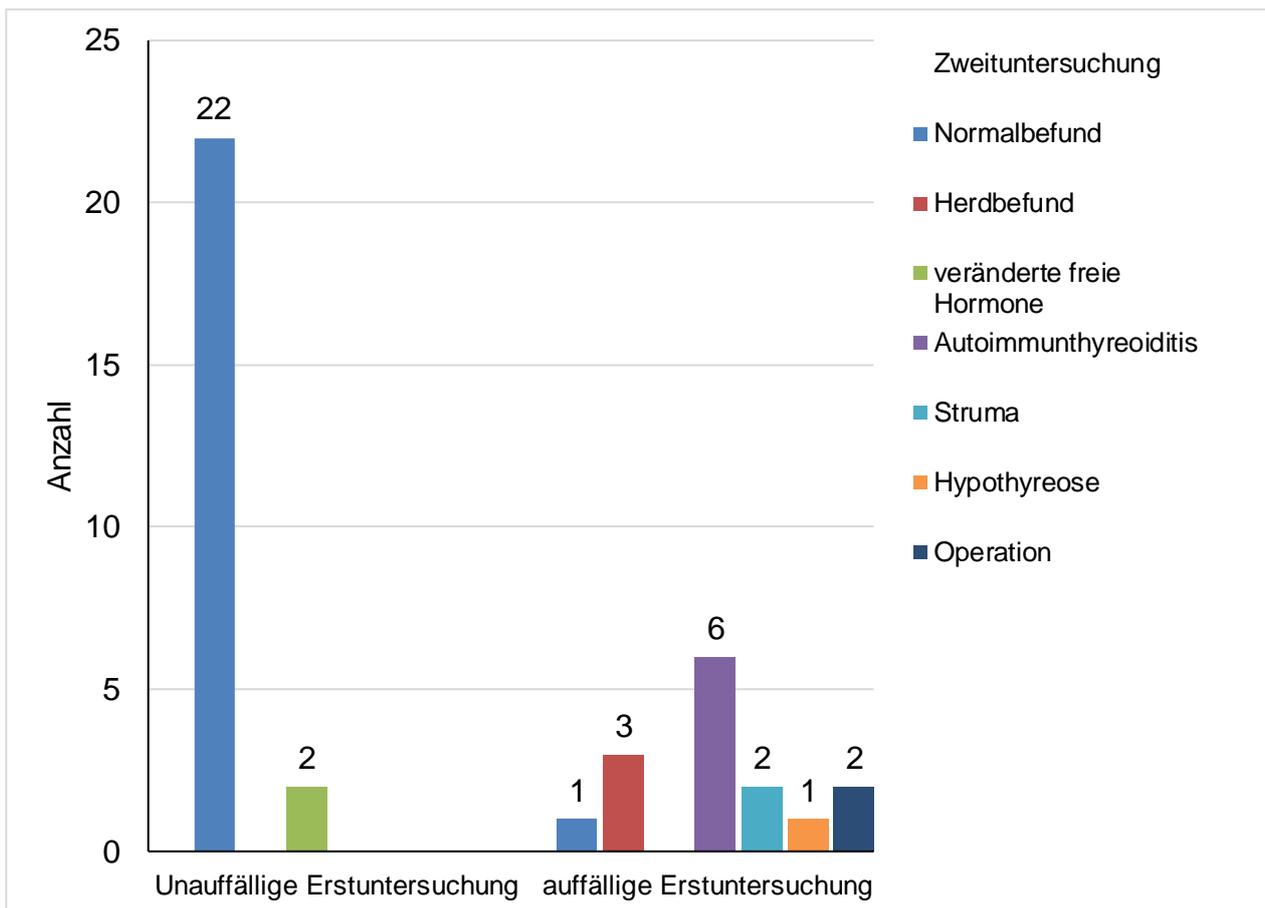


Abb. 19: Diagnose der Zweituntersuchung in Abhängigkeit zu Auffälligkeiten in der Erstuntersuchung, Zeitintervall 2 Jahre

4. Diskussion

Die gewonnenen Daten der Proband*innen mit FAP werden in den wissenschaftlich aktuellen Kontext eingeordnet.

4.1 Demografische Daten

Betrachtet man das Alter der Proband*innen bei der Erstdiagnose der FAP fällt auf, dass dieses in der Studiengruppe mit durchschnittlich 26 Jahren unter dem bis jetzt beschriebenen durchschnittlichen Diagnosealter zwischen 28 und 31 Jahren liegt (Chenbhanich et al., 2019, Herraiz et al., 2007, Sada, 2018, Truta et al., 2003). Dieses im Durchschnitt jüngere Alter der Proband*innen ist vor allem auf die enge Anbindung, Betreuung und frühzeitige Überwachung von Familienmitgliedern von betroffenen Proband*innen zurückzuführen.

4.2 Mutationsverteilung

Bei der Mehrzahl der Proband*innen der Studie wurde die Mutation im Premutationcluster vor Codon 1250 am 5´Ende des *APC*-Gens festgestellt. Bei der Betrachtung der einzelnen Faktoren, wie dem prädisponierten Abschnitt des Gens für eine AIT oder dem Schilddrüsenkarzinom, muss die inhomogene Verteilung der Mutationen innerhalb des Patientenkollektivs als mögliche Fehlerquelle in Betracht gezogen werden. Auch in dieser Studie tritt neben einer Häufung der Mutationen in den Codonen 554 (13), 283 (9), 935 (9) und 1062 (8) sechsmal eine Mutation des Codons 1309 auf. Das Alter der Erstdiagnose der FAP liegt bei den Proband*innen mit Mutation in Codon 1309 mit 23,17 Jahren etwas unter dem Durchschnitt aller Proband*innen. Ob dies allerdings mit der in der Literatur beschriebenen schweren und früh manifesten Verlaufsform der FAP bei Mutationen des Codons 1309 assoziiert ist, könnte ein Hinweis sein, lässt sich aber nicht durchweg belegen. Zusätzlich wurde die Ausprägung und Schwere der FAP in dieser Studie nicht erfasst.

Bei 96,3 % der Proband*innen konnte die Mutation nachgewiesen werden. Im Allgemeinen gelingt ein Mutationsnachweis in etwa 80 % der Fälle (Holinski-Feder und

Morak, 2010, Vasen et al., 2008). Diese Diskrepanz ist durch die direkte Anbindung und zum Teil auch genetische Testung von Familienangehörigen, der im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen des Universitätsklinikums Bonn angebundene Patient*innen, zu erklären. Das frühzeitige Erkennen bestimmter Symptome und die präventiven Kontrollen in unserem Zentrum sorgen für eine frühzeitige Erkennung der FAP.

4.3 Schilddrüsenkarzinom

4.3.1 Prävalenz

Es wurde bestätigt, dass die Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms bei der Probandenpopulation mit 3,7 % deutlich über der Prävalenz der Allgemeinbevölkerung von 0,14 % bis 0,7 % liegt (Chenbhanich et al., 2019; Howlader N et al., 2020). Zu beachten ist, dass auch Proband*innen mit FAP und somit erhöhtem Risiko für ein Schilddrüsenkarzinom in die Prävalenz der Allgemeinbevölkerung mit einfließen. Somit liegt die tatsächliche Risikoerhöhung für Proband*innen mit FAP im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken noch etwas über dem hier errechneten Risiko.

Bei den bisher beschriebenen Prävalenzen des Schilddrüsenkarzinoms bei FAP zeigte sich eine große Heterogenität der Ergebnisse. Dies kann vor allem an dem Studiendesign, wie der Verwendung von Ultraschall als Screening Methode, der Anzahl der untersuchten Proband*innen und dem Veröffentlichungsjahr der Studie liegen. (Chenbhanich et al., 2019) Unsere Untersuchungen zeigen eine Prävalenz, welche im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht ist und leicht über Ergebnissen neuer Studien wie Monachese et al. in 2019, Chebhanich et al. in 2019 oder Ghorbanoghli et. Al in 2018 liegt. Doch trotz der Verwendung sensitiver Untersuchungsmethoden, wie dem Ultraschall, kommen wir nicht zu einer Prävalenz, welche Studien mit Werten von 6,4 % (Sada, 2018) bis sogar 11,8 % (Steinhagen et al., 2012) unterstützt.

4.3.2 Geschlechterverteilung

Das Verhältnis weiblicher zu männlichen Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom beträgt in unser Studie 5:2, folglich sind 71,4 % der Schilddrüsenkarzinomproband*innen weiblich. Diese Werte sind identisch mit der Geschlechterverteilung des Schilddrüsenkarzinoms der Allgemeinbevölkerung und weichen von den bisherigen Studien mit stark erhöhter weiblicher Prädominanz (8-19:1) des Schilddrüsenkarzinoms bei Proband*innen mit FAP ab (Chenbhanich et al., 2019, Herold, 2021). Trotz des vermehrten Auftretens des Schilddrüsenkarzinoms bei weiblichen FAP-Probandinnen, konnte dieser oft beschriebener Zusammenhang in der Studie nicht statistisch signifikant belegt werden. Zur sicheren Signifikanzbestimmung bedarf es einer größeren Studienpopulation.

4.3.3 Alter bei der Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms

In der Studie wurde bestätigt, dass Patient*innen mit FAP bei der Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms mit 29,89 Jahren deutlich jünger sind als Proband*innen ohne eine FAP bei Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 45 bis 54 Jahren. Der Grund hierfür wird zum Teil auf die früheren und mehrmaligen Vorsorgeuntersuchungen der Patient*innen mit FAP und das damit verbundene frühere Auffinden des Schilddrüsenkarzinoms zurückzuführen sein. Des Weiteren zeigt sich hier möglicherweise auch ein früheres Erkrankungsalter mit erblicher Komponente.

Bei weiblichen Probandinnen wurden im Durchschnitt mit 27,4 Jahren, bei männliche mit 36,0 Jahren die Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms gestellt. Dies entspricht dem generellen Trend nachdem sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Proband*innen mit FAP das Schilddrüsenkarzinom bei männlichen Patienten später diagnostiziert wird (Casellas-Cabrera et al., 2016, Chenbhanich et al., 2019, Howlader N et al., 2020).

4.3.4 Histologie

Ebenso wie schon 1997 bei Bülow C. und Bülow S. oder in der aktuellen DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom als häufigster Subtyp beschrieben, wurden in der Studie alle Schilddrüsenkarzinome als papillär klassifiziert. Bei einer Probandin wurde histologisch die kribiforme Variante des papillären Schilddrüsenkarzinoms festgestellt.

4.3.5 Genetik

Die Mutationen bei Probandinnen mit Schilddrüsenkarzinom des *APC*-Gens sind in Tabelle 3 dargestellt. Somit waren die Codone 181, 283, 900, 935 und 1235 des *APC*-Gens betroffen. Die Mutationen c.2698_2699insTG p.(Ser900Leufs*17) und c.3703delT; p.(Ser1235Leufs*30) in den Codonen 900 und 1235 ließen sich bei keinem der Probandinnen ohne Schilddrüsenkarzinom nachweisen und könnten somit hinweisend für das Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms sein. Die übrigen Mutationen fanden sich auch bei Probandinnen ohne Schilddrüsenkarzinom. Es wurde bestätigt, dass das Schilddrüsenkarzinom vermehrt bei Patientinnen mit Mutationen im Premutationcluster vor Codon 1250 am 5´Ende des *APC*-Gens auftritt. Ein vermehrtes Auftreten des Schilddrüsenkarzinoms bei Codon 1061, beschrieben bei Chenbhanich et al., 2019, Groen et al., 2008, Septer et al., 2013 und Truta et al., 2003 wurde nicht bestätigt. Keiner der 187 Probandinnen wies eine Mutation im Codon 1061 auf.

Die zweimal aufgetretene Mutation c.541C>T; p.(Gln181*) trat nicht in der gleichen Familie auf. Somit ist diese Mutation nicht nur für eine Familie spezifisch.

4.4 Autoimmunthyreoiditis

4.4.1 Prävalenz, Geschlechterverteilung und Erstdiagnosealter

Mit 15,1 % liegt die Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis in der Studie weit über der Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis von 2 % bis 10 % in der Allgemeinbevölkerung (Herold, 2021). Trotz des eventuellen Fehlers auf Grund von geographisch stark unterschiedlichen Prävalenzen ist das Risiko der Patientinnen mit FAP eine

Autoimmunthyreoiditis zu entwickeln erhöht. Dieses Risiko ist vor allem für weibliche Probandinnen gegeben. Von 28 Proband*innen mit einer AIT waren 21 weiblich und der Zusammenhang zwischen Geschlecht und einer AIT zeigte sich statistisch signifikant. Der Trend der weiblichen Prädominanz für das Erkranken an einer AIT ist auch in der Allgemeinbevölkerung gegeben, in welcher Frauen etwa 9-mal häufiger von einer AIT betroffen sind als Männer. Mit einem durchschnittlichen Erstdiagnosealter von 43 Jahren ist, im Vergleich zu anderen Erkrankungen in Zusammenhang mit einer FAP, kein Unterschied zur Allgemeinbevölkerung erkennbar. Die Erstdiagnose kann also trotz Vorsorgeuntersuchungen nicht früher gestellt werden.

4.4.2 Klinische Befunde

Auffälligkeiten in der Sonografie mit echoarmen oder inhomogenen Strukturen, verstärkter Vaskularisation und abnormalen Laborwerten betrafen mit 96,4 %, 92,9 %, 50 % und 96,4% die meisten der Proband*innen mit AIT. Da diese Kriterien für die Diagnosestellung einer AIT zum Teil erforderlich waren, ist es naheliegend, dass hier ein Zusammenhang zwischen den Kriterien und einer AIT besteht. Trotz der Auffälligkeiten in der Sonografie zeigten nur acht Proband*innen mit AIT Schilddrüsenknoten. Da zu den Kriterien der AIT unter anderem auch eine vorliegende Hypothyreose zählt, ist es naheliegend, dass 20 von 28 Proband*innen mit AIT eine Hypothyreose aufwiesen.

4.4.3 Genetik

Alle identifizierten mutierten Codone bei Proband*innen mit AIT liegen im 5´Ende des APC-Gens. Die Codone 298, 461, 615, 855, 877, 876 und 1134 waren nur bei Proband*innen mit AIT und nicht bei Proband*innen ohne AIT oder bei Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom mutiert. Somit waren diese in der Studie spezifisch für Proband*innen mit AIT. Es zeigte sich Codon 935 bei einer Proband*in mit Schilddrüsenkarzinom und AIT mutiert. Dieses Codon konnte bei einer weiteren Proband*in mit AIT und sieben Proband*innen ohne AIT oder Schilddrüsenkarzinom festgestellt werden. Somit ist das Codon 935 weder spezifisch für das Schilddrüsenkarzinom noch für eine AIT.

4.5 Schilddrüsenknoten

4.5.1 Altersverteilung

Mit steigendem Alter wird sowohl bei Personen ohne als auch mit FAP eine Zunahme der Prävalenz von Schilddrüsenknoten beobachtet. (Feng et al., 2015; Herold, 2021; Jarrar et al., 2011) Dieser Trend zeigt sich auch in unserer Studie anhand der deutlich älteren Gruppe an Proband*innen mit Schilddrüsenknoten im Vergleich zur jüngeren Probandengruppe ohne Schilddrüsenknoten.

4.5.2 Prävalenz und Geschlechterverteilung

Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten in der Studie lag mit 45,7 % über der Prävalenz für Schilddrüsenknoten der Allgemeinbevölkerung in Deutschland, deckte sich aber mit der Prävalenz der internationalen Allgemeinbevölkerung und der Prävalenz der FAP-Patient*innen in bisherigen Studien. Die Prävalenzen in Studien zu Schilddrüsenknoten bei Patient*innen mit FAP waren mit 35 % - 79 % heterogen. Wurde Ultraschall als Screeningmethode verwendet lagen die Prävalenzen mit 48,8 % bis 51,7 % nah an unserem Studienergebnis (Chenbhanich et al., 2019; Feng et al., 2015). Unsere Studie konnte den Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem Auftreten von Schilddrüsenknoten unterstützen und verdeutlichen, dass Frauen auch von einer Zunahme der Herdbefunde vermehrt betroffen sind.

4.6 Hypothyreose

Die Prävalenz der an einer iatrogenen Hypothyreose erkrankten Proband*innen liegt in unserer Studie bei 7,5 %, die Prävalenz einer nicht iatrogenen Hypothyreose bei 17,1 %. Die Prävalenz der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 1 % bei einer manifesten und 3 % bis 10 % bei einer latenten Hypothyreose (Herold, 2021; Melchert et al., 2002). Zusammenfassend liegt die Prävalenz einer Hypothyreose in unserer Studie weit über den Werten für die Allgemeinbevölkerung oder den bisher veröffentlichten Werten für endokrinologische Schilddrüsenerkrankungen bei Patient*innen mit FAP von 6,9 %

(Chenbhanich et al., 2019). Ein Hauptrisikofaktor bei der Entwicklung der Hypothyreose ist die AIT. Es waren, wie in der Literatur bereits beschrieben, in dieser Studie mehr weibliche Probandinnen von einer Hypothyreose betroffen. Allerdings zeigte sich der Zusammenhang statistisch nicht signifikant. Die Mehrzahl der mutierten Codone bei Hypothyreose liegt am 5'Ende des *APC*-Gens. Codon 621 war viermal mutiert, hiervon sind drei Proband*innen von einer Hypothyreose betroffen. Auffällig ist, dass kein Proband*in mit mutiertem Codon 621 eine AIT oder ein Schilddrüsenkarzinom entwickelte. Somit könnte das mutierte Codon 621 hinweisend für die Entwicklung einer Hypothyreose sein.

4.7. Vorsorge

4.7.1 Ultraschall

Der generelle Nutzen des Ultraschalls als regelmäßige Screening-Methode für Veränderungen der Schilddrüse bei Patient*innen mit FAP ist in der Literatur umstritten. In einigen Studien zeigt sich, dass gutartige Schilddrüsenerkrankungen mit dem Einsatz des Ultraschalls in 48,8 % im Gegensatz zu 0,2 % - 6 % ohne Ultraschall entdeckt werden (Chenbhanich et al., 2019). Dies führe nicht nur bei gutartigen Veränderungen, sondern auch beim Schilddrüsenkarzinom, zu einer Überdiagnostik und Übertherapie bei Einsatz des Ultraschalls. In Betracht des Kosten-Nutzen Faktors sei der Ultraschall somit nicht zu empfehlen (Chenbhanich et al., 2019). Im Jahr 1997 wurde von Bülow C. und Bülow S. beschrieben, dass es durch den Ultraschalleinsatz keinen Überlebensvorteil gibt. Auf der anderen Seite wurden in der Studie von Jarrar et al. 2011 alle Schilddrüsenkarzinome nur durch den Ultraschall entdeckt. Auch in unsere Studie wurden alle sechs neu entdeckten Schilddrüsenkarzinome durch eine Ultraschalluntersuchung diagnostiziert und 27 der 28 Proband*innen mit einer AIT zeigten im Ultraschall typische Veränderungen. Der Einsatz des Ultraschalls ist somit als sinnvoll zur Entdeckung von Schilddrüsenkarzinomen und einer möglichen AIT der Schilddrüse zu werten. Wie hoch der Nutzen in Abwägung zur Überdiagnostik von benignen Schilddrüsenläsionen ist, müsste eine weitere Studie bewerten. Generell kann die Empfehlung der aktuellen DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom bestimmte Risikogruppen zu sonografieren unterstützt werden. Hierzu zählen

für die AIT vor allem weibliche Patientinnen, für das Schilddrüsenkarzinom und die AIT vor allem junge Patient*innen mit einer Mutation am 5'Ende des *APC*-Gens.

4.7.2 Untersuchungsintervall

„Eine jährliche Sonografie der Schilddrüse kann ab dem 15. Lebensjahr bei weiblichen FAP-Patienten durchgeführt werden.“ „Eine Untersuchung zum geeigneten Untersuchungsintervall liege allerdings nicht vor.“ (DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). So lautet die aktuelle Empfehlung zum Screening der Schilddrüse für Patient*innen mit FAP. Mehr als die Hälfte der Proband*innen (117/187) hatte, unabhängig vom Krankheitswert der Auffälligkeit, eine auffällige Erstsonografie der Schilddrüse. Wurden die Erstuntersuchungen nach Diagnosen gruppiert, bildet die Gruppe der unauffälligen Erstuntersuchungen und somit auch unauffälligen Sonografie bei Erstuntersuchung die größte Gruppe. Auch bei der zweiten Untersuchung waren alle Krankheitsbilder abgebildet. Die Diagnosegruppen sind somit vollständig und eine Verzerrung der Ergebnisse auf Grund von fehlenden Gruppen in der Auswertung konnte ausgeschlossen werden. Wenn die erste Sonografie und Untersuchung unauffällig war, wurde in der zweiten Untersuchung neben einem unauffälligen Befund und veränderten freien Hormonen auch latente Hypothyreosen und Herdbefunde festgestellt. Die Proband*innen mit latenten Hypothyreosen oder Herdbefunden in der Zweituntersuchung zeigten allerdings einen Abstand zwischen den Untersuchungen von mehr als zwei Jahren. Unabhängig ob ein oder zwei Jahre zwischen Erst- und Zweituntersuchung lagen, zeigten die Proband*innen mit unauffälligen Erstuntersuchungen entweder nur eine wieder unauffällige Untersuchung oder in Teilen (20 % (Einjahresabstand) und 12,8 % (Zweijahresabstand)) veränderte freie Hormone. Die Veränderung in der prozentualen Zusammensetzung der Diagnosen in der Zweituntersuchung hängt mit der unterschiedlichen Anzahl der Proband*innen im Untersuchungsintervall von einem oder zwei Jahren ab. Somit ändert sich bei größerer Probandengruppe der Anteil. Keiner der betrachteten Proband*innen mit unauffälliger Erstuntersuchung entwickelte nach zwei Jahren eine manifeste Hypothyreose, eine AIT oder ein Schilddrüsenkarzinom, Herdbefunde oder musste an der Schilddrüse operiert werden.

War die Erstuntersuchung auffällig, wurde auch in der zweiten Untersuchung vermehrt ein auffälliges Ergebnis festgestellt. Lagen zwei Jahre zwischen Erst- und Zweituntersuchung erkrankten mehr Proband*innen prozentual an einer AIT und einer Struma im Gegensatz zu einem Abstand zwischen Erst- und Zweituntersuchung von maximal einem Jahr. Gleichzeitig sank der Anteil der Normalbefunde, sodass bei einem Abstand von zwei Jahren weniger Proband*innen einen Normalbefund aufwiesen als nach einem Jahr. Bei dieser Entwicklung und dem Vorliegen von auffälligen kontrollbedürftigen Untersuchungsbefunden bereits nach einem Jahr, ist die Erweiterung des Untersuchungsintervalls kritisch zu sehen.

In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass vor allem Patient*innen mit bestimmten Risiken und auffälligen Erstuntersuchungen Karzinome entwickeln, Patient*innen mit niedrigem Risikoprofil und unauffälligen Eingangsuntersuchungen größtenteils bei einem unauffälligen Befund bleiben (Monachese et al., 2019). Auch in unserer Studie konnten wir den Zusammenhang zwischen Erst- und Zweituntersuchung belegen. Zudem wurde gezeigt, dass bei einer unauffälligen Eingangsuntersuchung ein Untersuchungsintervall von zwei Jahren keinen Nachteil gegenüber einem Untersuchungsintervall von einem Jahr bietet.

4.7.3 Vorsorgeempfehlung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Sonografie zum Screening der Schilddrüsenerkrankungen für Risikopatient*innen, vor allem weibliche junge Patientinnen mit einer Mutation am 5´Ende des *APC*-Gens, sinnvoll ist. Das Untersuchungsintervall von einem Jahr bei einer auffälligen Erstuntersuchung ist angemessen. Ist die Erstuntersuchung allerdings unauffällig kann das Untersuchungsintervall auf zwei Jahre ausgedehnt werden.

4.8 Limitationen

Die Proband*innen der Studie wurden im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen des Universitätsklinikums Bonn betreut. Die enge Anbindung und präventive Testung von Angehörigen der an FAP erkrankten Patient*innen führt dazu, dass Auffälligkeiten und Hinweise der Angehörigen früh erkannt werden. Hierdurch könnten Erstdiagnosealter und andere erfasste Variablen, im Gegensatz zu einer zufälligen Probandenpopulation ohne familiäre Zusammenhänge, früher diagnostiziert und dadurch verfälscht werden. Durch die familiären Zusammenhänge doppeln sich auch einige Mutationen.

Die schon oben erwähnte inhomogene Mutationsverteilung lässt eine deskriptive Darstellung der prädisponierenden Mutationen für verschiedene Erkrankungen zu. Eine statistische Signifikanz kann jedoch nicht hergeleitet werden. Dies liegt auch daran, dass bei der Vielzahl der möglichen Mutationen nur wenige Proband*innen die gleiche Mutation besitzen.

Bei den erfassten Prävalenzen muss bedacht werden, dass diese immer studienabhängig sind. In unserer Studie wird neben der regelmäßigen Laborkontrolle und der körperlichen Untersuchung auch die Schilddrüsenultraschalluntersuchung verwendet. Bei dem Vergleich der Ergebnisse mit Ergebnissen anderer Studie müssen die verwendeten Screening-Methoden beachtet werden. Wurde in einer anderen Studie keine Schilddrüsenultraschalluntersuchung verwendet sind die Ergebnisse kaum zu vergleichen.

Bei den Variablen der Erstdiagnose, dem mittleren Erkrankungsalter der jeweiligen Variabel und den Altersvergleichen muss beachtet werden, dass diese Angaben eine große Spannweite besitzen.

Das Untersuchungsintervall konnte für Proband*innen mit unauffälliger Erstuntersuchung betrachtet werden. Es bedarf noch weiteren Studien, um Aussagen über das Untersuchungsintervall der Proband*innen zu treffen, welche in der Erstuntersuchung auffällige Ergebnisse zeigten.

Mit 187 Proband*innen handelt es sich bei dem Patientenkollektiv um eines der größten weltweit. Da es sich bei der FAP zusätzlich um eine seltene Erkrankung handelt, können

die erhobenen Ergebnisse als sehr relevant betrachtet werden. Für bestimmte Fragestellungen und deren Bewertung werden weitere Studien und Metaanalysen notwendig sein. Vor allem für den Zusammenhang der Mutationen und dem Auftreten einer AIT oder eines Schilddrüsenkarzinoms gibt die Studie erste Hinweise. Es bedarf aber eines noch größeren Patientenkollektivs um statistisch signifikante Aussagen zu treffen.

5. Zusammenfassung

Es wurden 187 Proband*innen mit FAP im Hinblick auf Veränderungen der Schilddrüse untersucht. Durch die enge Anbindung der Patient*innen und ihrer Angehörigen im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen des Universitätsklinikums Bonn war es möglich, Veränderungen und Erkrankungen der Schilddrüse frühzeitig zu erkennen. Neben dem Schilddrüsenkarzinom konnten auch benigne Veränderungen der Schilddrüse beobachtet werden. Es wurde bestätigt, dass das Risiko für Patient*innen mit FAP ein Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln deutlich über dem der Allgemeinbevölkerung liegt. Als möglicherweise spezifische Mutationen für das Schilddrüsenkarzinom ließen sich Mutationen der Codone 900 und 1235 beobachten. Ebenso zeigte sich für Patient*innen mit FAP ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AIT und Hypothyreose. Bei der Prävalenz der Schilddrüsenknoten ließ sich eine Risikoerhöhung im Vergleich zur deutschen, nicht aber zur internationalen, Allgemeinbevölkerung erkennen. Eine weibliche Prädominanz lag bei allen vier Erkrankungen (Schilddrüsenkarzinom, AIT, Hypothyreose und Schilddrüsenknoten) vor und war für die AIT und Schilddrüsenknoten statistisch signifikant. Als spezifisch für die Entwicklung einer AIT zeigten sich Mutationen der Codone 298, 461, 615, 855, 877, 876 und 1134.

Eine Sonografie der Schilddrüse zeigte sich vor allem bei jungen weiblichen Probandinnen mit Mutation am 5´Ende des *APC*-Gens als geeignetes diagnostisches Mittel für das Screening und zur Verlaufskontrolle von Schilddrüsenenerkrankungen. Die bisherige Empfehlung der jährlichen Kontrollsonografie ist für Patient*innen mit Auffälligkeiten in der initialen Schilddrüsenuntersuchung vertretbar. Zeigt sich die Erstuntersuchung unauffällig, ist eine Aufweitung des Untersuchungsintervalls auf zwei Jahre möglich.

Patient*innen mit FAP haben ein erhöhtes Risiko benigne und maligne Schilddrüsenenerkrankungen zu entwickeln. Um die Spezifität einzelner Mutationen für bestimmte Veränderungen der Schilddrüse zu beweisen und Aussagen über eine Verlängerung des Untersuchungsintervalls treffen zu können, bedarf es weitere Studien.

6. Anhang

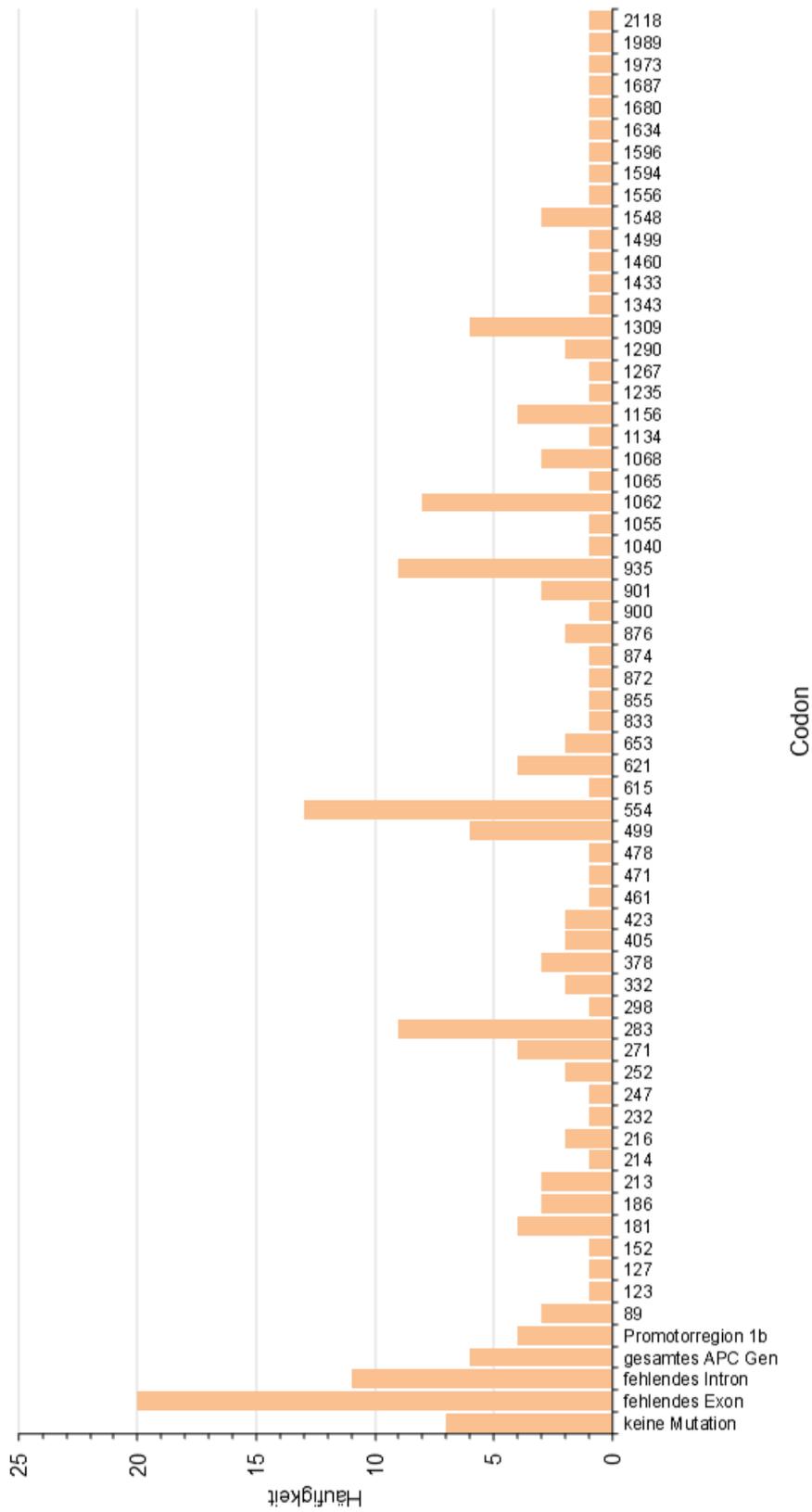


Abb. 20: Mutationen der Studienpopulation

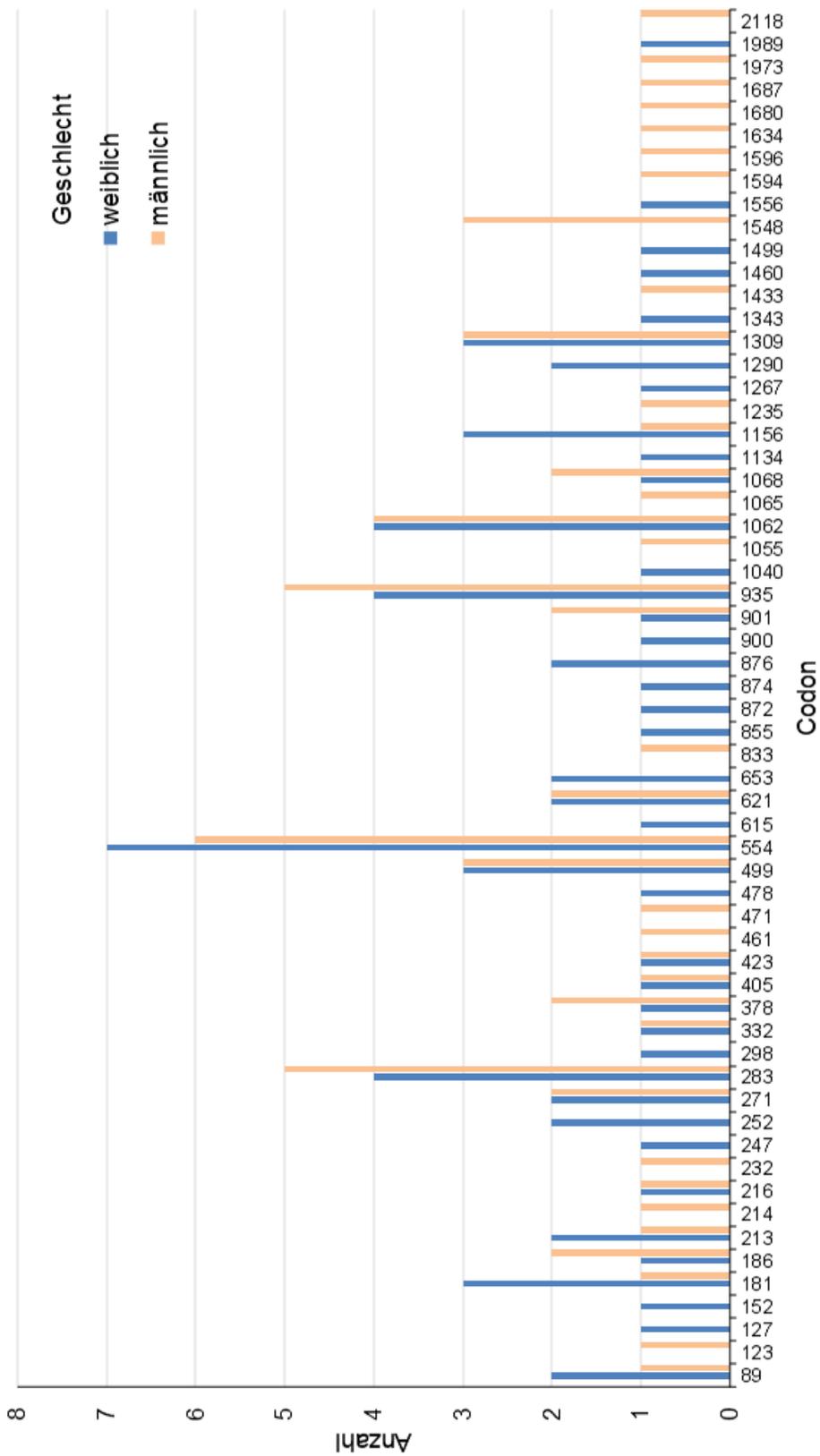


Abb. 21: Mutationsverteilung der Studienpopulation geschlechtsspezifisch

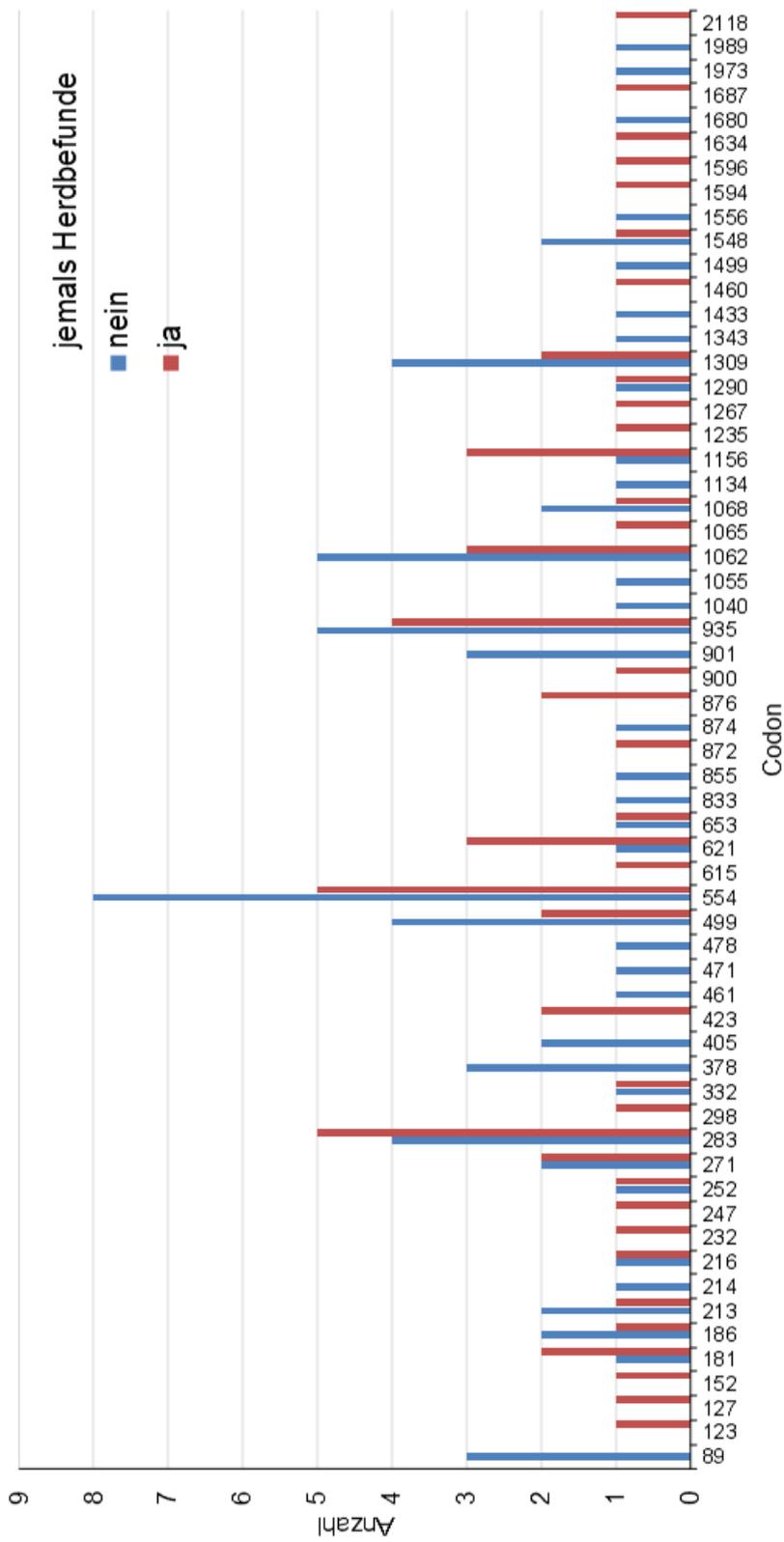


Abb. 22: Mutationsverteilung in Abhängigkeit des Auftretens von Herdbefunden

Tab. 3: Mutationsverteilung der Studienpopulation, -1 = keine vorliegende Mutation, fs = frameshift

c.DNA	Protein-sequenz	Proteincode	c.p.
c.4026_4038del13	p.(Ser1343Profs*63)	S1343Pfs*63	c.4026_4038del13;p.(Ser1343Profs*63)
c.541C>T	p.(Gln181*)	Q181*	c.541C>T;p.(Gln181*)
c.541C>T	p.(Gln181*)	Q181*	c.541C>T;p.(Gln181*)
c.541C>T	p.(Gln181*)	Q181*	c.541C>T;p.(Gln181*)
c.541C>T	p.(Gln181*)	Q181*	c.541C>T;p.(Gln181*)
del Exon 14	del Exon 14	del Exon 14	del Exon 14
c.637C>T	p.(Arg213*)	R213*	c.637C>T;p.(Arg213*)
c.1861dup	p.(Thr621Asnfs*13)	T321Nfs*13	c.1861dup;p.(Thr621Asnfs*13)
c.5060G>A	p.(Arg1687Gln)	R1687Q	c.5060G>A;p.(Arg1687Gln)
c.847C>T	p.(Arg283*)	R283*	c.847C>T;p.(Arg283*)
c.847C>T	p.(Arg283*)	R283*	c.847C>T;p.(Arg283*)
c.847C>T	p.(Arg283*)	R283*	c.847C>T;p.(Arg283*)
c.847C>T	p.(Arg283*)	R283*	c.847C>T;p.(Arg283*)
c.847C>T	p.(Arg283*)	R283*	c.847C>T;p.(Arg283*)
c.847C>T	p.(Arg283*)	R283*	c.847C>T;p.(Arg283*)
c.847C>T	p.(Arg283*)	R283*	c.847C>T;p.(Arg283*)
c.847C>T	p.(Arg283*)	R283*	c.847C>T;p.(Arg283*)
del Exon 14	del Exon 14	del Exon 14	del Exon 14
c.3927_3931delAAAGA	p.(Glu1309Aspfs*4)	E1309Dfs*4	c.3927_3931delAAAGA;p.(Glu1309Aspfs*4)
c.739C>T	p.(Gln247*)	Q247*	c.739C>T;p.(Gln247*)
c.4377delT	p.(Ala1460Leufs*13)	A1460Lfs*13	c.4377delT;p.(Ala1460Leufs*13)
c.3467_3470delAAGA,	p.(Glu1156Glyfs*8)	E1156Gfs*8	c.3467_3470delAAGA,p.(Glu1156Glyfs*8)
c.3467_3470delAAGA,	p.(Glu1156Glyfs*8)	E1156Gfs*9	c.3467_3470delAAGA,p.(Glu1156Glyfs*8)
-1	-1	-1	-1
c.1158_1159delAC	p.(Leu387Profs*9)	L378Pfs*9	c.1158_1159delAC;p.(Leu387Profs*9)
c.1158_1159delAC	p.(Leu387Profs*9)	L378Pfs*9	c.1158_1159delAC;p.(Leu387Profs*9)
c.1158_1159delAC	p.(Leu387Profs*9)	L378Pfs*9	c.1158_1159delAC;p.(Leu387Profs*9)
c.1495C>T	p.(Arg499*)	R499*	c.1495C>T;p.(Arg499*)
c.4643delA	p.(Asn1548Thrfs*17)	N1548Tfs*17	c.4643delA;p.(Asn1548Thrfs*17)

c.4643delA	p.(Asn1548Thrfs*17)	N1548Tfs*17	c.4643delA;p.(Asn1548Thrfs*17)
c.4643delA	p.(Asn1548Thrfs*17)	N1548Tfs*17	c.4643delA;p.(Asn1548Thrfs*17)
c.3927_3931delAAAGA	p.(Glu1309Aspfs*4)	E1309Dfs*4	c.3927_3931delAAAGA;p.(Glu1309Aspfs*4)
c.637C>T	p.(Arg213*)	R213*	c.637C>T;p.(Arg213*)
c.2805C>A	p.(Tyr935*)	Y935*	c.2805C>A;p.(Tyr935*)
c.3400delG	p.(Asp1134Thrfs*31)	D1134Tfs*31	c.3400delG;p.(Asp1134Thrfs*31)
c.2614dupA	p.(Thr872Asnfs*40)	T872Nfs*40	c.2614dupA;p.(Thr872Asnfs*40)
del Exon 14+15	del Exon 14+15	del Exon 14+15	del Exon 14+15
c.1160C>T	p(Arg554*)	R554*	c.1160C>T;p(Arg554*)
c.1160C>T	p(Arg554*)	R554*	c.1160C>T;p(Arg554*)
c.1160C>T	p(Arg554*)	R554*	c.1160C>T;p(Arg554*)
c.1160C>T	p(Arg554*)	R554*	c.1160C>T;p(Arg554*)
c.1160C>T	p(Arg554*)	R554*	c.1160C>T;p(Arg554*)
c.1160C>T	p(Arg554*)	R554*	c.1160C>T;p(Arg554*)
c.1160C>T	p(Arg554*)	R554*	c.1160C>T;p(Arg554*)
c.2805C>A	p.(Tyr935*)	Y935*	c.2805C>A;p.(Tyr935*)
c.2805C>A	p.(Tyr935*)	Y935*	c.2805C>A;p.(Tyr935*)
c.2805C>A	p.(Tyr935*)	Y935*	c.2805C>A;p.(Tyr935*)
dup Exon 10+11	dup Exon 10+11	dup Exon 10+11	dup Exon 10+11
c.3202_3205delTCAA	p.(Ser1068Glyfs*57)	S1068Gfs*57	c.3202_3205delTCAA;p.(Ser1068Glyfs*57)
c.754dupA	p.(Thr252Asnfs*5)	T252Nfs*5	c.754dupA;p.(Thr252Asnfs*5)
c.754dupA	p.(Thr252Asnfs*5)	T252Nfs*5	c.754dupA;p.(Thr252Asnfs*5)
c.2805C>G	p.(Tyr935*)	Y935*	c.2805C>G;p.(Tyr935*)
c.2805C>G	p.(Tyr935*)	Y935*	c.2805C>G;p.(Tyr935*)
c.2805C>G	p.(Tyr935*)	Y935*	c.2805C>G;p.(Tyr935*)
c.2805C>G	p.(Tyr935*)	Y935*	c.2805C>G;p.(Tyr935*)
c.2805C>G	p.(Tyr935*)	Y935*	c.2805C>G;p.(Tyr935*)
c.3824_3831delGTTTCATTA	p.(Ser127Ilefs*7)	S127Ilefs*7	c.3824_3831delGTTTCATTA;p.(Ser127Ilefs*7)
c.5038C>T	p.(Gln1680*)	Q1680*	c.5038C>T;p.(Gln1680*)
c.1495C>T	p.(Arg499*)	R499*	c.1495C>T;p.(Arg499*)
c.3183_3187delACAAA	p.(Gln1062*)	Q1062*	c.3183_3187delACAAA;p.(Gln1062*)
c.1412delG	p.(Gly471Aspfs*27)	G471Dfs*27	c.1412delG;p.(Gly471Aspfs*27)
c.1549-8A>G	Intron 11	Intron	c.1549-8A>G
c.1433T>A	p.(Leu478*)	L478*	c.1433T>A;p.(Leu478*)

c.3927_3931delA AAGA	p.(Glu1309A spfs*4)	E1309Dfs*4	c.3927_3931delAAAGA;p.(Glu1309 Aspfs*4)
c.3927_3931delA AAGA	p.(Glu1309A spfs*4)	E1309Dfs*4	c.3927_3931delAAAGA;p.(Glu1309 Aspfs*4)
c.2621C>G	p.(Ser874*)	S874*	c.2621C>G;p.(Ser874*)
c.1269delG	p.(Trp423Cy sfs*31)	W423Cfs*31	c.1269delG;p.(Trp423Cysfs*31)
c.1495C>T	p.(Arg499*)	R499*	c.1495C>T;p.(Arg499*)
del Exon 15	del Exon 15	del Exon 15	del Exon 15
c.1626+2T>C	Intron 12	Intron	c.1626+2T>C
c.1842delinsCC	p.(Phe615Le ufs*19)	F615L*19	c.1842delinsCC;p.(Phe615Leufs*19)
c.3202_3205delT CAA	p.(Ser1068G lyfs*57)	S1068Gfs*5 7	c.3202_3205delTCAA;p.(Ser1068G lyfs*57)
c.3703delT	p.(Ser1235L eufs*30)	S1235Lfs*30	c.3703delT;p.(Ser1235Leufs*30)
c.532-8G>A	Intron 4	Intron	c.532-8G>A
c.532-8G>A	Intron 4	Intron	c.532-8G>A
c.532-8G>A	Intron 4	Intron	c.532-8G>A
c.532-8G>A	Intron 4	Intron	c.532-8G>A
c.2701C>T	p.(Gln901*)	Q901*	c.2701C>T;p.(Gln901*)
c.2701C>T	p.(Gln901*)	Q901*	c.2701C>T;p.(Gln901*)
c.2701C>T	p.(Gln901*)	Q901*	c.2701C>T;p.(Gln901*)
c.994C>T	p.(Arg332*)	R332*	c.994C>T;p.(Arg332*)
c.847C>T	p.(Arg283*)	R283*	c.847C>T;p.(Arg283*)
c.5917delA	p.(Ser1973V alfs*71)	S1973Vfs*7 1	c.5917delA;p.(Ser1973Valfs*71)
c.1959delG	p.(Arg653Se rfs*4)	R653Sfs*4	c.1959delG;p.(Arg653Serfs*4)
c.1213C>T	p.(Arg405*)	R405*	c.1213C>T;p.(Arg405*)
c.1213C>T	p.(Arg405*)	R405*	c.1213C>T;p.(Arg405*)
c.1660C>T	p.(Arg554*)	R554*	c.1660C>T;p.(Arg554*)
gesamtes APC- Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen
gesamtes APC- Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen
gesamtes APC- Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen
gesamtes APC- Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen
gesamtes APC- Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen
c.266C>G	p.(Ser89*)	S89*	c.266C>G;p.(Ser89*)
c.266C>G	p.(Ser89*)	S89*	c.266C>G;p.(Ser89*)
c.266C>G	p.(Ser89*)	S89*	c.266C>G;p.(Ser89*)
c.694C>T	p.(Arg232*)	R232*	c.694C>T;p.(Arg232*)

c.5957delT	p.(Pro1986Leufs*58)	P1989Lfs*58	c.5957delT;p.(Pro1986Leufs*58)
c.1660C>T	p.(Arg554*)	R554*	c.1660C>T;p.(Arg554*)
c.1660C>T	p.(Arg554*)	R554*	c.1660C>T;p.(Arg554*)
c.1660C>T	p.(Arg554*)	R554*	c.1660C>T;p.(Arg554*)
c.1660C>T	p.(Arg554*)	R554*	c.1660C>T;p.(Arg554*)
c.1660C>T	p.(Arg554*)	R554*	c.1660C>T;p.(Arg554*)
c.1660C>T	p.(Arg554*)	R554*	c.1660C>T;p.(Arg554*)
c.1495C>T	p.(Arg499*)	R499*	c.1495C>T;p.Arg499X
c.1495C>T	p.(Arg499*)	R499*	c.1495C>T;p.Arg499X
c.1495C>T	p.(Arg499*)	R499*	c.1495C>T;p.Arg499X
c.4901del	p.(Pro1634Argfs*16)	P1634Rfs*16	c.4901del;p.(Pro1634Argfs*16)
c.1858_1859dup	p.(Thr621Leufs*10)	T621Lfs*10	c.1858_1859dup;p.(Thr621Leufs*10)
c.1858_1859dup	p.(Thr621Leufs*10)	T621Lfs*11	c.1858_1859dup;p.(Thr621Leufs*10)
c.1858_1859dup	p.(Thr621Leufs*10)	T621Lfs*12	c.1858_1859dup;p.(Thr621Leufs*10)
c.1958+1G>A	Intron	Intron	c.1958+1G>A
c.1381G>T	p.(Glu461*)	E461*	c.1381G>T;p.(Glu461*)
c.3193C>A	p.(Gln1065Lys)	Q1065K	c.3193C>A;p.(Gln1065Lys)
c.811_818delATGGCAAC	p.(Met271Phefs*3)	M271Ffs*3	c.811_818delATGGCAACc.3193C>A;p.(Met271Phefs*3)
c.2498delG	p.(Ser833Thrfs*9)	S833Tfs*9	c.2498delG;p.(Ser833Thrfs*9)
c.4780_4781ins26	p.(Pro1594Glnfs*65)	P1594Qfs*65	c.4780_4781ins26;p.(Pro1594Glnfs*65)
c.3120delG	p.(Arg1040Serfs*16)	R1040Sfs*16	c.3120delG, p.(Arg1040Serfs*16)
c.646C>T	p.(Arg216*)	R216*	c.646C>T; p.(Arg216*)
c.639_640delAG;	p.(Ala214Thrfs*37)	A214Tfs*37	c.639_640delAG;p.(Ala214Thrfs*37)
c.3202_3205delTCAA	p.(ser1068Glyfs*57)	S1068Gfs*57	c.3202_3205delTCAA;p.(ser1068Glyfs*57)
Exon 11	Exon 11	Exon 11	Exon 11
c.2626C>T	p.(Arg876*)	R876*	c.2626C>T,p.R876*
c.1267			c.1267
c.3927_3931delAAAGA	p.(Glu1309Aspfs*4)	E1309Dfs*4	c.3927_3931delAAAGA;p.(Glu1309Aspfs*4)
c.3927_3931delAAAGA	p.(Glu1309Aspfs*4)	E1309Dfs*4	c.3927_3931delAAAGA;p.(Glu1309Aspfs*4)
c.1549-1G>A	Intron	Intron	c.1549-1G>A
c.2626c>t	p.(Arg876*)	R876*	c.2626c>t

Deletion Exon	Deletion Exon	Deletion Exon	Deletion Exon
Deletion Exon 14+15	Deletion Exon 14+15	Deletion Exon 14+15	Deletion Exon 14+15
Deletion Exon 14+15	Deletion Exon 14+15	Deletion Exon 14+15	Deletion Exon 14+15
c.3860_3867dupTAGGATGT	p.(Asn1290*)	N1290*	c.3860_3867dupTAGGATGT;p.(Asn1290*)
c.3860_3867dupTAGGATGT	p.(Asn1290*)	N1290*	c.3860_3867dupTAGGATGT;p.(Asn1290*)
c.556delA	p.(Arg186Glufs*19)	R186Efs*19	c.556delA p.(Arg186Glufs*19)
c.556delA	p.(Arg186Glufs*19)	R186Efs*19	c.556delA p.(Arg186Glufs*19)
c.556delA	p.(Arg186Glufs*19)	R186Efs*19	c.556delA p.(Arg186Glufs*19)
Del Exon 11+12	Del Exon 11+12	Del Exon 11+12	Del Exon 11+12
Del Exon 11+12	Del Exon 11+12	Del Exon 11+12	Del Exon 11+12
Del Exon 11+12	Del Exon 11+12	Del Exon 11+12	Del Exon 11+12
c.453delA	p.(Glu152Lysfs*18)	E152Kfs*18	c.453delA p.(Glu152Lysfs*18)
c.531+1G>A	Intron	Intron	c.531+1G>A
Del Exon	Del Exon	Del Exon	Del Exon
del Exon 14+15	del Exon 14+15	del Exon 14+15	del Exon 14+15
del Exon 14+15	del Exon 14+15	del Exon 14+15	del Exon 14+15
c.3467_3470delAAGA	p.(Glu1156Glyfs*8)	E1156Gfs*8	c.3467_3470delAAGA;p.(Glu1156Glyfs*8)
c.3467_3470delAAGA	p.(Glu1156Glyfs*8)	E1156Gfs*8	c.3467_3470delAAGA;p.(Glu1156Glyfs*8)
-1	-1	-1	-1
Romotorregion 1b	Romotorregion 1b	Romotorregion 1b	Romotorregion 1b
Romotorregion 1b	Romotorregion 1b	Romotorregion 1b	Romotorregion 1b
Romotorregion 1b	Romotorregion 1b	Romotorregion 1b	Romotorregion 1b
c.4298delC	p.(Pro1433Glnfs*40)	P1433Qfs*40	c.4298delC, p.(Pro1433Glnfs*40)
c.893delA	p.(His298Profs*7)	H298Pfs*7	c.893delA, p.(His298Profs*7)
c.811_818delATGGCAAC	p.(Met271Phefs*3)	M271Ffs*3	c.811_818delATGGCAAC, p.(Met271Phefs*3)

Romotorregion 1b	Romotorregion 1b	Romotorregion 1b	Romotorregion 1b
c.3164_3168delTAATA	p.(Ile1055Argfs*3)	I1055Rfs*3	c.3164_3168delTAATA;p.(Ile1055Argfs*3)
c.646C>T	p.(Arg216*)	R216*	c.646C>T;p.(Arg216*)
-1	-1	-1	-1
c.4786C>T	p.(Gln1596*)	Q1596*	c.4786C>T, p.(Gln1596*)
c.3183_3187delACAAA	p.(Gln1062*)	Q1062*	c.3183_3187delACAAA, p.(Gln1062*)
c.3183_3187delACAAA	p.(Gln1062*)	Q1062*	c.3183_3187delACAAA, p.(Gln1062*)
c.3183_3187delACAAA	p.(Gln1062*)	Q1062*	c.3183_3187delACAAA, p.(Gln1062*)
c.3183_3187delACAAA	p.(Gln1062*)	Q1062*	c.3183_3187delACAAA, p.(Gln1062*)
c.3183_3187delACAAA	p.(Gln1062*)	Q1062*	c.3183_3187delACAAA, p.(Gln1062*)
c.423-11A>G	Intron 3	Intron3	c.423-11A>G;r.422_423ins10;p.Ser142LysfsX3 in Intron 3
Del Exon 14	Del Exon 14	Del Exon 14	Del Exon 14
Del Exon 14	Del Exon 14	Del Exon 14	Del Exon 14
c.3183_3187delACAAA	p.(Gln1062*)	Q1062*	c.3183_3187delACAAA;p.(Gln1062*)
c.3183_3187delACAAA	p.(Gln1062*)	Q1062*	c.3183_3187delACAAA;p.(Gln1062*)
del Exon 15	del Exon 15	del Exon 15	del Exon 15
del Exon 15	del Exon 15	del Exon 15	del Exon 15
-1	-1	-1	-1
-1	-1	-1	-1
c.1957A>C;r.1744_1958del	p.(=)	p.(=)	c.1957A>C;r.1744_1958del
-1	-1	-1	-1
c.2563G>T	p.(Glu855*)	E855*	c.2563G>T;p.(Glu855*)
c.2698_2699insTG	p.(Ser900Leufs*17)	S900Lfs*17	c.2698_2699insTG, p.(Ser900Leufs*17)
c.6351delA	p.(Ala2118Leufs*21)	A2118Lfs*21	c.6351delA, p.(Ala2118Leufs*21)
del Exon 7+8	del Exon 7+8	del Exon 7+8	del Exon 7+8
-1	-1	-1	-1
c.811_818delATGGCAAC	p.(Met271Phefs*3)	M271Ffs*3	c.811_818delATGGCAAC, p.(Met271Phefs*3)
c.3796_3799dupGATA	p.(Thr1267Argfs*10)	T1267R*10	c.3796_3799dupGATA;p.(Thr1267Argfs*10)
gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen	gesamtes APC-Gen

c.1959-414_7541del	Intron	Intron	c.1959-414_7541del
c.4495G>T; p.(Gly1499*)	p.(Gly1499*)	G1499*	c.4495G>T; p.(Gly1499*)
c.811_818delATGGCAAC	p.(Met271Phefs*3)	M271Ffs*3	c.811_818delATGGCAAC, p.(Met271Phefs*3)
c.637C>T	p.(Arg213*)	R2132*	c.637C>T; p.(Arg213*)
c.366delG	p.(Phe123Leufs*2)	F123L*2	c.366delG, p.(Phe123Leufs*2)
c.994C>T	p.(Arg332*)	R332*	c.994C>T, p.(Arg332*)

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung der Studienpopulation.....	24
Abb. 2: Mutationsverteilung der Studienpopulation.....	25
Abb. 3: Mutationsverteilung der Studienpopulation in Bezug auf das APC-Gen.....	26
Abb. 4: Geschlechtsspezifische Mutationsverteilung	27
Abb. 5: Altersverteilung der Studienpopulation zum Zeitpunkt der FAP Erstdiagnose...	28
Abb. 6: Mutationsverteilung der Proband*innen mit auffälligen Laborwerten	29
Abb. 7: Mutationsverteilung bei Proband*innen mit Hypothyreose.....	31
Abb. 8: Geschlechtsspezifische Auffälligkeiten in der Sonografie	32
Abb. 9: Mutationsverteilung der Proband*innen mit sonographischen Auffälligkeiten ...	33
Abb. 10: Mutationsverteilung der Proband*innen mit Herdbefunden	35
Abb. 11: Alter der Proband*innen bei der Erstdiagnose von Herdbefunden.....	37
Abb. 12: Altersverteilung in Abhängigkeit des Auftretens von Herdbefunde.....	38
Abb. 13: Erstuntersuchung der Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom	42
Abb. 14: Autoimmunthyreoiditis geschlechtsspezifisch	44
Abb. 15: Alter der Proband*innen mit AIT bei Erstvorstellung	45
Abb. 16: Mutationsverteilung der Proband*innen mit AIT	46
Abb. 17: Diagnose der Zweituntersuchung in Abhängigkeit zu Auffälligkeiten in der Erstuntersuchung, ohne definiertes Zeitintervall.....	49
Abb. 18: Diagnose der Zweituntersuchung in Abhängigkeit zu Auffälligkeiten in der Erstuntersuchung, Zeitintervall 1 Jahr.....	50

Abb. 19: Diagnose der Zweituntersuchung in Abhängigkeit zu Auffälligkeiten in der Erstuntersuchung, Zeitintervall 2 Jahre	51
Abb. 20: Mutationen der Studienpopulation	65
Abb. 21: Mutationsverteilung der Studienpopulation geschlechtsspezifisch	66
Abb. 22: Mutationsverteilung in Abhängigkeit des Auftretens von Herdbefunden	67

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Demografische Daten des Patientenkollektivs.....	23
Tab. 2: Charakteristik der Proband*innen mit Schilddrüsenkarzinom	40
Tab. 3: Mutationsverteilung der Studienpopulation	68

9. Literaturverzeichnis

Aretz S. Genetische Untersuchungen zur Aufklärung der Heterogenität adenomatöser Polyposis-Syndrome 2009

Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA, Rider SH, Scambler P. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328: 614–616

Bortz J, Schuster C. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010

Bülow C, Bülow S. Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? The Leeds Castle Polyposis Group. *International journal of colorectal disease* 1997; 12: 240–242

Camiel Mortimer R., Mulé Joseph E., Alexander Leslie L., Benninghoff David L... Association of Thyroid Carcinoma with Gardner's Syndrome in Siblings

Casellas-Cabrera N, Díaz-Algorri Y, Carlo-Chévere VJ, González-Pons M, Rodríguez-Mañón N, Pérez-Mayoral J, Bertrán-Rodríguez C, Soto-Salgado M, Giardiello FM, Rodríguez-Quilichini S, Cruz-Correa M. Risk of thyroid cancer among Caribbean Hispanic patients with familial adenomatous polyposis. *Familial cancer* 2016; 15: 267–274

Chenbhanich J, Atsawarungrangkit A, Korpaisarn S, Phupitakphol T, Osataphan S, Phowthongkum P. Prevalence of thyroid diseases in familial adenomatous polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Familial cancer* 2019; 18: 53–62

Chew MH, Quah HM, Teh KL, Loi TTC, Eu KW, Tang CL. Twenty years of familial adenomatous polyposis syndromes in the Singapore Polyposis Registry: an analysis of outcomes. *Singapore medical journal* 2011; 52: 246–251

DGVS S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL,

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 20.09.2021]

Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Human molecular genetics* 2001; 10: 721–733

Feng X, Milas M, O'Malley M, Laguardia L, Berber E, Jin J, Metzger R, Mitchell J, Shin J, Burke CA, Kalady M, Church J, Siperstein A. Characteristics of benign and malignant thyroid disease in familial adenomatous polyposis patients and recommendations for disease surveillance. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2015; 25: 325–332

Ghorbanoghli Z, Bastiaansen BA, Langers AM, Nagengast FM, Poley J-W, Hardwick JC, Koornstra JJ, Sanduleanu S, Vos Tot Nederveen Cappel WH de, Witteman BJ, Morreau H, Dekker E, Vasen HF. Extracolonic cancer risk in Dutch patients with APC (adenomatous polyposis coli)-associated polyposis. *Journal of medical genetics* 2018; 55: 11–14

Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, Vries J de, Kleibeuker JH, Witjes MJH, Links TP, van Beek AP. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Annals of surgical oncology* 2008; 15: 2439–2450

Herold G. *Innere Medizin* 2021. Berlin, Boston: De Gruyter 2021

Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, Daniels GH, Chung DC. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; 5: 367–373

Holinski-Feder E, Morak M. Familiäre adenomatöse Polyposis und andere Polyposissyndrome. *Gastroenterologie* 2010; 5: 7–15

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-*

2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021. 2020

Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, Laguardia L, O'Malley M, Berber E, Siperstein A, Burke C, Church JM. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Annals of surgery* 2011; 253: 515–521

Karsten Schulmann, Christian Pox, Wolff Schmiegel. Familiäre adenomatöse Polyposis

Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N, Zhang Y. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer causes & control : CCC* 2009; 20: 525–531

McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2012; 42: 252–265

Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Proband*innen in den Nationalen Gesundheitssurveys. Melchert H-U, Görsch B, Thierfelder W, Reg. Berlin: Robert Koch-Institut 2002

Monachese M, Mankaney G, Lopez R, O'Malley M, Laguardia L, Kalady MF, Church J, Shin J, Burke CA. Outcome of thyroid ultrasound screening in FAP patients with a normal baseline exam. *Familial cancer* 2019; 18: 75–82

Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, Ilyas M, Kaur A, Laloo 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

Rivera B, González S, Sánchez-Tomé E, Blanco I, Mercadillo F, Letón R, Benítez J, Robledo M, Capellá G, Urioste M. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2011; 22: 903–909

Sada H. Prevalence of and risk factors for thyroid carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis: results of a multicenter study in Japan and a systematic review. *Surgery today* 2018; 1–10

Septer S, Slowik V, Morgan R, Dai H, Attard T. Thyroid cancer complicating familial adenomatous polyposis: mutation spectrum of at-risk individuals. *Hereditary cancer in clinical practice* 2013; 11: 13

Steinhagen E, Guillem JG, Chang G, Salo-Mullen EE, Shia J, Fish S, Stadler ZK, Markowitz AJ. The prevalence of thyroid cancer and benign thyroid disease in patients with familial adenomatous polyposis may be higher than previously recognized. *Clinical colorectal cancer* 2012; 11: 304–308

Truta B, Allen BA, Conrad PG, Kim YS, Berk T, Gallinger S, Bapat B, Terdiman JP, Sleisenger MH. Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Familial cancer* 2003; 2: 95–99

Uchino S, Ishikawa H, Miyauchi A, Hirokawa M, Noguchi S, Ushiyama M, Yoshida T, Michikura M, Sugano K, Sakai T. Age- and Gender-Specific Risk of Thyroid Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016; 101: 4611–4617

van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, Latchford A, Neumann H, Pellisé M, Saurin J-C, Tanis PJ, Wagner A, Balaguer F, Ricciardiello L. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 877–895

Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin J-P, Møller P, Myrhøi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, Leon MP de, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJW, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704–713

Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Fishman DS, Khashab MA, Jamil LH, Jue TL, Law JK, Lee JK, Naveed M, Qumseya BJ, Sawhney MS, Thosani N, Wani SB, Samadder NJ. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointestinal endoscopy* 2020; 91: 963-982.e2