

**Ileumkarzinom beim Lynch-Syndrom**  
**Stellenwert der Ileumintubation bei der Vorsorgekoloskopie**

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

**Katrin van Beekum, geb. Wigger**  
aus Rheine  
2025

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Jacob Nattermann
2. Gutachter: PD Dr. Georg Feldmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.03.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	6
1.1	Historie des Lynch-Syndroms	6
1.2	Pathomechanismus des Lynch-Syndroms	8
1.3	Vorgehen zur Identifikation des Lynch-Syndroms	10
1.4	Diagnostischer Pfad	11
1.4.1	Immunhistochemie des Tumorgewebes	12
1.4.2	Mikrosatelliteninstabilität	14
1.4.3	Ausschluss von sporadischen Tumoren	14
1.4.4	Keimbahndiagnostik	15
1.4.5	Testung auf EPCAM- Deletion	15
1.4.6	Prädiktive Testung	16
1.5	Karzinominzidenzen beim Lynch-Syndrom	16
1.6	Ileumkarzinom	18
1.7	Karzinogenese im Gastrointestinaltrakt	18
1.8	Vorsorgeuntersuchungen beim Lynch-Syndrom	20
1.8.1	Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Darmkrebs	21
1.8.2	Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Dünndarmkrebs	22
1.9	Ileumintubation im Rahmen der Koloskopie	23
1.10	Deutsches Konsortium für familiären Darmkrebs	23
1.11	Fragestellung der Arbeit	23
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	25
2.1	Studienpopulation	25
2.2	Studiendesign	26
2.3	Statistische Analyse	27
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	28
3.1	Ergebnisse Deutsches Konsortium familiärer Darmkrebs	28

3.2	Ergebnisse Nationales Zentrum für erbliche Tumorsyndrome	31
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>
4.1	Einleitung	38
4.2	Inzidenz von Ileumkarzinomen	38
4.3	Risikofaktoren und geschlechtsspezifische Unterschiede	39
4.4	Bedeutung einer ileokolischen Anastomose	39
4.5	Klinische Bedeutung und Implikationen für die Praxis	40
4.6	Limitationen und künftige Forschung	40
4.7	Fazit	40
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>42</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>43</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>44</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>54</b>

## Abkürzungsverzeichnis

DKFD	Deutsches Konsortium familiärer Darmkrebs
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
HNPCC	Hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom
IHC	Immunhistochemie
InSiGHT	International Society for Inherited Gastrointestinal Tumours
KRK	Kolorektales Karzinom
LS	Lynch- Syndrom
MMR	Mismatch Reparatur
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NZET	Nationales Zentrum für erbliche Tumorsyndrome
PGV	Pathogene genetische Variante

## 1. Einleitung

Das Lynch-Syndrom (LS) ist das häufigste erblich bedingte Darmkrebssyndrom und tritt bei etwa einem von 300 Menschen auf (Win et al., 2017). Die zugrundeliegende Ursache ist eine Keimbahnmutation in einem der Mismatch-Reparaturgene (MMR-Gene). Alternativ kann auch eine Deletion im EPCAM-Gen vorliegen, die zu einer Methylierung des *MSH2*-Promotors führt (Ligtenberg et al., 2009). Die Vererbung erfolgt autosomal dominant (Lynch et al., 1966).

Neben dem erhöhten Risiko für Darmkrebs erhöht das Lynch-Syndrom auch die Wahrscheinlichkeit, an anderen Krebsarten zu erkranken, darunter Magen-, Dünndarm-, Pankreas-, Gallenwegs-, Harnwegs- oder Prostatakrebs sowie Endometrium- und Eierstockkrebs (Møller et al., 2018).

### 1.1 Historie des Lynch-Syndroms

Aldred Scott Warthin beschrieb erstmals im Jahr 1913 die genetische Grundlage einer Familie, die eine auffällige Häufung von Karzinomen aufwies. In seiner Untersuchung der sogenannten "Familie G" fand Warthin eine familiäre Häufung von Gebärmutter-, Magen- und Darmkrebs, die auf einen autosomal-dominanten Erbgang hinwies (Warthin, 1913).

Mehrere Jahrzehnte später vertiefte Henry T. Lynch diese Erkenntnisse. 1966 beschrieb er zwei Familien, in denen Darm- und Gebärmutterkarzinome in auffälliger Häufigkeit auftraten, jedoch ohne das typische Vorliegen von Polypen der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) (Lynch et al., 1966). Auf Grundlage dieser Befunde prägte Lynch den Begriff "Hereditäres Nicht-Polypöses Kolonkarzinom" (HNPCC), um das Syndrom von der FAP abzugrenzen.

Die Diagnose von HNPCC wurde auf der Grundlage klinischer Kriterien gestellt, die als "Amsterdam-Kriterien" definiert wurden (Tab. 1).

**Tab. 1:** Amsterdam-Kriterien (modifiziert nach Vasen et al., 1991)

Mindestens drei Blutsverwandte mit kolorektalem Karzinom (KRK)
Mindestens zwei Generationen betroffen
Zwei der drei Blutsverwandte sind ersten Grades miteinander verwandt
Alter eines Erkrankten bei Diagnosestellung unter 50 Jahren
Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis

Nachdem 1993 das DNA-Reparaturgen *MSH2* als zentraler genetischer Faktor identifiziert wurde, dessen Mutationen für das vermehrte Krebsrisiko verantwortlich sind (Fishel et al., 1993; Leach et al., 1993), erfolgte auch eine Umbenennung des Syndroms in "Lynch-Syndrom". Diese Umbenennung sollte der Tatsache Rechnung tragen, dass die frühere Bezeichnung "HNPCC" das breite Spektrum der weiteren, assoziierten Tumore nicht adäquat widerspiegelte (Lynch et al., 2015).

Im Jahr 1994 folgte die Identifizierung der Gene *MLH1* und *PMS2* (Papadopoulos et al., 1994; Nicolaidis et al., 1994) und 1997 von *MSH6* die, wenn mutiert, als weitere Auslöser des Lynch-Syndroms beschrieben wurden (Miyaki et al., 1997). Erst 2009 wurde auch eine Mutation im *EPCAM*-Gen als Auslöser für das Lynch-Syndrom bestätigt (Ligtenberg et al., 2009).

Die Diagnosekriterien wurden 1999 zu den "Amsterdam-II-Kriterien" modifiziert. Dabei wurde das Spektrum der involvierten Tumore um andere mit dem Lynch-Syndrom assoziierte Tumore erweitert und die Empfehlung zur pathologischen Untersuchung des Tumorgewebes ausgesprochen (Vasen et al., 1999).

Während die Amsterdam II-Kriterien entwickelt wurden, um Familien zu identifizieren, bei denen das Lynch-Syndrom stark vermutet wird, wurden die Bethesda-Kriterien formuliert, um Patienten zu identifizieren, die für eine Testung auf eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bei KRK in Frage kommen. Sie sind weniger strikt und berücksichtigen nicht nur die Familienanamnese, sondern auch individuelle Merkmale von Tumoren.

Die Bethesda-Kriterien wurden zuletzt 2004 von Umar et al. revidiert und sind bis heute gültig (Tab. 2).

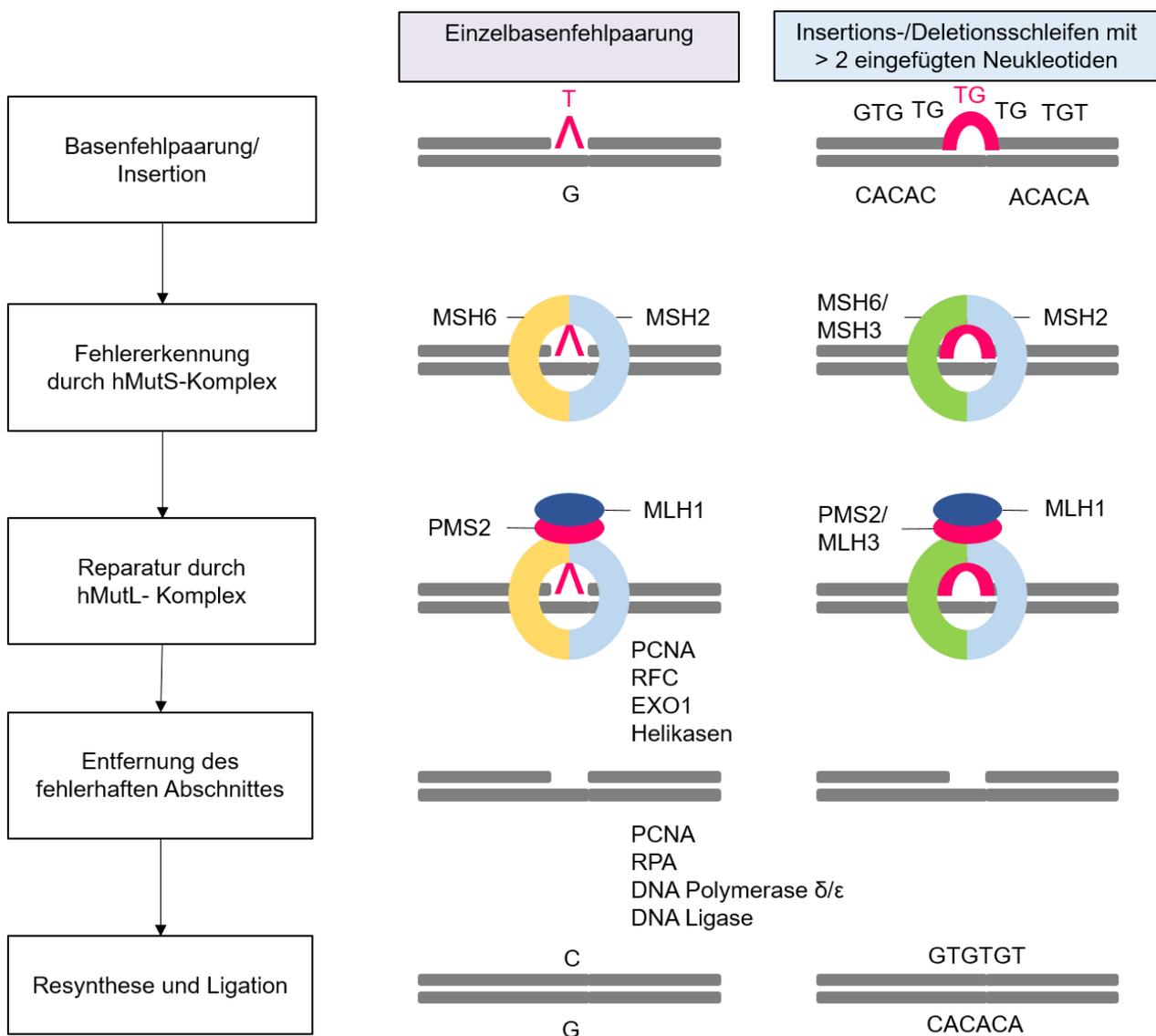
**Tab. 2:** Revidierte Bethesda- Kriterien (modifiziert nach Umar et al., 2004)

Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
Synchrone oder metachrone kolorektale Karzinome oder das Vorliegen anderer Lynch-Syndrom-assoziiierter Tumore
Kolorektales Karzinom mit MSI-H Histologie (Typische histopathologische Merkmale wie tumorinfiltrierende Lymphozyten, Crohn-ähnliche lymphozytäre Reaktionen, muzinöse oder Siegelring-Zellen, ein medulläres Wachstumsmuster) bei Patienten unter 60 Jahren
Patienten mit einem Verwandten ersten Grades, der vor dem 50. Lebensjahr an einem Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor erkrankte
Patienten mit mindestens zwei Verwandten ersten oder zweiten Grades, die unabhängig vom Alter an Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren erkrankten

## 1.2 Pathomechanismus des Lynch-Syndroms

Fehlpaarungen in der DNA, die nach der Replikation entstehen, werden durch das DNA-Mismatch-Reparatur-System (MMR- System) korrigiert. Wichtige Bestandteile dieses Systems sind die Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2, die beim Lynch-Syndrom mutiert vorliegen (Yamamoto und Imai, 2015).

Beim normalen Reparaturvorgang bilden MSH2 und MSH6 zusammen den Erkennungskomplex (MutS), der Basenfehlpaarungen sowie kleine Insertionen oder Deletionen, die während der DNA-Replikation entstanden sind, erkennen kann. Bei größeren Insertionen oder Deletionen wird der Erkennungskomplex aus MSH2 und MSH3 gebildet. Dieser Komplex bindet an die Fehlpaarung und aktiviert den Reparaturkomplex (MutL), der aus MLH1 und PMS2 bei kleinen Fehlpaarungen und aus MLH1 und MLH3 bei größeren Fehlpaarungen besteht (Jascur et al., 2006; Yamamoto und Imai, 2015). Die Funktion des menschlichen MMR- Systems ist in Abbildung 1 schrittweise dargestellt.



PCNA: Proliferating-Cell-Nuclear Antigen, RFC: Replikationsfaktor C, EXO1: Exonuklease 1, RPA: Replication Protein A.

**Abb. 1:** Funktion des menschlichen MMR-Systems (modifiziert nach Peltomäki et al., 2023)

Ein Funktionsverlust des MMR Systems erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Mutationen in wichtigen Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen auftreten und schließlich zur Tumorentstehung führen (Martín-López und Fishel, 2013).

Die Mutation in den MMR- Genen beim Lynch-Syndrom wird autosomal dominant vererbt (Lynch et al., 1966), was bedeutet, dass nur ein Gen auf einem der beiden homologen

Chromosomen mutiert vorliegt. Personen, die diese Mutation tragen, sind also heterozygot für diese Veränderung. Um tatsächlich eine Karzinogenese zu initiieren, muss das verbleibende funktionelle Allel des Gens in einer somatischen Zelle verloren gehen (Yurgelen et al., 2012). Dieses Ereignis wird als "Loss of Heterozygosity" bezeichnet. Erst der Verlust des Wildtyp-Allels führt dazu, dass die MMR-Funktion gestört wird. Dieses Konzept wurde von Alfred Knudson in seiner "Second-Hit-Hypothese" zur Karzinogenese 1985 beschrieben.

Nicht bei jedem Menschen mit Lynch-Syndrom kommt es somit zum Ausfall des MMR-Systems und zur Karzinomentwicklung (Fummey et al., 2024).

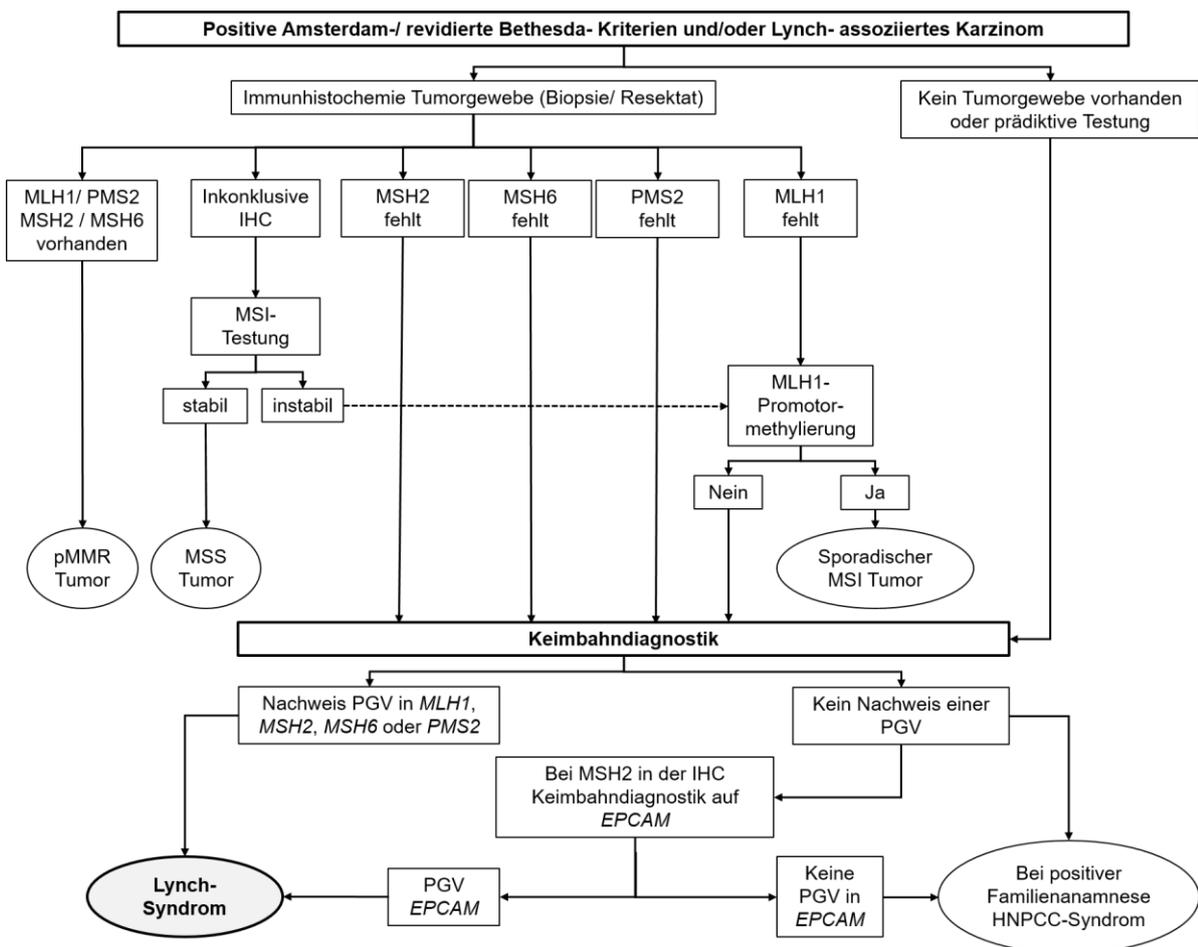
### 1.3 Vorgehen zur Identifikation des Lynch-Syndroms

In der deutschen S3 Leitlinie von 2019 zum KRK wird empfohlen, bei auffälliger Familienanamnese anhand der Amsterdam-II- oder der revidierten Bethesda-Kriterien, eine Testung des Tumorgewebes auf einen Ausfall der MMR-Proteine zu initiieren.

Singh et al. (2010) zeigten jedoch, dass für etwa 50 % der Patienten nicht genügend Informationen zu ihrer Familienanamnese zur Verfügung stehen, um die Bethesda-Kriterien anzuwenden und dass von den Patienten, die die Kriterien erfüllen, nur etwa 7 % eine genetische Beratung erhielten. Ein großer Anteil der Lynch-Syndrom Patienten wird somit bei der alleinigen Anwendung der Diagnosekriterien übersehen. Auf der anderen Seite haben Hampel et al. (2008) aufgezeigt, dass bei 1 von 35 Patienten mit KRK ein Lynch-Syndrom diagnostiziert werden konnte, was eine Testung des Tumorgewebes auf einen MMR- Ausfall bei jedem KRK rechtfertigt. In der europäischen Leitlinie der EHTG (Seppälä et al., 2021) wird bereits die Testung auf einen MMR-Ausfall bei jedem KRK und Endometriumkarzinom empfohlen. Die deutsche Leitlinie wird derzeit überarbeitet und es ist zu erwarten, dass die europäischen Empfehlungen übernommen werden.

## 1.4 Diagnostischer Pfad

Das Vorliegen eines Lynch-Syndroms wird durch den Nachweis einer pathogenen Variante in einem MMR-Gen diagnostiziert (Biller et al., 2020). Der Verdacht auf ein Lynch-Syndrom, der zu weiteren Untersuchungen des Tumorgewebes führt, wird bei Patienten ohne bekanntes Lynch-Syndrom in der Familie in der Regel bei der Erstdiagnose eines Lynch-assoziierten Karzinoms geäußert. Häufig handelt es sich um ein KRK oder ein Endometriumkarzinom (Hampel et al., 2006; Hampel et al., 2008). Zeigt sich hier ein Ausfall der Reparaturproteine oder eine Mikrosatelliteninstabilität, schließt sich in der Regel die Keimbahntestung an. Eine Ausnahme bildet der Ausfall von MLH1 (Lynch et al., 2015). Der schematische Ablauf dieser Untersuchungen ist in Abbildung 2 skizziert und wird in den folgenden Abschnitten detailliert beschrieben.



**Abb. 2:** Schematische Darstellung des Untersuchungsalgorithmus bei Verdacht auf Lynch-Syndrom (erstellt und modifiziert nach S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019 und NICE, 2017)

#### 1.4.1 Immunhistochemie des Tumorgewebes

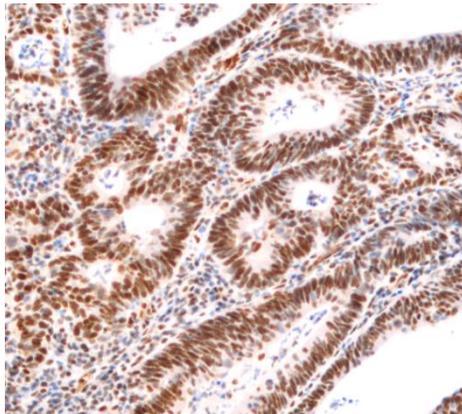
Die kostengünstigste Methode, Hinweise auf ein Lynch-Syndrom zu erhalten, ist die Untersuchung des Tumorgewebes auf die Expression der DNA-Mismatch-Reparaturproteine (MMR) mittels immunhistochemischer Färbung (IHC) (Wong et al., 2018).

Bei der Immunhistochemie wird das zu untersuchende Gewebe fixiert, z. B. in Formalin, und in dünnen Schnitten auf einen Objektträger aufgebracht.

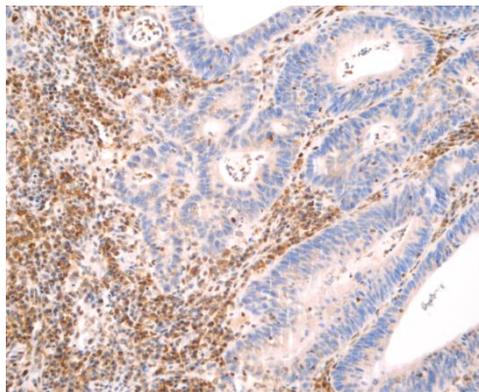
Um die Antigene zugänglich zu machen, werden die Zielproteine durch Hitze oder enzymatische Behandlung freigelegt. Die Antigenbindung erfolgt durch die Zugabe spezifischer Antikörper. Die Bindung wird sichtbar, wenn ein zweiter Antikörper, der ein Enzym trägt, an den ersten bindet. Dieses Enzym reagiert mit einem Substrat und es kommt zu einem Farbumschlag, der mikroskopisch nachgewiesen werden kann (Kim et al., 2016).

Kann ein MMR- Protein im Tumorgewebe nicht angefärbt werden, deutet dies auf einen Funktionsausfall des Proteins hin (Wong et al., 2018).

Die Abbildung 3 zeigt die Färbung von MLH1 in dysplastischem Gewebe. Sowohl in den Immunzellen im Stroma, als auch in den Epithelzellkernen ist MLH1 anfärbbar und zeigt einen Farbumschlag nach braun. Es liegt somit kein Ausfall von MLH1 vor. Die Abbildung 4 zeigt das gleiche dysplastische Gewebe in der MSH2-Färbung. Dabei fällt auf, dass MSH2 nur in den Immunzellen im Stroma, nicht aber in den Epithelzellkernen anfärbbar ist, also blau verbleibt. Das dysplastische Gewebe ist daher MSH2-defizient und es besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms.



**Abb. 3:** Dysplastisches Gewebe mit MLH1- Färbung, erhaltene Expression von MLH1 auch in den Epithelzellkernen (zur Verfügung gestellt von Dr. Lau, Pathologie, Universitätsklinikum Bonn)



**Abb. 4:** Dysplastisches Gewebe mit MSH2- Färbung, Zellkerne des dysplastischen Epithels mit Verlust der Expression von MSH2 bei erhaltener Expression in den Immunzellen des Stromas (zur Verfügung gestellt von Dr. Lau, Pathologie, Universitätsklinikum Bonn)

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass bei der Zellreparatur MLH1 und PMS2 sowie MSH2 und MSH6 Paare bilden (Abbildung 1). Ein Ausfall von MLH1 führt daher auch zu einem Ausfall von PMS2 und der Ausfall von MSH2 führt ebenfalls zu einem Expressionsverlust von MSH6 (Peltomäki et al., 2023).

Da MLH1 jedoch auch mit MLH3 binden kann und MSH2 mit MSH3, kann bei einer Keimbahnmutation von PMS2 oder MSH6 der jeweilige Partner (MLH1 oder MSH2) weiterhin nachgewiesen werden (Peltomäki et al., 2023).

#### 1.4.2 Mikrosatelliteninstabilität

Die andere Untersuchungsmethode des Tumorgewebes analysiert die Auswirkungen, die durch den Verlust eines MMR-Proteins entstehen.

Durch den Verlust der Reparaturgene kommt es zu Mikrosatelliteninstabilitäten (Boland et al., 1998). Mikrosatelliten sind kurze, sich wiederholende DNA- Sequenzen, die in verschiedenen Bereichen des Genoms vorkommen (Poeggel und Meitinger, 2017). Bei Tumoren mit einem Defekt des MMR- Systems haben diese Regionen eine veränderte Anzahl von Wiederholungen. Bei dem MSI- Test werden festgelegte Mikrosatellitenmarker (zum Beispiel BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 und D17S250) untersucht (Yamamoto und Imai, 2015). Dabei wird die Tumor-DNA extrahiert und die Länge der Mikrosatellitenregionen mittels Polymerase- Kettenreaktion vervielfacht und untersucht. Das Ergebnis wird mit den Mikrosatellitenlängen von gesundem Gewebe verglichen. Unterschiede in diesen Regionen deuten auf einen MMR-Defekt hin (Boland et al., 2010).

Werden keine Instabilitäten detektiert, gilt der Tumor als Mikrosatelliten- stabil (MSS). Dies deutet auf ein funktionsfähiges MMR-System hin. Liegt eine Instabilität in nur einem Mikrosatellitenmarker vor, wird dies als MSI- low (MSI- L) eingeschätzt. Eine Assoziation mit dem Lynch-Syndrom ist selten (Yamamoto und Imai, 2015).

Wenn in mindestens zwei der fünf Mikrosatelliten Instabilitäten nachgewiesen werden, wird der Tumor als hochgradig instabil (MSI-high, MSI- H) eingestuft, was eine Assoziation mit dem Lynch-Syndrom nahelegt (Cicek et al., 2011).

#### 1.4.3 Ausschluss von sporadischen Tumoren

Auch bei ca. 15 % der sporadischen KRK liegt eine hochgradige Mikrosatelliteninstabilität vor, bzw. zeigt sich ein Ausfall des MLH1- Proteins in der IHC- Färbung. Dies kann auf einer somatischen Methylierung des *MLH1*- Promotors beruhen, was wiederum auf eine Mutation im p.V600Glu im *BRAF* Gen zurückgeführt werden kann (Li et al., 2013).

Bei einem MLH1- Expressionsverlust im Tumor wird daher die Untersuchung auf eine *BRAF* Mutation sowie eine *MLH1*- Promotormethylierung durchgeführt. Ein positiver Befund in den Untersuchungen spricht für das Vorliegen einer sporadischen Mutation.

Zeigt sich keine MLH1- Promotormethylierung, schließt sich eine Keimbahnanalyse an, um die Diagnose des Lynch-Syndroms zu bestätigen (Wong et al., 2018).

#### 1.4.4 Keimbahndiagnostik

Die Keimbahndiagnostik erfolgt in der Regel durch eine Blut- oder Speichelprobe. Nach der Extraktion der DNA wird eine Gensequenzierung der relevanten MMR-Gene durchgeführt. Dabei wird in der Regel die Sanger-Sequenzierung oder die Next-Generation-Sequencing-Technologie verwendet (Holinski- Feder, 2017). Sowohl Punktmutationen als auch Deletionen oder Duplikationen können nachgewiesen werden (Nallamilli und Hegde, 2017). Um die größere *EPCAM*-Deletion nachweisen zu können, muss eine Multiplex-Ligation-dependent Probe Amplification durchgeführt werden (Rumilla et al., 2011).

Die nachgewiesenen Mutationen werden nach dem Scoring-System der International Society for Inherited Gastrointestinal Tumours (InSiGHT) nach Pathogenität klassifiziert. Varianten der Klasse 1 führen zu keiner Funktionseinschränkung und werden als nicht pathogen eingeschätzt. Klasse 2 ist wahrscheinlich nicht pathogen und führt vermutlich zu keinem Funktionsverlust. Klasse 3 bedeutet, dass eine Variante unklarer Signifikanz vorliegt. In diesen Fällen ist unklar, ob die vorliegende Variante das Krebsrisiko erhöht. Bei den Kategorien 4 (wahrscheinlich pathogene Variante) und 5 (pathogene Variante, PGV) wird die Diagnose eines Lynch-Syndroms gestellt (Thompson et al., 2014).

#### 1.4.5 Testung auf *EPCAM*-Deletion

Liegt ein immunhistochemischer Expressionsverlust von MSH2 vor, es kann jedoch entgegen der Erwartung keine Keimbahnmutation im *MSH2*-Gen gefunden werden, kann die ursächliche Mutation auch eine Deletion im *EPCAM*-Gen sein. Ligtenberg et al. fanden 2009 heraus, dass Deletionen im 3'-Ende von *EPCAM* zu einer Hypermethylierung des *MSH2*-Promotors und einer konsekutiven Inaktivierung/Silencing des benachbarten *MSH2*-Gens führen können, was letztlich zum Lynch-Syndrom führt. Da die *MSH2*-Inaktivierung aufgrund einer *EPCAM*-Variante auf Zellen beschränkt ist, die *EPCAM* exprimieren, zeigen sich Unterschiede im Tumorspektrum zwischen Trägern einer pathogenen *EPCAM*-Variante und einer pathogenen *MSH2*-Variante (Kempers et al.,

2011). Die Testung auf eine *EPCAM*-Deletion kann bei fehlendem Nachweis einer *MSH2*-Keimbahnmutation angeschlossen werden. Ebenso kann eine immunhistochemische Untersuchung des Tumorgewebes auf einen *EPCAM*-Expressionsverlust erfolgen (Cuatrecasas et al., 2020).

#### 1.4.6 Prädiktive Testung

Wurde eine PGV bei einer Indexperson identifiziert, können alle erstgradigen Blutsverwandten auf das Vorliegen dieser Variante untersucht werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019). Die Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung zu vererben, liegt bei einem autosomal-dominanten Erbgang bei 50 %.

Für die prädiktive genetische Testung ist eine humangenetische Beratung erforderlich. Diese Beratung hilft dabei, die genetischen Risiken zu verstehen und die möglichen Auswirkungen der Testergebnisse für die betroffene Person und ihre Angehörigen abzuschätzen. Die Keimbahntestung einer bereits an Krebs erkrankten Person kann hingegen von jedem approbierten Arzt eingeleitet werden, unabhängig von dessen Fachrichtung (S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, 2019).

#### 1.5 Karzinominzidenzen beim Lynch-Syndrom

Die Krebsrisiken beim Lynch-Syndrom variieren nicht nur zwischen männlichen und weiblichen Trägern des Lynch-Syndroms, sondern auch je nach betroffenem MMR-Gen. Die kumulative Karzinominzidenz mit 65 Jahren von Lynch-Syndrom Patienten ist in Tabelle 3 aufgeführt (Dominguez-Valentin et al. 2023).

**Tab. 3:** Kumulative Karzinominzidenz mit 65 Jahren von LS- Patienten nach PGV und Geschlecht (modifiziert nach Dominguez-Valentin et al., 2023)

Karzinom	Inzidenz							
	MLH1		MSH2		MSH6		PMS2	
	M	F	M	F	M	F	M	F
<b>Kolon</b>	48,4 %	36,3 %	41,5 %	29,8 %	12,7 %	10,1 %	9,5 %	2,8 %
<b>Rektum</b>	6 %	4,6 %	12,6 %	7,6 %	5,1 %	3,9 %	0 %	2,2 %
<b>Endometrium</b>	n.a.	31,7 %	n.a.	37,6 %	n.a.	32,1 %	n.a.	12,7 %
<b>Ovarien</b>	n.a.	8 %	n.a.	10,6 %	n.a.	2,9 %	n.a.	2,5 %
<b>Magen</b>	2,8 %	2 %	4,3 %	2,6 %	0,7 %	0,7 %	2,7 %	0 %
<b>Dünndarm</b>	4,4 %	2,5 %	4,5 %	3,2 %	0,7 %	0,6 %	3,3 %	2,1 %
<b>Gallengänge</b>	2,9 %	1,5 %	1,0 %	0,8 %	0 %	0 %	0 %	0 %
<b>Bauchspeicheldrüse</b>	1,1 %	1,9 %	1,4 %	1,2 %	0 %	0,7 %	0 %	0 %
<b>Harnleiter/Nieren</b>	2,5 %	1,7 %	11,5 %	9,7 %	1,4 %	3,2 %	0 %	0 %
<b>Harnblase</b>	3,3 %	1,3 %	5,9 %	4,7 %	3 %	1,8 %	0 %	0 %
<b>Prostata</b>	5,3 %	n.a.	10,6 %	n.a.	3 %	n.a.	3,3 %	n.a.
<b>Hirn</b>	0 %	0,9 %	3,3 %	1,4 %	0,8 %	1,2 %	0 %	7,3 %

M: Männer, F: Frauen, n.a.: nicht auswertbar

### Kolorektales Karzinom

Das Risiko für ein KRK ist bei männlichen Trägern höher als bei weiblichen, insbesondere bei PGV in *MLH1* und *MSH2*. Beispielsweise beträgt die Inzidenz für Kolonkarzinome bei männlichen *MLH1*-Variantenträgern 48,4 %, während sie bei weiblichen Trägern bei 36,3 % liegt.

Das Risiko für Rektumkarzinome ist ebenfalls geschlechts- und variantenabhängig. Besonders auffällig ist die höhere Inzidenz bei männlichen Trägern von *MSH2* mit 12,6 % im Vergleich zu 7,6 % bei Frauen (Dominguez-Valentin et al., 2023).

### Dünndarmkarzinome

Auch für Dünndarmkarzinome zeigt sich ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Lynch-Syndrom vor allem bei *MLH1*- und *MSH2*-Variantenträgern im Vergleich zu *MSH6* und *PMS2* (Dominguez-Valentin et al., 2023).

Das individuelle Krebsrisiko kann mit Hilfe eines Online Tools, das von der „Prospective Lynch Syndrome Database“ zur Verfügung gestellt wurde, berechnet werden ([www.plsd.eu](http://www.plsd.eu)).

### 1.6 Ileumkarzinom

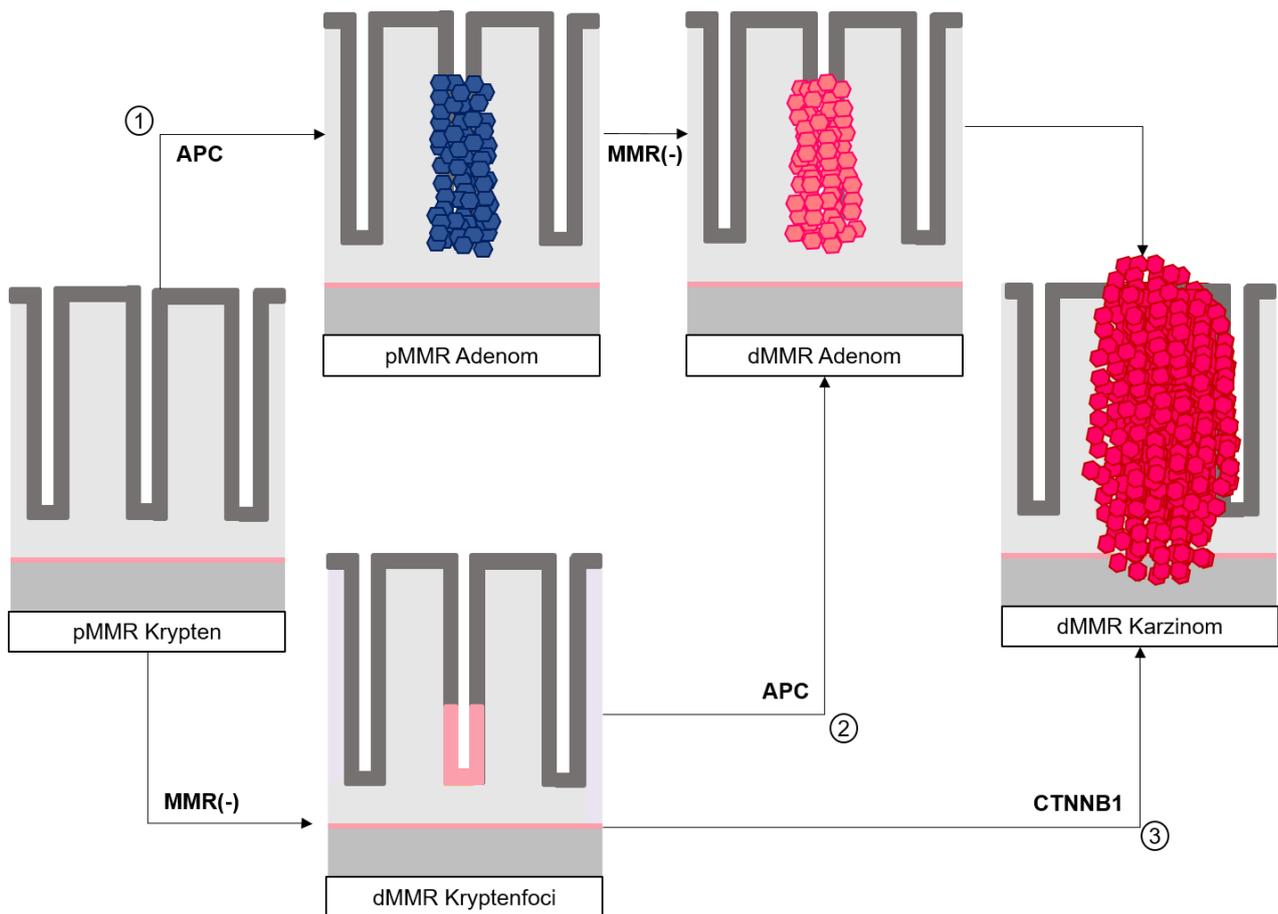
Genauere Daten zur Inzidenz eines Ileumkarzinoms beim Lynch-Syndrom sind derzeit nicht verfügbar. Auch in der Allgemeinbevölkerung gibt es hierzu nur wenige Informationen. Die Inzidenz von Dünndarmkarzinomen liegt bei etwa 5,7 pro eine Million Personenjahre (Vangala et al., 2021). Laut Bilimoria et al. (2009) sind ungefähr 37 % dieser Karzinome Adenokarzinome, 37% Karzinoidtumore, 8% gastrointestinale Stromatumore und 17% Lymphome. Die Mehrheit (55 %) der Adenokarzinome sind Duodenalkarzinome. Nur 13,3 % der Dünndarmkarzinome betreffen das Ileum, während für 15,4 % keine genaueren Angaben gemacht werden konnten (Cortegoso et al., 2023). Auf Basis dieser Zahlen ergibt sich eine angenäherte Inzidenzrate von 0,28 pro eine Million Personenjahre für Ileumkarzinome in der Allgemeinbevölkerung.

### 1.7 Karzinogenese im Gastrointestinaltrakt

Die Karzinogenese von Dünndarmkarzinomen ist bislang weitgehend unverstanden. Allerdings gibt es umfangreiche Daten zur sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz im Kolon, bei der zunächst ein Adenom entsteht, welches sich nach Jahren zu einem Karzinom entwickelt. Die Adenom-Karzinom-Sequenz stellt einen schrittweisen Prozess dar, der durch eine Akkumulation von genetischen und epigenetischen Veränderungen gekennzeichnet ist (Baretton und Aust, 2011). Der erste Schritt in dieser Sequenz ist häufig die Inaktivierung des *APC*-Gens, welches eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Zellproliferation spielt. Durch diese Mutation kommt es zu einer unkontrollierten Zellvermehrung und der Bildung eines Adenoms. In weiteren Schritten können Mutationen in Onkogenen wie *KRAS* sowie Inaktivierungen von Tumorsuppressorgenen wie *TP53* folgen, wodurch die Transformation des Adenoms in ein Karzinom ermöglicht wird. Auch epigenetische Veränderungen, wie die Methylierung von DNA, tragen zur Progression der Adenome bei (Fearon und Vogelstein, 1990; Baretton und Aust, 2011).

Ahadova et al. (2023) beschrieben alternative Wege der Karzinogenese bei Patienten mit Lynch-Syndrom. Diese alternativen Mechanismen könnten beispielsweise erklären, warum Karzinome bei diesen Patienten auch zwischen regulären Surveillance-Untersuchungen auftreten. Bei Lynch-Syndrom-Patienten kann sich über ein zunächst MMR-profizientes Adenom ein MMR-defizientes Adenom und schließlich ein MMR defizientes Karzinom entwickeln (Abbildung 5, Weg 1).

Zusätzlich werden defiziente MMR-Krypten diskutiert, bei denen in der Theorie bereits eine Störung des MMR-Systems vorliegt, ohne dass Polypen sichtbar sind oder eine endoskopische Überwachung Auffälligkeiten zeigen würde. Im weiteren Verlauf kann entweder über eine polypöse Zwischenstufe, die durch eine *APC*-Inaktivierung entsteht (Abbildung 5, Weg 2) oder direkt ohne Zwischenstufe, jedoch durch *CTNNB1*-Aktivierung (Abbildung 5, Weg 3), ein MMR-defizientes Karzinom entstehen. Dabei wird beobachtet, dass eine polypoide Zwischenstufe häufiger bei *MSH2*-Variantenträgern vorkommt, während die direkte Karzinomentstehung vor allem bei *MLH1*-Variantenträgern zu finden ist (Peltomäki et al., 2023).



pMMR: Profizientes Mismatch- Reparatursystem, dMMR: defizientes Mismatch- Reparatursystem

**Abb. 5:** Alternative Wege der Kolonkarzinomentstehung in Patienten mit Lynch-Syndrom (modifiziert nach Peltomäki et al., 2023)

### 1.8 Vorsorgeuntersuchungen beim Lynch-Syndrom

Sobald die Diagnose eines Lynch-Syndroms gestellt wird, werden regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von gastrointestinalen und urogenitalen Karzinomen empfohlen. Zeigt sich in der Familienanamnese eine Häufung von pankreatikobiliären Karzinomen, kann auch hier eine Surveillance durchgeführt werden. Die Empfehlungen richten sich nach der vorliegenden genetischen Variante, da unterschiedliche Mutationen mit jeweils verschiedenen Krebsrisiken assoziiert sind (Hüneburg et al., 2019).

Im Folgenden werden die, für diese Arbeit relevanten Vorsorgeuntersuchungen für den Dünn- und Dickdarm beschrieben.

### 1.8.1 Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Darmkrebs

Menschen mit Lynch-Syndrom haben ein stark erhöhtes Lebenszeitrisiko, an Darmkrebs zu erkranken. Das individuelle Risiko variiert jedoch je nach spezifischer Genmutation. Träger von *MSH6*- und *PMS2*-Mutationen haben im Allgemeinen ein geringeres Risiko als Träger von Mutationen in *MLH1*, *MSH2* oder *EPCAM* (Tabelle 3; Dominguez-Valentin et al., 2023).

Die regelmäßige Vorsorgekoloskopie spielt eine entscheidende Rolle im Umgang mit dem erhöhten Risiko, da nachgewiesen wurde, dass sie sowohl die Mortalität als auch die Morbidität von Darmkrebs bei Personen mit LS verringert (Järvinen et al., 2000). Sowohl die Europäische Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie als auch die Amerikanische Gastroenterologische Vereinigung empfehlen eine komplette Koloskopie, die das Erreichen des Zökums mit Dokumentation der Appendixgrube umfasst. Diese Leitlinien gelten sowohl für Personen mit Lynch-Syndrom als auch für die Allgemeinbevölkerung, die eine routinemäßige Vorsorgekoloskopie in Anspruch nehmen (Keswani et al., 2021; Seppälä et al., 2021).

Nach den Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Endoskopie (van Leerdam et al., 2019) sollte bei Personen mit einer Hochrisikovariante (*MLH1*, *MSH2* oder *EPCAM*) die erste Koloskopie im Alter von 25 Jahren durchgeführt werden. Bei Personen mit *MSH6*- oder *PMS2*-PGV wird eine erste Koloskopie im Alter von 35 Jahren empfohlen. In jedem Fall sollte die erste Untersuchung mindestens 5 Jahre vor dem Erkrankungsalter der Indexperson erfolgen. Die Koloskopie sollte alle 24 Monate wiederholt werden. Bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren, wie männlichem Geschlecht, Alter > 40 Jahre, vorausgegangenem Darmkrebs in der Eigenanamnese oder einer *MLH1*- bzw. *MSH2*-PGV, kann das Untersuchungsintervall auf ein Jahr verkürzt werden (Engel et al., 2018; Seppälä et al., 2021).

Um eine ausreichende Qualität der Untersuchung sicherzustellen, wurden spezifische Kriterien für die Vorsorgekoloskopie in der Allgemeinbevölkerung festgelegt. Eine Koloskopie gilt als hochwertig, wenn eine gute bis sehr gute Darmreinigung erreicht wird, was einem Boston Bowel Preparation Score von  $\geq 6$  entspricht (Keswani et al., 2021). Zusätzlich sollte ein High-Definition-Weißlicht-Endoskop verwendet werden und im rechten Kolon sollte ein sogenannter "Second Look" erfolgen. Das bedeutet, dass die

Darmschleimhaut, insbesondere im Zökum und Colon ascendens, doppelt dargestellt wird, um die Untersuchung zu optimieren. Die Rückzugszeit des Endoskops sollte mindestens 6 Minuten betragen, um eine gründliche Untersuchung zu gewährleisten. Als Zeichen für die Expertise des Untersuchers wird eine Zökumintubationsrate von mindestens 90 %, idealerweise 95 %, erwartet, sowie eine Adenomdetektionsrate von  $\geq 30$  % (wünschenswert 35 %). Die Rate an detektierten sessilen serratierten Läsionen sollte mindestens 7 %, idealerweise  $\geq 10$  %, betragen (Keswani et al., 2021).

Im Rahmen der Qualitätssicherung sollten Komplikationsraten dokumentiert und eine klare, vollständige Dokumentation der Untersuchung erstellt werden. Zudem sollten die Empfehlungen entsprechend der aktuell gültigen Leitlinien ausgesprochen werden (Keswani et al., 2021).

Sánchez et al. zeigte 2022, dass die Qualität der Koloskopie mit der Adenomdetektionsrate und dem Auftreten von KRK trotz Vorsorgekoloskopie bei Patienten mit Lynch-Syndrom assoziiert ist.

#### 1.8.2 Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Dünndarmkarzinomen

Patienten mit Lynch-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Dünndarmkarzinoms, das in Studien mit einer Inzidenzrate von etwa 4-8 % beschrieben wurde (Cortegoso et al., 2023; Haanstra et al., 2017). Etwa 50 % der Dünndarmkarzinome treten im Duodenum auf und können im Rahmen der regelmäßig empfohlenen Magenspiegelung überwacht werden (Hüneburg et al., 2019).

Für die übrigen Abschnitte des Dünndarms (Jejunum und Ileum) gibt es jedoch derzeit keine spezifischen Vorsorgeempfehlungen (van Leerdam et al., 2019). Verschiedene Studien haben den Einsatz von CT-Klysma und Kapselendoskopien untersucht, jedoch konnten beide Verfahren keinen signifikanten Einfluss auf die Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Lynch-Syndrom-Patienten nachweisen (Cortegoso et al., 2023; Haanstra et al., 2017; Saurin et al., 2010).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird der routinemäßige Einsatz von Kapselendoskopien oder CT-Klysma im Rahmen der Vorsorge bei Patienten mit Lynch-Syndrom nicht empfohlen (Hüneburg et al., 2019).

### 1.9 Ileumintubation im Rahmen der Koloskopie

Die Ileumintubation während der Koloskopie ist ein diagnostisches Verfahren, das routinemäßig zur Untersuchung des terminalen Ileums, insbesondere bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, durchgeführt wird.

Die Ileumintubation während der Koloskopie gilt allgemein als sicheres Verfahren, das bei erfahrenen Endoskopikern eine hohe Erfolgsrate und niedrige Komplikationsrate aufweist (Bharadwaj et al., 2018). Die wichtigsten Risiken im Zusammenhang mit der Ileumintubation umfassen die Perforation und Blutung, wobei diese Komplikationen als selten gelten. Nach Terheggen et al. (2008) liegt das Risiko einer schwerwiegenden Komplikation bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bei 0,7%.

### 1.10 Deutsches Konsortium für familiären Darmkrebs

Das Deutsche Konsortium für familiären Darmkrebs wurde 1999 gegründet, um die Versorgung und Forschung von Patienten mit einer erblichen Veranlagung für Darmkrebs zu verbessern. Insbesondere das Vorliegen von genetischen Syndromen wie dem Lynch-Syndrom oder der familiären adenomatösen Polyposis sind für die Betroffenen mit einem stark erhöhten Darmkrebsrisiko verbunden.

Die Gründung des Konsortiums zielte daher auf die Schaffung einer koordinierten Struktur für genetische Beratung, molekulargenetische Diagnostik und eine optimierte Vorsorge ab (Hüneburg et al., 2019). Das Konsortium hat eine zentrale, prospektiv dokumentierende Datenbank, in der genetische und klinische Informationen gesammelt werden, um die Forschung und das Verständnis für genetisch bedingte Tumorerkrankungen voranzutreiben (Bucksch et al., 2020).

### 1.11 Fragestellung der Arbeit

Grundsätzlich ist bekannt, dass Lynch-Syndrom-Patienten ein erhöhtes Krebsrisiko für gastrointestinale Tumore aufweisen. Inwieweit auch ein erhöhtes Ileumkarzinomrisiko vorliegt, ist bisher unbekannt.

Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit der Fragestellung, wie hoch die Inzidenz für Ileumkarzinome bei Patienten mit Lynch-Syndrom ist. Hierzu wurde eine Datenbankabfrage des Deutschen Konsortiums für Familiären Darmkrebs durchgeführt.

Die zweite Fragestellung befasst sich mit dem Stellenwert der Ileumintubation im Rahmen der Vorsorgekoloskopie. Hierzu wurden ca. 600 Koloskopien bei Patienten mit Lynch-Syndrom in einem Haus der Maximalversorgung ausgewertet. Die Ileumintubation wurde regelhaft durchgeführt, auch wenn dies nicht für eine hochwertige Koloskopie gefordert wird. Ziel der Untersuchung war es zu evaluieren, ob durch die Erweiterung der endoskopischen Vorsorge Krebs- oder Krebsvorstufen im Ileum detektiert werden konnten.

Die Arbeit beschäftigt sich somit mit der Frage, ob die Untersuchung des terminalen Ileums im Rahmen der Vorsorgekoloskopie bei Patienten mit Lynch-Syndrom empfohlen werden sollte.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus Patienten, deren Daten aus dem prospektiven Studienregister des Deutschen Konsortiums für Familiären Darmkrebs (DKFD) gesammelt wurden. In dieses Register dokumentieren 14 deutschlandweite Zentren anonymisiert Patientendaten von Familien, bei denen ein Lynch-Syndrom klinisch vermutet oder humangenetisch bestätigt wurde (<https://www.hnpcc.de/verbundprojekte.html>). Vor Studieneinschluss unterschrieben die Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung. Darüber hinaus wurde das Register in jedem teilnehmenden Zentrum von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

Die Registerabfrage erfolgte am 09.01.2024.

Bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten war zuvor das Lynch-Syndrom aufgrund des Vorliegens pathogener Keimbahnvarianten in einem der Mismatch-Reparatur-Gene diagnostiziert worden. Diese Varianten wurden nach dem Scoring-System der International Society for Inherited Gastrointestinal Tumours als Klasse 4 oder Klasse 5 eingestuft.

Zur Identifizierung von Patienten mit Ileumkarzinomen in dieser Kohorte wurde der ICD-10-Code C17.2 verwendet, der spezifisch für Ileumkarzinome ist.

Zusätzlich untersuchten wir Personen mit Lynch-Syndrom, die zwischen dem 01.01.2018 und dem 31.12.2023 im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorsyndrome (NZET) der Universität Bonn eine Darmspiegelung erhielten.

Die Einschlusskriterien für die retrospektive Analyse verlangten eine bestätigte Diagnose des Lynch-Syndroms aufgrund genetischer Testergebnisse, die eine PGV der InSiGHT Kategorie 4 oder 5 in einem der MMR-Gene identifizierten. Für die Risikostratifizierung wurden die PGV in den Genen *MLH1*, *MSH2* und *EPCAM* als Hochrisikovarianten und die PGV-Träger mit *MSH6*- und *PMS2*-Mutationen als Niedrigrisikovarianten eingestuft.

Die Fragestellung der Analyse richtete sich nach der Inzidenz von Ileumkarzinomen bei Lynch-Syndrom-Patienten sowie der Möglichkeit einer Vorsorge durch die Erweiterung der Koloskopie um eine Ileumintubation. Für die retrospektive Datenauswertung der Patientendaten aus dem NZET liegt ein positives Ethikvotum (415/19) der Ethikkommission der Universitätsklinik Bonn vor.

## 2.2 Studiendesign

Aus der Datenbank des Deutschen Konsortiums für familiären Darmkrebs wurden prospektiv gesammelte Informationen über das Geschlecht, die vorliegende Genvariante, das Alter bei Diagnose des Ileumkarzinoms und die persönliche Krebsvorgeschichte extrahiert.

Für die dokumentierten Krebsfälle wurde zudem der ursprüngliche Anlass, der zur Diagnose des Ileumkarzinoms führte, erfasst.

Bei der Erstellung der retrospektiven Datenextraktion des Nationalen Zentrums für erbliche Tumorsyndrome wurden Endoskopie- und Pathologieberichte aus elektronischen Patientenakten gewonnen (Tabelle 4). Die Informationen umfassten demografische Daten der Patienten wie Alter, Geschlecht und die persönliche Krebsvorgeschichte. Darüber hinaus enthielten sie die PGV und Einzelheiten zur Koloskopie wie das Datum, den Erfolg der Ileumintubation und die Entdeckung von ilealen Polypen oder Krebs. Von den untersuchten Koloskopien wurden nur diejenigen eingeschlossen, die vollständig waren, das heißt bei denen die Ileozökalklappe und die appendikuläre Öffnung oder falls zutreffend die ileokolonische Anastomose identifiziert wurden und die zumindest eine angemessene Vorbereitung aufwiesen.

Eine angemessene Vorbereitung wurde definiert als Boston Bowel Preparation Scale  $\geq 6$  Punkte.

Adenome wurden als fortgeschritten definiert, wenn sie 10 mm oder größer waren und/oder eine villöse Histologie und/oder eine hochgradige Dysplasie aufwiesen.

**Tab. 4:** Datenabfrage aus dem Nationalen Zentrum für erbliche Tumorsyndrome

Demographische Daten	Alter
	Geschlecht
Präklinische Angaben	Voroperationen
	Pathogene Keimbahnvariante
	Untersuchungsdatum
Daten aus der endoskopischen Untersuchung	Ileumintubation
	Ileumpolypen
	Ileumadenome
	Größe Ileumadenome
	Morphologie Ileumadenome
	Histologie Ileumadenome
	Ileumkarzinome

### 2.3 Statistische Analyse

Zur Zusammenfassung der demografischen und klinischen Merkmale der Patientenpopulation wurden deskriptive statistische Methoden verwendet. Dazu gehörte die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen für kontinuierliche Variablen wie das Alter der Patienten und die Darstellung von Häufigkeiten und Prozentsätzen für kategoriale Variablen wie das Geschlecht und die Art der genetischen Mutation.

Zur Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Ileumneoplasien und dem Vorhandensein einer ileokolischen Anastomose wurde der Chi-Quadrat-Test von Pearson verwendet.

Die statistische Signifikanz wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt, alle Analysen wurden mit der SPSS-Software (Version 29.0.2.0) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse Deutsches Konsortium familiärer Darmkrebs

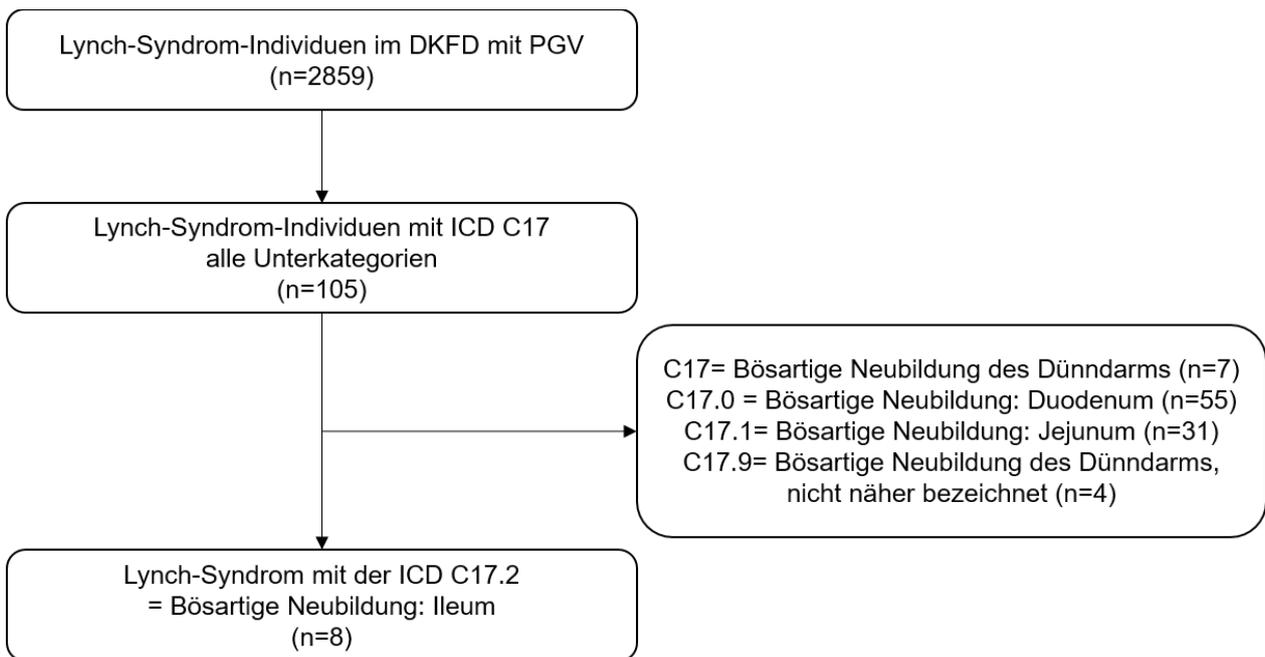
Aus der Datenbank des Deutschen Konsortiums für familiären Darmkrebs wurden insgesamt 2.859 Personen mit Lynch-Syndrom identifiziert.

Die Verteilung der LS-Hochrisiko-Genotypen in der Kohorte zeigte eine nahezu gleichmäßige Verteilung, wobei *MSH2/EPCAM* mit 45,1 % der Fälle (1.288 von 2.859 Personen) am häufigsten vorkam. Danach folgte *MLH1*, das bei 36,9 % der Kohorte (1.056 von 2.859 Personen) vorhanden war. Nur ein sehr kleiner Teil der Personen (0,1 %) war Träger von sowohl einer pathogenen *MLH1*- als auch *MSH2*-Variante (3 von 2.859 Fällen).

Bei 512 Patienten wurden pathogene Keimbahnvarianten mit geringem Risiko identifiziert, was 18 % der Gesamtgruppe entspricht. In dieser Untergruppe wurden *MSH6*-Varianten bei 343 Personen (12 %) gefunden, während *PMS2*-Varianten bei 169 Personen (5,9 %) vorhanden waren.

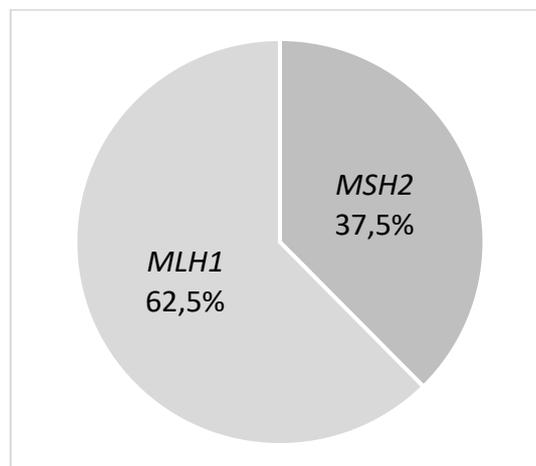
#### Inzidenz von Ileumkarzinomen in der LS-Kohorte

In der DKFD-Kohorte wurde bei 105 von 2.859 Patienten die Diagnose C17 nach ICD gestellt, was einer bösartigen Neubildung des Dünndarms entspricht. Bei acht dieser Patienten handelte es sich um Ileumkarzinome, bei 55 um Duodenal- und bei 31 um Jejunumkarzinome. Für elf Karzinome war eine genauere Zuordnung nicht möglich (Abbildung 6). Mit acht Ileumkarzinomen sahen wir eine Gesamtinzidenzrate von 0,3 % bei Patienten mit Lynch-Syndrom.



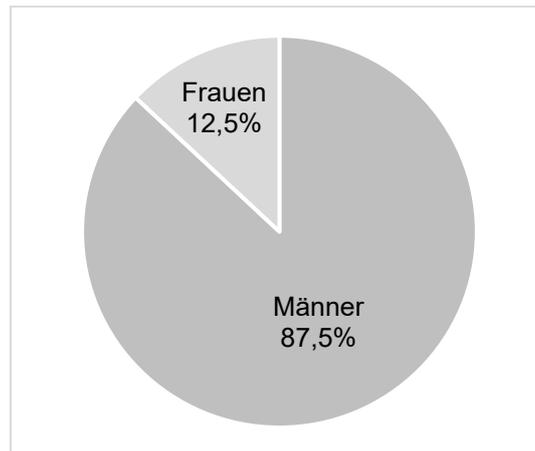
**Abb. 6:** Flussdiagramm zur Patientenselektion nach ICD C17 des Deutschen Konsortiums für familiären Darmkrebs

Bei der Analyse der Genotypverteilung unter diesen acht Fällen wurden bei fünf der acht Patienten (62,5 %) pathogene Varianten in *MLH1* festgestellt, während die übrigen drei Patienten (37,5 %) pathogene Varianten in *MSH2* aufwiesen (Abbildung 7). Es ist anzumerken, dass bei Personen mit Niedrigrisiko-Varianten (*MSH6* oder *PMS2*) keine Fälle von Ileumkarzinomen auftraten.



**Abb. 7:** Verteilung der pathogenen Genvarianten bei Patienten mit Ileumkarzinom aus dem Deutschen Konsortium für familiären Darmkrebs

In der Geschlechterverteilung zeigten sich überwiegend Männer betroffen (7 von 8, 87,5 %, Abbildung 8). Das Alter bei Diagnose eines Ileumkarzinoms reichte von 35 bis 76 Jahren, mit einem Median von 56 Jahren und einem Durchschnitt von 54 Jahren.



**Abb. 8:** Geschlechterverteilung bei Lynch-Syndrom-Patienten mit Ileumkarzinom aus dem Deutschen Konsortium für familiären Darmkrebs

Die überwiegende Mehrheit der Lynch-Syndrom-Patienten mit Ileumkarzinom hatte in ihrer persönlichen Anamnese bereits eine oder mehrere Krebserkrankungen, im Mittel 2,25. Mehr als die Hälfte (62,5 %; 5 von 8) der Patienten hatten dabei zuvor ein Kolonkarzinom im rechten Hemikolon.

#### Diagnose von Ileumkarzinomen

75 % der Ileumkarzinome wurden aufgrund von Beschwerden der Patienten diagnostiziert. Nur ein Fall (12,5 %) wurde im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung entdeckt. Bei 12,5 % der Fälle lagen hierzu keine Informationen vor.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Ileumkarzinome von Lynch-Syndrom-Patienten aus dem Deutschen Konsortium für familiären Darmkrebs sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

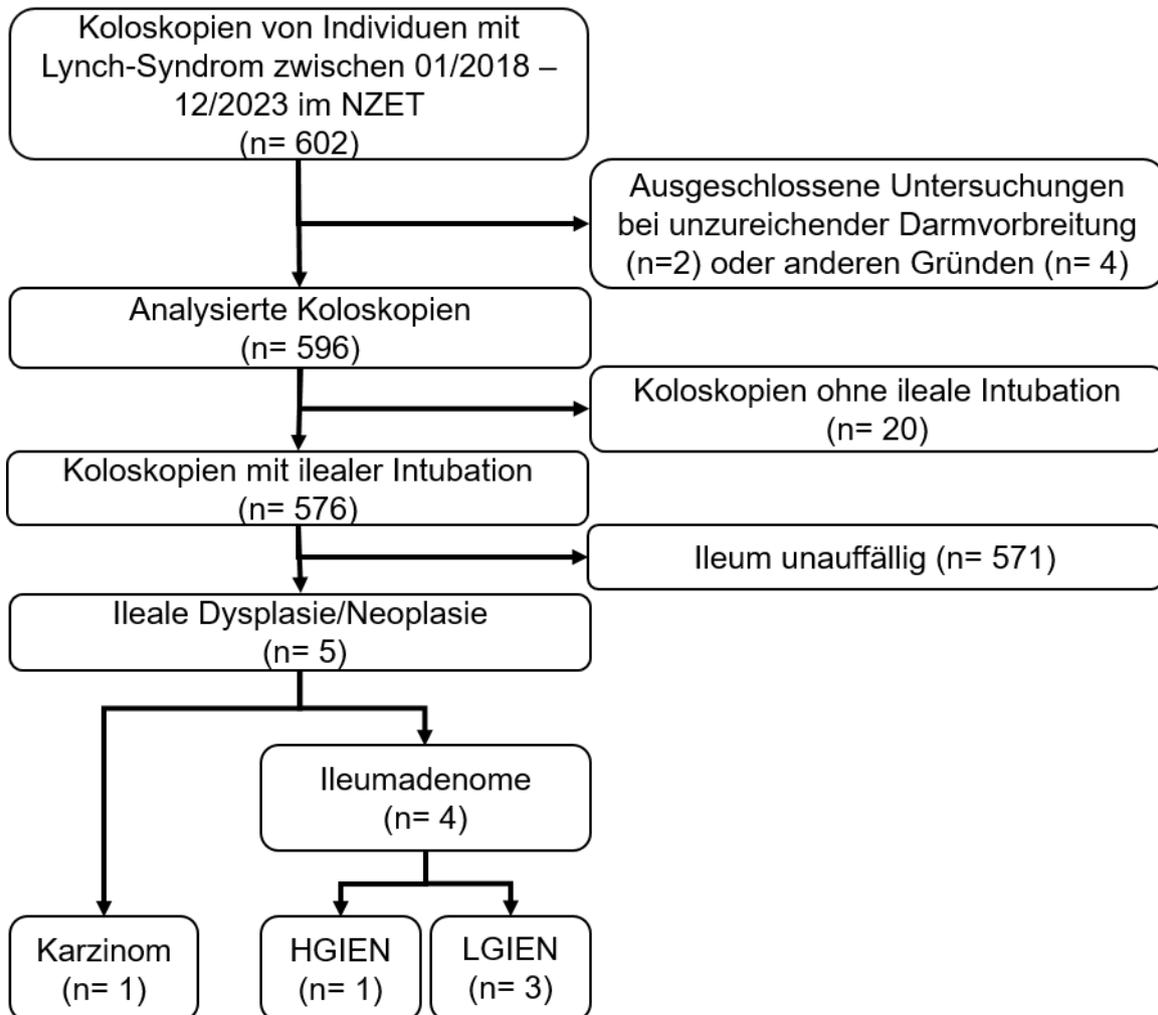
**Tab. 5:** Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem Deutschen Konsortium für familiären Darmkrebs

Patienten mit (wahrscheinlich) pathogener Keimbahnvariante, n	2.859
Verteilung der (wahrscheinlich) pathogenen Keimbahnvariante-Träger	
• <i>MLH1</i> , n (%)	1.056 (36,9 %)
• <i>MSH2</i> , n (%)	1.235 (43,2 %)
• <i>MSH6</i> , n (%)	343 (12 %)
• <i>PMS2</i> , n (%)	169 (5,9 %)
• <i>MLH1/MSH2</i> , n (%)	3 (0,1 %)
• <i>EPCAM</i> , n (%)	53 (1,9 %)
Patienten mit Ileumkarzinom, n (%)	8 (0,3 %)
• Alter bei Auftreten, Mittelwert in Jahren $\pm$ Standardabweichung [Bereich]	54,4 $\pm$ 15,36 [35, 76]
• Alter bei Auftreten, Median in Jahren (IQR)	56,5 (17,75)
• Weibliches Geschlecht, n (%)	1 (12,5 %)
• Persönliche Krebsvorgeschichte, Mittelwert n $\pm$ Standardabweichung [Bereich]	2,25 $\pm$ 2,19 [0, 7]
• Zustand nach Kolonkarzinom im rechtsseitigen Hemikolon	62,5% (5/8)
• Hochrisiko (wahrscheinlich) pathogene Keimbahnvariante ( <i>MLH1/MSH2/EPCAM</i> ), n (%)	8 (100 %)

### 3.2 Ergebnisse Nationales Zentrum für erbliche Tumorsyndrome

Bei der retrospektiven Datenanalyse des Nationalen Zentrums für erbliche Tumorsyndrome konnten im Studienzeitraum insgesamt 236 Personen mit Lynch-Syndrom identifiziert werden, die sich mindestens einer endoskopischen Untersuchung am Studienort unterzogen hatten. Im Verlauf der Studie wurden 602 endoskopische Untersuchungen bei diesen Patienten durchgeführt und ausgewertet. Sechs dieser Untersuchungen wurden aufgrund unvollständiger Durchführung von der Analyse ausgeschlossen. Der Abbruch der Untersuchungen wurde auf eine unzureichende

Darmvorbereitung zurückgeführt, die die Sicht auf den Dickdarm während der Koloskopie beeinträchtigte oder weil das Zökum bzw. die ileokolische Anastomose nicht eingesehen werden konnte, beispielsweise aufgrund einer Tumorstenose (Abbildung 9).



HGIEN: High- grade intraepitheliale Neoplasien, LGIEN: Low- grade intraepitheliale Neoplasien

**Abb. 9:** Flussdiagramm der Untersuchungen des Nationalen Zentrums für erbliche Tumorsyndrome zwischen 01/2018 und 12/2023

Das demografische Profil der Kohorte ergab, dass die Mehrheit der Patienten weiblich waren (57,6 %). Das Durchschnittsalter der Kohorte lag bei 47,8 Jahren, während das Medianalter 50 Jahre betrug, mit einem Interquartilsbereich von 19 Jahren.

Die genetische Untersuchung der Kohorte zeigte, dass die Mehrheit der Patienten Varianten in Hochrisikogenen trug, ähnlich wie im Deutschen Konsortium für familiären Darmkrebs. Am häufigsten wurde eine pathogene Variante in den Genen *MSH2/EPCAM* identifiziert, die bei 105 der 236 Patienten (44,4 %) vorlag. Es folgten Mutationen im *MLH1*-Gen, die bei 80 Patienten (33,9 %) gefunden wurden. Unter den pathogenen Keimbahnvarianten mit geringerem Risiko wurden Mutationen im *MSH6*-Gen bei 37 Patienten (15,7 %) und im *PMS2*-Gen bei 11 Patienten (4,7 %) festgestellt. Eine sehr geringe Anzahl von Patienten (3 von 236 oder 1,3 %) wies Mutationen in den Genen *MLH1* und *MSH2* gleichzeitig auf.

Ein signifikanter Anteil der Kohorte hatte eine Eigenanamnese für ein KRK, welches bei 42,4 % der Patienten diagnostiziert und behandelt worden war. Bei den KRK-Patienten wurde mit 25,4 % am häufigsten eine rechte Hemikolektomie durchgeführt.

Darüber hinaus hatten 10,2 % der Patienten eine Vorgeschichte mit metachronem KRK, das bedeutet, sie entwickelten nach der Erstdiagnose ein zweites unabhängiges KRK an einer anderen Stelle im Dick- oder Enddarm.

#### Endoskopische Befunde

Die durchschnittliche Anzahl der Untersuchungen pro Patient betrug 2,5 mit einem Median von 2 Untersuchungen. Die Anzahl der Untersuchungen variierte stark, wobei einige Patienten nur eine Untersuchung und andere bis zu sieben Untersuchungen erhielten.

Die ileale Intubation, bei der das Endoskop in das terminale Ileum vorgeschoben wird, wurde in 576 von insgesamt 596 Untersuchungen erfolgreich durchgeführt, was einer Erfolgsrate von 96,6 % entspricht. Bei diesen Untersuchungen wurden fünf Ileumneoplasien, also Adenome oder Karzinome entdeckt, was einer Detektionsrate von 0,9 % pro Untersuchung entspricht. Auf Patientenebene bedeutet dies eine Entdeckungsrate von 2,1 % für Dysplasien oder Neoplasien im Ileum.

Eine der entdeckten ilealen Veränderungen war ein Ileumkarzinom. Zusätzlich wurden vier fortgeschrittene Ileumadenome entdeckt, die jeweils einen Durchmesser von mehr

als 10 mm hatten. Einige wiesen zusätzlich eine villöse Histologie oder hochgradige Dysplasie auf.

In dieser Kohorte hatten sich 71 Patienten (30,1 %) zuvor einer rechtsseitigen Hemikolektomie oder Kolektomie aufgrund eines KRK unterzogen. Bei diesen Eingriffen wird der Abschnitt des Dickdarms entfernt, der die Ileozökalklappe trägt. Interessanterweise traten alle Fälle von Ileumneoplasien in dieser Kohorte bei Patienten ohne Ileozökalklappe auf. Eine ileale Neoplasie wurde bei 5 von den 71 Patienten festgestellt, was 7 % der Patienten mit ileokolischer Anastomose entspricht (Tabelle 6).

**Tab. 6:** Zusammenfassung der Ergebnisse des Nationalen Zentrums für erbliche Tumorsyndrome

Durchgeführte Koloskopien, n	596
Analysierte Patienten, n	236
Koloskopien pro Patient, Mittelwert $n \pm SD$ ; [Spanne]	$2,53 \pm 1,6$ ; [1, 7]
Koloskopien pro Patient, Median n (IQR)	2 (2)
Durchschnittsalter, Jahre $\pm SD$ ; [Spanne]	$47,8 \pm 13,4$ ; [17, 84]
Medianalter (Jahre), IQR	50, 19
Weibliches Geschlecht, n (%)	136 (57,6 %)
Verteilung der (wahrscheinlich) pathogenen Keimbahnvarianten-Träger:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MLH1</i>, n (%)</li> <li>• <i>MSH2</i>, n (%)</li> <li>• <i>MSH6</i>, n (%)</li> <li>• <i>PMS2</i>, n (%)</li> <li>• <i>MLH1/MSH2</i>, n (%)</li> <li>• <i>EPCAM</i>, n (%)</li> </ul>	<p>80 (33,9 %)</p> <p>100 (42,4 %)</p> <p>37 (15,7 %)</p> <p>11 (4,7 %)</p> <p>3 (1,3 %)</p> <p>5 (2,1 %)</p>
Vorgeschichte mit KRK, n (%)	100 (42,4 %)
Lynch-Syndrom-Patienten mit $\geq 2$ Kolonoperationen, n (%)	24 (10,2 %)

Operationsarten:	
• Hemikolektomie rechts, n (%)	60 (25,4 %)
• Resektion des Kolon transversum, n (%)	8 (3,4 %)
• Hemikolektomie links, n (%)	9 (3,8 %)
• Sigmaresektion, n (%)	12 (5,1 %)
• Rektumresektion n (%)	22 (9,3 %)
• Kolektomie, n (%)	16 (6,8 %)
Patienten ohne Ileozökalklappe (nach Hemikolektomie/Kolektomie), n (%)	71 (30,1 %)
<u>Ergebnisse:</u>	
Koloskopien mit Ileumintubation, n (%)	576 (96,6 %)
Ileale Neoplasien, n (%)	5 (0,9 %)
• Ileumkarzinom, n (%)	1 (0,2 %)
• Ileumadenome, n (%)	4 (0,7%)
○ ≥ 10 mm Durchmesser, n (%)	4 (0,7%)
○ Villöse Histologie, n (%)	2 (0,3%)
○ Hochgradige Dysplasie, n (%)	1 (0,2%)
Ileale Neoplasien pro Patient, n (%)	5 (2,1 %)
Ileale Neoplasien bei Hochrisiko-Patienten, n (%)	5 (2,7 %)
Ileales Adenom bei Hochrisikopatienten, n (%)	4 (2,1 %)
Ileales Karzinom bei Hochrisikopatienten, n (%)	1 (0,5 %)
Ileale Befunde bei Patienten ohne Ileozökalklappe, n (%)	5 (7 %)
Ileale Befunde bei Patienten ohne Ileozökalklappe und Hochrisiko-PGV, n (%)	5 (7,7 %)

Eine detaillierte Beschreibung der Patienten mit ilealen Veränderungen zeigt Tabelle 7. Alle Patienten mit einer diagnostizierten ilealen Neoplasie waren zum Zeitpunkt der Diagnose im fortgeschrittenen Alter. Der jüngste Patient in dieser Untergruppe war 59 Jahre alt, der älteste 76 Jahre.

**Tab. 7:** Patienten mit ilealen Veränderungen im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorsyndrome

Patient	Geschlecht	PGV	Alter	Krankengeschichte	Größe (mm)	Histologie
1	m	<i>MLH1</i>	76	KRK (Sigma, pT3), 58 J. KRK (Aszendenz, pT1), 60 J. Duodenalkarzinom (pT4), 70 J.	30	Ileumkarzinom pT2
2	w	<i>MLH1</i>	62	KRK (Rektum) pT1, 38 J. KRK (Tranversum), pT2, 54 J. Talgdrüsenkarzinom pT2, 57 J. KRK (Rektum) pT1, 64 J.	20	Tubulovillöses Adenom mit high- grade Dysplasien
3	w	<i>MSH2</i>	59	KRK (Aszendenz) pT3, 43 J.; Endometriumkarzinom pT1, 44 J.	18	Tubulovillöses Adenom mit low- grade Dysplasien
4	m	<i>MSH2</i>	62	KRK (Rektum) pT3, 37 J. Larynxkarzinom pTis, 50 J. Prostatakarzinom cT1, 54 J. Spinaliom 58 J. KRK (Aszendens) pT1, 59 J.	23	Tubuläres Adenom mit low- grade Dysplasien
5	m	<i>MLH1</i>	59	KRK (Aszendens) pT3, 54 J.	20	Tubuläres Adenom mit low- grade Dysplasien

m: männlich, w: weiblich, J: Jahre

Eine zusätzliche Subgruppenanalyse wurde bei Patienten mit pathogenen Keimbahnvarianten mit hohem Risiko und fehlender Ileozökalklappe durchgeführt. In dieser Untergruppe war die Inzidenz von Ileumneoplasien noch höher und erreichte 7,7 % (5 von 65 Patienten). Der Zusammenhang war statistisch hoch signifikant ( $\chi^2$  (1, N = 236) = 11,87,  $p < 0.001$ ), was darauf hinweist, dass Patienten, die sich einer Operation mit Verlust der Ileozökalklappe unterzogen haben, im Vergleich zu Patienten mit intakter Ileozökalk-Anatomie ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von Ileumneoplasien aufweisen (Tabelle 8 und 9).

**Tab. 8:** Kreuztabelle ileokolische Anastomose und ileale Dysplasien bei Patienten im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorsyndrome

Anzahl		Ileale Dysplasien		Gesamt
		nein	ja	
Ileokolische Anastomose	nein	165	0	165
	ja	66	5	71
Gesamt		231	5	236

**Tab. 9:** Chi- Quadrattest

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	11,871	1	< 0,001
Anzahl der gültigen Fälle	236		

## 4. Diskussion

### 4.1 Einleitung

Das Lynch-Syndrom ist das häufigste erbliche Tumorsyndrom und steht in Verbindung mit einer erhöhten Prädisposition für verschiedene Karzinomerkrankungen (Møller et al., 2022). In unserer Studie haben wir uns mit der Häufigkeit und den klinischen Merkmalen von Ileumkarzinomen bei Patienten mit Lynch-Syndrom beschäftigt. Besonders wurde die Durchführung der Ileumintubation bei endoskopischen Untersuchungen sowie die potenziellen Risikofaktoren für das Auftreten von Ileumneoplasien untersucht.

Eine Koloskopie gilt als vollständig, wenn das Zökum erreicht und die Appendixgrube dokumentiert wurde (Keswani et al., 2021). Bei den Endoskopien im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorsyndrome wird jedoch, sofern möglich, bis zum terminalen Ileum gespiegelt. Die hohe Rate der Ileumintubation (96,6 %) in der untersuchten Kohorte zeigt, dass eine gründliche Untersuchung des terminalen Ileums während der Koloskopie technisch machbar ist und von klinischem Nutzen sein könnte.

### 4.2 Inzidenz von Ileumkarzinomen

Die Inzidenz von Ileumkarzinomen in der Kohorte des Deutschen Konsortiums für familiären Darmkrebs betrug 0,3 % und unterstreicht damit, dass es sich um eine seltene Krebserkrankung handelt. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, bei der wir eine annäherungsweise Inzidenz von 0,28 pro eine Million Personenjahre hergeleitet haben (Vangala et al., 2021; Bilimoria et al., (2009); Cortegoso et al., 2023), tritt die Erkrankung bei Lynch-Syndrom Patienten jedoch deutlich gehäuft auf.

Für die Patienten mit pathogenen Keimbahnvarianten mit hohem Risiko war die Entdeckungsrate für Ileumbefunde (Adenome oder Karzinome) in unseren endoskopischen Untersuchungen mit 2,7 % bemerkenswert hoch. Das Vorkommen eines Ileumkarzinoms bei 0,5 % der Träger von Hochrisiko- pathogenen Varianten im NZET unterstreicht die Relevanz regelmäßiger Untersuchungen, insbesondere in Hochrisikogruppen.

Die Identifizierung von vier fortgeschrittenen Ileumadenomen zeigt, dass durch die Ileumintubation auch klinisch asymptomatische, aber dennoch bedeutende Läsionen aufgedeckt werden können. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass eine systematische Untersuchung des Ileums, wenn technisch möglich, die Früherkennung von prämaligen oder malignen Veränderungen verbessern kann.

#### 4.3 Risikofaktoren und geschlechtsspezifische Unterschiede

Unsere Daten zeigen, dass fortgeschrittenes Alter ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von Ileumdysplasien ist, was der allgemeinen Erkenntnis entspricht, dass das Risiko für KRK und andere Krebsarten mit zunehmendem Alter steigt (van Leerdam et al., 2019).

Zwei der acht Patienten mit Ileumkarzinom aus dem DKFD erkrankten jedoch im Alter von 35 Jahren. Daher ist es wichtig, jüngere Patienten mit Risikofaktoren nicht von einer möglichen Ileumkarzinomvorsorge auszuschließen.

Die Mehrzahl der Patienten mit Ileumkarzinom war männlich (87,5 %). Zusätzlich waren alle Patienten Träger einer Hochrisiko-PGV (entweder MLH1 oder MSH2), was darauf hindeutet, dass spezifische genetische Mutationen in Kombination mit weiteren Faktoren, wie etwa dem Geschlecht und dem Alter, eine höhere Anfälligkeit für diese Tumoren mit sich bringen.

#### 4.4 Bedeutung einer ileokolischen Anastomose

Die Daten aus dem NZET zeigen eine bemerkenswerte Korrelation zwischen dem Fehlen der Ileozökalklappe und dem Auftreten von Veränderungen im Ileum bei Patienten mit Hoch-Risiko PGV. Diese Patienten hatten ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von Dysplasien im terminalen Ileum (7,7 % vs. 0 % bei Patienten mit intakter Ileozökal-Anatomie). Mögliche Erklärungen für dieses Phänomen sind ein erhöhter Rückfluss von Dickdarmsekreten, chronische Entzündungen oder potentielle Veränderungen im Mikrobiom. Diese Hypothesen sollten in künftigen Studien weiter untersucht werden, um mögliche präventive Ansätze für diese Patienten zu identifizieren.

#### 4.5 Klinische Bedeutung und Implikationen für die Praxis

Die routinemäßige Intubation des Ileums in der Patientenkohorte mit Lynch-Syndrom könnte die Früherkennung von Neoplasien verbessern und durch ein früheres Eingreifen die Prognose positiv beeinflussen. Angesichts der erhöhten Inzidenzrate von Ileumadenomen und -karzinomen bei Patienten mit fehlender Ileozökalklappe sollte in solchen Fällen eine gründliche endoskopische Untersuchung, die das terminale Ileum einschließt, erwogen werden.

#### 4.6 Limitationen und zukünftige Forschung

Unsere Studie ist durch ihren retrospektiven Charakter und die geringe Inzidenz von Ileumkarzinomen und Adenomen begrenzt. Diese Faktoren schränken die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ein. Zukünftige prospektive Studien sollten eine größere Kohorte einschließen, um eine robustere Aussage über das Risiko dieser Tumoren zu erhalten. Darüber hinaus sollte der Zusammenhang zwischen dem Verlust der Ileozökalklappe und dem Auftreten von Ileumadenomen genauer untersucht werden, um mögliche präventive Ansätze zu entwickeln.

Bei der endoskopischen Untersuchung des Ileums wird in der Regel nur der erste Abschnitt, das sogenannte terminale Ileum, untersucht. Wie weit das Ileum dabei eingesehen wird, ist während der Untersuchung schwer abzuschätzen. Daher bleibt unklar, wie viel des Ileums tatsächlich untersucht wird. Diese Unklarheit kann zu einer Unterdiagnose von Dysplasien führen, da möglicherweise betroffene Bereiche des Ileums übersehen werden.

#### 4.7 Fazit

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass Patienten mit Lynch-Syndrom, insbesondere Männer mit Hochrisiko-PGV und fehlender Ileozökalklappe, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Neoplasien im terminalen Ileum aufweisen. Die routinemäßige Ileumintubation könnte daher ein wertvolles Mittel zur Früherkennung sein und sollte bei entsprechenden Risikofaktoren in Betracht gezogen werden. Prospektive Studien sind erforderlich, um diese Erkenntnisse zu bestätigen und die klinische Praxis zu optimieren.

## 5. Zusammenfassung

Das Lynch-Syndrom ist das häufigste erblich bedingte Darmkrebssyndrom, verursacht durch Mutationen in DNA-Mismatch-Reparatur-Genen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* oder *EPCAM*). Patienten mit Lynch-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für verschiedene Krebsarten, darunter KRK, Endometrium- und Ovarialkarzinome. Ziel dieser Arbeit war es, das Risiko für Ileumkarzinome bei Lynch-Syndrom-Patienten zu untersuchen und den Nutzen der Ileumintubation im Rahmen der Vorsorgekoloskopie zu bewerten.

Die Analyse von Daten des Deutschen Konsortiums für familiären Darmkrebs ergab eine Inzidenz von 0,3 % für Ileumkarzinome bei Lynch-Syndrom-Patienten. Diese Karzinome traten ausschließlich bei Trägern von Hochrisiko-Varianten (*MLH1* und *MSH2*) auf. Zusätzlich wurde in einer retrospektiven Analyse des Nationalen Zentrums für erbliche Tumorsyndrome bei 2,1 % der untersuchten Patienten eine Dysplasie im Ileum entdeckt, wobei diese stets bei Patienten ohne Ileozökalklappe und Vorliegen einer Hochrisiko PGV auftrat.

Die Ergebnisse legen nahe, dass die systematische Untersuchung des terminalen Ileums im Rahmen der Vorsorgekoloskopie von Vorteil sein könnte, insbesondere für männliche Patienten mit Hochrisiko-Genvariante und jenen, bei denen die Ileozökalklappe entfernt wurde. Die regelmäßige Ileumintubation ermöglichte die Identifikation prämaligener Veränderungen und könnte die Vorsorge für Lynch-Syndrom-Patienten verbessern. Zukünftige prospektive Studien sind erforderlich, um diese Erkenntnisse zu bestätigen und die Praxis der Dünndarmkrebsvorsorge weiter zu optimieren.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funktion des menschlichen MMR-Systems (modifiziert nach Peltomäki et al., 2023)	9
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Untersuchungsalgorithmus bei Verdacht auf Lynch-Syndrom (erstellt und modifiziert nach S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019 und NICE, 2017)	11
Abbildung 3: Dysplastisches Gewebe mit MLH 1 Färbung, erhaltene Expression von MLH 1 auch in den Epithelzellen (zur Verfügung gestellt von Dr. Lau, Pathologie, Universitätsklinikum Bonn)	13
Abbildung 4: Dysplastisches Gewebe mit MSH 2 Färbung, Zellkerne des dysplastischen Epithel mit Verlust der Expression von MSH 2 bei erhaltener Expression in den Immunzellen des Stromas (zur Verfügung gestellt von Dr. Lau, Pathologie, Universitätsklinikum Bonn)	13
Abbildung 5: Alternative Wege der Kolonkarzinomentstehung in Patienten mit Lynch-Syndrom (modifiziert nach Peltomäki et al., 2023)	20
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Patientenselektion nach ICD C17 des Deutschen Konsortium für familiären Darmkrebs	29
Abbildung 7: Verteilung der pathogenen Varianten bei Patienten mit Ileumkarzinom aus dem Deutschen Konsortium für familiären Darmkrebs	29
Abbildung 8: Geschlechterverteilung bei Patienten mit Ileumkarzinom aus dem Deutschen Konsortium für familiären Darmkrebs	30
Abbildung 9: Flussdiagramm der Untersuchungen des Nationalen Zentrums für erbliche Tumorsyndrome	32

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Amsterdam-Kriterien (modifiziert nach Vasen et al., 1991)	7
Tabelle 2:	Revidierte Bethesda- Kriterien (modifiziert nach Umar et al., 2004)	8
Tabelle 3:	Kumulative Karzinominzidenz mit 65 Jahren von LS- Patienten nach PGV und Geschlecht	17
Tabelle 4:	Datenabfrage aus dem Nationalen Zentrum für erbliche Tumor- Syndrome	27
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem Deutschen Konsortium für familiären Darmkrebs	31
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Ergebnisse des Nationalen Zentrums für erbliche Tumorsyndrome	34
Tabelle 7:	Patienten mit ilealen Veränderungen im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorsyndrome	36
Tabelle 8:	Kreuztabelle ileo-kolische Anastomose und ileale Dysplasien bei Patienten im Nationalen Zentrum für erbliche Tumorsyndrome	37
Tabelle 9:	Chi Quadrat	37

## 8. Literaturverzeichnis

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

Baretton GB, Aust DE. Neues von der Adenom-Karzinom-Sequenz. *Endo heute* 2011; 24: 164-170

Bharadwaj S, Narula N, Tandon P, Yaghoobi M. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep* 2018; 6: 75-82

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009; 249: 63-71

Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2019; 18(2): 211-219

Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2073-2087

Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-5257

Bucksch K, Zachariae S, Aretz S, Büttner R, Holinski-Feder E, Holzapfel S, Hüneburg R, Kloor M, von Knebel Doeberitz M, Morak M, Möslein G, Nattermann J, Perne C, Rahner N, Schmiegel W, Schulmann K, Steinke-Lange V, Strassburg CP, Vangala DB, Weitz J, Loeffler M, Engel C. Cancer risk in Lynch syndrome, Lynch-like syndrome, and familial colorectal cancer type X: a prospective cohort study. *BMC Cancer* 2020; 20: 460

Cicek MS, Lindor NM, Gallinger S, et al. Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among population- and clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. *J Mol Diagn* 2011; 13: 271-281

Cortegoso Valdivia P, Deding U, Bjørsum-Meyer T, Pennazio M, Gaiani F, Koulaouzidis A, Laghi L. Surveillance of the small bowel by capsule endoscopy in Lynch syndrome- a systemic review with meta- analysis. *Dig Liver Dis* 2023; 56: 601-606

Cuatrecasas M, Gorostiaga I, Riera C, Saperas E, Llorc G, Costa I, Matias-Guiu X, Carrato C, Navarro M, Pineda M, Dueñas N, Brunet J, Marco V, Trias I, Busteros JI, Mateu G, Balaguer F, Fernández-Figueras MT, Esteller M, Musulén E. Complete loss of EPCAM immunoexpression identifies EPCAM deletion carriers in MSH2-negative colorectal neoplasia. *Cancers* 2020; 12: 2803

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. *Med Genet* 2019; 30: 469-522

Dominguez-Valentin M, Haupt S, Seppälä T, Sampson J, Sunde L, Bernstein I, Jenkins M, Engel C, Aretz S, Nielsen M, Capella G, Balaguer F, Gareth Evans D, Burn J, Holinski-Feder E, Bertario L, Bonanni B, Lindblom A, Levi Z, Macrae F, Winship I, Plazzer JP, Sijmons R, Laghi L, Della Valle A, Heinimann K, Dębniak T, Fruscio R, Lopez-Koestner F, Alvarez-Valenzuela K, Katz LH, Laish I, Vainer E, Vaccaro C, Carraro DM, Monahan K, Half E, Stakelum A, Winter D, Kennelly R, Gluck N, Sheth H, Abu-Freha N, Greenblatt M, Rossi BM, Bohorquez M, Cavestro MG, Lino-Silva LS, Horisberger K, Tibiletti MG, do Nascimento I, Thomas H, Rossi NT, da Silva LA, Záránd A, Ruiz-Bañobre J, Heuveline

VV, Mecklin JP, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, Lepistö A, Peltomäki P, Therkildsen C, Gebauer Madsen M, Kobbelgaard Burgdorf S, Hopper JL, Win AK, Haile RW, Lindor N, Gallinger S, Le Marchand L, Newcomb PA, Figueiredo J, Buchanan DD, Thibodeau SN, von Knebel Doeberitz M, Loeffler M, Rahner N, Schröck E, Steinke-Lange V, Schmiegel W, Vangala D, Perne C, Hüneburg R, Redler S, Büttner R, Weitz J, Pineda M, Dueñas N, Vidal JB, Moreira L, Sánchez A, Hovig E, Nakken S, Green K, Lalloo F, Hill J, Crosbie E, Mints M, Goldberg Y, Tjandra D, ten Broeke SW, Kariv R, Rosner G, Advani SH, Thomas L, Shah P, Shah M, Neffa F, Esperon P, Pavicic W, Torrezan TG, Bassaneze T, Martin CA, Möslin G, Møller P. Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database. *eClinicalMedicine* 2023; 58: 101909

Engel C, Vasen HF, Seppälä T, Aretz S, Bigirwamungu-Bargeman M, de Boer SY, Bucksch K, Büttner R, Holinski-Feder E, Holzapfel S, Hüneburg R, Jacobs MAJM, Järvinen H, Kloor M, von Knebel Doeberitz M, Koornstra JJ, van Kouwen M, Langers AM, van de Meeberg PC, Morak M, Möslin G, Nagengast FM, Pylvänäinen K, Rahner N, Renkonen-Sinisalo L, Sanduleanu S, Schackert HK, Schmiegel W, Schulmann K, Steinke-Lange V, Strassburg CP, Vecht J, Verhulst ML, de Vos Tot Nederveen Cappel W, Zachariae S, Mecklin JP, Loeffler M. No difference in colorectal cancer incidence or stage at detection by colonoscopy among three countries with different Lynch syndrome surveillance policies. *Gastroenterology* 2018; 155: 1400-1409

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767

Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75: 1027-1038

Fummey E, Navarro P, Plazzer JP, Frayling IM, Knott S, Tenesa A. Estimating cancer risk in carriers of Lynch syndrome variants in UK Biobank. *J Med Genet* 2024; 61: 861-869

Haanstra JF, Al-Toma A, Dekker E, Vanhoutvin SALW, Nagengast FM, Mathus-Vliegen EM, van Leerdam ME, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Veenendaal RA, Cats A, Sanduleanu S, Vasen HFA, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Incidence of small bowel neoplasia in Lynch syndrome assessed by video capsule endoscopy. *Endosc Int Open* 2017; 622-626

Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Clendenning M, Sotamaa K, Prior T, Westman JA, Panescu J, Fix D, Lockman J, LaJeunesse J, Comeras I, de la Chapelle A. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5783-5788

Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, Comeras I, La Jeunesse J, Nakagawa H, Westman JA, Prior TW, Clendenning M, Penzone P, Lombardi J, Dunn P, Cohn DE, Copeland L, Eaton L, Fowler J, Lewandowski G, Vaccarello L, Bell J, Reid G, de la Chapelle A. Screening for Lynch syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) among Endometrial Cancer Patients. *Cancer Res* 2006; 66(15): 7810-7817

Holinski- Feder E. DNA-Untersuchung –Diagnostische Anwendung beim Menschen. In: Murken J, Grimm T, Holinski- Feder E, Zerres K, Hrsg. Taschenlehrbuch Humangenetik. Stuttgart: Thieme, 2017: 103-136

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

Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De La Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-834

Jascur T, Boland CR. Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. *Int J Cancer* 2006; 119: 2030-2035

Kempers MJE, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, Schackert HK, Steinke V, Holinski-Feder E, Morak M, Kloor M, Büttner R, Verwiel ETP, van Krieken JH, D Nagtegaal I, Goossens M, van der Post RS, Niessen RC, Sijmons RH, Kluijdt I, Hogervorst FBL, Leter EM, Gille JPJ, Aalfs CM, Redeker EJW, Hes FJ, Tops CMJ, van Nesselrooij BPM, van Gijn ME, Gómez García EB, Eccles DM, Bunyan DJ, Syngal S, Stoffel EM, Culver JO, Palomares MR, Graham T, Velsher L, Papp J, Oláh E, Chan TL, Leung SY, Geurts van Kessel A, Kiemeny LALM, Hoogerbrugge N, Ligtenberg MJL. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion–positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 49-55

Keswani RN, Crockett SD, Calderwood AH. AGA Clinical Practice Update on Strategies to Improve Quality of Screening and Surveillance Colonoscopy: Expert Review. *Gastroenterology* 2021; 161: 701-711

Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for pathologists: protocols, pitfalls, and tips. *J Pathol Transl Med* 2016; 50: 411-418

Knudson AG Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45: 1437-1443

Leach FS, Nicolaidis NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, Peltomäki P, Sistonen P, Aaltonen LA, Nyström-Lathi M, Guan XY, Zhang J, Meitzer PS, Yu, JW, Kao FT, Chen DJ, Cerosaletti KM, Fournier REK, Todd S, Lewis T, Leach RJ, Naylor SL, Weissenbach J, Mecklin JP, Järvinen H, Petersen GM, Hamilton SR, Green J, Jass J, Watson P, Lynch HT, Trent JM, de la Chapelle A, Kinzler KW, Vogelstein B. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75: 1215-1225

Leitlinienprogramm Onkologie, 2019: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> (Zugriffsdatum 03.11.2024)

Li X, Yao X, Wang Y, Hu F, Wang F, Jiang L, Liu Y, Wang D, Sun G, Zhao Y. MLH1 Promotor Methylation Frequency in colorectal cancer patients and related clinicopathological and molecular features. *PLoS One* 2013; 8(3): e59064

Ligtenberg MJL, Kuiper RP, Leung SY, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, Lee TYH, Bodmer D, Hoenselaar E, Hendriks-Cornelissen SJB, Tsui WY, Kong CK, Brunner HG, van Kessel AG, Yuen ST, van Krieken JH, Hoogerbrugge N. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009; 41: 112-117

Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206-212

Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 181-194

Martín-López JV, Fishel R. The mechanism of mismatch repair and the functional analysis of mismatch repair defects in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12: 159-168

Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, Igari T, Miki Y, Mori T. Germline mutations of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997; 17: 271-272

Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, Lindblom A, Macrae F, Blanco I, Sijmons RH, Jeffries J, Vasen HFA, Burn J, Nakken S, Hovig E, Rødland EA, Tharmaratnam K, de Vos tot Nederveen Cappel WH, Hill J, Wijnen JT, Jenkins M, Green K, Lalloo F, Sunde L, Mints M, Bertario L, Pineda M, Navarro M, Morak M, Renkonen-Sinisalo L, Dominguez-Valentin M, Frayling IA, Plazzer JP, Pylvänäinen K,

Genuardi M, Mecklin JP, Möslein G, Sampson JR, Capella G. Cancer risk and survival in path-MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67: 1306-1316

Nalamilli BRR, Hegde M. Genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Curr Protoc Hum Genet* 2017; 94: 10.12.1-10.12.23

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017: Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27> (Zugriffsdatum 26.02.2024)

Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC, Ruben SM, Rosen CA, Haseltine WA, Fleischmann RD, Fraser CM, Adams MD, Venter JC, Dunlop MG, Hamilton SR, Petersen GM, de la Chapelle A, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994; 371: 75-80

Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, Ruben S, Carter KC, Rosen CA, Haseltine WA, Fleischmann RD, Fraser CM, Adams MD, Venter JC, Hamilton SR, Peltomäki P, Mecklin JP, de la Chapelle A, Petersen GM, Watson P, Lynch HT, Kinzler KW, Vogelstein B. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263: 1625-1629

Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology* 2023; 164: 783-799

Poeggel G, Meitinger T. Grundlagen der Genetik. In: Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K, Hrsg. Taschenlehrbuch Humangenetik. Stuttgart: Thieme, 2017: 12-13

Rumilla K, Schowalter KV, Lindor NM, Thomas BC, Mensink KA, Gallinger S, Holter S, Newcomb PA, Potter JD, Jenkins MA, Hopper JL, Long TI, Weisenberger DJ, Haile RW, Casay G, Laird PW, Marchand LL, Thibodeau SN. Frequency of deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2- associated Lynch syndrome cases. *J Mol Diagn* 2011; 13: 93-99

Sánchez A, Roos VH, Navarro M, Pineda M, Caballol B, Moreno L, Carballal S, Rodríguez-Alonso L, Ramon Y Cajal T, Llorc G, Piñol V, López-Fernández A, Salces I, Picó MD, Rivas L, Bujanda L, Garzon M, Pizarro A, Martínez de Castro E, López-Arias MJ, Poves C, Garau C, Rodríguez-Alcalde D, Herraiz M, Alvarez-Urrutia C, Dacal A, Carrillo-Palau M, Cid L, Ponce M, Barreiro-Alonso E, Saperas E, Aguirre E, Romero C, Bastiaansen B, Gonzalez-Acosta M, Morales-Romero B, Ocaña T, Rivero-Sánchez L, Jung G, Bessa X, Cubiella J, Jover R, Rodríguez-Moranta F, Balmaña J, Brunet J, Castells A, Dekker E, Capella G, Serra-Burriel M, Moreira L, Pellise M, Balaguer F. Quality of colonoscopy is associated with adenoma detection and postcolonoscopy colorectal cancer prevention in Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 611-621

Saurin J, Pilleul F, Soussan E, Manire T, Dhalluin P, Gaudric M, Cellier C, Heresbach D, Gaudin J, the Capsule Commission of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). Small-bowel capsule endoscopy diagnoses early and advanced neoplasms in asymptomatic patients with Lynch syndrome. *Endoscopy* 2010; 12: 1057-1062

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

Singh H, Schiesser R, Anand G, Richardson R, El-Serag HB. Underdiagnosis of Lynch Syndrome involves more than family history criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 18: 523-529

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

Terheggen A, Lanyi B, Schanz S, Hoffmann R, Böhm S, Leifeld L, Pohl C, Kruis W, Terheggen G. Safety, feasibility, and tolerability of iliocolonoscopy in inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2008; 40: 656-663

Thompson BA, Sprudle AB, Plazzer JP, Greenblatt MS, Akagi K, Al-Mulla F, Bapat B, Bernstein I, Capellá G, den Dunnen JT, du Sart D, Fabre A, Farrell MP, Farrington SM, Frayling IM, Frebourg T, Goldgar DE, Heinen CD, Holinski-Feder E, Kohonen-Corish M, Lagerstedt Robinson K, Leung SY, Martins A, Moller P, Morak M, Nystrom M, Peltomaki P, Pineda M, Qi M, Ramesar R, Rasmussen LJ, Royer-Pokora B, Scott RJ, Sijmons R, Tavtigian SV, Tops CM, Weber T, Wijnen J, Woods MO, Macrae F, Genuardi M. Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2360 unique mismatch repair gene variants in the Insight locus-specific database. *Nat Genet* 2014; 46:107-115

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

van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, Latchford A, Neumann H, Pellisé M, Saurin JC, 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

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

Vasen HF, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-425

Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-1456

Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological Laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch. Intern. Med* 1913; 12: 546-555

Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, Ahnen DJ, Thibodeau SN, Casey G, Gallinger S, Le Marchand L, Haile RW, Potter JD, Zheng Y, Lindor NM, Newcomb PA, Hopper JL, MacInnis RJ. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 404-412

Wong HL, Christie M, Gately L, Tie J, Lee B, Semira C, Gibbs P. Mismatch repair deficiency assessment by immunohistochemistry: for Lynch syndrome screening and beyond. *Future Oncol* 2018; 14: 2725-2739

Yamato H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol* 2015; 89: 899-921

Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, Sen A, Turgeon DK, Ruffin IV MT, Marcon NE, Baron JA, Bresalier RS, Syngal S, Brenner DE, Boland CR, Stoffel EM. Microsatellite instability and DNA Mismatch Repair Protein deficiency in Lynch Syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev Res.* 2012; 5(4): 574–582

## **9. Danksagung**

Mein aufrichtiger Dank gilt in erster Linie meinen Betreuern, Dr. Robert Hüneburg und Prof. Dr. Jacob Nattermann. Für ihre fachliche Unterstützung und wertvolle Begleitung während der gesamten Arbeit bin ich zutiefst dankbar.

Ein weiterer Dank gebührt meinem Partner, dessen Unterstützung in all den Phasen dieser Arbeit für mich von unschätzbarem Wert war.

Abschließend danke ich meiner Familie, die mir stets den Rücken gestärkt hat.