

**Chromoendoskopie versus konventionelle Endoskopie  
bei Patienten mit Polyposis-Erkrankungen (ChroPol I):  
Oberer Gastrointestinaltrakt**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Maren Heimann, geb. Olthaus**

aus Sögel

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jacob Nattermann
2. Gutachter: PD Dr. med. Tim Vilz

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.10.2023

Aus der Klinik und Poliklinik I für Innere Medizin (Gastroenterologie, Hepatologie,  
Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie und Diabetologie)  
Direktor: Prof. Dr. Christian P. Strassburg

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
	<b>Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1	Überblick Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP).....	6
1.2	Ätiologie und genetische Grundlagen .....	8
1.3	Diagnostik .....	8
1.4	Klassifikations-Systeme für die Ausprägung der Polyposis .....	10
1.5	Spigelman-Klassifikation .....	10
1.5.1	InSiGHT-Klassifikation (IPSS) .....	12
1.6	Aktuelle Vorsorgeempfehlungen und Therapiemöglichkeiten.....	16
1.7	Bisherige Ansätze zur Verbesserung der endoskopischen Diagnostik und Überblick über Studienziele der ChroPol-Studie .....	20
1.8	Arbeitshypothese.....	21
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
2.1	Studien-Design und Rahmenbedingungen .....	21
2.2	Prüfpräparat .....	22
2.3	Prüfgruppen und Konditionen .....	23
2.4	Primärer und sekundärer Endpunkt .....	25
2.5	Untersuchungsablauf und Durchführung der Chromoendoskopie .....	25
2.6	Weiterbehandlung nach Beendigung der klinischen Studie.....	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
3.1	Adenom-Detektionsraten und Charakteristika der Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt im Vergleich zwischen Chromoendoskopie und konventioneller Endoskopie .....	28
3.1.1	Anzahl und Größe der Adenome im Duodenum.....	29
3.1.2	Anzahl und Größe der Adenome im Bereich des Magens .....	35

<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>38</b>
4.1	Zusammenfassung der Resultate .....	38
4.2	Diskussion der Resultate hinsichtlich des primären Endpunkts .....	39
4.3	Sekundäre Endpunkte: Diskussion der Resultate .....	41
4.4	Klinische Relevanz der Resultate (in Bezug auf die Spigelman-Klassifikation) .....	43
4.5	Diskussion der Resultate im Bereich des Magens .....	45
4.6	Ausblick unter Betrachtung fortschrittlicher endoskopischer Technologien (Narrow Band Imaging; Autofluoreszenz-Imaging).....	46
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>52</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFAP	Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis		
AFI	Autofluoreszenz-Imaging		
AMWF	Arbeitsgemeinschaft Fachgesellschaften	Wissenschaftlich	Medizinischer
APC	Adenomatöse Polyposis coli		
CE	Chromoendoskopie		
CHRPE	Kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels		
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis		
GIT	Gastrointestinaltrakt		
HGD	High-grade-Dysplasie		
IPAA	Ileo-anale-Pouch-Anastomose		
IRA	Ileo-rektale Anastomose		
KRK	Kolorektales Karzinom		
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis		
NBI	Narrow-Band-Imaging		
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie		
WLE	Weißlicht-Endoskopie		
ZNS	Zentrales Nervensystem		

## 1. Einleitung

### 1.1 Überblick Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 1:10.000.

Diese äußert sich klassischerweise durch die Entwicklung von hunderten bis tausenden Adenomen vor allem im Bereich des Kolons und Rektums (Merg et al., 2005; Jasperson et al, 2010).

Die FAP stellt das zweithäufigste erbliche Darmkrebs-Syndrom dar; jedoch lässt sich nur ein geringer Anteil (< 1 %) aller kolorektalen Karzinome auf eine FAP zurückführen. Eine Keimbahnmutation im *APC* („adenomatous polyposis coli“) -Gen ist ursächlich für die FAP (Beroud und Soussi, 1996).

Die multiplen adenomatösen (gastro-) intestinalen Polypen haben jeweils ein hohes Risiko, im Verlauf zu Karzinomen zu entarten (Adenom-Karzinom-Sequenz) (vgl. Spigelman et al., 1994).

Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise ab dem frühen Jugendalter, wobei ca. 95 % der Patienten unbehandelt ein kolorektales Karzinom (KRK) im 50. Lebensjahr entwickeln. Das mittlere Alter bei der Diagnosestellung eines KRK bei unbehandelten Patienten beträgt ca. 39 Jahre (Jasperson et al., 2010).

Das Vorliegen einer FAP korreliert ebenso mit dem Auftreten von weiteren malignen Tumoren außerhalb des Kolons, wie beispielsweise Magen- und Duodenalkarzinomen, Hepatoblastomen, Desmoid-Tumoren (Carr und Kasi, 2020).

Es wird auch das vermehrte Auftreten von Schilddrüsen- und ZNS-Tumoren (v.a. Medulloblastome) sowie benignen Manifestationen wie beispielsweise Osteomen, kongenitale Pigmentepithelhypertrophie (CHRPE), überzähligen Zähnen und Epidermoidzysten beschrieben.

Die häufigste Manifestation außerhalb des Kolons stellen Polypen des oberen Gastrointestinaltrakts dar. Diese befinden sich im Bereich des Duodenums und der periampullären Region sowie im Magen (v.a. im Antrum) (Leoz et al., 2015; Groen et al., 2008).

Die kumulative Inzidenz im Alter von 70 Jahren für Adenome im Duodenum liegt bei bis zu 90 % (Bülow et al., 2004). Circa 4 bis 12 % der FAP-Patienten entwickeln ein Duodenalkarzinom (Bülow et al., 2004; Dekker et al., 2009).

Malignome des oberen Gastrointestinaltrakts stellen die häufigste Todesursache bei Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis nach erfolgter Kolektomie dar (Offerhaus et al., 1999; Spigelman et al., 1989).

Eine weniger schwere Form ist die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis (AFAP). Bei dieser Erkrankung beträgt das Lebenszeitrisiko ca. 69 % ein kolorektales Karzinom zu entwickeln. Typischerweise treten die Adenome und auch die kolorektalen Karzinome in höherem Lebensalter auf und es liegt eine geringere Anzahl an Polypen des Gastrointestinaltrakts vor (ca. 0 - 100 adenomatöse Polypen im Bereich des Kolons mit einem Durchschnittswert von ca. 29 Adenomen). Zudem treten die Polypen bei der AFAP eher im proximalen Bereich des Kolons auf (Burt et al., 2004).

Ursächlich ist wie bei der FAP eine Keimbahnmutation im *APC*-Gen, welches als Tumorsuppressorgen einen wichtigen Teil der WNT-Signalkaskade darstellt (Nielsen et al., 2007).

Bei der MAP (MUTYH-assoziierte Polyposis) handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit einer biallelen Keimbahnmutation im *MUTYH*-Gen (Aretz et al., 2006; Sieber et al., 2003; Sampson et al., 2003). Bei der MAP liegen typischerweise multiple Adenome im Kolorektal-Bereich mit einer Anzahl zwischen Dutzenden und maximal einigen Hunderten vor (Vogt et al., 2009).

Es ist ebenso wie bei der AFAP vermehrt das proximale Kolon von der Polyposis betroffen, sodass ein ähnlicher Phänotyp vorliegt (Lubbe et al., 2009; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019). Adenomatöse Polypen überwiegen bei der MAP, wobei hyperplastische Polypen auch regelhaft auftreten im Gegensatz zur AFAP (Boparai et al., 2008).

Die Inzidenz extraintestinaler Manifestationen ist geringer als bei der FAP oder bei der AFAP. Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Duodenalkarzinoms liegt für Patienten mit einer MAP bei circa 4 % (Vogt et al., 2009).

## 1.2 Ätiologie und genetische Grundlagen

Keimbahnmutationen auf dem *APC*-Gen („adenomatous polyposis coli“-Gen) auf Chromosom 5q21-q22 sind ursächlich für die familiäre adenomatöse Polyposis. Hierbei handelt es sich um ein Tumorsuppressor-Gen. In über 98 % der *APC*-Genmutationen handelt es sich um Frameshift- oder Nonsense-Mutationen (Beroud und Soussi, 1996).

Ein Mutationsnachweis gelingt bei ca. 70 bis 80 % der FAP-Patienten (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019). Bei Patienten mit einer AFAP gelingt der Nachweis einer *APC*-Mutation in weniger als 30 %. Mögliche Erklärungen stellen unter anderem das Keimzellmosaik und große genetische Deletionen dar, welche sich nicht durch klassische Techniken identifizieren lassen (Lefevre et al., 2006).

Circa 10 bis 30 % der klinisch manifesten FAP-Patienten werden somit keine detektierbare *APC*-Mutation aufweisen.

Eine Vorsorge-Koloskopie sollte nach aktueller Leitlinienempfehlung bei Patienten mit Verwandten ersten Grades mit einer klinisch diagnostizierten FAP und nicht identifizierbarer *APC*-Mutation erstmalig im Alter von 12 bis 14 Jahren erfolgen. Diese sollte im Intervall von jeweils 5 Jahren wiederholt werden, bis entweder eine FAP festgestellt wurde und somit die Vorsorgeempfehlungen für die FAP gelten, oder bis das Alter für die national geltenden Vorsorgeempfehlungen erreicht wird (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

## 1.3 Diagnostik

Die Diagnose einer familiären adenomatösen Polyposis wird klinisch bei Auftreten von mindestens 100 Adenomen im Bereich des Kolons gestellt, obgleich besonders jüngere Menschen auch bei geringerer Anzahl an adenomatösen Polypen an einer FAP erkranken können (Jasperson et al., 2010).

Auch Manifestationen außerhalb des Kolonbereichs können zur Diagnosestellung führen (Groen et al., 2008).



Eine molekulargenetische Feststellung von *APC*-Mutationen bei den entsprechenden Patienten untermauert die initiale Diagnosestellung.

Bei seltenen Fällen mit einer aussagekräftigen Familienkonstellation ist ein Nachweis der Anlageträgerschaft auch indirekt durch eine Kopplungsanalyse möglich.

Auch die Identifizierung weiterer betroffener Personen lässt sich so gezielt durchführen (Jasperson et al., 2010; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Das Vorliegen einer AFAP wird als Verdachtsdiagnose in Betracht gezogen, sobald eine Anzahl von  $\geq 10$  jedoch  $\leq 100$  gastrointestinaler Polypen bei Personen im Alter zwischen ca. 40 bis 50 Jahren festgestellt wird (Burt et al., 2004).

Die teilweise hohe Variabilität der Polypen-Anzahl erschwert dabei häufig die Diagnosestellung bei Einzelpersonen; beispielsweise ergeben sich im klinischen Erscheinungsbild viele Überschneidungen zwischen der AFAP und der typischen FAP, der MAP, sowie auch der sporadischen Entwicklung von Polypen (Jasperson et al., 2010). Eine Untersuchung der prädisponierenden Molekulargenetik erscheint sinnvoll, um eine angemessene Unterscheidung der adenomatösen Polyposis-Syndrome und dadurch eine adäquate Bewertung der unterschiedlichen Risiken einer Karzinomentstehung gewährleisten zu können.

Die Diagnosestellung der MAP ist durch die molekulargenetische Testung möglich.

Eine genetische Testung im *MUTYH*-Gen ist bei Patienten mit mehr als 10 kolorektalen Adenomen jedoch ohne identifizierbare Mutation im *APC*-Gen sinnvoll (Jasperson et al., 2010; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Ein multiprofessionelles Management ist für FAP-Patienten essenziell, um die passende Vorsorge und Versorgung der komplexen, multisystemischen Erkrankung zu gewährleisten.

Es sollten in das Behandlungsteam unter anderem ein Hausarzt, Gastroenterologe, Chirurg und Humangenetiker einbezogen sein.

Eine rechtzeitige und frühe endoskopische Überwachung ist für ein adäquates Management der Erkrankung essentiell, unter anderem um den passenden Zeitpunkt eines chirurgischen Eingriffs festlegen zu können (Carr und Kasi, 2020).

#### 1.4 Klassifikations-Systeme für die Ausprägung der Polyposis

#### 1.5 Spigelman-Klassifikation

Eine wichtige Basis für die Leitlinien-Empfehlungen bezüglich Intervalle der Vorsorgeuntersuchungen des oberen Gastrointestinaltrakts, sowie für therapeutische Empfehlungen stellt die Einteilung nach der Spigelman-Klassifikation für duodenale Polyposis dar (Spigelman et al, 1989; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Dieses Scoring-System erlaubt eine objektive Beurteilung des Schweregrads der Ausprägung der duodenalen Polyposis und des Risikos, ein Duodenalkarzinom zu entwickeln (Spigelman et al., 1989; Mathus-Vliegen et al., 2011).

Diese wird in der folgenden Tabelle (Tab. 1) dargestellt.

**Tab. 1:** Spigelman-Klassifikation zur Beurteilung der Ausprägung der duodenalen Polyposis (modifiziert nach Spigelman et al., 1989; Yang et al., 2020)

Score	Polypen-Anzahl	Polypen-Größe	Histologische Charakteristika	Dysplasie-Grad
1 Punkt	< 4	0 - 4 mm	Tubuläre Adenome	Low-grade Dysplasie
2 Punkte	5 - 20	5 - 10 mm	Tubulovillöse Adenome	-
3 Punkte	> 20	> 10 mm	Villöse Adenome	High-grade Dysplasie

**Tab. 2:** Empfohlene Vorsorgeintervalle für den oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit hereditären Polyposis-Syndromen (Yang et al., 2020):

Kondition:	Untersuchungsmodalität:	Empfohlener Screening-Zeitpunkt:	Empfohlenes Vorsorgeintervall:
FAP und aFAP	ÖGD mittels einem Duodenoskop oder cap-assisted Gastroskop	20 - 25 Jahre oder vor der Kolektomie	
MUTYH-assoziierte Polyposis	ÖGD	30 - 35 Jahre oder vor der Kolektomie	
Spigelman-Stadium 0 - I			5 Jahre
Spigelman-Stadium II			3 Jahre
Spigelman-Stadium III			6 - 12 Monate
Spigelman-Stadium IV			3 - 6 Monate; chirurgische Mitbeurteilung
Gastrales Adenom			1 Jahr
Gastrale HGD			3 - 6 Monate; chirurgische Mitbeurteilung
Gastrale Polyposis-Anhäufungen + HGD			Chirurgischer Eingriff

Kondition:	Untersuchungsmodalität:	Empfohlener Screening-Zeitpunkt:	Empfohlenes Vorsorgeintervall:
Index-Dünndarm Screening	Kapsel-Endoskopie oder MR-Enterographie	Spigelman-Stadium III und IV, oder vor Duodenektomie	2 - 4 Jahre
Jejunale oder ileale Polypen > 1 cm (diagnostiziert durch Kapsel-Endoskopie oder MR-Enterographie)	Doppelballon-Enteroskopie oder Single-Ballon-Enteroskopie zur Polypenabtragung		

Die Anzahl, die Größe der Polypen, die histologischen Kennzeichen und der Grad der Dysplasie werden je zu einem Punktwert zwischen 0 und 3 umgerechnet. Die vier Punktwerte werden anschließend addiert, wobei der Gesamtpunktwert über das Spigelman-Stadium entscheidet. Das entsprechende Intervall für die erneute Ösophagogastroduodenoskopie (Follow-up-Untersuchung) lässt sich somit in der oben angegebenen Tabelle einsehen.

#### 1.5.1 InSiGHT-Klassifikation (IPSS)

Das InSiGHT-Polyposis-Staging System (IPSS), entwickelt durch die International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors, ist eine klinisch gebräuchliche Einteilung für die kolorektale Ausprägung der Polyposis (Lynch et al., 2016).

Die kolorektale Polyposis wird in fünf aufsteigende Stadien eingeteilt, welche auf der Größe und der Anzahl der Adenome basieren. Zudem werden in dem IPSS die für das jeweilige Stadium empfohlenen entsprechenden therapeutischen Empfehlungen genannt (Lynch et al., 2016).

Das Klassifikationssystem IPSS für die kolorektale Polyposis wird in der folgenden Tabelle (Tab. 3) detailliert dargestellt:

**Tab. 3:** InSiGHT Polyposis Staging System – Kolon (Lynch et al., 2016)

Stadium	Polyposis-Ausprägung	Empfohlene Intervention	Kommentar
0	< 20 Polypen, alle < 5mm	Erneute Koloskopie in 2 Jahren	Biopsie zu Bestätigung des Histologie-Befunds; Polypenabtragung indikationsabhängig (keine klare Indikation)
1*	20-200 Polypen, die meisten Polypen <5mm, kein Polyp > 1cm	Erneute Koloskopie in 1 Jahr	Ggf. Kolektomie erwägen, besonders bei hoher Polypenanzahl
2*	200-500 Polypen, < 10 Polypen mit Größe > 1cm	Erneute Koloskopie in 1 Jahr; Polypektomie wird bevorzugt empfohlen	Abtragung großer Polypen eindeutig notwendig, falls dies zum Zwecke der Hinauszögerung eines chirurgischen Eingriffs erfolgt. Alternativ kann chirurgische Intervention erwogen werden.

Stadium	Polyposis-Ausprägung	Empfohlene Intervention	Kommentar
3*	500 - 1000 Polypen oder jede Anzahl mit 10 - 50 Polypen > 1 cm welche zugänglich für eine komplette Polypektomie sind	Erneute Koloskopie in 6-12 Monaten oder Kolektomie erwägen	Abtragung einer großen Anzahl großer Polypen in vertretbarem Rahmen, jedoch nur bei klaren Gründen für eine Hinauszögerung des chirurgischen Eingriffs
4*	> 1000 Polypen und/oder jegliche Polypen, welche konfluierend wachsen und nicht zugänglich für einfache Abtragung sind; jedes invasive Karzinom	Kolektomie/ Proktokolektomie klar indiziert innerhalb von 3 Monaten bis zu einem Jahr	Jede Entscheidung den chirurgischen Eingriff hinauszuzögern muss höchst individuell getroffen werden und auf triftigen Umständen beruhen.

\*Das Vorliegen einer High-grade-Dysplasie rechtfertigt die Höherklassifizierung in das Stadium 4.

Es ist in Tabelle 3 unter anderem ersichtlich, dass bei Vorliegen eines IPSS-Stadium IV regelhaft ein operatives Vorgehen empfohlen wird.

Das folgende InSiGHT-Klassifikationssystem (Tab. 3) wird für Patienten nach Durchführung einer Kolektomie mit ileorektaler Anastomose und Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage empfohlen.

**Tab. 4:** InSiGHT Polyposis Staging System – Rektum/Pouch: (Lynch et al., 2016)

Stadium	Polyposis Ausprägung	Empfohlene klinische Intervention	Kommentare
0	0 - 10 Polypen, davon alle < 5 mm	Erneute Sigmoidoskopie in 1 Jahr	
1*	10 - 25 Polypen, Mehrzahl < 5 mm; kein Polyp > 1 cm	Polypen abtragen; Erneute Sigmoidoskopie in 1 Jahr	Chemoprävention eventuell zu erwägen
2*	10 - 25 Polypen, sowie Polypen > 1 cm, nicht zugänglich für vollständige Abtragung	Erneute Sigmoidoskopie in 6 Monaten; Polypektomie bevorzugt empfohlen.	Abtragung großer Polypen eindeutig notwendig; Chemoprävention nützlich
3*	> 25 Polypen, zugänglich für eine vollständige Entfernung, oder alle inkomplett abgetragenen sessilen Polypen; oder jeglicher Nachweis einer HGD auch bei vollständiger Abtragung	Erneute Sigmoidoskopie in 3 bis 6 Monaten; Prokterektomie erwägen	Große Polypen müssen entfernt werden; Zweitmeinung bezüglich des weiteren Polypen-Managements sinnvoll

Stadium	Polyposis Ausprägung	Empfohlene klinische Intervention	Kommentare
4	> 25 Polypen, welche nicht zugänglich für eine vollständige Abtragung sind, sowie jegliche inkomplett abgetragenen sessilen Polypen mit HGD; Jedes invasive Karzinom	Proktektomie / Pouch-Revision mit oder ohne Ileostoma eindeutig indiziert innerhalb von 3 Monaten	Jede Entscheidung den chirurgischen Eingriff zu verzögern, muss höchst individuell getroffen werden und auf triftigen Umständen beruhen.

\*Das Auftreten einer High-grade-Dysplasie (HGD) rechtfertigt die Höherklassifizierung in Stadium 4.

Für Patienten die keinem bestimmten Stadium zugeordnet werden können (z.B. Patienten mit gemischtem Erscheinungsbild der Polyposis), wird eine externe Diskussion durch ein multidisziplinäres, professionelles Behandlungsteam empfohlen (Lynch et al., 2016).

### 1.6 Aktuelle Vorsorgeempfehlungen und Therapiemöglichkeiten

Regelmäßige Vorsorgeendoskopien des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts sind bei Patienten mit den genannten gastrointestinalen Polyposis-Syndromen essentiell, um den passenden Zeitpunkt für eine prophylaktische Kolektomie festlegen zu können und somit das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms (vor allem Kolorektalkarzinome und Duodenalkarzinome, aber auch Magenkarzinome) zu reduzieren (Carr und Kasi, 2020; Spigelman et al., 1989; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).



Die Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und einer Duodenoskopie in Seitblickoptik wird für FAP-Patienten entsprechend der aktuellen Version der AWMF-S3-Leitlinie mit dem Titel „kolorektales Karzinom“ spätestens ab dem Alter von 25 bis 30 Lebensjahren empfohlen. Falls endoskopisch ein Normalbefund vorliegt, wird die endoskopische Folgeuntersuchung im Abstand von drei Jahren empfohlen. Je nach vorliegendem Schweregrad der Polyposis (Spigelman- Klassifikation) sollte der Abstand des erneuten Untersuchungsintervalls auf bis zu ein Jahr verkürzt werden.

Eine Rekto-Sigmoidoskopie sollte bei allen Patienten mit erhöhtem Risiko für eine FAP oder einer genetisch erfolgten Feststellung der FAP jährlich durchgeführt werden, beginnend mit dem Alter von 10 Jahren. Im Falle des Nachweises von Adenomen wird eine komplette Koloskopie jährlich empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Insgesamt ist die rechtzeitige Durchführung einer Proktokolektomie entscheidend, um das hohe Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms zu vermindern.

Die Relevanz des molekulargenetischen Befundes für Therapieentscheidungen ist begrenzt, da der Mutationsnachweis nur selten eine Prognose des Krankheitsverlaufs ermöglicht, sowie bei einem beträchtlichen Teil der klinisch sicher erkrankten Personen kein Mutationsnachweis gelingt.

Gegebenenfalls sollte daher die (Prokto-) Kolektomie auch ohne Vorliegen eines molekulargenetischen Befunds durchgeführt werden.

Der Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs sollte jeweils individuell nach dem Endoskopie- und Histologie-Befund, d.h. Anzahl und Grad der Dysplasien, sowie dem jeweiligen Alter und der Anamnese des Patienten festgelegt werden. Orientierend wird ein Zeitpunkt zwischen Pubertätsende und 20. Lebensjahr für die Durchführung einer prophylaktischen Proktokolektomie vorgeschlagen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019; Carr und Kasi, 2020).

Das Durchschnittsalter für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bei unbehandelten FAP-Patienten wird nach Jasperson et al. mit ca. 39 Jahren beschrieben (Jasperson et al., 2010).

Eine totale Proktokolektomie mit einer ileoanalen Pouch-Anastomose (IPAA) ist bei großer Anzahl an Polypen im Bereich des Rektums indiziert.

Postoperativ sollten nach einer Kolektomie jährliche oder häufigere endoskopische follow-up-Untersuchungen (Pouchoskopie bzw. Rektoskopie) erfolgen (Jasperson et al., 2010; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Mit den Patienten sollte über die Erhaltung eines Rektumstumpfs diskutiert werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Circa 33 % der Patienten mit erhaltenem Rektum (ileorektaler Pouch-Anastomose) benötigen eine Proktokolektomie im Verlauf aufgrund der Entwicklung einer diffusen Polyposis (Jasperson et al., 2010).

Wenn möglich soll bei Patienten mit FAP die prophylaktische Proktokolektomie kontinenserhaltend und falls vertretbar erst nach dem Ende der Pubertät durchgeführt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Auch nach etwaiger operativer Entfernung des Duodenums sollte eine endoskopische Vorsorge des oberen Gastrointestinaltrakts bei Patienten mit FAP regelhaft durchgeführt werden.

Das mögliche krankheitsassoziierte Auftreten von Magen-Karzinomen, Gallengangs- und Jejunalkarzinomen stellt hierbei eine diagnostische Herausforderung dar, denn diese sind teils schwer zu detektieren (beispielsweise aufgrund von multiplen gastralen Drüsenkörperzysten, jedoch auch durch erschwerte einsehbare Lokalisation bedingt) (Lepistö et al., 2009).

Ab dem 15. Lebensjahr kann einmal jährlich eine Sonographie der Schilddrüse bei weiblichen Patientinnen mit FAP empfohlen werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist der dritthäufigste maligne Tumor, welcher mit der FAP assoziiert ist (nach dem kolorektalen Karzinom und dem Duodenalkarzinom) (Leoz et al., 2015).

Bezüglich des FAP-assoziierten Schilddrüsenkarzinoms besteht ein erhebliches Ungleichgewicht im geschlechterassoziierten Auftreten (Anteil Frauen gegenüber Männern: ca. 17:1) (Groen et al., 2008).

Auch bei Patienten mit einer AFAP sollte eine Koloskopie-Vorsorge regelmäßig erfolgen ca. alle 1 bis 2 Jahre ab dem späten Jugendalter (Jasperson et al., 2010; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019) Eine Kolektomie wird aufgrund der geringeren Polypenzahlen bei einem etwas geringeren Patientenanteil benötigt (Burt et al, 2004); die Indikation entspricht derjenigen bei der FAP.

Es ist aktuell aufgrund der noch fehlenden Datenlage unklar, bis zu welchem Alter endoskopische Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopatienten für eine AFAP mit normwertigem Endoskopie-Befund erfolgen sollten (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Es ist bei Patienten mit einer AFAP häufig möglich, eine rektumerhaltende Kolektomie mit ileorektaler Anastomose (IRA) durchzuführen. Jährliche endoskopische Verlaufskontrollen sind indiziert, wobei jedoch die nachfolgende Proktokolektomie selten notwendig ist (Jasperson et al., 2010).

Asymptomatische Mutationsträger (biallelisch) der *MUTYH*-Mutation sollten nach aktueller Leitlinienempfehlung der AMWF erstmals mit 18 bis 20 Jahren koloskopiert werden.

Ab dem 25. bis 30. Lebensjahr wird bei Patienten mit einer MAP jeweils im Intervall von drei Jahren die Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und einer Duodenoskopie mit Seitblickoptik und besonders genauer Inspektion der Papillen-Region empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019).

Eine subtotale Kolektomie bei Patienten mit MAP ist im Falle eines Kolonkarzinoms indiziert, sowie auch bei Auftreten von high-grade-Dysplasien, endoskopisch nicht zu überwachender, ausgeprägter Polyposis und Polypen mit starker Größenzunahme.

Das Screeningverfahren für Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts entspricht demjenigen der FAP, da das Risiko für Duodenalkarzinome vergleichbar ist (Jasperson et al., 2010).

Ein geringer Anteil der Patienten mit MAP kann konservativ mit regelmäßig durchgeführter Polypektomie ohne chirurgischen Eingriff behandelt werden (Lynch et al., 2016).

### 1.7 Bisherige Ansätze zur Verbesserung der endoskopischen Diagnostik und Überblick über Studienziele der ChroPol-Studie

Die bisher etablierten endoskopischen Diagnostik-Möglichkeiten und die darauf basierenden Vorsorgestrategien, sowie die ggf. frühzeitig erforderliche prophylaktische Kolektomie haben bereits zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz von KRK und zu einer Verbesserung der Lebenserwartung bei FAP-Patienten geführt (Bülow et al., 1995; Belchetz et al., 1996; Nugent et al., 1993).

Aufgrund des signifikant erhöhten Risikos der Entwicklung eines Duodenalkarzinoms ist auch nach erfolgter Kolektomie für Patienten mit einer FAP die Teilnahme an regelmäßigen endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen essentiell.

Die Anzahl und Größe der duodenalen Adenome ist nach generellem Konsens entscheidend für die Prognoseabschätzung und damit auch für die Festlegung von Vorsorgeintervallen und Therapieoptionen (Hüneburg et al., 2020).

Somit kommt der stetigen Verbesserung und Weiterentwicklung der endoskopischen Diagnostik besonders in Anbetracht des weiterhin hohen Risikos für die Entwicklung eines Duodenalkarzinoms (4 bis 12 % nach Bülow et al., 2004; Dekker et al., 2009) und angesichts der auch weiterhin eingeschränkten Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung auch nach Kolektomie und trotz regelmäßiger Vorsorgeprogramme (vgl. Nugent et al., 1993) eine essentielle Bedeutung zu.

Auch die in multiplen Studien festgestellte gelegentlich auftretende Diskrepanz zwischen der Histologie des endoskopischem Biopsie-Befund und intraoperativem histopathologischem Ergebnis des Resektats (Skipworth et al., 2010; Cahen et al.,

1997) unterstreicht die Notwendigkeit einer weiteren Verbesserung der endoskopischen diagnostischen Möglichkeiten.

Neben der fortschreitenden Entwicklung beispielsweise neuerer endoskopischer Technologien (z.B. das Narrow-Band-Imaging oder Autofluoreszenz-Imaging) stellt die Chromoendoskopie eine vielversprechende, bislang nicht in den aktuellen Leitlinien der endoskopischen Vorsorgeprogramme etablierte (vgl. ASGE-Leitlinie nach Yang et al., 2020) Untersuchungsmodalität dar.

Die ChroPol-Studie untersucht die Vorteile der Chromoendoskopie mit lokaler Applikation von Indigokarmin 0,4 % hinsichtlich der Adenomdetektionsrate im Vergleich zur konventionellen Weißlicht-Endoskopie. Innerhalb der vorliegenden Dissertation werden die Studienergebnisse des oberen GI-Trakts betrachtet.

Die bisherige Datenlage bezüglich der Vorteile der Anwendung der Chromoendoskopie bei FAP-Patienten soll durch die ChroPol-Studie umfassend ergänzt werden, um perspektivisch unter anderem beispielsweise eine Entscheidung bezüglich einer möglicherweise regulären Anwendung dieser Untersuchungsmodalität im Rahmen der Vorsorgeprogramme dieser Patientensubgruppe zu ermöglichen.

## 1.8 Arbeitshypothese

Als Arbeitshypothese, welche im Rahmen der Dissertation geprüft werden soll, wird angenommen: Durch die Chromoendoskopie mit Indigocarmin lässt sich eine signifikant höhere Anzahl an Adenomen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts (Antrum und Duodenum) bei Patienten mit einer FAP bzw. MAP detektieren, als durch die standardmäßige Weißlicht-Endoskopie.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studien-Design und Rahmenbedingungen

Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische, kontrollierte, nicht randomisierte Studie. Der endoskopische Untersucher ist jeweils gegenüber allen Ergebnissen der vorherigen Endoskopie verblindet.

Die Durchführung der ChroPol-Studie erfolgte in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn.

Die Studie wurde genehmigt durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), und wurde in der European Clinical Trials Database registriert (EudraCT) (EudraCT Nr.: 2014-003546-27) (Hüneburg et al., 2020).

Als primäres Ziel der Studie wurde festgelegt, dass die Detektionsrate von Adenomen im Gastrointestinaltrakt durch die Chromoendoskopie mit Indigocarmin verglichen werden soll mit derjenigen bei der standardmäßigen Weißlicht-Endoskopie (WLE) bei Patienten mit Polyposis- Erkrankungen (FAP bzw. MAP).

Sekundär soll eine erhöhte Detektionsrate von Karzinomen, sowie von adenomatösen Polypen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt durch den Gebrauch der Chromoendoskopie mit 0,4 % Indigocarmin bei Patienten mit FAP bzw. MAP nachgewiesen werden. Zudem soll die Sicherheit des Prüfpräparates festgestellt werden.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Benutzung der Software SAS (SAS Proprietary Software 9.4) vorgenommen.

Alle im Rahmen der Studie verwendeten Endoskope waren hochauflösende Video-Endoskope (EG-590WE, Fujifilm Germany Inc.).

Diese Dissertation behandelt die Resultate der Studiengruppe 1, bei welcher der obere Gastrointestinaltrakt im Rahmen der ChroPol-Studie untersucht wird.

## 2.2 Prüfpräparat

Bei dem Prüfpräparat handelt es sich um den Wirkstoff Indigocarmin (Indigocarminum ut natrii indigotinodisulfonas), mit dem Handelsnamen „Indigocarmin Amino“, welches topisch durch einen Spray-Katheter, der nach Vorschub durch das Ende des Endoskops austritt, im Gastrointestinaltrakt appliziert wird.

Bei dem Indigocarmin handelt es sich um eine Art „kontrastgebenden Farbstoff“, welcher nicht resorbierbar ist und bislang üblicherweise mit einer Konzentration von 0,5 - 1,0 % genutzt worden; beispielsweise zur verbesserten Diagnostik eines Barrett-Ösophagus, sowie zur Bewertung des Ausmaßes einer Zottenatrophie, oder um polypöse oder nichtpolypöse Läsionen im Kolon feststellen zu können (Picasso et al., 2007; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2018).

### 2.3 Prüfgruppen und Konditionen

Es wurden insgesamt 53 Studienpatienten in die Studiengruppe 1 für die Untersuchung des oberen Gastrointestinaltrakts eingeschlossen, welche innerhalb von 24 Monaten (Dezember 2016 bis Dezember 2017) im Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Trakts der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Bonn rekrutiert werden konnten. Alle dieser Patienten wiesen als Einschlusskriterium unter anderem die Notwendigkeit einer diagnostischen ÖGD auf und erhielten diese somit im Rahmen der Studie (vgl. Tab. 4).

Zwei Patienten wurden aufgrund einer unstimmgigen Dokumentation von der finalen Auswertung ausgeschlossen; ein Patient wurde ausgeschlossen, da die Datenbank geschlossen war (Hüneburg et al., 2020).

Nach der endoskopischen Untersuchung erfolgte jeweils eine Nachbeobachtung von mindestens einer Stunde, sowie anschließend die Erhebung von möglicherweise aufgetretenen unerwünschten Ereignissen.

Eine Nachbeobachtung (Follow-up) erfolgte jeweils am siebten Tag (+/- vier Tage) nach der Endoskopie im persönlichen Kontakt oder telefonischen Gespräch, wobei die erhobenen histologischen Befunde und Therapiemöglichkeiten besprochen wurden und gleichzeitig erneut unerwünschte Ereignisse abgefragt wurden.

Entsprechend der modifizierten Spigelman-Klassifikation erfolgte eine Einteilung der adenomatösen Polypen in die folgenden drei Subgruppen nach der jeweils endoskopisch festgestellten Größe: Adenome mit einer Größe von 1 - 4 mm; Adenome mit einer Größe zwischen 5 und 10 mm, sowie Adenome mit einer Größe von mehr als 10 mm.

Im Folgenden werden die Einschlusskriterien zur Teilnahme als Proband an der vorliegenden Studie aufgeführt:

Einschlusskriterien zur Teilnahme an der ChroPol-Studie:

- Alter über 18 Jahre

- Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie
- Bereitschaft des Studienteilnehmers bei diagnostischen Maßnahmen mitzuwirken
- Diagnose einer Polyposis, entweder bei FAP mit Nachweis von *APC*- Genmutation oder mit klassischem Phänotyp mit > 100 Polypen im Kolon, oder bei Nachweis einer pathogenen *MUTYH*-Mutation
- Notwendigkeit einer diagnostischen ÖGD (Studiengruppe 1)
- Obligate Erfüllung der folgenden Laborparameter:  
Negativer Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Patientinnen ( $\beta$ -HCG im Urin),  
Quick-Wert > 50%, Thrombozytenzahl > 50.000 G/l.

Die Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der vorliegenden Studie werden nachfolgend detailliert dargestellt:

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der ChroPol-Studie:

- Bekannte Allergie gegen das Prüfpräparat oder Präparate mit ähnlicher chemischer Struktur
- Unfähigkeit, Bedeutung und Konsequenzen der Studie zu verstehen
- Gleichzeitig Teilnahme an klinischer Prüfung mit Einnahme eines Prüfpräparates bis zu 30 Tage vor der Teilnahme an dieser Studie
- Bekannter/andauernder Missbrauch von Alkohol, Drogen, Medikamenten
- Verletzung laborchemischer Einschlusskriterien
- Schlechter Allgemeinzustand ( $\geq$  American Society of Anesthesiologists (ASA) - Stadium III)
- Bekanntes Lynch-Syndrom
- Zuvor erfolgter chirurgischer Eingriff im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts, wie z.B. Whipple-Operation oder pankreaserhaltende Duodenektomie (Hüneburg et al., 2020)

Die primäre statistische Analyse erfolgte folgendermaßen: Es wurden die Anteile von Patienten verglichen, bei denen mit je einer der beiden Methoden Adenome entdeckt



werden konnten. Es erfolgte der Vergleich mit einem McNemar-Test zum Niveau 2,5 %, sodass insgesamt ein Fehlerniveau von 5 % eingehalten wurde.

Ein sekundärer Endpunkt war dabei die beschreibende und zwischen beiden Verfahren vergleichende Auswertung der Erkennung von Karzinomen und der je erkannten Anzahl an hyperplastischen Polypen (vgl. Studienprotokoll, Version 2.0, 2016).

Für die Gesamtanzahl von 50 jeweils zweimalig durchgeführten endoskopischen Untersuchungen ließ sich eine Power der Studie von 80 % feststellen, einen Unterschied in der Adenomdetektionsrate in 20 % aller Fälle feststellen zu können. Bei einer erwarteten Ausfallrate von 5 % mussten somit 53 Patienten eingeschlossen werden.

#### 2.4 Primärer und sekundärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie war die Detektionsrate von Adenomen mittels Chromoendoskopie mit 0,4 % Indigocarmin im Vergleich zu der konventionellen Weißlicht-Endoskopie.

Die sekundären Endpunkte waren die Anzahl von Karzinomen, die Anzahl adenomatöser Polypen, die Detektionsrate von Karzinomen mittels Chromoendoskopie mit Indigocarmin verglichen mit der konventionellen Endoskopie. Ebenso wurden der Spigelman-Score und die jeweils benötigte Untersuchungszeit im Vergleich zwischen beiden Untersuchungsmodalitäten untersucht. Außerdem soll das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Adverse Events (AE)) sowie schweren unerwünschten Ereignissen (serious Adverse Events (SAE)) festgehalten werden.

#### 2.5 Untersuchungsablauf und Durchführung der Chromoendoskopie

Die zwei nacheinander durchgeführten Untersuchungsmodalitäten (Weißlicht-Endoskopie versus Chromoendoskopie) wurden durch zwei endoskopische Untersucher aus einem Pool von insgesamt fünf Endoskopeuren durchgeführt, welche jeweils im Wechsel im Laufe der Studie als erster bzw. als der zweite Untersucher tätig wurden.

Zunächst erfolgte durch den ersten Endoskopeur eine konventionelle Endoskopie bis zum Erreichen des tiefen Duodenums. Daraufhin erfolgte eine Angabe des festgestellten Befundes mit Anzahl und Größe der Polypen in den jeweiligen Abschnitten.

Die Einteilung des Duodenums erfolgte dabei in die drei Bereiche D3 (duodenojejunaler Übergang bis zur periampullären Region), D2 (periampulläre Region bis zur Grenze des Bulbus duodeni) und D1 (Bulbus duodeni). Im Magen wurde das Antrum inspiziert.

Ein Seitblickendoskop zur Inspektion der Papilla duodeni major wurde -falls zur vollständigen Einsicht der Ampulla duodeni erforderlich- angewendet.

Zunächst erfolgten keine Biopsien der Polypen während der ersten Untersuchung. Anschließend erfolgte durch einen zweiten Untersucher, welcher verblindet zum erhobenen vorherigen Befund war, die zweite Ösophagoduodenoskopie.

Der Sprühkatheter (PW-205V, Olympus Japan) wurde durch den Arbeitskanal des Endoskops vorgeschoben, nachdem das tiefe Duodenum erreicht wurde. Das Indigokarmin 0,4 % (Amino AG, Schweiz) wurde anschließend unter Rückschub des Endoskops auf den gesamten Bereich von dem duodenalen Abschnitt D3 bis einschließlich des Antrums möglichst homogen aufgetragen. Eine eventuell aufgetragene überschüssige Menge wurde endoskopisch jeweils abgesaugt. Anschließend erfolgte erneut die Inspektion der durch das 0,4 % Indigokarmin kontrastiert erscheinenden Schleimhaut (vgl. Abbildung 1 und 2) durch den zweiten Untersucher mittels Rückzug des Endoskops vom tiefen Duodenum bis zum Antrum. Währenddessen erfolgte die mündliche Angabe des Untersuchers bezüglich der chromoendoskopisch festgestellten Anzahl und Größe der Polypen in allen einzelnen oben genannten Abschnitten.

Durch einen unabhängigen Beobachter, welcher ebenso die Verblindung der Endoskopeure gewährleistet, erfolgte auf studienspezifischen Bögen die entsprechende Dokumentation. Die Untersuchungszeit wurde parallel gemessen und wird definiert als der Zeitraum ab dem Beginn der Sprüh-Auftragung des Indigokarmins und erfasst den Zeitraum der Inspektion vom tiefen Duodenum (duodenojejunaler Übergang) bis zum Antrum, jeweils ohne Ausführung endoskopischer Interventionen.

Es wurden nach Abschluss der Zeitmessung und der Inspektion sowie jeweiligen Dokumentation durch den zweiten endoskopischen Untersucher noch alle erforderlichen

Biopsien (mindestens drei Polypen pro Abschnitt und alle Polypen mit einer Größe > 1 cm), sowie erforderliche Abtragungen von Polypen vorgenommen. Die während beiden Untersuchungen erfolgte Video- und Fotodokumentation wurde jeweils pseudonymisiert gespeichert.

Eine im Rahmen der ChroPol-Studie endoskopisch aufgezeichnete exemplarische Fotografie der Mukosa des Duodenums im Vergleich vor und nach der Auftragung des Indigokarmins (0,4 %) findet sich in den folgenden Abbildungen 1 und 2.

**Abb. 1:** Duodenale Mukosa vor Applikation von Indigokarmin (Hüneburg et al., 2020)



**Abb. 2:** Duodenale Mukosa nach Applikation von Indigokarmin 0,4 % (Hüneburg et al., 2020)



## 2.6 Weiterbehandlung nach Beendigung der klinischen Studie

Bei bekannterweise ausbleibender Resorption des Indigokarmins 0,4 % durch die Mukosa des Gastrointestinaltrakts, sowie kurzer Halbwertszeit im Plasma von nur vier bis fünf Minuten auch nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe war hinsichtlich des Arzneimittels keine Nachbeobachtung der Patienten erforderlich. Eine Beobachtungsphase von 7 +/- 4 Tagen war festgelegt worden mit anschließendem erneutem Follow-up-Gespräch. Eine Weiterbehandlung der Patienten im Falle einer etwaigen Feststellung von pathologischen Befunden erfolgte routinemäßig nach der bisher durchgeführten leitliniengerechten Vorgehensweise (vgl. Studienprotokoll Version 2.0, 2016).

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Adenom-Detektionsraten und Charakteristika der Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt im Vergleich zwischen Chromoendoskopie und konventioneller Endoskopie

Es wurden 50 Patienten in die finale Auswertung der Endoskopien des oberen Gastrointestinaltrakts eingeschlossen; darunter befanden sich 24 weibliche und 26 männliche Patienten/-innen mit einem durchschnittlichen Alter von 40 Jahren (Spannweite: 19 bis 69 Jahre). Bei 37 dieser Patienten war ein prophylaktischer chirurgischer Eingriff im Bereich des unteren Gastrointestinaltrakts in der Vergangenheit (im Durchschnitt im Alter von 32 Jahren) bereits durchgeführt worden (Hüneburg et al., 2020).

Die Inspektion vom duodenojejunalen Übergang zum Antrum dauerte signifikant länger bei Anwendung der Chromoendoskopie als durch die Standard-Endoskopie (203 Sekunden (+/- 125 Sek.) versus 498 Sekunden (+/- 423 Sek.); p-Wert: 0,0001). Die korrekte Auftragung des Indigokarmins, sowie auch eine Absaugung im Falle einer

überschüssigen Auftragung des Arzneimittels ist in dieser Zeiterhebung der Chromoendoskopie bereits enthalten (Hüneburg et al., 2020).

### 3.1.1 Anzahl und Größe der Adenome im Duodenum

Es ergab sich eine leicht erhöhte Adenomdetektionsrate (primärer Endpunkt) unter Verwendung der Chromoendoskopie im Vergleich zur konventionellen Endoskopie (48 Patienten (96 %) gegenüber 43 Patienten (86 %); p-Wert: 0,218). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (vgl. Tab. 5).

Vor der Markierung durch Indigokarmin wurde eine mittlere Anzahl von 13,5 Adenomen (Range 0 - 90; Gesamtanzahl 1001 Adenome) entdeckt.

Nach der Markierung lag die mittlere Anzahl der entdeckten Adenome bei 23 Adenomen (Range 0 bis 150; Gesamtanzahl: 1719; p-Wert: < 0,0001) (vgl. Tab. 4).

Zusätzliche duodenale Adenome wurden bei 42 Patienten festgestellt (84 %), bei einer mittleren Anzahl zusätzlicher Adenome pro Patient von 12,5 (Gesamtzahl 776, Range 1 bis 87) (vgl. Tab. 5).

Es handelt sich gemäß histologischem Befund bei allen entdeckten Adenomen um tubuläre Adenome mit low-grade Dysplasien; bei 4 Patienten jedoch lagen jeweils tubulo-villöse Adenome mit low-grade-Dysplasie vor (Hüneburg et al., 2020).

Die mittlere Anzahl festgestellter duodенaler Adenome unter Anwendung der konventionellen Weißlicht-Endoskopie lag im Abschnitt D1 bei 0 Adenomen. Unter Verwendung der Chromoendoskopie mittels Indigokarmin 0,4 % fanden sich im Anschluss im Mittel vier Adenome im Abschnitt D1 des Duodenum (p-Wert: < 0,0001).

Im duodenalen Abschnitt D2 fand sich ein Anstieg von initial 3,5 im Mittel detektierten Adenomen mittels konventioneller Endoskopie auf eine mittlere Anzahl von 8,5 Adenomen unter Anwendung der Chromoendoskopie. Auch dieses Ergebnis erreichte eine statistische Signifikanz (p-Wert: < 0,0001).

In dem als „D3“ gekennzeichneten Abschnitt des Duodenums konnte bei initialer Weißlicht-Endoskopie eine mittlere Anzahl von 7 Adenomen festgestellt werden. In der nachfolgenden Chromoendoskopie konnten 10 Adenome detektiert werden im Mittel; eine statistische Signifikanz des Resultats für den Abschnitt D3 konnte jedoch in dieser Studie nicht erreicht werden (p-Wert: 0,0984).

Statistisch signifikant war der Anstieg der im Mittel entdeckten Adenome durch Anwendung der Chromoendoskopie im Vergleich zur Weißlicht-Endoskopie somit in den duodenalen Abschnitten D1 und D2.

**Tab. 5:** Duodenale Adenome – Endoskopisch festgestellte Ausprägung vor und nach Markierung durch Indigokarmin 0,4 %: (Hüneburg et al., 2020)

Duodenale Endoskopie-Befunde	Vor Auftragung des Indigokarmins	Nach Auftragung des Indigokarmins	P-Wert
<u>Gesamt:</u>			
Anzahl der Adenome:	13,5 (0 - 90)	23 (0 - 150)	0,0001
Maximale Größe der Adenome:			
1 - 4 mm	19	13	
5 - 10 mm	13	13	
> 10 mm	13	19	
Spigelman-Stadium:	II (0 - IV)	III (0 - IV)	0,0007
<u>D3:</u>			
Anzahl der Adenome:	7 (0 - 55)	10 (0 - 200)	0,0984
Maximale Größe der Adenome:			
1 - 4 mm	29	23	
5 - 10 mm	5	13	

Duodenale Endoskopie-Befunde	Vor Auftragung des Indigokarmins	Nach Auftragung des Indigokarmins	P-Wert
> 10 mm	8	6	
<u>D2:</u>			
Anzahl der Adenome:	3,5 (0 - 27)	8,5 (0 - 200)	< 0,0001
Maximale Größe der Adenome:			
1 - 4 mm	22	19	
5 - 10 mm	11	7	
> 10 mm	7	14	
<u>D1:</u>			
Anzahl der Adenome:	0 (0 - 19)	4 (0 - 50)	< 0,0001
Maximale Größe der Adenome:			
1 - 4 mm	13	8	
5 - 10 mm	6	4	
> 10 mm	2	9	

Die Nutzung der Chromoendoskopie führte zu einem mittleren Anstieg auf der Spigelman-Skala von Spigelman-Stadium II (Spannweite 0 bis IV) auf Stadium III (Spannweite 0 bis IV). Dies ist in der oben aufgeführten Tabelle (Tab. 4) ersichtlich. Der zugehörige errechnete p-Wert lag bei 0,0007, sodass eine statistische Signifikanz gegeben ist.

Insgesamt lag ein höheres Spigelman-Stadium bei 16 der 50 Patienten vor (vgl. Tab. 5 und Tab. 6) .

Bei einem Patienten lag die Begründung in einer größeren maximalen Ausdehnung des Polyps, bei vier Patienten in einer höheren Anzahl entdeckter Adenome und bei 11 Patienten war eine Kombination beider o.g. Begründungen ausschlaggebend.

Bei einem der Studienpatienten wurde endoskopisch ein Karzinom im Bereich der Ampulla duodeni festgestellt.

Bei einem Patienten erfolgte nach der Chromoendoskopie eine Höherklassifizierung in das Spigelman-Stadium IV, sodass nachfolgend eine pankreaserhaltende Duodenektomie erfolgte. Die Histologie des Resektats erbrachte das Vorliegen eines Duodenalkarzinoms (T3N0), welches endoskopisch biopsiert und histopathologisch zuvor als tubulovillöses Adenom mit low-grade-Dysplasie identifiziert worden war (Hüneburg et al., 2020).

Die mittlere verwendete Menge an Indigokarmin lag pro Patient bei 19,75 ml (Spannweite: 10 - 35 ml).

Es traten keine schweren unerwünschten Ereignisse (serious Adverse Events) in der gesamten Studie auf.

Kein dokumentiertes unerwünschtes Ereignis war mit dem Gebrauch des Medikaments assoziiert (Hüneburg et al., 2020).

Die Endoskopie-Befunde der einzelnen Studienpatienten im Vergleich zwischen klassischer Weißlicht-Endoskopie (WLE) und der anschließenden Chromoendoskopie mittels Auftragung des Indigokarmins 0,4 % werden in der folgenden Tabelle (Tab.6) aufgeführt.



**Tab. 6:** Charakteristika der duodenalen Adenome im Vergleich zwischen konventioneller Weißlicht-Endoskopie und Chromoendoskopie: (Hüneburg et al., 2020)

Fall	Maximale Größe vor Markierung [mm]	Anzahl der Polypen vor Markierung	Maximale Größe nach Markierung [mm]	Anzahl der Polypen nach Markierung
1	1 - 4	26	1 - 4	113
2	5 - 10	35	> 10	49
3	> 10	68	> 10	71
4	5 - 10	4	5 - 10	17
5	1 - 4	6	1 - 4	24
6	> 10	37	> 10	72
7	1 - 4	15	1 - 4	15
8	> 10	33	> 10	91
9	-	0	1 - 4	20
10	1 - 4	14	> 10	17
11	1 - 4	1	> 10	40
12	5 - 10	32	5 - 10	33
13	5 - 10	19	5 - 10	36
14	1 - 4	4	1 - 4	8
15	5 - 10	39	> 10	51
16	-	0	1 - 4	10
17	1 - 4	8	5 - 10	8
18	1 - 4	1	1 - 4	4
19	1 - 4	15	5 - 10	34
20	-	0	1 - 4	4
21	> 10	85	> 10	140
22	> 10	16	> 10	37
23	5 - 10	26	5 - 10	27
24	1 - 4	8	5 - 10	22

Fall	Maximale Größe vor Markierung [mm]	Anzahl der Polypen vor Markierung	Maximale Größe nach Markierung [mm]	Anzahl der Polypen nach Markierung
25	-	0	1 - 4	1
26	1 - 4	2	1 - 4	5
27	1 - 4	4	-	0
28	1 - 4	11	1 - 4	12
29	1 - 4	1	1 - 4	3
30	1 - 4	8	1 - 4	5
31	> 10	18	> 10	24
32	1 - 4	2	1 - 4	10
33	5 - 10	13	5 - 10	50
34	> 10	11	5 - 10	26
35	5 - 10	14	1 - 4	20
36	1 - 4	21	1 - 4	27
37	5 - 10	18	> 10	60
38	> 10	6	> 10	21
39	5 - 10	34	> 10	72
40	1 - 4	34	5 - 10	27
41	5 - 10	13	5 - 10	12
42	> 10	65	> 10	89
43	5 - 10	10	5 - 10	16
44	5 - 10	12	> 10	16
45	-	0	-	0
46	-	0	1 - 4	9
47	> 10	37	> 10	75
48	> 10	90	> 10	150
49	> 10	41	> 10	36
50	1 - 4	6	> 10	10

### 3.1.2 Anzahl und Größe der Adenome im Bereich des Magens

Im Bereich des Magens fanden sich im Antrum signifikant mehr Adenome durch Anwendung der Chromoendoskopie mit einer mittleren Anzahl von 0 Adenomen vor der Markierung mit Indigokarmin sowie einer mittleren Anzahl von 0,5 Adenomen (Range 0 bis 7) nach der Markierung (p-Wert: 0,0025).

Zusätzliche gastral lokalisierte Adenome fanden sich bei 42% der Patienten mit einer mittleren Anzahl von einem Adenom (Gesamtanzahl 33, Range 1 - 4), welches zuvor nicht entdeckt worden war. (Vgl. Tab. 7 und Tab. 6)

Alle festgestellten adenomatösen Polypen im Magen zeigten die Histologie von tubulären Adenomen mit low-grade-Dysplasien.

Zudem lag unter Anwendung der Chromoendoskopie eine im Mittel höhere Maximalgröße der Adenome im Antrum als unter der konventionellen Endoskopie vor; dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p-Wert = 0,4531) (vgl. Tabelle 7) (Hüneburg et al., 2020).

**Tab. 7:** Charakteristika der Adenome im Magenbereich im Vergleich von standardmäßiger Weißlicht-Endoskopie (WLE) versus Chromoendoskopie (CE) (Hüneburg et al., 2020)

Adenome im Magen:	WLE	CE	p-Wert
Durchschnittliche Anzahl der Adenome im Antrum	0 (0 - 6)*	0,5 (0 - 7)*	0,0025
Maximale Größe der Adenome im Antrum			0,4531
1 - 4 mm	5	3	0,6875
5 - 10 mm	5	6	1,0000
> 10 mm	2	3	1,0000

\*Bei 3 Patienten wurden mehr Adenome in der ersten Untersuchung festgestellt mit einer mittleren Anzahl von 4 (Gesamtanzahl 9; Range: 1 - 4)

Die einzelnen Resultate aller Studienpatienten bezüglich der endoskopischen Befunde im Bereich des Magens vor und nach Markierung durch Indigokarmin 0,4 % werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt (Tab.8).

**Tab. 8:** Endoskopie-Befunde der klassischen Endoskopie versus Chromoendoskopie: Anzahl und Größe der Adenome im Bereich des Magens (Hüneburg et al., 2020)

Fall	Maximale Größe vor Markierung durch 0,4 % Indigokarmin	Anzahl der Polypen vor Markierung durch 0,4 % Indigokarmin	Maximale Größe nach Markierung durch 0,4 % Indigokarmin	Anzahl an Polypen nach Markierung durch 0,4 % Indigokarmin
1	-	0	1 - 4 mm	1
2	-	0	-	0
3	-	0	5 - 10 mm	3
4	-	0	-	0
5	1 - 4 mm	2	5 - 10 mm	2
6	5 - 10 mm	4	5 - 10 mm	3
7	-	0	5 - 10 mm	1
8	5 - 10 mm	6	5 - 10 mm	7
9	-	0	-	0
10	-	0	-	0
11	5 - 10 mm	1	1 - 4 mm	1
12	1 - 4 mm	1	5 - 10 mm	2
13	-	0	-	0
14	5 - 10 mm	4	> 10 mm	5
15	1 - 4 mm	3	5 - 10 mm	5
16	5 - 10 mm	1	5 - 10 mm	2
17	-	0	-	0

Fall	Maximale Größe vor Markierung durch 0,4 % Indigokarmin	Anzahl der Polypen vor Markierung durch 0,4 % Indigokarmin	Maximale Größe nach Markierung durch 0,4 % Indigokarmin	Anzahl an Polypen nach Markierung durch 0,4 % Indigokarmin
18	-	0	1 - 4 mm	1
19	-	0	-	0
20	-	0	-	0
21	> 10 mm	2	> 10 mm	6
22	> 10 mm	1	1 - 4 mm	1
23	-	0	-	0
24	-	0	1 - 4 mm	2
25	-	0	-	0
26	-	0	1 - 4 mm	2
27	-	0	-	0
28	-	0	-	0
29	-	0	-	0
30	-	0	-	0
31	1 - 4 mm	3	> 10 mm	4
32	-	0	-	0
33	-	0	-	0
34	-	0	-	0
35	-	0	1 - 4 mm	1
36	-	0	1 - 4 mm	1
37	-	0	1 - 4 mm	3
38	-	0	-	0
39	-	0	-	0
40	-	0	1 - 4 mm	1
41	5 - 10 mm	4	-	0
42	1 - 4 mm	1	1 - 4 mm	4

Fall	Maximale Größe vor Markierung durch 0,4 % Indigokarmin	Anzahl der Polypen vor Markierung durch 0,4 % Indigokarmin	Maximale Größe nach Markierung durch 0,4 % Indigokarmin	Anzahl an Polypen nach Markierung durch 0,4 % Indigokarmin
43	1 - 4 mm	4	-	0
44	-	0	1 - 4 mm	1
45	-	0	-	0
46	-	0	-	0
47	-	0	-	0
48	-	0	5 - 10 mm	1
49	-	0	-	0
50	-	0	1 - 4 mm	1

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Resultate

Sowohl unter Anwendung der Chromoendoskopie, als auch mittels der konventionellen Weißlicht-Endoskopie (WLE) ergaben sich jeweils hohe Adenomdetektionsraten: Es ergaben sich eine Adenomdetektionsrate (ADR) von 96 % unter Anwendung der Chromoendoskopie, sowie eine ADR von 86 % mittels der standardisierten Weißlicht-Endoskopie.

Hinsichtlich der Untersuchung des primären Endpunkts zeigte sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied in der Adenomdetektionsrate zwischen der konventioneller Endoskopie (WLE) und der Chromoendoskopie. Es lag also ein negatives Resultat bezogen auf den primären Endpunkt vor.

Nach der Applikation von Indigokarmin 0,4 % konnten jedoch in der ChroPol-Studie jeweils mehr Adenome in allen untersuchten Abschnitten des Gastrointestinaltrakts festgestellt werden:

Es ließen sich unter Anwendung der Chromoendoskopie signifikant mehr Adenome im Duodenum als auch im gastralen Antrum feststellen.

Im Antrum konnten im Mittel 0 Adenome im Rahmen der WLE entdeckt werden, sowie eine mittlere Anzahl von 0,5 Adenomen während der Chromoendoskopie. Zusätzliche gastrale Adenome lagen bei 21 von 50 Patienten vor (42 %) (Hüneburg et al., 2020).

Vor der Applikation von Indigokarmin 0,4 % lag eine mittlere Anzahl von 13,5 Adenomen im Duodenum vor (Ergebnis unter WLE), wohingegen nach der Auftragung die mittlere Anzahl an Adenomen bei 23 lag.

Zudem konnten im Vergleich zur konventionellen Weißlicht-Endoskopie tendenziell größere Polypen mittels Chromoendoskopie detektiert werden.

Durch die beiden zuletzt genannten Aspekte zusammen wurde mittels der Chromoendoskopie eine signifikante Höherstufung in der Spigelman-Klassifikation im Duodenum erreicht (Hüneburg et al., 2020).

Bei insgesamt 16 von 50 Patienten (32 %) hat die Chromoendoskopie zu der Höherklassifizierung des Spigelman-Stadiums geführt.

#### 4.2 Diskussion der Resultate hinsichtlich des primären Endpunkts

Es ergab sich in der ChroPol-Studie, wie bereits zuvor beschrieben, ein negatives Resultat hinsichtlich des primären Endpunkts, also der Detektionsrate von Adenomen mittels Chromoendoskopie mit 0,4 % Indigokarmin im Vergleich zu der konventionellen Weißlicht-Endoskopie.

Die Adenomdetektionsrate lag innerhalb einiger bisheriger Studien unter Anwendung der Weißlichtendoskopie teils bei erheblich geringeren Werten als innerhalb der ChroPol-Studie: Die Detektionsrate duodenaler Polyposis lag so beispielsweise bei 43,5 % unter standardmäßiger Weißlichtendoskopie in der Studie von Sourrouille et al. (vgl. Sourrouille et al., 2017; Hüneburg et al., 2020)

Innerhalb der ChroPol-Studie lagen also jeweils sehr hohe Adenomdetektionsraten, sowohl unter Weißlichtendoskopie, als auch mittels der Chromoendoskopie, vor.

Dies untermauert einerseits die hohe Expertise der involvierten endoskopischen Untersucher, führt jedoch andererseits letztlich auch zu dem Erreichen einer unzureichenden statistischen Signifikanz des Resultats des primären Endpunkts in unserer Studie (Hüneburg et al., 2020).

Die Durchführung der Chromoendoskopie hat zudem signifikant länger gedauert als die konventionelle Endoskopie. Es kann diskutiert werden, ob die erhöhte Adenomdetektionsrate auf den erhöhten Zeitraum der Inspektion zurückzuführen ist. Dies erscheint jedoch nicht plausibel, da die Zeit vor allem auf die Auftragung und Absaugung des restlichen Indigokarmins zurückzuführen war (Hüneburg et al., 2020).

Auch in vergleichbaren vorherigen Studien war zudem eine erhöhte Adenomdetektion bei FAP-Patienten durch die Verwendung der Chromoendoskopie mittels lokaler Applikation von Indigokarmin belegt worden (Dekker et al., 2009; Hurlstone et al., 2004; Picasso et al., 2007).

Die Verblindung des zweiten Untersuchers gegenüber den Ergebnissen der vorherigen Endoskopie haben ein diesbezügliches Informations-Bias in der ChroPol-Studie verhindern können.

Auch in vielen Studien innerhalb der Normalbevölkerung zeigte sich bereits eine erhöhte Adenom-Detektionsrate durch Verwendung der Chromoendoskopie mit Auftragung von Indigokarmin. Nach Hurlstone et al. beispielsweise ergab die Chromoendoskopie des unteren Gastrointestinaltrakts eine signifikant höhere Gesamtanzahl an Adenomen, sowie signifikant erhöhte Detektionsraten von kleinen und flachen Adenomen (Hurlstone et al., 2004).

Im Cochrane-Review von Brown et al., 2016, in welchem unter anderem der Nutzen der Chromoendoskopie für die Polypendetektion im unteren GI-Trakt bei der Normalbevölkerung untersucht wird, ergab sich ebenso eine signifikant erhöhte Detektionsrate von kleinen Polypen im Kolon und Rektum durch die Anwendung der Chromoendoskopie (Brown et al., 2016).



Gegenüber bisher erfolgten Studien, welche bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis durchgeführt wurden und die Untersuchungsmethode der Chromoendoskopie beinhalten, liegen bei der ChroPol-Studie jedoch einige relevante Vorteile im Studiendesign vor:

Beispielsweise lag bei allen 50 Studienpatienten, die in die finale Auswertung eingeschlossen wurden, jeweils eine nachgewiesene Mutation im *APC*-Gen vor (Hüneburg et al., 2020).

#### 4.3 Sekundäre Endpunkte: Diskussion der Resultate

Die Anzahl der festgestellten duodenalen Adenome war wie bereits zuvor beschrieben in der hiesigen Studie signifikant höher unter Verwendung der Chromoendoskopie als bei konventioneller Weißlicht-Endoskopie.

Eine erhöhte festgestellte Anzahl an duodenalen Adenomen bei Patienten mit einer FAP durch Anwendung der Chromoendoskopie konnte auch bereits in einigen vorherigen Studien, beispielsweise in den Studien von Picasso et al. (2007), sowie Dekker et al. (2009) belegt werden.

In den Studien von Dekker et al. (2009), sowie Picasso et al. (2007) lag im Gegensatz zu der ChroPol-Studie jeweils lediglich bei einem Teil der Studienpatienten der Nachweis einer *APC*-Mutation vor.

Innerhalb der Studie von Dekker et al. (2009) erfolgte im Gegensatz zur hiesigen ChroPol-Studie, wie auch im Gegensatz zur Studie von Picasso et al. keine Verblindung des endoskopischen Untersuchers zu dem endoskopischen Vorbefund vor der Markierung durch Indigokarmin. Ein Bias kann daher diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden in der Studie mit 43 Patienten von Dekker et al. (2009).

Die ChroPol-Studie ist somit die derzeit größte Studie mit an einer familiären adenomatösen Polyposis erkrankten Patienten mit nachgewiesener *APC*-Mutation, welche belegt, dass die Chromoendoskopie zu einer erhöhten Adenomdetektionsrate und zu einer Höherklassifizierung in ein höheres Spigelman-Stadium führt (Hüneburg et al., 2020).

Unsere Studie hat den Nutzen der Chromoendoskopie für FAP-Patienten wie auch kleinere vorherige diesbezügliche Studien erneut eindeutig aufzeigen können (Dekker et al., 2009; Picasso et al., 2007).

Es zeigte sich in unserer Studie beispielsweise auch eine Tendenz zu einer höheren maximalen Größe der duodenalen Polypen unter Verwendung der Chromoendoskopie. Auch in der Studie von Dekker et al. (2009), welche ebenso den Nutzen der Chromoendoskopie hinsichtlich der Detektion duodenaler Adenome bei Patienten mit FAP untersucht, wurde interessanterweise eine signifikant höhere maximale Polypengröße nach der Markierung durch Indigokarmin 0,5 % festgestellt als vor der Markierung.

Oft können duodenale Polypen endoskopisch ein nicht-polypöses Erscheinungsbild bzw. Abschnitte, welche schwierig sichtbar erscheinen aufweisen. Es erscheint unter anderem aufgrund der hohen Expertise der Untersucher eher naheliegend, dass eine teilweise Unterschätzung der Größe der Polypen vorliegt, als dass größere Adenome zuvor gänzlich nicht detektiert wurden, wobei dies zugleich nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Durch die Anwendung der Chromoendoskopie mit Indigokarmin 0,4 % könnte es im Rahmen der Vorsorgeendoskopien bei Patienten mit FAP nach unseren Ergebnissen einfacher möglich sein, zwischen adenomatösen und nicht-adenomatösem Gewebe zu unterscheiden (Hüneburg et al., 2020).

Diese erleichterte Polypen-Detektion wird durch die mittels des lokal applizierten bläulichen Farbstoffs Indigokarmin entstandene Kontrastverstärkung zwischen adenomatösem Gewebe und nicht-adenomatöser Mukosa ermöglicht (vgl. Abb. 1, s. Abbildungsverzeichnis)

Bei einem Patienten wurde ein Karzinom im Bereich der Ampulla duodeni festgestellt. Bei einem weiteren Studienpatienten, welcher eine pankreaserhaltende Duodenektomie erhielt, konnte ein Duodenalkarzinoms (T3N0) im histopathologischen Befund des Resektats festgestellt werden. In der endoskopisch erfolgten Biopsie war dieses histopathologisch zuvor als tubulovillöses Adenom mit low-grade-Dysplasie identifiziert worden (Hüneburg et al., 2020).

In multiplen weiteren Studien wird ebenfalls eine gelegentlich auftretende Diskrepanz zwischen dem histologischen Biopsie-Befund und dem intraoperativen histopathologischen Ergebnis des Resektats thematisiert (z.B. Skipworth et al., 2010; Cahen et al., 1997).

Durch diese Resultate wird unterstrichen, dass einige Patienten präoperativ unentdeckte maligne Befunde aufweisen. Dies hebt erneut die Notwendigkeit einer ausreichend frühzeitig durchgeführten definitiven chirurgischen Resektion im Stadium einer fortgeschrittenen, jedoch gutartigen Klinik und Histologie der Polyposis hervor (Skipworth et al., 2010)

Ebenso spiegelt dies die Schwierigkeiten bei der endoskopischen Biopsie-Entnahme größerer duodener Läsionen wider (Hüneburg et al., 2020).

Außerdem wird auch die Notwendigkeit der weiterhin stetigen Verbesserung der etablierten endoskopischen Diagnostik-Möglichkeiten mit dem Ziel, eine bestmögliche Spezifität und Sensitivität bei der Polypen- und Karzinomdetektion zu erreichen, erneut unterstrichen.

#### 4.4 Klinische Relevanz der Resultate (in Bezug auf die Spigelman-Klassifikation)

Die Anwendung der Chromoendoskopie bei FAP-Patienten führt gemäß der ChroPol-Studie wie beschrieben nachweislich zu einer signifikanten Höherklassifikation in ein höheres Spigelman-Stadium.

Das Risiko einer Entwicklung eines Duodenalkarzinoms steigt nachweislich bei höherem Spigelman-Stadium:

Das Risiko für die Entwicklung eines Duodenalkarzinoms liegt im Spigelman-Stadium IV bei ca. 36,4 %, wohingegen es im Stadium III bei 2,4 % liegt. Im Spigelman-Stadium II beträgt dieses Risiko dagegen ca. 2,3 % (Groves et al., 2002).

Je höher das jeweils festgestellte Spigelman-Stadium bei den FAP-Patienten ist, desto kürzer ist gemäß den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen der ASGE (Yang et al., 2020) das jeweilige Intervall bis zur folgenden Kontrollendoskopie bzw. desto invasivere Therapieempfehlungen bis hin zur chirurgischen Mitbeurteilung bezüglich einer eventuellen operativen Resektion im Stadium IV gelten.

Somit ist die klinische Relevanz der erhobenen Befunde für die FAP-Patienten in Anbetracht der aktuellen Leitlinien-Empfehlungen unstrittig.

In der Studie von Dekker et al. wurde unter Anwendung der Chromoendoskopie ebenso eine signifikant erhöhte Detektion von duodenalen Adenomen bei einer geringeren Anzahl an FAP-Patienten nachgewiesen, als ohne lokale Auftragung des Indigokarmins. Innerhalb dieser Studie wurde ebenso Indigokarmin verwendet; hier in einer Dosierung von 0,5%. Es lag in der Studie von Dekker et al. jedoch trotz erhöhter Adenom-Detektionsrate durchschnittlich keine wesentliche Änderung im Spigelman-Stadium vor (Dekker et al., 2009).

Dies könnte möglicherweise unter anderem auf die geringere Patientenzahl zurückzuführen sein, sowie auf ein höheres durchschnittliches Alter der Probanden (47 Jahre).

Da Malignome des oberen Gastrointestinaltrakts die häufigste Todesursache bei FAP-Patienten nach erfolgter Kolektomie darstellen, ist es unstrittig, dass umfassende endoskopische Vorsorgeprogramme auch des oberen Gastrointestinaltrakts für die Gewährleistung einer adäquaten Prophylaxe der Karzinomentwicklung benötigt werden (Spigelman et al., 1989; Jagelman et al., 1988; Offerhaus et al., 1999; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF (Leitlinienprogramm Onkologie), 2019). Auch die Lebenserwartung der Patienten konnte bereits durch die Etablierung der regelmäßigen Vorsorgeendoskopien des oberen Gastrointestinaltrakts erhöht werden (Vasen et al., 1997).

In dem systematischen Cochrane-Review von Brown et al. wird bereits die ausgewählte Nutzung der Chromoendoskopie für bestimmte Zielgruppen bzw. Indikationen empfohlen, da die Nutzung für Routine-Endoskopien in der Normalbevölkerung unter anderem aufgrund des erhöhten zeitlichen Aufwands nicht praktikabel erscheint (Brown et al, 2016).

Der routinemäßige Einsatz der Chromoendoskopie als Teil der regulären Vorsorgeprogramme für FAP-Patienten sollte definitiv erwogen werden, um für diese Hochrisikogruppe hinsichtlich der Entwicklung gastrointestinaler Malignome (vor allem kolorektaler Karzinome, Duodenalkarzinome, sowie auch Magenkarzinome) eine bestmögliche Überwachung, d.h. eine effiziente Krebsprophylaxe, zu ermöglichen. Die klinisch und zeitlich passende Festlegung des Zeitpunkts für einen chirurgischen

Eingriffs bei den einzelnen Patienten erscheint somit noch präziser möglich zu werden, da bei Erreichen eines höheren Spigelman-Stadiums, wie dies regelhaft durch die Verwendung der Chromoendoskopie der Fall war, dieser bereits zu einem früheren Zeitpunkt indiziert sein kann (Empfehlung regelhaft im Stadium IV).

Auch in der Studie von Hurlstone et al. konnte die verbesserte Möglichkeit einer richtigen Planung von Intervallen für Vorsorgeendoskopien, sowie die verbesserte Risikostratifizierung der Patienten durch die Anwendung der Chromoendoskopie (allerdings in der Normalbevölkerung) unterstrichen werden (Hurlstone et al., 2004).

#### 4.5 Diskussion der Resultate im Bereich des Magens

Unsere Studie ist die erste Studie, in welcher auch das Antrum mittels Chromoendoskopie systematisch untersucht wird.

In unserer Studie wurden zusätzliche, gastral lokalisierte Adenome bei 21 von 50 Patienten (42%) mittels Auftragung des Indigokarmins 0,4% während der Chromoendoskopie entdeckt (Hüneburg et al., 2020).

Magenkarzinome, welche mit der FAP assoziiert auftreten, sind bei Diagnosestellung oftmals fortgeschritten trotz vorheriger endoskopischer Überwachung bzw. regelmäßiger leitliniengerechter Vorsorge, sowie mit einer schlechten Prognose verbunden (Walton et al., 2017).

Es wurde außerdem ein tendenziell zunehmender Anstieg der Inzidenz gastraler Adenokarzinome bei FAP-Patienten in der westlichen Welt innerhalb der Studie von Mankaney et al. festgestellt (Mankaney et al., 2017).

Aktuelle ÖGD-Vorsorgestrategien sind nicht maßgeblich anhand der gastralen Polyposis ausgerichtet, sondern werden im Wesentlichen durch die Ausprägung der duodenalen Polyposis festgelegt.

Hinsichtlich der tendenziell steigenden Inzidenz gastraler Adenokarzinome bei Patienten mit einer FAP sollte ggf. eine Anpassung der ÖGD-Vorsorgeintervalle erfolgen. In der Studie von Mankaney et al. wird vorgeschlagen, die Festlegung des nachfolgenden und ggf. kürzeren Intervalls bis zur nächsten endoskopischen Untersuchung möglichst an

dem Organ mit der stärkeren Ausprägung der Erkrankung (Magen oder Duodenum) zu orientieren (Mankaney et al., 2017).

Die Chromoendoskopie könnte unter anderem einen wichtigen Baustein in der notwendigen Verbesserung der bisher etablierten endoskopischen Vorsorgeprogramme des oberen GI-Trakts darstellen, da in unserer Studie auch im Antrum hierdurch eine signifikant höhere Adenomdetektion im Vergleich zu der bisher angewendeten Weißlichtendoskopie belegt werden konnte.

Eine Limitierung unserer Studie stellt selbstverständlich der Aspekt dar, dass keine Inspektion der proximalen Magenbereiche unter Verwendung der Chromoendoskopie erfolgt ist (Hüneburg et al., 2020).

#### 4.6 Ausblick unter Betrachtung fortschrittlicher endoskopischer Technologien (Narrow Band Imaging; Autofluoreszenz-Imaging)

Eine kombinierte Anwendung der Chromoendoskopie mit einer hochauflösenden Endoskopie („high-resolution endoscopy“ (HRE)) und einer Seitblickendoskopie für den periampullären Bereich wird innerhalb der Studie von Dekker et al. empfohlen, um das Management der duodenalen Adenomatosis bei Patienten mit FAP optimieren zu können (Dekker et al., 2009).

Auch durch die ChroPol-Studie kann erneut anhand einer größeren Patientenzahl, sowie mit Verblindung des Endoskopeurs gegenüber den Ergebnissen der vorherigen WLE diese Empfehlung untermauert werden, da ebenso lediglich hochauflösende Video-Endoskope (EG-590WE, Fujifilm Germany Inc.) angewendet wurden. Ebenfalls kann gemäß unserer Studie nachweislich das Management der gastralen Adenomatosis bei FAP-Patienten zusätzlich somit auch verbessert werden.

Zwei neuere endoskopische Technologien („advanced endoscopic imaging“) stellen das sog. „Narrow-Band-Imaging“ (NBI) und das „Autofluoreszenz Imaging“ (AFI) dar. Beim Narrow-Band-Imaging wird das beleuchtende Licht des Endoskops gefiltert und

Das Hämoglobin absorbiert das blaue Licht in dem angewendeten Wellenlängenbereich von 415 nm besonders stark, sodass die oberflächlichen mukosalen kleinen Blutgefäße deutlich kontrastiert dargestellt werden und die mukosale Oberfläche klarer einsehbar ist (East et al., 2016).

Die Meta-Analyse von Atkinson et al. ergab eine höhere Adenomdetektionsrate im Kolorektalbereich bei der Normalbevölkerung unter Verwendung des „Narrow-Band-Imaging“.

Diese Methoden können die Darstellung der Mukosa verbessern, es wird jedoch Training benötigt, sowie die Benutzung validierter Klassifikationssysteme (Atkinson et al., 2019). Ebenso stellt die high-definition-Darstellung eine Voraussetzung für die optimale Nutzung des NBI dar.

In der Studie von Lopez-Ceron et al., welche den Nutzen der Anwendung von Narrow-Band-Imaging und HR-Endoskopie bei FAP-Patienten untersucht, zeigte sich mittels NBI keine Verbesserung der Detektion duodenaler und gastraler Polypen. Ebenso zeigte sich, dass HRE und NBI eine nur begrenzte Rolle in der Detektion bzw. Identifizierung duodenaler Adenome mit fortgeschrittener Histologie bei Patienten mit einer FAP spielen (Lopez-Ceron et al., 2013).

Die Methodik des Autofluoreszenz-Imaging (AFI) basiert auf einer Echtzeiterfassung von Fluoreszenz-Signalen. Einige natürliche Gewebemoleküle wie z.B. Kollagen, Flavine und NADPH sind Fluorophore; sie strahlen also Fluoreszenz aus nach Anregung durch kurzwelliges Licht.

Das AFI-Signal verändert sich bei Veränderungen der Dicke der Mukosa, in dem Blutfluss innerhalb der Mukosa und in den endogenen Gewebe-Fluorophoren.

Somit lassen sich endoskopisch verschiedene Gewebearten unterscheiden nach Anregung durch das Licht des Endoskops und direkter digitaler Verarbeitung der Fluoreszenz-Signale.

Die Bildauflösung bei dem Autofluoreszenz-Imaging ist geringer als bei der klassischen Endoskopie (Standard-definition); eine Bildanpassung, sog. „Frameaveraging“ wird angewendet, um die Qualität zu verbessern. Bei zu schneller Bewegung der Endoskop-Spitze sinkt die Qualität der Auflösung dementsprechend ab (East et al., 2016).

Der klinische Nutzen und die Langzeiteffekte unter Anwendung des Narrow-Band-Imaging und des Autofluoreszenz-Imaging im Rahmen der FAP bleiben durch größere Studien noch weiter zu überprüfen.

Auch die Langzeiteffekte der Anwendung der Chromoendoskopie, beispielsweise auf die Morbidität und Mortalität der Polyposis-Patienten sollten innerhalb weiterer klinischer Studien detailliert untersucht werden (Hüneburg et al., 2020).

Auch weitere große Studien zum Vergleich der aufgeführten neueren Technologien mit der Chromoendoskopie sollten bei FAP-Patienten erfolgen, um somit eine weitere Optimierung der bisherigen endoskopischen Vorsorgemaßnahmen erreichen zu können.

## **5. Zusammenfassung**

Auch durch bisherige Studien, sowohl bei FAP-Patienten als auch in der Normalbevölkerung, konnte bereits belegt werden, dass durch die Chromoendoskopie die Adenom-Detektion signifikant verbessert wurde (Hurlstone et al., 2004; Picasso et al., 2007; Dekker et al., 2009).

Es handelt sich bei der ChroPol-Studie um die bislang größte Studie mit FAP-Patienten mit nachgewiesener Mutation im *APC*-Gen, welche die Vorteile der Chromoendoskopie im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakt analysiert.

Ebenso handelt es sich um die erste prospektive Studie, die den Effekt der Chromoendoskopie auf die Qualität der Adenom-Detektion im Bereich des Antrums bei Patienten mit FAP untersucht.

Dies ist besonders im Hinblick auf die tendenziell zunehmende Inzidenz gastraler Adenokarzinome im Rahmen der FAP wichtig, um die endoskopischen Vorsorge-Programme auch im Bereich des Magens zunehmend verbessern und diese Thematik noch weiter erforschen zu können.

Die Adenomdetektion wird durch die Chromoendoskopie signifikant verbessert, wodurch es zu einer Höherklassifizierung in den klinisch relevanten Systemen (Spigelman-Stage-System) kommt. Somit zeigt sich deutlich, dass durch die Anwendung der



Chromoendoskopie die Adenom-Detektion bei Patienten mit FAP verbessert wird (Hüneburg et al., 2020).

Das Risiko für die Entwicklung eines Duodenalkarzinoms steigt entsprechend einer Höherklassifizierung in der Spigelman-Klassifikation deutlich an und beträgt im Spigelman-Stadium IV ca. 36,4 %, wohingegen das Risiko im Stadium III bei nur 2,4 % liegt (Groves et al., 2002).

Malignome des oberen Gastrointestinaltrakts stellen nachweislich die häufigste Todesursache bei FAP-Patienten nach erfolgter Kolektomie dar (Offerhaus et al., 1999; Spigelman et al., 1989), weshalb eine Verbesserung der Vorsorgeprogramme für diese Patientengruppe von betächtlicher Bedeutung ist.

Die Prophylaxe einer Karzinomentwicklung zum Beispiel im Bereich des Duodenum wird bei den FAP-Patienten durch Anwendung der Chromoendoskopie weiter verbessert: Die hierdurch häufig vorliegende Höherklassifizierung im Spigelman- Stadium führt dazu, dass die Patienten zum passenderen Zeitpunkt der je nach Stadium empfohlenen Therapie (z.B. chirurgischer Eingriff im Stadium IV) zugeführt werden können. Ebenso wird bei Erreichen eines höheren Spigelman-Stadiums häufig ein verkürztes Intervall bis zur folgenden Vorsorge-Endoskopie empfohlen (vgl. Tab. 1).

Die Chromoendoskopie ist zudem eine einfach anwendbare und im Verhältnis zu sonstigen fortschrittlichen endoskopischen Technologien kostengünstige Untersuchungsmethode (Picasso et al., 2007).

Eine routinemäßige Anwendung der Chromoendoskopie im Rahmen der Vorsorgeendoskopien bei FAP-Patienten sollte aufgrund der oben erläuterten hierdurch deutlich verbesserten Karzinomprophylaxe bzw. der verbesserten Möglichkeit einer möglichst frühen Detektion von Vorläuferläsionen erfolgen.

Die Chromoendoskopie ist außerdem eine einfache und verhältnismäßig kostengünstige Untersuchungsmodalität, da lediglich wenig zusätzliches Material erforderlich ist (Picasso et al., 2007).

Es liegen somit vielversprechende Resultate bezüglich der eindeutigen Verbesserung der Adenomdetektion mittels Chromoendoskopie auch beispielsweise im Vergleich zu der nicht verbesserten Adenomdetektion mittels Narrow-Band-Imaging bei FAP- Patienten vor (vgl. Lopez-Ceron et al., 2013).

Dennoch sind weitere Studien notwendig, um den Nutzen neuerer Technologien wie beispielsweise AFI und auch NBI im Rahmen der FAP noch exakter mit den Vorteilen der Chromoendoskopie vergleichen zu können. Ebenso müssen die Langzeiteffekte dieser Technologien im Rahmen der FAP untersucht werden.

Ebenso sind weitere große Studien bezüglich der Langzeiteffekte der Anwendung der Chromoendoskopie auf die Morbidität und Mortalität der Patienten notwendig (Hüneburg et al., 2020).

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Duodenale Mukosa vor Applikation von Indigokarmin	27
Abb. 2: Duodenale Mukosa nach Applikation von Indigokarmin 0,4 %	27

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Spigelman-Klassifikation zur Beurteilung der Ausprägung der duodenalen Polyposis	10
Tab. 2: Empfohlene Vorsorgeintervalle für den oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit hereditären Polyposis-Syndromen	11
Tab. 3: InSiGHT Polyposis Staging System – Kolon	13
Tab. 4: InSiGHT Polyposis Staging System – Rektum/Pouch	15
Tab. 5: Duodenale Adenome – Endoskopisch festgestellte Ausprägung vor und nach Markierung durch Indigokarmin 0,4 %	30
Tab. 6: Charakteristika der duodenalen Adenome im Vergleich zwischen konventioneller Weißlicht-Endoskopie und Chromoendoskopie	33
Tab. 7: Charakteristika der Adenome im Magenbereich im Vergleich von standardmäßiger Weißlicht-Endoskopie (WLE) versus Chromoendoskopie	35
Tab. 8: Endoskopie-Befunde der klassischen Endoskopie versus Chromoendoskopie: Anzahl und Größe der Adenome im Bereich des Magens	36

## 8. Literaturverzeichnis

Ambroze WL Jr, Dozois RR, Pemberton JH, Beart RW Jr, Ilstrup DM. Familial adenomatous polyposis: results following ileal pouch-anal anastomosis and ileorectostomy. *Dis Colon Rectum*. 1992; 35: 12-15

Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, Siberg K, Vogel M, Pagenstecher C, Mangold E, Caspari R, Propping P, Friedl W. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer*. 2006; 119: 807-814

Atkinson NSS, Ket S, Bassett P, Aponte D, De Aguiar S, Gupta N, Horimatsu T, Ikematsu H, Inoue T, Kaltenbach T, Leung WK, Matsuda T, Paggi S, Radaelli F, Rastogi A, Rex DK, Sabbagh LC, Saito Y, Sano Y, Saracco GM, Saunders BP, Senore C, Soetikno R, Vemulapalli KC, Jairath V, East JE. Narrow-Band Imaging for Detection of Neoplasia at Colonoscopy: A Meta-analysis of Data From Individual Patients in Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology*. 2019; 157: 462-471

Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, Phillips RK, Tekkis PP. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2006; 93: 407-417

Belchetz LA, Berk T, Bapat BV, Cohen Z, Gallinger S. Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1996; 3: 384-387

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

Bhat YM, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Gottlieb KT, Hwang JH, Konda SKV, Lo SK, Manfredi MA, Maple JT, Murad FM, Siddiqui UD, Banerjee S, Wallace MB. High-definition and high-magnification endoscopes. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2014; 6: 919-927

Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, Keller JJ, van Noesel CJ. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2008; 135: 2014-2018

Brown SR, Baraza W, Din S, Riley S. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4: 1-50

Bülow S, Bülow C, Nielsen TF, Karlsen L, Moesgaard F. Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30: 989-993

Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, Kuwada SK, Neklason DW, Disario JA, Lyon E, Hughes JP, Chey WY, White RL. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004; 127: 444-451

Carr S, Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. 2020 Nov 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 30855821; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/> (Zugriffsdatum 05.01.2021)

Cahen DL, Fockens P, de Wit LT, Offerhaus GJ, Obertop H, Gouma DJ. Local resection or pancreaticoduodenectomy for villous adenoma of the ampulla of Vater diagnosed before operation. *Br J Surg*. 1997; 84: 948-951

Dekker E, Boparai KS, Poley JW, Mathus-Vliegen EM, Offerhaus GJ, Kuipers EJ, Fockens P, Dees J. High resolution endoscopy and the additional value of chromoendoscopy in the evaluation of duodenal adenomatosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy*. 2009; 41: 666-669

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF. Leitlinienprogramm Onkologie, 2018: S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom, Kurzversion 2.0. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-)

023OLk\_Plattenepithel\_Adenokarzinom\_Oesophagus\_2019-01.pdf (Zugriffsdatum 08.02.2021)

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AMWF Leitlinienprogramm Onkologie, 2019: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1.  
[https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales\\_Karzinom/Version\\_2/LL\\_KRK\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf) (Zugriffsdatum 03.02.2021)

East JE, Vleugels JL, Roelandt P, Bhandari P, Bisschops R, Dekker E, Hassan C, Horgan G, Kiesslich R, Longcroft-Wheaton G, Wilson A, Dumonceau JM. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. *Endoscopy*. 2016; 48: 1029-1045

Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt*. 2004; 9: 568-577

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

Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*. 2002; 50: 636-641

Hüneburg R, Heling D, Kaczmarek DJ, van Heteren P, Olthaus M, Fimmers R, Berger M, Coch C, Lau JF, Kristiansen G, Weismüller TJ, Spier I, Aretz S, Strassburg CP, Nattermann J. Dye chromoendoscopy leads to a higher adenoma detection in the duodenum and stomach in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy Int Open*. 2020; 8: 1308-1314

Hurlstone DP, Cross SS, Slater R, Sanders DS, Brown S. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut*. 2004; 53: 376-380

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

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun; 138: 2044-2058

Lefevre JH, Rodrigue CM, Mourra N, Bennis M, Flejou JF, Parc R, Tiret E, Gespach C, Parc YR. Implication of MYH in colorectal polyposis. *Ann Surg*. 2006; 244: 874-880

Leoz ML, Carballal S, Moreira L, Ocaña T, Balaguer F. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *The application of clinical genetics* 2015; 8: 95-107

Lepistö A, Kiviluoto T, Halttunen J, Järvinen HJ. Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy*. 2009; 41: 504-509

Lopez-Ceron M, van den Broek FJ, Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, van Eeden S, Fockens P, Dekker E. The role of high-resolution endoscopy and narrow-band imaging in the evaluation of upper GI neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2013;77: 542-550

Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, Houlston RS. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3975-3980

Lynch PM, Morris JS, Wen S, Advani SM, Ross W, Chang GJ, Rodriguez-Bigas M, Raju GS, Ricciardiello L, Iwama T, Rossi BM, Pellise M, Stoffel E, Wise PE, Bertario L, Saunders B, Burt R, Belluzzi A, Ahnen D, Matsubara N, Bülow S, Jespersen N, Clark SK, Erdman SH, Markowitz AJ, Bernstein I, De Haas N, Syngal S, Moeslein G. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2016; 84: 115-125

Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, Dekker E, van Geloven N. Progression of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis: due to ageing of subjects and advances in technology. *Fam Cancer*. 2011; 10: 491-499

Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR. Hereditary colon cancer--part I. *Curr Probl Surg*. 2005; 42: 195-256

Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1993; 36: 1059- 1062

Offerhaus GJ, Entius MM, Giardiello FM. Upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46: 667-669

Picasso M, Filiberti R, Bianchi S, Conio M. The role of chromoendoscopy in the surveillance of the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 1906-1909

Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Frayling I, Jordan S, Maher ER, Mak T, Maynard J, Pigatto F, Shaw J, Cheadle JP. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet*. 2003; 362: 39-41

Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003;348:791-799

Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, Nugent KP, Phillips RK, Costello C, DeCosse JJ. Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *J Clin Pathol*. 1994; 47: 709-710



Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989; 334: 783-785

Vasen HF, Bülow S, Myrhøj T, Mathus-Vliegen L, Griffioen G, Buskens E, Taal BG, Nagengast F, Slors JF, de Ruiter P. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1997; 40: 716-719

Vogt S, Jones N, Christian D, Engel C, Nielsen M, Kaufmann A, Steinke V, Vasen HF, Propping P, Sampson JR, Hes FJ, Aretz S. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1976-1985

Walton S-J, Frayling IM, Clark SK et al. Gastric tumours in FAP. *Familial cancer*. 2017; 16: 363-369

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