Genotyp-Phänotyp-Korrelation im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Nina Theresa Reuvers

aus Siegburg

2026

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

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

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.09.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I - Allgemeine Innere Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **6**

1. Einleitung **7**

1.1 Epidemiologische Merkmale der familiären adenomatösen Polyposis 7

1.2 Mutationen im *Adenomatous-polyposis-coli*-Gen 8

1.3 Rolle des Wnt/β-Catenin-Signalwegs in der Pathogenese 9

1.4 Funktionelle Domänen des Adenomatous-polyposis-coli-Proteins 10

1.5 Diagnostische Kriterien und Erstuntersuchung 11

1.5.1 Molekulargenetische Diagnostik 12

1.5.2 Endoskopische Diagnostik und Vorsorge des Magens 12

1.5.3 Endoskopische Diagnostik und Vorsorge des Duodenums 13

1.5.4 Endoskopische Diagnostik und Vorsorge von Kolon und Rektum 14

1.5.5 Überwachung und Früherkennung extraintestinaler Manifestationen 15

1.6 Klinisches Erscheinungsbild der familiären adenomatösen Polyposis 15

1.6.1 Gastrale Manifestationen 16

1.6.2 Duodenale Manifestationen 18

1.6.3 Kolorektale Manifestationen 20

1.6.4 Extraintestinale Manifestationen 23

1.7 Therapie der familiären adenomatösen Polyposis 24

1.7.1 Therapie gastraler Manifestationen 24

1.7.2 Therapie duodenaler Manifestationen 24

1.7.3 Therapie kolorektaler Manifestationen 27

1.7.4 Therapie extraintestinaler Manifestationen 29

1.8 Medikamentöse Chemoprävention bei familiärer adenomatöser Polyposis 29

1.9 Differenzialdiagnosen der familiären adenomatösen Polyposis 31

1.10 Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei familiärer adenomatöser Polyposis 34

1.10.1 Genotyp-Phänotyp-Korrelation im oberen Gastrointestinaltrakt 35

1.10.2 Genotyp-Phänotyp-Korrelation im unteren Gastrointestinaltrakt 37

1.10.3 Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei extraintestinalen Manifestationen 38

1.11 Fragestellung und Hypothesen 39

2. Material und Methoden 42

2.1 Erhebungszeitraum 42

2.2 Patientenkollektiv 42

2.3 Genetische Analyse 42

2.4 Datenerhebung 42

2.5 Statistische Methoden 43

3. Ergebnisse 44

3.1 Demographische und klinische Merkmale des Patientenkollektivs 44

3.2 Gastrale Befunde: endoskopische, histologische und klinische Charakteristika 44

3.3 Duodenale Befunde: endoskopische, histologische und klinische Charakteristika 47

3.4 Kolorektale Befunde: endoskopische, histologische und klinische Charakteristika 51

3.5 Extraintestinale Manifestationen: Häufigkeit und chirurgische Behandlung 56

3.6 Klinische, endoskopische und histopathologische Befunde bei nicht kolektomierten FAP-Patienten 57

3.7 Charakterisierung der Mutationen des *APC*-Gens und deren funktionelle Einteilung bei FAP-Patienten 59

3.8 Einfluss der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen auf die klinische Ausprägung der Erkrankung im Magen 64

3.9 Einfluss der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen auf die klinische Ausprägung der Erkrankung im Duodenum 68

3.10 Einfluss der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen auf das Alter zum Zeitpunkt der Kolektomie und das Auftreten von Desmoiden 72

4. Diskussion 75

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 75

4.2 Methoden und Fehlerquellen 76

4.3 Diskussion der Ergebnisse 78

4.3.1 Verteilung und Charakterisierung der Mutationen im *APC*-Gen 78

4.3.2 Relevanz der *APC*-Mutationslokalisation für den Magen 79

4.3.3 Relevanz der *APC*-Mutationslokalisation für das Duodenum 82

4.3.4 Relevanz der *APC*-Mutationslokalisation für das Kolon und Rektum 90

4.3.5 Relevanz der *APC*-Mutationslokalisation für das Auftreten von Desmoidtumoren 91

4.3.6 Schlussfolgerung und Ausblick 92

5. Zusammenfassung 95

6. Abbildungsverzeichnis 96

7. Tabellenverzeichnis 97

8. Literaturverzeichnis 99

9. Erklärung zum Eigenanteil 118

10. Danksagung 119

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
aFAP	Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
BSG	British Society of Gastroenterology
CHRPE	Congenitale Hypertrophie des retinalen Pigment-Epithels
CMMRD	Konstitutives Mismatch-Reparatur-Defizienz Syndrom
COX	Cyclooxygenase
DFMO	Difluormethyl-Ornithin
DKZ	Drüsenkörperzysten
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadissektion
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
InSiGHT	International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours
IPAA	Ileopouchanaler Anastomose
IRA	Ileorektale Anastomose
M	Mittelwert
MAP	MUTYH-assoziierte-Polyposis
MCR	Mutation Cluster Region
Mdn	Median
NAP	NTHL1-assoziierte Polyposis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PPAP	Polymerase-Proofreading-assoziierte Polyposis
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung

1. Einleitung

Bei der familiären adenomatösen Polyposis handelt es sich um ein autosomal-dominant vererbtes Tumorprädispositions-Syndrom, das neben dem Gastrointestinaltrakt auch extraintestinale Organe betreffen kann. Die Patienten weisen typischerweise Hunderte bis Tausende von adenomatösen Polypen insbesondere im Bereich des Kolons auf. Die ersten Polypen können bereits im Jugendalter entstehen und sind bis zum 30. Lebensjahr bei nahezu allen Patienten vorhanden (Petersen et al., 1991). Unbehandelt entwickeln die Betroffenen im Durchschnitt in der 3. bis 4. Lebensdekade ein kolorektales Karzinom. Klinisch bedeutsam sind außerdem Adenome im Bereich des Duodenums und der Papillenregion. Das frühzeitige Auftreten der Erkrankung, sowie die hohe Wahrscheinlichkeit der Karzinogenese machen Früherkennungsuntersuchungen, eine regelmäßige und engmaschige Betreuung der Patienten, sowie prophylaktische Maßnahmen wie zum Beispiel Risiko-reduzierende Operationen, bereits in frühen Jahren unabdingbar.

Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen gelten geschlechtsneutral. Sie beziehen sich gleichermaßen auf alle Geschlechter. Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die gleichzeitige Nennung verschiedener Geschlechtsformen verzichtet.

1.1 Epidemiologische Merkmale der familiären adenomatösen Polyposis

Es besteht eine große Spannbreite in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Bereits im Kindesalter kann es zur Erstmanifestation der Erkrankung kommen. Auf Grund eines milden Verlaufs oder des späten Aufsuchens eines Arztes kann es jedoch zur Verzögerung in der Diagnosestellung kommen. Die Angaben in der Literatur variieren. Es wird von einer Altersspanne von 8 bis 57 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 23,8 Jahren bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese berichtet (Bussey, 1976; Bussey et al., 1978).

Auch die Angaben zur Inzidenz in der Literatur weisen sehr große Schwankungen auf. Die Ergebnisse einer genetischen Studie aus dem Vereinigten Königreich im Jahr 1955 zeigen eine Inzidenzzahl von 1/8.300 (Reed und Neel, 1955). Bei anderen Studien aus verschiedenen Ländern umfassen die Angaben zur Inzidenz der Erkrankung einen Bereich von 1/6.850 bis 1/18.000 (Bisgaard et al., 1994; Pierce, 1968; Björk et al., 1999;

Bülow, 2003). Laut einer Schätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur aus dem Jahr 2009 betrifft die Erkrankung ungefähr 3-10/100.000 Personen in der Europäischen Union (Half et al., 2009). Bezüglich des Geschlechtes existieren keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankung (Syngal et al., 2015).

1.2 Mutationen im *Adenomatous-polyposis-coli*-Gen

Die FAP entsteht primär durch eine Keimbahnmutation des *APC*-Gens, welches auf Chromosom 5q21-q22 liegt (Bodmer et al., 1987). Nach der Two-Hit-Hypothese von Knudson aus dem Jahre 1971 kommt es bei heterozygoten Trägern einer Keimbahnmutation vor der Entstehung von Adenomen zusätzlich zu einer somatischen Mutation im zweiten APC-Allel, was in einem Funktionsverlust des Gens resultiert. Somatische Mutationen finden sich gehäuft im Bereich der sogenannten Mutation Cluster Region (MCR), die etwa die Codons 1250-1450 umfasst. Diese Region ist funktionell bedeutsam, da Mutationen hier häufig zu trunkierten APC-Proteinen mit stark eingeschränkter β-Catenin-Regulation führen und mit einem schweren kolorektalen Phänotyp assoziiert sind. Der Typ der somatischen Mutation wird maßgeblich von der Lokalisation der Keimbahnmutation bestimmt. Keimbahnmutationen nahe Codon 1300 sind häufig mit einem Allelverlust (Loss of Heterozygosity, LOH) assoziiert, während Keimbahnmutationen außerhalb dieses Bereichs meist zu trunkierenden somatischen Mutationen innerhalb der MCR führen (Lamlum et al., 1999; Nagase und Nakamura, 1993). Im Alter von 40 Jahren liegt bei dieser Patientengruppe eine nahezu vollständige Penetranz des FAP-Gens vor. Die Detektionsrate der Mutation bei klassischer Ausprägung der Erkrankung liegt bei ungefähr 80 % bis 90 %, während die attenuierte Form eine Mutationsdetektionsrate von rund 20 % bis 30 % aufweist (Spier et al., 2020). Bei ungefähr 25 % bis 30 % der FAP-Patienten handelt es sich um eine de novo Keimbahnmutation. Folglich tritt die Erkrankung auch sporadisch auf (Aretz et al., 2004). Die Mutationsrate liegt hier bei ca. 9 Mutationen pro Millionen Gameten pro Generation (Bisgaard et al., 1994). Neben klassischen Keimbahnmutationen können bei der familiären adenomatösen Polyposis auch Mosaikmutationen des *APC*-Gens auftreten. Dabei unterscheidet man Keimbahnmosaike, bei denen die Mutation nur in einem Teil der Keimzellen vorhanden ist und vererbt werden kann, von somatischen Mosaiken, bei denen die Mutation postzygotisch entsteht und auf bestimmte Gewebe beschränkt bleibt

(Aretz et al., 2007). Bislang sind über 800 verschiedene Mutationen weltweit bekannt, die zu einem großen Anteil die Codons 1309 und 1061 betreffen (Béroud und Soussi, 1996; Miyoshi et al., 1992b).

Die kodierende Region des Gens umfasst insgesamt 15 Exons, die die Information für ein 2843 Basenpaar großes Protein enthalten. Den größten Anteil der kodierenden Sequenz macht mit über 50 % das letzte der 15 Exons aus (Kinzler et al., 1991; Groden et al., 1991). Bei dem *APC*-Gen handelt es sich um ein Tumorsuppressorgen, das an verschiedenen Prozessen in der Zelle, unter anderem an der Zellzykluskontrolle, sowie der Zellmigration und Zelldifferenzierung beteiligt ist (Sieber et al., 2000). Betroffen von der genetischen Veränderung ist in mehr als zwei Drittel der Fälle das 5'-Ende des DNA-Strangs. Als Konsequenz kommt es in den meisten Fällen zu einer Verkürzung des Genprodukts. Zu den häufigsten Mutationstypen zählen insbesondere die Nonsense- und die Frameshift-Mutation, welche durch eine Substitution, Insertion oder Deletion auf der DNA-Ebene hervorgerufen werden können (Kinzler et al., 1991). In Folge kommt es auf der Proteinebene oftmals zu der Entstehung eines Stopp-Codons und somit zum Abbruch der Proteinsynthese (Miyoshi et al., 1992a). Neben den zuvor genannten Mutationsarten, spielen auch genetische Veränderungen im Bereich der Spleiß-Stelle, als auch große Deletionen eine Rolle (Kerr et al., 2013). Im Gegensatz zu den bereits aufgezählten Mutationstypen, spielen Missense-Mutationen nur eine untergeordnete Rolle, da sie extrem selten vorkommen (Polakis, 1997).

1.3 Rolle des Wnt/β-Catenin-Signalwegs in der Pathogenese

Das APC-Protein greift durch die Interaktion mit β-Catenin in den Wnt-Signaltransduktionsweg ein und übernimmt somit eine zentrale Rolle in der Regulation von Zellprozessen, wie dem Zellwachstum, der Zelldifferenzierung oder der Apoptose (Nugent et al., 1994). Neben der essenziellen Funktion als Strukturprotein nimmt β-Catenin eine wichtige Stellung in der Modulation der Genexpression ein. Durch die Bindung des Wnt-Proteins an den Rezeptor „Frizzeled“, wird das „Disheveled“-Protein aktiviert. Dieser Prozess resultiert in einer reduzierten Stabilisierung des Destruktionskomplexes, welcher ß-Catenin bindet und für die Degradation des Proteins durch Phosphorylierung zuständig ist. Der Destruktionskomplex setzt sich aus

Axin/Conductin, PP2A, GSK3 und APC zusammen (Hart et al., 1998; Behrens et al., 1998). Bei Abwesenheit des intakten APC-Proteins akkumuliert das β-Catenin im Zytoplasma und wird in den Zellkern transportiert. Dort kommt es zur Komplexbildung mit einer Gruppe von Transkriptionsfaktoren der TCF/LEF-Familie. Die Aktivierung der Transkription von verschiedenen Genen, wie das MYC- , das TCF1- oder das Cyclin D1-Gen, resultiert in einer unkontrollierten Proliferation der Zelle (Behrens et al., 1996). Der Einfluss des APC-Proteins auf die Kontrolle des Zellzyklus sowie auf die chromosomale Stabilität und die Reorganisation des Zytoskeletts ist nachgewiesen (Friedrich und Kullmann, 2003).

1.4 Funktionelle Domänen des Adenomatous-polyposis-coli-Proteins

Das APC-Protein umfasst eine Vielzahl an Domänen. Zu ihnen werden unter anderem die Oligomerisationsdomäne, die Armadillo-Repeats, die 15- und 20-Aminosäuren-Repeats, die SAMP-Repeats, die Basisdomäne und die C-terminale Region gezählt (Polakis, 1997).

Die Oligomerisationsdomäne befindet sich am N-terminalen Ende des Proteins und vermittelt die Bildung von Oligomeren (Joslyn et al., 1993). Dieser Abschnitt ist durch das wiederholte Auftreten eines bestimmten Sequenzmotives, das Heptadenmuster, gekennzeichnet. Durch Wechselwirkungen zwischen den hydrophoben Aminosäuren kommt es zur Formation der Coiled-Coils-Struktur. Für die Homo-Oligomerisation des APC-Proteins sind insbesondere die Aminosäuren 6 bis 57 verantwortlich (Groden et al., 1991; Su et al., 1993).

Für die Interaktion zwischen Proteinen, insbesondere für die Interaktion von β-Catenin mit dem APC-Protein und den Transkriptionsfaktoren spielt die Armadillo-Einheit eine essenzielle Rolle (Behrens et al., 1996). Sie setzt sich aus sieben Kopien eines 42-Aminosäure-Motivs zusammen und erstreckt sich über den mittleren Abschnitt des Proteins von Aminosäure 134 bis 671 (Peifer et al., 1994). In Studien wurde gezeigt, dass die Anzahl der Repeats für die intakte Bindung anderer Proteine relevant ist (Hülsken et al., 1994; Rubinfeld et al., 1995).

Im zentralen Drittel des APC-Proteins befinden sich drei 15-Aminosäure- und sieben 20-Aminosäure-Repeats. Der Bereich von Aminosäure 1020 bis 1169 enthält die drei 15-Aminosäure-Repeats und wird in der Literatur als Bindungsstelle von β-Catenin bezeichnet. Durch Ähnlichkeiten in der Sequenz besitzen die 20-Aminosäure-Repeats im Bereich von Aminosäure 1262 bis 2033 jedoch auch die Eigenschaft mit β-Catenin in Verbindung zu treten. Die Interaktion der Repeats mit β-Catenin setzt eine Phosphorylierung durch die Serin-Threonin-Kinase GSK3β voraus (Rubinfeld et al., 1996).

Die drei SAMP-Repeats, die sich aus den Aminosäuren Serin, Alanin, Methionin und Prolin zusammensetzen, befinden sich zwischen den Aminosäure-Repeats. Ihre Funktion umfasst die Vermittlung der Bindung an Axin (Kishida et al., 1998).

Das C-terminale Ende des APC-Proteins beinhaltet einen Abschnitt, der ungefähr 200 Aminosäuren miteinschließt und durch einen hohen Anteil an Arginin, Lysin und Prolin gekennzeichnet ist. Diese, auch Basisdomäne bezeichnete Einheit, liegt im Bereich von Aminosäure 2200 bis 2400 und fungiert als Bindungsstelle von Mikrotubuli. Durch die Mutation des APC-Gens bei der FAP kommt es nahezu in jedem Fall zur Deletion der Basisdomäne (Polakis, 1997).

Im Bereich des letzten Abschnitts der C-terminalen Region befindet sich die Bindungsstelle für das große humane Drosophila Tumorsuppressorprotein (hDlg), welches an verschiedene regulatorisch auf den Zellzyklus wirkende Proteine bindet (Matsumine et al., 1996).

1.5 Diagnostische Kriterien und Erstuntersuchung

Der Verdacht einer FAP kann laut dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gestellt werden, wenn eine Person mindestens 10 – 20 adenomatöse Polypen im Kolon oder Rektum aufweist, eine positive Familienanamnese in Bezug auf das Auftreten von kolorektalen Polypen besteht oder extraintestinale Manifestationen wie ein Hepatoblastom, eine CHRPE, ein Desmoidtumor oder eine kribriform-Morula-artige Variante des Schilddrüsenkarzinoms vorliegen (Adam et al., 2017). Das Lebensalter und die Lokalisation der Polypen spielen jedoch auch eine Rolle in der Diagnosestellung.

Neben der Histologie der Polypen ist die Erhebung der Familienanamnese, als auch die Untersuchung auf extraintestinale Manifestationen von großer Relevanz (Spier et al., 2020).

1.5.1 Molekulargenetische Diagnostik

Empfohlen wird eine genetische Testung bei einem Nachweis von 10 oder mehr Adenomen im Rahmen einer Koloskopiesitzung, sowie bei Patienten mit 10 oder mehr Adenomen und positiver Familienanamnese in Hinblick auf kolorektale Karzinome. Werden bei einer Person über einen längeren Zeitraum kumulativ mehr als 20 adenomatöse Polypen entdeckt, ist in diesem Fall eine genetische Überprüfung auf eine Mutation sinnvoll (Grover et al., 2012). Prädiktive Testungen im frühen Kindesalter werden in der Regel nicht durchgeführt, außer es ergeben sich Konsequenzen für die Behandlung des Patienten. Laut der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom, sollte man Personen, die als Mutationsträger in Frage kommen, eine genetische Beratung anbieten. Eine prädiktive genetische Testung kann dann im Anschluss, bei bekannter Keimbahnmutation in der betroffenen Familie, ab einem Alter von 10 Jahren erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF-Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Aktueller Standard in der genetischen Testung stellen Next-Generation-Sequencing-basierte Multigenanalysen dar. Weist ein Patient eine eindeutige klinische Symptomatik auf, kann auch im Falle eines fehlenden Mutationsnachweises die Diagnose einer adenomatösen Polyposis gestellt werden (Spier et al., 2020).

1.5.2 Endoskopische Diagnostik und Vorsorge des Magens

Die endoskopische Untersuchung des Magens im Rahmen des Screenings sollte die Entnahme von Probebiopsien an Drüsenkörperzysten (DKZ) in drei verschiedenen Segmenten miteinschließen (Vasen et al., 2008). Patienten, die Risikomerkmale für die Entwicklung eines Magenkarzinoms aufweisen, wie große solitäre Polypen, Polypenhaufen oder -teppiche, sollten kurze Untersuchungsintervalle von 3 bis 6 Monaten angeboten werden. Außerdem empfiehlt sich hier die Zangenbiopsie oder Schlingenresektion von zahlreichen proximalen Polypen, von auffälligen Polypen und von einzelnen Polypen im Antrum (Leone et al., 2019). Ein mögliches

Überwachungsschema, vorgeschlagen von Mankaney et al. im Jahr 2017, beinhaltet eine Untersuchung alle 3 Jahre bei Patienten mit vielen kleinen, low-grade Drüsenkörperzysten und jährliche Endoskopien bei Patienten mit großen Polypen, einzelnen großen DKZ sowie auffälligen histologischen Befunden (Mankaney et al., 2017).

1.5.3 Endoskopische Diagnostik und Vorsorge des Duodenums

Ein Screening des oberen Gastrointestinaltrakts mittels Ösophagogastroduodenoskopie wird aufgrund der hohen Prävalenz von Duodenalkarzinomen ab einem Alter von 25 Jahren empfohlen. Das zeitliche Intervall zwischen den Endoskopien richtet sich nach dem ermittelten Spigelman-Stadium sowie nach dem Befund der Papillenregion. Abhängig von diesen Faktoren kann das Untersuchungsintervall zwischen sechs Monaten und fünf Jahren variieren (Spigelman et al., 1989). Tabelle 1 zeigt die empfohlenen Untersuchungsintervalle für Endoskopien in Abhängigkeit vom Spigelman-Stadium (Tab.1). Laut der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom scheint ein Untersuchungsintervall von 3 Jahren für Patienten, die sich im Spigelman-Stadium I oder II befinden ausreichend zu sein (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF-Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Liegen Veränderungen im Bereich der Papillenregion vor, welche eine Größe von 10 mm überschreiten, sollte der zeitliche Abstand auf 1 Jahr reduziert werden und eine endoskopische Resektion erfolgen (van Leerdam et al., 2019).

Ideale Bedingungen für die optimale Untersuchung des Duodenums bietet die Chromoendoskopie, die Verwendung eines Duodenoskops und eines Standard-Endoskops und die optimale Sedierung und Anästhesie des Patienten (Groves et al., 2002b; Monahan et al., 2020). Bei der Chromoendoskopie handelt es sich um ein Diagnostikverfahren bei dem eine Farblösung (Chromogen) auf die Darmschleimhaut aufgetragen wird, um die Oberflächenstruktur der Polypen besser sichtbar zu machen. Die Chromoendoskopie verbessert nachweislich die Detektionsrate von Adenomen (Hüneburg et al., 2020) und kann insbesondere beim Nachweis kleinerer oder flacher Polypen hilfreich sein.

Der Fokus während der Untersuchung sollte nicht auf der Entfernung einer möglichst großen Anzahl von Polypen liegen, sondern auf der endoskopischen Detektion und Resektion von klinisch relevanten Veränderungen, insbesondere hochgradige IEN oder villöse und tubulo-villöse Adenome. Ab einer Größe von 10 mm ist eine Resektion von Polypen indiziert. Eine Biopsie von auffälligen Polypen sollte nur nach Ausschluss der Möglichkeit einer endoskopischen Resektion durchgeführt werden. Die routinemäßige Biopsieentnahme von unauffälligen Polypen ist auf Grund der Gefahr einer möglichen Fibrosebildung nicht empfohlen (van Leerdam et al., 2019).

Tab. 1: Empfohlenes Überwachungsintervall des oberen GI-Trakts auf der Grundlage der Spigelman-Klassifikation (Spigelman et al., 1989)

Spigelman-Stadium	**Zeitintervall zwischen den Endoskopien**
0/I	5 Jahre
II	3 Jahre
III	1 Jahr
IV	6 Monate / Erwägung einer Intervention

1.5.4 Endoskopische Diagnostik und Vorsorge von Kolon und Rektum

Um das Risiko der Karzinomentstehung zu reduzieren, sollten bei FAP-Patienten mit nachgewiesener Mutation oder positiver Familienanamnese jährliche Screening-Koloskopien ab einem Alter von 10 bis 12 Jahren durchgeführt werden. Liegt eine attenuierte Form der FAP vor, sollte die erste Koloskopie im späten Jugend- oder frühen Erwachsenenalter erfolgen und dann alle ein bis zwei Jahre wiederholt werden (Syngal et al., 2015). Laut der Guidelines der British Society of Gastroenterology (BSG), sowie der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) wird eine endoskopische Überwachung der FAP-Patienten alle ein bis zwei Jahre erst ab einem Alter von 12 bis 14 Jahren im Anschluss an eine positive genetische Testung empfohlen (Monahan et al., 2020; van Leerdam et al., 2019). Die Begründung liegt hierfür unter anderem in der niedrigen Rate an kolorektalen Karzinomen bei FAP-Patienten unter 20 Jahren (Vasen et al., 2008). Das Zeitintervall zwischen den Koloskopien orientiert sich an den InSiGHT-Stadien, die durch die Größe, Anzahl und Histologie der Polypen definiert werden

(Lynch et al., 2016c). Individuelle Risikofaktoren für einen fulminanten Verlauf oder ein frühe Erstmanifestation müssen in Hinblick auf den Beginn der Vorsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden. Im Rahmen der Koloskopie sollten alle Polypen mit einer Größe von über 5 mm entfernt werden (van Leerdam et al., 2019). Der positive Effekt der regelmäßigen endoskopischen Untersuchungen wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen. Es wird berichtet, dass der Anteil symptomatischer FAP-Patienten mit Karzinom signifikant höher ist (47 % – 69 %) als in der Patientengruppe, bei der das Karzinom im Rahmen eines Screenings entdeckt wurde (2 % – 4 %) (Vasen et al., 1990; Bülow et al., 1995; Karstensen et al., 2019). Auch im Anschluss an eine Kolektomie wird eine endoskopische Überwachung des Rektumstumpfes oder Pouches alle 1 bis 2 Jahre einschließlich der Resektion von Polypen > 5 mm oder jeglichen Polypen im Bereich der analen Transitionszone empfohlen.

1.5.5 Überwachung und Früherkennung extraintestinaler Manifestationen

Neben dem regelmäßigen Screening des Gastrointestinaltrakts sollten klinische Untersuchungen der Schilddrüse, wie zum Bespiel Sonographien, ab dem Jugendalter jährlich erfolgen (Monachese et al., 2019). Überwachungsstrategien der weiteren extraintestinalen Manifestationen, wie Neubildungen und Veränderungen im Bereich des hepatobiliären Systems, des Pankreas, der Knochen, der Haut und der Retina, sind bislang noch nicht implementiert. Treten bei einem Patienten klinische Symptome auf, die auf das Vorhandensein eines Desmoidtumors hinweisen, sollte eine vollständige Diagnostik initiiert werden. Im Gegensatz dazu existieren in den Guidelines keine Empfehlungen zur Durchführung einer Bildgebung des Abdomens als Screening-Verfahren. Vor einer Kolektomie kann eine CT-Untersuchung des Abdomens zur Detektion eines Desmoidtumors erwogen werden (Syngal et al., 2015).

1.6 Klinisches Erscheinungsbild der familiären adenomatösen Polyposis

Vom klassischen Erscheinungsbild der Erkrankung abzugrenzen ist die attenuierte Form der FAP (aFAP). Diese Form der Polyposis ist charakterisiert durch das Auftreten von unter 100 Adenomen im GIT-Trakt. Zudem geht sie mit einem geringeren Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms einher. Adenome und Karzinome entwickeln sich im Durchschnitt 10 – 15 Jahre später als bei der klassischen FAP und sind

vorwiegend in den proximalen Kolonabschnitten zu finden. Insbesondere gastrale Drüsenkörperzysten und Duodenaladenome sind bei diesen Patienten nahezu in jedem Fall aufzufinden (Lynch et al., 1995a). Die Möglichkeit des Auftretens von extrakolischen Manifestationen, wie Desmoidtumore, besteht auch in dieser Patientengruppe. Beiden Formen liegt eine Keimbahnmutation im *APC*-Gen zu Grunde, wobei bei der aFAP vorwiegend das 5'- oder 3'-Ende betroffen ist (Matsubara et al., 2000). Wie bei der klassischen FAP, sollte der behandelnde Arzt Kindern von betroffenen Elternteilen eine genetische Testung im Alter von 10 – 14 Jahren anbieten. Vorsorgeuntersuchungen bei Betroffenen sollten in der Regel im frühen Jugendalter beginnen und eine Sigmoidoskopie mit 12 Jahren, sowie eine Koloskopie mit 15 Jahren beinhalten. Jährliche Koloskopien erfolgen anschließend jährlich ab einem Alter von 20 Jahren, können jedoch auch nach individueller Abwägung in einem größeren Abstand durchgeführt werden (Knudsen et al., 2010). Die Indikation für eine prophylaktische Kolektomie wird häufig im Verlauf der Erkrankung gestellt, durchschnittlich im Alter von 20 – 25 Jahren. Die Entscheidung zwischen einer IRA und IPAA hängt unter anderem von der Anzahl der Adenome und dem Ausmaß des rektalen Befalles ab. Die Methode der Wahl stellt jedoch in den meisten Fällen die IRA dar (Vasen et al., 2001; Bülow et al., 2008).

1.6.1 Gastrale Manifestationen

Ein Befall des Magens in Form von Drüsenkörperzysten liegt bei über der Hälfte aller FAP-Patienten vor. Die Angaben zur Prävalenz variieren von 26 % bis über 80 % (Sarre et al., 1987; Bianchi et al., 2008; Church et al., 1992). Im Gegensatz zu den in der allgemeinen Bevölkerung sporadisch auftretenden DKZ, geht die FAP-assoziierte Form mit einer höheren Anzahl und atypischen Zellproliferationen einher. Zudem treten sie bereits in jungen Jahren auf (Wood et al., 2014). Es handelt sich meist um gruppiert stehende, wenige Millimeter große, halbkugelförmige Polypen im Bereich des Magenfundus und Korpus, die sich normalerweise farblich nicht von der umgebenden Schleimhaut unterscheiden (Sarre et al., 1987). Über einen Zusammenhang zwischen der Existenz von intestinalen Metaplasien, gastralen Adenomen oder einer schweren duodenalen Polyposis und dem Vorhandensein von DKZ wird nicht berichtet. Auch das Alter, Geschlecht und die Herkunft zeigen keine Assoziation zu einer starken

Ausprägung der DKZ. Aus den Läsionen können sich Adenome mit niedrig- bis hochgradigen Dysplasien und in seltenen Fällen auch Magenkarzinome entwickeln (Leone et al., 2019; Mankaney et al., 2017). In den letzten Jahren zeichnete sich ein wachsender Trend hin zu einer höheren Prävalenz von dysplastischen Veränderungen der DKZ auf, welche bei ungefähr 40 % der FAP-Patienten gefunden werden. Hierbei überwiegt der Anteil an low-grade Dysplasien. In einer Studie von Bianchi et al. aus dem Jahr 2008 wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Dysplasien und einem hohen Spigelman-Stadium nachgewiesen (Bianchi et al., 2008).

Adenome im Bereich des Magens können sich auf dem Boden von DKZ entwickeln, häufiger treten sie jedoch unabhängig von ihnen, zumeist im Bereich des Antrums auf. Außerdem können sie sich als de novo Polypen im Bereich von Fundus oder Corpus präsentieren. Ungefähr ein Zehntel bis ein Fünftel der FAP-Patienten weisen diese Neoplasien im Magen auf (Bianchi et al., 2008; Ngamruengphong et al., 2014). Histologisch werden die Adenome in verschiedene Unterformen eingeteilt. Je nach vorhandenen Charakteristika unterscheidet man zwischen den häufig vorkommenden tubulären und den selteneren tubulo-villösen und villösen Adenomen. Letztere gehen mit dem höchsten Entartungsrisiko einher (Walton et al., 2017).

Die Angaben zur Inzidenz von Magenkarzinomen reichen von 0,6 % bis zu 4,2 %. Das Risiko für FAP-Patienten aus der westlichen Welt unterscheidet sich kaum von dem der allgemeinen Bevölkerung, wohingegen Patienten aus Japan und Korea ein bis zu dreifach höheres Risiko aufweisen (Jagelman et al., 1988; Park et al., 1992). Mankaney et al. berichtete im Jahr 2017 von einem deutlichen Anstieg der Magenkarzinome bei einer Gruppe von 767 FAP-Patienten aus westlichen Ländern. Insgesamt wurde die Diagnose eines zumeist im proximalen Abschnitt lokalisierten Magenkarzinoms bei 1,3 % der Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 27 Jahren gestellt. Gemeinsame Merkmale dieser Patienten waren das Vorhandensein von zahlreichen Polypen in den proximalen Magenabschnitten zu Beginn der Untersuchungen, sowie das Auftreten von DKZ mit low- oder high-grade Dysplasien (Mankaney et al., 2017). In der Gruppe der Betroffenen liegt häufig ein fortgeschrittenes Spigelman-Stadium vor, sodass möglicherweise eine Assoziation zwischen der klinischen Ausprägung der Erkrankung im Magen und im Duodenum besteht. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich

die betroffenen Patienten meist in einem fortgeschrittenen Stadium und weisen eine Lymphknotenbeteiligung, sowie Metastasen auf (Walton et al., 2017).

1.6.2 Duodenale Manifestationen

Besonders häufig von der Erkrankung betroffen ist das Duodenum. In diesem Dünndarmabschnitt kommt es bei den FAP-Patienten mit einem Lebenszeitrisiko von bis zu 100 % zur Entstehung von Adenomen (Bülow et al., 2004; Spigelman et al., 1989; Domizio et al., 1990). Auch der Befall der Papilla duodeni major, auch Vatersche Papille genannt, wird häufig beobachtet. Bei den adenomatösen Polypen handelt es sich überwiegend um flache, sessile, weißliche Neoplasien, welche von Drüsengewebe abstammen und ein deutlich langsameres Wachstumsverhalten als Adenome im Bereich des Kolons zeigen (Burke et al., 1999).

Prädilektionsstellen für die Adenome befinden sich im mittleren und hinteren Drittel des Duodenums, insbesondere in der periampullären Region. Der überwiegende Anteil weist eine Größe von unter 10 mm auf (Domizio et al., 1990; Spigelman et al., 1989; Bertoni et al., 1996).

Die Einteilung der Adenome erfolgt anhand der Ausprägung der dysplastischen Veränderungen im Gewebe in eine leichtgradige oder eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie, auch high- und low-grade-Dysplasie genannt. Histologisch differenziert man je nach Wachstumsmuster zwischen einer tubulären, tubulo-villösen und villösen Form. Letztere weist eine starke Assoziation zu einer malignen Entartung auf (Spigelman et al., 1994).

Auf der Grundlage der Adenom-Karzinom-Sequenz entwickeln sich aus gutartigen Vorläuferläsionen Karzinome im Bereich des Duodenums (Spigelman et al., 1994). Eine Rolle in der Initiation der Karzinogenese spielen sogenannte DNA-Addukte, welche durch eine Reaktion von Karzinogenen mit der DNA entstehen. Dieser Prozess scheint sich häufiger im Bereich des Duodenums, als im Magen abzuspielen. Diese Tatsache unterstützt die Hypothese, dass die Gallensäuren eine relevante Position in der Pathogenese von Neoplasien einnehmen, zumal sich an den Orten mit der höchsten Gallensäurekonzentration im Duodenum auch die meisten Polypen befinden (Spigelman

et al., 1991). Das Lebenszeitrisiko für das Auftreten eines Duodenalkarzinoms beträgt bei FAP-Patienten bis zu 12 %. Somit stellt das Duodenalkarzinom die häufigste extrakolische maligne Neoplasie bei FAP-Patienten dar (Church et al., 1992). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besteht bei diesem Patientenkollektiv ein 100-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Duodenal- oder Papillenkarzinoms (Offerhaus et al., 1992). Eine Prädilektionsstelle für das Adenokarzinom stellt die Region der Papilla duodeni major im absteigenden Teil des Duodenums dar (Jagelman et al., 1988).

Die Ausprägung der duodenalen Polyposis wird mit Hilfe der Spigelman-Klassifikation beurteilt. Eingeschlossen werden Angaben bezüglich der Anzahl, der Größe, der Histologie und des Dysplasiegrades der Polypen im Bereich des Duodenums. Anhand des unterschiedlich hohen Scores erfolgt die Einteilung der Patienten in die Stadien 0 bis IV. Hierbei steht das Stadium 0 für die Abwesenheit von Polypen, wohingegen von Stadium I bis IV die Schwere des Befalls immer weiter zunimmt (Spigelman et al., 1989). In den Tabellen 2 und 3 sind die Angaben zum Spigelman-Score sowie zu den Spigelman-Stadien dargestellt (Tab. 2 und 3).

Angaben zur Häufigkeitsverteilung der Spigelman-Stadien lassen sich in verschiedenen Studien finden. Eine besonders umfangreiche prospektive Studie mit einem Patientenkollektiv aus 5 unterschiedlichen nordischen Ländern wurde im Jahr 2004 von Bülow et al. veröffentlicht (Bülow et al., 2004). Von 366 Patienten wiesen zu Beginn der Studie 34 % keine Polypen im Duodenum auf, 15 % befanden sich im Stadium I, 27 % in Stadium II, 17 % in Stadium III und zuletzt 7 % in Stadium IV. Ein Duodenalkarzinom wurde bei 0,5 % der Personen im Rahmen der ersten Endoskopie nachgewiesen, die Inzidenz über den gesamten Zeitraum lag bei 1,6 %, wobei insbesondere Patienten mit einem hohen Spigelman-Stadium betroffen waren. Faktoren wie Alter, Geschlecht und Zeit zwischen dem Diagnosezeitpunkt und dem Eintritt in die Studie hatten keinen signifikanten Effekt auf das Spigelman-Stadium. Die Größe und die Anzahl der Polypen nahmen mit der Zeit zu, als Konsequenz war auch ein Shift in den Spigelman-Stadien zu verzeichnen. Insbesondere bei den Patienten, die schon zu Beginn der Studie Adenome zeigten, konnte man diese Entwicklung nachweisen. Im Gegensatz dazu waren keine signifikanten Veränderungen in der Histologie und im Dysplasiegrad mit der Zeit zu erkennen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Tatsache, dass sich der Spigelman-

Score und somit auch das Spigelman-Stadium mit der Zeit verschlechtern (Bülow et al., 2004). In dieser und zahlreichen anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Duodenalkarzinoms und dem Vorliegen eines Spigelman-Stadiums IV gezeigt (Groves et al., 2002b; Bülow et al., 2004; Björk et al., 2001). Bei ungefähr der Hälfte der betroffenen Patienten wird jedoch ein Stadium IV vor Auftreten des Karzinoms nie erreicht. Während diese Personen im Vergleich zu Kontrollgruppen nachweislich größere Polypen und häufiger high-grade Dysplasien aufweisen, spielen eine fortgeschrittene Histologie und eine hohe Anzahl an Polypen eine untergeordnete Rolle (Thiruvengadam et al., 2019).

Tab. 2: Spigelman-Score, modifiziert nach Spigelman et al. (1989)

Eigenschaften der Polypen	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Anzahl	1 – 4	5 – 20	> 20
Größe (mm)	1 – 4	5 – 10	> 10
Histologie	Tubulär	Tubulo-villös	Villös
Dysplasiegrad	Low-grade	-	High-grade

Tab. 3: Spigelman-Stadien, modifiziert nach Spigelman et al. (1989)

Spigelman-Score	Spigelman-Stadium
0 Punkte	0
1 – 4 Punkte	I
5 – 6 Punkte	II
7 – 8 Punkte	III
9 – 12 Punkte	IV

1.6.3 Kolorektale Manifestationen

Der untere GI-Trakt ist der Hauptmanifestationsort der familiären adenomatösen Polyposis. Hier finden sich meist Hunderte bis Tausende von Polypen. Ohne jegliche Interventionen entstehen bei den FAP-Patienten mit einer nahezu 100-prozentigen Wahrscheinlichkeit im Verlauf der Erkrankung Karzinome. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen und eine rechtzeitige Kolektomie sind somit von großer

Relevanz. Das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms nimmt bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis mit dem Alter deutlich zu. Im frühen Erwachsenenalter liegt es noch bei etwa 7 %, im Alter von 50 Jahren bereits bei rund 95 % der Betroffenen (Kanth et al., 2017).

Ein Staging-System für die Schwere der Polyposis im Bereich von Kolon und Rektum wurde 2011 von Mitgliedern der International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors (InSiGHT) ins Leben gerufen. Ziel ist die Objektivierbarkeit des kolorektalen Befalls, angelehnt an das 1989 von Spigelman et al. implementierte Klassifikationssystem, wodurch ein besseres Management der Erkrankung ermöglicht wird. Basierend auf Anzahl und Größe der Adenome erfolgt die Einteilung in 5 verschiedene Stadien. Anhand dieser Kategorisierung kann nun durch eine korrespondierende Tabelle die Entscheidung für eine angemessene Behandlung getroffen werden. Das Alter als auch das Ausmaß der extraintestinalen Beteiligung werden im InSiGHT Polyposis Staging System nicht berücksichtigt. Tabelle 4 enthält die Angaben zur Stadieneinteilung und zu den empfohlenen Interventionen (Tab. 4). Während diese Tabelle Patienten mit intaktem Kolon betrifft, bezieht sich die darauffolgende Tabelle auf Patienten nach einer (Prokto-)Kolektomie (Tab. 5). Eine regelmäßige Untersuchung des Pouches oder des verbliebenen Rektumabschnitts, sowie die korrekte Beschreibung des Befundes sind von besonderer Relevanz (Lynch et al., 2016b).

Tab. 4: InSiGHT Poylposis Staging System – Kolon (nach Lynch et al., 2016)

Stadium	Endoskopischer Befund	Intervention	Kommentar
0	< 20 Polypen, alle < 5 mm	Erneute Koloskopie in zwei Jahren	Biopsie für histologische Auswertung
1*	20 – 200 Polypen, größtenteils < 5 mm, keiner > 1 cm	Erneute Koloskopie in einem Jahr	Erwägung einer Kolektomie bei hoher Polypenanzahl
2*	200 – 500 Polypen, < 10 Stück mit einer Größe von > 1 cm	Erneute Koloskopie in einem Jahr oder Polypektomie	Entfernung großer Läsionen als Alternative zur Operation
3*	500 – 1000 Polypen oder 10 –	Erneute Koloskopie	Entfernung einer großen

Stadium	Endoskopischer Befund	Intervention	Kommentar
	50 Polypen mit einer Größe von > 1 cm, die nicht komplett entfernt werden können	in einem halben bis ein Jahr oder Kolektomie	Anzahl von Polypen nur bei eindeutigen Gründen für OP-Verzögerung
4	> 1000 Polypen und/oder konfluierende Polypen, die einer endoskopischen Entfernung nicht zugänglich sind und/oder ein Karzinom	Klare Indikation für eine (Prokto-) Kolektomie innerhalb von 3 – 12 Monaten	OP-Verzögerung nur nach individueller Abwägung und eindeutigen Umständen

*Die Präsenz einer high-grade Dysplasie führt zu einem Upstaging in Stadium 4.

Tab. 5: InSiGHT Polyposis Staging System – Rektum & Pouch post OP (nach Lynch et al., 2016)

Stadium	Endoskopischer Befund	Intervention	Kommentar
0	0 - 10 Polypen, alle < 5 mm	Erneute Sigmoidoskopie in einem Jahr	
1*	10 - 20 Polypen, größtenteils < 5 mm, keiner > 1 cm	Abtragung der Polypen, erneute Sigmoidoskopie in einem Jahr	Erwägung einer Chemoprävention
2*	10 - 25 Polypen oder jegliche Polypen > 1 cm, die komplett reseziert werden können	Erneute Sigmoidoskopie in 6 Monaten, Bevorzugung einer Polypektomie	Entfernung großer Polypen notwendig, Erwägung einer Chemoprävention
3*	> 25 Polypen, die komplett entfernt werden können oder sessile inkomplett resezierte Polypen oder Hinweis auf eine high-grade Dysplasie	Erneute Sigmoidoskopie in 3 – 6 Monaten, Erwägung einer Proktektomie	Entfernung großer Polypen notwendig, Einholen einer zweiten Meinung sinnvoll

4	> 25 Polypen, die nicht vollständig entfernt werden können oder jegliche sessile inkomplett resezierte Polypen mit high-grade Dysplasie oder jedes invasive Karzinom	Indikation für eine Proktektomie oder Revision des Pouches +/- Ileostomie innerhalb von 3 Monaten	OP-Verzögerung nur nach individueller Abwägung und eindeutigen Umständen

*Die Präsenz einer high-grade Dysplasie führt zu einem Upstaging in Stadium 4.

1.6.4 Extraintestinale Manifestationen

Zu den extraintestinalen Manifestationen der FAP zählen neben Desmoidtumoren, Osteomen, Fibromen und Epidermoidzysten, auch Fehlbildungen der Zähne, sowie die kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE). Eine weitere Assoziation der Erkrankung besteht zu Tumoren des ZNS, Schilddrüsenkarzinomen und bösartigen Fehlbildungen im Bereich des hepatobiliären Systems (Spier et al., 2020).

Bei etwa ein Fünftel bis ein Viertel der Patienten kann ein Desmoid, ein gutartiger, solider, langsam wachsender Weichteiltumor, im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden. Die Diagnose wird in den meisten Fällen vor dem 40. Lebensjahr gestellt. Trotz seines nicht-invasiven Wachstumsverhaltens, zeigt der Tumor die Neigung zur Infiltration des umliegenden Gewebes, was zu Komplikationen und letzten Endes auch zum Tod führen kann. Im Gegensatz zu sporadisch auftretenden Desmoiden, befinden sich die FAP-assoziierten Läsionen zumeist intraabdominal und seltener im Bereich der Bauchwand oder extraabdominal. Eine Rolle in der Pathogenese der Tumorerkrankung scheinen chirurgische Eingriffe einhergehend mit einer Gewebeverletzung zu spielen, da der Großteil der Desmoidtumore innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren nach einer Operation detektiert wird. (Campos et al., 2015). In einigen Studien wird von einem Zusammenhang zwischen benignen oder malignen Neoplasien des Magens und Desmoidtumoren berichtet (Walton et al., 2017; Ngamruengphong et al., 2014).

Zu den selteneren Neoplasien, welche im Rahmen der Erkrankung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gehäuft auftreten können, zählt das Schilddrüsenkarzinom. In den meisten Fällen handelt es sich um die papilläre Form, die vor allem Frauen betrifft. Die Schätzungen zur Auftretenswahrscheinlichkeit innerhalb der Kohorte reichen von 1

– 4 % bis zu 11 %. Auch gutartige Veränderungen, wie Schilddrüsenknoten, sind bei den FAP-Patienten häufiger anzutreffen (Kanth et al., 2017; Feng et al., 2015).

Patienten mit einer beidseitigen CHRPE weisen häufig eine Mutation des *APC*-Gens auf, sodass eine genetische Diagnostik in diesen Fällen indiziert ist. Die Erkrankung der Retina geht mit gutartigen, asymptomatischen, pigmentierten Läsionen im Bereich des Fundus einher und ist bei über der Hälfte aller FAP-Patienten vorhanden. Bei Ausweitung in die Fovea besteht die Gefahr einer Beeinträchtigung des Visus (Rossato et al., 1996).

1.7 Therapie der familiären adenomatösen Polyposis

1.7.1 Therapie gastraler Manifestationen

Auffällige Läsionen im Bereich des Magens sollten während der Endoskopie identifiziert und reseziert werden, da es sich um Neoplasien in Form von konventionellen Adenomen oder Adenomen in Drüsenkörperzysten handeln kann. In sehr seltenen Fällen kann eine operative Entfernung des Magens bei Patienten mit fortgeschrittenen multifokalen Adenomen erwogen werden. Ein Teppich aus Polypen und große Polypen im proximalen Magenabschnitt, sowie große solitäre Polypen mit einer Größe von mindestens 2 cm stellen Risikomerkmale für ein Magenkarzinom dar, sodass auch in diesen Fällen eine prophylaktische Gastrektomie diskutiert werden kann (Leone et al., 2019). In jedem Fall stellt der Nachweis einer high-grade Dysplasie eine Indikation für die Resektion des Magens dar (Mankaney et al., 2017). Im Falle eines nachgewiesenen Magenkarzinoms existieren verschiedene Therapieschemata, die sich am Tumorstaging orientieren. In frühen Stadien besteht die Option der chirurgischen Therapie in Form von einer totalen oder partiellen Gastrektomie. Liegt jedoch bereits eine Lymphknotenbeteiligung oder eine Metastasierung vor, stellt die Chemotherapie die Methode der Wahl dar. Die mittlere Überlebensdauer ab dem Diagnosezeitpunkt liegt in dieser Patientengruppe bei ungefähr einem Jahr (Walton et al., 2017).

1.7.2 Therapie duodenaler Manifestationen

Informationen über den Befall des Duodenums erhält man durch die endoskopische Entfernung und histologische Aufarbeitung von Polypen. Die Resektion sämtlicher

vorhandener Polypen ist nicht von Vorteil, vielmehr sollte der Fokus während der Untersuchung auf auffälligen Läsionen liegen. Hierzu zählen unter anderem Polypen mit einer Größe über 1 cm.

Endoskopische Verfahren zur Abtragung der Polypen nehmen in der Behandlung von FAP-Patienten einen hohen Stellenwert ein. Im Gegensatz zu einer chirurgischen Therapie ist man mit dem endoskopischen Vorgehen in der Lage, das Duodenum zu erhalten und operationsassoziierte Risiken und Komplikationen zu umgehen. Zu dieser Gruppe zählt die Zangenbiopsie, die endoskopische Mukosaresektion (EMR), die endoskopische Submukosadissektion (ESD) sowie die Argon-Plasma-Koagulation (Basford und Bhandari, 2012).

Eine Entfernung kleinerer Polypen mittels Zange geht häufig mit zurückgelassenem Adenomgewebe einher, sodass man einer Schlingenabtragung meist den Vorzug gibt. Auch bei größeren Polypen wird dieses Verfahren primär angewandt. Im Falle eines flachen Polypen kann eine vorausgehende Unterspritzung mit Kochsalz von Vorteil sein. In der Regel wird bei sessilen flachen Polypen eine EMR durchgeführt. Zunächst erfolgt eine Unterspritzung der Läsion mit einer Kochsalz- sowie einer verdünnten Adrenalin-Lösung mit dem Ziel, die Mukosa abzuheben und das Perforations- und Blutungsrisiko zu minimieren. Im Anschluss kann der Polyp nun mit Hilfe einer Schlinge abgetragen werden. Mit diesem Verfahren ist man in der Lage, Läsionen mit einem Durchmesser von bis zu 20 mm in einem Stück zu entfernen. Dieser Prozess kann unter Verwendung von Reibung oder Strom ablaufen, man unterscheidet auch zwischen der kalten und heißen Schlinge (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), 2015). Die Erfolgsrate der EMR, definiert als vollständige Entfernung duodenaler Adenome, liegt bei 80 % bis 100%. Auf der anderen Seite geht dieser Interventionstyp jedoch mit einer hohen Rezidivrate von annährend 20 % einher, was die Relevanz einer sorgfältigen Durchführung und eines regelmäßigen Follow-ups unterstreicht. Durch den Einsatz von Clips, einer Adrenalin-Lösung oder eines Argon-Plasmastrahls können Blutungen während einer Endoskopiesitzung gestillt werden (Basford und Bhandari, 2012).

Optional können große, flache Polypen auch en-bloc mittels ESD reseziert werden, wobei dieser deutlich komplexere Eingriff mit einer längeren Eingriffsdauer sowie einer

höheren Komplikationsrate einhergeht (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF-Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Nach einer Markierung und submukosalen Injektion erfolgt eine den gesamten Polypen umfassende Inzision und anschließend die Dissektion innerhalb der Submukosa (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), 2015).

Im Rahmen der Argon-Plasma-Koagulation kann Gewebe mittels Stromübertragung über einen ionisierten Gasstrahl denaturiert werden. Auf Grund der höheren Rezidivrate im Vergleich zur EMR wird dieses Verfahren aktuell primär additiv eingesetzt (Basford und Bhandari, 2012).

Bei Befall der häufig betroffenen Papillenregion zeigt die endoskopische Papillektomie eine hohe Erfolgsrate (Norton et al., 2001; Norton et al., 2002). Es treten jedoch gehäuft Komplikationen wie Pankreatitiden, Blutungen und Abdominalschmerzen auf. Außerdem geht die Papillektomie mit einer hohen Rezidivrate einher, sodass engmaschige Kontrollen alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren nach dem Eingriff empfohlen werden (Ma et al., 2014). Im Fall eines besonders großen Papillenadenoms oder endoskopisch sichtbaren Anzeichen für Malignität wie Ulzerationen oder Spontanblutungen, sollte von diesem Verfahren abgelassen werden. Bezüglich des favorisierten Vorgehens herrscht aktuell noch keine Einigkeit. Die unmittelbare Papillektomie bei Detektion eines Adenoms steht der regelmäßigen endoskopischen Überwachung gegenüber (Burke et al., 1999). Weitere Behandlungsoptionen, die im Gegensatz zum endoskopischen Vorgehen mit einer höheren Morbidität und Mortalität einhergehen, stellen die chirurgische Papillektomie sowie die Duodenopankreatektomie dar (Palma, 2014).

Nach der Einteilung in die Spigelman-Stadien wird entschieden, ob ein operatives Verfahren indiziert ist. Bei Vorliegen des höchsten Stadiums, dem Spigelman-Stadium IV, kann die Durchführung einer pankreaserhaltenden Duodenektomie, einer partiellen Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple oder einer Pylorus-erhaltenden Duodenektomie durchaus erwogen werden, wobei ein regelmäßiges endoskopisches Follow-up mit endoskopischer Resektion auffälliger Läsionen ebenfalls den gewünschten Effekt erzielen kann (Moussata et al., 2014). Eine Duodenotomie mit gleichzeitiger Polypektomie spielt auf Grund der hohen postoperativen Komplikationen

und der nahezu in jedem Fall wiederauftretenden Polypen in der Behandlung keine Rolle mehr (Penna et al., 1998).

Die partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher, sodass die Indikation für diesen Eingriff streng abgewogen werden muss. Auch in spezialisierten Zentren beträgt die Mortalität bis zu 5 %, was unter anderem auf Anastomoseninsuffizienzen, Blutungen und Infektionen zurückzuführen ist. Postoperativ besteht ein erhöhtes Risiko für eine endokrine und ein noch deutlich höheres Risiko für eine exokrine Insuffizienz des Pankreas (Parc et al., 2011).

Eine weitere Option ist die Herstellung einer Pankreatikogastrostomie mit gleichzeitigem Erhalt des Pylorus. Durch die bestehende Funktion des Pylorus kann ein Gallereflux vermieden und das funktionale Outcome im Hinblick auf Diarrhöe, Dumping-Syndrome und Ulzerationen deutlich verbessert werden. Der Vorteil in der Anastomosenbildung zwischen Pankreas und Magen liegt in der niedrigen Spannungsbildung, der guten Durchblutung und der deutlichen Distanz zwischen der biliären und der pankreatischen Anastomose (Penna et al., 1998).

Von den zuvor genannten Operationsverfahren wird die pankreaserhaltende Duodenektomie in der aktuellen Leitlinie auf Grund der im Vergleich niedrigeren Mortalität und Morbidität empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF-Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Durch diesen Eingriff erzielt man die Entfernung der duodenalen Mukosa, während die exokrine Funktion des Pankreas und die pankreatikobiliäre Anatomie im Gegensatz zur Whipple-OP erhalten wird. Bei beiden Verfahren besteht die Gefahr einer postoperativen Pankreasfistelbildung und einer verzögerten Magenentleerung (Parc et al., 2011; Walsh et al., 2019).

1.7.3 Therapie kolorektaler Manifestationen

Die für den Krankheitsverlauf entscheidende Intervention stellt die rechtzeitige chirurgische Entfernung des Kolons da. Eine große Relevanz hat hierbei der Zeitpunkt des Eingriffs. Die Indikation für die Operation muss individuell nach Evaluation von Anzahl, Größe und Histologie der Polypen gestellt werden. Weist ein Patient eine

bioptisch gesicherte maligne Neoplasie oder klinische Symptome auf, die stark auf die Existenz eines kolorektalen Karzinoms hinweisen, wie zum Beispiel eine Obstruktionssymptomatik oder Blutungen, stellt dies eine absolute Indikation für eine chirurgische Behandlung dar. Ist ein endoskopisches Management von multiplen großen Adenomen nicht möglich, kann eine Kolektomie diskutiert werden. Ein operatives Vorgehen kann auch dann in Erwägung gezogen werden, wenn es zu einer signifikanten Zunahme der Adenome im Vergleich zur Voruntersuchung kommt, high-grade-Dysplasien auftreten oder eine adäquate endoskopische Überwachung nicht möglich ist. Das Ziel des Eingriffs besteht darin, das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms zu verhindern, das bei unbehandelten Patienten im Laufe ihres Lebens nahezu immer auftritt. Zu den unterschiedlichen Verfahren zählt man zum einen die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose (IRA) und zum anderen die Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose (IPAA). Eine weitere Option bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine Pouchanlage, wie zum Beispiel die Karzinominvasion des Beckenbodens oder ein in der Nähe gelegener Desmoidtumor, stellt die Proktokolektomie mit einem permanenten Ileostoma dar. Es sollte möglichst darauf geachtet werden, die Kontinenz des Patienten zu erhalten und andere operative Risiken zu minimieren. Da es im Rahmen einer Proktokolektomie im Gegensatz zur Kolektomie mit ileorektaler Anastomose neben der Resektion des Dickdarms auch zur Entfernung des Rektums kommt, zeigt sich bei diesem Operationsverfahren postoperativ ein besserer Outcome, was die Karzinomprophylaxe angeht. Somit wird dieser Eingriff bei FAP-Patienten bevorzugt (Kartheuser et al., 1996). Bei Belassung des Rektums besteht ein Risiko von ca. 13 % für die Entstehung eines Rektumstumpfkarzinoms nach 25 Jahren (Cosse et al., 1992). Zu den Nachteilen der IPAA zählt unter anderem ein erhöhtes Risiko einer Blasendysfunktion oder sexuellen Dysfunktion sowie eine mögliche Infertilität bei Frauen oder Unterschiede im funktionalen Ergebnis (Aziz et al., 2006). In dem aus Dünndarmabschnitten neugeformten Stuhlreservoir treten Adenome mit zunehmendem Alter und Abstand zur Operation sehr häufig auf. Hier besteht die Gefahr des Übergangs von high-grade Dysplasien zu invasiven Karzinomen, sodass eine regelmäßige endoskopische Überwachung des Pouches empfohlen wird. Die Literaturangaben zur Inzidenz im jeweiligen Patientenkollektiv reichen von 35 % bis 57 % (Groves et al., 2005; Parc et al., 2001; Wu et al., 1998). Eine Kolektomie mit

ileorektaler Anastomose ist der Eingriff der Wahl im Falle eines minimalen Befalls des Rektums. Die Risiken der Operation sind geringer als bei der IPAA, außerdem weist die IRA, was den Erhalt der Kontinenz angeht, ein gutes postoperatives Ergebnis auf. Insbesondere Patienten mit weniger als 5 Adenomen im Bereich des Rektums zeigen einen guten Verlauf nach dem Eingriff. Zudem weist diese Patientengruppe ein geringes Risiko für Rektumkarzinome oder eine notwendige Rektumresektion auf. Ein weiterer Faktor, der bei der IRA eine große Relevanz hat, ist der Mutationsort. Die Notwendigkeit einer Rektumresektion nach einer IRA ist bei Patienten mit einer Mutation an den Codons 1309 und 1328 häufiger gegeben (Church et al., 2001). Bei Patienten, die an der attenuierten Form der Krankheit leiden, sind regelmäßige endoskopische Untersuchungen des Kolons meist ausreichend, eine Kolektomie kann jedoch im Verlauf notwendig sein (Spier et al., 2020; Adam et al., 2017).

1.7.4 Therapie extraintestinaler Manifestationen

In den meisten Fällen kann ein Desmoidtumor zunächst engmaschig überwacht werden. Vor der Therapie sollte in jedem Fall ein Staging des Tumors erfolgen, das die Größe, Lokalisation, Symptomatik, das Wachstumsverhalten und die damit verbundenen Komplikationen berücksichtigt (Church et al., 2005). Als medikamentöse Therapie werden primär Sulindac, Tamoxifen oder Sorafenib eingesetzt. Eine operative Resektion dieser, zumeist intraabdominell lokalisierten, Läsionen nimmt in der Therapie auf Grund der hohen Rezidivrate eine sekundäre Stellung ein. Die Indikation für einen chirurgischen Eingriff besteht unter anderem im Falle einer intestinalen oder urethralen Obstruktion (Gounder et al., 2018; Tsukada et al., 1992; Quast et al., 2016). Bei Progredienz unter der Einnahme der zuvor genannten Substanzen können Desmoide optional mittels Zytostatika oder einer Radiatio therapiert werden (Gega et al., 2006).

1.8 Medikamentöse Chemoprävention bei familiärer adenomatöser Polyposis

Neben der chirurgischen Therapie besteht die Möglichkeit einer medikamentösen Behandlung zur Reduktion der Polypenlast. Ziel dieser Behandlungsmethode ist das Herauszögern eines chirurgischen Eingriffs sowie die Vermeidung einer Krankheitsprogression. Idealerweise sollte das Medikament eine niedrige Toxizität und eine gute Verträglichkeit aufweisen sowie mit niedrigen Kosten und einer globalen

Verfügbarkeit einhergehen (Bohan et al., 2020). In Deutschland ist zum aktuellen Zeitpunkt kein Medikament für diesen Zweck zugelassen, sodass die Entscheidung dafür oder dagegen individuell abgewogen werden muss. Die meisten klinischen Studien zu diesem Thema beziehen sich auf Patienten, die sich bereits einer prophylaktischen Kolektomie unterzogen haben. Hier ist das Ziel, die Anzahl der wiederkehrenden Adenome im Rektum möglichst gering zu halten. Eines der wichtigsten und am häufigsten eingesetzten Medikamente ist das nichtsteroidale Antirheumatikum Sulindac. Neben einer Reduktion der Adenomanzahl im Bereich von Kolon und Rektum wird auch von einer Reduktion des Durchmessers nach einem Behandlungszeitraum von 9 Monaten mit 300 mg täglich im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an nicht kolektomierten Patienten berichtet. Eine komplette Regression konnte nicht erreicht werden. Außerdem kam es nach Absetzen des Medikaments zum erneuten Aufflammen der Erkrankung (Giardiello et al., 1993). Nach dem Ende der Sulindac-Therapie sind engmaschige Nachkontrollen empfohlen, da die Formation von Polypen zwar blockiert, die Dysplasie-Karzinom-Sequenz jedoch nicht beeinflusst wird (Lynch et al., 1995b).

Ein weiteres Medikament, das im Rahmen der Chemoprävention zum Einsatz kommen kann, ist Celecoxib, ein selektiver COX-2-Hemmer. Eine im New England Journal veröffentlichte Studie aus dem Jahr 2000 zeigte eine signifikante Regression von kolorektalen Adenomen (28 %) nach einer 6-monatigen Behandlungsphase von FAP-Patienten mit einer Tagesdosis von 400 mg. Bei einer geringeren Dosis trat dieser Effekt nicht auf. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten vor und nach einer Kolektomie, was jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis der Studie nahm (Steinbach et al., 2000). Anzumerken sind hier die kardiovaskulären Nebenwirkungen des Medikamentes, die insbesondere im Falle der hier notwendigen hohen Tagesdosis Therapie limitierend sind. Eine weitere Studie von Burke et al., die sich mit dem Effekt von Celecoxib bei Kindern über einen Zeitraum von 5 Jahren beschäftigte, zeigte einen positiven Effekt. Während ein Viertel der Placebo-Gruppe eine Progression der Polyposis aufwies, erreichten nur ca. 13 % der Celecoxib-Gruppe diesen primären Endpunkt der Studie (Burke et al., 2017).

Die kombinierte Gabe von Celecoxib und Eflornithin (DFMO), ein irreversibler Hemmstoff des Enzyms Ornithin-Decarboxylase, führt im Vergleich zu alleinigen Therapie mit dem COX-2-Inhibitor zu keiner signifikanten Verbesserung des Adenombefalls (Lynch et al., 2016a). Auch die Kombination von Eflornithin mit Sulindac weist in Bezug auf die Krankheitsprogression keinen signifikanten Unterschied zur alleinigen Gabe einer der beiden Stoffe auf (Burke et al., 2020; Giardiello Francis M. et al.).

Ein neues Angriffsziel der medikamentösen Therapie stellt die Serin/Threonin-Kinase mTOR dar, welche an unterschiedlichen zellulären Prozessen wie der Proliferation oder Differenzierung beteiligt ist. Eine wichtige Rolle spielt das Enzym auch in der Angiogenese, der unkontrollierten zellulären Anabolie sowie der metastatischen Transformation. Diese Prozesse tragen zu der Evolution von benignem zu malignem Gewebe bei. Die Daten zum Einsatz von Rapamycin, einem mTOR-Inhibitor, bei der FAP sind sehr begrenzt. Die Ergebnisse einer Einzelfallstudie von Yuksekkaya et al. aus dem Jahr 2016, die sich mit dem Einsatz von Rapamycin bei zwei Kindern im Alter von 13 und 14 Jahren befasste, zeigte einen positiven Effekt der Therapie. Nach der täglichen Einnahme des Medikamentes über einen Zeitraum von einem Jahr beobachtete man eine deutliche Reduktion der Polypenlast im Kolon, außerdem eine Minimierung der Polypengröße und einen Shift von high-grade zu low-grade Dysplasien (Yuksekkaya et al., 2016). Trotz dieser positiven Ergebnisse kann der Einsatz von klassischen mTOR-Inhibitoren auf Grund der niedrigen therapeutischen Breite und der schwankenden Absorption und Bioverfügbarkeit mit schweren Komplikationen einhergehen. Eine Lösung dieses Problem stellt die Verkapselung von Rapamycin dar (Bohan et al., 2020).

1.9 Differenzialdiagnosen der familiären adenomatösen Polyposis

Eine wichtige Differenzialdiagnose der FAP stellt die durch eine biallelische Keimbahnmutation des Basen-Exzisionsreparatur-Gens MUTYH verursachte, autosomal-rezessiv vererbte MUTYH-assoziierte-Polyposis (MAP) dar. Die Erkrankung beruht auf einer somatischen Mutation in Form einer Substitution von Guanin gegen Threonin, die in einer Aktivierung von KRAS resultiert (Sampson et al., 2003). In der

Gruppe der Patienten mit kolorektaler Polyposis und ohne Nachweis einer Mutation im *APC*-Gen, liegt die Häufigkeit einer MAP bei ungefähr 15 % - 20 % (Aretz et al., 2013). Im Durchschnitt wird die Erkrankung im Alter von rund 45 Jahren diagnostiziert und somit deutlich später als bei der FAP. Außerdem weisen die Patienten im Vergleich weniger Adenome auf. Das Risiko eines kolorektalen Karzinoms liegt bei nahezu 100 % (Farrington et al., 2005). Insgesamt ähnelt das klinische Erscheinungsbild der MAP der attenuierten Form der FAP. Ein Befall des Duodenums mit Polypen liegt bei ca. 17 % der Patienten vor, mit einem Lebenszeitrisiko für ein Duodenalkarzinom von etwa 4 %. Desmoidtumore und Osteome werden im Gegensatz zur FAP nicht beobachtet, es treten jedoch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gehäuft extraintestinale Malignome, unter anderem Ovarial- und Blasenkarzinome sowie Tumore der Talgdrüsen auf (Vogt et al., 2009). Vorsorgeuntersuchung in Form von Koloskopien sollten den Patienten ab einem Alter von 18 Jahren alle zwei Jahre angeboten werden. Ab einem Alter von 20 – 25 Jahren sind zusätzliche endoskopische Untersuchungen der oberen GI-Traktes indiziert (Sampson und Jones, 2009).

Neben der FAP existieren weitere Subtypen der adenomatösen gastrointestinalen Polyposissyndrome. Hierzu zählt unter anderem die durch Keimbahnmutationen in den Polymerasegenen POLE und POLD1 verursachte, Polymerase-Proofreading-assoziierte Polyposis (PPAP). Wie bei der FAP geht auch diese Form mit einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster einher. Es kommt gehäuft zum syn- oder metachronen Auftreten von Karzinomen, welche im Vergleich zu anderen Formen der gastrointestinalen Polyposis nicht vorwiegend im Bereich des Kolons oder Rektums lokalisiert sind. In Bezug auf das Spektrum der extraintestinalen Malignome besteht eine Überlappung mit dem Lynch-Syndrom. In beiden Fällen liegen Assoziationen zu Glioblastomen und Ovarialkarzinomen vor (Spier et al., 2015). Gemeinsamkeiten im klinischen Erscheinungsbild zeigen außerdem mehrere Formen der Polyposis, die auf Mutationen in DNA-Reparaturgenen oder DNA-Mismatch-Reparaturgenen beruhen. Diese Gruppe schließt unter anderem die NTHL1-assoziierte Polyposis (NAP), das konstitutionelle MMR-Defizienz-Syndrom (CMMRD), sowie die MSH3-assoziierte Polyposis mit ein. Im Gegensatz zur FAP handelt es sich in diesen Fällen jedoch um autosomal-rezessiv vererbte Mutationen. Zusammenfassend weisen diese Unterformen in der Klinik große Parallelen zur attenuierten Form der FAP auf. Zudem besteht für die

Betroffen in unterschiedlichem Ausmaß ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung verschiedener Karzinome (Spier et al., 2020).

Verläuft die Suche nach Mutationen im APC-Gen ohne Befund, sollte differenzialdiagnostisch auch ein Lynch-Syndrom in Betracht gezogen werden. Hierbei handelt es sich um die häufigste genetische Erkrankung des Darms, die insgesamt für 2 % bis 4 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich ist (Burt et al., 1995). Die Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster. Als Ursache für das Lynch-Syndrom ist die Mutation in einem von fünf DNA-Mismatch-Reparaturgenen zu benennen. Abgesehen von dem hohen Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom (50 % - 80 %), weisen die Betroffenen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch extrakolische Malignome auf. Betroffen sind insbesondere das Endometrium, die Ovarien, der Magen, der Dünndarm, das hepatobiliäre System, sowie das ZNS (Rubenstein et al., 2015). Um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, ist eine endoskopische Überwachung des Kolons alle 1 – 2 Jahre mit Erreichen der Volljährigkeit indiziert. Auf Grund der hohen Inzidenz eines Endometriumkarzinoms können jährliche Biopsien und transvaginale Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden (Kanth et al., 2017).

Als weitere Differenzialdiagnose der FAP muss das Peutz-Jeghers-Syndrom im Rahmen der Diagnosestellung in Erwägung gezogen werden. Es gehört zu der Gruppe der hamartomatösen, autosomal-dominant vererbten gastrointestinalen Polyposissyndromen und weist eine Häufigkeit von 1:150.000 auf. Typische Charakteristika dieser Erkrankung sind die Histologie der Polypen, die Lokalisation der Polypen im Dünndarm sowie die perioralen Pigmentierungen (Spier et al., 2020). Neben der Hauptlokalisation der Polypen im Dünn- und Dickdarm, können sie auch im Bereich der Gallenblase, der Bronchien oder der Harnblase erscheinen. Auslöser des Syndroms ist eine Keimbahnmutation im *STK11*-Gen. Die ersten Symptome, wie gastrointestinale Blutungen, eine Anämie oder Abdominalschmerzen, können bereits im Kindesalter auftreten. Eine Vielzahl von unterschiedlichen Karzinomen, die im Rahmen der Erkrankung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit auftreten können, sind in der Literatur beschrieben. Hierzu gehören unter anderem Karzinome im Kolon, Dünndarm, Magen, Pankreas, sowie in der Brust und den Ovarien. Das kumulative Risiko für das Auftreten

eines Karzinoms liegt je nach Alter bei 2 % (20 Jahre) bis 85 % (70 Jahre) (Beggs et al., 2010).

1.10 Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei familiärer adenomatöser Polyposis

Bei der familiären adenomatösen Polyposis besteht zum Teil eine Assoziation zwischen dem Mutationsort und der klinischen Präsentation der Patienten, die in mehreren Studien beobachtet werden konnte. Besonders auffällig ist hierbei der Zusammenhang zwischen dem Genotyp und dem Manifestationsalter der Erkrankung, der Anzahl an Polypen im Kolon sowie dem Auftreten von extrakolischen Manifestationen. Erkenntnisse zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation sind von erheblichem Nutzen für die Interpretation genetischer Befunde sowie für das klinische Management der Patienten (Nieuwenhuis und Vasen, 2007). Die molekulargenetische Diagnostik hat jedoch nur einen eingeschränkten Nutzen für die Vorhersage des klinischen Verlaufs, da auch innerhalb einer Gruppe mit identischer Keimbahnmutation auf Grund unterschiedlicher Second Hits eine phänotypische Variabilität bestehen kann (Friedl et al., 2001). Des Weiteren können auch Mutationen, die mit einer besonders starken klinischen Ausprägung der FAP assoziiert sind, wie zum Beispiel die Mutation in Codon 1309, mit einem leichteren und verzögert einsetzenden Krankheitsverlauf einhergehen (D'Elia et al., 2018).

Eine Erklärung für die Variabilität der klinischen Ausprägung liefert die Two-Hit-Hypothese nach Knudson. Neben einer durch Vererbung gewonnen Keimbahnmutation, wird eine zweite, somatische Mutation benötigt, um die wachstumsregulierende Wirkung des Tumorsuppressorgens aufzuheben. Hierbei determiniert der Typ der Keimbahnmutation die Art der darauffolgenden Mutation. Liegt die Keimbahnmutation im Bereich von Codon 1300, kommt es häufig im Rahmen der zufälligen somatischen Mutation zu einem Verlust des noch intakten *APC*-Allels. Dieser Prozess wird auch als Loss of Heterozygosity (LOH) bezeichnet. In Konsequenz kommt es zum totalen Funktionsverlust des *APC*-Gens und zu einer schweren Polyposis. Im Gegensatz dazu, handelt es sich bei Mutationen am 5'- oder 3'-Ende des Gens, mit einer großen Distanz zu Codon 1300, meist um trunkierende Mutationen, die zu einem verkürzten Genprodukt führen. In diesem Fall bleibt ein Großteil des *APC*-Gens intakt, sodass die Betroffenen

häufig einen milden Polypenbefall oder einen attenuierten Phänotyp aufweisen (Nieuwenhuis und Vasen, 2007). Die Schwere der klinischen Ausprägung der FAP hängt davon ab, welche funktionellen Proteinreste nach der Keimbahnmutation und dem zweiten somatischen Ereignis erhalten bleiben. Mutationen in bestimmten zentralen Genabschnitten ermöglichen ein „optimales“ Maß an β-Catenin-Aktivität, dass das Tumorwachstum begünstigt, während sehr frühe Trunkierungen häufig mit einem zu starken Funktionsverlust und damit geringerer zellulärer Selektionsfähigkeit einhergehen (Lamlum et al., 1999; Groves et al., 2002; Fearnhead et al., 2001). Eine weitere Theorie befasst sich mit Rolle von Exon 9. Das alternative Spleißen von APC-Transkripten in diesem Bereich kann in der Entfernung des mutationstragenden Abschnittes des Exons resultieren, sodass auch hier eine attenuierte Form der FAP die Folge ist (Young et al., 1998).

1.10.1 Genotyp-Phänotyp-Korrelation im oberen Gastrointestinaltrakt

Während für die Polyposis des unteren Gastrointestinaltrakts Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beschrieben sind, fehlt bislang ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Mutationsort im *APC*-Gen und der Ausprägung duodenaler und gastraler Manifestationen (Friedl et al., 2001). In einigen Studien wurde eine Verbindung zu bestimmten Genabschnitten beobachtet, jedoch existiert keine einheitliche Meinung. Zu diesen Regionen zählen unter anderem das 3'-Ende ab Codon 1395 (Wallis et al., 1999), Exon 4 (Soravia et al., 1998), als auch der Bereich von Codon 564 bis 1465 (Enomoto et al., 2000). Laut einer Studie von Ficari et al. ist insbesondere das Codon 1395 für einen schweren Befall des oberen GI-Traktes verantwortlich (Ficari et al., 2000). Im Gegensatz dazu beobachteten Bertario et al. im Jahr 2003 das Auftreten von Adenomen im Duodenum bei Trägern von Mutationsvarianten im Bereich des Codons 976 bis 1067, wobei Mutationen im Bereich von Codon 934 mit einem besonders hohen Risiko einhergehen (Bertario et al., 2003). Ein Befall des Duodenums mit Polypen tritt seltener bei FAP-Patienten, deren Mutationen proximal des Codons 416 in Exon 9 lokalisiert sind, auf (Enomoto et al., 2000). Eine weitere Studie beschreibt eine sehr milde Form der duodenalen Polyposis, die häufiger bei Personen mit Mutationen vor Exon 9 auftritt. Zudem wurde eine Assoziation zwischen einem schweren Befall des

Duodenums und Mutationen im Bereich von Codon 479 bis 1700 festgestellt (Matsumoto et al., 2002).

Ergebnisse einer brasilianischen Studie von Oliveira et al. stimmen zu einem Großteil mit den Erkenntnissen von Enomoto et al. und Bertario et al. überein. Ein milder Befall des oberen GI-Trakts in Form von Drüsenkörperzysten und low-grade Dysplasien in gastralen und duodenalen Adenomen wurde bei Patienten mit Mutationen von Codon 213 bis 1309 nachgewiesen. Zwei Personen erkrankten an einem Magenkarzinom, die verantwortlichen Mutationen befanden sich in Codon 986 und 1166. Die Diagnose von high-grade Dysplasien in duodenalen und papillären Adenomen wurde bei Trägern von Mutationen an Codonposition 213, 805 oder 1602 gestellt. Zusammenfassend sind für das Auftreten von Adenomen im Bereich der Papille insbesondere Veränderungen in Exon 5 und 15 verantwortlich (Oliveira et al., 2019; Bertario et al., 2003; Enomoto et al., 2000).

In einer Fall-Kontroll-Studie von Thiruvengadam et al. aus dem Jahr 2019 wurde ein Zusammenhang zwischen Kolon- und Duodenalkarzinomen beschrieben. Die Tatsache, dass Patienten mit einem Duodenalkarzinom in ihrer Vorgeschichte häufig auch eine profunde kolorektale Polyposis und daraus resultierend maligne Neoplasien im Bereich des Dickdarmes aufwiesen, deutete auf eine mögliche Genotyp-Phänotyp-Korrelation hin (Thiruvengadam et al., 2019).

Basierend auf der Ausprägung der kolorektalen Polyposis, erfolgte im Rahmen einer Studie von Sample et al. die Einteilung von 150 FAP-Patienten in 5 unterschiedliche Gruppen. Bei allen Patienten mit einer Mutation, welche eine Assoziation zu einem profusen kolorektalen Befall aufwies (Codon 3750 bis 4392), wurden duodenale als auch gastrale Polypen detektiert. Die gleichen Beobachtungen wurden bei Trägern einer Deletion im Bereich des Promotors 1B gemacht. Zwar fand man bei Patienten mit einer attenuierten FAP in Hinblick auf den Mutationsort eine mildere klinische Ausprägung der Erkrankung im Duodenum, jedoch war der gastrale Phänotyp von dem der anderen Patienten nicht zu unterscheiden (Sample et al., 2018). Ähnliche Ergebnisse zeigte die schon zuvor erwähnte Studie von Matsumoto et al. aus dem Jahr 2002 (Matsumoto et al., 2002).

In einer Studie von Shimamoto et al. aus dem Jahr 2023 konnte eine Assoziation zwischen Mutationen im Bereich von Codon 1398 bis 1580 und einem schweren Befall des Magens in Form von multiplen gastralen Neoplasien oder gastralen Neoplasien mit high-grade Dysplasien festgestellt werden (Shimamoto et al., 2023). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den von Wallis et al. beschriebenen Assoziationen zwischen Mutationen in den Codons 1395 bis 1493 und dem Auftreten gastraler Adenome (Wallis et al., 1999). Zudem zeigt die Studie, dass APC-Keimbahnvarianten im Bereich von Codon 1398 bis 1580 mit einem schwereren Befall des Duodenums assoziiert sind, definiert als ein Spigelman-Stadium größer oder gleich 3.

1.10.2 Genotyp-Phänotyp-Korrelation im unteren Gastrointestinaltrakt

Eine besonders ausgeprägte Polyposis im Bereich des Kolons mit über 5000 Läsionen findet sich gehäuft bei Patienten mit Mutation im *APC*-Gen zwischen Codon 1250 und 1464 (Nagase et al., 1992a). Die Mutationen liegen in diesen Fällen häufig im Bereich der Mutation Cluster Region (MCR). Eine spezielle Stellung nehmen Mutationen im Codon 1309 innerhalb Exon 15 ein, bei denen es sich hauptsächlich um Deletionen von 5 Basenpaaren handelt. In mehreren Studien präsentierten sich Betroffene mit einem schweren Polypenbefall und einem frühen Beginn der Symptomatik. Außerdem versterben diese Patienten im Schnitt 10 Jahre früher an einem kolorektalen Karzinom als Personen, die einen anderen Mutationsort aufweisen (Ficari et al., 2000; Friedl et al., 2001; Caspari et al., 1994). Eine besonders aggressive und früh einsetzende Form des kolorektalen Karzinoms weist laut Bertario et al. auch eine Verbindung zu Mutationen in der Region zwischen Codon 1256 und 1303 sowie in zwei Arealen vor Codon 1250, 543 bis 713 und 976 bis 1067 auf (Bertario et al., 2003). Diese Beobachtung wurde auch in einer chinesischen Studie aus dem Jahr 2019 gemacht: Zwei der Probanden mit einer Mutation in Codon 609 wiesen schon in Kindes- und Jugendalter einen ausgeprägten Phänotyp mit über 1000 adenomatösen Polypen auf. Bei einem der zwei wurde darüber hinaus mit 25 Jahren ein kolorektales Karzinom diagnostiziert (Li et al., 2019).

Eine besondere Relevanz besitzt die molekulargenetische Diagnostik bei der Wahl des chirurgischen Verfahrens zur Entfernung des Dickdarmes. Vasen et al. beschrieb im Jahr 1996 einen massiven Befall des Rektums in einer Gruppe von Patienten mit einer

Mutation nach Codon 1250, die sich 20 Jahre zuvor einer Kolektomie mit ileorektaler Anastomose unterzogen hatten. Das Risiko für die Notwendigkeit einer Zweitoperation und die Entstehung eines Rektumkarzinoms war in dieser Patientengruppe deutlich höher als bei Personen mit einer Mutation vor Codon 1250. Diese Beobachtungen führten zu der Empfehlung von Vasen, bei den betroffenen Patienten eine pouchanale anstelle einer ileorektalen Anastomose durchzuführen (Vasen et al., 1996). Im Falle einer kolorektalen Polyposis, die auf eine Mutation im Bereich von 1250 bis 1464 zurückzuführen ist, besteht primär die Indikation für eine Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose. Der Verbleib des Rektumstumpfes im Rahmen einer Kolektomie mit ileorektalen Anastomose geht bei diesen Patienten mit einem sehr hohen Risiko für eine sekundäre Proktektomie einher (Nieuwenhuis et al., 2009).

Eine weniger stark ausgeprägte Polyposis, auch als intermediärer Typ bezeichnet, weist eine Assoziation zu Keimbahnmutationen zwischen Codon 213 und 1597 mit Aussparung der MCR (Codon 1250 bis 1450) auf (Nagase et al., 1992a; Bertario et al., 2003).

Die attenuierte Form der FAP, charakterisiert durch das Auftreten von unter 100 Adenomen und einer verzögerten Karzinomentstehung, zeigt ein typisches Verteilungsmuster der Mutationsorte im *APC*-Gen. Zu den drei mit der aFAP assoziierten Regionen zählen das Exon 4 und 5 umfassende 5'-Ende bis Codon 168, das Exon 9 (Codon 312 – 412) sowie das distale 3'-Ende des Gens bis Codon 1580 (Soravia et al., 1998; Friedl et al., 2001).

1.10.3 Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei extraintestinalen Manifestationen

Das Auftreten von Desmoidtumoren wird häufig bei Patienten mit Mutationen am 3'-Ende des *APC*-Gens, beginnend ab Codon 1400 oder 1444, beobachtet (Ficari et al., 2000; Friedl et al., 2001; Church et al., 2015). In dem Genabschnitt distal dieses Codons befinden sich Mutationsorte, welche eine Verbindung zu einer Vielzahl von extraintestinalen Manifestationen wie Desmoide, Osteome oder Epidermoidzysten, aufweisen. Patienten mit einer Mutation nach Codon 1444 erkranken oft an einer besonders ausgeprägten Form der Desmoidtumore, die mit schweren Komplikationen einhergehen kann (Caspari et al., 1995b; Church et al., 2015). Die Angaben in der

Literatur zu dem verantwortlichen Genabschnitt weisen Unterschiede auf. Laut Bertario et al. besteht für Mutationen nach Codon 1309 ein bis zu 6-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten dieser extraintestinalen Manifestationsform der FAP. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen zudem die Annahme, dass der überwiegende Teil der Patienten, die an einem Desmoidtumor erkranken und keine Augenbeteiligung im Sinne einer CHRPE aufweisen, Mutationen im Bereich von Codon 1445 und 1578 besitzen (Bertario et al., 2003; Caspari et al., 1995b; Bertario et al., 2001). Aufgrund des hohen Risikos für die Entstehung eines Desmoides nach einem operativen Eingriff empfehlen Friedl et al., die Kolektomie bei Patienten mit Mutationen nach Codon 1445 aufzuschieben (Friedl et al., 2001). In einer Studie von Shimamoto et al. konnte beobachtet werden, dass schwere Verläufe von Desmoidtumoren mit Mutationen im Bereich von Codon 1398 bis 1580 assoziiert sind, was mit den Berichten von Caspari et al. übereinstimmt. Im Gegensatz dazu konnten bei Patienten mit Mutationen distal von Codon 1581 keine schweren Ausprägungen von Desmoidtumoren beobachtet werden (Shimamoto et al., 2023).

Neben den Desmoidtumoren gehört die CHRPE zu den am häufigsten auftretenden Manifestationen innerhalb des FAP-Patientenkollektivs. Die Erkrankung der Retina weist eine starke Assoziation zu einem bestimmten Ort auf dem *APC*-Gen auf. Es handelt sich hierbei um Mutationen im Bereich von Codon 413 bis 1387 (Caspari et al., 1995b) sowie in einem etwas kleinere Abschnitt von Codon 542 bis 1309 (Giardiello et al., 1997; Bertario et al., 2003). Mutationen, die sich vor Exon 9 (Codon 413 – 439) befinden, sind bei Patienten mit einer CHRPE sehr selten anzutreffen (Enomoto et al., 2000).

1.11 Fragestellung und Hypothesen

Die Genotyp-Phänotyp Korrelation bei der familiären adenomatösen Polyposis kann eine wichtige Stellung im Patientenmanagement, insbesondere in der molekulargenetischen Diagnostik, der Überwachung und dem Einsatz von präventiven Maßnahmen, einnehmen. Zusammenhänge zwischen bestimmten Mutationsorten auf dem *APC*-Gen und der Schwere der kolorektalen Polyposis oder der Auftretenswahrscheinlichkeit von extraintestinalen Manifestationen sind bereits bekannt und in mehreren Studien beschrieben. Diese Informationen können unter anderem in die Entscheidung für eine frühzeitige Kolektomie, ein bestimmtes Operationsverfahren oder

ein engeres Überwachungsintervall miteinfließen, um den Patienten optimal zu versorgen.

Wegen der hohen Prävalenz der Polyposis im oberen GI-Trakt und der damit verbundenen hohen Mortalität durch Karzinome ist die Identifizierung von Assoziationen zwischen Mutationsort und klinischer Ausprägung besonders relevant. Die Ergebnisse bisheriger Studien variieren stark und die Frage nach einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation wird weiterhin kontrovers diskutiert. Während sich die aktuellen Guidelines bei der Frage der richtigen Startzeit für Screening-Untersuchungen im unteren GI-Trakt bereits an den genetischen Informationen orientieren, spielt dies bei der Überwachung des oberen GI-Trakts noch keine relevante Rolle. Entscheidungen bezüglich des Überwachungsintervalls sowie der chirurgischen oder endoskopischen Behandlung werden hauptsächlich auf Grundlage der Spigelman-Klassifikation getroffen.

Angesichts des aktuellen Wissensstands sind weitere Analysen von Patientendaten, insbesondere mit Fokus auf den oberen GI-Trakt, erforderlich, um mögliche Assoziationen zu identifizieren und das Patientenmanagement optimal zu gestalten. Auf dieser Grundlage wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragstellungen und Hypothesen behandelt:

(1) Wie stellt sich das Mutationsspektrum des *APC*-Gens in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Befunden dar?

(2) Lassen sich in unserem Kollektiv neue Zusammenhänge zwischen der klinischen Ausprägung der Erkrankung im oberen Gastrointestinaltrakt und Mutationen in spezifischen Codonbereichen des *APC*-Gens identifizieren, oder können bereits beschriebene Korrelationen bestätigt werden?

   (a) Sind Mutationen in spezifischen Codonbereichen des APC-Gens mit höheren oder niedrigeren Spigelman-Stadien assoziiert?

   Hypothese: Mutationen in spezifischen Codonbereichen des APC-Gens sind mit unterschiedlichen Spigelman-Stadien assoziiert.

(b) *Treten Papillenadenome häufiger bei Patienten mit Mutationen in spezifischen Codonbereichen des APC-Gens auf?*

Hypothese: Papillenadenome treten häufiger bei Mutationen in spezifischen Codonbereichen auf.

(c) *Treten Drüsenkörperzysten und Adenome im Antrum häufiger bei Patienten mit Mutationen in spezifischen Codonbereichen des APC-Gens auf?*

Hypothese 1: Drüsenkörperzysten treten häufiger bei Mutationen in spezifischen Codonbereichen auf.

Hypothese 2: Adenome im Antrum treten häufiger bei Mutationen in spezifischen Codonbereichen auf.

(3) *Sind Mutationen in spezifischen Codonbereichen des APC-Gens mit einem früheren oder späteren Zeitpunkt der Kolektomie sowie mit einer erhöhten Inzidenz von Desmoidtumoren assoziiert?*

Hypothese 1: Mutationen in spezifischen Codonbereichen des APC-Gens sind mit unterschiedlichen Zeitpunkten der Kolektomie assoziiert.

Hypothese 2: Desmoidtumore treten häufiger bei Mutationen in spezifischen Codonbereichen auf.

(4) Welchen Stellenwert nimmt die Analyse der Genotyp-Phänotyp-Korrelationen in der Vorhersage des Krankheitsverlaufs und der Entwicklung individualisierter Vorsorge- und Therapiekonzepten ein?

2. Material und Methoden

2.1 Erhebungszeitraum

Die Daten für die vorliegende Arbeit stammen von endoskopischen Untersuchungen des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts. Es wurden retrospektiv Befunde aus dem Zeitraum von 04/2006 bis 01/2019 ausgewertet. Die Daten wurden im Zeitraum von 10/2018 bis 01/2020 erhoben.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 109 an der FAP erkrankten Personen. Darunter befanden sich 56 Frauen und 53 Männer. Die FAP-Patienten sind am Nationalen Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn angebunden. Bei allen Teilnehmern der Studie wurde mindestens eine ÖGD am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt.

Die durchgeführten Untersuchungen fanden allesamt im Rahmen von Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen am Universitätsklinikum Bonn statt.

2.3 Genetische Analyse

Patienten wurde in der Vergangenheit eine genetische Analyse sowie eine humangenetische Beratung am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn angeboten. Die Ergebnisse flossen in die Auswertung mit ein.

2.4 Datenerhebung

Im Rahmen der Endoskopie des Duodenums und der anschließenden histologischen Aufarbeitung wurden unter anderem folgende Parameter erhoben: Polypenanzahl, Polypengröße, Histologie und Dysplasiegrad. Aus diesen Daten wurde der Spigelman-Score bestimmt und es folgte die Einteilung in eines der vier Spigelman-Stadien. Wenn im Verlauf vom Spigelman-Stadium V gesprochen wird, handelt es sich hierbei um das Vorliegen eines Karzinoms im Bereich des Duodenums. Ein Papillenadenom wurde endoskopisch nachgewiesen. An makroskopisch auffälligem Gewebe wurden Proben entnommen, histologisch untersucht und bei positivem Befund als Papillenadenom

gewertet. Analog hierzu wurden Biopsien an auffälligen Bereichen im Magen und Kolon durchgeführt. Die histopathologischen Befunde wurden schriftlich festgehalten. Die Klassifikation der Krankheitsausprägung im Kolon erfolgte durch die Erhebung des InSiGHT-Stadiums. Hierzu wurden die Größe und die Anzahl der Polypen, sowie der Dysplasiegrad herangezogen. Die Diagnose einer Pouchitis wurde anhand von endoskopischen und histologischen Daten gestellt. Die Pouchitis wurde als vorhanden gewertet, wenn sie in einer der Untersuchungen nachgewiesen wurde. Der Nachweis einer Helicobacter pylori Infektion geschah mittels histopathologischer Diagnostik. Im Rahmen von Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen mittels MRT wurden das Vorhandensein und die Ausprägung von Desmoidtumoren untersucht. Außerdem wurde den Patienten eine regelmäßige Untersuchung der Schilddrüse mittels Ultraschalls angeboten. Weitere klinische Befunde wurden im Rahmen der Anamnese und/oder körperlichen Untersuchung erhoben. Um die zahlreichen Befunde zusammenzufassen und somit eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde aus den Ergebnissen der verschiedenen Untersuchungen jeweils der schwerwiegendste Befund ermittelt. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die folgenden Fragestellungen auf diese Daten. Die Altersangabe entspricht entweder dem Alter zum Zeitpunkt der letzten Endoskopie oder dem Alter zum Zeitpunkt der Erhebung des schwerwiegendsten Befundes; dies wird entsprechend angegeben.

2.5 Statistische Methoden

Die Statistische Auswertung erfolgte mit SPSS-Version 30.0.0 (IBM. Corp, 2024). Das Signifikanzniveau wurde, wenn nicht anders angegeben, auf $p \leq 0{,}05$ festgelegt. Um Unterschiede zwischen den Gruppen der Regionen der Genmutationen (A-E) zu überprüfen wurden Fishers Exakte Tests für binäre Outcomes sowie Kruskall-Wallis Tests für ordinale Outcomes verwendet. Um Zusammenhänge zwischen zwei zumindest ordinalskalierten Variablen zu berechnen, wurde Spearmans Rangkorrelation verwendet (Eid et al., 2013; Field, 2009).

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Merkmale des Patientenkollektivs

In die Studie eingeschlossen sind insgesamt 109 FAP-Patienten aus 76 verschiedenen Familien. Die maximale Anzahl an Familienmitgliedern liegt bei 6, der Großteil der Familien ist mit einer oder zwei Personen vertreten. Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich kein Unterschied mit 56 Frauen (51,4 %) und 53 Männern (48,6 %). Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der letzten endoskopischen Untersuchung liegt bei 38,18 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,834 Jahren. Minimum und Maximum liegen bei 18 und bei 84 Jahren. Das Medianalter der Patienten beträgt 35 Jahre. Weitere allgemeine Daten des Kollektivs sind in Tabelle 6 zusammengefasst (Tab. 6).

Anhand der Verlaufsform unterscheidet man zwischen der klassischen FAP und der attenuierten Variante (aFAP). Unter unseren Patienten befinden sich 99 Personen mit der klassischen Form (90,8 %), die somit die überwiegende Mehrheit ausmachen. Die aFAP liegt bei 10 Personen (9,2 %) vor.

Tab. 6: Allgemeine demografische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Alter zum Zeitpunkt des höchsten Spigelman-Scores (Jahre)	M: 36,73; Mdn: 35 (SD: 14,69, Min: 18, Max: 84)
Alter zu Beginn des Screenings des oberen GI-Traktes am UKB (Jahre)	M: 34,97; Mdn: 33 (SD: 14,44, Min: 14, Max: 84)
Anzahl der ÖGDs (n)	Insgesamt 491, M pro Patienten: 4,5; Mdn: 3 (SD: 3,63, Min: 1, Max: 18)
Follow-up (Tage)	M: 905,11; Mdn: 727 (SD: 925,60, Min: 0, Max: 4304)

3.2 Gastrale Befunde: endoskopische, histologische und klinische Charakteristika

Die endoskopische Untersuchung des Magens, sowie die histologische Aufarbeitung von Biopsiematerial lassen Rückschlüsse auf das Vorhandensein von Drüsenkörperzysten und Adenomen ziehen. In unserem Patientenkollektiv weisen 89

Personen (81,7 %) Drüsenkörperzysten auf. Diese haben eine durchschnittliche maximale Größe von 7,69 mm (SD: 4,578 mm; Range: 2-25 mm). Bei 20 der insgesamt 109 Patienten wurde die Größe der Läsionen nicht festgestellt oder nicht dokumentiert. Der histologische Befund wies in 27 Patientenfällen (24,8 %) ein Adenom in den Drüsenkörperzysten nach, bei 82 Patienten (75,2 %) lagen keine derartigen Veränderungen vor. Zusammengefasst lassen sich diese Informationen Tabelle 7 entnehmen (Tab. 7).

Tab. 7: Häufigkeit von Drüsenkörperzysten, Adenomen in Drüsenkörperzysten und maximale Zystengröße

	Häufigkeiten (%)
Drüsenkörperzysten (n)	**n = 109**
Ja	89 (81,7 %)
Nein	20 (18,3 %)
Maximale Größe (mm)	**n = 89**
Mittelwert	7,69 mm
	(SD: 4,578, Min: 2 mm, Max: 25 mm)
Adenom in Drüsenkörperzysten (n)	**n = 109**
Ja	27 (24,8 %)
Nein	82 (75,2 %)

Neben Adenomen in Drüsenkörperzysten, lassen sich bei FAP-Patienten auch häufig Adenome im Antrum des Magens nachweisen. Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit von Adenomen im Antrum, das Vorkommen einer Helicobacter pylori-Infektion sowie das Auftreten beziehungsweise den Zustand nach Behandlung eines Magenkarzinoms (Tab. 8). In unserem Kollektiv liegen bei 24 Personen (22,0 %) Adenome im Antrum vor. Die Gruppe der Patienten ohne Adenome im Antrum umfasst 85 Personen (78,0 %). Die Besiedlung des Magens mit dem Bakterium Helicobacter pylori stellt einen Risikofaktor für weitere Erkrankungen dar. In dem Beobachtungszeitraum konnte bei 14 Patienten (12,8 %) mindestens einmal das Bakterium nachgewiesen werden, während bei 95 Personen (87,2 %) kein Nachweis erfolgte. Die Diagnose eines Magenkarzinoms wurde bei 3 Personen (2,8 %) schon vor Beginn des Beobachtungszeitraumes gestellt (Tab. 8).

Tab. 8: Häufigkeit von Adenomen im Antrum, Nachweis von Helicobacter pylori und Magenkarzinomen

	Häufigkeiten (%), n = 109
Adenom im Antrum (n)	
Ja	24 (22,0 %)
Nein	85 (78,0 %)
Helicobacter pylori (n)	
Ja	14 (12,8 %)
Nein	95 (87,2 %)
Magenkarzinom (n)	
Nein	106 (97,2 %)
Zustand nach Intervention	3 (2,8 %)

Genauere Informationen bezüglich der Adenome im Antrum sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die maximale Größe, die anhand der Endoskopiedaten von 22 Patienten ermittelt werden konnte, beträgt 12 mm (SD: 11,776 mm; Range: 2-50 mm). Der Großteil der Patienten (95,8 %) zeigt in der histologischen Aufarbeitung der Präparate ein tubuläres Muster sowie eine low-grade Dysplasie. Bei der häufigsten Intervention im Bereich des Antrums handelt es sich um die Entfernung der Polypen mittels Elektroschlinge (45,8 %), gefolgt von der Zangenbiopsie (41,7 %). Genauere Zahlen sind Tabelle 9 zu entnehmen (Tab. 9).

Tab. 9: Maximale Größe der Adenome im Antrum, histologische Befunde, Dysplasiegrad und Art der Intervention

	Häufigkeiten (%)
Maximale Größe (mm)	**n = 22**
Mittelwert	12,0 mm (SD 11,776, Min: 2 mm, Max: 50 mm)
Histologie (n)	**n = 24**
Tubulär	23 (95,8 %)
Tubulo-villös	1 (4,2 %)

Dysplasie (n)	**n = 24**
Low-grade	23 (95,8 %)
High-grade	1 (4,2 %)
Interventionen (n)	**n = 24**
EMR (Elektroschlinge)	11 (45,8 %)
Zangenbiopsie	10 (41,7 %)
EMR (kalte Schlinge)	2 (8,3 %)
Endoskopische Submukosadissektion	1 (4,2 %)

3.3 Duodenale Befunde: endoskopische, histologische und klinische Charakteristika

Tabelle 10 liefert einen Überblick über die endoskopisch ermittelten Befunde im Duodenum (Tab.10). Dargestellt sind Informationen bezüglich der Häufigkeit von Anzahl, Histologie und Dysplasiegrad sowie die durchschnittliche maximale Größe der Polypen. In die Häufigkeitsberechnung für die Polypenanzahl sind die Daten von 107 der insgesamt 109 Patienten miteingeflossen. Bei den zwei ausgeschlossenen Patienten wurde schon vor Beginn des Beobachtungszeitraumes am Universitätsklinikum Bonn eine Pylorus-erhaltende Whipple-OP durchgeführt, sodass eine Bestimmung der Polypenanzahl im Duodenum sowie von Größe, Histologie, Dysplasiegrad und Spigelman-Stadium nicht möglich ist. Die folgenden Angaben über die maximale Polypengröße, die Histologie und den Dysplasiegrad beziehen sich auf die 96 Patienten, die Polypen im Duodenum innerhalb des Untersuchungszeitraumes aufwiesen.

Die Mehrzahl der Patienten (66,4 %) weisen zwischen 1 und 40 Polypen im Duodenum auf, während 8,4 % zwischen 41 und 100 und 25,2 % mehr als 100 Polypen entwickeln. Die durchschnittliche maximale Polypengröße beträgt 13,5 mm (SD: 10,6 mm; Range 1–45 mm).

Hinsichtlich der Histologie zeigt sich, dass der überwiegende Anteil der Läsionen tubuläre Adenome (84,2 %) darstellt, während 14,7 % als tubulovillöse Adenome klassifiziert werden. Villöse Adenome treten nur vereinzelt auf (1,1 %).

Bezüglich des Dysplasiegrades liegen in 85,3 % der Fälle low-grade intraepitheliale Neoplasien (LGIEN) vor, während 14,7 % der Polypen high-grade intraepitheliale Neoplasien (HGIEN) aufweisen.

Tab. 10: Häufigkeit, Größe, Histologie und Dysplasiegrad der Polypen im Duodenum

Polypenanzahl (n)	**Häufigkeiten (%), n = 107**
Keine	11 (10,3 %)
1-4	6 (5,6 %)
5-20	30 (28 %)
>20	60 (56,1 %)
Maximale Polypengröße (mm)	**Durchschnittsgröße, n = 96**
	M: 13,73 mm (SD: 10,516, Min: 1 mm, Max: 45 mm)
Histologie (n)	**Häufigkeiten (%), n = 96**
Tubulär	61 (63,5 %)
Tubulovillös	31 (32,3 %)
Villös	4 (4,2 %)
Dysplasie (n)	**Häufigkeiten (%), n = 96**
Low-grade	85 (88,5 %)
High-grade	10 (10,4 %)
Karzinom	1 (1,0 %)

Die Schwere des Duodenumbefalls im Rahmen der Erkrankung wird anhand der Spigelman-Stadien eingeteilt. Die Angaben beziehen sich auf den jeweils schlechtesten endoskopisch erhobenen Befund und somit auf das höchste jemals erreichte Spigelman-Stadium im Beobachtungszeitraum. Abbildung 1 gibt die Häufigkeiten der verschiedenen Stadien graphisch wieder (Abb. 1). Es sind 107 Patienten eingeschlossen. Im Spigelman-Stadium 0 befinden sich 11 Patienten (10,3 %), 4 Patienten (3,7 %) weisen ein Stadium 1 auf. Der Anteil der Personen mit Spigelman-Stadium 2 liegt bei 25 Patienten (23,4 %), für das Stadium 3 liegt die Patientenanzahl bei 48 (44,9 %) und für das Stadium 4 bei 18 (16,8 %). Bei einem Patienten liegt das Spigelman-Stadium 5 vor, der prozentuale Anteil liegt hier bei 0,9 % (Abb. 1). Bei dieser Person ergab sich im Beobachtungszeitraum auf Grund eines histologisch

nachgewiesenen niedrig differenzierten Adenokarzinom des Duodenums mit Befall der Lymphknoten (pT2, pN1 (1/15), R0, G3, M0) die Indikation für eine chirurgische Resektion. Diese wurde in Form einer Whipple-OP am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt. Ebenfalls von einem Duodenalkarzinom betroffen waren 2 weitere Patienten. Da die Diagnose in diesen beiden Fällen jedoch nicht im Rahmen der Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen der Studienambulanz gestellt wurde, erfolgte keine Dokumentation eines Spigelman-Stadiums 5.

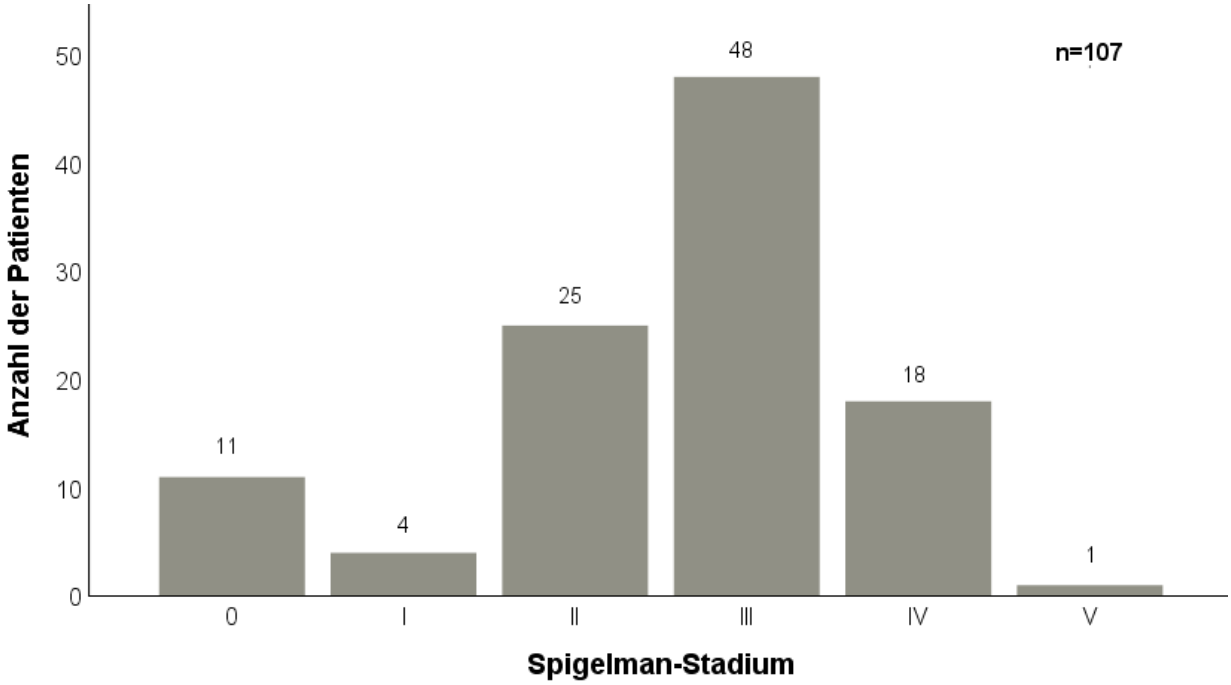

Abb. 1: Verteilung der Spigelman-Stadien bei Patienten mit duodenaler Polyposis

Im Rahmen der endoskopischen Untersuchung des Duodenums wurde zudem der Status der Papillenregion erhoben. Informationen über die Häufigkeit von Papillenadenomen, deren Größe, Histologie sowie Dysplasiegrad kann man Tabelle 11 entnehmen. Bei 37 der 109 untersuchten Patienten (33,9 %) konnten Papillenadenome nachgewiesen werden. Die mittlere Größe der resezierten Polypen beträgt 16,85 mm (SD 12,74 mm; Range 2–45 mm). Histologisch handelt es sich überwiegend um tubuläre Adenome (78,4 %), während 21,6 % als tubulovillöse Adenome klassifiziert werden. In Bezug auf den Dysplasiegrad zeigen 31,9 % der Polypen eine low-grade intraepitheliale Neoplasie (LGIEN) und 8,1 % eine high-grade intraepitheliale Neoplasie (HGIEN) (Tab. 11).

Eine endoskopische Schlingenabtragung der Papillenadenome fand bei 10 der 37 Patienten mit Adenom (27,0 %) statt. Der Anteil der Patienten mit Papillenadenom, die keiner Papillektomie unterzogen wurden, liegt bei 27 (73,0 %).

Tab. 11: Häufigkeit von Papillenadenomen, Größe, Histologie und Dysplasiegrad

Papillenadenom (n)	**Häufigkeiten (%), n = 109**
Ja	37 (33,9 %)
Nein	72 (66,1 %)
Größe (mm)	**Häufigkeiten (%), n = 13**
	Mittelwert: 16,85 mm (SD: 12,714, Min: 2 mm, Max: 45 mm)
Histologie (n)	**Häufigkeiten (%), n = 37**
Tubulär	29 (78,4 %)
Tubulo-villös	8 (21,6 %)
Dysplasie (n)	**Häufigkeiten (%), n = 37**
Low-grade	34 (91,9 %)
High-grade	3 (8,1 %)

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 489 ÖGDs erfasst. Es kamen unterschiedliche endoskopische Interventionen zur Biopsieentnahme, sowie zur Polypenabtragung zum Einsatz. Falls bei einer ÖGD verschiedene Interventionen angewendet wurden, wählte man die invasivste Methode. Die Abstufung der Invasivität erfolgt in der Reihenfolge: Endoskopische Mukosaresektion mit einer Elektroschlinge, Endoskopische Mukosaresektion mit einer kalten Schlinge, andere Verfahren (z.B. Argon-Plasma-Koagulation) und Zangenbiopsie. Zangenbiopsien stellen mit 273 Fällen (56,9 %) den häufigsten Eingriff dar, gefolgt von EMR-Verfahren mit kalter Schlinge (21,0 %) und elektrischer Schlinge (13,9 %). Argon-Plasma-Koagulationen (APC) und weitere Verfahren machen zusammen 4,1 % der Eingriffe aus. Die Zusammenfassung der Häufigkeiten der endoskopischen Interventionen im Duodenum ist Tabelle 12 zu entnehmen (Tab. 12).

Tab. 12: Häufigkeit der verschiedenen endoskopischen Interventionen im Duodenum

Endoskopische Intervention (n)	**Häufigkeiten (%), n = 380**
Zangenbiopsie	275 (52,6 %)
Keine	109 (22,3 %)
EMR (Elektroschlinge)	106 (21,7 %)
EMR (kalte Schlinge)	13 (2,7 %)
Andere (z.B. Argon-Plasma-Koagulation)	4 (0,8 %)

Eine chirurgische Intervention des Duodenums wurde im Verlauf bei 11 Patienten am Universitätsklinikum in Bonn durchgeführt. Hier wird zwischen verschiedenen Operationstypen unterschieden. Jeweils 3 Patienten erhielten eine Whipple-Operation (27,3 %) oder eine Pylorus-erhaltende Duodenopankreatektomie (27,3 %). Die restlichen 5 Patienten unterzogen sich einer Pankreas-erhaltenden Duodenektomie (45,5 %).

Die Indikation zur Risiko-reduzierenden chirurgischen Intervention musste in 6 der 11 Fälle (54,5 %) bei endoskopisch nicht mehr kontrollierbarer duodenaler Polyposis erfolgen. Bei 3 Patienten (27,3 %) wurde die Operation auf Grund des Nachweises eines Karzinoms im Bereich des Duodenums durchgeführt. Zwei weitere Personen erhielten eine chirurgische Intervention im Bereich des Duodenums, da zum einen eine Duodenalstenose und zum anderen ein Pankreatoblastom vorlag.

Die zwei zuvor erwähnten Patienten, dich vor Beginn des Screeningzeitraumes in einem externen Krankenhaus operiert wurden, sind hier nicht mitaufgeführt. Insgesamt liegt somit bei 13, der 109 Patienten (11,9 %) ein Zustand nach einer chirurgischen Intervention vor.

3.4 Kolorektale Befunde: endoskopische, histologische und klinische Charakteristika

Von den 109 in die Studie eingeschlossenen FAP-Patienten mussten sich 77 Personen im Verlauf der Erkrankung einer Kolektomie unterziehen, was einem Anteil von 70,6 % entspricht. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Eingriffes beträgt 29,1 Jahre (SD: 10,232, Minimum: 14 Jahre, Maximum: 64 Jahre). Bei 14 Patienten (18,1 %)

erfolgte der Eingriff auf Grund eines nachgewiesenen Karzinoms. In 26 Fällen (33,8 %) wurde die Kolektomie als prophylaktische Maßnahme bei manifester Polyposis oder Auftreten von high-grade Dysplasien durchgeführt, um der malignen Entartung vorzubeugen. Bei den verbleibenden Patienten (48,1 %) erfolgte der Eingriff aus weiteren medizinischen Gründen, beispielsweise therapieresistenter Beschwerden oder eingeschränkter endoskopischer Kontrollierbarkeit des Kolons (Tab. 13).

Tab. 13: Befunde vor Kolektomie

Befunde (n)	**Häufigkeiten (%), n = 77**
unbekannt	37 (48,1 %)
Polypen	22 (28,6 %)
Kolorektales Karzinom	14 (18,1 %)
High-Grade-Dysplasie	4 (5,2 %)

Bei den Patienten mit durchgeführter Operation im Bereich des Kolons kamen verschiedene chirurgische Verfahren zum Einsatz. Die Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage stellte dabei mit 50 Fällen (64,9 %) das mit Abstand am häufigsten gewählte Operationsverfahren dar. Eine Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma wurde bei 13 Patienten (16,9 %) durchgeführt, während eine subtotale Kolektomie mit Ileorektostomie in 10 Fällen (13,0 %) erfolgte. Lediglich 4 Patienten (5,2 %) erhielten eine partielle Kolektomie (Tab. 14).

Tab. 14: Übersicht der durchgeführten Operationsverfahren am Kolon

Operationstyp (n)	**Häufigkeiten (%), n = 77**
Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch	50 (64,9 %)
Proktokolektomie mit Ileostoma	13 (16,9 %)
Subtotale Kolektomie mit Ileorektostomie	10 (13,0 %)
Partielle Kolektomie	4 (5,2 %)

Nach der Kolektomie wurden bei den Patienten in regelmäßigen Abständen endoskopische Untersuchungen des unteren GI-Trakts durchgeführt. Untersucht wurden unter anderem die Anzahl, die Größe, die Histologie und die Dysplasie der Polypen. Mit

Hilfe dieser Angaben erfolgte die Einteilung der Patienten in verschiedene Stadien mittels der InSiGHT-Klassifikation. Bei den neun Patienten mit subtotale Kolektomie und ileorektaler Anastomose wiesen vier (44,4 %) ein InSiGHT-Stadium 3 auf. Ein Stadium 0 wurde bei zwei Patienten (22,2 %), ein Stadium 1 und 2 jeweils bei einem Patienten (11,1 %) sowie ein Stadium 4 bei ebenfalls einem Patienten (11,1 %) festgestellt (Tab. 15).

Unter den 47 Patienten mit Proktokolektomie und ileoanalem Pouch zeigten sich überwiegend niedrigere Stadien. Das InSiGHT-Stadium 0 wurde bei 19 Patienten (40,4 %), Stadium 1 bei 7 (14,9 %), Stadium 2 bei 6 (12,8 %), Stadium 3 bei 13 (27,7 %) und Stadium 4 bei 2 Patienten (4,3 %) diagnostiziert (Tab. 16).

Die Einteilung in die unterschiedlichen InSiGHT-Stadien erfolgte nur bei Patienten mit ileoanalem Pouch oder Ileorektostomie. Auf Grund von unzureichenden Angaben in den Befunden, konnte bei 4 der 60 Personen mit ileorektaler Anastomose das InSiGHT-Stadium nicht berechnet werden.

Tab. 15: InSiGHT-Staging nach subtotaler Kolektomie mit Ileorektostomie

InSiGHT-Stadium	**Häufigkeiten (%), n = 9**
0	2 (22,2 %)
1	1 (11,1 %)
2	1(11,1 %)
3	4 (44,4 %)
4	1 (11,1 %)

Tab. 16: InSiGHT-Staging nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage

InSiGHT-Stadium	**Häufigkeiten (%), n = 47**
0	19 (40,4 %)
1	7 (14,9 %)
2	6 (12,8 %)
3	13 (27,7 %)
4	2 (4,3 %)

Abbildung 2 zeigt die postoperative Verteilung der InSiGHT-Stadien in Abhängigkeit vom durchgeführten Operationsverfahren. Eingeschlossen wurden insgesamt 56 Patienten mit bekannter InSiGHT-Klassifikation, davon 47 nach Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch und 9 nach subtotaler Kolektomie mit ileorektaler Anastomose. Bei den Patienten mit Proktokolektomie und ileoanalem Pouch zeigen sich überwiegend niedrige InSiGHT-Stadien: 40 % der Patienten befinden sich in Stadium 0, 15 % in Stadium 1, 13 % in Stadium 2, während 28 % ein Stadium 3 und 4 % ein Stadium 4 aufweisen. Im Gegensatz dazu ist bei den Patienten mit subtotaler Kolektomie und ileorektaler Anastomose eine Verschiebung hin zu höheren Stadien erkennbar. Zwar befinden sich 22 % der Patienten im Stadium 0, jedoch weisen 44 % ein Stadium 3 und 11 % ein Stadium 4 auf. Die Stadien 1 und 2 werden jeweils bei 11 % der Patienten beobachtet (Abb. 2).

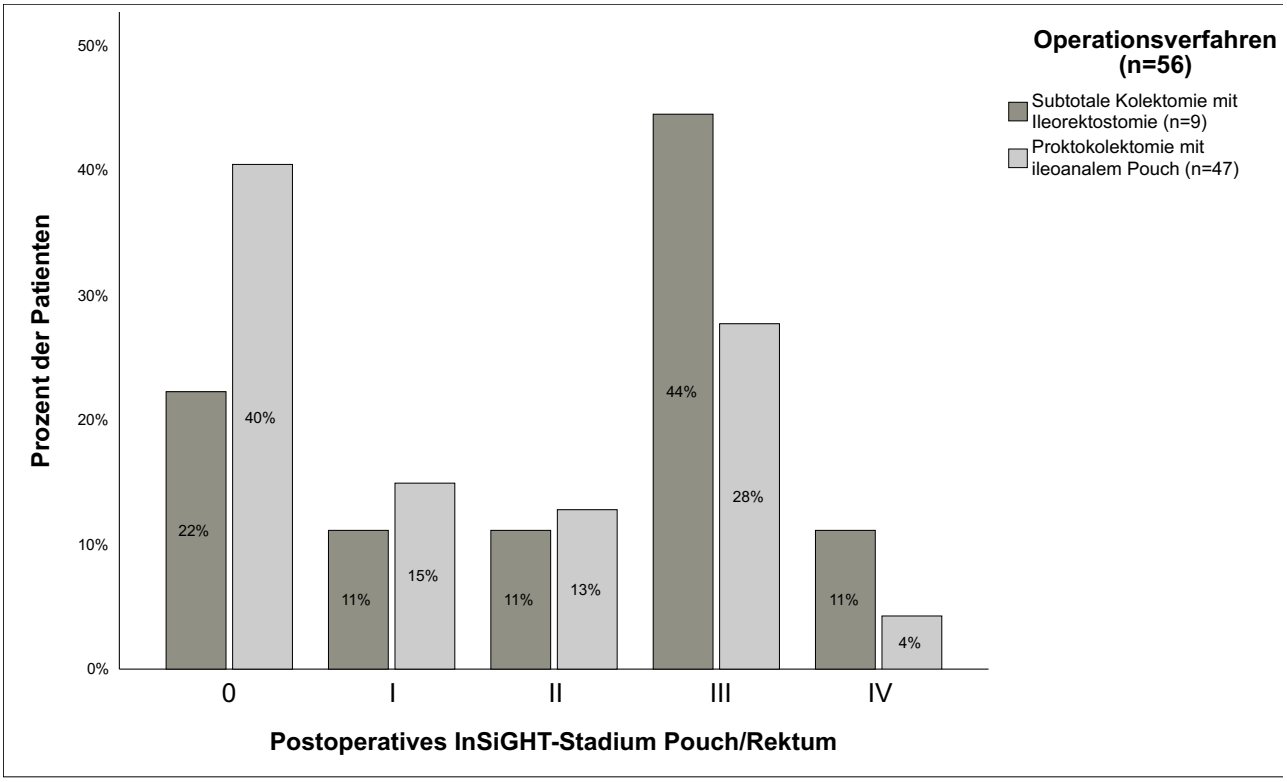

Abb. 2: Verteilung des postoperativen InSiGHT-Stadium Pouch/Rektum in Abhängigkeit vom gewählten Operationsverfahren

Für die Berechnung des postoperativen InSiGHT-Stadiums wurden die Anzahl, Größe und der Dysplasiegrad der Polypen im Rektum beziehungsweise Pouch erfasst. Die entsprechenden Daten sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt.

Bei den neun Patienten mit subtotaler Kolektomie und ileorektaler Anastomose weisen zwei (22,2 %) bis zu 10 Polypen, ein Patient (11,1 %) zwischen 10 und 20 Polypen und sechs Patienten (66,7 %) mehr als 20 Polypen auf. Die Größe der Polypen beträgt bei vier Patienten (44,4 %) höchstens 5 mm, bei einem Patienten (11,1 %) zwischen 5 und 10 mm und bei weiteren vier Patienten (44,4 %) über 10 mm. Bezüglich des Dysplasiegrades zeigen acht Patienten (88,9 %) eine low-grade intraepitheliale Neoplasie (LGIEN) und ein Patient (11,1 %) eine high-grade intraepitheliale Neoplasie (HGIEN) (Tab. 17).

Tab. 17: Anzahl, Größe und Dysplasiegrad der Polypen nach subtotaler Kolektomie mit Ileorektostomie

	Häufigkeiten (%), n = 9
Anzahl (n)	
0-10	2 (22,2 %)
10-20	1 (11,1 %)
>20	6 (66,7 %)
Größe (mm)	
0-5	4 (44,4 %)
5-10	1 (11,1 %)
>10	4 (44,4 %)
Dysplasie (n)	
LGIEN	8 (88,9 %)
HGIEN	1 (11,1 %)

Unter den 47 Patienten mit Proktokolektomie und ileoanalem Pouch ist die Polypenlast insgesamt geringer. 25 Patienten (53,2 %) weisen bis zu 10 Polypen, 7 (14,9 %) zwischen 10 und 20 Polypen und 15 (31,9 %) mehr als 20 Polypen auf. Die

Polypengröße beträgt bei 26 Patienten (55,3 %) bis zu 5 mm, bei 10 (21,3 %) zwischen 5 und 10 mm und bei 11 (23,4 %) über 10 mm. In Bezug auf den Dysplasiegrad zeigen nahezu alle Patienten (46 = 97,9 %) eine LGIEN, während nur ein Patient (2,1 %) eine HGIEN aufweist (Tab. 18).

Tab. 18: Anzahl, Größe und Dysplasiegrad der Polypen nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage

	Häufigkeiten (%), n = 47
Anzahl (n)	
0-10	25 (53,2 %)
10-20	7 (14,9 %)
>20	15 (31,9 %)
Größe (mm)	
0-5	26 (55,3 %)
5-10	10 (21,3 %)
>10	11 (23,4 %)
Dysplasie (n)	
LGIEN	46 (97,9 %)
HGIEN	1 (2,1 %)

Eine Komplikation der Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage ist die Entzündung des Gewebes, die als Pouchitis bezeichnet wird. Bei 33 von 50 Patienten mit Pouch (66,0 %) wurde im Beobachtungszeitraum mindestens einmal, teilweise auch mehrfach eine Pouchitis nachgewiesen. In den Befunden von zwei Patienten aus dieser Gruppe (4,0 %) konnten keine Angaben über das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein einer Pouchitis gefunden werden. Die restlichen 15 Personen (30,0 %) wiesen in keiner ihrer Endoskopiesitzungen Anzeichen einer Entzündung des Pouches auf.

3.5 Extraintestinale Manifestationen: Häufigkeit und chirurgische Behandlung

Im Rahmen der Erkrankung können außer des Magen-Darm-Trakts noch weitere Strukturen betroffen sein. Die Tabelle zeigt die zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden extraintestinalen Manifestationen in unserem Patientenkollektiv,

einschließlich Osteomen, Epidermoidzysten, kutanen Läsionen (z.B. Fibrome, Lipome), Schilddrüsenkarzinomen und Desmoidtumoren. Neben der reinen Prävalenz wird zusätzlich der Anteil der Patienten angegeben, bei denen die jeweilige Manifestation bereits chirurgisch reseziert wurde (Tab. 19).

Tab. 19: Auftreten und chirurgische Behandlung extraintestinaler Manifestationen

Häufigkeit (%), n = 109	**Ja (%)**	**Nein (%)**	**Bereits reseziert (%)**
Osteom	1 (0,9 %)	105 (96,3 %)	3 (2,8 %)
Epidermoidzyste	0 (0 %)	106 (97,2 %)	3 (2,8 %)
Kutane Läsion (z.B. Fibrome, Lipome)	1 (0,9 %)	106 (97,2 %)	2 (1,8 %)
Schilddrüsenkarzinom	0 (0 %)	103 (94,5 %)	6 (5,5 %)
Desmoidtumor	11 (10,1 %)	97 (88,9 %)	1 (0,9 %)

3.6 Klinische, endoskopische und histopathologische Befunde bei nicht kolektomierten FAP-Patienten

Neben den insgesamt 77 Patienten, die sich im Verlauf der Erkrankung einer Kolektomie unterziehen mussten, umfasst das Patientenkollektiv auch 32 nicht kolektomierte Patienten. Im Durchschnitt wurden bei jedem dieser Patienten 3 Koloskopien im Erhebungszeitraum durchgeführt. Eine extraintestinale Manifestation der FAP im Sinne eines Desmoidtumors konnte bei 2 Patienten (6,3 %) festgestellt werden.

Bezüglich der rektalen Polypenlast zeigt sich, dass die Mehrheit der Patienten 20–200 Polypen (68,8 %) aufweist, während 4 Patienten (12,5 %) weniger als 20 Polypen und 6 Patienten (18,8 %) mehr als 200 Polypen entwickeln. Histologisch dominieren tubuläre Adenome (68,8 %), während 31,3 % der Polypen eine tubulovillösen Befund aufweisen.

Der Dysplasiegrad ist in fast allen Fällen niedrig: 31 Patienten (96,9 %) zeigen eine low-grade intraepitheliale Neoplasie (LGIEN), nur ein Patient (3,1 %) weist eine high-grade intraepitheliale Neoplasie (HGIEN) auf.

Bezüglich der InSiGHT-Stadien liegt der Schwerpunkt auf moderaten Schweregraden: 3 Patienten (9,4 %) befinden sich im Stadium 0, 11 (34,4 %) im Stadium 1, 14 (43,8 %) im

Stadium 2 und 1 (3,1 %) im Stadium 4. Für 3 Patienten (9,4 %) ist das Stadium aufgrund unvollständiger Dokumentation nicht bestimmbar.

Auch in der Spigelman-Klassifikation, die den Schweregrad der duodenalen Polyposis beschreibt, dominieren niedrige bis mittlere Stadien. 9 Patienten (28,1 %) befinden sich im Stadium 0, 3 (9,4 %) im Stadium 1, 8 (25,0 %) im Stadium 2 und 12 (37,5 %) im Stadium 3. Stadium 4 tritt in dieser Gruppe nicht auf (Tab. 20).

Tab. 20: Anzahl, Histologiebefunde und Dysplasiegrade der Polypen im Rektum sowie Verteilung der InSiGHT- und Spigelman-Stadien bei nicht kolektomierten Patienten

	Häufigkeiten (%), n = 32
Polypenanzahl (n)	
0-20	4 (12,5 %)
20-200	22 (68,8 %)
200-500	6 (18,8 %)
Histologie (n)	
Tubulär	22 (68,8 %)
Tubulo-villös	10 (31,3 %)
Dysplasie (n)	
Low-grade	31 (96,9 %)
High-grade	1 (3,1 %)
InSiGHT-Stadium (n)	
0	3 (9,4 %)
1	11 (34,4 %)
2	14 (43,8 %)
3	0 (0%)
4	1 (3,1 %)
Unbekannt	3 (9,4%)
Spigelman-Stadium (n)	
0	9 (28,1 %)
1	3 (9,4 %)
2	8 (25,0 %)

3	12 (37,5 %)
4	0 (0%)

3.7 Charakterisierung der Mutationen des *APC*-Gens und deren funktionelle Einteilung bei FAP-Patienten

Bei allen Patienten konnte molekulargenetisch eine Mutation des *APC*-Gens nachgewiesen werden. Ausgenommen der großen Deletionen wurden insgesamt 51 verschiedene Mutationen erfasst, die sich von Codon 89 bis Codon 1986, vom 5'- bis zum 3'-Ende, erstrecken.

Tabelle 21 zeigt die verschiedenen Mutationsorte auf dem *APC*-Gen, sowie deren Häufigkeiten im Patientenkollektiv. Zudem enthält die Tabelle Informationen über das betroffene Exon oder Intron, die Mutationsform und die Konsequenz der Mutation auf der Proteinebene (Tab. 21). Unter den 109 Patienten befinden sich 8 Personen, bei denen eine Deletion ein oder mehrerer Exons oder eine Deletion des gesamten Gens vorliegt. Hierbei weisen 5 Personen eine heterozygote Mutation des gesamten *APC*-Gens auf und jeweils eine Person zeigt eine Deletion von Exon 14, vom vorderen Abschnitt des Exons 15 bzw. von Exon 14 und 15. Die anschließenden Auswertungen, die sich mit der Position des Codons beschäftigen, berücksichtigen diese 8 Patienten nicht. Beim überwiegenden Anteil der Patienten ohne Deletion des gesamten Gens sind ein oder mehrere Exons betroffen (96,1 %). Lediglich bei 4 Personen (3,9 %) konnte eine Mutation in einem Intron nachgewiesen werden. Die am häufigsten identifizierte Mutation ist eine Substitution von Cytosin durch Threonin im Bereich von Codon 283 (c.847C>T). Ebenfalls häufig nachgewiesen wurde eine Deletion von 5 Basenpaaren im Bereich von Codon 1309 (c.3927_3931delAAAGA). Zudem treten Substitutionen von Cytosin mit Guanin an den Codonpositionen 564 und 935 gehäuft auf. Deletionen des gesamten *APC*-Gens wurden insgesamt bei 5 Personen festgestellt (Tab. 21).

Tab. 21: Zusammenfassung der Alterationen der *APC*-Sequenz

Exon /Intron	Codon	Mutation	Konsequenz	Häufigkeit (%)
3 (E)	89	c.266C>G	Substitution*	3 (2,8 %)
15H (E)	127	c.3824_3831delGTTCATTA	Frameshift	1 (0,9 %)
4 (I)	178	c.532-8G>A	-	3 (2,8 %)
5 (E)	181	c.541C>T	Substitution*	4 (3,7 %)
5 (E)	213	c.637C>T	Substitution*	2 (1,8 %)
6 (E)	232	c.694C>T	Substitution*	1 (0,9 %)
7 (E)	247	c.739C>T	Substitution*	1 (0,9 %)
7 (E)	252	c.754dupA	Frameshift	2 (1,8 %)
8 (E)	283	c.847C>T	Substitution*	7 (6,4 %)
8 (E)	302	c.904C>T	Substitution*	1 (0,9 %)
9 (E)	332	c.994C>T	Substitution*	1 (0,9 %)
9 (E)	387	c.1158_1159delAC	Frameshift	3 (2,8 %)
9 (E)	405	c.1213C>T	Substitution*	2 (1,8 %)
9 (E)	423	c.1269delG	Frameshift	1 (0,9 %)
10 (E)	461	c.1381G>T	Substitution*	1 (0,9 %)
10 (E)	463	c.1307dupA	Frameshift	1 (0,9 %)
11 (E)	471	c.1412delG	Frameshift	1 (0,9 %)
11 (E)	478	c.1433T>A	Substitution*	1 (0,9 %)
11 (E)	499	c.1495C>T	Substitution*	3 (2,8 %)
11 (I)	517	c.1549-8A>G	-	1 (0,9 %)
10 & 11 (E)	517	c.1313-?_1549+?dup	Frameshift	1 (0,9 %)
12 (E)	542	c.1626+2T>C	-	1 (0,9 %)
13 (E)	554	c.1660C>T	Substitution*	4 (3,7 %)
9 (E)	554	c.1660C<T	Substitution*	3 (2,8 %)
13 (E)	554	c.1160C>T	Substitution*	1 (0,9 %)
13 (E)	564	c.1690C>T	Substitution*	5 (4,6 %)
14 (E)	615	c.1842delAinsCC	Frameshift	1 (0,9 %)
14 (E)	621	c.1858_1859dup	Frameshift	2 (1,8 %)
14 (E)	621	c.1861dup	Frameshift	1 (0,9 %)
15A (E)	653	c.1959delG	Frameshift	1 (0,9 %)
15B (E)	833	c.2498delG	Frameshift	1 (0,9 %)
15C (E)	872	c.2614dupA	Frameshift	1 (0,9 %)

Exon /Intron	Codon	Mutation	Konsequenz	Häufigkeit (%)
15C (E)	874	c.2621C>G	Substitution*	1 (0,9 %)
15C (E)	901	c.2701C>T	Substitution*	3 (2,8 %)
15C (E)	935	c.2805C>G	Substitution*	5 (4,6 %)
15C (E)	935	c.2805C>A	Substitution*	4 (3,7 %)
15E (E)	1055	c.3164_3168delTAATA	Frameshift	1 (0,9 %)
15E (E)	1062	c.3183_3187delACAAA	Substitution*	1 (0,9 %)
15E (E)	1068	c.3202_3205delTCAA	Frameshift	2 (1,8 %)
15E (E)	1134	c.3400delG	Frameshift	1 (0,9 %)
15F (E)	1156	c.3467_3470delAAGA	Frameshift	3 (2,8 %)
15F (E)	1235	c.3703delT	Frameshift	1 (0,9 %)
15G (E)	1309	c.3927_3931delAAAGA	Frameshift	5 (4,6 %)
15G (E)	1343	c.4026_4038del13	Frameshift	1 (0,9 %)
15H (E)	1460	c.4377delT	Frameshift	2 (1,8 %)
15I (E)	1548	c.4643delA	Frameshift	3 (2,8 %)
15 (E)	1634	c.4901del	Frameshift	1 (0,9 %)
15J (E)	1680	c.5038C>T	Substitution*	1 (0,9 %)
15 (E)	1687	c.5060G>A	Missense	1 (0,9 %)
15N (E)	1973	c.5917delA	Frameshift	1 (0,9 %)
15N (E)	1986	c.5957delT	Frameshift	2 (1,8 %)
14 (E)	-	Deletion Exon 14	Deletion	1 (0,9 %)
15 (E)	-	Deletion Exon 15	Deletion	1 (0,9 %)
14 & 15 (E)	-	Deletion Exon 14 & 15	Deletion	1 (0,9 %)
-	-	Deletion APC-Gen	Deletion	5 (4,6 %)

*Nonsense-Variante/Stoppcodon

Bei den am häufigsten von einer Mutation betroffenen Orte des *APC*-Gens handelt es sich in absteigender Häufigkeit um Codon 935, 554 und 283, gefolgt von Codon 1309 und 564. Im Folgenden werden die 8 Patienten mit einer Deletion ein oder mehrerer Exons oder einer Deletion des gesamten Gens nicht mit in die weiteren Berechnungen einbezogen.

Insgesamt wurden die APC-Varianten der 101 Patienten in fünf funktionelle Gruppen (A–E) entsprechend der betroffenen Genabschnitte eingeteilt. Gruppe A (prä-Armardillo-Wiederholungsregion; Codon 1-453) umfasst 32 Personen (31,7 %), Gruppe B

(Armardillo-Wiederholungsregion; Codon 454-1019) 43 Personen (42,6 %), Gruppe C (β-Catenin-/post-β-Catenin-Bindungsregion; Codon 1020-1250) 9 Personen (8,9 %), Gruppe D (kolorektale/post-kolorektale MCR-Region; Codon 1251-1580) 11 Personen (10,9 %) und Gruppe E (verbleibende Region; Codon 1581-2843) 6 Personen (5,9 %) (Abb. 3).

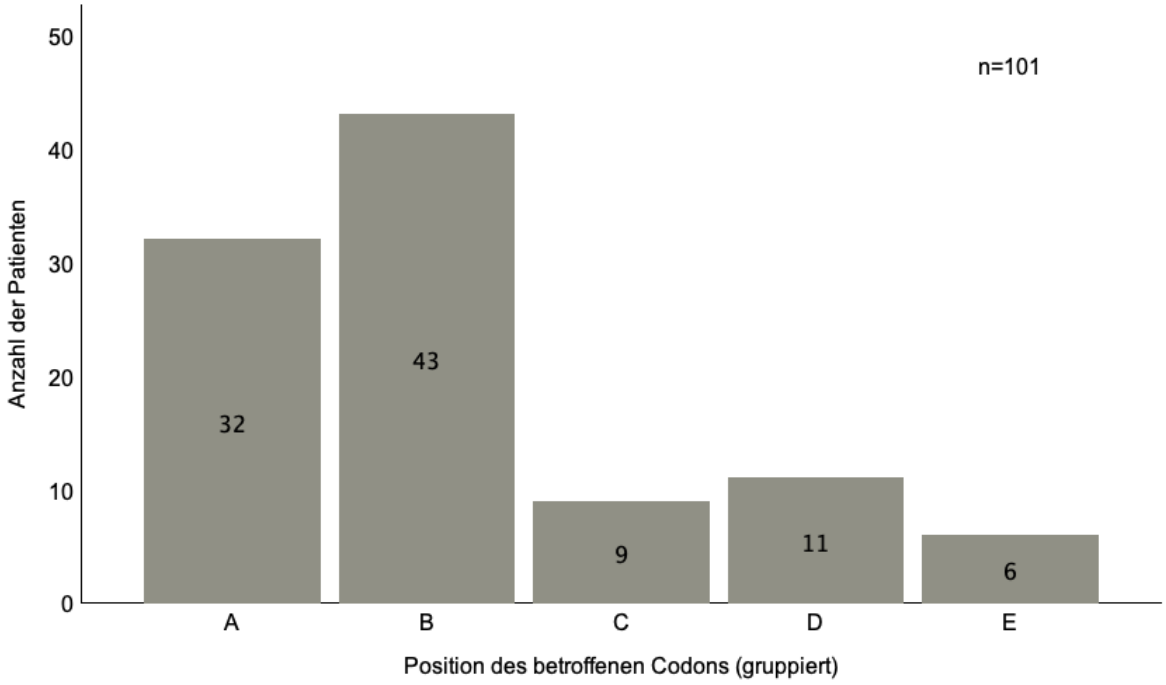

Abb. 3: Gruppierung der Mutationen in funktionelle Codonbereiche des *APC*-Gens

Vor der Beantwortung der anschließenden Fragestellungen erfolgte die Berechnung des Durchschnittsalters der Patienten zum Zeitpunkt des schlechtesten Befundes in den 5 verschiedenen Gruppen. Es zeigt sich ein durchschnittliches Alter von 36,56 Jahren in Gruppe A, von 38,81 Jahren in Gruppe B, von 31,33 Jahren in Gruppe C, von 31,55 Jahren in Gruppe D und von 50 Jahren in Gruppe E. Ein Kruskall Wallis Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den 5 Gruppen und dem Alter zum Zeitpunkt des schlechtesten Befundes (χ^2 (4) = 5.65, p = .227 ; Abb. 4).

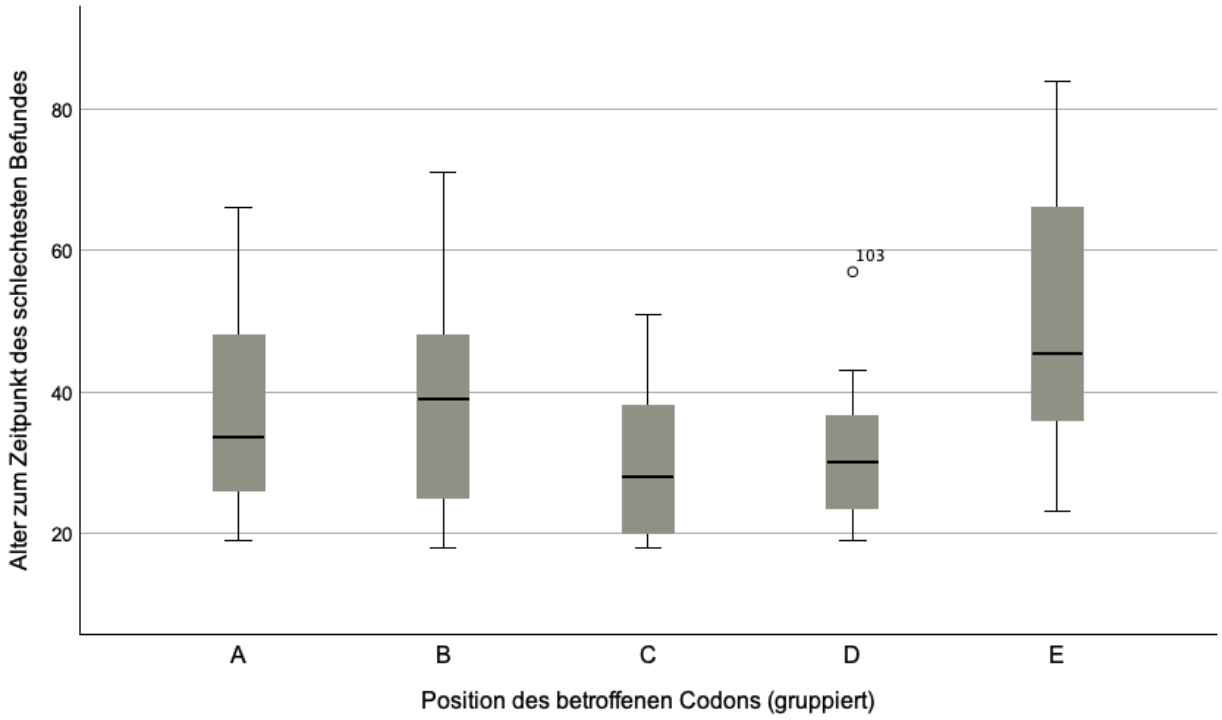

Abb. 4: Alter der Patienten zum Zeitpunkt des schlechtesten Befundes in Abhängigkeit von der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen (Gruppe A-E)

Für die Veränderung des Genabschnitts können verschiedene Mutationstypen verantwortlich sein. Hierzu zählen die Punktmutation durch Substitution eines Nukleotides mit einem anderen, die Deletion oder Duplikation eines oder mehrerer Nukleotide sowie die Änderung der Sequenz durch Deletion eines oder mehrerer Nukleotide mit anschließendem Austausch, bei der es nicht um eine Substitution, Inversion oder Konversion handelt.

Bei der Mehrheit unserer Patienten, insgesamt 60 Personen (55,0 %), liegt eine Substitution auf der DNA-Ebene vor. 40 Personen (36,7 %) weisen eine Deletion von Nukleotiden auf. Bei 8 (7,3 %) Personen wurde eine Duplikation, bei einer Person (0,9 %) eine Deletion mit anschließender Insertion detektiert.

Die Veränderung der DNA-Sequenz führt zur Integration abweichender Aminosäuren, wodurch ein modifiziertes Protein gebildet wird. Durch die Deletion oder Insertion einer oder mehrerer Nukleotide kann es zur Verschiebung des Leserasters kommen, die auch als Frameshift-Variante bezeichnet wird. In Folge weisen alle Basentripletts ab dem

Mutationsort eine veränderte Sequenz auf, sodass entweder andere Aminosäuren codiert werden oder es zu einem verfrühten Abbruch der Translation kommt. Diese Variante liegt bei 40 FAP-Patienten (38,5 %) vor. Mit einer Anzahl von 56 Personen handelt es sich bei der Substitution um die dominierende Veränderung auf der Proteinebene. Der Austausch einer Aminosäure durch eine andere wird als Missense-Mutation bezeichnet. Infolge einer Substitution kann jedoch auch ein Stopp-Codon entstehen, ein Untertyp der Substitution, der als Nonsense-Variante bekannt ist. Detaillierte Angaben zu den Häufigkeiten finden sich in Tabelle 22 (Tab. 22).

Tab. 22: Häufigkeit von Mutationstyp und Veränderung auf Proteinebene

Mutationstyp	**Häufigkeiten (%), n = 109**
Substitution	60 (55,0 %)
Deletion	40 (36,7 %)
Duplikation	8 (7,3 %)
Deletion-Insertion	1 (0,9 %)
Konsequenz auf Proteinebene	**Häufigkeiten (%), n = 104**
Frameshift	40 (38,5 %)
Deletion	8 (7,7 %)
Substitution *(Nonsense-Variante/Stoppcodon)*	55 (52,9 %)
Substitution *(Missense)*	1 (1,0%)

3.8 Einfluss der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen auf die klinische Ausprägung der Erkrankung im Magen

Fischers Exakter Test zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Adenomen im Antrum und der Position des betroffenen Codons (p = .114; Tab. 23; Abb. 5). Wie in Tabelle 23 dargestellt, treten Adenome im Antrum in allen Codongruppen (A-E) auf, wobei keine klare Häufung in einem bestimmten Genabschnitt erkennbar ist.

Tab. 23: Auftreten von Adenomen im Antrum in den Codongruppen (A-E)

Position des Codons	**Adenom im Antrum**	
	Ja	Nein
A (1-453)	4	28
B (454-1019)	9	32
C (1020-1250)	4	5
D (1251-1580)	4	7
E (1581-2843)	0	6

Abbildung 5 veranschaulicht diese Ergebnisse grafisch und zeigt den Anteil der Patienten mit und ohne Adenome im Antrum in den fünf Codongruppen (A–E).

Alle Personen mit Adenomen im Antrum weisen einen niedriggradigen Dysplasiegrad auf. Eine high-grade Dysplasie wurde bei einer Person mit einer Deletion von fünf Basenpaaren im Bereich von Codon 1309 nachgewiesen (c.3927_3931delAAAGA; Gruppe D).

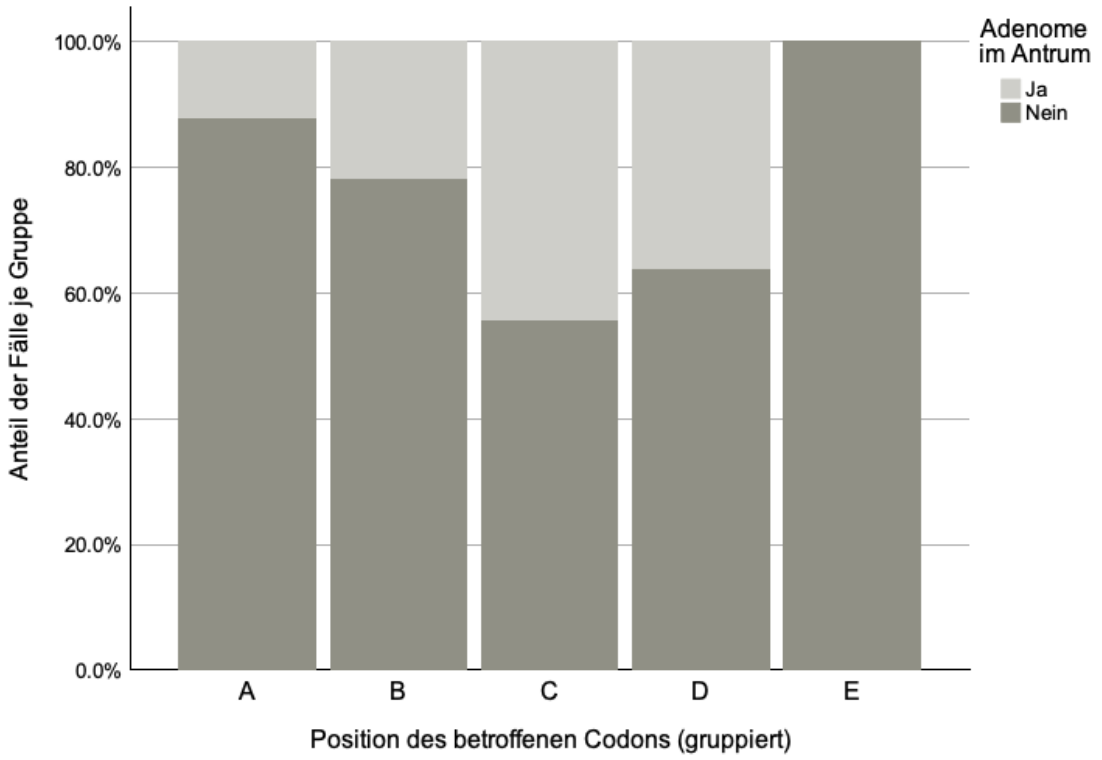

Abb. 5: Auftreten von Adenomen im Antrum in den Codongruppen (A-E)

Ein Kruskall Wallis Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Codongruppen hinsichtlich der Anzahl an Adenomen im Antrum (χ^2 (4) = 6.92, p = .140; Abb. 6). Wie in Abbildung 6 dargestellt, variiert die Anzahl der Adenome zwischen den einzelnen Gruppen nur geringfügig. Die Medianwerte liegen in allen Gruppen im niedrigen Bereich, wobei in Gruppe D ein Ausreißer beobachtet wird.

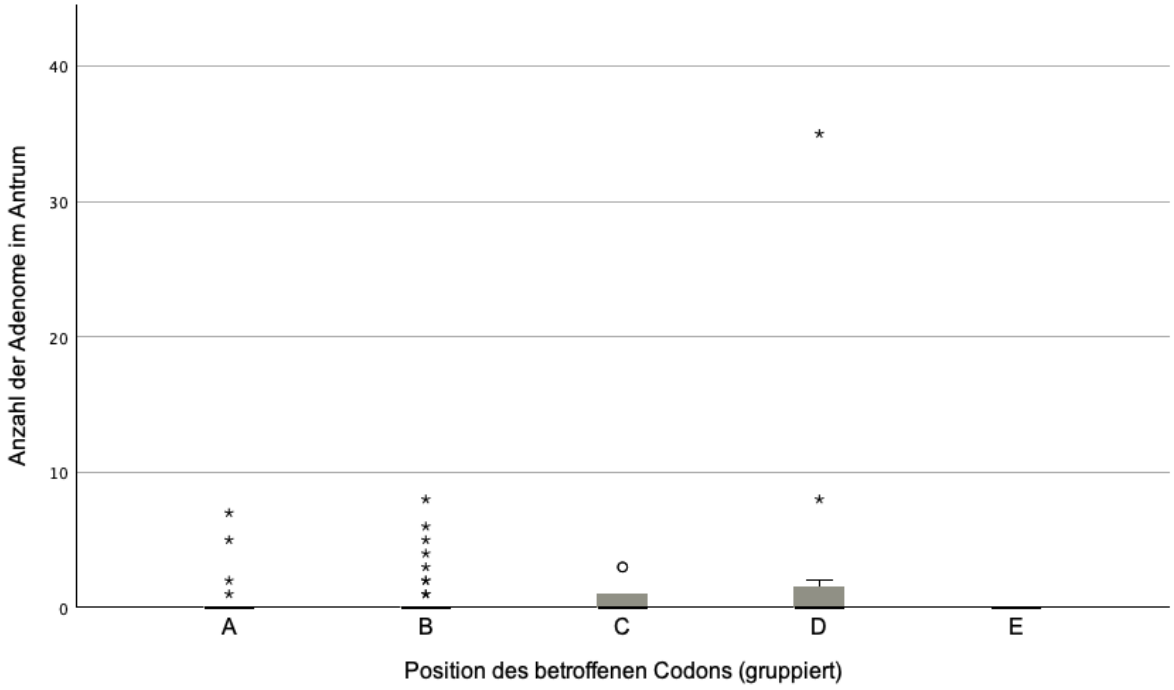

Abb. 6: Anzahl der Adenome im Antrum in Abhängigkeit von der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen

Fischers Exakter Test zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Codongruppen und dem Auftreten von Drüsenkörperzysten (p =. 123; Tab. 24; Abb. 7). Wie in Tabelle 24 dargestellt, treten Drüsenkörperzysten in allen 5 Gruppen auf. Ein klarer Trend zwischen der Mutationsposition und der Prävalenz von Drüsenkörperzysten lässt sich nicht erkennen.

Tab. 24: Auftreten von Drüsenkörperzysten in den Codongruppen (A-E)

Position des Codons	Drüsenkörperzysten	
	Ja	Nein
A (1-453)	28	4
B (454-1019)	29	12
C (1020-1250)	9	0
D (1251-1580)	10	1
E (1581-2843)	4	2

Abbildung 7 verdeutlicht den prozentualen Anteil der Patienten mit und ohne Drüsenkörperzysten in den 5 verschiedenen Codongruppen. In allen Gruppen liegt der Anteil der Betroffenen über 60 %. Den höchsten Anteil mit 100 % weist Gruppe C auf (Abb. 7).

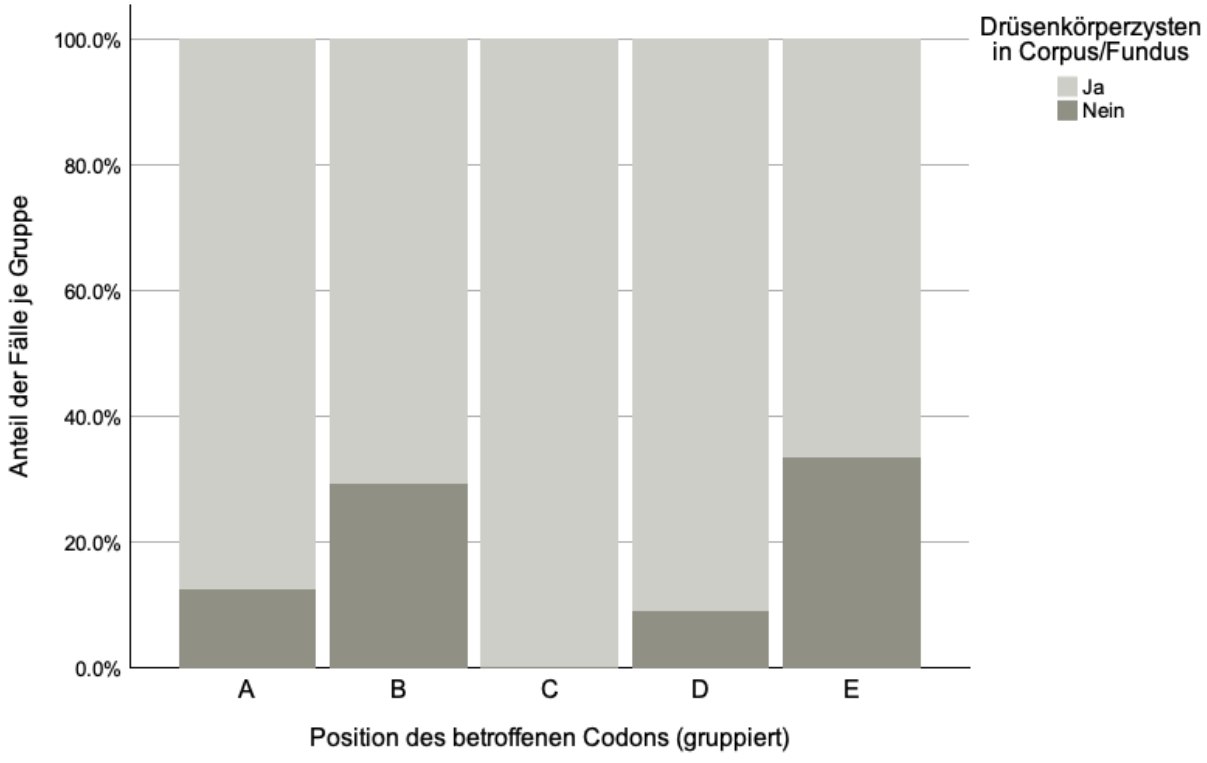

Abb. 7: Auftreten von Drüsenkörperzysten in den Codongruppen (A-E)

Bei drei unserer Patienten wurde schon vor Beginn des Beobachtungszeitraums eine Behandlung auf Grund eines nachgewiesenen Magenkarzinoms eingeleitet. Andere

Fälle von malignen Neoplasien im Bereich des Magens wurden nicht beobachtet. Die betroffenen Patienten weisen unterschiedliche Mutationen auf: Es handelt sich hierbei um Mutationen in Codon 621 (c.1861dup; Gruppe B), 1235 (c.3703delT; Gruppe C) und 1309 (c.3927_3931delAAAGA; Gruppe D).

3.9 Einfluss der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen auf die klinische Ausprägung der Erkrankung im Duodenum

Der Zusammenhang zwischen dem Mutationsort und der klinischen Ausprägung im Duodenum anhand der Spigelman-Klassifikation wurde bei insgesamt 99 Patienten analysiert. Ausgeschlossen sind die 8 zuvor genannten Personen mit großen Deletionen im *APC*-Gen sowie 2 Patienten, bei denen aufgrund einer zuvor durchgeführten Whipple-Operation kein Spigelman-Stadium angegeben wurde.

Fischers Exakter Test zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Spigelman-Stadiums über 2 und der Position des betroffenen Codons (p = .014). Paarweise Fisher's Exakte Tests zeigen, dass das Risiko für ein Spigelman-Stadium über 2 in Gruppe B größer ist als in Gruppe A (p= .015, RR = 1.56). Des Weiteren ist das Risiko für ein Spigelman-Stadium über 2 größer in Gruppe B im Vergleich zu Gruppe E (p = .006, RR = 4.68) und in Gruppe D größer im Vergleich zu Gruppe E (p = .050, RR = 4.36; Tab. 25; Abb. 8).

Tab. 25: Verteilung der zusammengefassten Spigelman-Stadien (0–2 vs. 3–5) nach Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen (A-E)

Position des Codons	Spigelman-Stadium 0-2	Spigelman-Stadium 3-5
A (1-453)	16	16
B (454-1019)	9	32
C (1020-1250)	3	6
D (1251-1580)	3	8
E (1581-2843)	5	1

In Abbildung 8 ist die Verteilung der Spigelman-Stadien in den fünf Mutationsgruppen des *APC*-Gens dargestellt. In allen Gruppen dominieren niedrige bis mittlere Stadien (0–

3), höhere Stadien sind insgesamt seltener. In den Gruppen B, C und D liegt der Schwerpunkt überwiegend auf den Stadien 2 und 3, wohingegen in den Gruppen A und E ein größerer Anteil der Patienten in den frühen Stadien 0 und 1 zu finden ist. Ein Duodenalkarzinom wird ausschließlich in Gruppe D beobachtet (Abb. 8).

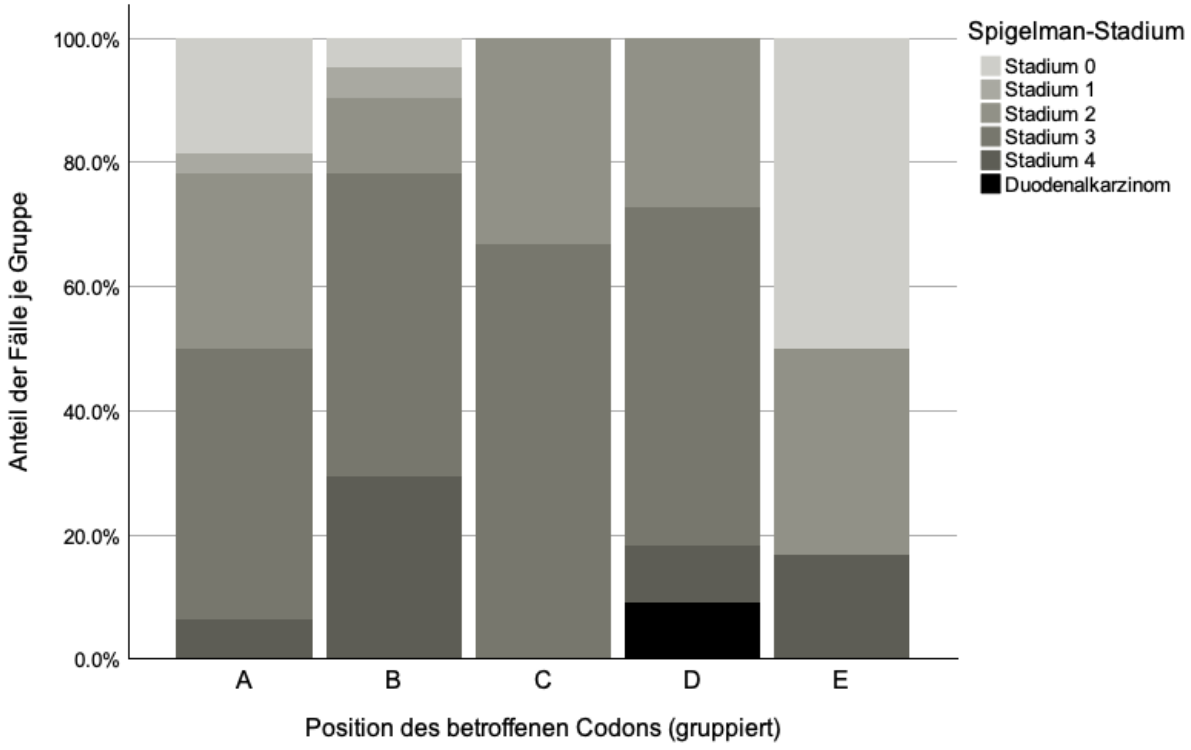

Abb. 8: Verteilung der Spigelman-Stadien in den 5 Codongruppen (A-E)

Duodenalpolypen finden sich bei 96 der 107 Patienten (89,7 %). Die histologische Analyse ergab bei 10 Personen einen hochgradigen Dysplasiegrad. Die bei den 10 Patienten von einer Mutation betroffenen Abschnitte erstrecken sich über das gesamte Areal des *APC*-Gens.

Der Nachweis eines villösen Adenoms, das mit einer hohen Entartungsfrequenz einhergeht, wurde insgesamt bei vier Patienten erbracht. Zu den von einer Mutation betroffenen Orten zählen in diesen Fällen das Codon 283 (c.847C>T; Gruppe A), 554 (c.1660C<T; Gruppe B) und 935 (c.2805C>A; Gruppe B). Eine Person weist eine große Deletion im *APC*-Gen auf. Eine spezielle Stellung nimmt die Mutation c.847C>T in Codon 283 ein (Gruppe A). Die histopathologische Analyse einer Person mit dieser

Mutationsvariante ermöglichte sowohl die Identifizierung eines villösen Adenoms als auch den Nachweis einer hochgradigen Dysplasie.

Fischers Exakter Test zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Codongruppen (A-E) und dem Auftreten von Papillenadenomen (p = .889; Tab. 26; Abb. 9). Tabelle 26 zeigt, dass Papillenadenome in allen Gruppen auftreten, wobei sich die Häufigkeiten nur geringfügig unterscheiden. Ein gehäuftes Auftreten in einem bestimmten Codonbereich ist nicht erkennbar.

Tab. 26: Auftreten von Papillenadenomen in den Codongruppen (A-E)

Position des Codons	**Papillenadenom**	
	Ja	Nein
A (1-453)	9	23
B (454-1019)	15	26
C (1020-1250)	3	6
D (1251-1580)	4	7
E (1581-2843)	1	5

Abbildung 9 zeigt die prozentuale Verteilung von Papillenadenomen in den fünf Codongruppen (A–E). In jeder Gruppe ist der Anteil der Patienten mit und ohne Papillenadenom dargestellt. Die Verteilung der Befunde ähnelt sich zwischen den Gruppen, ohne dass deutliche Unterschiede im Anteil betroffener Patienten sichtbar werden.

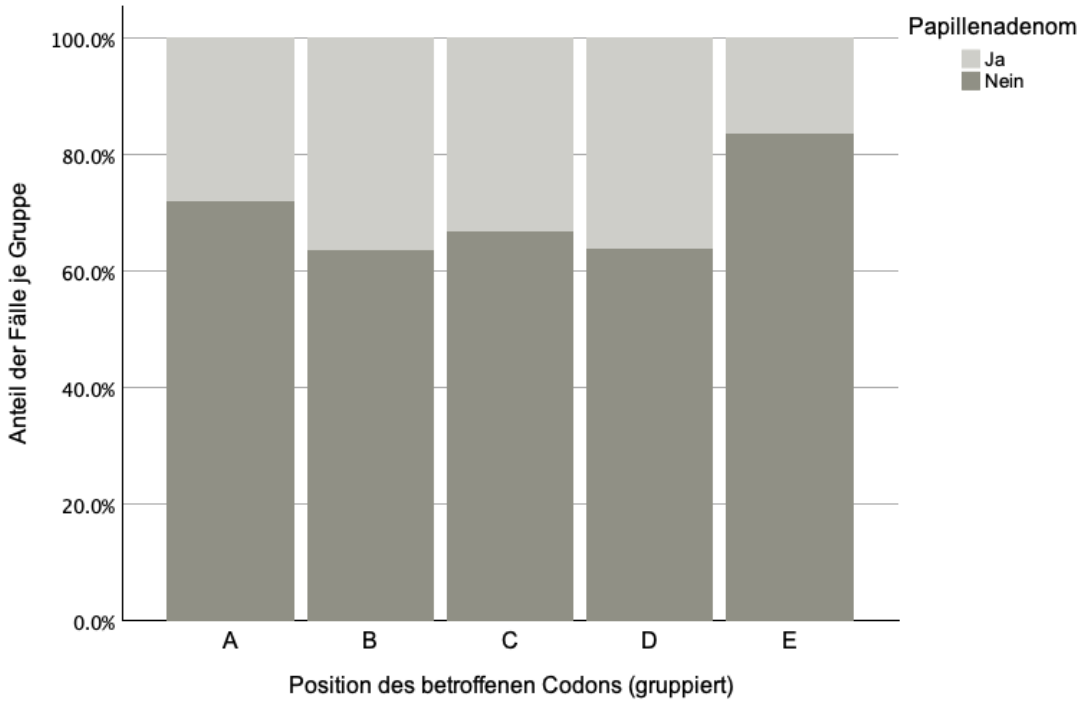

Abb. 9: Auftreten von Papillenadenomen in den Codongruppen (A-E)

Bei 3 Personen mit einem Papillenadenom wurde eine high-grade Dysplasie nachgewiesen. Bei zwei dieser Betroffenen liegt eine Mutation im Bereich von Codon 471 (c.1412delG; Gruppe B) und Codon 517 (c.1549-8A>G; Gruppe B) vor. Die dritte Person mit einer nachgewiesenen hochgradigen Dysplasie im Bereich der Papille zeigt eine Deletion des gesamten *APC*-Gens.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes am Nationalen Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen wurde bei 3 Patienten die Diagnose eines Duodenalkarzinoms gestellt. Die krankheitsverursachende Mutation stimmt bei zwei der drei Personen überein. Es handelt sich hierbei um eine Substitution von Cytosin mit Threonin, die das Codon 564 betrifft (c.1690C>T; Gruppe B). Die zwei betroffenen Patienten entstammen einer Familie. Im Gegensatz dazu findet sich bei der dritten Person eine Deletion eines Basenpaares im Bereich des Codons 1548 (c.4643delA; Gruppe D).

3.10 Einfluss der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen auf das Alter zum Zeitpunkt der Kolektomie und das Auftreten von Desmoiden

Die vorliegenden Daten von 63 Patienten wurden hinsichtlich der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen (Gruppe A-E) und dem Alter zum Zeitpunkt der Kolektomie analysiert. Ein Kruskal-Wallis-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den fünf Codongruppen und dem Alter zum Zeitpunkt der Kolektomie (χ^2 (4) = 8.10, p = .088). Abbildung 12 zeigt die Verteilung des Alters bei Kolektomie in den 5 verschiedenen Gruppen. Die Gruppenunterschiede erreichen keine statistische Signifikanz. Die höheren Werte in Gruppe E kommen rein zufällig zustande (Abb. 10).

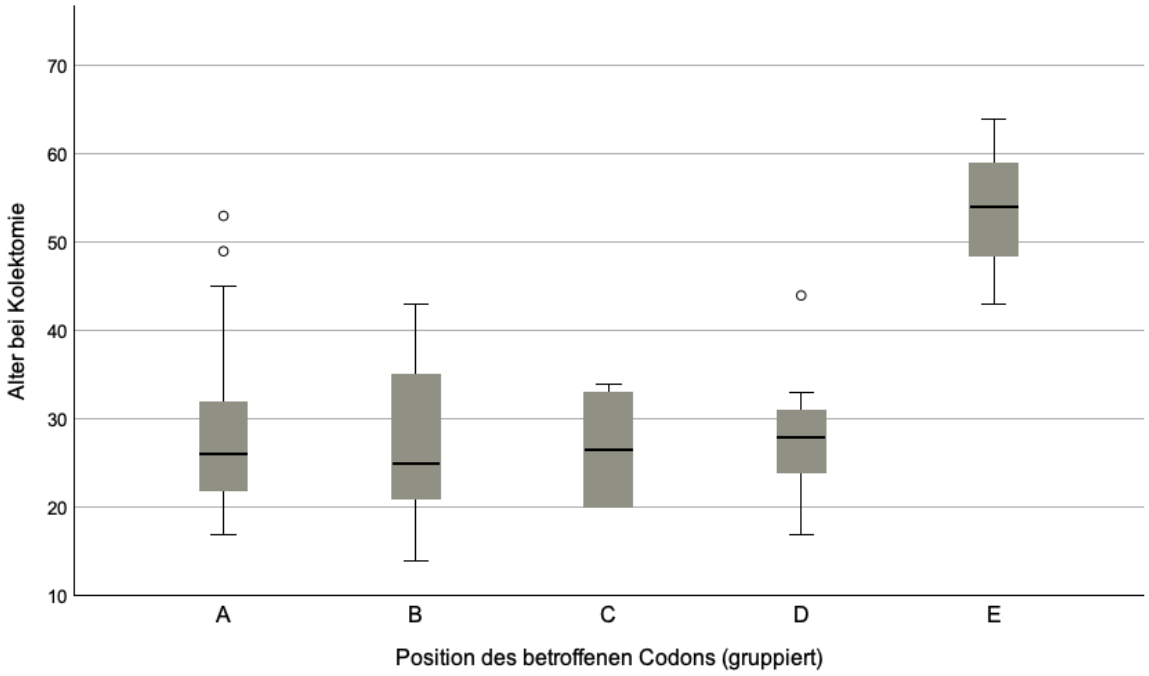

Abb. 10: Alter bei Kolektomie in Abhängigkeit von der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen (Gruppe A-E)

Tabelle 28 zeigt die deskriptiven Statistiken zum Alter bei Kolektomie für die fünf Codongruppen. Für jede Gruppe wird die Anzahl der Patienten, der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie das minimale und maximale Alter angegeben (Tab. 27). Die Werte verdeutlichen, dass die Gruppen A bis D hinsichtlich des Alters bei Kolektomie ähnliche Mittelwerte und Verteilungen aufweisen. Gruppe A zeigt mit einem Median von 26 Jahren das niedrigste Alter, gefolgt von den Gruppen B, C und D, deren

Medianwerte zwischen 25 und 28 Jahren liegen. Gruppe E hebt sich hiervon ab und weist mit einem Median von 54 Jahren ein deutlich höheres Alter zum Zeitpunkt der Kolektomie auf. Die Gruppenunterschiede kommen rein zufällig zustande.

Tab. 27: Deskriptive Kennwerte zum Alter bei Kolektomie in den 5 Codongruppen

Position des Codons	N	M	SD	Mdn	Min	Max
A (1-453)	20	29.05	9.84	26.00	17	53
B (454-1019)	25	27.32	9.11	25.00	14	43
C (1020-1250)	6	26.67	6.68	26.50	20	34
D (1251-1580)	9	28.11	7.98	28.00	17	44
E (1581-2843)	3	53.67	10.50	54.00	43	64

Fischers Exakter Test zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Desmoidtumoren und der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen (p = .014). Paarweise Fisher's Exakte Tests zeigen, dass das Risiko für das Auftreten eines Desmoids in Gruppe D größer ist als in Gruppe A (p = .017, RR = 4.85) und größer in Gruppe D im Vergleich zu Gruppe B (p = .003, RR = 9.32; Tab. 28; Abb. 11). Tabelle 28 verdeutlicht diese Verteilung: Während in den Gruppen A und B nur wenige Patienten einen Desmoid aufweisen (Gruppe A: 9,4 %; Gruppe B: 4,9 %), steigt der Anteil in Gruppe D auf 5 Patienten an (45,4 %), was einem deutlich höheren relativen Risiko entspricht (Tab. 28).

Tab. 28: Auftreten von Desmoiden in den Codongruppen (A-E)

Position des Codons	Desmoid	
	Ja	Nein
A (1-453)	3	29
B (454-1019)	2	39
C (1020-1250)	1	8
D (1251-1580)	5	6
E (1581-2843)	0	6

Abbildung 11 zeigt den prozentualen Anteil von Patienten mit und ohne Desmoidtumore in den fünf Gruppen (A–E). Die Darstellung bestätigt, dass Gruppe D eine höhere Prävalenz von Desmoiden aufweist als Gruppe A und B. Die Unterschiede zwischen Gruppe D und C und Gruppe D und E sind nicht statistisch signifikant (Abb. 11).

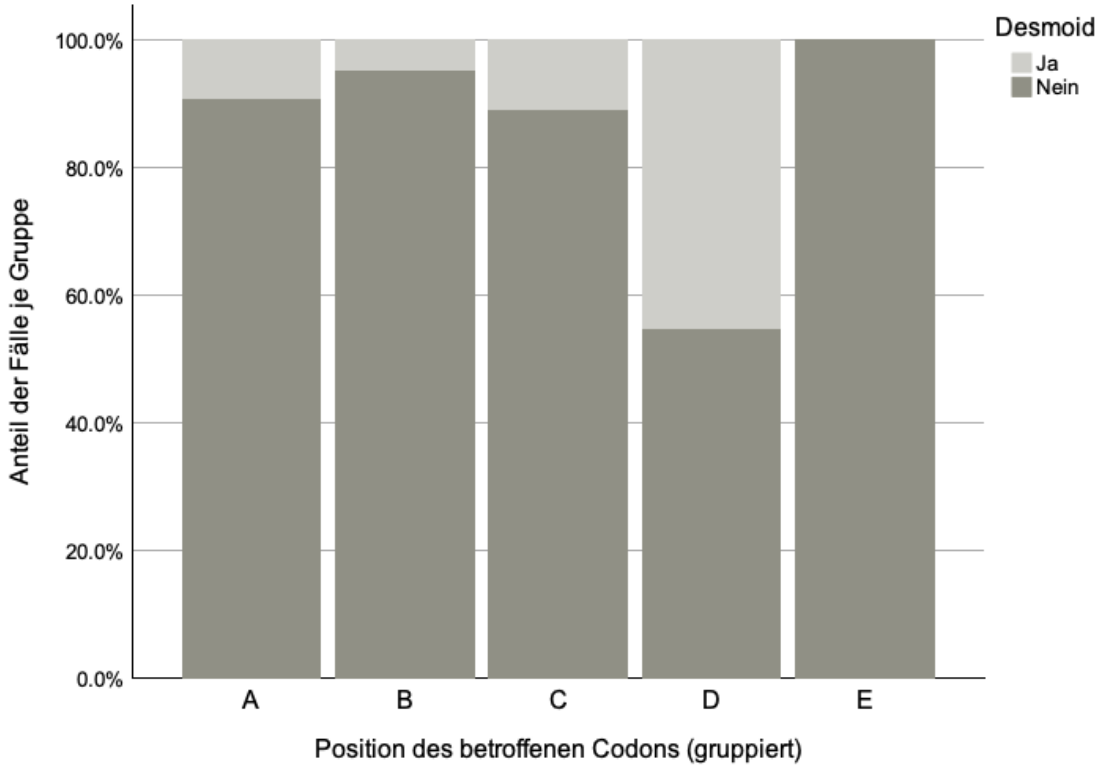

Abb. 11: Auftreten von Desmoiden in den Codongruppen (A-E)

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war der Gewinn neuer Erkenntnisse zum Thema Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei der familiären adenomatösen Polyposis mit Augenmerk auf den oberen GI-Trakt. Darüber hinaus sollten bereits existierende Theorien an unserem Patientenkollektiv überprüft und hinterfragt werden.

Vor diesem Hintergrund wurden die Daten von 109 FAP-Patienten aus 76 Familien im Alter von 18 bis 84 Jahren untersucht, die an das Nationale Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn angebunden sind. Neben den allgemeinen Angaben zum Patientenkollektiv, wie Alter, Geschlecht etc., flossen, die im Rahmen von Endoskopien erhobenen Daten, wie Anzahl und Größe von Polypen sowie der histologische Befund mit in die Analysen ein. Die Informationen über den betroffenen Genabschnitt, den Mutationstyp und der Konsequenz der Erbgutveränderung auf der Proteinebene stammen vom Humangenetischen Institut des Universitätsklinikum Bonn. Bei der Gesamtheit unseres Patientenkollektivs war eine Mutation im *APC*-Gen bekannt. Der Mutationsort erstreckte sich von Codon 89 bis 1986, ferner lagen Deletionen einzelner Exons oder des gesamten *APC*-Gens bei 8 Personen vor.

Bei der Analyse der Spigelman-Stadien zeigte sich, dass Patienten mit Mutationen im Codonbereich 454-1019 (Gruppe B) häufiger ein Spigelman-Stadium über 2 aufwiesen als Patienten mit Mutationen in den Bereichen 1-453 (Gruppe A) und 1581-2843 (Gruppe E). Zudem traten fortgeschrittene Spigelman-Stadien, definiert als Spigelman-Stadium über 2, in der Gruppe mit Mutationen im Bereich 1251-1580 (Gruppe D) häufiger auf als in der Gruppe mit Mutationen im Bereich 1581-2843 (Gruppe E). Auch hinsichtlich extraintestinaler Manifestationen zeigten sich Hinweise für eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation in unserem Patientenkollektiv: Desmoidtumore traten vor allem bei Patienten mit Mutationen im Codonbereich 1251-1580 (Gruppe D) auf, während sie in den Bereichen 1-453 (Gruppe A) und 454-1019 (Gruppe B) nur vereinzelt beobachtet wurden. Andere Korrelationen konnten in unserem Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden.

4.2 Methoden und Fehlerquellen

Das vorliegende Studiendesign weist einige Problematiken in Bezug auf die Methodik auf. Zum einen geht die retrospektive Datenerhebung mit dem Risiko unvollständiger oder ungenauer Befunde einher. Zum anderen sind mögliche Störfaktoren, auch Confounder genannt, meist nicht zu definieren und Kausalzusammenhänge nicht endgültig festzustellen.

Eine methodische Limitation dieser Arbeit ergibt sich aus der individuell unterschiedlichen Anzahl durchgeführter Endoskopien, den variablen Zeitintervallen zwischen den Untersuchungen sowie den unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen. Ein ausgeprägter duodenaler Befund kann daher nicht ausschließlich der Krankheitsausprägung zugeschrieben werden, sondern wird potenziell auch durch diese Untersuchungsparameter beeinflusst. Dadurch ist die Vergleichbarkeit der einzelnen Patienten eingeschränkt. In vergleichbaren Studien wurden in festgelegten Intervallen endoskopische Untersuchungen des GI-Trakts durchgeführt, z.B. Koloskopien alle 12 Monate und Gastroduodenoskopien alle 12-24 Monate (Shimamoto et al., 2023). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 8 Jahre und lag damit deutlich über dem in der vorliegenden Studie berichteten Zeitraum von etwa 2 Jahren.

Einen Einflussfaktor auf die Schwere der Krankheitsausprägung im unteren Gastrointestinaltrakt stellt die medikamentöse Therapie im Rahmen der Chemoprävention dar. Innerhalb der Studienpopulation bestehen individuelle Unterschiede bezüglich der Durchführung und Dauer der Chemoprävention sowie bezüglich der Wahl des Therapeutikums. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Informationen auf Grund der komplizierten Nachverfolgung und den großen interindividuellen Unterschieden nicht mit in die Analysen eingeschlossen.

Da es sich bei der Studienpopulation nicht um zufällig ausgewählte Personen, sondern um Patienten an einem Zentrum handelt, liegt ein gewisser Selektionsbias vor. Zusätzlich wurden nur volljährige Patienten mit einer bekannten Mutation im *APC*-Gen und mindestens einer durchgeführten ÖGD in die Studie eingeschlossen.

Die statistische Auswertung wurde durch unterschiedlich große Gruppengrößen der einzelnen Cluster (A-E) erschwert. Die Patienten wurden entsprechend der betroffenen Genabschnitte in fünf funktionelle Gruppen (A-E) eingeteilt. Während die Gruppen A und B vergleichbare Fallzahlen aufwiesen, waren die Gruppen C bis E deutlich kleiner. Dennoch konnten in der statistischen Analyse signifikante Effekte identifiziert werden, sofern diese vorhanden waren. Das Auftreten signifikanter Ergebnisse trotz der geringen Fallzahlen in einzelnen Gruppen spricht für eine ausgeprägte Effektstärke. In vergleichbaren Studien von Shimamoto et al. und Tanaka et al. erfolgte ebenfalls eine Einteilung in Untergruppen anhand der Lokalisation der Mutation im *APC*-Gen. Die Zahl der Patienten pro Untergruppe wies hier ebenfalls große Unterschiede auf (Shimamoto et al., 2023; Tanaka et. al., 2022).

Sowohl die endoskopische Befunderhebung als auch die endoskopischen Interventionen im Bereich des GI-Trakts, wie Biopsieentnahmen oder Polypenabtragungen, wurden von einer begrenzten Anzahl an Untersuchern durchgeführt. Dadurch konnte die Variation der Ergebnisse aufgrund individueller Unterschiede in der Untersuchungstechnik möglichst minimiert werden.

Ein weiterer Vorteil des Studiendesigns besteht in der vergleichsweisen großen Gruppe von 109 FAP-Patienten, insbesondere angesichts der niedrigen Prävalenz dieser Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung. Alle Befunde wurden am Universitätsklinikum Bonn erhoben oder, im Fall der molekulargenetischen Diagnostik, am Institut für Humangenetik der Universität Bonn überprüft. Zudem orientierte man sich in Bezug auf den duodenalen Befund nicht an den Beobachtungen der jüngsten Untersuchung. Stattdessen wählte man in Zusammenschau aller Endoskopiebefunde das höchste jemals innerhalb des Zeitraums erreichte Spigelman-Stadium. Würde man den aktuellen Befund heranziehen, könnte dieser durch vorangegangene Interventionen erheblich beeinflusst sein. Vergleichbare Studien wiesen ebenfalls ein retrospektives Studiendesign auf und schlossen 100 bis 150 FAP-Patienten ein, die in den meisten Fällen an einem spezialisierten Zentrum betreut wurden (Shimamoto et al., 2023; Tanaka et al., 2022).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Verteilung und Charakterisierung der Mutationen im *APC*-Gen

Hinsichtlich der Verteilung der Mutationsorte auf dem *APC*-Gen zeigen die vorliegenden Ergebnisse deutliche Parallelen, jedoch auch einige Abweichungen zu den Angaben bereits veröffentlichter Studien.

Das Exon 15, das den Großteil der kodierenden Sequenz des *APC*-Gens ausmacht, zeigte sich bei 43 der 101 Patienten unter Ausschluss der Personen mit großen Deletionen von einer Mutation betroffen. Mutationen in diesem Genabschnitt machten somit einen prozentualen Anteil von insgesamt 42,6 % aus. Verglichen mit den Angaben in der Literatur scheint sich dieser Wert eher im unteren Bereich zu befinden. Myoshi et al. beobachteten eine Clusterung der Mutationsbefunde innerhalb des Exons 15 von 68 % bei einer Studienpopulation von 53 Personen, teilweise wird sogar von einem prozentualen Anteil von annähernd 75 % gesprochen (Miyoshi et al., 1992a; Nagase et al., 1992b). Im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv lagen in den herangezogenen Studien jedoch keine Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb der Gruppe der Teilnehmer vor, was einen möglichen Erklärungsansatz für die Unterschiede liefert. Da Mutationen im Bereich von Codon 1286 bis 1513 auf Exon 15 bekanntermaßen gehäuft auftreten, wird dieser Abschnitt als Mutation Cluster Region (MCR) bezeichnet (Miyoshi et al., 1992b). In der vorliegenden Arbeit wiesen lediglich 8 Personen (7,9 %) eine Mutation in der MCR auf. In Konkordanz zu den Ergebnissen anderer Studien zeigten sich die ersten beiden Exons von Mutationen verschont (Nagase et al., 1992b; Wallis et al., 1999).

Als Hotspots des *APC*-Gens gelten Mutationen im Bereich von Codon 1309 (c.3927_3931delAAAGA), sowie Codon 1062 (c.3183_3187delACAAA) (Kerr et al., 2013; Béroud und Soussi, 1996). In unserem Fall stellte eine Substitution von Cytosin mit Threonin im Bereich von Codon 283 (c.847C>T), die bei 7 Patienten aufgefunden wurde, die häufigste Mutationsvariante dar. Darauf folgte die, bei insgesamt 5 Personen nachgewiesene, zuvor erwähnte, Deletion von 5 Basenpaaren an Position 1309 (c.3927_3931delAAAGA). Das Codon 1062 war lediglich in einem Fall betroffen. Da an spezialisierten Zentren häufig mehrere Mitglieder derselben Familie betreut werden, die

in der Regel denselben APC-Mutationsbefund aufweisen, können einzelne Mutationen überproportional häufig vertreten sein. Zudem unterscheiden sich die Fallzahlen deutlich von denen großer Referenzstudien mit mehreren Hundert bis Tausend Patienten, während das Kollektiv der vorliegenden Arbeit insgesamt 109 Personen umfasst.

Die Häufigkeitsangaben der verschiedenen Mutationstypen in bisher publizierten Studien stimmen zu einem Großteil überein. In der Regel dominieren Frameshift-Mutationen, während Nonsense-Varianten mit geringem Abstand die zweithäufigste Mutationsform darstellen. Große Deletionen als auch Missense-Mutationen liegen vereinzelt vor (Nagase und Nakamura, 1993; Miyoshi et al., 1992a). Dieses Verteilungsmuster lässt sich auch in der vorliegenden Untersuchung wiederfinden. Unter den 51 unterschiedlichen Mutationsbefunden machten Frameshift-Varianten 49 % und Nonsense-Mutationen 43 % aus. In drei Fällen war der Mutationstyp unbekannt und in einem Fall handelte es sich um eine Missense-Mutation. Bei 8 Patienten (7,3 %) lagen Deletionen eines oder mehrerer Exons beziehungsweise des gesamten Gens vor; dieser Anteil entspricht den Ergebnissen vergleichbarer Studien mit ähnlich großen Patientenkollektiven (Shimamoto et al., 2023).

4.3.2 Relevanz der *APC*-Mutationslokalisation für den Magen

In bisher publizierten Studien zeigte sich eine Variabilität bezüglich der Prävalenz von Drüsenkörperzysten in Corpus und Fundus des Magens bei Patienten mit einer FAP. Die Angaben reichen von 26 % bis über 80 % (Sarre et al., 1987; Church et al., 1992; Bianchi et al., 2008). Eine hohe Prävalenz der DKZ von 81,7 % zeigte sich auch bei unserem Patientenkollektiv. Abgesehen davon konnten bei einem Viertel der Patienten adenomartige Veränderungen im Bereich von DKZ nachgewiesen werden, was die Ergebnisse anderer Studien deutlich übertrifft. Ngamruengphong et al. berichteten in diesem Zusammenhang von einer Prävalenz von ungefähr 3 % innerhalb eines Studienkollektives von 97 FAP-Patienten (Ngamruengphong et al., 2014). Von bisherigen Untersuchungen abweichend zeigt sich zudem die Prävalenz von Adenomen im Bereich des Magens. Die Angaben in der Literatur liegen hier bei 9 % bis 23 % (Bianchi et al., 2008; Ngamruengphong et al., 2014; Wood et al., 2014). Allein im Antrum wurde bei 24 Personen (22 %) mindestens ein Adenom detektiert. Die Ergebnisse

dieser Arbeit untermauern den Inzidenzanstieg von Magenkarzinomen bei Patienten mit FAP. Es wurden insgesamt 3 Fälle von Karzinomen im Bereich des Magens dokumentiert (2,8 %), womit die Ergebnisse im oberen Bereich der bisher publizierten Häufigkeiten (0,6 % bis 4,2 %) liegen (Jagelman et al., 1988; Park et al., 1992; Mankaney et al., 2017). Die hohen Prävalenzangaben stammen vornehmlich aus asiatischen Studien, wobei in den letzten Jahren auch ein Anstieg innerhalb des westlichen Patientenkollektivs dokumentiert wurde (Mankaney et al., 2017).

Bislang publizierte Studien liefern uneinheitliche Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen Genotyp-Phänotyp-Korrelation im Bereich des Magens. Obwohl zahlreiche Studien Genotyp-Phänotyp-Korrelationen für verschiedene extraintestinale Manifestationen und den kolorektalen Phänotyp bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis beschrieben haben, existieren bislang nur wenige Arbeiten, die sich gezielt mit schweren extrakolischen Phänotypen befassen. In Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten von gastralen, sowie duodenalen Adenomen stehen die Genabschnitte von Codon 500 bis 1465 (Enomoto et al., 2000) oder auch das 3'-Ende ab Codon 1395 (Wallis et al., 1999). Die Informationen entstammen in beiden Fällen großen prospektiven Studien mit einem Patientenkollektiv von über 100 Personen. Eine besonders früh einsetzende und stark ausgeprägte Form des gesamten Spektrums der Manifestationsformen einschließlich der gastralen Polyposis findet sich laut Caspari et al. bei Patienten mit einer Mutation im Bereich von Codon 1445 bis 1578 (Caspari et al., 1995a). Beobachtungen einer Studie von Abraham et al. unterstützen diese Theorie. Sogenannte Hotspots für die gastroduodenale Polyposis befinden sich laut Abrahams Untersuchungen im Genabschnitt, der von Codon 1554 und 1556 begrenzt wird (Abraham et al., 2000). Somit stimmen die Ergebnisse dieser Studien mit den Angaben von Wallis et al. annähernd überein, stehen jedoch im Gegensatz zu den Beobachtungen von Enomoto et al. Darüber hinaus wird diese Theorie von weiteren Wissenschaftlern, unter anderem von Groves et al., unterstützt. In einer Studie zur genotypischen Ausprägung von FAP-Patienten mit Polypen und Tumoren im Magen und Duodenum beobachteten Groves et al. ein deutliches Clustern der Mutationsorte im Genabschnitt zwischen den Codons 1400 und 1580. (Groves et al., 2002a). In einer Studie aus dem Jahr 2023 wiesen Patienten mit Mutationen im Bereich der Codons 1398-1580 einen signifikant höheren Anteil an multiplen gastralen Neoplasien,

hochgradigen Dysplasien sowie an fortgeschrittenen duodenalen Veränderungen definiert als das Vorliegen eines Spigelman-Stadiums von mindestens 3 auf (Shimamoto et al., 2023).

In unserer Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 5 Gruppen (A-E) hinsichtlich des Auftretens und der Anzahl an Adenomen im Antrum festgestellt werden. In den Gruppen A-D, was dem Codonbereich von 1 bis 1580 entspricht, zeigten sich gleichermaßen Patienten mit und ohne Adenom im Antrum. In Gruppe E (1581-2843) traten keine Antrumadenome auf, wobei die Aussagekraft aufgrund der sehr kleinen Gruppengröße von 6 Personen eingeschränkt ist. Folglich widersprechen die vorliegenden Ergebnisse der Hypothese von Enomoto et al., die besagt, dass Mutationen im Genabschnitt vor Codon 500 mit dem Auftreten einer geringeren Anzahl an Adenomen im Magen assoziiert sind. Basierend auf der Tatsache, dass sich die Mutationen über den gesamten Bereich des *APC*-Gens erstrecken, ließ sich kein klarer, mit dem Auftreten von gastralen Adenomen assoziierter, Bereich definieren. Demnach werden die zuvor erwähnten Theorien durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht unterstützt. Ein möglicher Erklärungsansatz für die abweichenden Ergebnisse liefert die Tatsache, dass es sich bei den Adenomen, auf die sich die Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung beziehen, um Läsionen im Bereich des Antrums handelt. Im Gegensatz dazu nehmen die Angaben der bisher publizierten Studien meist Bezug auf alle im Magenbereich detektierten Adenome. Zu dieser Gruppe zählen unter anderem auch Adenome mit oder ohne Zusammenhang zu DKZ, die häufig im Korpus oder Fundus auftreten. In Zusammenschau der molekulargenetischen Befunde aller Patienten mit Adenom im Bereich des Magens ohne Bezug auf den Detektionsort, stachen zwei besonders häufig von einer Mutation betroffenen Orte heraus. Es handelte sich hierbei um das Codon 935 und 283. Letzteres ist in der Literatur bislang unter diesem Gesichtspunkt noch nicht beschrieben. Veränderungen des *APC*-Gens in den Bereichen 500-1465, 1400-1580 sowie am 3′-Ende ab Codon 1395, die in früheren Studien von Enomoto et al., Wallis et al. und Groves et al. mit dem Auftreten gastraler Adenome assoziiert wurden, fanden sich auch im vorliegenden Patientenkollektiv. Allerdings traten bei den betroffenen Patienten Mutationen in anderen Genabschnitten, insbesondere im Bereich von Codon 127-499, in vergleichbarer Häufigkeit auf, sodass keine eindeutige Zuordnung zu spezifischen Regionen möglich war.

Die histopathologische Aufarbeitung der Adenompräparate ergab in den überwiegenden Fällen einen niedrigen Dysplasiegrad. Bei einer Person wurde eine high-grade Dysplasie detektiert. Interessanterweise handelte es sich bei der krankeitsverursachenden Mutation dieses Patienten um eine Deletion von 5 Basenpaaren im Bereich von Codon 1309. Darüber hinaus fand man denselben Mutationsbefund bei einer der drei Personen mit nachgewiesenem Magenkarzinom. Diese Variante wurde bereits häufig in der Literatur in Zusammenhang mit einem ausgeprägten und frühzeitig einsetzenden kolorektalen Phänotyp erwähnt (Caspari et al., 1994; Ficari et al., 2000; Friedl et al., 2001). Bereits 2019 stellten Thiruvengadam et al. eine Verbindung zwischen der Schwere des Befalls von Kolon und Rektum und der Ausprägung extrakolischer Manifestationen fest. In dieser Studie wurde jedoch das Auftreten von Duodenalkarzinomen, nicht aber das von malignen Neoplasien des Magens, bei Personen mit einem besonders ausgeprägten Befall des kolorektalen Trakts beobachtet. Bei den zwei weiteren Patienten, die an einem Magenkarzinom erkrankten, handelte es sich um Träger einer Mutation in Codon 621 und 1235 auf Exon 14 und 15. Die Beobachtungen anderer Wissenschaftler zeigen leichte Abweichungen. Im Rahmen einer brasilianischen Studie von Oliveira et al. wiesen die an einem Magenkarzinom erkrankten Patienten zwar Veränderungen im Bereich des 15. Exons auf, jedoch zeigten sich andere Codons betroffen. Zum einen handelte es sich um Codon 986, zum anderem um das Codon an Position 1166 (Oliveira et al., 2019). Während ein Bericht aus einem europäischen Register zeigte, dass Mutationen distal von Codon 1390 mit dem Auftreten von Magenkarzinomen assoziiert sind, wies in unserer Studie kein Patient mit einer Mutation im C-terminalen Bereich von Codon 1581 bis 2843 (Gruppe E) ein Karzinom auf (Walton et al., 2017).

4.3.3 Relevanz der *APC*-Mutationslokalisation für das Duodenum

Duodenale Adenome, die bei nahezu allen Betroffenen im Verlauf der Erkrankung auftreten, stellen eine der häufigsten Manifestationsformen der FAP dar. Die Angaben zur Häufigkeit in großen Studien reichen von 33 % bis über 90 % (Spigelman et al., 1989; Sarre et al., 1987; Church et al., 1992; Burke et al., 1999). In Übereinstimmung mit den Literaturangaben liegt in unserem Fall der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem nachgewiesenen Duodenaladenom bei 89,7 %. Schwierigkeiten in

der Vergleichbarkeit der Verteilung der Spigelman-Stadien mit den Ergebnissen anderer Studien sind unter anderem in den unterschiedlichen technischen Voraussetzungen der Endoskopie begründet. Darüber hinaus bestehen individuelle Unterschiede in der Durchführung und dem Ablauf einer Endoskopie. Fortgeschrittene Befunde, entsprechend einem Spigelman-Stadium 4, wurden bei 16,8 % der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes aufgefunden. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Feststellung lag hierbei bei 48 Jahren. Diese Beobachtungen weichen deutlich von denen anderer Studien ab. Untersuchungen von Björk et al. und Bülow et al. ergaben einen prozentualen Anteil des Spigelman-Stadiums 4 von ungefähr 7 % (Björk et al., 2001; Bülow et al., 2004). Dieser deutliche Unterschied kann unter anderem durch Fortschritte in der technischen Durchführung der Endoskopie begründet sein. Ein Beispiel hierfür stellt der Einsatz der Chromoendoskopie dar, die nachweislich die Detektionsrate von Adenomen verbessert (Hüneburg et al., 2020). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Befundermittlung entspricht weitgehend den Angaben von Björk et al. Während in der vorliegenden Studie ein Durchschnittsalter von 48 Jahren ermittelt wurde, lag es bei Björk et al. bei 50 Jahren (Björk et al., 2001). Insgesamt deuten die Befunde darauf hin, dass die Patienten unseres Kollektivs von einem besonders ausgeprägten duodenalen Befall betroffen waren, gekennzeichnet durch zahlreiche und teils großvolumige Adenome, ein erhöhtes Vorkommen hochgradiger Dysplasien sowie spezifische histologische Merkmale. Die Zunahme von fortgeschrittenen Befunden im Bereich des Duodenums wurde ebenfalls in einer Studie aus dem Jahr 2019 beobachtet. In Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen wurde das Spigelman-Stadium 4 in 15,3 % der Fälle nachgewiesen, was unter anderem auf technische Verbesserungen der Endoskopie zurückzuführen ist (Thiruvengadam et al., 2019).

Bei 3 von 109 Patienten wurde ein Duodenalkarzinom festgestellt, wobei in zwei Fällen die Diagnose bereits vor Beginn der Screeninguntersuchungen in unserer Studienambulanz gestellt wurde. Dies entspricht einem Anteil von 0,9 % über einen Beobachtungszeitraum von nahezu 13 Jahren und 2,8 %, wenn die beiden Patienten mit bereits zuvor diagnostiziertem Karzinom einbezogen werden. Die Angaben in einer vergleichbaren Studie von Bülow et al. lagen bei 1,1 % innerhalb der Follow-Up-Periode von insgesamt 11 Jahren, wobei die Studienpopulation mit 368 Personen eine deutlich größere Anzahl an FAP-Patienten umfasste. Die totale Inzidenz lag bei 1,6 % (Bülow et

al., 2004). Groves et al. berichteten von einer malignen Neoplasie im Duodenum bei einem deutlich höheren Anteil von 5,3 % in ihrem Studienkollektiv von 114 Personen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 6 Jahren (Groves et al., 2002b). Zu berücksichtigen ist in diesem Fall das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, da mit steigendem Alter das Risiko für die Entstehung von Adenomen, hochgradigen Dysplasien, sowie malignen Neoplasien, zunimmt. Während das durchschnittliche Alter in der Studie von Groves et al bei 68 Jahren lag, betrug es bei Bülow et al. 52 Jahre und in der vorliegenden Arbeit 57 Jahre. Es ist daher möglich, dass das höhere Durchschnittsalter der Patienten eine Erklärung für die hohe Anzahl an Duodenalkarzinomen innerhalb eines Studienkollektivs liefert.

Der Befall der Papillenregion in Form eines Adenoms liegt laut Angaben in der Literatur bei ungefähr einem Drittel bis der Hälfte der Erkrankten vor (Bertoni et al., 1996; Burke et al., 1999). Diese Erkenntnisse stimmen mit unseren Beobachtungen überein. Etwa ein Drittel des Studienkollektivs wies adenomatöse Veränderungen im Bereich der Papille auf.

Bezüglich einer möglichen Assoziation zwischen dem Genotyp und der Krankheitsausprägung im oberen GI-Trakt in Form von duodenalen Adenomen oder Karzinomen bestehen kontroverse Meinungen. Einige Wissenschaftler, mitunter Friedl et al. und Groves et al., konnten keinen Zusammenhang feststellen (Friedl et al., 2001; Groves et al., 2002b; Bülow et al., 2012). In den meisten Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen, wird Bezug auf die Existenz oder Schwere einer duodenalen Polyposis genommen. In diesem Fall muss die annährend universelle Prävalenz von duodenalen Polypen berücksichtigt werden (Spigelman et al., 1989). Bislang wurden einzelne retrospektive als auch prospektive Studien veröffentlicht, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen. Die Studienpopulation umfasste in den meisten Fällen unter 200 FAP-Patienten (Groves et al., 2002a; Björk et al., 2001; Saurin et al., 2002; Enomoto et al., 2000). Hinsichtlich der Schwere des Duodenalbefalls wurden in den bisher publizierten Studien unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt. Während einige Studien das Risiko des Auftretens von Duodenaladenomen oder deren Prävalenz untersuchten (Enomoto et al., 2000; Matsumoto et al., 2002; Bertario et al.,

2003), setzten andere Wissenschaftler den Fokus auf den Spigelman-Score (Saurin et al., 2002) oder das Spigelman-Stadium (Groves et al., 2002a).

Bei zwei der drei Patienten mit Duodenalkarzinom in unserem Patientenkollektiv bestand ein Verwandtschaftsverhältnis. Es zeigte sich in diesen Fällen ein identischer Mutationsbefund (c.1690C>T, Codon 564). Der dritte Patient war wiederum Träger einer Mutation im zentralen Genabschnitt im Bereich des Codons 1548 (c.4643delA). In einer Studie von Björk et al. aus dem Jahr 2001 beobachtete man das Auftreten einer malignen Neoplasie im Duodenum bei zwei Mitgliedern derselben Familie mit einer Mutation im Codon 1556 (Björk et al., 2001). Diese retrospektive Studie analysierte die Daten von 40 Patienten über einen Zeitraum von 17 Jahren. Der mutationstragende Genabschnitt, der in dieser Studie in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Karzinoms beobachtet wurde, korrespondiert mit einer bestimmten Region auf dem APC-Protein. Dieser Bereich enthält die 20-Aminosäure-Repeats und ist zuständig für die Herabregulation von β-Catenin (Gardner et al., 1997). Auch Wallis et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Mutationen im zentralen Genabschnitt des *APC*-Gens (Codons 1342–2075), der maßgeblich für die Regulation der intrazellulären β-Catenin-Spiegel verantwortlich ist, und der klinischen Ausprägung der Erkrankung nachweisen. Im Rahmen dieser Studie wurden 273 Patienten anhand des Mutationsortes in 3 Gruppen eingeteilt (C1: 177-452, C2: 457-1309, C3: 1395-1493). Patienten aus der dritten Gruppe wiesen im Vergleich am häufigsten periampulläre Karzinome auf (Wallis et al., 1999). Den aus den Ergebnissen dieser Studien abgeleiteten Theorien steht die Tatsache gegenüber, dass in der vorliegenden Arbeit zwei Personen mit einer Mutation im Codon 564 des 13. Exons an einem Duodenalkarzinom erkrankten. In diesen Fällen ist jedoch das hohe Alter von 64 und 67 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu berücksichtigen. Außerdem war diese Mutationsvariante im Studienkollektiv weit verbreitet, was die Wahrscheinlichkeit, ein Duodenalkarzinom in dieser Gruppe zu entdecken, erhöhte.

Mehrere Studien berichten über eine erhöhte Prävalenz duodenaler Adenome bei Patienten mit Mutationen im distalen *APC*-Genabschnitt und untermauern die Beobachtungen zum vermehrten Auftreten von Duodenalkarzinomen in dieser Patientengruppe. In der zuvor genannten Arbeit von Björk et al. wurde ein Clustern der

Mutationen ab Codon 1051 bis 1556 in Exon 15 bei Patienten mit einem Spigelman-Stadium 4 oder einem Karzinom nachgewiesen. In dieser Region, insbesondere im Bereich von Codon 1286 bis 1513, befindet sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle die krankheitsverursachende Mutation, sodass diese Tatsache eine Begründung für die Beobachtung von Björk et al. und anderen Forschern darstellen kann. In einer Studie von Groves et al. aus dem Jahr 2002 wurden Mutationen im Bereich von Codon 1400 bis 1580 in über 70 % der Patienten mit gastralen oder duodenalen Adenomen im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik gefunden (Groves et al., 2002a). Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurden die histopathologischen Befunde lediglich im Rahmen einer einzelnen Endoskopiesitzung erhoben. Im selben Jahr veröffentlichten Groves et al. eine prospektive Studie über das Auftreten von Duodenalkarzinomen bei 114 FAP-Patienten. Im Gegensatz zu der vorherigen Studie konnte man anhand der Daten nicht auf eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation im Bereich des Duodenums schließen. Es zeigten sich stattdessen Personen mit einer Mutation in Exon 1 bis 14 oder in Exon 15 gleichermaßen von einem fortgeschrittenen Spigelman-Stadium oder einem Karzinom betroffen. Einzelne Mutationsvarianten, unter anderem im Bereich von Codon 1061 und 1309, waren stattdessen ausschließlich mit einem Spigelman-Stadium 3 oder 4 assoziiert (Groves et al., 2002b). Shimamoto et al. berichteten, dass Patienten mit APC-Mutationen im Bereich der Codons 1398-1580 signifikant häufiger schwere Phänotypen, darunter Desmoidtumore sowie ausgeprägte gastrale und duodenale Läsionen, aufwiesen (Shimamoto et al., 2023). Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von Groves et al. (Groves et al., 2002a). Insgesamt zeichnet sich in den zitierten Studien die Meinung ab, dass das 3'-Ende des *APC*-Gens, im Speziellen der Bereich von Codon 1051 bis 1580, eine Assoziation zu Adenomen sowie fortgeschrittenen Spigelman-Stadien und in einigen Fällen auch Karzinomen aufweist.

In der vorliegenden Arbeit konnten Unterschiede in der Verteilung der Spigelman-Stadien in den Gruppen (A-E) nachgewiesen werden. Von anderen vergleichbaren Studien zu unterscheiden ist die Aufteilung der Patienten in 5 funktionelle Untergruppen anhand der Lokalisation der Mutation: Gruppe A (Codon 1-453), Gruppe B (Codon 454-1019), Gruppe C (Codon 1020-1250), Gruppe D (Codon 1251-1580) und Gruppe E (Codon 1581-2843). Die Bereiche entsprechen weitestgehend folgenden Domänen des APC-Proteins: prä-Armardillo-Wiederholungsregion, Armardillo-Wiederholungsregion, β-

Catenin-/post-β-Catenin-Bindungsregion, kolorektale/post-kolorektale MCR-Region und die verbleibende Region. Während sich Groves et al. ebenfalls an den funktionellen Domänen des Proteins orientierten, bezogen sich Wallis et al., als auch Friedl et al. in ihren Untersuchungen auf bereits bekannte Bereiche des *APC*-Gens, die mit extraintestinalen Manifestationen wie der CHRPE oder den FAP-Varianten (klassisch, attenuiert, schwer) assoziiert sind (Wallis et al., 1999; Friedl et al., 2001; Groves et al., 2002a). In den Studien von Tanaka et al. und Shimamoto et al. erfolgte die Einteilung der Mutationsbereiche überwiegend anhand funktioneller Domänen des APC-Proteins, wobei bei Shimamoto et al. zusätzlich die im Studienverlauf gewonnenen Ergebnisse in die Definition der Regionen einbezogen wurden (Shimamoto et al., 2023; Tanaka et al., 2022).

Ein ausgeprägter Duodenalbefund im Sinne eines Spigelman-Stadiums 3 oder höher lag in unserem Patientenkollektiv signifkant häufiger bei Patienten mit Mutationen in Codon 454 bis 1019 (Gruppe B) vor im Vergleich zu Gruppe A (1-453) und E (1581-2843). Außerdem traten höhere Spigelman-Stadien ab 3 bei Patienten aus Gruppe D (1251-1580) signifikant häufiger auf als in Gruppe E (1581-2843). Hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der Erhebung der Befunde konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 5 Gruppen festgestellt werden, sodass davon auszugehen ist, dass das Alter zum Zeitpunkt der Befunderhebung in unserem Fall keinen Einfluss auf das Auftreten eines bestimmten Spigelman-Stadiums hatte. Unsere Ergebnisse decken sich zu großen Teilen mit denen anderer Studien. Bei Vorliegen von Mutationen im Bereich von Codon 1251 bis 1580 konnten bei Björk et al. ebenfalls erhöhte Spigelman-Stadien oder Karzinome festgestellt werden. Auch Shimamoto et al. beobachteten erhöhte Spigelman-Stadien in der Patientengruppe mit Mutationen in einem ähnlichen Codonbereich. Die in den genannten Studien definierten Genabschnitte weichen teilweise von den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Bereichen ab. Zudem wurden in einigen Arbeiten andere Kriterien zur Bewertung der Erkrankungsschwere herangezogen, beispielsweise ausschließlich ein Spigelman-Stadium 4. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Enomoto et al. zeigten auch in unseren Untersuchungen Patienten mit Mutationen im Bereich von Codon 454 bis 1019 häufiger höhere Spigelman-Stadien als Patienten mit Mutationen in weiter proximal gelegenen Genabschnitten. Die Gruppeneinteilung wich hierbei von der in der vorliegenden Studie

verwendeten Klassifikation ab, da ausschließlich zwei Mutationsbereiche (Gruppe 1: Codon 157–416 und Gruppe 2: Codon 564–1465) berücksichtigt wurden.

Ein möglicher Erklärungsansatz für die in unserem Kollektiv häufiger beobachteten schweren duodenalen Manifestationen bei Vorliegen von Mutationen in den Codonbereichen 454-1019 (Gruppe B) und 1251-1580 (Gruppe D) ergibt sich aus der zentralen Rolle des APC-Proteins in der Regulation des Wnt/β-Catenin-Signalwegs. APC bindet β-Catenin und vermittelt dessen Abbau; trunkierende Mutationen führen jedoch zu einer Störung dieses Regulationsmechanismus mit nachfolgender nukleärer Akkumulation von β-Catenin und Aktivierung proliferationsfördernder Zielgene. Für die effektive Bindung von β-Catenin sind unter anderem die Armadillo-Repeats und die 15-Aminosäure- und 20-Aminosäure-Repeats erforderlich. Die Anzahl der in trunkierten APC-Proteinen erhaltenen Repeats beeinflusst dabei maßgeblich den intrazellulären β-Catenin-Spiegel. Während Mutationen nahe Codon 1300, bei denen nur ein 20-Aminosäure-Repeat verbleibt (Lamlum et al., 1999), insbesondere für kolorektale Adenome einen starken Selektionsvorteil vermitteln, können Varianten im Bereich von Codon 1251-1580 möglicherweise mehr Repeats aufweisen. Anscheinend begünstigt ein intermediärer, nicht maximal erhöhter β-Catenin-Spiegel die Adenomentstehung und -progression (Groves et al., 2002a). Vor diesem Hintergrund erscheint plausibel, dass Mutationen in funktionell relevanten APC-Regionen, die zu einer partiellen, aber nicht vollständigen Dysregulation des β-Catenin-Signalwegs führen, in unserem Kollektiv mit einem ausgeprägteren duodenalen Phänotyp assoziiert sind. Gleichzeitig traten in unserem Kollektiv auch bei Patienten mit weiter proximal gelegenen Mutationen (454-1019) ausgeprägte duodenale Manifestationen auf. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass nicht allein die Position der Keimbahnmutation entscheidend ist, sondern das funktionelle Ergebnis aus Keimbahnmutation und somatischem Second-Hit. Je nach Art des Second-Hit-Ereignisses kann auch bei proximalen Mutationen ein APC-Protein entstehen, das zu einem für die Duodenalschleimhaut tumorfördernden, intermediären β-Catenin-Signalpegel führt.

Die Papillenregion zeigte sich in über einem Drittel der Patienten von adenomartigen Veränderungen betroffen. Im Speziellen wurden bei 3 Personen hochgradige Dysplasien im Bereich der Papille nachgewiesen. Die krankheitsverursachenden Mutationen

befanden sich in diesen Fällen an den Codonpositionen 471 und 517. High-grade Dysplasien außerhalb der Papillenregion wurden bei 10 Patienten mit Mutationen in Codon 283, 499, 554, 564, 621, 935, 1134, 1343 und 1973 gefunden. Ein signifkanter Unterschied zwischen den 5 Gruppen (A-E) hinsichtlich des Auftretens von Papillenadenomen konnte nicht festgestellt werden. Bisher veröffentlichte Ergebnisse einer prospektiven einarmigen Single-Center-Studie aus Brasilien weichen von unseren Beobachtungen ab. Die innerhalb des 99-Personen großen Studienkollektivs diagnostizierten hochgradigen Dysplasien wiesen Assoziationen zu Mutationsvarianten in Codon 213, 805 und 1602 auf (Oliveira et al., 2019). Demzufolge lässt sich anhand dieser Ergebnisse kein bestimmter Bereich auf dem *APC*-Gen herausstellen, der eine klare Assoziation zu einem profunden Befall des der Papille aufweist. Mutationen in Exon 5 und 15 scheinen hingegen mit der Entstehung von Papillenadenomen in Zusammenhang zu stehen. Insbesondere Varianten in Codon 283 und 935 lagen bei den Betroffen am häufigsten vor. Diese Beobachtung wird auch von Oliveira et al. bestätigt. Angesichts der begrenzten Anzahl an veröffentlichten Studien zu high-grade Dysplasien und Papillenadenomen sowie ihrer großen Bedeutung für den Krankheitsverlauf sind weitere Untersuchungen abzuwarten.

In einem weiteren Punkt stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Beobachtungen anderer Studien überein. Hierbei handelt es sich um die Schwere des duodenalen Befalls bei Patienten mit einer aFAP. Diese Variante ist mit einer milden klinischen Ausprägung assoziiert, was sich auch in unserer Studie in Bezug auf die Verteilung der Spigelman-Stadien feststellen lässt. Von den 10 betroffenen Patienten wurde bei 5 Personen ein Stadium 0, bei 4 Personen ein Stadium 1 und bei einer Person ein Stadium 3 attestiert. Die Mutationen lagen bei 8 Patienten im Bereich von Codon 89 bis 517. Wohingegen bei lediglich 2 Personen das 15. Exon betroffen war. Laut der Literatur ist im Falle einer aFAP insbesondere das 5'-Ende bis Codon 168, sowie das Exon 9 (Codon 312 – 412) Ort der Mutation, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt (Soravia et al., 1998). In einer Studie von Sample et al. aus dem Jahr 2018 konnte eine ähnliche Verteilung der Spigelman-Stadien innerhalb einer Gruppe von 71 aFAP-Patienten festgestellt werden (Sample et al., 2018). Auch Matsumoto et al. berichteten über das seltenere Auftreten von einer duodenalen Polyposis bei Patienten mit einer Mutation proximal zu Codon 479 (Matsumoto et al., 2002).

4.3.4 Relevanz der *APC*-Mutationslokalisation für das Kolon und Rektum

Personen, die an einer FAP erkrankt sind, tragen ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms. Demnach muss sich ein großer Anteil der Betroffenen einer Kolektomie im Rahmen von Präventionsmaßnahmen oder der Karzinombehandlung unterziehen. Innerhalb des Studienkollektivs lag bei 77 Patienten die Notwendigkeit einer Kolektomie, welche im Durchschnitt im Alter von 29 Jahren durchgeführt wurde, vor. Hierbei wiesen 14 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 35 Jahren zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs bereits ein kolorektales Karzinom auf. Der Altersdurchschnitt in der Gruppe der nicht kolektomierten Patienten lag bei 28 Jahren. 22 der insgesamt 32 Personen waren zum Zeitpunkt der aktuellsten Untersuchung 18 bis einschließlich 30 Jahre alt. Während 24 der 32 Personen an der klassischen Variante der FAP erkrankt waren, wurde bei 8 Personen die attenuierte Form diagnostiziert. Es ist anzunehmen, dass auf Grund des niedrigen Durchschnittsalters, die Indikation zur Operation bei einigen Personen im Verlauf der Erkrankung noch gestellt werden wird. Das durchschnittliche Alter bei der Kolektomie ist im Vergleich zum empfohlenen Operationszeitpunkt in den frühen Zwanzigern relativ hoch. Dies kann durch verschiedene Faktoren erklärt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF-Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Im Falle einer milden kolorektalen Polyposis sowie eines späten Auftretens eines Karzinoms bei Familienangehörigen kann ein späterer Operationszeitpunkt durchaus erwogen werden. Individuelle Faktoren, wie zum Beispiel ein vorhandener Desmoidtumor, eine medikamentöse Behandlung als auch Komorbiditäten, die zu einem erhöhten operativen Risiko führen, spielen außerdem eine wichtige Rolle. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigten sich Patienten mit der attenuierten FAP-Variante weniger stark betroffen. Nur bei 4 der 10 Patienten musste der Darm reseziert werden, das durchschnittliche Alter zum Operationszeitpunkt betrug hierbei 41 Jahre.

Eine der ersten beschriebenen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen der FAP bezieht sich auf eine ausgeprägte kolorektale Erkrankung mit massivem Polypenbefall (> 5000) und frühzeitigem Auftreten von kolorektalen Karzinomen. Nagase et al. beobachteten dieses klinische Bild bei Trägern einer Mutation im Bereich von Codon 1250 bis 1464 (Nagase et al., 1992a). Die Mutationen liegen in diesen Fällen häufig im Bereich der Mutation

Cluster Region (MCR). Diese Beobachtung wurde auch von weiteren Wissenschaftlern geteilt (Enomoto et al., 2000; Ficari et al., 2000). Eine detaillierte Auswertung des Zusammenhangs zwischen Mutationslokalisation im *APC*-Gen und der Ausprägung der kolorektalen Polyposis war aufgrund der hohen Zahl nicht verwertbarer oder fehlender Befunde nach Abschluss der Datenerhebung nicht möglich. Es fehlten unter anderem Angaben zum kolorektalen Befund vor der Kolektomie. Einzelne Theorien ließen sich jedoch überprüfen. Die mit einem besonders schweren und früh einsetzenden kolorektalen Befall in Verbindung stehende, Mutation in Codon 1309 lag in unserem Patientenkollektiv lediglich bei 2 der 14 Patienten mit kolorektalem Karzinom vor. Interessanterweise wurden 8 Personen mit der häufigsten Mutationsvariante (c.2805C>A, Codon 935) innerhalb der kolektomierten FAP-Patienten im Vergleich zu Trägern anderer Mutationen sehr früh operiert. Das Durchschnittsalter dieser Patienten zum Operationszeitpunkt betrug 21 Jahre. Diese Beobachtung könnte auf die Relevanz dieser Mutationsvariante in Bezug auf die Schwere des kolorektalen Befalls hinweisen. Hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der Kolektomie ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A-E feststellen. Dieses Ergebnis suggeriert, dass der Mutationsort im *APC*-Gen keinen maßgeblichen Einfluss auf den Zeitpunkt der operativen Therapie zu haben scheint. Vielmehr scheint dieser durch klinische Befunde, individuelle Verlaufsparameter sowie therapeutische Entscheidungen bestimmt zu werden.

4.3.5 Relevanz der *APC*-Mutationslokalisation für das Auftreten von Desmoidtumoren

Bei bis zu 20 % aller FAP-Patienten wird im Verlauf der Erkrankung die Diagnose eines Desmoidtumors gestellt. Die durchschnittliche Häufigkeit liegt bei ungefähr 10 % bis 15 % (Campos et al., 2015). Der Anteil von Patienten mit Desmoidtumoren betrug im Kollektiv der Studienambulanz der Uniklinik Bonn 11 % und entspricht damit den in vergleichbaren Studien berichteten Prävalenzen. In unserem Studienkollektiv war diese Variante der extraintestinalen Manifestationen insgesamt die häufigste Form. Auf Grund der beschränkten Anzahl an Patienten wurden andere extraintestinale Manifestationen, wie Schilddrüsenkarzinome, Osteome oder kutane Läsionen, nur in einzelnen Fällen beobachtet.

Bezüglich des Auftretens von Desmoidtumoren ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den 5 Gruppen (A-E) feststellen. In Gruppe D (1251-1580) wiesen Patienten signifikant häufiger einen Desmoidtumor auf als in Gruppe A (Codon 1-453) und Gruppe B (Codon 454-1019). In der Literatur besteht eine überwiegend einheitliche Meinung. Häufig anzutreffende Mutationsvarianten befinden sich am 3'-Ende des *APC*-Gens, beginnend ab Codon 1309, 1399, 1400 oder 1444 (Ficari et al., 2000; Friedl et al., 2001; Bertario et al., 2001; Church et al., 2015). Da diese Mutationen zudem mit einer besonders schweren Form der Desmoidtumore assoziiert sind, werden die Betroffenen häufiger symptomatisch. Demzufolge ist es in diesen Fällen wahrscheinlicher, dass es zur einer Diagnosestellung kommt (Church et al., 2015). Diese Theorie stellt einen möglichen Erklärungsansatz für die hohen Inzidenzen von Desmoidtumoren bei Patienten mit den zuvor erwähnten Mutationen dar. Shimamoto et al. beschrieben schwer verlaufende Desmoiderkrankungen überwiegend bei Patienten mit APC-Mutationen im Bereich der Codons 1398-1580, während Mutationen am 3′-Ende des *APC*-Gens in dieser Patientengruppe nicht beobachtet wurden (Shimamoto et al., 2023). In unserem Fall konnte in Gruppe E (Codon 1581-2843) ebenfalls kein Desmoidtumor nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Fallzahl von sechs Patienten (5,9 %) ist die Aussagekraft der Ergebnisse in dieser Gruppe eingeschränkt.

4.3.6 Schlussfolgerung und Ausblick

In Zusammenschau aller Ergebnisse und Beobachtungen dieser Arbeit lassen sich abschließend folgende Schlussfolgerungen machen.

Die Verteilung der Mutationsorte auf dem *APC*-Gen weist innerhalb des Patientenkollektivs einen klaren Trend auf. Das Exon 15 zeigt sich in annährend der Hälfte aller Patienten von einer Mutation betroffen, macht jedoch auch den größten Anteil der codierenden Sequenz des *APC*-Gens aus. Die als Hotspots der Mutationen bezeichneten Regionen auf dem *APC*-Gen an den Codonpositionen 1062 und 1309 stechen innerhalb des Studienkollektivs der Uniklinik Bonn wenig hervor. Stattdessen dominiert eine Mutationsvariante im Bereich von Codon 283. Wie erwartet überwiegen bei den Mutationstypen die Frameshift- und Missense-Varianten.

Bezüglich des Auftretens von Magenadenomen und Drüsenkörperzysten lässt sich keine Assoziation zu einem bestimmten Genabschnitt innerhalb des Patientenkollektives feststellen. Gastrale Adenome finden sich häufiger bei Trägern von Mutationen in Codon 935 sowie in dem, in diesem Zusammenhang bislang noch nicht beschriebenen, Codon 283. Bei drei Patienten mit nachgewiesenem Magenkarzinom liegen Mutationen in Codon 621, 1235 und 1309 vor, abweichend zu den Angaben in der Literatur. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den 5 Gruppen (A-E) hinsichtlich der Verteilung der Spigelman-Stadien und somit der Krankheitsausprägung im Duodenum. Fortgeschrittene Stadien (Spigelman-Stadium ≥ 3) finden sich häufiger bei Trägern von Mutationen im Bereich von Codon 454-1019 sowie Codon 1251-1580. Eine mögliche Erklärung, für die in unserem Kollektiv häufiger beobachteten, schweren duodenalen Manifestationen bei Mutationen in bestimmten Bereichen des *APC*-Gens liefert die unterschiedlich ausgeprägte Störung der Regulation des Wnt- und Beta-Catenin-Signalwegs in Abhängigkeit von der Lokalisation trunkierender Mutationen im *APC*-Gen. Ein intermediär erhöhter Beta-Catenin-Signalpegel könnte dabei die Adenomentstehung und -progression begünstigen. Zudem ist anzunehmen, dass das Zusammenspiel von Keimbahnmutation und somatischem Zweitereignis die klinische Ausprägung zusätzlich beeinflusst. Ein Duodenalkarzinom trat bei einem Patienten mit einer Mutation im Codon 1548 auf. Zudem wurden bei zwei Mitgliedern derselben Familie mit einer Mutationsvariante im Codon 564 Duodenalkarzinome diagnostiziert, wobei beide Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein deutlich höheres Lebensalter aufwiesen. Hinsichtlich des Auftretens von Papillenadenomen konnten keine signifkanten Unterschiede zwischen den 5 Gruppen (A-E) festgestellt werden. Die attenuierte Variante der FAP zeigt in Übereinstimmung mit bisherigen Annahmen und Beobachtungen eine Assoziation zu einer milden duodenalen Polyposis. Es dominieren Mutationsvarianten am 5'-Ende sowie im Bereich von Exon 9. In der Literatur werden Mutationen im Bereich der Codons 1250 bis 1464, insbesondere innerhalb der Mutation Cluster Region, mit einem besonders schweren kolorektalen Verlauf in Verbindung gebracht. In unserer Studie konnte ein entsprechender Zusammenhang aufgrund unvollständiger präoperativer Befunde jedoch nicht eindeutig geprüft werden. Die Mutation im Codon 1309 fand sich nur bei 2 von 14 Karzinompatienten, während Träger der häufigen Mutation im Codon 935 vergleichsweise früh operiert wurden (Ø 21 Jahre),

was auf einen potenziell schweren Verlauf hindeuten könnte. Ein signifikanter Unterschied im Operationsalter zwischen den Gruppen zeigte sich jedoch nicht. Mehrere Studien beschreiben eine erhöhte Desmoidprävalenz bei Mutationen im distalen *APC*-Genabschnitt ab Codon 1309. Auch in unserem Kollektiv traten Desmoidtumore signifikant häufiger bei Mutationen im Bereich 1251 bis 1580 auf. In der distalsten Gruppe wurden keine Desmoide beobachtet, wobei die geringe Fallzahl die Aussagekraft einschränkt.

In der vorliegenden Arbeit konnten einzelne Zusammenhänge zwischen der Lokalisation der Mutation auf dem *APC*-Gen und der Krankheitsausprägung im Gastrointestinaltrakt insbesondere im oberen GI-Trakt festgestellt werden. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird jedoch durch die begrenzte Zahl an Studienpatienten und das retrospektive Studiendesign eingeschränkt.

Aktuell orientieren sich die Empfehlungen zu Vorsorgeuntersuchungen für FAP-Patienten hauptsächlich an der klinischen Präsentation des Patienten, die unter anderem in Form von Stadien unterschiedlicher Klassifikationssysteme Ausdruck findet. Der Genotyp spielt wiederum nur eine untergeordnete Rolle. Bislang beeinflusst die Mutationsvariante lediglich die Screeningintervalle bei Patienten mit einer attenuierten Form der FAP. Zwar sollte die Entscheidung für eine Therapie oder einer Veränderung der Untersuchungsintervalle weiterhin basierend auf dem klinischen Bild getroffen werden, jedoch sollte man bei Trägern einer Mutation im Bereich von Codon 454-1019 und 1251-1580 die Möglichkeit eines schweren duodenalen Befalls bedenken und womöglich in die therapeutische Entscheidung miteinbeziehen.

Zukünftige Studien sollten idealerweise prospektiv angelegt sein, größere Patientenkollektive einschließen und standardisierte endoskopische Untersuchungsprotokolle verwenden. Insbesondere eine systematische Erfassung von Spigelman-Stadien, histopathologischen Befunden sowie molekulargenetischer Befunde könnte dazu beitragen, genotypabhängige Unterschiede in der Krankheitsprogression besser zu verstehen. Langfristig könnten solche Erkenntnisse die Grundlage für eine stärker individualisierte Surveillance-Strategie bei FAP-Patienten bilden, bei der klinische und genetische Faktoren gemeinsam in die Entscheidungsfindung einfließen.

5. Zusammenfassung

Die familiäre adenomatöse Polyposis ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumorsyndrom, das neben dem Magen-Darm-Trakt auch andere Organe betreffen kann. Die Erkrankung ist durch das Auftreten zahlreicher adenomatöser Polypen und ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome gekennzeichnet. Ursache ist eine Keimbahnmutation im Tumorsuppressorgen *Adenomatous Polyposis Coli*. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung einer möglichen Genotyp-Phänotyp-Korrelation mit besonderem Fokus auf die Manifestationen im oberen Gastrointestinaltrakt. Hierzu wurden 109 Patienten mit nachgewiesener APC-Mutation retrospektiv analysiert. Die Mutationen wurden in fünf funktionelle Codongruppen eingeteilt und in Bezug auf duodenale, gastrale, kolorektale sowie extraintestinale Befunde ausgewertet.

Für das Duodenum zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mutationslokalisation und der Schwere der Erkrankung. Patienten mit Mutationen im Bereich der Codons 454 bis 1019 sowie 1251 bis 1580 wiesen häufiger fortgeschrittene Spigelman-Stadien auf. Auch Desmoidtumoren traten signifikant häufiger bei Mutationen im Bereich 1251 bis 1580 auf. Für die gastralen und kolorektalen Manifestationen konnte hingegen keine klare Zuordnung zu bestimmten Genabschnitten nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse sprechen für eine relevante, lokalisationabhängige Genotyp-Phänotyp-Korrelation insbesondere im Duodenum und für das Auftreten von Desmoidtumoren. Gleichwohl erlaubt die Mutationslokalisation allein derzeit keine zuverlässige individuelle Prognose hinsichtlich Manifestationszeitpunkt oder Krankheitsverlauf. Die klinische Ausprägung hängt neben der Position der Mutation auch von deren funktioneller Konsequenz sowie von weiteren genetischen, biologischen und möglicherweise externen Einflussfaktoren ab.

Unter Berücksichtigung der Limitationen des retrospektiven und monozentrischen Studiendesigns liefern die vorliegenden Daten wichtige Hinweise auf Zusammenhänge, verdeutlichen jedoch zugleich den Bedarf an prospektiven und multizentrischen Untersuchungen zur weiteren Validierung der beobachteten Effekte.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der Spigelman-Stadien bei Patienten mit duodenaler Polyposis 49
Abb. 2: Verteilung des postoperativen InSiGHT-Stadium Pouch/Rektum in Abhängigkeit vom gewählten Operationsverfahren 54
Abb. 3: Gruppierung der Mutationen in funktionelle Codonbereiche des *APC*-Gens 62
Abb. 4: Alter der Patienten zum Zeitpunkt des schlechtesten Befundes in Abhängigkeit von der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen (Gruppe A-E) 63
Abb. 5: Auftreten von Adenomen im Antrum in den Codongruppen (A-E) 65
Abb. 6: Anzahl der Adenome im Antrum in Abhängigkeit von der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen 66
Abb. 7: Auftreten von Drüsenkörperzysten in den Codongruppen (A-E) 67
Abb. 8: Verteilung der Spigelman-Stadien in den 5 Codongruppen (A-E) 69
Abb. 9: Auftreten von Papillenadenomen in den Codongruppen (A-E) 71
Abb. 10: Alter bei Kolektomie in Abhängigkeit von der Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen (Gruppe A-E) 72
Abb. 11: Auftreten von Desmoiden in den Codongruppen (A-E) 74

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Empfohlenes Überwachungsintervall des oberen GI-Trakts auf der Grundlage der Spigelman-Klassifikation (Spigelman et al., 1989) 14
Tab. 2: Spigelman-Score, modifiziert nach Spigelman et al. (1989)..... 20
Tab. 3: Spigelman-Stadien, modifiziert nach Spigelman et al. (1989)..... 20
Tab. 4: InSiGHT Poylposis Staging System – Kolon (nach Lynch et al., 2016) 21
Tab. 5: InSiGHT Polyposis Staging System – Rektum & Pouch post OP (nach Lynch et al., 2016)..... 22
Tab. 6: Allgemeine demografische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs 44
Tab. 7: Häufigkeit von Drüsenkörperzysten, Adenomen in Drüsenkörperzysten und maximale Zystengröße 45
Tab. 8: Häufigkeit von Adenomen im Antrum, Nachweis von Helicobacter pylori und Magenkarzinomen 46
Tab. 9: Maximale Größe der Adenome im Antrum, histologische Befunde, Dysplasiegrad und Art der Intervention 46
Tab. 10: Häufigkeit, Größe, Histologie und Dysplasiegrad der Polypen im Duodenum . 48
Tab. 11: Häufigkeit von Papillenadenomen, Größe, Histologie und Dysplasiegrad 50
Tab. 12: Häufigkeit der verschiedenen endoskopischen Interventionen im Duodenum. 51
Tab. 13: Befunde vor Kolektomie 52
Tab. 14: Übersicht der durchgeführten Operationsverfahren am Kolon 52
Tab. 15: InSiGHT-Staging nach subtotaler Kolektomie mit Ileorektostomie..... 53
Tab. 16: InSiGHT-Staging nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage..... 53
Tab. 17: Anzahl, Größe und Dysplasiegrad der Polypen nach subtotaler Kolektomie mit Ileorektostomie 55
Tab. 18: Anzahl, Größe und Dysplasiegrad der Polypen nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage 56
Tab. 19: Auftreten und chirurgische Behandlung extraintestinaler Manifestationen..... 57
Tab. 20: Anzahl, Histologiebefunde und Dysplasiegrade der Polypen im Rektum sowie Verteilung der InSiGHT- und Spigelman-Stadien bei nicht kolektomierten Patienten 58
Tab. 21: Zusammenfassung der Alterationen der *APC*-Sequenz..... 60
Tab. 22: Häufigkeit von Mutationstyp und Veränderung auf Proteinebene 64

Tab. 23: Auftreten von Adenomen im Antrum in den Codongruppen (A-E) 65
Tab. 24: Auftreten von Drüsenkörperzysten in den Codongruppen (A-E) 67
Tab. 25: Verteilung der zusammengefassten Spigelman-Stadien (0–2 vs. 3–5) nach Position des betroffenen Codons im *APC*-Gen (A-E) 68
Tab. 26: Auftreten von Papillenadenomen in den Codongruppen (A-E) 70
Tab. 27: Deskriptive Kennwerte zum Alter bei Kolektomie in den 5 Codongruppen 73
Tab. 28: Auftreten von Desmoiden in den Codongruppen (A-E) 73

8. Literaturverzeichnis

Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic Gland Polyps in Familial Adenomatous Polyposis. Am J Pathol 2000; 157: 747–754

Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, 2024: GeneReviews®. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/ (Zugriffsdatum: 09.01.2020)

Aretz S, Genuardi M, Hes FJ. Clinical utility gene card for: MUTYH-associated polyposis (MAP), autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis, multiple colorectal adenomas, multiple adenomatous polyps (MAP) - update 2012. Eur J Hum Genet 2013; 21

Aretz S, Stienen D, Friedrichs N, Stemmler S, Uhlhaas S, Rahner N, Propping P, Friedl W. Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). Hum Mutat 2007; 28: 985–992

Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, Mangold E, Pagenstecher C, Propping P, Friedl W. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. Eur J Hum Genet 2004; 12: 52–58

Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, Phillips RKS, 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

Basford PJ, Bhandari P. Endoscopic management of nonampullary duodenal polyps. Therap Adv Gastroenterol 2012; 5: 127–138

Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Møller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin J-P, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RKS, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJW, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut 2010; 59: 975–986

Behrens J, Jerchow BA, Würtele M, Grimm J, Asbrand C, Wirtz R, Kühl M, Wedlich D, Birchmeier W. Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. Science 1998; 280: 596–599

Behrens J, Kries JPv, Kühl M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R, Birchmeier W. Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. Nature 1996; 382: 638–642

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

Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'amico F, Gismondi V, Varesco L, Pierotti MA, Radice P. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. Int J Cancer 2001; 95: 102–107

Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, Pierotti M, Spinelli P, Radice P. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003; 21: 1698–1707

Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Pennazio M, Tansini P, Arrigoni A, Leon MP de, Rossini FP, Bedogni G. High prevalence of adenomas and microadenomas of the duodenal papilla and periampullary region in patients with familial adenomatous polyposis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 1201–1206

Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2008; 6: 180–185

Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. Hum Mutat 1994; 3: 121–125

Björk J, Akerbrant H, Iselius L, Alm T, Hultcrantz R. Epidemiology of Familial Adenomatous Polyposis in Sweden: Changes over Time and Differences in Phenotype between Males and Females. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 1230–1235

Björk J, Åkerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlström J, Martinsson T, Nordling M, Hultcrantz R. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: Cumulative risks and APC gene mutations. Gastroenterology 2001; 121: 1127–1135

Bodmer WF, Bailey CF, Bodmer J, Bussey HJR, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA, Rider SH, Scambler P, Sheer D, Solomon E, Spurr NK. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature 1987; 328: 614–616

Bohan PMK, Mankaney G, Vreeland TJ, Chick RC, Hale DF, Cindass JL, Hickerson AT, Ensley DC, Sohn V, Clifton GT, Peoples GE, Burke CA. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future. Fam Cancer 2020; 20: 23-33

Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. Gut 2003; 52: 742–746

Bülow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F, Viana DV. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Gut 2004; 53: 381–386

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

Bülow S, Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Christensen IJ. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2008; 51: 1318–1323

Bülow S, Christensen IJ, Højen H, Björk J, Elmberg M, Järvinen H, Lepistö A, Nieuwenhuis M, Vasen H. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. Colorectal Dis 2012; 14: 947–952

Burke CA, Beck GJ, Church JM, van Stolk RU. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. Gastrointest Endosc 1999; 49: 358–364

Burke CA, Dekker E, Lynch P, Samadder JN, Balaguer F, Hüneburg R, Burn J, Castells A, Gallinger S, Lim R, Stoffel EM, Gupta S, Henderson AH, Kallenberg FG, Kanth P, Roos VH, Ginsberg GG, Sinicrope FA, Strassburg Christian P., van Cutsem E, Church J, Lalloo F, Willingham FF, Wise PE, Grady WM, Ford M, Weiss JM, Gryfe R, Rustgi AK, Syngal S, Cohen A. Eflornithine plus Sulindac for Prevention of Progression in Familial Adenomatous Polyposis. N Engl J Med 2020; 383: 1028–1039

Burke CA, Phillips R, Berger MF, Li C, Essex MN, Iorga D, Lynch PM. Children's International Polyposis (CHIP) study: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis. Clin Exp Gastroenterol 2017; 10: 177–185

Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Annu Rev Med 1995; 46: 371–379

Bussey HJR. Familial Polyposis Coli. Family Studies, Histopathology, Differential Diagnosis, and Results of Treatment. J Med Genet 1976; 13: 415–416

Bussey HJR, Veale AMO, Morson BC. Genetics of gastrointestinal polyposis. Gastroenterology 1978; 74: 1325–1330

Campos FG, Martinez CAR, Novaes M, Nahas SC, Cecconello I. Desmoid tumors: clinical features and outcome of an unpredictable and challenging manifestation of familial adenomatous polyposis. Fam Cancer 2015; 14: 211–219

Caspari R, Friedl W, Mandl M, Möslein G, Kadmon M, Knapp M, Jacobasch KH, Ecker KW, Kreissler-Haag D, Timmermanns G. Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. Lancet 1994; 343: 629–632

Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Böker T, Augustin A, Kadmon M, Möslein G, Thomas G. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. Hum Mol Genet 1995a; 4: 337–340

Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Böker T, Augustin A, Kadmon M, Möslein G, Thomas G. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack

of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. Hum Mol Genet 1995b; 4: 337–340

Church J, Berk T, Boman BM, Guillem J, Lynch C, Lynch P, Rodriguez-Bigas M, Rusin L, Weber T. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1528–1534

Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Predicting polyposis severity by proctoscopy: how reliable is it? Dis Colon Rectum 2001; 44: 1249–1254

Church J, Xhaja X, LaGuardia L, O'Malley M, Burke C, Kalady M. Desmoids and genotype in familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2015; 58: 444–448

Church JM, McGannon E, Hull-Boiner S, Sivak MV, van Stolk R, Jagelman DG, Fazio VW, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW. Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1992; 35: 1170–1173

Cosse JJD, Bülow S, Neale K, Järvinen H, Alm T, Hultcrantz R, Moesgaard F, Costello C. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. Br J Surg 1992; 79: 1372–1375

D'Elia G, Caliendo G, Casamassimi A, Cioffi M, Molinari AM, Vietri MT. APC and MUTYH Analysis in FAP Patients: A Novel Mutation in APC Gene and Genotype-Phenotype Correlation. Genes (Basel) 2018; 9: 322

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), 2015: S2k Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-022.html (Zugriffsdatum: 21.01.2021)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2019: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/ (Zugriffsdatum: 12.01.2021)

Domizio P, Talbot IC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Upper gastrointestinal pathology in familial adenomatous polyposis: results from a prospective study of 102 patients. Journal of Clinical Pathology 1990; 43: 738–743

Eid M, Gollwitzer M, Schmitt M. Statistik und Forschungsmethoden. Weinheim: Beltz, 2013

Enomoto M, Konishi M, Iwama T, Utsunomiya J, Sugihara KI, Miyaki M. The relationship between frequencies of extracolonic manifestations and the position of APC germline mutation in patients with familial adenomatous polyposis. Jpn J Clin Oncol 2000; 30: 82–88

Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, Campbell H, Dunlop MG. Germline Susceptibility to Colorectal Cancer Due to Base-Excision Repair Gene Defects. Am J Hum Genet 2005; 77: 112–119

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

Ficari F, Cama A, Valanzano R, Curia MC, Palmirotta R, Aceto G, Esposito DL, Crognale S, Lombardi A, Messerini L, Mariani-Costantini R, Tonelli F, Battista P. APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Br J Cancer 2000; 82: 248–253

Field A. Discovering statistics using IBM SPSS Statistics. London: SAGE, 2009

Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, Kadmon M, Wolf M, Fahnenstich J, Gebert J, Möslein G, Mangold E, Propping P. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. Gut 2001; 48: 515–521

Friedrich A, Kullmann F. Das familiäre adenomatöse Polyposis-Syndrom (FAP). Pathogenese und molekulare Mechanismen. Med Klin (Munich) 2003; 98: 776–782

Gardner RJ, Kool D, Edkins E, Walpole IR, Macrae FA, Nasioulas S, Scott WJ. The clinical correlates of a 3' truncating mutation (codons 1982-1983) in the adenomatous polyposis coli gene. Gastroenterology 1997; 113: 326–331

Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, Noda M, Ikeuchi H, Tsukamoto K, Oshima T, Fujiwara Y, Gondo N, Tamura K, Utsunomiya J, Hashimoto-Tamaoki T, Yamamura T. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. J Clin Oncol 2006; 24: 102–105

Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, Booker SV, Robinson CR, Offerhaus GJ. Treatment of Colonic and Rectal Adenomas with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis. N Engl J Med 1993; 328: 1313–1316

Giardiello FM, Petersen GM, Piantadosi S, Gruber SB, Traboulsi EI, Offerhaus GJ, Muro K, Krush AJ, Booker SV, Luce MC, Laken SJ, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR. APC gene mutations and extraintestinal phenotype of familial adenomatous polyposis. Gut 1997; 40: 521–525

Giardiello Francis M., Hamilton Stanley R., Krush Anne J., Piantadosi Steven, Hylind Linda M., Celano Paul, Booker Susan V., Robinson C. Rahj, Offerhaus G. Treatment of Colonic and Rectal Adenomas with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis. N Engl J Med 1993; 328: 1313-1316

Gounder MM, Mahoney MR, van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, Gupta AA, Milhem MM, Conry RM, Movva S, Pishvaian MJ, Riedel RF, Sabagh T, Tap WD, Horvat N, Basch E, Schwartz LH, Maki RG, Agaram NP, Lefkowitz RA, Mazaheri Y, Yamashita R, Wright JJ, Dueck AC, Schwartz GK. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. N Engl J Med 2018; 379: 2417–2428

Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Lawrence G, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M, Sargeant L, Krapcho K, Wolff E, Burt R, Hughes JP, Warrington J, McPherson J, Wasmuth J, Le Paslier D, Abderrahim H, Cohen D, Leppert M, White R. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991; 66: 589–600

Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, Wenstrup RJ, Syngal S. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. JAMA 2012; 308: 485–492

Groves C, Lamlum H, Crabtree M, Williamson J, Taylor C, Bass S, Cuthbert-Heavens D, Hodgson S, Phillips R, Tomlinson I. Mutation Cluster Region, Association Between Germline and Somatic Mutations and Genotype-Phenotype Correlation in Upper Gastrointestinal Familial Adenomatous Polyposis. Am J Pathol 2002a; 160: 2055–2061

Groves CJ, Beveridge lG, Swain DJ, Saunders BP, Talbot IC, Nicholls RJ, Phillips RK. Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2005; 48: 816–823

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

Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis 2009; 4: 22

Hart MJ, Santos Rdl, Albert IN, Rubinfeld B, Polakis P. Downregulation of beta-catenin by human Axin and its association with the APC tumor suppressor, beta-catenin and GSK3 beta. Curr Biol 1998; 8: 573–581

Hülsken J, Birchmeier W, Behrens J. E-cadherin and APC compete for the interaction with beta-catenin and the cytoskeleton. J Cell Biol 1994; 127: 2061–2069

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. Endosc Int Open 2020; 8: 308-314

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

Joslyn G, Richardson DS, White R, Alber T. Dimer formation by an N-terminal coiled coil in the APC protein. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90: 11109–11113

Kanth P, Grimmett J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. Am J Gastroenterol 2017; 112: 1509–1525

Karstensen JG, Burisch J, Pommergaard H-C, Aalling L, Højen H, Jespersen N, Schmidt PN, Bülow S. Colorectal Cancer in Individuals With Familial Adenomatous Polyposis, Based on Analysis of the Danish Polyposis Registry. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 2294-2300

Kartheuser AH, Parc R, Penna CP, Tiret E, Frileux P, Hannoun L, Nordlinger B, Loygue J. Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten-year experience. Surgery 1996; 119: 615–623

Kerr SE, Thomas CB, Thibodeau SN, Ferber MJ, Halling KC. APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo Clinic experience with 1591 consecutive tests. J Mol Diagn 2013; 15: 31–43

Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, Preisinger AC, Hedge P, Mckechnie D, Finniear R, Markham A, Groffen J, Boguski MS, Altschul SF, Horii A, Ando H, Miyoshi Y, Miki Y, Nishisho I, Nakamura Y. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. Science 1991; 253: 661–665

Kishida S, Yamamoto H, Ikeda S, Kishida M, Sakamoto I, Koyama S, Kikuchi A. Axin, a negative regulator of the wnt signaling pathway, directly interacts with adenomatous polyposis coli and regulates the stabilization of beta-catenin. J Biol Chem 1998; 273: 10823–10826

Knudsen AL, Bülow S, Tomlinson I, Möslein G, Heinimann K, Christensen IJ. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. Colorectal Dis 2010; 12: 243–249

Lamlum H, Ilyas M, Rowan A, Clark S, Johnson V, Bell J, Frayling I, Efstathiou J, Pack K, Payne S, Roylance R, Gorman P, Sheer D, Neale K, Phillips R, Talbot I, Bodmer W,

Tomlinson I. The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis. Nat Med 1999; 5: 1071–1075

Leone PJ, Mankaney G, Sarvapelli S, Abushamma S, Lopez R, Cruise M, LaGuardia L, O'Malley M, Church JM, Kalady MF, Burke CA. Endoscopic and histologic features associated with gastric cancer in familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2019; 89: 961–968

Li N, Kang Q, Yang L, Zhao X-J, Xue L-J, Wang X, Li A-Q, Li C-G, Sheng J-Q. Clinical characterization and mutation spectrum in patients with familial adenomatous polyposis in China. J Gastroenterol Hepatol 2019; 34: 1497–1503

Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, Slominski-Castor S, Cayouette MC, Priluck I, Luce MC. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. Cancer 1995a; 76: 2427–2433

Lynch HT, Thorson AG, Smyrk T. Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. Cancer 1995b; 75: 936–938

Lynch PM, Burke CA, Phillips R, Morris JS, Slack R, Wang X, Liu J, Patterson S, Sinicrope FA, Rodriguez-Bigas MA, Half E, Bulow S, Latchford A, Clark S, Ross WA, Malone B, Hasson H, Richmond E, Hawk E. An international randomised trial of celecoxib versus celecoxib plus difluoromethylornithine in patients with familial adenomatous polyposis. Gut 2016a; 65: 286–295

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, Haas N de, Syngal S, Moeslein G. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2016b; 84: 115-125

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, Haas N de, Syngal S, Moeslein G. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2016c; 84: 115-125

Ma T, Jang EJ, Zukerberg LR, Odze R, Gala MK, Kelsey PB, Forcione DG, Brugge WR, Casey BW, Syngal S, Chung DC. Recurrences are common after endoscopic ampullectomy for adenoma in the familial adenomatous polyposis (FAP) syndrome. Surg Endosc 2014; 28: 2349–2356

Mankaney G, Leone P, Cruise M, LaGuardia L, O'Malley M, Bhatt A, Church J, Burke CA. Gastric cancer in FAP: a concerning rise in incidence. Fam Cancer 2017; 16: 371–376

Matsubara N, Isozaki H, Tanaka N. The farthest 3' distal end APC mutation identified in attenuated adenomatous polyposis coli with extracolonic manifestations. Dis Colon Rectum 2000; 43: 720–721

Matsumine A, Ogai A, Senda T, Okumura N, Satoh K, Baeg GH, Kawahara T, Kobayashi S, Okada M, Toyoshima K, Akiyama T. Binding of APC to the human homolog of the Drosophila discs large tumor suppressor protein. Science 1996; 272: 1020–1023

Matsumoto T, Lida M, Kobori Y, Mizuno M, Nakamura S, Hizawa K, Yao T. Genetic predisposition to clinical manifestations in familial adenomatous polyposis with special reference to duodenal lesions. Am J Gastroenterol 2002; 97: 180–185

Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishisho I, Horii A, Miki Y, Mori T, Utsunomiya J, Baba S, Petersen G. Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. Proc Natl Acad Sci U S A 1992a; 89: 4452–4456

Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, Horii A, Ichii S, Nakatsuru S, Aoki T, Miki Y, Mori T, Nakamura Y. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. Hum Mol Genet 1992b; 1: 229–233

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

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

Moussata D, Napoleon B, Lepilliez V, Klich A, Ecochard R, Lapalus M-G, Nancey S, Cenni J-C, Ponchon T, Chayvialle J-A, Saurin J-C. Endoscopic treatment of severe duodenal polyposis as an alternative to surgery for patients with familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2014; 80: 817–825

Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, Baba S, Sasazuki T, Nakamura Y. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. Cancer Res 1992a; 52: 4055–4057

Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Petersen GM, Vogelstein B, Maher E, Ogawa M, Maruyama M, Utsunomiya J. Screening for germ-line mutations in familial adenomatous polyposis patients: 61 new patients and a summary of 150 unrelated patients. Hum Mutat 1992b; 1: 467–473

Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. Hum Mutat 1993; 2: 425–434

Ngamruengphong S, Boardman LA, Heigh RI, Krishna M, Roberts ME, Riegert-Johnson DL. Gastric adenomas in familial adenomatous polyposis are common, but subtle, and have a benign course. Hered Cancer Clin Pract 2014; 12: 4

Nieuwenhuis MH, Bülow S, Björk J, Järvinen HJ, Bülow C, Bisgaard ML, Vasen HFA. Genotype predicting phenotype in familial adenomatous polyposis: a practical application to the choice of surgery. Dis Colon Rectum 2009; 52: 1259–1263

Nieuwenhuis MH, Vasen HFA. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. C Crit Rev Oncol Hematol 2007; 61: 153-161

Norton ID, Geller A, Petersen BT, Sorbi D, Gostout CJ. Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas. Am J Gastroenterol 2001; 96: 101–106

Norton ID, Gostout CJ, Baron TH, Geller A, Petersen BT, Wiersema MJ. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. Gastrointest Endosc 2002; 56: 239–243

Nugent KP, Phillips RK, Hodgson SV, Cottrell S, Smith-Ravin J, Pack K, Bodmer WF. Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. Gut 1994; 35: 1622–1623

Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1992; 102: 1980–1982

Oliveira JC de, Viana DV, Zanardo C, Santos EMM, Paula AE de, Palmero EI, Rossi BM. Genotype-phenotype correlation in 99 familial adenomatous polyposis patients: A prospective prevention protocol. Cancer Med 2019; 8: 2114–2122

Palma GDD. Endoscopic papillectomy: indications, techniques, and results. World J Gastroenterol 2014; 20: 1537–1543

Parc Y, Mabrut J-Y, Shields C. Surgical management of the duodenal manifestations of familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2011; 98: 480–484

Parc YR, Olschwang S, Desaint B, Schmitt G, Parc RG, Tiret E. Familial Adenomatous Polyposis: Prevalence of Adenomas in the Ileal Pouch After Restorative Proctocolectomy. Ann Surg 2001; 233: 360–364

Park JG, Park KJ, Ahn YO, Song IS, Choi KW, Moon HY, Choo SY, Kim JP. Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. Report of three cases. Dis Colon Rectum 1992; 35: 996–998

Peifer M, Berg S, Reynolds AB. A repeating amino acid motif shared by proteins with diverse cellular roles. Cell 1994; 76: 789–791

Penna C, Bataille N, Balladur P, Tiret E, Parc R. Surgical treatment of severe duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1998; 85: 665–668

Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. Gastroenterology 1991; 100: 1658–1664

Pierce ER. Some genetic aspects of familial multiple polyposis of the colon in a kindred of 1,422 members. Dis Colon Rectum 1968; 11: 321–329

Polakis P. The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. Biochim Biophys Acta 1997; 1332: 127–147

Quast DR, Schneider R, Burdzik E, Hoppe S, Möslein G. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. Fam Cancer 2016; 15: 31–40

Reed TE, Neel JV. A genetic study of multiple polyposis of the colon with an appendix deriving a method of estimating relative fitness. Am J Hum Genet 1955; 7: 236–263

Rossato M, Rigotti M, Grazia M, Turco AE, Bonomi L. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) and familial adenomatous polyposis (FAP). Acta Ophthalmol Scand 1996; 74: 338–342

Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. Gastroenterology 2015; 149: 777-782

Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, Fiol C, Munemitsu S, Polakis P. Binding of GSK3beta to the APC-beta-catenin complex and regulation of complex assembly. Science 1996; 272: 1023–1026

Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Munemitsu S, Polakis P. The APC protein and E-cadherin form similar but independent complexes with alpha-catenin, beta-catenin, and plakoglobin. J Biol Chem 1995; 270: 5549–5555

Rubinstein JC, Khan SA, Christison-Lagay ER, Cha C. APC mutational patterns in gastric adenocarcinoma are enriched for missense variants with associated decreased survival. Genes Chromosomes Cancer 2020; 59: 64-68

Sample DC, Samadder NJ, Pappas LM, Boucher KM, Samowitz WS, Berry T, Westover M, Nathan D, Kanth P, Byrne KR, Burt RW, Neklason DW. Variables affecting penetrance of gastric and duodenal phenotype in familial adenomatous polyposis patients. BMC Gastroenterol 2018; 18: 115

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

Sampson JR, Jones N. MUTYH-associated polyposis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23: 209–218

Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, Petras RE, Sivak MV, McGannon E. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. Gut 1987; 28: 306–314

Saurin J-C, Ligneau B, Ponchon T, Leprêtre J, Chavaillon A, Napoléon B, Chayvialle J-A. The influence of mutation site and age on the severity of duodenal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2002; 55: 342–347

Shimamoto Y, Takeuchi Y, Ishiguro S, Nakatsuka SI, Yunokizaki H, Ezoe Y, Nakajima T, Tanaka K, Ishihara R, Takayama T, Yoshida T, Sugano K, Mutoh M, Ishikawa H. Genotype-phenotype correlation for extracolonic aggressive phenotypes in patients with familial adenomatous polyposis. Cancer Sci 2023; 114(12):4596-4606

Sieber OM, Tomlinson IP, Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor--genetics, function and disease. Mol Med Today 2000; 6: 462–469

Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z, Bapat B. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. Am J Hum Genet 1998; 62: 1290–1301

Spier I, Holzapfel S, Altmüller J, Zhao B, Horpaopan S, Vogt S, Chen S, Morak M, Raeder S, Kayser K, Stienen D, Adam R, Nürnberg P, Plotz G, Holinski-Feder E, Lifton RP, Thiele H, Hoffmann P, Steinke V, Aretz S. Frequency and phenotypic spectrum of germline mutations in POLE and seven other polymerase genes in 266 patients with colorectal adenomas and carcinomas. Int J Cancer 2015; 137: 320–331

Spier I, Hüneburg R, Aretz S. Gastrointestinale Polyposissyndrome. Internist (Berl) 2021; 62: 133-144

Spigelman AD, Scates DK, Venitt S, Phillips RK. DNA adducts, detected by 32P-postlabelling, in the foregut of patients with familial adenomatous polyposis and in unaffected controls. Carcinogenesis 1991; 12: 1727–1732

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; 2: 783–785

Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B, Godio L, Patterson S, Rodriguez-Bigas MA, Jester SL, King KL, Schumacher M, Abbruzzese J, DuBois RN, Hittelman WN, Zimmerman S, Sherman JW, Kelloff G. The Effect of Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Familial Adenomatous Polyposis. N Engl J Med 2000; 342: 1946–1952

Su LK, Johnson KA, Smith KJ, Hill DE, Vogelstein B, Kinzler KW. Association between wild type and mutant APC gene products. Cancer Res 1993; 53: 2728–2731

Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015; 110: 223-262

Tanaka K, Sato Y, Ishikawa H, Muguruma N, Teramae S, Takeuchi Y, Mitsui Y, Okamoto K, Miyamoto H, Bando Y, Sonoda T, Ohmiya N, Michihiro M, Takayama T. Small intestinal involvement and genotype-phenotype correlation in familial adenomatous polyposis. Tech Innov Gastrointest Endosc 2022; 24(1): 26-34

Thiruvengadam SS, Lopez R, O'Malley M, LaGuardia L, Church JM, Kalady M, Walsh RM, Burke CA. Spigelman stage IV duodenal polyposis does not precede most duodenal cancer cases in patients with familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2019; 89: 345-354

Tsukada K, Church JM, Jagelman DG, Fazio VW, McGannon E, George CR, Schroeder T, Lavery I, Oakley J. Noncytotoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1992; 35: 29–33

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

Vasen HF, Griffioen G, Offerhaus GJ, F C Den Hartog Jager, van Leeuwen-Cornelisse IS, Khan PM, Lamers CB, van Slooten EA. The value of screening and central registration of families with familial adenomatous polyposis. A study of 82 families in The Netherlands. Dis Colon Rectum 1990; 33: 227–230

Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, Bülow C, Björk J, Järvinen HJ, Bülow S. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. Gut 2001; 49: 231–235

Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin J-P, Møller P, Myrhøi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, Leon

MP de, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJW, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut 2008; 57: 704–713

Vasen HFA, van der Luijt RB, Slors JFM, Buskens E, Ruiter P de, Baeten CGM, Schouten WR, Oostvogel HJM, Kuijpers JHC, Tops CMJ, Khan PM. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. Lancet 1996; 348: 433–435

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

Wallis YL, Morton DG, McKeown CM, Macdonald F. Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. J Med Genet 1999; 36: 14–20

Walsh RM, Augustin T, Aleassa EM, Simon R, El-Hayek KM, Moslim MA, Burke CA, Church JM, Morris-Stiff G. Comparison of pancreas-sparing duodenectomy (PSD) and pancreatoduodenectomy (PD) for the management of duodenal polyposis syndromes. Surgery 2019; 166: 496–502

Walton S-J, Frayling IM, Clark SK, Latchford A. Gastric tumours in FAP. Fam Cancer 2017; 16: 363–369

Wood LD, Salaria SN, Cruise MW, Giardiello FM, Montgomery EA. Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): enrichment of pyloric gland adenomas and other gastric and duodenal neoplasms. Am J Surg Pathol 2014; 38: 389–393

Wu JS, McGannon EA, Church JM. Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy. Dis Colon Rectum 1998; 41: 552–556

Young J, Simms LA, Tarish J, Buttenshaw R, Knight N, Anderson GJ, Bell A, Leggett B. A family with attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the alternatively spliced region of APC exon 9. Hum Mutat 1998; 11: 450–455

Yuksekkaya H, Yucel A, Gumus M, Esen H, Toy H. Familial Adenomatous Polyposis; Succesful Use of Sirolimus. Am J Gastroenterol 2016; 111: 1040–1041Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Ambulanz für erbliche Tumorsyndrome der Medizinischen Klinik und Poliklinik I unter Betreuung von Prof. Dr. Nattermann durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Hüneburg und Prof. Dr. Nattermann.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde in Zusammenarbeit mit der Ambulanz für erbliche Tumorsyndrome zusammengestellt.

Die genetischen Analysen wurden am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich ChatGPT (GPT-5.3, OpenAI), um die Lesbarkeit und Sprache des Manuskripts zu verbessern. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und bearbeitet. Ich übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Nattermann für die Überlassung des Dissertationsthemas und die wissenschaftliche Unterstützung.

Gleichermaßen möchte ich mich bei Herrn Dr. Hüneburg für die Betreuung der Arbeit und die Unterstützung bei der Durchführung der Datenerhebung, sowie der Ausarbeitung bedanken.

Auch möchte ich den Mitarbeitern der Studienambulanz für erbliche Tumorerkrankungen an der Universitätsklinik Bonn danken, die dazu beigetragen haben, dass die Datenerhebung reibungslos ablief.

Meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.