

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram Trudo Knoefel

**Validierung und Evaluation des „Krebsrisikotests“  
zur Identifikation  
einer hereditären Veranlagung für kolorektale  
Karzinome**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Katrin Schürmanns

2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan

Referentin: Prof. Dr. Möslein

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Kubitz

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Deutscher Chirurgen Kongress in Berlin, April 2010 (Posterpreis der DGCH)

INSIGHT Kongress in San Antonio, Texas, März 2011 (Posterpräsentation)

Deutscher Koloproktologen Kongress in München, März 2013 (Vortrag)

Kongress Viszeralmedizin 2013 in Nürnberg, September 2013 (Vortrag)

## Zusammenfassung

Das Lynch-Syndrom ist eine autosomal dominante Tumorerkrankung mit einer geschätzten Inzidenz in Deutschland von circa 6.000 Neuerkrankungen pro Jahr [1].

Nach neu gewonnenen Erkenntnissen nehmen erstgradige Verwandte von Patienten mit einem Lynch-Syndrom nur selten an intensivierten Vorsorgemaßnahmen teil, obwohl für sie a priori eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit besteht, die krankheitsverursachende, genetische Veränderung geerbt und somit ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko zu haben [2].

Die heutige mediale Gesellschaft verwendet das Internet häufig als Informationsquelle für gesundheitliche Fragestellungen.

Unser Ziel war es, einen benutzerfreundlichen Online-Risikotest zu entwickeln, um Risikopersonen mit familiärem und hereditärem Darmkrebs zu erreichen, sie zu informieren und in risikogerechte Vorsorgemaßnahmen zu integrieren.

Bei 650.000 verschiedenen Eingabemöglichkeiten mit Daten zu der Eigen- und Familiengeschichte werden auf der Basis eines komplexen Algorithmus fünf Risikokategorien online vergeben. Der Algorithmus berücksichtigt erstmals auch Polypen/Adenome der Indexpersonen und ihrer Verwandten.

Mit unseren, in den Test auf freiwilliger Basis eingerichteten Evaluations-Tools, erreichten wir insgesamt 125 Personen beziehungsweise Betroffene mit einer erhöhten Risikoeinschätzung für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms oder eines der Polyposis-Syndrome. Diese Personen werden in dieser Arbeit als Risikokollektiv bezeichnet. Innerhalb dieses Kollektivs waren 65,6% (82/125) weiblich und 34,4% (43/125) männlich.

Das durchschnittliche Alter innerhalb des Risikokollektivs lag bei 38 Jahren mit einer Standardabweichung von 12 Jahren. Die Stammbäume der Betroffenen entsprachen den Kriterien von Mutationsträgern mit einer MMR-Genmutation. Dies wurde in einem Kontrollkollektiv von Familien mit bekannter Mutation im Rahmen dieser Arbeit überprüft.

Es waren 72,8% (91/125) des erfassten Risikokollektivs gesund. Hiervon stammten 49,5% (45/91) aus Familien, in denen die Bethesda-Kriterien zutrafen und 4,4% (4/91) aus Familien mit geltenden Amsterdamkriterien. Es wurden von uns 20 Probanden innerhalb des Risikokollektivs erfasst, bei denen ausschließlich Adenome/Polypen diagnostiziert

worden waren. Es hätten bei drei dieser Probanden die Amsterdamkriterien und bei weiteren sieben die Bethesdakriterien nach Umar gegriffen, wenn anstelle eines Polypen ein Karzinom bei dem/der Betroffenen diagnostiziert worden wäre. Dies macht einen Anteil von 50% (10/20) dieses erfassten Teilkollektivs aus.

Nur 37,8% (14/37) des gesamten Risikokollektivs, das diese Frage beantwortete, war sich zum Zeitpunkt der online Risikoeinschätzung der erhöhten Risikokonstellation bewusst.

In risikogerechte Vorsorgemaßnahmen waren 34,4% (11/32) des Risikokollektivs bereits integriert. Nachdem 62,5% (20/32) eine andere Empfehlung durch den Test erfuhren, entschlossen sich diese, ihr Vorsorgeverhalten zu verändern.

Der Test veranlasste auch 57,1% (8/14) der Personen entsprechenden Alters, bei welchen das Risiko für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms oder eines der Polyposis-Syndrome nicht wahrscheinlich war, dazu ihr bisheriges Vorsorgeverhalten zu verändern. Diese Personen wollten nach Abschluss des Tests nun an der allgemeinen Darmkrebsvorsorge teilnehmen.

Die Nutzer hatten die Möglichkeit, den Test bezogen auf Dauer, Farbgestaltung, Schriftgröße und Navigation mit Schulnoten zu bewerten. Hier erhielt dieser „Krebsrisikotest“ eine gute Bewertung. Der Test wurde auch insgesamt von dem Risikokollektiv und den Testnutzern mit der Note „2“ (Gut) bewertet.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>POLYPOSIS SYNDROME - KLINISCHE ASPEKTE.....</b>	<b>1</b>
1.1.1	<i>FAP .....</i>	<i>1</i>
1.1.2	<i>Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis Coli.....</i>	<i>5</i>
1.1.3	<i>MUTYH-assoziierte familiäre adenomatöse Polyposis Coli.....</i>	<i>7</i>
1.1.4	<i>Peutz-Jeghers Syndrom.....</i>	<i>8</i>
1.1.5	<i>Hyperplastische Polyposis Coli.....</i>	<i>11</i>
1.1.6	<i>Familiäre juvenile Polyposis Coli.....</i>	<i>12</i>
<b>1.2</b>	<b>KLINISCHES MANAGEMENT DES LYNCH-SYNDROMS, FRÜHER HNPCC, STATE OF THE ART ...</b>	<b>13</b>
<b>1.3</b>	<b>FRAGESTELLUNGEN .....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>METHODIK.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>ENTWICKLUNG DES TESTS .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>TESTABLAUF .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3</b>	<b>ERSTELLUNG DES FRAGEBOGENS UND FORMULIERUNG DER FRAGEN .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4</b>	<b>ENTWICKLUNG DES ALGORITHMUS FÜR DEN "KREBSRISIKOTEST".....</b>	<b>25</b>
2.4.1	<i>Grundlagen der Erstellung des Algorithmus.....</i>	<i>25</i>
2.4.2	<i>Entwicklungskriterien des Algorithmus für gesunde Indexpersonen .....</i>	<i>26</i>
2.4.3	<i>Entwicklungskriterien des Algorithmus für Indexpersonen mit Polyp(en)/Adenomen.....</i>	<i>28</i>
2.4.4	<i>Entwicklungskriterien des Algorithmus für Indexpersonen mit Tumorerkrankung(en).....</i>	<i>29</i>
<b>2.5</b>	<b>DIE FÜNF RISIKOKATEGORIEN DES TESTS UND IHRE BEDEUTUNG.....</b>	<b>30</b>
<b>2.6</b>	<b>KRITERIEN FÜR DIE EINTEILUNG IN DIE EINZELNEN RISIKOKATEGORIEN.....</b>	<b>32</b>
<b>2.7</b>	<b>ERLÄUTERUNGEN DER IM ALGORITHMUS VERWENDETEN VARIABLEN AN BEISPIELEN.....</b>	<b>34</b>
<b>2.8</b>	<b>TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DEN ALGORITHMUS.....</b>	<b>36</b>
<b>2.9</b>	<b>STATISTISCHE METHODEN.....</b>	<b>39</b>
<b>3</b>	<b>VALIDIERUNG DES ALGORITHMUS .....</b>	<b>39</b>
<b>3.1</b>	<b>RISIKOEINSCHÄTZUNG ALLER MUTATIONSTRÄGER.....</b>	<b>39</b>
<b>3.2</b>	<b>STAMMBAUMMERKMALE UND RISIKOEINSCHÄTZUNG DER ERKRANKTEN MUTATIONSTRÄGER.....</b>	<b>41</b>
3.2.1	<i>Merkmale der Stammbäume erkrankter Mutationsträger.....</i>	<i>41</i>
3.2.2	<i>Tumorlokalisierung bei Mutationsträgern .....</i>	<i>43</i>
3.2.3	<i>Risikoeinschätzung für erkrankte Mutationsträger.....</i>	<i>44</i>
<b>3.3</b>	<b>STAMMBAUMMERKMALE UND RISIKOEINSCHÄTZUNG DER GESUNDEN MUTATIONSTRÄGER ...</b>	<b>45</b>
3.3.1	<i>Stammbaummerkmale gesunder Mutationsträger.....</i>	<i>45</i>
3.3.2	<i>Risikoeinschätzung für gesunde Mutationsträger .....</i>	<i>47</i>
<b>3.4</b>	<b>TUMORLOKALISATION BEI VERWANDTEN DER MUTATIONSTRÄGER .....</b>	<b>48</b>
3.4.1	<i>Tumorlokalisierung bei erstgradigen Verwandten der Mutationsträger .....</i>	<i>48</i>
3.4.2	<i>Tumorlokalisierung bei zweitgradigen Verwandten der Mutationsträger .....</i>	<i>50</i>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1</b>	<b>TESTNUTZER.....</b>	<b>51</b>
4.1.1	<i>Soziodemografische Daten.....</i>	<i>51</i>
4.1.1.1	<i><u>Geschlechterverteilung</u>.....</i>	<i>51</i>
4.1.1.2	<i><u>Altersverteilung der Testnutzer</u>.....</i>	<i>52</i>
4.1.1.3	<i><u>Nationalität der Testnutzer</u>.....</i>	<i>53</i>
4.1.2	<i>Durchführung der Risikoeinschätzung.....</i>	<i>54</i>
<b>4.2</b>	<b>MERKMALE ALLER INDEXPERSONEN FÜR DIE EINE RISIKOEINSCHÄTZUNG ERFOLGTE .....</b>	<b>54</b>
<b>4.3</b>	<b>EINTEILUNG DER INDEXPERSONEN IN WEITERE KOLLEKTIVE.....</b>	<b>55</b>
<b>4.4</b>	<b>RISIKOKOLLEKTIV .....</b>	<b>58</b>
4.4.1	<i>Soziodemografische Daten.....</i>	<i>58</i>
4.4.1.1	<i><u>Geschlecht</u>.....</i>	<i>58</i>
4.4.1.2	<i><u>Altersverteilung innerhalb des Risikokollektivs</u> .....</i>	<i>59</i>
4.4.2	<i>Vorerkrankungen des Risikokollektivs zum Zeitpunkt der Testdurchführung.....</i>	<i>61</i>
<b>4.5</b>	<b>EVALUIERUNG DER RISIKOEINSCHÄTZUNG DER INDEXPERSONEN MIT RISIKOKATEGORIE NULL BIS VIER.....</b>	<b>62</b>
4.5.1	<i>Evaluierung der Risikoeinschätzung für alle Indexpersonen mit Tumoren .....</i>	<i>62</i>

4.5.2	<i>Risikoeinschätzung für Indexpersonen mit kolorektalen Karzinomen</i>	64
4.5.3	<i>Risikoeinschätzung für Indexpersonen mit Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren</i>	64
4.5.4	<i>Risikoeinschätzung für Indexpersonen mit Adenomen/Polypen</i>	65
4.5.5	<i>Risikoeinschätzung für gesunde Indexpersonen</i>	67
<b>4.6</b>	<b>UNTERSUCHUNG DER STAMMBÄUME DES RISIKOKOLLEKTIVS IM "KREBSRISIKOTEST"</b>	<b>68</b>
4.6.1	<i>Lokalisation der Polypen/Adenome innerhalb des Risikokollektivs</i>	68
4.6.2	<i>Tumorlokalisierung innerhalb des Risikokollektivs</i>	70
4.6.3	<i>Tumorlokalisierung bei erstgradigen Angehörigen des Risikokollektivs</i>	72
4.6.4	<i>Tumorlokalisierung bei zweitgradigen Angehörigen des Risikokollektivs</i>	75
<b>4.7</b>	<b>VERGLEICH DER STAMMBÄUME VON RISIKOKOLLEKTIV UND MUTATIONSTRÄGERN</b>	<b>76</b>
<b>4.8</b>	<b>ÄNDERUNG DES VORSORGEVERHALTENS DER ERFASSTEN KOLLEKTIVE DURCH DEN TEST</b>	<b>78</b>
4.8.1	<i>Änderung des Vorsorgeverhaltens des Risikokollektivs im Allgemeinen</i>	78
4.8.2	<i>Änderung des Vorsorgeverhaltens der Kollektive im Einzelnen</i>	79
4.8.2.1	<i>Darmspiegelung</i>	79
4.8.2.2	<i>Teilnahme des Risikokollektivs an gynäkologischen Vorsorgemaßnahmen</i>	80
4.8.2.3	<i>Personen innerhalb des Risikokollektivs, die jetzt das Arztgespräch suchen</i>	81
4.8.2.4	<i>Teilnahme des Risikokollektivs an einer humangenetischen Beratung</i>	82
<b>4.9</b>	<b>VORSORGEVERHALTEN VON TESTNUTZERN UND RISIKOKOLLEKTIV VOR TESTDURCHFÜHRUNG</b>	<b>82</b>
4.9.1	<i>Bisherige Kenntnisse über ein allgemein erhöhtes Darmkrebsrisiko</i>	82
4.9.2	<i>Kenntnisse über ein familiäres Darmkrebsrisiko und Vorsorge vor Testdurchführung</i>	83
4.9.3	<i>Darmspiegelung bei Testnutzern mit Risikokategorie null und eins</i>	84
4.9.4	<i>Darmspiegelung bei dem erfassten Risikokollektiv</i>	84
<b>4.10</b>	<b>BEWERTUNG DES TESTS UND DESSEN HANDLING</b>	<b>85</b>
4.10.1	<i>Erreichbarkeit</i>	85
4.10.2	<i>Informativität</i>	86
4.10.3	<i>Gesamtbewertung des "Krebsrisikotests" und dessen Benutzerfreundlichkeit</i>	88
4.10.4	<i>Bewertung des Handlings im Einzelnen</i>	88
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>89</b>
<b>5.1</b>	<b>ASPEKTE DER RISIKOEINSCHÄTZUNG UNSERES TESTS UND VERGLEICH MIT ANDEREN MODELLEN</b>	<b>89</b>
<b>5.2</b>	<b>BESONDERHEITEN DES DURCH UNSEREN TEST ERREICHTEN RISIKOKOLLEKTIVS</b>	<b>93</b>
<b>5.3</b>	<b>VORSORGEVERHALTEN DES RISIKOKOLLEKTIVS VOR UND NACH DER RISIKOEINSCHÄTZUNG</b>	<b>96</b>
<b>5.4</b>	<b>STEIGERUNG DER TEILNAHME AN DER ALLGEMEINEN DARMKREBSVORSORGE</b>	<b>98</b>
<b>5.5</b>	<b>BEWERTUNG DES TESTS</b>	<b>98</b>
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>99</b>
<b>7</b>	<b>FRAGEBÖGEN</b>	<b>100</b>
7.1	<b>FRAGEBOGEN ZUR ERHEBUNG SOZIODEMOGRAFISCHER DATEN</b>	<b>100</b>
7.2	<b>BEWERTUNGSBOGEN</b>	<b>103</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>109</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS:

Abbildung 1: APC Gen mit Abbildung der Genotyp-Phänotyp Korrelationen von AFAP und FAP .....	3
Abbildung 2: <i>screenshot</i> , Auswahl der Indexperson, für die das Risiko ermittelt wird.....	22
Abbildung 3: Vorgegebene Personensymbole zu Beginn der Stammbaumerhebung .....	22
Abbildung 4: <i>screenshot</i> der interaktiven Stammbaumerhebung unseres “Krebsrisikotests” ....	23
Abbildung 5: <i>screenshot</i> , Erfassung von Krebserkrankungen und Polypen der Angehörigen ...	24
Abbildung 6: Darstellung der Kollektive mit nachgewiesener Mutation.....	39
Abbildung 7: Risikoeinschätzung der 102 Mutationsträger durch den Algorithmus.....	41
Abbildung 8: Kollektiv der untersuchten, erkrankten Mutationsträger .....	41
Abbildung 9: Merkmale der Stammbäume von 51 nicht verwandten Mutationsträgern mit Tumorerkrankung(en) .....	42
Abbildung 10: Tumorlokalisation bei 51 nicht verwandten Mutationsträgern. ....	43
Abbildung 11: Risikoeinschätzung für 70 Mutationsträger mit Tumorerkrankung(en) .....	45
Abbildung 12: Übersicht über die Kollektive der Mutationsträger.....	45
Abbildung 13: Merkmale der Stammbäume von 21 gesunden Mutationsträgern .....	46
Abbildung 14: Risikoeinschätzung für die 32 gesunden Mutationsträger .....	48
Abbildung 15: Tumorlokalisation bei 143 erstgradigen Verwandten von Mutationsträgern.....	49
Abbildung 16: Tumorlokalisation bei 151 zweitgradigen Verwandten von Mutationsträgern....	50
Abbildung 17: Mit dem Test erreichte Kollektive .....	51
Abbildung 18: Geschlechterverteilung der 656 Testnutzer.....	52
Abbildung 19: Altersverteilung der 656 Testnutzer.....	52
Abbildung 20: Nationalität der 656 Testnutzer.....	53
Abbildung 21: Durchführung der Risikoeinschätzung der 656 Testnutzer.....	54
Abbildung 22: Alle Indexpersonen, für die eine Risikoeinschätzung erfolgte .....	54
Abbildung 23: Indexpersonen, für die ein Stammbaum hinterlegt wurde .....	55
Abbildung 24: Indexpersonen, für die die Risikoeinschätzung gemäß Algorithmus erfolgte .....	56
Abbildung 25: Verteilung der Risikokategorien innerhalb der Indexpopulation .....	57
Abbildung 26: Mit dem Test erreichtes Risikokollektiv .....	58
Abbildung 27: Geschlechterverteilung innerhalb der Risikokategorien .....	59
Abbildung 28: Vorerkrankungen innerhalb des Risikokollektivs.....	61
Abbildung 29: Kollektiv mit Stammbaum und Risikoeinschätzung gemäß Algorithmus .....	62
Abbildung 30: Risikoeinschätzung der 18 Indexpersonen mit Tumorerkrankungen.....	63
Abbildung 31: Adenom-/Polyplokalisation bei dem erfassten Risikokollektiv mit Risikokategorie zwei und drei .....	69
Abbildung 32: Adenom-/Polyplokalisation aufgeteilt nach Risikokategorie zwei und drei .....	70
Abbildung 33: Tumorlokalisation bei Personen mit Risikokategorie zwei und drei .....	71
Abbildung 34: Tumorlokalisationen innerhalb Risikokategorie zwei und drei. ....	72
Abbildung 35: Tumore erstgradiger Verwandter der Personen mit Risikokategorie zwei und drei.....	73
Abbildung 36: Tumore der 101 erstgradigen Verwandten aufgeteilt nach Risikokategorie zwei und drei .....	74
Abbildung 37: Tumorlokalisation bei 152 zweitgradigen Verwandten des Risikokollektivs .....	75
Abbildung 38: Tumorlokalisation der 152 zweitgradigen Verwandten aufgeteilt nach Risikokategorie zwei und drei .....	76
Abbildung 39: Änderung des Vorsorgeverhaltens des Risikokollektivs .....	79
Abbildung 40: Durchführung einer Ileokoloskopie durch den Test.....	80
Abbildung 41: Ergreifen gynäkologischer Vorsorgemaßnahmen nach Risikoeinschätzung .....	81
Abbildung 42: Konsultation eines Arztes aufgrund der Risikoeinschätzung .....	81
Abbildung 43: Teilnahme an einer humangenetischen Beratung nach Risikoeinschätzung .....	82
Abbildung 44: Hinweis auf ein allgemein erhöhtes Darmkrebsrisiko durch den Arzt .....	83
Abbildung 45: Vorinformation über ein bestehendes familiäres Darmkrebsrisiko .....	84
Abbildung 46: Beurteilung der ständigen und schnellen Erreichbarkeit des Tests .....	86

Abbildung 47: Beurteilung der Informativität des Tests durch 117 Testnutzer .....	87
Abbildung 48: Bewertung der Benutzerfreundlichkeit und Gesamtbewertung des Tests .....	88
Abbildung 49: Durchschnittliche Bewertung von Layout und Handling des Tests .....	89

#### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinisches Management für Mutationsträger einer FAP .....	4
Tabelle 2: Spigelman-Klassifikation der duodenalen Polyposis .....	5
Tabelle 3: Überwachungsintervalle bei duodenaler Polyposis .....	5
Tabelle 4: Klinisches Management für Mutationsträger einer attenuierten FAP .....	7
Tabelle 5: Empfehlungen für das klinische Management der MAP .....	8
Tabelle 6: Karzinomrisiko von Patienten mit Peutz-Jeghers Syndrom.....	10
Tabelle 7: Klinisches Management des Peutz-Jeghers Syndroms .....	11
Tabelle 8: Amsterdamkriterien für das Lynch-Syndrom/HNPCC .....	15
Tabelle 9: Bethesdakriterien für das Lynch-Syndrom/HNPCC .....	16
Tabelle 10: Klinisches Management des Lynch-Syndroms, State of the Art .....	18
Tabelle 11: Vorsorgemaßnahmen bei MSI-H, positiven Bethesdakriterien, positiven Amsterdamkriterien/Lynch-Syndrom .....	18
Tabelle 12: Algorithmus für eine Indexperson mit einem Polypen/Adenom.....	36
Tabelle 13: Algorithmus für eine Indexperson mit einer Tumorerkrankung .....	37
Tabelle 14: Algorithmus für eine gesunde Indexperson .....	38
Tabelle 15: Altersverteilung der Testnutzer.....	53
Tabelle 16: Altersverteilung innerhalb des Risikokollektivs .....	60
Tabelle 17: Indexpersonen mit Tumorerkrankungen .....	63
Tabelle 18: Lokalisation der Tumorerkrankungen der untersuchten Mutationsträger .....	77
Tabelle 19: Lokalisation der Tumorerkrankungen innerhalb des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei und drei .....	77
Tabelle 20: Lokalisation der Tumorerkrankungen erstgradiger Verwandter von Mutationsträgern .....	77
Tabelle 21: Lokalisation der Tumorerkrankungen erstgradiger Verwandter des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei und drei.....	78
Tabelle 22: Lokalisation der Tumorerkrankungen zweitgradiger Verwandter der Mutationsträger .....	78
Tabelle 23: Lokalisation der Tumorerkrankungen zweitgradiger Verwandter des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei und drei.....	78
Tabelle 25: Beurteilung der Informativität des Tests durch die Testnutzer .....	87

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.....	Abbildung
APC-Gen .....	Adenomatöses Polyposis Coli-Gen
AIFEG .....	Associazione Italiana per lo studio della Familiarità ed Ereditarietà dei tumor Gastrointestinali
AFAP .....	attenuierte familiäre Polyposis Coli
bez. ....	bezogen
BMPR1A .....	<i>bone morphogenetic protein receptor, type IA</i>
BRAF .....	<i>v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
CAPP2 .....	<i>Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2</i>
CPG-Insel .....	Cytosin phosphat Guanin – Insel
CHRPE .....	Congenitale Hypertrophie des Retinalen Pigmentepithels
DGVS .....	Deutsche Gesellschaft für Viszeral- und Stoffwechselerkrankungen
FAP .....	familiäre adenomatöse Polyposis Coli
G .....	gesunde Indexperson
HNPCC .....	Hereditäres Nicht-Polypöses Colorectales Karzinom
KRAS .....	<i>kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> Homo sapiens (human)
MAP .....	MUTYH-assoziierte Polyposis
MGMT .....	Methylguanosinmethyltransferase
MLH1.....	<i>mutL homolog 1</i>
MMR .....	<i>mismatch repair</i>
MMRpro.....	<i>probability of mutation in mismatch repair gene model</i>
MMRpredict .....	<i>prediction of mismatch repair gene mutation</i>
MSH 2 .....	<i>mutS homolog 2</i>
MSH 6 .....	<i>mutS homolog 6</i>
MSI .....	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H .....	<i>microsatellite highly instable</i>
MSS .....	<i>microsatellite stable</i>
MUTYH .....	Mut Y Homolog (E.coli) Gen
MYH .....	alternative Bezeichnung für MUTYH
ÖGD .....	Ösophagogastroduodenoskopie
P .....	Polyp beziehungsweise Adenom
PHP .....	<i>hypertext preprocessor</i>
PJS .....	Peutz-Jeghers Syndrom
PMS 1 .....	<i>postmeiotic seggregation increased 1</i>
PMS 2 .....	<i>postmeiotic seggregation increased 2</i>
PREMM 1,2 .....	<i>Predictive model for mutations in mismatch repair gene</i> MLH1 and MSH2
PREMM 1,2,6 .....	<i>Predictive model for mutations in mismatch repair gene</i> MLH1, MSH2 and MSH6
SMAD 4 .....	<i>mothers against decapentaplegic homolog 4</i>
STK 11-Gen .....	Serin/Threonin Kinase 11
T .....	Kolorektales Karzinom
t .....	Karzinom in Endometrium, Nierenbecken, Harnleiter, Magen, Dünndarm
t* .....	Karzinom in Gallengang, Ovar, Talgdrüsen, Gehirn, Pankreas
t .....	Karzinom in Endometrium, Nierenbecken, Harnleiter, Magen, Dünndarm, Gallengang, Ovar, Talgdrüsen, Gehirn oder Pankreas
TP53 .....	TP53-Tumorsuppressor-Gen

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Polyposis Syndrome – klinische Aspekte

### 1.1.1 FAP

Die Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine autosomal-dominant vererbte Präkanzerose, die mit einer Prävalenz von 1:10.000 auftritt und das am besten untersuchte Polyposis-Syndrom darstellt [1]. Etwa 3% aller kolorektalen Karzinome entstehen auf dem Boden dieser genetischen Veranlagung für hereditären Darmkrebs. Bei einer FAP handelt es sich in circa 25% der Fälle um eine sporadische Mutation, sodass in circa 75% ein Elternteil (und oft weitere Verwandte) eine FAP haben müssen. In circa 80% der klinisch mit einer FAP diagnostizierten Personen lässt sich eine Mutation des *adenomatous-polyposis-coli* Gens, kurz APC-Gen, nachweisen. Dieses befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 5 (5q21). Die kodierende Region, unterteilt in 15 Exone, kodiert ein Protein, das aus 2.843 Aminosäuren besteht [3]. Es hat eine besondere Bedeutung für die Zelladhäsion, Signaltransduktion und transkriptionale Aktivierung. APC ist ein klassisches Tumorsuppressorprotein. Es spielt eine zentrale Rolle im *wnt-signaling* und reguliert die Degradation von  $\beta$ -Catenin [1].

Über 300 Mutationen des APC-Gens sind bislang identifiziert. Die meisten von ihnen führen zu einem verkürzten Proteinprodukt [1]. Eine beschriebene Korrelation zwischen der zugrunde liegenden genetischen Veränderung (Mutation gleich Genotyp) und der klinischen Ausprägung (Phänotyp) beruht bisher ausschließlich auf statistischen Analysen großer Kollektive (siehe unten). Daher ist für den einzelnen Patienten eine Vorhersage, basierend auf der spezifischen Mutation, weder für den Krankheitsverlauf noch für die Ausprägung der kolorektalen oder extra-kolonischen Polyposis möglich. Auch gibt es innerhalb einer Familie mit der gleichen krankheitsverursachenden Mutation eine große intrafamiliäre Heterogenität der Erkrankung, sodass immer individuelle Therapieentscheidungen für einzelne FAP-Patienten indiziert sind [1,4]. Bei Nachweis einer Mutation in dem APC-Gen beträgt das unbehandelte Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken 100%. Das Risiko von Nachkommen eines betroffenen Familienmitgliedes ebenfalls Anlageträger zu sein, liegt entsprechend dem autosomal dominanten Erbgang – geschlechtsunabhängig – bei 50%.

FAP-Patienten haben außerdem, im Vergleich zur Normalbevölkerung, ein 300- bis 400-fach erhöhtes Risiko (3-4%) auf dem Boden einer Duodenalpolyposis an einem

Duodenalkarzinom zu erkranken [1]. Die Einteilung der Duodenalpolyposis erfolgt auf der Basis von Polypenanzahl und Polypengröße nach der Spigelman-Klassifikation [5].

Als maligne extraintestinale Manifestationen der klassischen Familiären Adenomatosis Polyposis Coli sind papilläre Schilddrüsenkarzinome und Tumore des zentralen Nervensystems zu nennen. Außerdem sollte das Auftreten von Hepatoblastomen im Kindesalter immer dazu Anlass geben, eine FAP molekulargenetisch auszuschließen [6].

Als benigne extraintestinale Manifestationen dieses Polyposis-Syndroms werden Osteome, eine kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels, kurz CHRPE, Epidermoidzysten, Fibrome, Zahnabnormalitäten bei meist überzähligen Zähnen und Desmoide beschrieben.

Desmoide sind lokal proliferierende Myofibroblasten. Sie wachsen verdrängend und lokal invasiv. Sie metastasieren nicht, gehen aber mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität der FAP-Patienten einher [7,8].

Früher bezeichnete man die Trias aus Kolonadenomatosis, gutartigen Osteomen und Epidermoidzysten als Gardnersyndrom. Diese Bezeichnung findet heute keine Verwendung mehr, zumal fast alle FAP-Patienten auch extra-kolonische Manifestationen aufweisen.

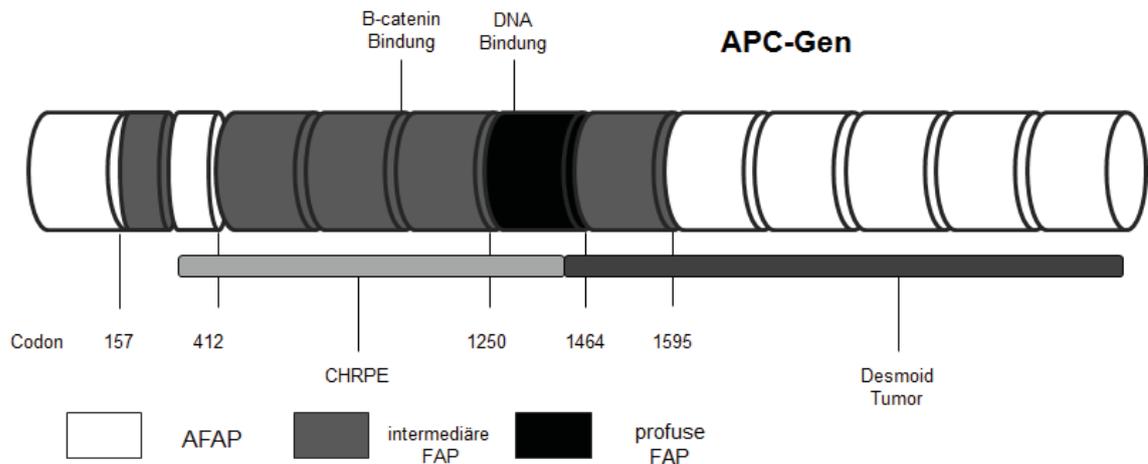
Klinisch inapparente adrenokortikale Adenome (Inzidentalome) finden sich bei 7-13% der FAP-Patienten und sind in aller Regel ohne klinische Bedeutung.

Unbehandelt werden klinische Symptome einer FAP meist bis zum 35. Lebensjahr [9,10] manifest. Wenn eine symptomatische FAP diagnostiziert wird, beispielsweise im Rahmen einer Neumutation bei leerer Familienanamnese, liegt oft bereits eine maligne Entartung vor.

Die klinische Diagnose einer klassischen FAP ist durch das Vorhandensein von mindestens 100 Adenomen gegeben. Es liegt eine breite Variabilität der kolorektalen Manifestation vor, da Patienten auch 5.000 Adenome und mehr haben können. In diesem Fall spricht man von einer profusen FAP. Umgekehrt ist heute auch die attenuierte, abgebremste Variante einer FAP klinisch gesichert. Bei der attenuierten FAP, kurz AFAP, treten zwischen zehn und weniger als 100 Adenome auf.

Wie bei der klassischen FAP, befindet sich die Mutation bei der AFAP auf dem APC-Gen, allerdings in der Regel an einer anderen Stelle als bei der klassischen Variante.

Während die AFAP mit Mutationen im 3'-Ende des Gens korreliert, liegen bei der klassischen Form hauptsächlich Mutationen im Bereich des 5'-Endes vor.



**Abbildung 1:** APC Gen mit Abbildung der Genotyp-Phänotyp Korrelationen von AFAP und FAP angelehnt an [3]

In Abb. 1 ist die Genotyp-Phänotyp Korrelation von AFAP und FAP dargestellt. Die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis Coli, kurz AFAP, korreliert mit einer Mutation zu Beginn des Gens (Codon 77-157), mit einer Mutation der alternativ gespleißten Region von Exon 9 (Codon 312-412) sowie einer Mutation im distalen Teil des Gens nach Codon 1595 [3,4,11].

Die profuse Form der klassischen FAP, mit mehr als 5.000 Adenomen, korreliert nach Nieuwenhuis et al. mit einer Mutation zwischen Codon 1250 und Codon 1464. Diese Form wird meist zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr klinisch manifest [3].

Eine Mutation in einem der übrigen dargestellten Codons des APC-Gens führt gemäß diesen Autoren zu der intermediären Form der klassischen FAP. Diese manifestiert sich klinisch mit zwischen 100 und weniger als 5.000 Adenomen meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [3].

Eine angeborene Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) ist mit einer Mutation zwischen Codon 311 und Codon 1444 vergesellschaftet. Desmoidtumore gehen meist mit einer Mutation nach Codon 1444 einher [3]. Ein verlässlicher Zusammenhang zwischen Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes und einer bestimmten Lokalisation einer Mutation innerhalb des FAP-Gens konnte bisher nicht gezeigt werden [3].

Klinische Manifestationen der klassischen FAP im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter sind selten und treten meist nur bei großen oder sehr zahlreichen Adenomen auf [12].

In diesen Fällen sind meist perianale Blutabgänge und eine Anämie die im Vordergrund stehenden Beobachtungen. Ein verändertes Stuhlverhalten, abdominelle Schmerzen, tastbare abdominelle Resistenzen oder eine Gewichtsabnahme können weitere unspezifische Erstmanifestationen der Erkrankung darstellen.

Wird bei Vorliegen einer FAP keine Prävention durchgeführt, so liegt das Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln mit 21 Jahren bei 7%, mit 45 Jahren bei 87% und mit 50 Jahren bei 93% [13]. Bei Familien, in denen eine FAP bekannt ist, sollte daher eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen, um Mutationsträger frühzeitig zu identifizieren. Bei Mutationsnachweis sollte sich das nachfolgende klinische Vorgehen anschließen (siehe Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3).

**Tabelle 1: Klinisches Management für Mutationsträger einer FAP [1]**

keine Vorsorge bis zum zehnten Lebensjahr bei Symptombefreiheit
nach Vollendung des zehnten Lebensjahres Durchführung einer Ileokoloskopie
jährliche Wiederholung der Ileokoloskopie bis Indikation zur prophylaktischen Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage gegeben
anschließend nachfolgende jährliche Untersuchung des Pouches zur Identifikation neorektaler Neoplasien
jährliche Durchführung einer Sonographie (Leber, Mesenterien, Lymphknoten) ab dem zehnten Lebensjahr aufgrund der zahlreichen extra-kolonischen Manifestationen
Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie ab dem 25.-30. Lebensjahr und Wiederholung in einem dreijährigen Intervall bei unauffälligem Befund Verkürzen des Intervalls auf bis zu ein Jahr in Abhängigkeit vom Schweregrad vorhandener Adenome (Spigelman-Klassifikation) bei Nachweis von Duodenal-/Papillenadenomen Überprüfung der Indikation zur prophylaktischen Polypektomie bei schwergradiger Duodenalpolyposis (Spigelman IV) und invasivem nicht-fernmetastasierten Karzinom Indikation zur operativen Resektion[14]
jährliche Durchführung einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung (als Option bei weiblichen Mutationsträgern ab dem 15. Lebensjahr [14])
<i>Anmerkung: Die Chemoprophylaxe mit COX II-Hemmern ist Gegenstand aktueller Forschung und kann daher noch nicht empfohlen werden</i>

**Tabelle 2: Spiegelman-Klassifikation der duodenalen Polyposis [5]**

Punktzahl	1	2	3
Polypenzahl	1-4	5-20	20
Polypengröße (mm)	1-4	5-10	>10
histologischer Typ	tubulär	tubulovillös	villös
Grading der intraepithelialen Neoplasie	<i>low-grade</i>	„intermediär“ im aktuellen <i>grading</i> nicht mehr enthalten	<i>high-grade</i>

**Tabelle 3: Überwachungsintervalle bei duodenaler Polyposis [angelehnt an 20]**

Stadium	Score-Summe	Überwachungsintervalle
0	0	Kontrolle in 5 Jahren
I	1-4	Kontrolle in 5 Jahren
II	5-6	Kontrolle in 3 Jahren
III	7-8	Kontrolle in 1-2 Jahren
IV	9-12	Operation erwägen

### 1.1.2 Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis Coli

Bei der attenuierten FAP (AFAP) handelt es sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Als attenuiert wird eine Polypose unabhängig vom Lebensalter bei Vorliegen von zehn bis unter 100 Adenomen bezeichnet [10]. Sie wird autosomal dominant vererbt. Die attenuierte FAP gilt aber im Gegensatz zu der klassischen Form als eine mildere beziehungsweise abgebremste Verlaufsform im Vergleich zur FAP [9]. Es findet sich bei 20-30% der Patienten mit dem klinischen Bild von zehn bis unter 100 Adenomen im Kolorektum eine molekulargenetisch gesicherte Mutation auf dem APC-Gen. Mögliche Lokalisationen der Mutation innerhalb des APC-Gens, bei AFAP, wurden bereits in Abbildung 1 dargestellt. Das Auftreten von Karzinomen ist durchschnittlich zehn Jahre später als bei der klassischen FAP zu erwarten, also zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr [3]. Die Polypen werden vorwiegend im proximalen (aufsteigenden) Teil des Dickdarms (Colon ascendens) beobachtet. Es ist wahrscheinlich, dass einige Patienten mit der phänotypischen Variante eines Lynch-Syndroms (siehe unten) oder mit einer MYH-assoziierten Polyposis unter der Diagnose einer attenuierten FAP geführt werden [1].

Gastroduodenale Adenome werden bei der AFAP mit 18% wesentlich häufiger beobachtet als bei der FAP. Drüsenkörperzysten des Magenkorpus wurden bei 11% der Patienten beschrieben, duodenale Adenome bei 12% und Desmoide bei 5% des Patientenkollektivs [1]. Über das Lebenszeitrisiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben von einem nicht genau geklärten, erhöhten Risiko bis zu einem Lebenszeitrisiko von 100% [9].

Daher kann nicht genau entschieden werden, ob ein endoskopisches Management generell ausreicht oder eine prophylaktische Chirurgie empfohlen werden soll. In aller Regel wird dennoch davon ausgegangen, dass das Auftreten, vor allem rechtsseitig lokalisierter Karzinome, trotz endoskopischer *surveillance* konservativ schwer zu vermeiden ist. Bei nicht beherrschbarer Polyposis sowie abhängig von der Verteilung, der Histologie und der Größe der Adenome wird daher auch bei der AFAP eine prophylaktische Kolektomie empfohlen. [1,15]. Da das Rektum meistens nicht betroffen ist, muss dieses im Rahmen des prophylaktischen Eingriffs nicht zwingend mit entfernt werden, sodass in der Regel eine subtotale Kolektomie mit einer Ileosigmoidostomie empfohlen wird (siehe unten). Die Proktokolektomie mit einer ileoanalen Pouchanlage ist jedoch je nach Polypengröße und Verteilung im Rektum zu diskutieren [1]. Erst die prospektive Evaluierung einer größeren Anzahl von Patienten und deren Familien wird Aussagen für eine evidenzbasierte Handlungsempfehlung bei der attenuierten FAP erlauben [1]. In Tabelle 4 ist das klinische Management für Mutationsträger einer attenuierten FAP dargestellt.

**Tabelle 4: Klinisches Management für Mutationsträger und Risikopersonen für eine attenuierte FAP [1,14,16]**

keine Vorsorge bis zum zehnten Lebensjahr bei Symptombfreiheit
nach Vollendung des 15. Lebensjahres Durchführung einer Ileokoloskopie
jährliche Wiederholung der Ileokoloskopie ab dem 20. Lebensjahr, wenn im Rahmen der ersten Ileokoloskopie keine Polypen detektiert Ansonsten Therapie abhängig von Anzahl, Größe und Histologie der Polypen [14,16]
je nach Polypengröße und Anzahl subtotaler Kolektomie oder ileoanale Pouchanlage erwägen
anschließend nachfolgende jährliche Untersuchung des Rektums beziehungsweise des Pouches zur Früherkennung und Prävention von rektalen beziehungsweise neorektalen Neoplasien
Hinsichtlich der extra-kolonischen Manifestationen gelten identische Empfehlungen, wie für die klassische FAP [14] (siehe Tabelle 1)
<i>Anmerkung: Die aktuelle Studienlage hat noch keine Leitlinien für das klinische Management dieses Erkrankungsbildes hervorgebracht, sodass es sich hier um Empfehlungen handelt.</i>

### *1.1.3 MUTYH-assoziierte familiäre adenomatöse Polyposis Coli*

Hierbei handelt es sich um ein autosomal rezessiv vererbtes Polyposis-Syndrom, welches durch eine biallele Mutation im MYH-Gen verursacht wird [1]. Dieses Gen liegt auf Chromosom 1p34.3, besteht aus 16 kodierenden Exons und trägt die Information für die Bildung eines DNA-Reparaturproteins. Beschrieben ist das erstmalige Auftreten von Adenomen bei der MUTYH-assoziierten Polyposis (MAP) in einem mittleren Alter von 45 Jahren. Es können sich auch circa zwölf Jahre früher oder später Adenome manifestieren. Es treten bei dieser Erkrankung meist zwischen 20 und 100 Adenome auf [17]. Desmoide werden nicht beobachtet, eine duodenale Polyposis wurde bei circa 17% aller Patienten beschrieben. Das Risiko ein Duodenalkarzinom zu entwickeln, beläuft sich nach Schätzungen auf circa 4%. Die klinische Abgrenzung der MAP von der AFAP ist schwierig [1,17]. Bereits mehrfach durchgeführte Ileokoloskopien mit Abtragung einiger weniger Polypen vor dem 50. Lebensjahr sind ebenso verdächtig auf eine MAP, wie das Vorliegen einer horizontalen Familienanamnese. Hier sind zwar Geschwister erkrankt, Eltern jedoch meistens gesund [1].

Das MUTYH-Protein ist ein Teil des Basen-Exzision-Reparatursystems der Zelle. Durch dieses Reparatursystem werden Punktmutationen der DNA, welche durch oxidativen

Stress entstanden sind, korrigiert. Der Funktionsverlust des MUTYH-Proteins hat eine Anhäufung somatischer Mutationen in anderen Genen zur Folge. Hierzu gehört zum Beispiel auch das APC-Gen. Insbesondere über diesen Weg kommt es dann zu der Entstehung von Adenomen [9]. Dies wurde von Tassan und Kollegen erstmals beschrieben [18]. Die Allelfrequenz beträgt 1:10.000 [9]. Die Wahrscheinlichkeit einer homozygoten Trägerschaft eines erstgradigen Angehörigen liegt dadurch bei 1-1,5%. Das Lebenszeitrisiko ein Karzinom zu entwickeln liegt bei 80-100%, wenn ein Anlageträger mit einer homozygoten Mutation des MYH-Gens nicht behandelt wird. Für Kinder eines Patienten mit einer homozygoten MUTYH-assoziierten Polyposis wird bei einer nicht konsanguinen Partnerschaft, im Falle einer heterozygoten Mutation, ein relatives Risiko von mindestens 2,24 beschrieben, im Vergleich zur Normalbevölkerung an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von etwa 13,44% für einen heterozygoten Anlageträger, ein CRC zu entwickeln [19].

Die aktuelle Studienlage hat noch keine Leitlinien für das klinische Management dieses Erkrankungsbildes hervorgebracht, sodass es sich in Tabelle 5 um Empfehlungen handelt.

**Tabelle 5: Empfehlungen für das klinische Management der MAP [1,20]**

keine Vorsorge bis zum 18. Lebensjahr bei Symptomfreiheit
nach Vollendung des 18. Lebensjahres Durchführung einer Ileokoloskopie erwägen
jährliche Wiederholung der Ileokoloskopie abhängig von dem Status der Polyposis (Anzahl, Größe, Histologie)
je nach Polypengröße und Anzahl subtotaler Kolektomie oder ileoanale Pouchanlage zu diskutieren
anschließend nachfolgende jährliche Untersuchung des Rektums beziehungsweise des Pouches zur Früherkennung und Prävention rektaler und Pouch Neoplasien
Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie ab dem 25.-30. Lebensjahr und Wiederholung in einem dreijährigen Intervall bei erhöhtem Risiko für gastroduodenale Adenome zu erwägen

#### *1.1.4 Peutz-Jeghers Syndrom*

Bei dem Peutz-Jeghers Syndrom, (PJS), handelt es sich um eine seltene hamartomatöse Polyposisform, die sich oftmals bereits im Kindesalter durch Hamartome im Dünndarm manifestiert. Diese führen häufig zu Intussuszeptionen des Darmes und zu einer Notfalloperation. Auch in dieser Situation wird die zugrunde liegende hereditäre Veranlagung oft nicht diagnostiziert, weil der restliche Dünndarm bei Operation nicht ausgetastet wird [1]. Auch das synchrone Auftreten von Adenomen verzögert häufig die

Diagnose [1]. Dabei sind die meist spätestens ab dem 5. Lebensjahr gut zu erkennenden Pigmentflecken auf dem Lippenrot wegweisend und pathognomonisch für das Krankheitsbild. Diese bleiben meistens lebenslang erhalten, können aber im Laufe der Jahre verblassen und selten gänzlich verschwinden [9].

Die Erkrankung manifestiert sich durch die oben beschriebene Problematik der früh auftretenden Hamartome im Dünndarm, sodass 30% der Patienten im Alter von zehn Jahren bereits einmal laparotomiert wurden [9,21]. Es kann aber auch im ersten bis zweiten Lebensjahr bereits zu einem obstruktiven Ileus, einer sekundären Anämie oder einer chronischen Blutung gekommen sein [1]. Oftmals wird wegen der langen Latenz bis zur Diagnosestellung der Intussuszeption eine mehr oder weniger ausgedehnte Dünndarmresektion schon im Rahmen des Ersteingriffs erforderlich. Bei einem solchen Verlauf und einer weiterhin nicht gestellten Diagnose mit entsprechender Vorsorgeempfehlung leiden zahlreiche PJS-Patienten im Erwachsenenalter an einem Kurzdarmsyndrom.

Im Rahmen des PJS kommt es zu einer erheblichen Karzinomentwicklung unterschiedlicher Organe (siehe Tabelle 6). Im Vordergrund stehen die Karzinome des Kolorektums (39%), des Magens (29%) und des Dünndarms (13%). Extra-kolonische Karzinomlokalisationen sind vor allem das Mammakarzinom (54%), das Pankreaskarzinom (36%), das Magenkarzinom (29%) und das Ovarialkarzinom (21%) [1]. Das kumulative Lebenszeitrisiko eines kolorektalen Karzinoms im Rahmen des Peutz-Jeghers Syndroms wird auf 40% geschätzt. Das Syndrom beruht auf einer Keimbahnmutation des STK11-Gens [22]. Bei 30% der Familien besteht eine große Deletion in der kodierenden Region des Gens. Die Detektionsrate der Mutation konnte inzwischen auf 90% gesteigert werden, wenn die geltenden diagnostischen Kriterien, also das Auftreten von charakteristischen Polypen des Gastrointestinaltraktes und Pigmentflecken auf Lippen- und Wangenschleimhaut, von dem entsprechenden Kollektiv, bei dem die Mutation bestimmt wurde, erfüllt wurden [9,22]. Für die Vorsorge gelten internationale, auf Expertenmeinung basierende Empfehlungen (siehe Tabelle 7).

Bei der therapeutischen Intervention des Peutz-Jeghers Syndroms stehen die Dünndarmpolypen im Vordergrund. Die Diagnostik erfolgt mit der Videokapselendoskopie, welche heute das Verfahren der Wahl darstellt. Allerdings muss in Anbetracht der zahlreichen stattgehabten Voroperationen ebenso wie der unter Umständen die Passage verhindernden Polypen, eine Probekapsel immer in Erwägung

gezogen werden! Polypen sollten ab einer Größe von 1,5 cm abgetragen werden [1]. Hierbei bietet sich die *double-balloon*-Enteroskopie als Verfahren der Wahl primär an.

Im Fall des Vorliegens einer großen Anzahl von Dünndarmpolypen kann ein kombinierter endoskopisch-chirurgischer *approach* erfolgen. Hierbei wird eine Dünndarmschlinge nach Mobilisierung vor die Bauchdecke luxiert und eröffnet, um dann nach proximal und distal zu endoskopieren. Gleichzeitig werden alle vorliegenden Polypen endoskopisch entfernt [1].

**Tabelle 6: Karzinomrisiko von Patienten mit Peutz-Jeghers Syndrom [1]**

<b>Lokalisation</b>	<b>Kumulative Häufigkeit</b> (% der PJS Patienten)	<b>durchschnittliches Alter in Jahren</b> <b>bei</b> <b>Erstmanifestation</b>	<b>Streubreite</b> <b>(Alter in Jahren)</b>
Speiseröhre	0,5	67,0	-
Magen	29	30,1	10-61
Dünndarm	13	41,7	21-84
Pankreas	36	40,8	16-60
Lunge	15	-	-
Testis	9	8,6	3-20
Mamma	54	37,0	9-48
Ovar	21	38,0	4-57
Uterus	9	-	-
Zervix	10	34,4	23-54
Kolorektum	39	45,8	27-71

**Tabelle 7: Klinisches Management des Peutz-Jeghers Syndroms [1]**

<p><b>Im Alter von acht Jahren</b>          Ösophagogastroduodenoskopie,          Ileokoloskopie und          komplette Videokapselendoskopie bei Beschwerdefreiheit*  <i>*wenn letztere aufgrund von Obstruktionen nicht durchgeführt werden kann oder Beschwerden vorliegen: MRT Sellink</i></p>
<p><b>Polypen festgestellt?</b></p>
<p><i>Ja:</i>          Wiederholung der Untersuchung alle drei Jahre</p>
<p><i>Nein:</i>          Wiederholung der Untersuchung zehn Jahre später</p>
<p><b>Ab dem 18. Lebensjahr:</b>          Beginn der Selbsttastung der Brust</p>
<p><b>Vom 25. bis 50. Lebensjahr:</b>          jährliche Kernspintomographie der Brust</p>
<p><b>Ab dem 50. Lebensjahr:</b>          jährliche Mammographie der Brust</p>

### *1.1.5 Hyperplastische Polyposis Coli*

Während hyperplastische Polypen früher grundsätzlich als harmlos in Bezug auf ihr neoplastisches Entartungspotential eingestuft wurden, zeigen neuere Erkenntnisse, dass es über den so genannten *serrated pathway* durchaus zu der Entstehung kolorektaler Karzinome kommen kann. Aus hyperplastischen Polypen entstehen dann serratierte Adenome, die mit einer erhöhten Karzinomwahrscheinlichkeit einhergehen. Dazu kommt es vor allem über drei verschiedene molekulare *pathways* [10]. Zum Beispiel führt eine Methylierung der CPG-Inseln im MLH1-Promotor, zu einem Verlust des MLH1-Proteins und so zu einer erhöhten Mikrosatelliteninstabilität. Ein zweiter molekularer *pathway* erfolgt durch eine partielle Methylierung selbiger CPG-Inseln [10]. Hier muss nicht zwangsläufig eine Mikrosatelliteninstabilität vorliegen. Ursächlich ist hier eine Mutation in BRAF oder dem Tumorsupressorgen TP53 [10]. Der dritte *pathway* erfolgt über die Methylierung der MGMT, (Methylguanosenmethyltransferase) [10]. Ursache des zuletzt genannten *pathways* ist zum Beispiel eine Mutation in KRAS aber auch im APC-Gen oder im TP-53 [10].

Die Karzinomwahrscheinlichkeit wird bei Vorliegen der hyperplastischen Polyposis heute auf 50% geschätzt. Das Auftreten dieses Syndroms ist allem Anschein nach sporadisch [1].

Allerdings weisen Patienten, bei denen eine hohe Anzahl an hyperplastischen Polypen diagnostiziert wurde, manchmal betroffene Geschwister im Sinne einer rezessiven Vererbung auf. Dies führt trotz des ungeklärten, zugrunde liegenden genetischen Mechanismus, zu der Annahme eines erhöhten Risikos für erstgradige Verwandte von Patienten mit einer hyperplastischen Polyposis [10], weshalb man hyperplastische Polypen im Rahmen einer Risikoeinschätzung für eine hereditäre Veranlagung für kolorektale Karzinome nicht ganz außer Acht lassen sollte.

Da es sich bislang bei der hyperplastischen Polyposis noch um ein sehr ungenau definiertes Krankheitsbild handelt, kann die Verdachtsdiagnose nur klinisch gestellt werden:

Hierbei sollten folgende Kriterien erfüllt sein [1]:

- Vorliegen von mehr als 20-30 Polypen
- davon zwei >1cm groß [10]
- hyperplastisch
- meistens proximal im Kolon gelegen

Momentan gibt es bei Vorliegen einer hyperplastischen Polyposis noch keinen Konsens hinsichtlich zu ergreifender Vorsorgemaßnahmen. Jährliche Koloskopien mit einer besonderen Beachtung rechtsseitig lokalisierter Polypen sowie eine Indikation zu einer prophylaktischen Kolektomie oder sogar Proktokolektomie werden bei einem hohen Polypenaufkommen empfohlen. Der *serrated pathway* weist eine deutlich verkürzte Progression zu einem invasiven Wachstum auf.

#### 1.1.6 Familiäre juvenile Polyposis Coli

Das Polyposis-Syndrom zeichnet sich durch sogenannte juvenile Polypen aus, die histologisch folgende Charakteristika haben [23]:

- entzündlich infiltrierte kollagenfaserreiches Stroma unterschiedlicher Größe
- mit Schleim gefüllte Retentionszysten
- Fehlen glatter Muskelfasern (DD Peutz-Jeghers Syndrom)

Von einem juvenilen Polyposis-Syndrom kann gesprochen werden, wenn folgende Kriterien erfüllt werden [1]:

- mehr als fünf juvenile Polypen im Kolorektum
- multiple Polypen im gesamten Gastrointestinaltrakt oder
- ein oder mehr juvenile Polypen bei positiver Familienanamnese für eine Polyposis

Es handelt sich auch hier um ein sporadisch auftretendes Krankheitsbild. Bei ca. 60% der betroffenen Familien lässt sich eine Mutation im SMAD4-Gen oder im BMPR1A-Gen identifizieren [9]. Die Erkrankung kann sich bereits im frühen Kindesalter durch eine chronische gastrointestinale Blutung oder eine exsudative Enteropathie mit einer verzögerten Entwicklung bemerkbar machen [9]. Während solitäre, juvenile Polypen im Kindesalter sehr häufig vorkommen, ist das Auftreten einer juvenilen familiären Polyposis sehr selten.

### ***1.2 Klinisches Management des Lynch-Syndroms, früher HNPCC, State of the Art***

Nach Schätzungen erkranken circa 3.000-4.000 Patienten in Deutschland jährlich im Rahmen dieser genetischen Krebsdisposition an einem kolorektalen Karzinom oder einem Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor. Weltweit sind es etwa 35.000 Patienten jährlich [1]. Die Dunkelziffer dürfte weitaus höher liegen, da diese genetische Krebsdisposition noch deutlich unterdiagnostiziert wird. Dies liegt zum einen daran, dass sie noch zu wenig Beachtung findet, zum anderen weisen viele Familien in Deutschland nur einen kleinen Stammbaum auf. Dies erschwert die klinische Diagnose und damit die Einleitung weiterer genetischer Diagnostik signifikant [1].

Das Lynch-Syndrom stellt aber trotz all dieser Einschränkungen schon jetzt die häufigste Form des hereditären kolorektalen Karzinoms in Deutschland dar [1]. Es handelt sich hierbei um eine autosomal-dominant vererbte Tumordisposition mit einer Penetranz von bis zu 80% [1]. Das Risiko für erstgradige Verwandte einer betroffenen Person, ebenfalls an einem kolorektalen Karzinom oder assoziierten Tumor zu erkranken, liegt bei 50% [1]. Als extra-kolonische, Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankungen gelten das Endometriumkarzinom, das Magen-, das Duodenalkarzinom, das Pankreaskarzinom, das Ovarialkarzinom, das Nierenbeckenkarzinom, das Prostatakarzinom und das Gallengangskarzinom ebenso wie Tumore der ableitenden Harnwege, Gehirntumore, das Keratoakanthom und der seborrhische Hauttumor [1].

Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag nach früheren Untersuchungen im Durchschnitt bei 44 Jahren. Nach neueren Erkenntnissen kommt es auch nach dem 60. Lebensjahr zu einer Erstmanifestation des Lynch-Syndroms [1]. Männer erkranken allen klinischen Studien zufolge im Rahmen des Lynch-Syndroms häufiger an kolorektalen Karzinomen als Frauen. Bei Frauen ist das Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken dafür im Vergleich zur sonstigen Bevölkerung signifikant erhöht. Der Anteil der Frauen, die vor dem 50. Lebensjahr an einem Endometriumkarzinom im Rahmen eines Lynch-Syndroms erkranken, sollte immer Anlass für eine genaue Erhebung der Familienanamnese bei dieser Diagnose geben. Immerhin liegt hier der Anteil der Patientinnen mit einem Lynch-Syndrom bei 9% [1].

Die Grundlage der genannten Tumordisposition bildet eine pathogene Keimbahnmutation in einem der DNA-*mismatch*-Reparaturgene, kurz MMR-Gene. Zwei wesentliche Defekte von Reparaturgenen wurden auf Chromosom 2p22 und Chromosom 3p21.3 verifiziert. Die betroffenen Reparaturgene heißen MSH2 und MLH1 [24,25]. Sie werden als „*major*“-Reparaturgene bezeichnet. Durch Interaktionen mit sogenannten „*minor*“-Reparaturgenen werden diese stabilisiert. Wichtige „*minor*“-Reparaturgene sind MSH6 und PMS2 [26,27,28]. Auch in diesen können im Rahmen des Lynch-Syndroms Mutationen auftreten. Ein MMR-Gen kodiert für ein Protein. Die Proteine MLH1, MSH2, MSH6 sowie PMS2 bilden das MMR-System [29]. Das MMR-System ist für das Erkennen bzw. Entfernen von Fehlern in so genannten Mikrosatelliten während der DNA Replikation zuständig. Mikrosatelliten sind repetitive DNA Sequenzen, die anfällig für Basenfehlpaarungen sind [29]. Ist ein MMR-Gen defekt, kommt es zu einer Beeinträchtigung der Funktion des MMR-Systems und so zu dem gehäuften Auftreten von Basenfehlpaarungen innerhalb der Mikrosatelliten. Man spricht dann von dem Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI), wenn die Mikrosatelliten eines Tumors ein anderes Muster aufweisen, als die Zellen eines Individuums. Die Mikrosatelliteninstabilität lässt sich von einer MSI-L (*low instable*) bis zu einer MSI-H (*highly instable*) in unterschiedliche Schweregrade einteilen [1].

Da Mikrosatelliten auch in Genen vorkommen, die die Regulierung des Zellwachstums beeinflussen, können hier Basenfehlpaarungen in Mikrosatelliten eine Tumorentstehung zur Folge haben [29].

Bei klinischer Manifestation des Lynch-Syndroms sind das Auftreten von kolorektalen Karzinomen proximal der linken Flexur, syn- beziehungsweise metachronen kolorektalen

Karzinomen und das Auftreten von Karzinomen anderer Organlokalisationen, welche mit einem Lynch-Syndrom assoziiert sind, charakteristisch. Problematisch ist das häufige Auftreten von Intervallkarzinomen im Kolorektum, was auf eine beschleunigte Adenom-Karzinom Sequenz der vor allem im rechtsseitigen Kolon lokalisierten Adenome, zurückzuführen ist [1].

Die Diagnose des Lynch-Syndroms ist meist durch die Familienanamnese des Betroffenen apparent und stellt die Voraussetzung für jede sich weiter anschließende Diagnostik dar [30]. Sie kann gestellt werden, wenn in der Familie des Patienten alle so genannten Amsterdam-I- oder Amsterdam-II-Kriterien erfüllt sind (siehe Tabelle 8, [31]).

**Tabelle 8: Amsterdamkriterien für das Lynch-Syndrom/HNPCC [1, 31,32]**

<b><i>Amsterdam-I-Kriterien (Vasen et al., 1991):</i></b>	
•	mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesicherter Krebsgeschwulst in Dick- oder Enddarm
•	wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen betroffen
•	bei mindestens einem Patienten Diagnose vor dem 50. Lebensjahr
•	eine familiäre adenomatöse Polyposis Coli muss ausgeschlossen werden
<b><i>Amsterdam-II-Kriterien (Vasen et al., 1999):</i></b>	
•	mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesicherter Krebsgeschwulst in Dick- oder Enddarm oder einer Krebsgeschwulst in Endometrium, Dünndarm, Harnleiter oder Nierenbecken; Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis Coli
•	wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen betroffen
•	bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr

Aufgrund von überwiegend kleinen Familien und einer deutlich geringeren Kinderzahl als vor einigen Jahrzehnten, sind die Amsterdamkriterien, trotz Vorliegen eines Lynch-Syndroms oftmals nicht erfüllt und werden wohl anhand von Stammbaumanalysen auch in Zukunft schwer zu erfüllen sein [33,34]. Daher wurden zur Erleichterung der Diagnostik und basierend auf neu gewonnen Erkenntnissen die Bethesdakriterien im Jahr 1997 eingeführt und im Jahr 2004 revidiert beziehungsweise erweitert (siehe Tabelle 9). Es muss ein Kriterium erfüllt sein.

**Tabelle 9: Bethesdakriterien für das Lynch-Syndrom/HNPCC [1,33,34]**

<b>Revidierte Bethesdakriterien nach Umar 2004</b>	
•	Patient mit einer Krebsgeschwulst in Dick- und Enddarm und Diagnose vor dem 50. Lebensjahr
•	Patienten mit zwei <b>**Krebsgeschwülsten</b> , die gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeiten aufgetreten sind und zwar unabhängig vom Alter
•	Patient mit kolorektalem Karzinom, MSI-H Histologie und Diagnose des kolorektalen Karzinoms in einem Alter des Patienten vor dem 60. Lebensjahr
•	Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten ersten Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einer Lynch-Syndrom-assoziierten Krebserkrankung <b>**</b> vor dem 50. Lebensjahr hat
•	Patient mit einer Krebsgeschwulst in Dickdarm beziehungsweise Enddarm, in dessen Familie mindestens zwei Verwandte ersten oder zweiten Grades unter der gleichen beziehungsweise an einer anderen Lynch-Syndrom-assoziierten <b>**</b> Krebserkrankung (unabhängig vom Alter) leiden
<i>**Magen, Bauchspeicheldrüse, Gallengangsystem, Gehirn, Talgdrüsentumor, Hauttumore, wenn es sich um ein Keratoakanthom handelt, Endometrium, Eierstöcke, Nierenbecken, Harnleiter, Dünndarm, Dick- beziehungsweise Enddarm</i>	

Die Bethesdakriterien definieren den Personenkreis, bei dem möglicherweise ein Lynch-Syndrom vorliegen könnte und bei dem daher eine weitere molekulargenetische Untersuchung auf eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) zur Überprüfung der Verdachtsdiagnose empfohlen wird [34]. Es erfolgt entweder eine PCR-basierte Überprüfung der MSI oder - und heute verbreiteter - eine Untersuchung der Proteinexpression einzelner MMR-Gene. Dieses Untersuchungsverfahren ist deutlich weniger aufwändig und weist eine Sensitivität von 95-97% für eine MSI-H auf, sodass sie heute in der Praxis sehr verbreitet ist [30]. Bei nachgewiesener MSI-H schließt sich eine Keimbahnmutationssuche an, bei der in 50-90% der Fälle ein pathogener Mutationsnachweis erfolgt. Ein Ausschluss von MSI-H macht eine pathogene Keimbahnmutation extrem unwahrscheinlich, sodass eine Suche danach dann nicht empfohlen wird [30]. Bisher wurden pathogene Keimbahnmutationen in den MMR-Genen MSH2, MLH1, MSH6 und PMS2 identifiziert [35,36]. Etwa 90% der Mutationen sind in den Genen MSH2 und MLH1 lokalisiert. Mutationen im MSH6-Gen sind in etwa 10% vertreten. Mutationen im PMS2-Gen sind selten [37]. Bei Vorliegen einer pathogenen MSH6-Genmutation ist das Risiko für Frauen, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, deutlich erhöht, während das kolorektale Karzinomrisiko im Vergleich zu Männern mit einer MSH6-Mutation niedriger ist [1,45]. Anzumerken ist, dass es auch im

Rahmen von einer neu erworbenen BRAF-V600E Punktmutation zu Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität kommen kann. Hierbei kann im Gegensatz zum Lynch-Syndrom jedoch kein instabiles MLH1-Gen nachgewiesen werden. Es sollte folglich zunächst die Untersuchung auf eine BRAF Punktmutation veranlasst werden, bevor mit der kostenintensiven Gensequenzierung von MLH1 begonnen wird [1]. Die ebenfalls kostengünstigere Immunhistochemie des Tumorgewebes weist zuverlässig den Proteinverlust eines MMR-Reparaturgens nach. Sie befreit aber auch nicht von der Differenzierung zwischen Lynch-Syndrom Patienten und Patienten mit einer BRAF-V600E Punktmutation.

Früher wurden die Begriffe HNPCC und Lynch-Syndrom synonym verwendet.

Der Begriff HNPCC spiegelt aber die zahlreichen extra-kolonischen Tumorentitäten, die im Rahmen des Lynch-Syndroms auftreten können, nicht ausreichend wider. Außerdem wurde bereits nachgewiesen, dass Lynch-Syndrom Patienten die gleiche Anzahl an Polypen aufweisen, wie die Allgemeinbevölkerung [38]. In aus hyperplastischen Polypen entstehenden, traditionellen serratierten Adenomen, von Lynch-Syndrom Patienten, mit einer nachgewiesenen MMR-Genmutation wurde sogar bereits der Verlust der PMS2 und MLH1 Proteinexpression nachgewiesen [39].

In der heutigen Terminologie spricht man daher von HNPCC, wenn in einer Familie Amsterdam- oder Bethesdakriterien zutreffen aber keine MMR-Genmutation nachgewiesen werden konnte [26,29]. Dies ist nicht unproblematisch, da nicht in allen Familien mit geltenden Amsterdam- oder Bethesdakriterien auch eine Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesen wird. Das Tumorrisiko bei Vorliegen einer MSI ist aber im Vergleich zu dem Vorliegen von MSS (*MS-stable*), selbst wenn die Amsterdamkriterien erfüllt werden, deutlich erhöht [29,40,41].

Ist das Vorliegen eines Lynch-Syndroms erst molekulargenetisch gesichert, kommt es auf den rechtzeitigen Beginn intensiver Früherkennungsmaßnahmen an. Daher wird für Patienten, bei denen die Bethesdakriterien erfüllt sind, das folgende klinische Management empfohlen (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11).

**Tabelle 10: Klinisches Management des Lynch-Syndroms, State of the Art [1]**

MSS	MSI-H
übliche Tumornachsorge und erste Tumurvorsorge zehn Jahre vor dem frühesten Auftreten eines kolorektalen Karzinoms in der Familie	humangenetische Beratung, molekulargenetische Diagnostik mit Gensequenzierung Nachweis einer Mutation? <b>Ja:</b> prädiktive Diagnostik der Verwandten intensives Vorsorgeprogramm nur für Anlageträger

**Tabelle 11: Vorsorgemaßnahmen bei MSI-H, positiven Bethesda-kriterien, positiven Amsterdam-kriterien, Lynch-Syndrom [1,14,16]**

Beginn	Untersuchung	Intervall (Jahre)
ab 20.-25. Lebensjahr	Koloskopie	1
ab 25. Lebensjahr	gynäkologische Untersuchung transvaginale Sonographie [14]	1
ab 35. Lebensjahr	Endometriumbiopsie [14]	
ab 30.-35. Lebensjahr	ÖGD	1
ab 30.-35. Lebensjahr	Abdomensonographie	1-2

### 1.3 Fragestellungen

Das Vorliegen von Polyposis-Erkrankungen wird meist rechtzeitig vor einer Karzinommanifestation erkannt. Die „milderer Formen“ der Polyposis-Syndrome, wie die attenuierte oder die MUTYH-assoziierte familiäre Polyposis, stellen hier eine Ausnahme dar. Hier erfolgt der Gedanke an eine genetische Prädisposition oft erst bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms.

Auch die Beschäftigung mit Risikofamilien für ein Lynch-Syndrom zeigt wiederholt, dass oftmals erst bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms an eine genetische Veranlagung gedacht wird.

Zum Zeitpunkt der Diagnose eines auf einer hereditären Disposition entstandenen Kolonkarzinoms sollte an die Möglichkeit einer erweiterten Kolonresektion gedacht und über diese mit dem Betroffenen diskutiert werden. Auch ist – abhängig von dem

Erkrankungsalter und der Familienplanung – wegen des sehr hohen Lebenszeitriskos von Endometriumkarzinomen - eine simultane prophylaktische Hysterektomie und ggf. auch eine prophylaktische Ovariectomie bei Frauen anzusprechen. Durch die Erhebung eines Stammbaums trägt jede Risikoperson mit nachgewiesener *mismatch–repair*-Genmutation dazu bei, durchschnittlich zwei bis drei weitere Personen mit einem erhöhten Risiko aus der eigenen Familie zu identifizieren. Diese Familienmitglieder erhalten hierdurch die Chance, an einer risikoadaptierten Vorsorge teilzunehmen und gegebenenfalls behandelt zu werden. Die Erhebung eines Stammbaums ist für die Erfassung von Risikopersonen für ein Lynch-Syndrom in einer Familie also unerlässlich, da nur so alle Risikopersonen auf das Vorliegen einer MMR-Genmutation hin getestet werden können. Nur auf diesem Wege kann Betroffenen vor Ersterkrankung überhaupt eine risikogerechte Vorsorge ermöglicht werden.

Das noch recht junge Hochrisikokollektiv für ein Lynch-Syndrom sucht auch im Internet nach Informationen zu diesem Thema. Daher wurde im Rahmen dieser Dissertation der internetbasierte „Krebsrisikotest“ entwickelt.

So ergaben sich im Rahmen dieser Arbeit nachfolgende Fragestellungen:

- Gibt es eine Gruppe von Personen mit einem Risiko für familiären Darmkrebs, welche diesen „Krebsrisikotest“ nutzt und im Internet nach Informationen sucht?
- Welche soziodemografischen Merkmale und welche Stammbaummerkmale weisen die Personen auf, die den Test nutzen?
- Gelingt es, das Vorsorgeverhalten des erfassten Risikokollektivs positiv zu beeinflussen?
- Wie ist die Akzeptanz dieses „Krebsrisikotests“?

## 2 METHODIK

### 2.1 *Entwicklung des Tests*

Heutige Familien werden zunehmend kleiner. Trotz einer immer besser *gescreenten* Bevölkerung ist damit die Erfassung eines Risikokollektivs für familiären Darmkrebs weiterhin sehr schwierig. Umso wichtiger ist in diesem Zusammenhang die Erhebung eines individuellen Stammbaums.

Die Risikoeinschätzung unseres „Krebsrisikotests“ basiert auf einer solchen Stammbaumerhebung. Der Test und seine Risikoeinschätzung wurden in den Jahren 2004-2008 nach einer Vorläuferversion von 2004 von Grund auf neu entwickelt. Dies war erforderlich, da die damalige Testversion aus dem Jahr 2004 lediglich die Amsterdamkriterien bei der Risikoeinschätzung berücksichtigte. Außerdem war der damalige Test in *flash* programmiert, was Änderungen kaum zuließ. Da nach der Erstentwicklung des Tests, nach der neueren Literatur, auch der Algorithmus angepasst werden sollte, ergab sich so die Notwendigkeit sowohl die Oberfläche des Tests anzupassen als auch den zugrunde liegenden Algorithmus um die Bethesda-Kriterien nach Umar zu erweitern. Außerdem sollten Polyposis-Syndrome bei der Risikoeinschätzung Berücksichtigung finden. Auch im Rahmen des Lynch-Syndroms sollten Polypen innerhalb der Risikoeinschätzung bewertet werden. Zu diesem Zeitpunkt durfte man davon ausgehen, dass auch zukünftige Anpassungen des Algorithmus erforderlich werden würden. Dieser Aspekt bestätigt sich aktuell durch das Erfordernis, beispielsweise Blasenkarzinome zu dem Spektrum der assoziierten Organerkrankungen hinzuzufügen. Darüber hinaus wurde der jetzige aktuell deutschsprachige Test nun auch im Ausland wahrgenommen und es ergaben sich Anfragen nach einer Übersetzung des Tests in andere Sprachen.

Die Testoberfläche wurde also neu gestaltet. Dabei wurde der Stammbaum, der erstellt werden kann, auf bis zu 30 Angehörige der Indexperson vergrößert. Es wurde die Möglichkeit geschaffen auch syn- und metachrone Krebserkrankungen und Polypen in einem Organ anzugeben. In Zusammenarbeit mit dem Koordinationszentrum für klinische Studien wurde die Testoberfläche gemäß diesen Vorgaben durch Herrn Gerd Felder in PHP programmiert. Der Algorithmus, der der Risikoeinschätzung zugrunde liegt, wurde einschließlich der in ihm verwendeten Variablen im Rahmen dieser Dissertation neu

definiert. Der Algorithmus berücksichtigt nun auch erstmals Polypen der Indexperson und ihrer Angehörigen bei der Risikoeinschätzung für Polyposis-Syndrome und für das Lynch-Syndrom. Diese finden gerade bei der Risikoabschätzung der mildereren Verlaufsformen der erblichen kolorektalen Dispositionen kaum Beachtung. Das höhere Alter, die geringere Anzahl der Polypen und das häufige Fehlen eines Mutationsnachweises sind hierfür ursächlich. Die erweiterten Bethesda-Kriterien nach Umar 2004 wurden in den Algorithmus integriert. Im Vergleich zur Vorläuferversion beibehalten wurden lediglich die in der Vorläuferversion enthaltenen Fragen zur Erhebung der soziodemografischen Merkmale der Testnutzer, ihrer gesundheitlichen Verfassung sowie einige Fragen zur Evaluation des Tests bezogen auf Erreichbarkeit, Schriftgröße, Handling, Navigation und Farbgestaltung. Die übrigen im Anhang unter [Fragebögen] aufgeführten Fragen wurden neu hinzugefügt.

## ***2.2 Testablauf***

Der Test besteht aus dem eigentlichen Erhebungsbogen des Stammbaums und einem angeschlossenen Fragebogen, der Auskunft über die Einschätzung und Erfahrung mit dem Test geben soll. Dieser wird nur freiwillig und nach Erhalt der eigentlichen Risikoeinschätzung angeboten.

Der Testnutzer kann zwischen einer persönlichen und einer Risikoeinschätzung für eine andere Person auswählen (siehe Abb.2). Dies soll vor allem Familienmitgliedern, die internetaffin sind, die Chance geben, auf Erkrankungen anderer Familienmitglieder zu reagieren oder ihr eigenes Risiko zu erfahren.

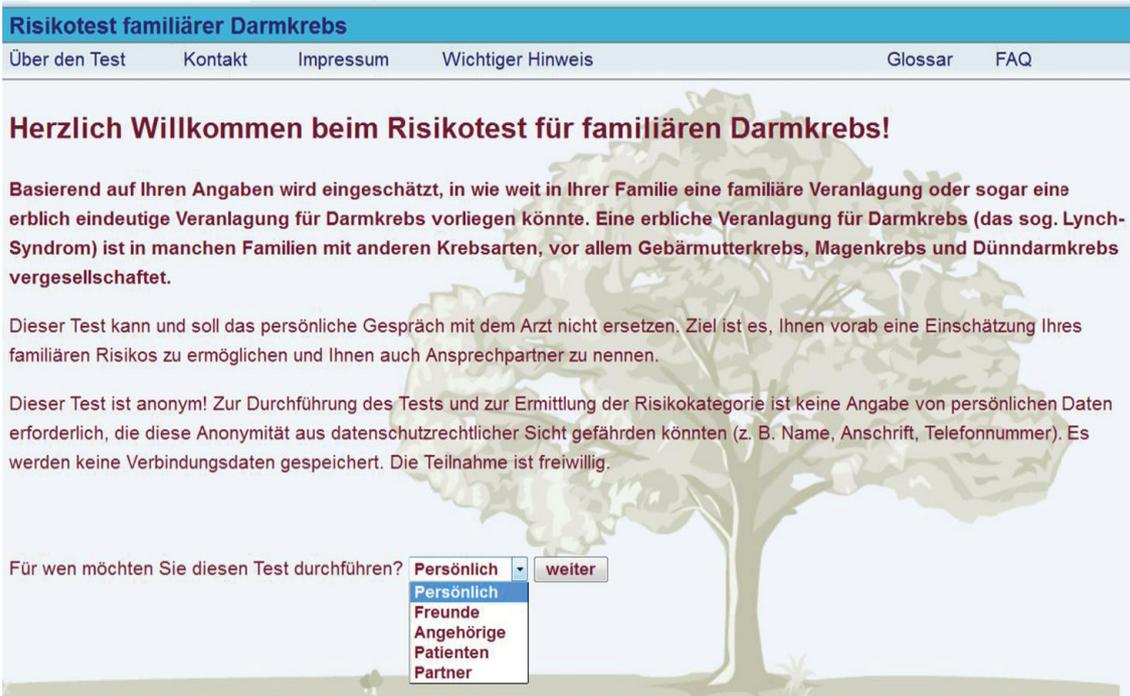


Abbildung 2: *screenshot*, Auswahl der Indexperson, für die das Risiko ermittelt wird

Es werden soziodemografische Merkmale insbesondere der Person erfasst, für welche die Risikoeinschätzung erfolgen soll. Diese Person wird als Indexperson bezeichnet und mit einem Ich-Symbol auf der Testoberfläche dargestellt. Die Personensymbole der Indexperson, der Eltern sowie der Großeltern väterlicher- und mütterlicherseits werden vorgegeben (siehe Abb.3).

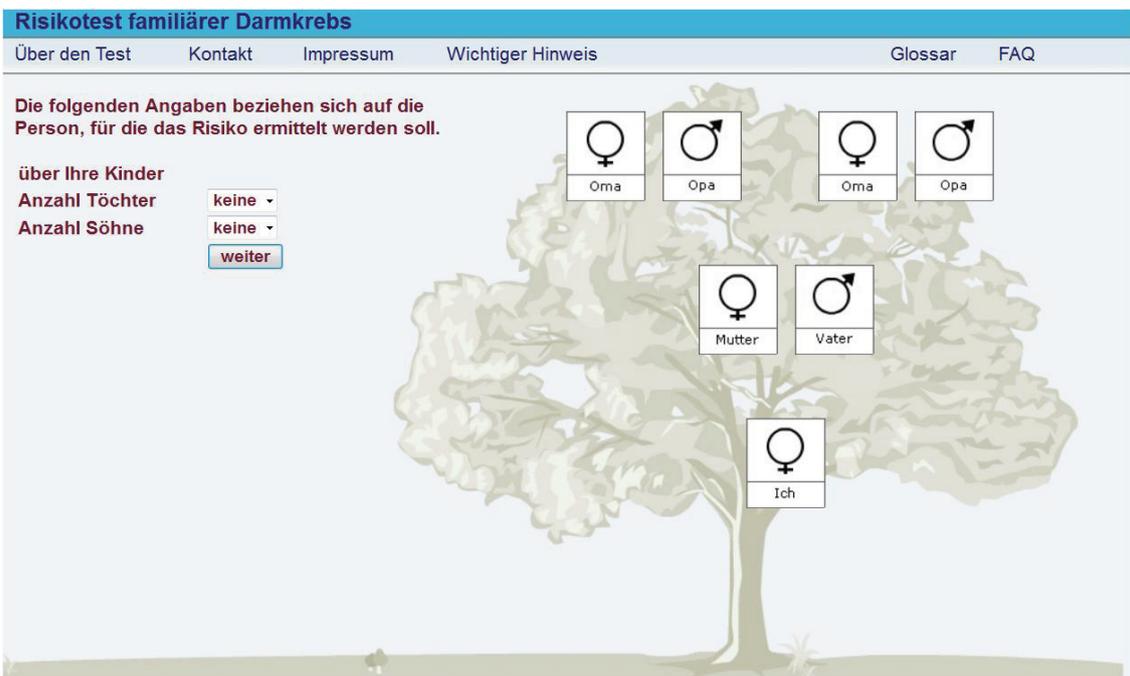


Abbildung 3: Vorgegebene Personensymbole zu Beginn der Stammbaumerhebung

Es folgt eine interaktive und dynamische Erstellung eines individuellen Stammbaums. Dieser kann um Söhne und Töchter der Indexperson, ihre Geschwister sowie die Geschwister der Eltern ergänzt werden (siehe Abb.4). Für Verwandte dritten Grades von Patienten mit kolorektalen Karzinomen ist kein erhöhtes Karzinomrisiko anzunehmen [16]. Verwandte dritten Grades werden in dieser Stammbaumerhebung folglich nicht berücksichtigt, da ihre Krebserkrankungen keinen Einfluss auf das Risiko der jeweiligen Indexperson haben.

Für jedes angegebene Familienmitglied erscheint nun ein neues Personensymbol auf der Testoberfläche.

The screenshot shows a web interface for a colorectal cancer risk test. At the top, there is a navigation bar with links: 'Über den Test', 'Kontakt', 'Impressum', 'Wichtiger Hinweis', 'Glossar', and 'FAQ'. Below this, a heading reads 'Risikotest familiärer Darmkrebs'. A note states: 'Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Person, für die das Risiko ermittelt werden soll.' The interface is divided into sections for family members, each with a form and a corresponding icon in a family tree diagram. The 'über Ihre Kinder' section has 'Anzahl Töchter: 0' and 'Anzahl Söhne: 2'. The 'über Ihre Geschwister' section has 'Anzahl Schwestern: 0' and 'Anzahl Brüder: 0'. The 'über Ihre Onkel und Tanten' section has dropdowns for 'Geschwister der Mutter' (Anzahl Schwestern: 1, Anzahl Brüder: keine) and 'Geschwister des Vaters' (Anzahl Schwestern: 1, Anzahl Brüder: keine), with a 'weiter' button. The family tree diagram shows the user ('Ich', female) at the center, with 'Mutter' (female) and 'Vater' (male) above, and two 'Sohn' (male) icons below. Grandparents ('Oma', 'Opa') are shown above the parents, and a small figure is visible at the base of the tree.

Abbildung 4: *screenshot* der interaktiven Stammbaumerhebung unseres „Krebsrisikotests“

Sobald der Stammbaum vervollständigt wurde, können Krebserkrankungen und Polypen der entsprechenden Familienmitglieder und deren Alter bei Diagnosestellung der entsprechenden Erkrankung ergänzt werden (siehe Abb.5).

**Risikotest familiärer Darmkrebs**

Über den Test   Kontakt   Impressum   Wichtiger Hinweis   Glossar   FAQ

Bitte geben Sie getrennt Krebs- und Polyperkrankungen an, das befallene Organ und das Alter bei Diagnose. Klicken Sie anschließend auf .

**Befund: Krebs**

Organ	Alter
Dickdarm	49

**Befund: Polyp**

Organ	Alter

  Hier geht es

Abbildung 5: screenshot, Erfassung von Krebserkrankungen und Polypen der Angehörigen

Hierfür wird das dem betroffenen Familienmitglied zugeordnete Personensymbol per Mausklick betätigt.

Auf der Basis der gemachten Angaben erfolgt dann eine unmittelbare, individuelle Risikoeinschätzung in Textform. Diese ist in umfangreiches Informationsmaterial mit dem Verweis auf Kontaktadressen kompetenter Ansprechpartner eingebettet.

In einem abschließenden Fragebogen, der als fakultativer Bewertungsbogen erscheint, werden die Akzeptanz des Tests und die Auswirkung der Risikoeinschätzung auf das Vorsorgeverhalten des erfassten Risikokollektivs abgefragt.

Der Test wurde auf der Homepage von „Düsseldorf gegen Darmkrebs e.V.“ verlinkt. Er wurde in der Zeitschrift „Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date“ [1], auf bundesweiten Kongressen und in einem Netzwerk niedergelassener Kollegen beworben. Die Testoberfläche konnte außerdem über die Suchmaschine „google“ bei Eingabe des Begriffes „Krebsrisikotests“ erreicht werden.

### ***2.3 Erstellung des Fragebogens und Formulierung der Fragen***

Innerhalb des Fragebogens werden offene und geschlossene Fragen verwendet.

Die Rating-Skalen beinhalten fast ausschließlich fünfstufige Nominalskalen, um die Wahrnehmung gleicher Abstände innerhalb der Bewertungsmöglichkeiten zu gewährleisten und keine Polarisierung bei der Beantwortung der Fragen zu erzeugen.

Die Bewertung des Tests in Schulnoten stellt hier zwar eine Ausnahme dar, vereinfacht aber im Wesentlichen die Bewertung des Tests durch den Nutzer, da es sich um ein leicht nachvollziehbares und gängiges Bewertungssystem handelt. Der Bewertungsbogen und die Fragen, welche im Rahmen der Stammbaumerhebung gestellt werden, sind unter [7] aufgeführt. Es wurde hier auch die Frage gestellt, ob dieser Test bereits durchgeführt worden war. Bei positiver Beantwortung dieser Frage wurden die Angaben im Bewertungsbogen ebenso wie die angelegten Stammbäume der entsprechenden Testnutzer bei der Auswertung der Daten im Rahmen dieser Dissertation nicht berücksichtigt.

### ***2.4 Entwicklung des Algorithmus für den „Krebsrisikotest“***

#### ***2.4.1 Grundlagen der Erstellung des Algorithmus***

Der Algorithmus wurde ausgehend von einer gesunden Indexperson, einer Indexperson mit einer oder mehreren Polypen beziehungsweise Adenomen und einer Indexperson mit einer oder mehreren Tumorerkrankungen erstellt.

Er wurde auf der Grundlage der Amsterdamkriterien, der Bethesda-Kriterien, sowie der aktuellen Literatur zu den Polyposis-Syndromen und dem Lynch-Syndrom entwickelt.

Nach Entwicklung des Algorithmus im Rahmen dieser Dissertation erfolgte dessen Programmierung in Zusammenarbeit mit dem Koordinationszentrum für klinische Studien der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, durch Herrn Gerd Felder. Da sich unser Algorithmus auf klinische Kriterien stützt, konnte der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe, gemäß der dritten Regel der revidierten Bethesda-Kriterien nach Umar [Tabelle 9: Bethesda-Kriterien für das Lynch-Syndrom/HNPCC] keine Berücksichtigung finden. Treffen außer dieser Regel keine weiteren Risikokriterien zu und wurde das kolorektale Karzinom der Indexperson mit

nachgewiesener MSI-H Histologie nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert, erfolgt daher nur eine geringe Risikoeinschätzung für ein Lynch-Syndrom.

Das Prinzip der Linientrennung wird so umgesetzt, wie es in den Amsterdam- und in den Bethesda-Kriterien vorgesehen ist. Das bedeutet, dass Verwandte, genau dann zur gleichen Verwandtschaftsline gehören, wenn sie auch untereinander genetisch verwandt sind.

Im Fall zweier erkrankter Verwandter einer Indexperson, die nicht einer Verwandtschaftsline entsprechen, wird die Erkrankung des Verwandten berücksichtigt, welche für die Indexperson mit einem höheren familiären Darmkrebsrisiko einhergeht.

Patienten mit kolorektalen Karzinomen, für die die Amsterdam- beziehungsweise die Bethesda-Kriterien gelten, erhalten eine höhere Risikoeinschätzung als Patienten mit kolorektalen Karzinomen, für die diese Kriterien nicht zutreffen.

Auch gesunde Indexpersonen erhalten eine erhöhte Risikoeinschätzung für familiären Darmkrebs, wenn für ihre erstgradigen beziehungsweise zweitgradigen Verwandten Amsterdam- beziehungsweise Bethesda-Kriterien gelten.

In unserem „Krebsrisikotest“ werden erstmals Polypen/Adenome von Indexpersonen und deren Verwandten berücksichtigt.

Wenn diese in Dickdarm, Dünndarm, Gebärmutter, Magen oder Harnwegen lokalisiert sind, beeinflussen sie die Risikoeinschätzung.

Wurden zehn Polypen bei der Indexperson oder einem Verwandten diagnostiziert, gilt dies als Risiko für das Vorliegen eines der Polyposis-Syndrome.

#### 2.4.2 Entwicklungskriterien des Algorithmus für gesunde Indexpersonen

Das Risiko gesunder Indexpersonen ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung zwei- bis dreifach erhöht, wenn diese einen erstgradigen Verwandten vorweisen, der an einem kolorektalen Karzinom erkrankt ist [42,43,44,45,46,47].

Das Lebenszeitrisiko eines MMR-Genmutationsträgers für das Auftreten von kolorektalen Karzinomen, Endometriumkarzinomen, Dünndarmkarzinomen, Karzinomen des Magens und der ableitenden Harnwege wird als größer beschrieben, als dies für das Auftreten von Karzinomen in Gallengängen, Ovar, dem Gehirn, den Talgdrüsen oder der Bauchspeicheldrüse der Fall ist. Aarnio zeigte 1995, dass das Magenkarzinom im Zusammenhang mit einem Lynch-Syndrom die dritt häufigste Tumorentität darstellt [48].

Dies wurde 2006 von Goecke bestätigt [49]. Magenkarzinome wurden daher in unserem Test bei der Risikoeinschätzung genauso gewichtet wie Karzinome des Kolorektums, des Dünndarms, des Endometriums, der Harnleiter und des Nierenbeckens.

Nur im Fall der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms bei einem erstgradigen Verwandten vor dem 50. Lebensjahr ist davon auszugehen, dass es sich um ein noch unentdecktes hereditäres Kolonkarzinom (zum Beispiel im Rahmen eines Lynch-Syndroms) handeln könnte [16].

Auch in den Amsterdam- und Bethesdakriterien finden Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore, die bei Verwandten vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurden, eine stärkere Gewichtung als Karzinome, die zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert wurden (siehe oben). Deshalb erhalten gesunde Indexpersonen mit einem vor dem 50. Lebensjahr erkrankten Verwandten entsprechend eine höhere Risikoeinschätzung, als bei Diagnosestellung der Erkrankung des Angehörigen zu einem späteren Zeitpunkt.

Wenn es sich um erkrankte erstgradige Verwandte handelt, erfolgt hier die gleiche Risikoeinschätzung wie für Indexpersonen, bei denen selbst ein kolorektales Karzinom oder eine andere Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankung vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde.

Bei 45% aller Lynch-Syndrom Patienten kommt es im Verlauf von zehn Jahren zum Auftreten von metachronen beziehungsweise synchronen kolorektalen oder anderen Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankungen [50]. Während der Validierung unseres Algorithmus anhand von selektierten Stammbäumen bekannter Mutationsträger mit einer MLH1- oder einer MSH2-Genmutation wurde dieses Merkmal bei 61,9% (13/21) der Verwandten gesunder Mutationsträger beobachtet. Dabei trafen für 53,8% (7/13) dieser Verwandten die Amsterdamkriterien nicht zu. Dies bestätigte uns darin, gesunden Indexpersonen, bei deren erst- beziehungsweise zweitgradigen Verwandten meta-beziehungsweise synchrone Tumorerkrankungen diagnostiziert wurden, die höchste Risikoeinschätzung für ein Lynch-Syndrom zuzuweisen, wenn die Karzinome ausschließlich das Kolorektum, das Endometrium, die ableitenden Harnwege, den Dünndarm oder den Magen betrafen. Das Alter der Angehörigen bei Diagnosestellung der Tumorerkrankungen spielte hierbei für uns keine Rolle. Auf die Validierung des Algorithmus und das selektierte Kollektiv von Mutationsträgern wird im nächsten Abschnitt genauer eingegangen.

Eltern und Geschwister von Adenom-Patienten weisen ein, im Vergleich zur Normalbevölkerung, um 80% erhöhtes Risiko auf, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken [51]. Die Risikohöhe ist auch hier von dem Diagnosealter des Adenompatienten abhängig: Ist er bei der Diagnose jünger als 50 Jahre, ist das Risiko ca. 4,4-fach erhöht [52].

Eine Indexperson mit einem erstgradigen Verwandten, bei dem ein Polyp/Adenom vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde, erhält in diesem Risikotest entsprechend eine höhere Risikoeinschätzung für das Vorliegen von familiärem Darmkrebs, als eine Indexperson mit einem Verwandten, bei dem die Diagnose später erfolgte.

Gesunde Indexpersonen mit zwei Verwandten einer Linie, bei denen ein kolorektales Karzinom oder eine andere Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankung diagnostiziert wurde, erhalten eine höhere Risikoeinschätzung als Verwandte, die nicht einer Linie entsprechen. Sind zwei zweitgradige Verwandte betroffen, muss die Diagnose einer Tumorerkrankung vor dem 50. Lebensjahr gestellt worden sein, damit die Einteilung in eine höhere Risikokategorie erfolgt.

#### 2.4.3 Entwicklungskriterien des Algorithmus für Indexpersonen mit Polyp(en)/Adenomen

Bereits 1998 beschrieb Winawer, dass das Vorkommen von adenomatösen Polypen bei meist asymptomatischen Patienten mit einer höheren Prävalenz von Krebserkrankungen in der Familie einherging. Dies galt insbesondere dann, wenn die Diagnose eines Polypen/Adenoms der Indexperson vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde [51]. Polypen kommen im Rahmen eines Lynch-Syndroms als *precursor*-Läsion fast immer vor. Daher und wegen der Nichtbeachtung extra-kolonischer Tumore ist der frühere Name für das Syndrom (HNPCC = *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*) irreführend. Heute spricht man von HNPCC, wenn Personen/Familien, die Bethesda- beziehungsweise Amsterdamkriterien erfüllen aber bei ihnen keine pathogene Mutation in den MMR-Genen nachgewiesen werden konnte [26].

Für die Risikoeinschätzung werden Polypen sozusagen als „verhinderte Karzinome“ gesehen und bei der Indexperson altersadaptiert genauso gewichtet wie Tumorerkrankungen.

Eine Ausnahme stellt die Diagnose von syn- beziehungsweise metachronen Polypen dar.

Es muss mindestens ein Polyp vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein, damit die Indexperson die höchste Risikoeinschätzung für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms erhält.

Auch wenn bei einer Indexperson syn- oder metachrone Polypen mit Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankungen diagnostiziert wurden, muss die Diagnose einer Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr erfolgt sein.

Wenn für eine Indexperson Amsterdam- beziehungsweise Bethesdakriterien nur deshalb nicht zutreffen, weil bei der Indexperson ein Polyp/Adenom anstelle einer Krebserkrankung diagnostiziert wurde, wird dies bei der Risikoeinschätzung nicht unterschieden.

Die Diagnose von zehn oder mehr Polypen bei der Indexperson oder bei einem ihrer erst- oder zweitgradigen Verwandten führt zu einer erhöhten Risikoeinschätzung für das Vorliegen eines Polyposis-Syndroms. In diesem Fall wird eine humangenetische Beratung, empfohlen, um Klarheit durch eine entsprechende Diagnostik darüber zu erlangen, um welches Polyposis-Syndrom es sich handelt. Ein solcher Test kann nicht zwischen den einzelnen Polyposisformen differenzieren, wenn er für einen Laien verständlich sein soll.

#### 2.4.4 Entwicklungskriterien des Algorithmus für Indexpersonen mit Tumorerkrankung(en)

Treffen für die Indexperson die Amsterdamkriterien zu, erfolgt die höchste Risikoeinschätzung für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms.

Es waren 41,2% (21/51) verwandter und erkrankter Mutationsträger aus 51 verschiedenen Familien des Düsseldorfer Stammbaumkollektivs bereits an meta- beziehungsweise synchronen kolorektalen oder anderen Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren erkrankt. Für 57,1% (12/21) dieser Mutationsträger trafen nicht die Amsterdamkriterien zu. Damit war es für uns gerechtfertigt, dass die Risikoeinschätzung für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms in diesem Krebsrisikotest am höchsten ist, wenn bei einer Indexperson oder ihrer erst- beziehungsweise zweitgradigen Verwandten bereits syn- beziehungsweise metachrone kolorektale Karzinome oder andere Lynch-Syndrom assoziierte Tumore diagnostiziert wurden. Wenn die übrigen Bethesdakriterien nach Umar [34] mit Ausnahme der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms bei der Indexperson nach dem 60. Lebensjahr, dessen Tumorgewebe eine MSI-H aufweist, zutreffen, führt dies zu einer geringeren, aber immer noch erhöhten Risikoeinschätzung für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms.

Indexpersonen mit kolorektalen Karzinomen, für die weder die Bethesda- noch die Amsterdamkriterien gelten, erhalten je nach Stammbaumkonstellation eine erhöhte Risikoeinschätzung für das Vorliegen von familiärem Darmkrebs, nicht aber für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms oder eines Polyposis-Syndroms.

### ***2.5 Die fünf Risikokategorien des Tests und ihre Bedeutung***

Grundsätzlich erscheint als Risikoeinschätzung der Indexperson keine Nummer oder prozentuale Risikoeinschätzung, sondern eine dem jeweiligen Risiko entsprechende Empfehlung für das Ergreifen weiterer Maßnahmen.

Die Einteilung in numerische Risikokategorien von null bis vier erfolgte nur im Rahmen der Programmierung des Algorithmus.

In Risikokategorie null fallen Indexpersonen, für welche kein erhöhtes Risiko besteht, an familiärem Darmkrebs im Rahmen eines Lynch-Syndroms oder eines Polyposis-Syndroms zu erkranken. Das Risiko für die Erkrankung an Darmkrebs entspricht hier dem der Normalbevölkerung.

Es gelten die allgemeinen Vorsorgeempfehlungen für Darmkrebs.

Zu Risikokategorie eins zählen Indexpersonen, bei denen nahezu ausgeschlossen ist, dass eine genetische Krebsdisposition im Sinne eines Polyposis- oder Lynch-Syndroms besteht. Trotzdem kann bei der Indexperson oder einem Verwandten eine Krebserkrankung vorliegen. Es werden für diesen Fall die allgemeinen Vorsorgeempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Viszeral- und Stoffwechselerkrankungen aufgeführt.

Im Zweifel erfolgt für erstgradige Verwandte von Patienten mit kolorektalen Adenomen/Polypen die Empfehlung, an einer humangenetischen Beratung teilzunehmen, damit bei anderen bestehenden erblichen Tumordispositionen als dem Lynch-Syndrom oder den genannten Polyposis-Syndromen Maßnahmen ergriffen werden können. Diese anderen familiären Tumordispositionen sind jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Zu Risikokategorie zwei gehören Indexpersonen, für die ein Risiko bestehen kann an familiärem Darmkrebs im Rahmen eines Lynch-Syndroms zu erkranken. Es wird an dieser Stelle zunächst die Teilnahme an einer humangenetischen Beratung empfohlen.

Gelten für eine Indexperson die Bethesdakriterien mit der Ausnahme der zweiten und dritten Regel, erfolgt für sie diese Risikoeinschätzung.

Liegen zwei meta- beziehungsweise synchrone Tumorerkrankungen bei Angehörigen vor, wird Risikokategorie zwei vergeben, wenn eine Tumorerkrankung das Gehirn, einen Eierstock, die Talgdrüsen, das Pankreas oder das Gallengangsystem betrifft.

In die Risikokategorie drei fallen Indexpersonen, bei denen, basierend auf den im Test gemachten Angaben davon ausgegangen wird, dass in ihrer Familie ein Lynch-Syndrom vorliegt. Erfüllt eine Indexperson die Amsterdamkriterien, fällt sie unter diese Risikokategorie. Ebenfalls wird diese Risikokategorie vergeben, wenn bei der Indexperson meta- beziehungsweise synchrone Karzinomerkrankungen vorliegen.

Wurde neben einem Karzinom bei einer Indexperson ein Adenom/Polyp diagnostiziert oder handelt es sich bei den diagnostizierten Erkrankungen ausschließlich um Adenome/Polypen, muss eine der meta- beziehungsweise synchronen Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein, damit Risikokategorie drei vergeben wird.

Liegen bei Verwandten metachrone Tumorerkrankungen vor, erfolgt die Vergabe von Risikokategorie drei nur unter bestimmten Bedingungen (siehe unten).

Es wird bei Vorliegen dieser Risikokategorie eine humangenetische Beratung mit einer nach sich ziehenden molekulargenetischen Untersuchung empfohlen.

Risikokategorie vier wird vergeben, wenn das Vorliegen eines der Polyposis-Syndrome sehr wahrscheinlich ist. Da dieser „Krebsrisikotest“ nicht zwischen den einzelnen Polyposis-Syndromen unterscheiden kann, weil ein Abfragen der Histologien einen Laien überfordern würde, orientiert sich die Risikoeinschätzung an der Gesamtpolypenzahl der Indexperson oder Ihrer Angehörigen von 10 Polypen oder mehr, um auch Polyposis-Syndrome mit einer geringeren Anzahl an Polypen Rechnung zu tragen, wie z.B. der MYH-assoziierten Polyposis Coli oder der attenuierten Familiären Adenomatösen Polyposis Coli.

Der Indexperson wird das Aufsuchen eines Arztes zur Überprüfung des Stammbaums empfohlen. Im Fall der Eindeutigkeit der Angaben wird dann gemäß den der Indexperson gegebenen Empfehlungen ein humangenetisches Beratungsgespräch empfohlen.

## **2.6 Kriterien für die Einteilung in die einzelnen Risikokategorien**

### **Einteilungskriterien für die Vergabe von Risikokategorie null**

- gesunde Indexperson mit gesunden Verwandten oder mit einem Verwandten zweiten Grades, bei dem ein kolorektales Karzinom, ein Lynch-Syndrom-assoziiierter Tumor oder ein Polyp/Adenom im Alter von 50 Jahren aufwärts diagnostiziert wurde

### **Einteilungskriterien für die Vergabe von Risikokategorie eins**

- Indexperson mit einem kolorektalen Karzinom oder einer Lynch-Syndrom\*-assoziierten Tumorerkrankung und Diagnosestellung der Tumorerkrankung in einem Alter des Verwandten von 50 Jahren oder nach dem 50. Lebensjahr
- Indexperson mit einem Polypen/Adenom und Diagnosestellung des Polypen/Adenoms in einem Alter des Verwandten von 50 Jahren oder später
- gesunde Indexperson mit einem an einem Polypen/Adenom, einem kolorektalen Karzinom oder einem Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor\* erkrankten erstgradigen Angehörigen und Diagnosestellung der Erkrankung im Alter der Indexperson und des Verwandten von 50 Jahren oder nach dem 50. Lebensjahr
- gesunde Indexperson mit einem zweitgradigen Verwandten, der an einem Polypen und/oder an einem Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor\* beziehungsweise kolorektalen Karzinom erkrankt ist; liegt nur eine Erkrankung vor, Diagnose der Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr

*\*Gebärmutter, Dünndarm, Magen, Ovar, Pankreas, Harnwege, Gallengangsystem, Gehirn, Talgdrüsen*

### **Einteilungskriterien für die Vergabe von Risikokategorie zwei**

- Indexperson oder ein erstgradiger Verwandter mit Dickdarmkarzinom oder einem Lynch-Syndrom\*-assoziierten Tumor, vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert
- bei Zutreffen der Bethesdakriterien mit der Erweiterung, dass die Indexperson gesund sein kann und mit den Ausnahmen, dass die alleinige Diagnose eines kolorektalen Karzinoms der Indexperson nach dem 50. Lebensjahr mit nachgewiesener MSI-H Histologie zu der Vergabe von Risikokategorie eins führt, und die Diagnose von meta- oder synchronen Tumorerkrankungen bei der Indexpersonen oder einem erst- beziehungsweise zweitgradigen Verwandten zu der

Vergabe von Risikokategorie drei führt; bei erkrankten Verwandten keine Tumorerkrankung in Pankreas, Ovar, Gallengangsystem, Talgdrüsen oder Gehirn

- wenn die Amsterdamkriterien zutreffen, die Indexperson aber gesund ist
- gesunde Indexpersonen mit zwei Verwandten einer Linie, bei denen ein kolorektales Karzinom oder eine andere Lynch-Syndrom-assoziierte\* Tumorerkrankung diagnostiziert wurde; bei zwei erkrankten zweitgradigen Verwandten Diagnose bei mindestens einer Tumorerkrankung vor dem 50. Lebensjahr

\*Gebärmutter, Dünndarm, Magen, Ovar, Pankreas, Harnwege, Gallengangsystem, Gehirn, Talgdrüsen

#### **Einteilungskriterien für die Vergabe von Risikokategorie drei**

- Indexpersonen, welche die Amsterdam-I- beziehungsweise –II-Kriterien erfüllen, mit der Ergänzung, dass bei der Indexperson anstelle eines Tumors ein Polyp/Adenom diagnostiziert worden sein kann
- Indexpersonen bei denen meta- oder synchrone Polypen beziehungsweise Adenome diagnostiziert wurden und die Diagnose einer Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr erfolgt ist
- Indexpersonen mit meta- oder synchronem Polyp/Adenom sowie kolorektalem Karzinom beziehungsweise Lynch-Syndrom-assoziiertem Tumor sowie Diagnosestellung einer Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr
- Indexpersonen oder ein Verwandter mit zwei syn- oder metachronen Tumoren des Dickdarms oder anderen Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankungen; bei erkrankten Verwandten keine Tumorerkrankung in Pankreas, Ovar, Gallengangsystem, Gehirn, oder Talgdrüsen
- Indexpersonen mit zwei syn- oder metachronen Polypen/Adenomen und Erhebung mindestens eines Befundes vor dem 50. Lebensjahr

#### **Einteilungskriterien für die Vergabe von Risikokategorie vier**

- Indexpersonen bei denen, unabhängig vom Diagnosealter, zehn oder mehr Polypen diagnostiziert wurden
- gesunde Indexpersonen mit Angehörigen bei denen zehn Polypen diagnostiziert wurden, unabhängig davon ob erst- oder zweitgradig verwandt

## 2.7 Erläuterungen der im Algorithmus verwendeten Variablen an Beispielen

Nachfolgend werden die im Algorithmus verwendeten Variablen und der Algorithmus erläutert. In den Tabellen 12, 13 und 14 wird der Algorithmus abschließend in seiner Gesamtheit dargestellt.

t\*: Karzinom in

Pankreas

Gallengangsystem

Gehirn

Talgdrüsen

Ovar

t: Karzinom in

Gebärmutter

Harnwegen

Dünndarm

Magen

txx: Karzinom in einem der Organe, die in 1. und 2. aufgeführt sind

Txx : kolorektales Karzinom

Pxx: Polyp/Adenom in

Dickdarm

Dünndarm

Gebärmutter

Harnwegen

Magen

G : Indexperson beziehungsweise Verwandte ohne eine der oben genannten Krebserkrankungen und ohne Polyp/Adenom

Diagnosealter:

50: Diagnose im Alter von 50 Jahren oder nach dem 50. Lebensjahr

49: Diagnose im Alter von 49 Jahren oder vor dem 49. Lebensjahr

Beispiel:

Indexperson	1.Grades	1.Grades	1.Grades	2.Grades	2.Grades	Risikokategorie
G				T49/t49	T50/t50	2

Gesunde Indexperson, die mindestens zwei an je einem Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor<sup>\*)</sup> oder kolorektalen Karzinom erkrankte zweitgradige Verwandte einer Linie hat. Bei einem zweitgradigen Verwandten erfolgte die Diagnose der Erkrankung in einem Alter von 49 Jahren oder früher. Bei dem anderen Verwandten erfolgte die Diagnose im Alter von 50 Jahren oder später:

Risikokategorie 2

<sup>\*)</sup> Tumor in Pankreas, Gallengangsystem, Gehirn, Talgdrüsen, Ovar, Gebärmutter, Harnwegen, Dünndarm oder Magen

Beispiel:

Indexperson	1.Grades	2.Grades	Risikokategorie
P49	t*	t*	2

Indexperson mit einem Polypen/Adenom<sup>\*)</sup>, die einen erstgradigen sowie einen zweitgradigen Verwandten einer Linie hat, der an einem Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor<sup>\*\*)</sup> erkrankt ist. Die Diagnose des Polypen erfolgte in einem Alter der Indexperson von 49 Jahren oder früher. Das Alter der Verwandten bei Diagnose der Tumorerkrankungen spielt keine Rolle.

<sup>\*)</sup> Polyp in Dickdarm, Dünndarm, Gebärmutter, Harnwegen oder Magen

<sup>\*\*)</sup> Tumor in Pankreas, Gallengangsystem, Talgdrüsen, Gehirn oder Ovar

Beispiel:

Indexperson	1.Grades	2.Grades	Risikokategorie
P50	T/t	T49/t49	3

Indexperson mit einem Polypen<sup>\*)</sup>, einem erstgradigen sowie einem zweitgradigen Verwandten einer Linie mit einem kolorektalen oder Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor<sup>\*\*)</sup>. Die Diagnose des Polypen erfolgte im Alter von 50 Jahren oder später. Das Alter des erstgradigen Verwandten bei Diagnosestellung spielt keine Rolle.

Die Diagnose des Tumors des zweitgradigen Verwandten erfolgte im Alter von 49 Jahren oder früher.

<sup>\*)</sup> Polyp in Dickdarm, Dünndarm, Gebärmutter, Harnwegen oder Magen

<sup>\*\*)</sup> Tumor in Gebärmutter, Dünndarm, Magen, Harnwegen

## 2.8 Tabellarische Übersicht über den Algorithmus

Tabelle 12: Algorithmus für eine Indexperson mit einem Polypen/Adenom

Indexperson	1.Grades	1.Grades	2.Grades	2.Grades	Risikokategorie
P50					1
P50	P50				1
P50			P		1
P50	P50	P50			1
P50			P	P	1
P50	T50/t50				1
P50			T50/t50		1
P50			P50	T50/t50	1
P50			P49	T50/t50	1
P49					2
P49		P			2
P50	P49				2
P49			P		2
P49	P	P			2
P50	P49	P			2
P49		P	P		2
P50		P49	P		2
P49			P	P	2
P49	T/t				2
P50	T49/t49				2
P49			T/t		2
P50			T49/t49		2
P	P	T/t			2
P		T/t	P		2
P		P	T/t		2
P49			P	T/t	2
P50			P	T49/t49	2
P49	t*	t*			2
P50	t*49	T/t			2
P50	T50/t50	T50/t50			2
P49		t*	t*		2
P50		t*	t*49		2
P50		t*49	t*		2
P50		T50/t50	T50/t50		2
P			T/t	T/t	2

Indexperson	1.Grades	1.Grades	2.Grades	2.Grades	Risikokategorie
P50P50					2
P49	T/t	T/t			3
P50	T49/t49	T/t			3
P49		T/t	T/t		3
P50		T/t	T49/t49		3
P50		T49/t49	T/t		3
P49P50					3
PT/t Diagnose	einer	Erkrankung	vor dem	50. Lebensjahr	3
PPT/t					3
PPTT/tt					3
PTT/tt					3
10P					4

Tabelle 13: Algorithmus für eine Indexperson mit einer Tumorerkrankung

Indexperson	1.Grades	1.Grades	2.Grades	2.Grades	Risikokategorie
T50/t50					1
T50/t50	P50				1
T50/t50			P		1
T50/t50	T50/t50				1
T50/t50			T50/t50		1
T50/t50	P50	P50			1
T/t		P50	P50		1
T50/t50		P50	P49		1
T50/t50			P	P	1
T50/t50			P50	T50/t50	1
T50/t50			P49	T50/t50	1
T49/t49					2
T/t	P49				2
T49/t49	P				2
T/t 49			P		2
T49/t49	T/t				2
T/t	T49/t49				2
T/t			T49/t49		2
T49/t49	P50	P50			2
T/t	P49	P			2
T/t		P49	P		2
T49/t49			P	P	2
T/t	P	T/t			2
T/t		P	T/t		2
T49/t49			P	T/t	2
T50/t50			P	T49/t49	2
t*	T/t	T/t			2
T/t	t*	t*			2
T/t	t*	T/t			2
T50/t50	T50/t50	T50/t50			2
t*		T/t	T/t		2
T/t		t*	T/t		2
T/t		T/t	t*		2

Indexperson	1.Grades	1.Grades	2.Grades	2.Grades	Risikokategorie
T/t		t*	t*		2
T50/t50		T50/t50	T50/t50		2
T/t			T/t	T/t	2
T49/t49	T/t	T/t			3
T50/t50	T49/t49	T/t			3
T49/t49		T/t	T/t		3
T50/t50		T49/t49	T/t		3
T50/t50		T/t	T49/t49		3
TT					3
Tt					3
tt					3
T/t		Tt oder TT			3
T/t		Tt*			2
T/t		t t*			2
T/t			Tt oder TT		3
T/t			t t*		2
T/t			Tt*		2
T/t		10P			4

Tabelle 14: Algorithmus für eine gesunde Indexperson

Indexperson	1.Grades	1.Grades	2.Grades	2.Grades	Risikokategorie
G			T50/t50		0
G			P50		0
G			P50	P50	0
G			P50P50		0
G			T49/t49		1
G	T50/t50t				1
G	P50				1
G			P49		1
G		T50/t50	T50/t50		2
G			T50/t50	T50/t50	1
G	P50	T50/t50			1
G		P50	T50/t50		1
G		T50/t50	P		1
G			P	T50/t50	1
G	P50	P50			1
G		P50	P50		1
G		P50	P49		1
G			P49	P	1
G			P49	P49	1
G	P50P50				1
G			PP49		1
G	T49/t49				2
G	P49				2
G	T/t	T/t			2
G		T/t	T/t		2
G			T49/t49	T50/t50	2
G			T49/t49	T49/t49	2
G	T/t	P49			2
G	T/t49	P			2

Indexperson	1.Grades	1.Grades	2.Grades	2.Grades	Risikokategorie
G		P49	T/t		2
G		P	T49/t49		2
G			P50	T/t 49	2
G			P49	T/t 49	2
G	P49	P			2
G		P49	P		2
G	PP49				2
G/P	Tt/tt/TT				3
G/P			Tt/tt/TT		3
G	10P				4
G			10P		4

## 2.9 Statistische Methoden

Im Rahmen der Auswertung der Stammbäume von Testnutzern und Mutationsträgern sowie bei der Auswertung der soziodemografischen Merkmale der Testnutzer des Risikokollektivs und der Fragebögen wird ausschließlich deskriptive Statistik verwendet. Hier werden jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

## 3 VALIDIERUNG DES ALGORITHMUS

### 3.1 Risikoeinschätzung aller Mutationsträger

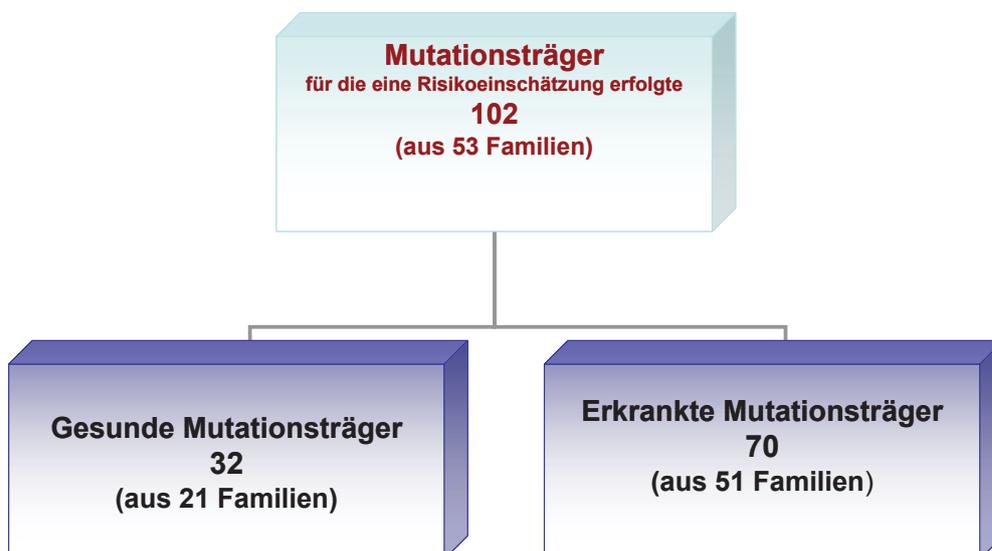


Abbildung 6: Darstellung der Kollektive mit nachgewiesener Mutation

Insgesamt wurden die Stammbäume von 102 Mutationsträgern mit einer nachgewiesenen MLH1- oder einer MSH2-Genmutation aus 53 Risikofamilien untersucht (siehe Abb.6). Die Stammbäume der Mutationsträger wurden dem Kollektiv des Humangenetischen Instituts der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nach dem Zufallsprinzip entnommen. Da nicht jeder Mutationsträger aus einer anderen Risikofamilie stammte, ist sicherlich von

einer Selektionsbias auszugehen. Diese wurde in Kauf genommen, um eine repräsentative Stichprobe von mindestens 100 Mutationsträgern zu ermöglichen. Ebenfalls führt das ausschließliche Vorhandensein von MLH1- und MSH2-Mutationsträgern zu einer Selektionsbias bezogen auf die Häufigkeiten der Tumorlokalisationen in den Risikofamilien. Diese ist hier sicherlich mehr als bei anderen Mutationen zugunsten der kolorektalen Karzinome verschoben. Es griffen bei 94,3% (50/53) der von uns untersuchten, nicht verwandten Mutationsträger die Bethesdakriterien. Für 54,7% (29/53) der nicht verwandten Mutationsträger trafen die Amsterdamkriterien zu.

Der Risikotest wurde nun für jedes einzelne Familienmitglied der 53 verschiedenen Risikofamilien mit einer MMR-Genmutation durchgeführt. So konnte untersucht werden, wie viele Mutationsträger aus einer Risikofamilie durch den Test mittels Vergabe einer entsprechenden Risikokategorie erfasst worden wären und welchen Mutationsträgern eine zu niedrige Risikokategorie zugeordnet worden wäre.

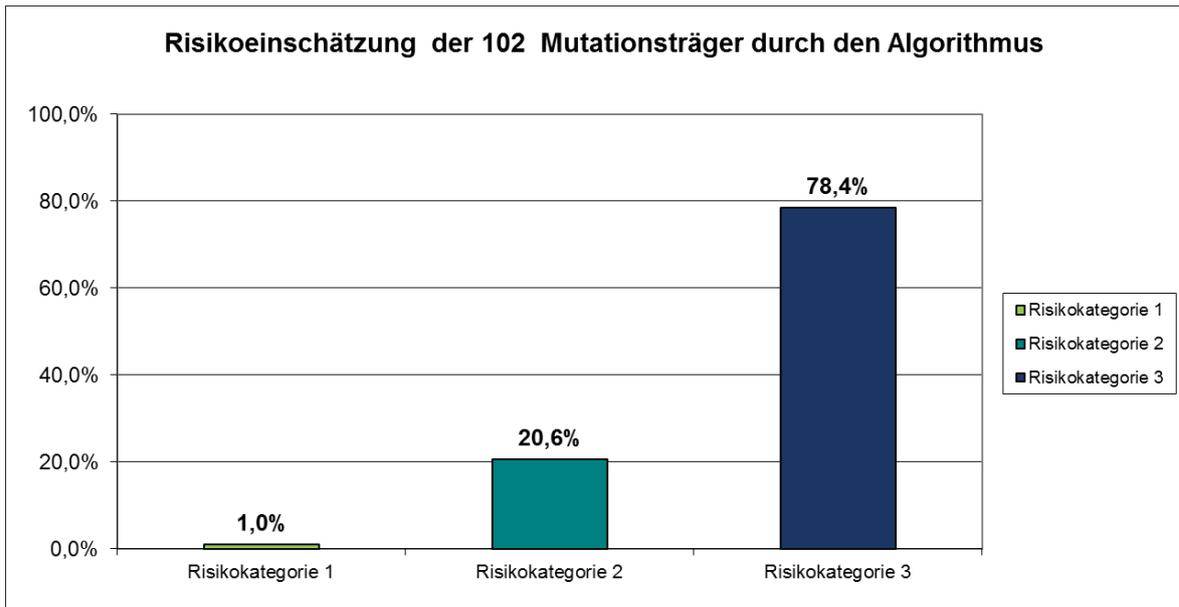
Insgesamt waren 58,8% (60/102) der untersuchten Mutationsträger weiblich und 41,2% (42/102) männlich.

Es waren 68,6% (70/102) der Mutationsträger (38 Frauen und 32 Männer) aus 51 verschiedenen Familien bereits zum Zeitpunkt der humangenetischen Untersuchung erkrankt und 31,4% (32/102, darunter 22 Frauen und 10 Männer) aus 21 verschiedenen Familien gesund.

Insgesamt erhielten 1,0% (1/102) gesunder Mutationsträger als Risikoeinschätzung die Risikokategorie eins. In dieser Familie erfolgte die humangenetische Untersuchung der gesunden Mutationsträgerin aufgrund eines Mutationsnachweises bei ihrer ebenfalls gesunden Mutter. Es lag hier bei einem Onkel mütterlicherseits ein kolorektales Karzinom vor, das vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden war. Bei diesem Onkel war ein Mutationsnachweis erfolgt. Klinische Risikokriterien trafen diesen gesunden Mutationsträger nicht zu.

Es wurden 20,6% (21/102) der Mutationsträger mit Risikokategorie zwei eingeschätzt.

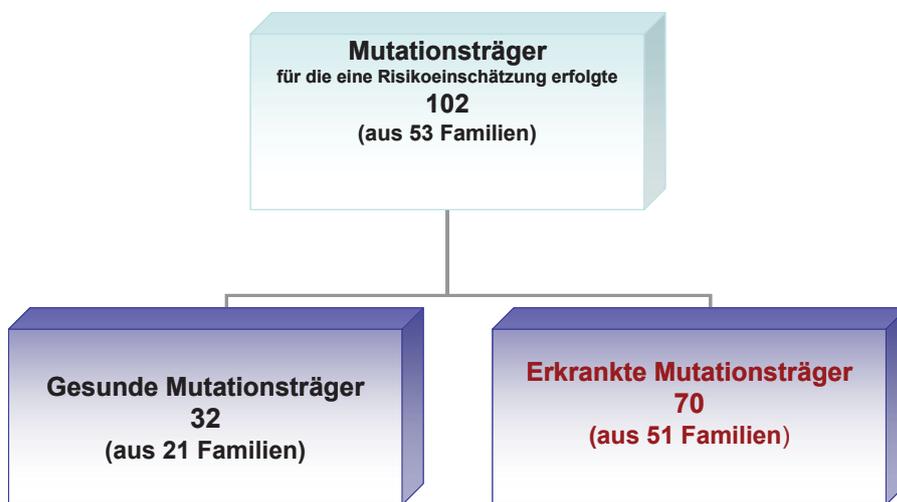
Bei 78,4% (80/102) der Mutationsträger erfolgte die Vergabe von Risikokategorie drei. Risikokategorie null und vier wurden für keinen Mutationsträger vergeben (siehe Abb.7).



**Abbildung 7: Risikoeinschätzung der 102 Mutationsträger durch den Algorithmus**

Nachfolgend wird die Risikoeinschätzung innerhalb des gesunden und des erkrankten Kollektivs der Mutationsträger weiter differenziert. Auch die Stammbäume der Familien gesunder und erkrankter Mutationsträger wurden näher untersucht.

### 3.2 *Stammbaummerkmale und Risikoeinschätzung der erkrankten Mutationsträger*

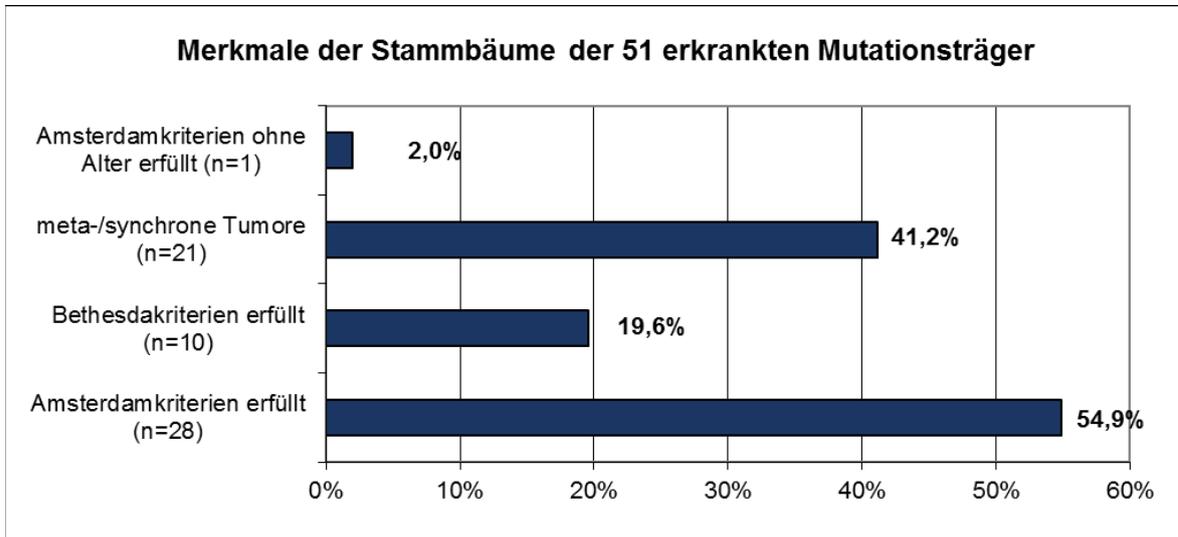


**Abbildung 8: Kollektiv der untersuchten, erkrankten Mutationsträger**

#### 3.2.1 *Merkmale der Stammbäume erkrankter Mutationsträger*

Die Stammbäume der erkrankten Mutationsträger aus 51 verschiedenen Familien wurden auf das Vorkommen der Risikokriterien (Amsterdamkriterien, Bethesdakriterien nach Umar sowie Amsterdamkriterien ohne Erfüllen der Alterskriterien) untersucht (siehe Abb.8). Wenn in einer Familie mehrere Risikokriterien vorkamen, wurden die jeweils

höheren berücksichtigt. Nur wenn für einen Mutationsträger meta- beziehungsweise synchrone Tumorerkrankungen gleichzeitig mit den Amsterdam-I- oder -II-Kriterien zutrafen, wurde das Vorliegen beider Kriterien gezählt (siehe Abb.9).



**Abbildung 9: Merkmale der Stammbäume von 51 nicht verwandten Mutationsträgern mit Tumorerkrankung(en)**

Es waren 21 nicht verwandte Mutationsträger bereits zum Zeitpunkt der Testdurchführung an meta- beziehungsweise synchronen Tumoren erkrankt. Für neun dieser Mutationsträger trafen gleichzeitig die Amsterdamkriterien zu.

Es trafen für 54,9% (28/51) der nicht verwandten, erkrankten Mutationsträger die Amsterdamkriterien zu. In zwei dieser 28 Familien waren nur die Amsterdamkriterien erfüllt, weil auch Magenkarzinome berücksichtigt wurden. In der Familie eines weiteren Mutationsträgers (2,0%, 1/51) trafen die Amsterdamkriterien ohne Einhaltung der Altersgrenzen zu. In derselben Familie trafen gleichzeitig auch die Bethesdakriterien zu.

Für 19,6% (10/51) trafen keine höheren Kriterien als die Bethesdakriterien nach Umar zu.

Zum Zeitpunkt der humangenetischen Beratung waren 41,2% (21/51) der nicht verwandten erkrankten Mutationsträger aus 51 verschiedenen Familien an meta- beziehungsweise synchronen Tumoren erkrankt. In neun dieser 21 Familien (42,9%) trafen gleichzeitig für Mutationsträger die Amsterdamkriterien zu, für 57,1% (12/21) dieser Mutationsträger galt dies nicht.

Daher wurde das Vorkommen von synchronen und metachronen Tumorerkrankungen bei Mutationsträgern als eigenes Risikokriterium neben den Amsterdam- und den übrigen Bethesdakriterien angesehen.

Das Durchschnittsalter der erkrankten Mutationsträger bei Stammbaumerhebung lag bei 58 Jahren mit einer Standardabweichung von 13 Jahren.

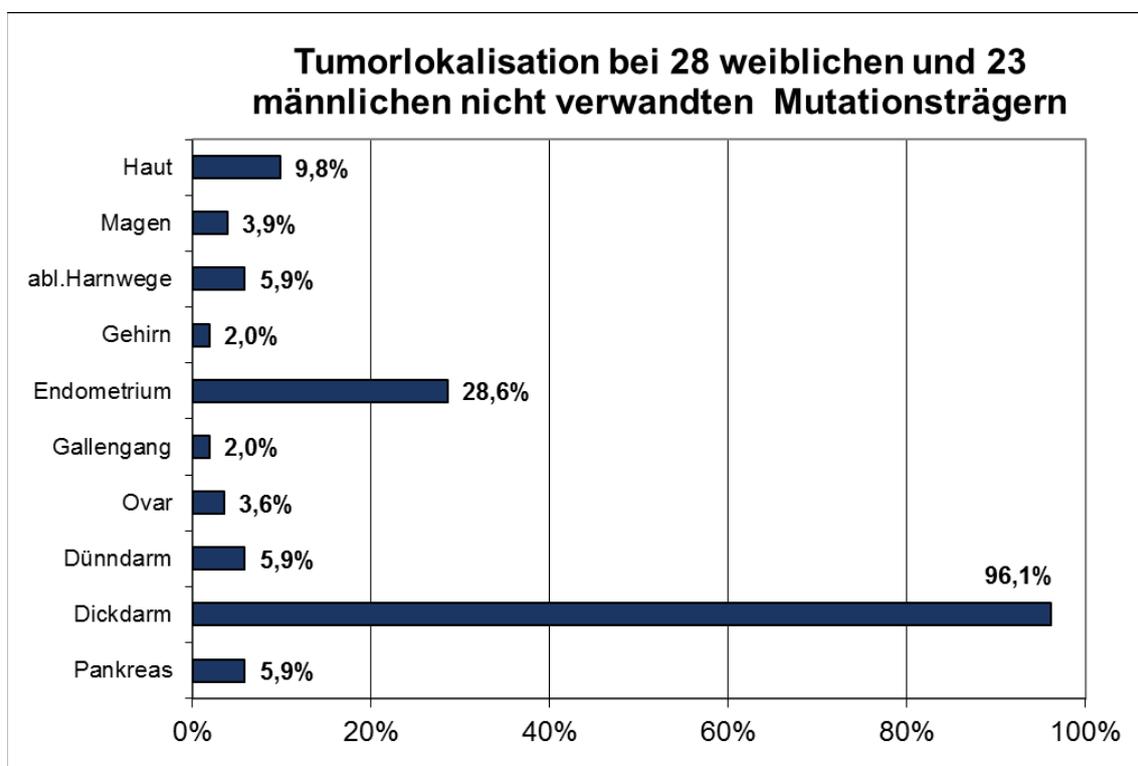
Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Mutationsträger bei Ersterkrankung lag bei 42 Jahren mit einer Standardabweichung von zehn Jahren.

Das Alter bei Diagnose des Zweittumors lag im Mittel bei 49 Jahren mit einer Standardabweichung von neun Jahren.

### 3.2.2 *Tumorlokalisation bei Mutationsträgern*

Bereits manifest an einem Tumor erkrankt waren zum Zeitpunkt der humangenetischen Beratung 70 Mutationsträger aus 51 verschiedenen Familien. Die Tumorentitäten aller 70 Mutationsträger wurden ermittelt. Das Vorkommen einer Tumorentität wurde jeweils nur auf nicht verwandte Mutationsträger bezogen. Im Fall von meta- oder synchronen Tumorerkrankungen wurden nur beide Erkrankungen des jeweiligen Mutationsträgers berücksichtigt, wenn es sich um verschiedene Tumorentitäten handelte. Das Auftreten von Endometrium- und Ovarialkarzinomen wurde jeweils auf die Anzahl aller erkrankten und nicht verwandten Mutationsträgerinnen bezogen.

So konnten die Häufigkeiten der Tumorlokalisationen in den verschiedenen Risikofamilien dargestellt werden (siehe Abb.10).



**Abbildung 10: Tumorlokalisation bei 51 nicht verwandten Mutationsträgern**

Unter den Mutationsträgern waren 28 Frauen und 23 Männer. Das Auftreten von Endometrium- und Ovarialkarzinomen wurde jeweils nur auf die Anzahl aller erkrankten und nicht verwandten Mutationsträgerinnen bezogen (n=28).

Kolorektale Karzinome wurden bei 96,1% (49/51) der erkrankten nicht verwandten Mutationsträger diagnostiziert, 28,6% (8/28) der Mutationsträgerinnen hatten ein Endometriumkarzinom. Hauttumore wurden bei 9,8% (5/51) der Mutationsträger festgestellt. Gallengangskarzinome und Gehirntumore stellten mit 2,0% (1/51) die seltensten Tumorentitäten dar.

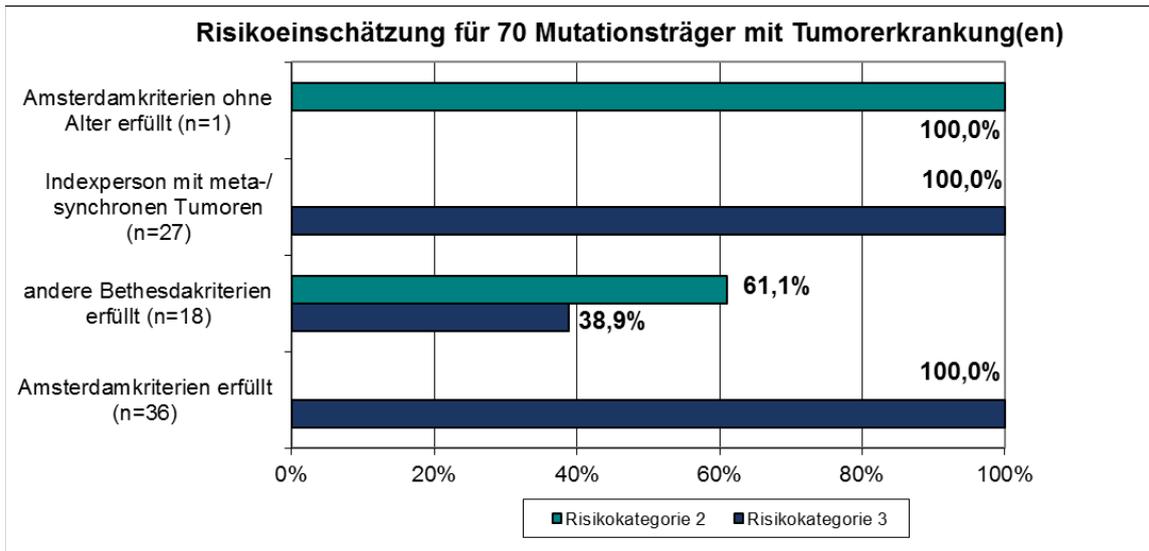
### 3.2.3 Risikoeinschätzung für erkrankte Mutationsträger

Bei der Beurteilung der Risikoeinschätzung für erkrankte Mutationsträger wurden alle 70 Mutationsträger aus den 51 verschiedenen Risikofamilien berücksichtigt (siehe Abb.11).

Alle erkrankten Mutationsträger, die an meta- oder synchronen Tumoren erkrankt waren (27/27) und alle erkrankten Mutationsträger (36/36), für die die Amsterdamkriterien zutrafen, erhielten Risikokategorie drei. Für 44,4% (12/27) aller an meta- beziehungsweise synchronen Tumoren erkrankten Mutationsträger trafen gleichzeitig die Amsterdamkriterien zu. Dies war bei den übrigen 55,6% (15/27) nicht der Fall.

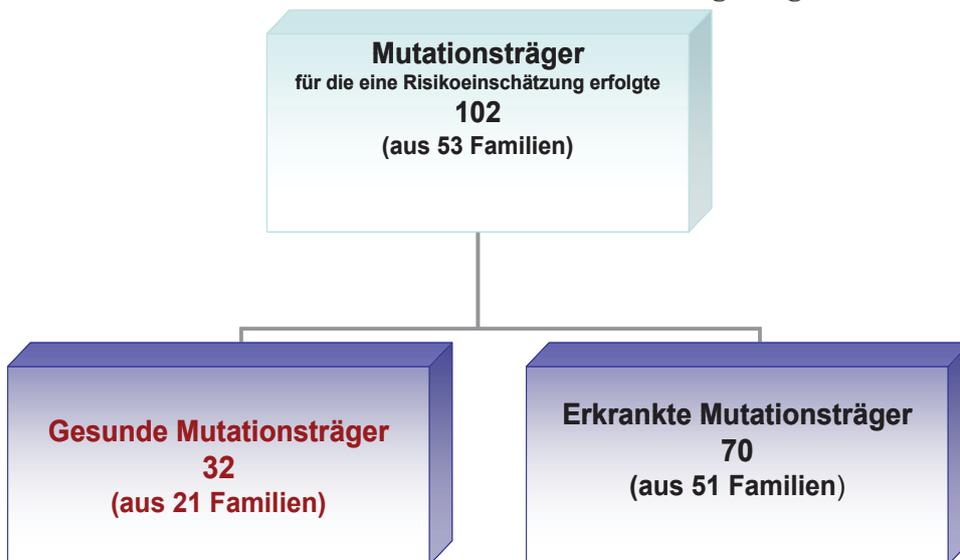
Auch bei zutreffenden Bethesdakriterien wurde für 38,9% (7/18) der Mutationsträger Risikokategorie drei vergeben, da hier bei Angehörigen meta- beziehungsweise synchrone Tumore diagnostiziert worden waren (6/7). In einem Fall (1/7) waren die Indexperson und ihre zwei Brüder an je einem kolorektalen Karzinom erkrankt. Die Diagnose der Tumorerkrankung war sowohl bei der Indexperson als auch bei einem der Brüder vor dem 50. Lebensjahr erfolgt. Für einen erkrankten Mutationsträger trafen die Amsterdamkriterien ohne Einhaltung der Altersgrenzen zu. Hier erfolgte die Risikoeinschätzung mittels Risikokategorie zwei.

Insgesamt erhielten 82,9% (58/70) der erkrankten Mutationsträger als persönliche Risikoeinschätzung Risikokategorie drei und 17,1% (12/70) als persönliche Risikoeinschätzung Risikokategorie zwei.



**Abbildung 11: Risikoeinschätzung für 70 Mutationsträger mit Tumorerkrankung(en)**  
 Bei 12 Mutationsträgern, die die Amsterdamkriterien erfüllten, waren außerdem syn- oder metachrone Tumorerkrankungen diagnostiziert worden.

### 3.3 Stammbaummerkmale und Risikoeinschätzung der gesunden Mutationsträger

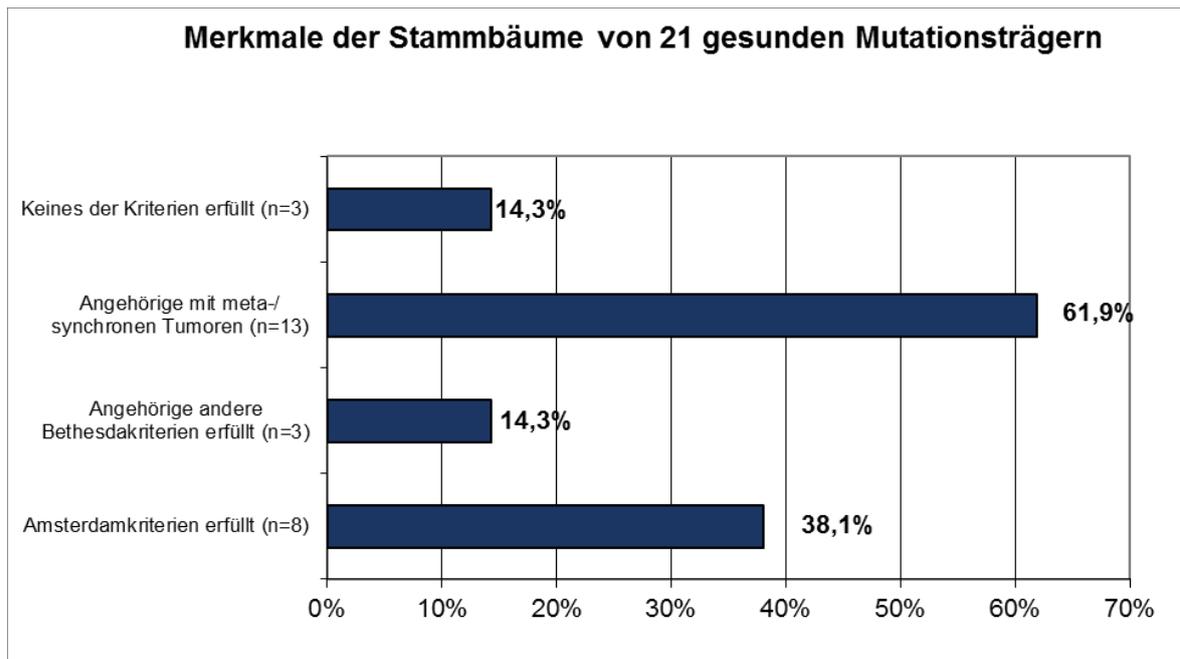


**Abbildung 12: Übersicht über die Kollektive der Mutationsträger**

#### 3.3.1 Stammbaummerkmale gesunder Mutationsträger

Es wurden die Stammbäume der 21 nicht verwandten, gesunden Mutationsträger näher untersucht (siehe Abb.12).

Zunächst erfolgte die Analyse, ob Risikokriterien für erstgradige Verwandte gesunder Mutationsträger zuträfen. War dies nicht der Fall, wurde dasselbe für zweitgradige Verwandte untersucht (siehe Abb.13).



**Abbildung 13: Merkmale der Stammbäume von 21 gesunden Mutationsträgern**

In sechs Familien gesunder Mutationsträger mit erfüllten Amsterdamkriterien waren auch bei erstbeziehungswise zweitgradigen Verwandten syn- oder metachrone Tumorerkrankungen diagnostiziert worden.

Die Amsterdamkriterien trafen für 38,1% (8/21) der erstgradigen, nicht verwandten Angehörigen gesunder Mutationsträger zu.

Die Bethesdakriterien trafen bei 14,3% (3/21) der Mutationsträger für erstgradige Angehörige zu. In den Familien von 61,9% (13/21) der gesunden Mutationsträger waren bei Verwandten bereits meta- beziehungsweise synchrone Tumorerkrankungen diagnostiziert worden. Dabei handelte es sich bei 61,5% (8/13) um erstgradige Verwandte, bei 30,8% (4/13) um zweitgradige und bei 7,7% (1/13) um erst- und zweitgradige Verwandte mit meta- beziehungsweise synchronen Tumorerkrankungen. In 53,8% (7/13) der Risikofamilien dieser gesunden Mutationsträger trafen die Amsterdamkriterien nicht zu.

In drei Familien gesunder Mutationsträger trafen die oben aufgeführten Risikokriterien nicht zu.

In einem Fall handelte es sich dabei um einen gesunden Mutationsträger, bei dessen Onkel mütterlicherseits im Alter von 43 Jahren ein kolorektales Karzinom diagnostiziert worden war. Die Mutter dieser gesunden Mutationsträgerin war nicht erkrankt, hatte aber eine MMR-Genmutation. Hier wurde als Risikoeinschätzung Risikokategorie eins vergeben. In den beiden anderen Fällen waren zwar Angehörige der gesunden Mutationsträgerin zweier aufeinanderfolgender Generationen an einem kolorektales Karzinom erkrankt, aber keiner

der Tumore war vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden. Es wurde keines der klinischen Risikokriterien erfüllt. Der von uns konzipierte Algorithmus sieht in einem solchen Fall die Vergabe von Risikokategorie zwei vor, die auch vergeben wurde (siehe Abb.14).

### 3.3.2 Risikoeinschätzung für gesunde Mutationsträger

Es wurden die Stammbäume von 32 gesunden, zum Teil verwandten (12/32) Mutationsträgern in die Testoberfläche eingegeben.

Insgesamt wurde das Risiko für gesunde Mutationsträger niedriger als für erkrankte Mutationsträger eingeschätzt.

Insgesamt erhielten 62,5% (20/32) der gesunden Mutationsträger als Risikoeinschätzung Risikokategorie drei, 34,4% (11/32) Risikokategorie zwei und 3,1% (1/32) der gesunden Mutationsträger Risikokategorie eins.

Syn- beziehungsweise metachrone Karzinome waren bei 13 erstgradigen und acht zweitgradigen Angehörigen gesunder Mutationsträger diagnostiziert worden.

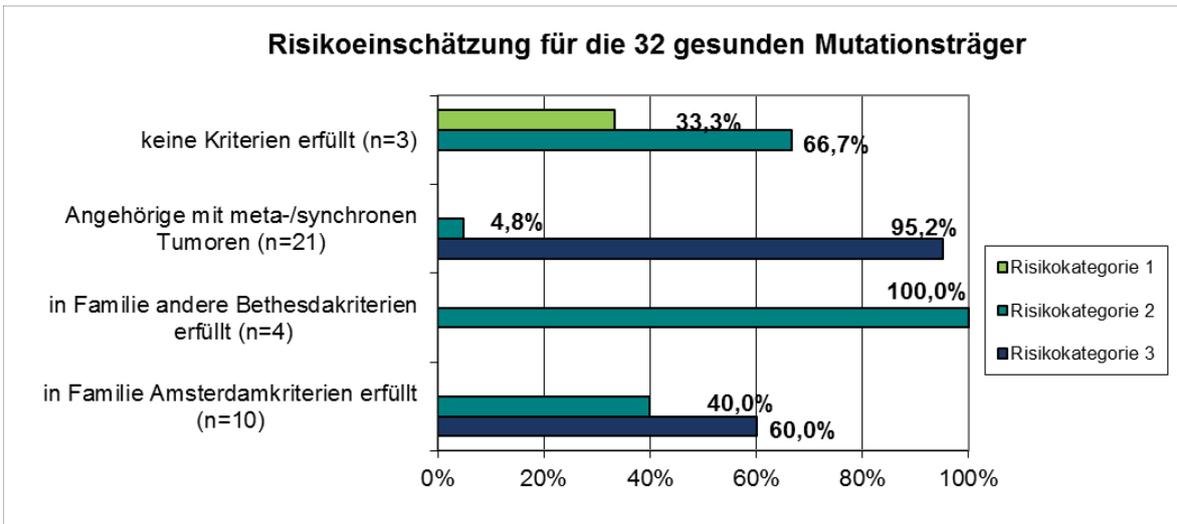
Generell wurde nur dann Risikokategorie drei vergeben, wenn keine Tumorerkrankung eines Angehörigen das Pankreas, die Ovarien, das Gallengangsystem, das Gehirn oder die Talgdrüsen betraf. Daher kam es in einem Fall zu der Vergabe von Risikokategorie zwei.

Für die übrigen 20 Mutationsträger wurde Risikokategorie drei vergeben (siehe auch Abb.14).

Das Erfüllen der Amsterdamkriterien bei Angehörigen wurde nur im Zusammenhang mit dem Vorliegen von syn- beziehungsweise metachronen Karzinomen in Endometrium, Kolorektum, Dünndarm, ableitenden Harnwegen oder Magen mit Risikokategorie drei (6/10) und sonst mit Risikokategorie zwei (4/10) bewertet.

Auch die Mutationsträger mit Verwandten, für die die Bethesda-Kriterien zutrafen, erhielten als persönliche Risikoeinschätzung in 100% der Fälle (4/4) Risikokategorie zwei.

In drei Familien wurde keines der aufgeführten Risikokriterien erfüllt. Die Stammbäume dieser Familien sowie die hieraus resultierende Risikoeinschätzung wurden bereits im letzten Abschnitt ausführlich dargestellt. Die Risikoeinschätzung erfolgte zweimal mit Risikokategorie zwei und einmal mit Risikokategorie eins.



**Abbildung 14: Risikoeinschätzung für die 32 gesunden Mutationsträger**

In sechs Familien, die die Amsterdamkriterien erfüllten, waren bei erst- oder zweitgradigen Verwandten ebenfalls syn- oder metachrone Tumorerkrankungen diagnostiziert worden. Hier erfolgte die Risikoeinschätzung mit Risikokategorie drei.

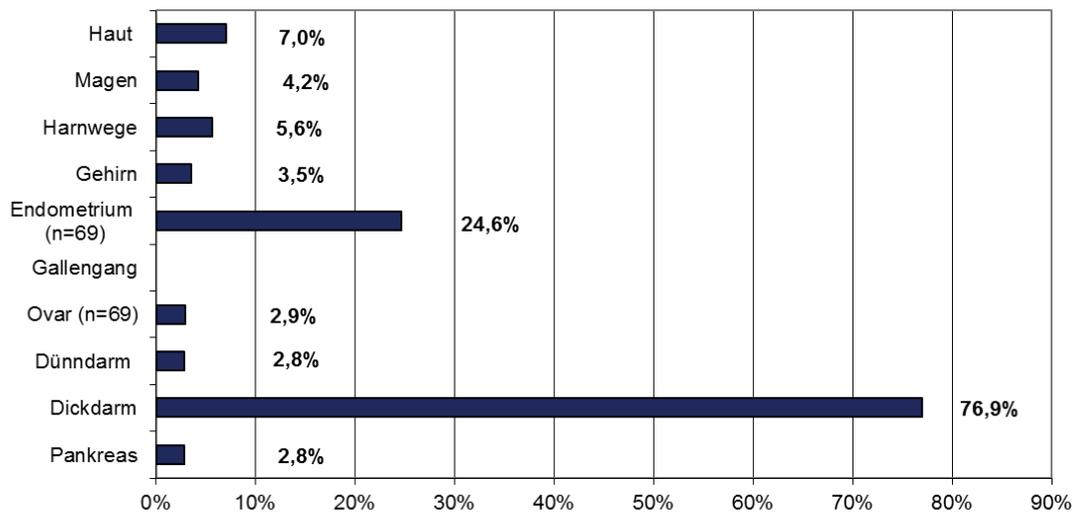
### ***3.4 Tumorlokalisierung bei Verwandten der Mutationsträger***

#### ***3.4.1 Tumorlokalisierung bei erstgradigen Verwandten der Mutationsträger***

Insgesamt hatten 76,9% (79/102) der gesunden und erkrankten Mutationsträger aus 53 verschiedenen Familien 143 erstgradige Verwandte, bei denen bereits ein kolorektales Karzinom oder eine andere Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankung diagnostiziert worden war.

In 62,3% (33/53) der Familien von Mutationsträgern war bei einem erstgradigen und einem zweitgradigen Verwandten einer Linie eine dementsprechende Tumorerkrankung diagnostiziert worden. Bei 5,7% (3/53) der nicht verwandten Mutationsträger waren Angehörige ersten und zweiten Grades unterschiedlicher Linien erkrankt.

**Tumorlokalisation bei 143 erstgradigen Verwandten der Mutationsträger**



**Abbildung 15: Tumorlokalisation bei 143 erstgradigen Verwandten von Mutationsträgern**

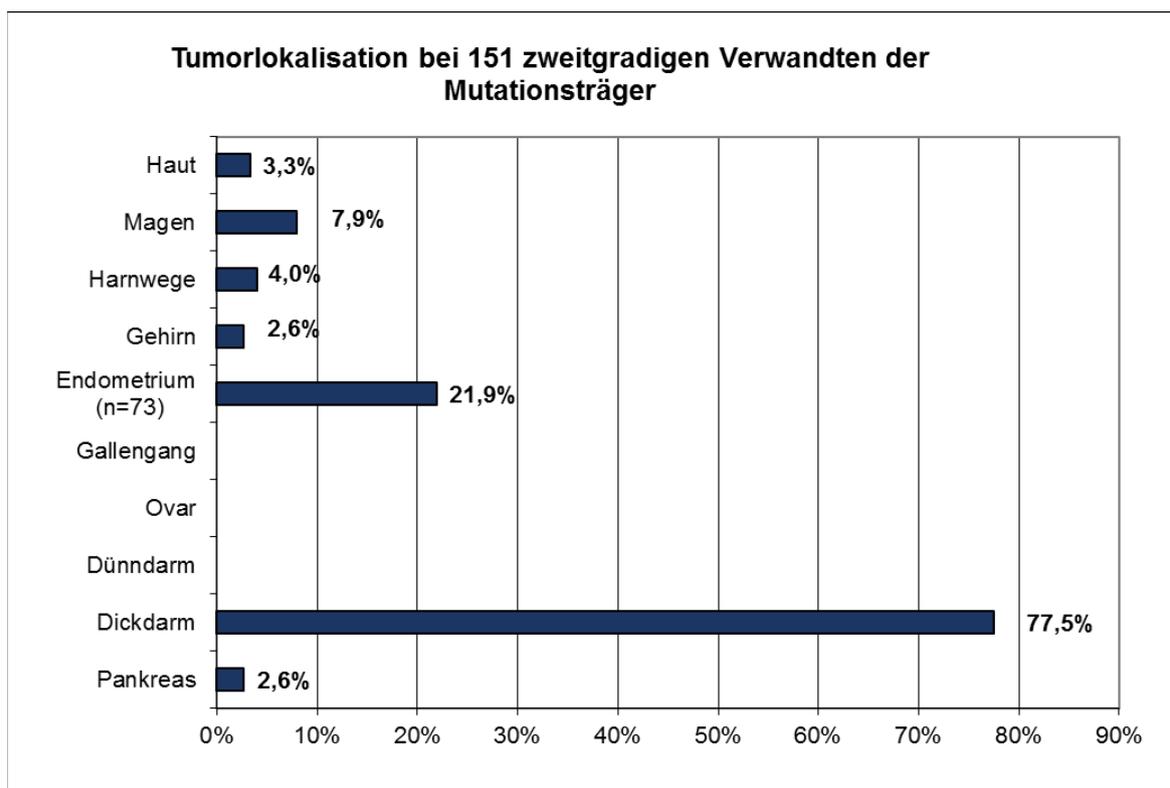
Ovarial- und Endometriumkarzinome werden bezogen auf alle weiblichen, erstgradigen Verwandten dargestellt (n=69).

Kolorektale Karzinome wurden bei 76,9% (110/143) der erstgradigen Verwandten diagnostiziert (siehe Abb.15). Es hatten 24,6% (17/69) der weiblichen, erstgradigen Verwandten ein Endometriumkarzinom. Hauttumore wurden bei 7,0% (10/143) der erstgradigen Angehörigen diagnostiziert. An Karzinomen der Harnwege waren 5,6% (8/143) der Verwandten erkrankt. Pankreaskarzinome und Dünndarntumore traten mit 2,8% (4/143) deutlich seltener auf, Gallengangskarzinome waren gar nicht vertreten.

### 3.4.2 Tumorlokalisation bei zweitgradigen Verwandten der Mutationsträger

Es hatten insgesamt 67,6% (69/102) der Mutationsträger aus 53 verschiedenen Familien 151 zweitgradige Verwandte, bei denen bereits kolorektale Karzinome oder andere Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankungen diagnostiziert worden waren.

Dickdarmkarzinome waren auch hier mit 77,5% (117/151) bei den meisten der zweitgradigen Verwandten diagnostiziert worden (siehe Abb.16). Endometriumkarzinome wurden bei 21,9% (16/73) der weiblichen zweitgradigen Verwandten von Mutationsträgern diagnostiziert. Karzinome des Magens traten bei 7,9% (12/151) der Verwandten auf. Karzinome des Gehirns und des Pankreas waren bei 2,6% (4/151) und damit bei deutlich weniger der zweitgradigen Verwandten der Mutationsträger verschiedener Familien diagnostiziert worden. Gallengangs-, Ovarial- und Dünndarmkarzinome traten bei ihnen gar nicht auf.



**Abbildung 16: Tumorlokalisation bei 151 zweitgradigen Verwandten von Mutationsträgern**  
Endometriumkarzinome werden bezogen auf alle 73 weiblichen zweitgradigen Verwandten der Mutationsträger dargestellt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Testnutzer

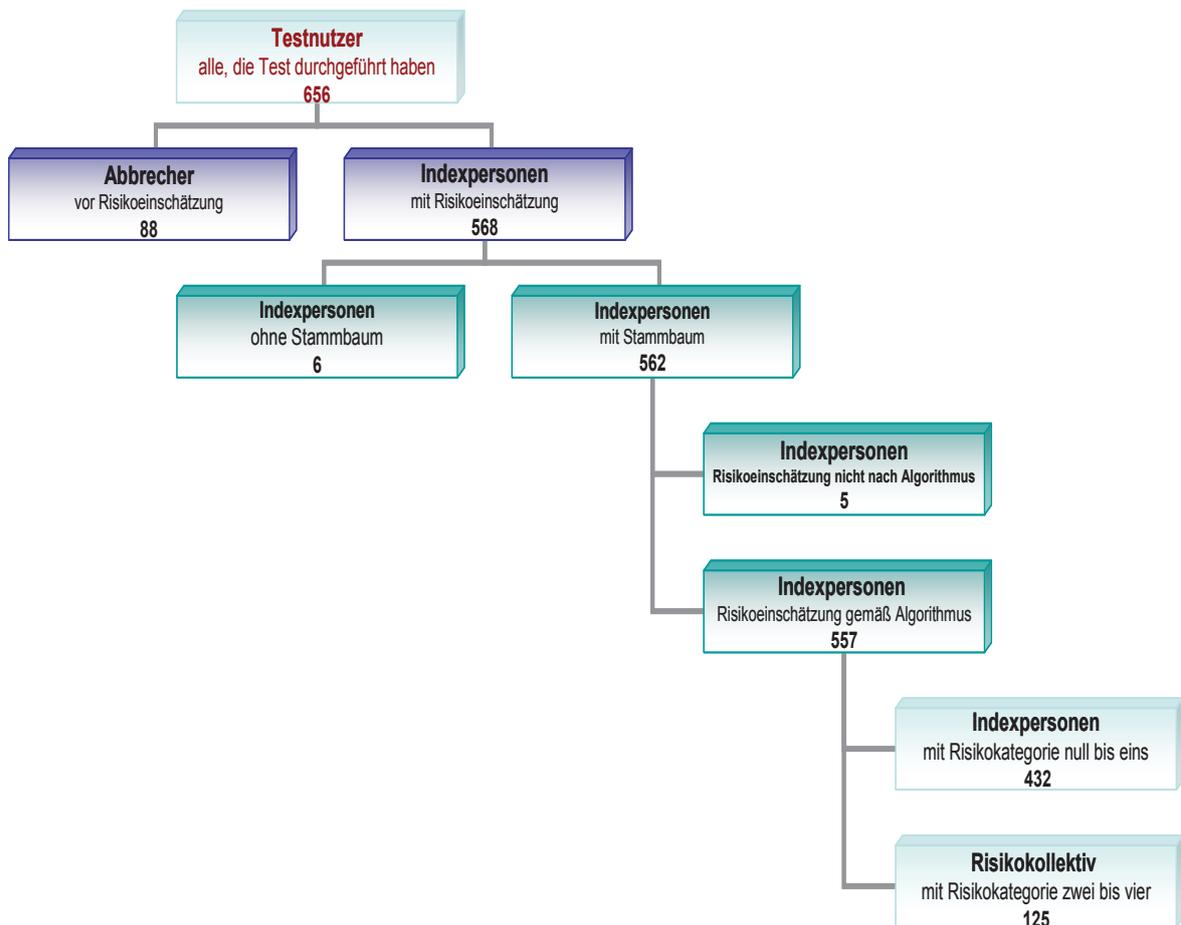
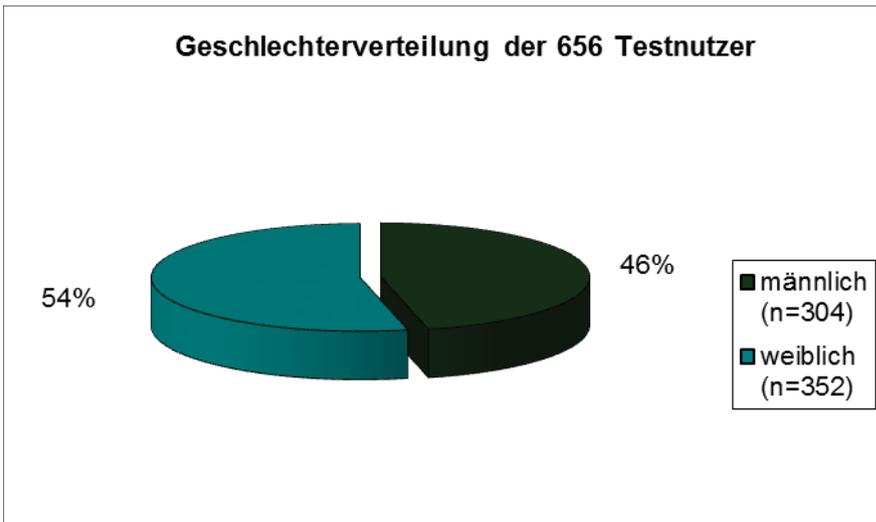


Abbildung 17: Mit dem Test erreichte Kollektive

#### 4.1.1 Soziodemografische Daten

##### 4.1.1.1 Geschlechterverteilung

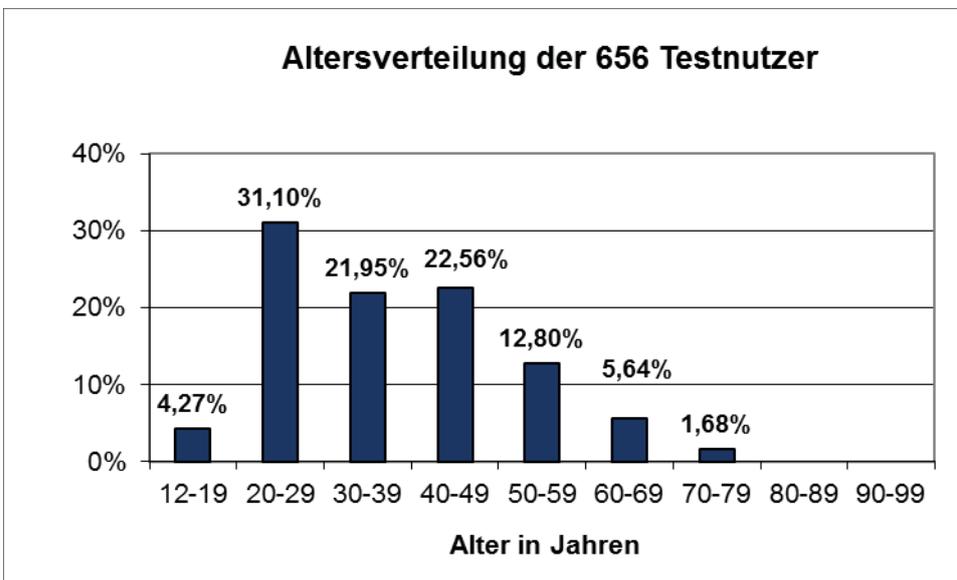
Insgesamt haben 656 verschiedene Personen unseren Test in der Zeit von Oktober 2008 bis April 2011 genutzt (siehe Abb.17). Die Daten der acht Testnutzer, die angaben, den Test bereits durchgeführt zu haben, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Unter den 656 verschiedenen Testnutzern waren 46,3% (304/656) männlich und 53,7% (352/656) weiblich (siehe Abb.18).



**Abbildung 18: Geschlechterverteilung der 656 Testnutzer**

#### 4.1.1.2 Altersverteilung der Testnutzer

Das Durchschnittsalter der Testnutzer lag bei 37,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,6 Jahren. Die Altersverteilung innerhalb dieses Kollektivs wird nachfolgend detailliert abgebildet (siehe Abb.19 und Tabelle 15).



**Abbildung 19: Altersverteilung der 656 Testnutzer**

Tabelle 15: Altersverteilung der Testnutzer

Alter:	12-19 Jahre		20-29 Jahre		30-39 Jahre	
	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>
	28/656	4,27%	204/656	31,10%	144/656	21,95%
Alter:	40-49 Jahre		50-59 Jahre		60-69 Jahre	
	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>
	148/656	22,56%	84/656	12,80%	37/656	5,64%
Alter:	70-79 Jahre					
	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>				
	11/656	1,68%				

#### 4.1.1.3 Nationalität der Testnutzer

Es waren 89,9% (590/656) der Testnutzer deutsch, 2,3% (15/656) stammten aus Österreich, 1,5% aus der Schweiz (10/656), 0,9% aus den USA (6/656), 0,5% aus England (3/656), 0,3% aus den Niederlanden (2/656), 0,2% (1/656) aus Frankreich, 0,3% aus Italien (2/656) und 4,1% (27/656) der Testnutzer kamen aus anderen Ländern (siehe Abb.20).

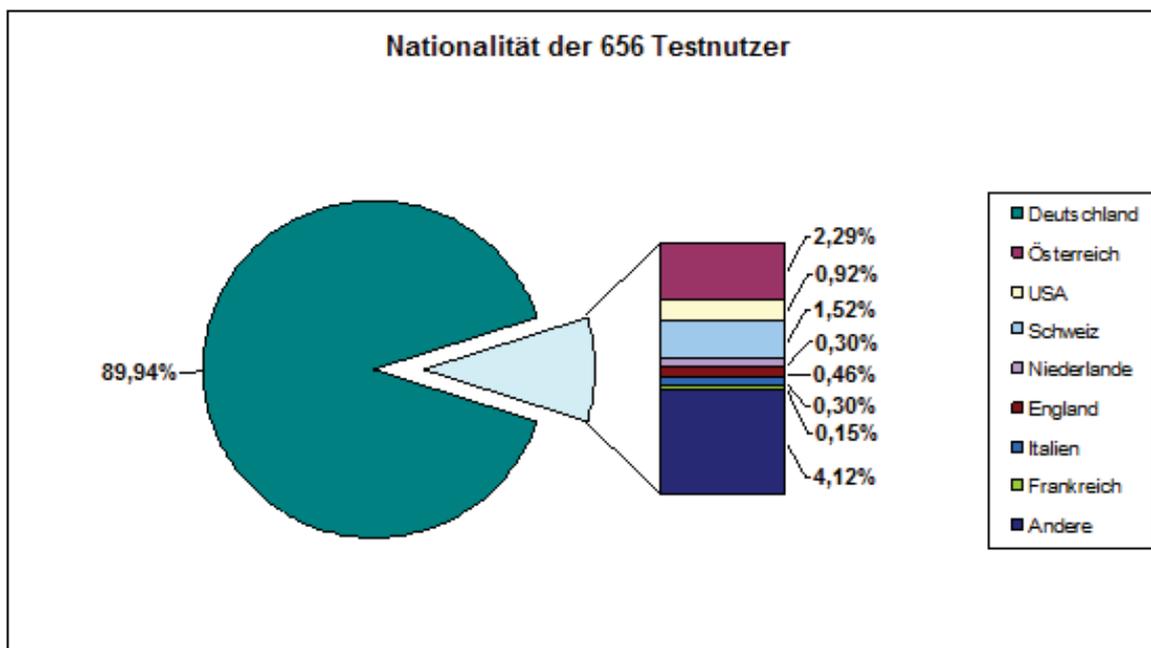


Abbildung 20: Nationalität der 656 Testnutzer

#### 4.1.2 Durchführung der Risikoeinschätzung

Es wurde die Frage gestellt, ob die Risikoeinschätzung für den Testnutzer selbst oder für eine andere Person erfolgen sollte.

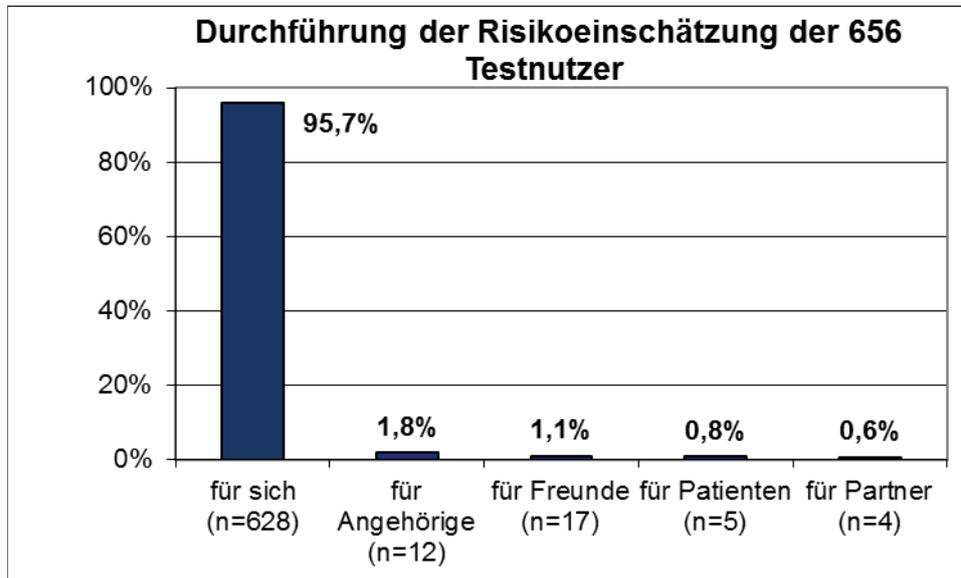


Abbildung 21: Durchführung der Risikoeinschätzung der 656 Testnutzer

Die Risikoeinschätzung sollte zu 95,7% (628/656) für die eigene Person und nur zu 4,3% (28/656) von Testnutzern für Freunde, Angehörige, Patienten oder Partner erfolgen (siehe Abb.21).

#### 4.2 Merkmale aller Indexpersonen für die eine Risikoeinschätzung erfolgte

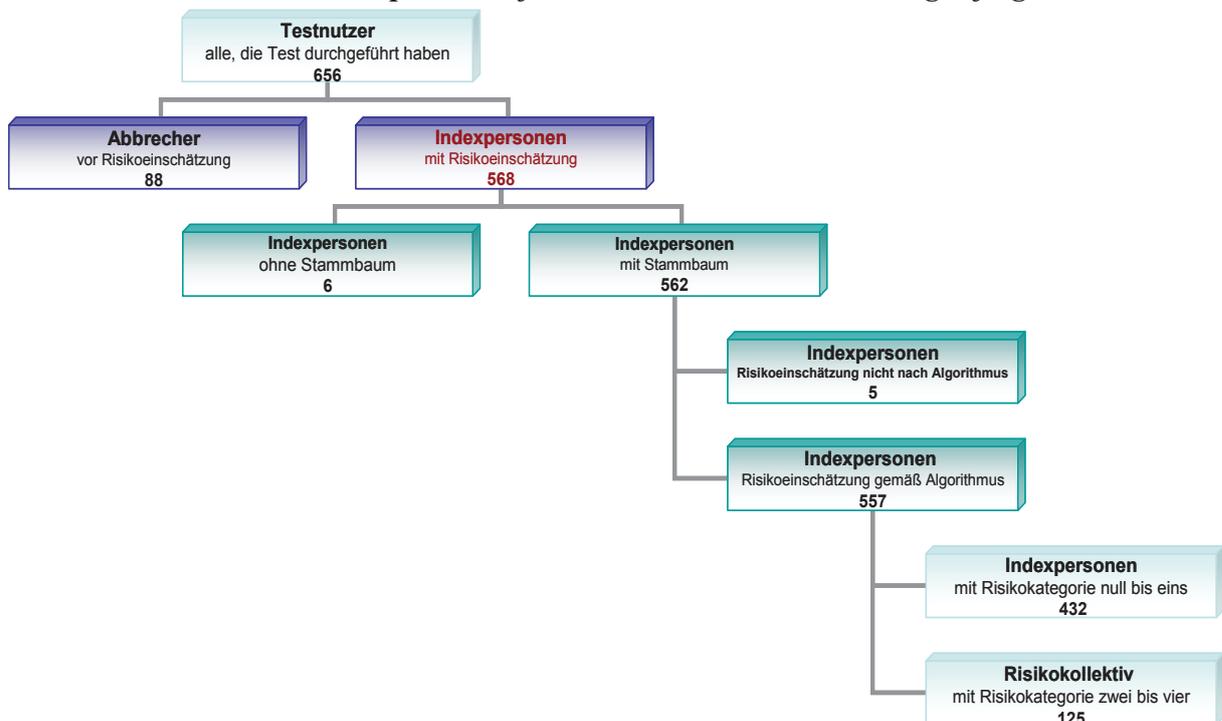


Abbildung 22: Alle Indexpersonen, für die eine Risikoeinschätzung erfolgte

Es brachen 13,4% (88/656) den Test vor einer Risikoeinschätzung ab.

Basierend auf den gemachten Angaben erfolgte für die verbliebenen 568 Indexpersonen eine individuelle Risikoeinschätzung (siehe Abb.22). Von diesen 568 Indexpersonen waren 55,6% (316/568) weiblich und 44,4% (252/568) männlich.

Das Durchschnittsalter der Indexpersonen lag bei 37 Jahren mit einer Standardabweichung von 13 Jahren.

### 4.3 Einteilung der Indexpersonen in weitere Kollektive

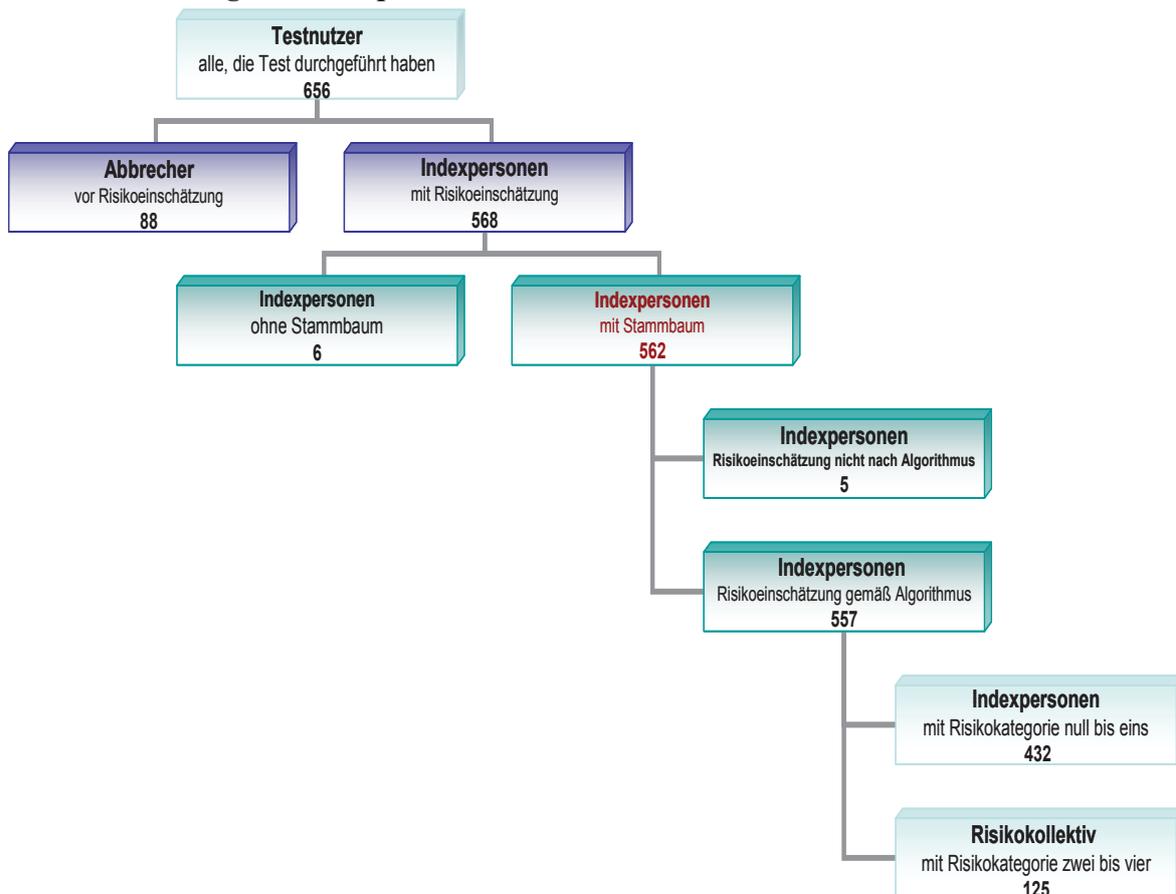
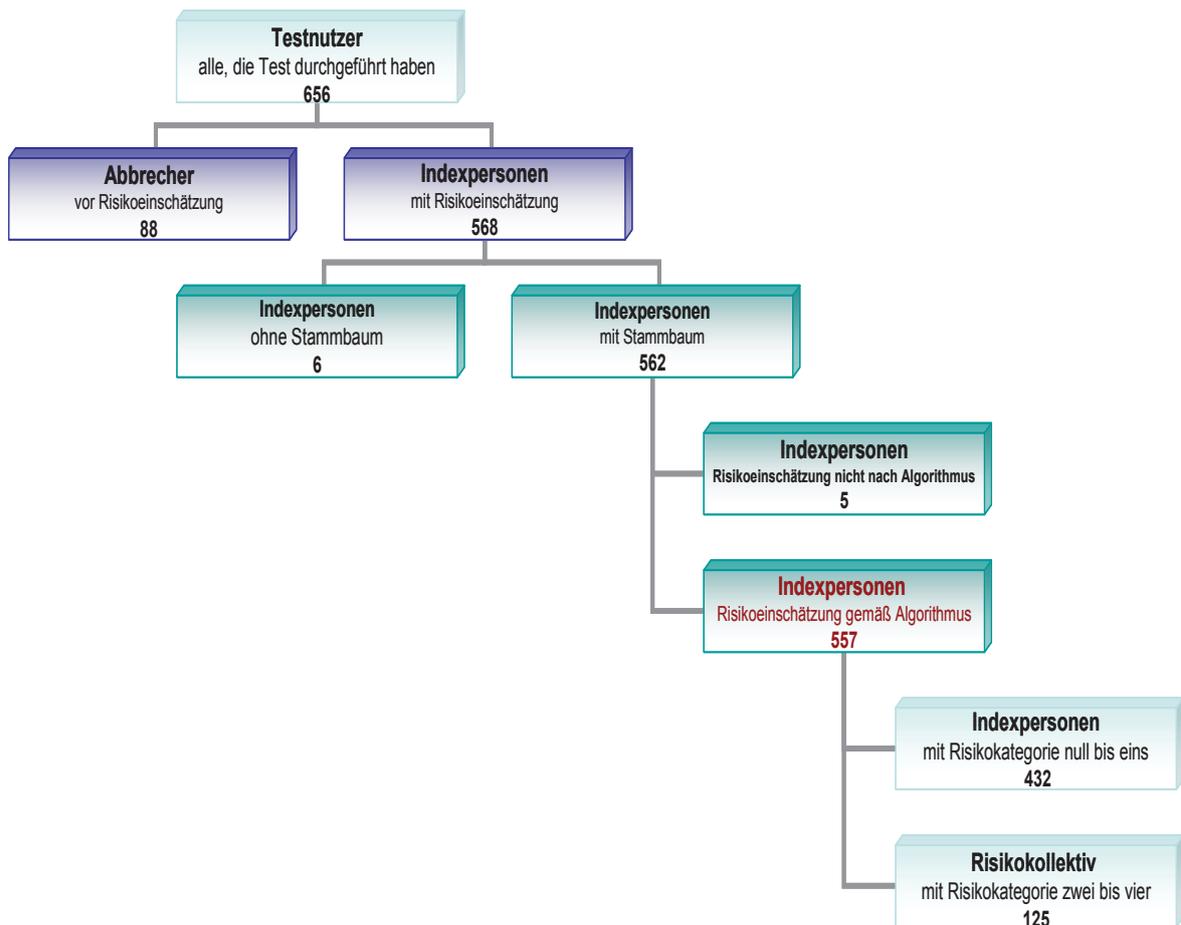


Abbildung 23: Indexpersonen, für die ein Stammbaum hinterlegt wurde

Für 98,9% (562/568) der Indexpersonen wurde ein Stammbaum hinterlegt (siehe Abb.23). Die Risikoeinschätzung erfolgte bei 0,9% (5/562) der Indexpersonen nicht basierend auf dem entwickelten Algorithmus, da in diesen fünf Fällen die Daten der Testnutzer bei der Risikoberechnung aufgrund einer temporären Netzwerküberlastung nicht erfasst wurden und so keine Risikokategorie vergeben werden konnte.

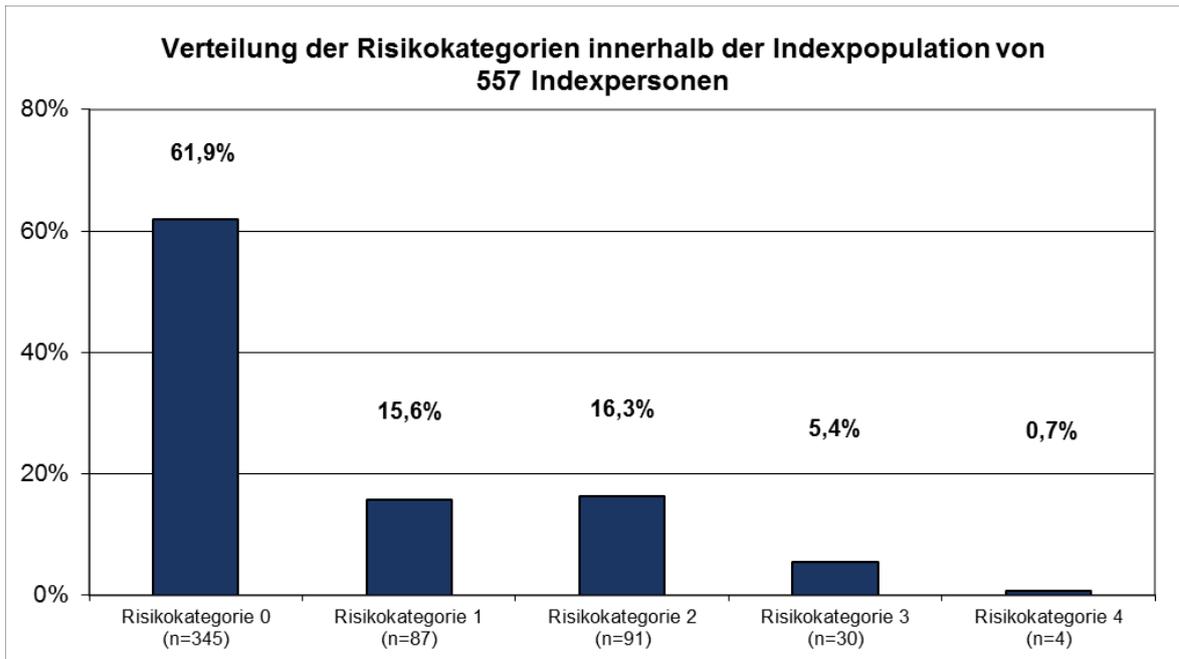
Die Stammbäume dieser fünf Indexpersonen wurden nachfolgend nicht mehr in die Auswertung einbezogen. So wurde die Risikoeinschätzung von insgesamt 557 Indexpersonen bei der Auswertung berücksichtigt (siehe Abb.24).



**Abbildung 24: Indexpersonen, für die die Risikoeinschätzung gemäß Algorithmus erfolgte**

Für 16,3% (91/557) der Indexpersonen kam, basierend auf der unklaren Risikokategorie zwei, die Empfehlung zu einer humangenetischen Beratung zustande. Insgesamt fielen 5,4% (30/557) der Indexpersonen in die Risikokategorie drei, bei denen somit die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines HNPCC/Lynch-Syndroms sehr hoch erschien. Bei diesen Personen wird unbedingt eine humangenetische Beratung empfohlen und je nach Stammbaumüberprüfung eine Untersuchung der MSI in ausgewählten Tumoren und/oder eine molekulargenetische Sequenzierung in Betracht gezogen.

Für 0,7% der Indexpersonen (4/557) ergab sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Polyposis-Syndroms (siehe Abb.25).



**Abbildung 25: Verteilung der Risikokategorien innerhalb der Indexpopulation (n=557)**

Es erhielten 22,5% (125/557) der Indexpersonen eine erhöhte Risikoeinschätzung für das Vorliegen eines Lynch- oder eines Polyposis-Syndroms. Alle diese Indexpersonen mit Risikokategorie zwei bis vier werden nachfolgend als Risikokollektiv bezeichnet (siehe Abb.26).

#### 4.4 Risikokollektiv

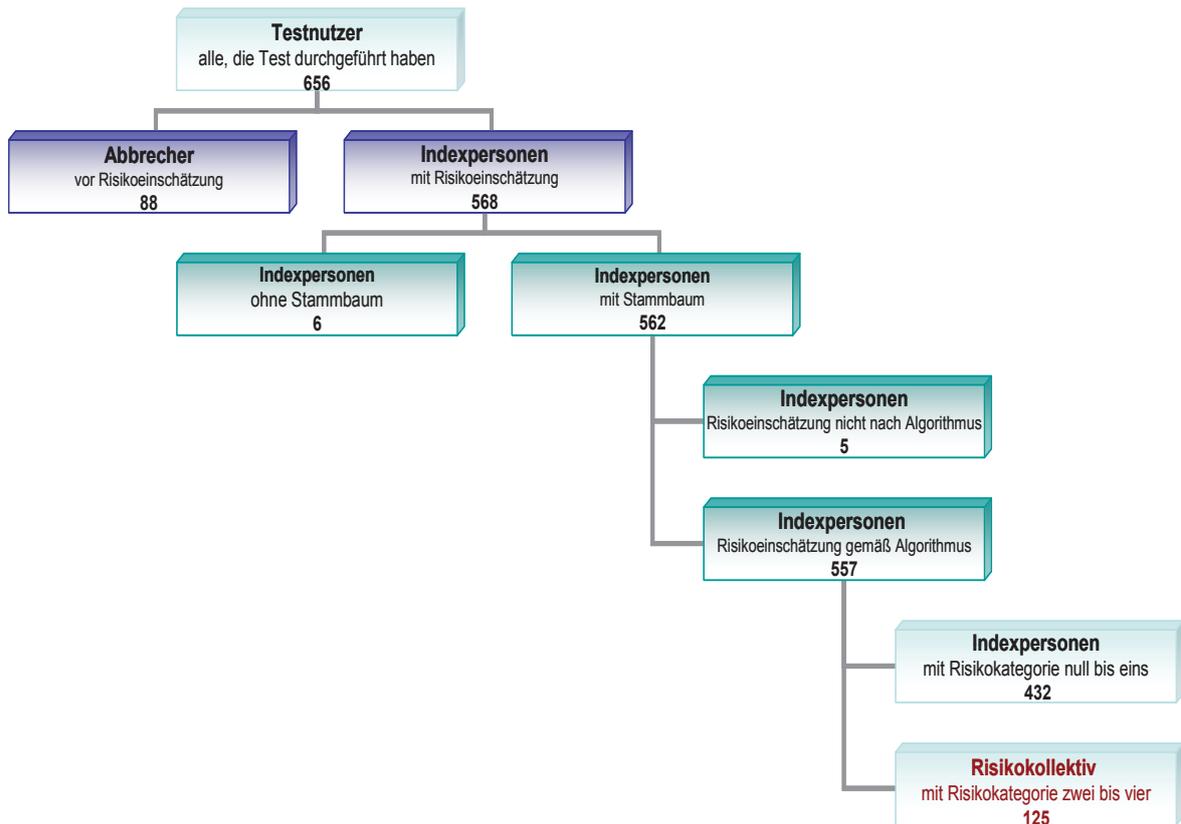


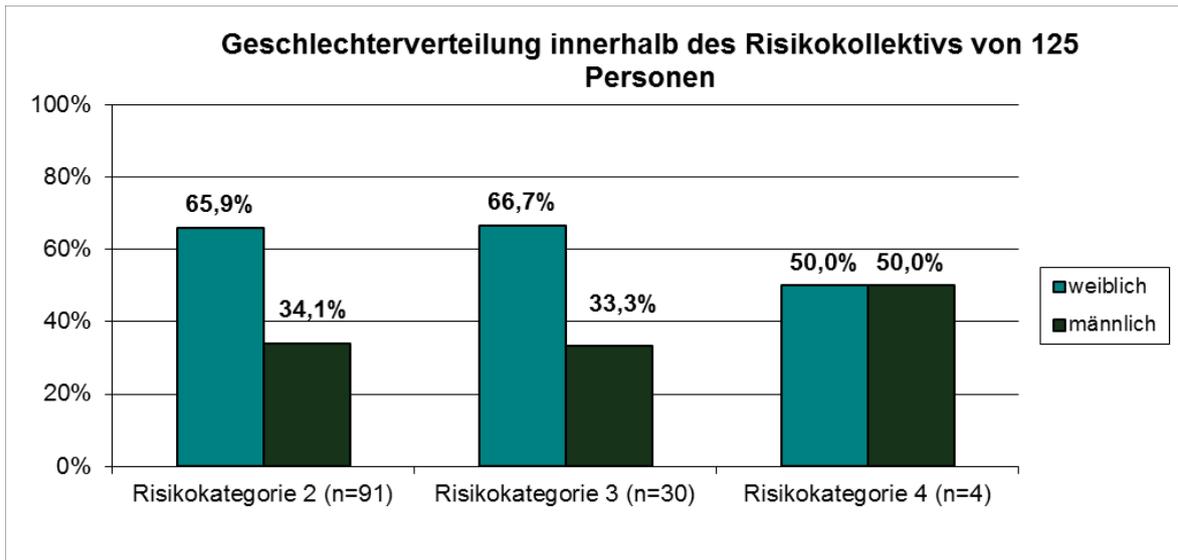
Abbildung 26: Mit dem Test erreichtes Risikokollektiv

##### 4.4.1 Soziodemografische Daten

###### 4.4.1.1 Geschlecht

Von 125 Personen des Risikokollektivs waren 65,6% (82/125) weiblich und 34,4% (43/125) männlich (siehe Abb.27).

In Risikokategorie vier waren Männer und Frauen mit jeweils 50,0% (2/4) gleichermaßen vertreten. In der Risikokategorie drei waren 66,7% (20/30) weiblich und 33,3% (10/30) männlich. In Risikokategorie zwei waren Frauen mit 65,9% (60/91) und Männer mit 34,1% (31/91) vertreten.



**Abbildung 27: Geschlechterverteilung innerhalb der Risikokategorien**

#### 4.4.1.2 Altersverteilung innerhalb des Risikokollektivs

Das Durchschnittsalter der Indexpersonen mit Risikokategorie zwei bis vier betrug 39 Jahre mit einer Standardabweichung von zwölf Jahren.

Das Durchschnittsalter innerhalb des Risikokollektivs zeigte sich innerhalb der Risikokategorie vier bei 38,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,5 Jahren, in Risikokategorie drei bei 38,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,3 Jahren und in Risikokategorie zwei bei 40 Jahren mit einer Standardabweichung von zwölf Jahren.

Nachfolgend wird die Altersverteilung innerhalb des Risikokollektivs detailliert dargestellt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Altersverteilung innerhalb des Risikokollektivs (n=125)

<b>Alter:</b>	<b>12-19 Jahre</b>		<b>20-29 Jahre</b>		<b>30-39 Jahre</b>	
	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>
<b>Risikokategorie2 (n=91)</b>	1/91	1,10%	19/91	20,88%	27/91	29,67%
<b>Risikokategorie3 (n=30)</b>	0/30	0,00%	9/30	30,00%	5/30	16,67%
<b>Risikokategorie4 (n=4)</b>	1/4	25,00%	0/4	0,00%	3/4	75,00%
<b>Alter:</b>	<b>40-49 Jahre</b>		<b>50-59 Jahre</b>		<b>60-69 Jahre</b>	
	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>
<b>Risikokategorie2 (n=91)</b>	26/91	28,57%	12/91	13,19%	5/91	5,49%
<b>Risikokategorie3 (n=30)</b>	11/30	36,67%	4/30	13,33%	1/30	3,33%
<b>Risikokategorie4 (n=4)</b>	0/4	0,00%	0/4	0,00%	0/4	0,00%
<b>Alter:</b>	<b>70-79 Jahre</b>					
	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>				
<b>Risikokategorie2 (n=91)</b>	1/91	1,10%				
<b>Risikokategorie3 (n=30)</b>	0/30	0,0%				
<b>Risikokategorie4 (n=4)</b>	0/4	0,00%				

#### 4.4.2 Vorerkrankungen des Risikokollektivs zum Zeitpunkt der Testdurchführung

Innerhalb der Risikopopulation (Risikokategorie zwei bis vier) waren 72,8% (91/125) zum Zeitpunkt der Testdurchführung gesund. Es gaben 27,2% (34/125) des Risikokollektivs an, dass bei ihnen bereits ein kolorektales Karzinom, eine Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankung oder Adenome beziehungsweise Polypen diagnostiziert worden seien (siehe Abb.28). Hierbei waren bei 13 Personen des Risikokollektivs Tumorerkrankungen, bei 20 Polypen beziehungsweise Adenome und bei einer Person eine Polyp/Adenom- und eine Tumorerkrankung diagnostiziert worden.

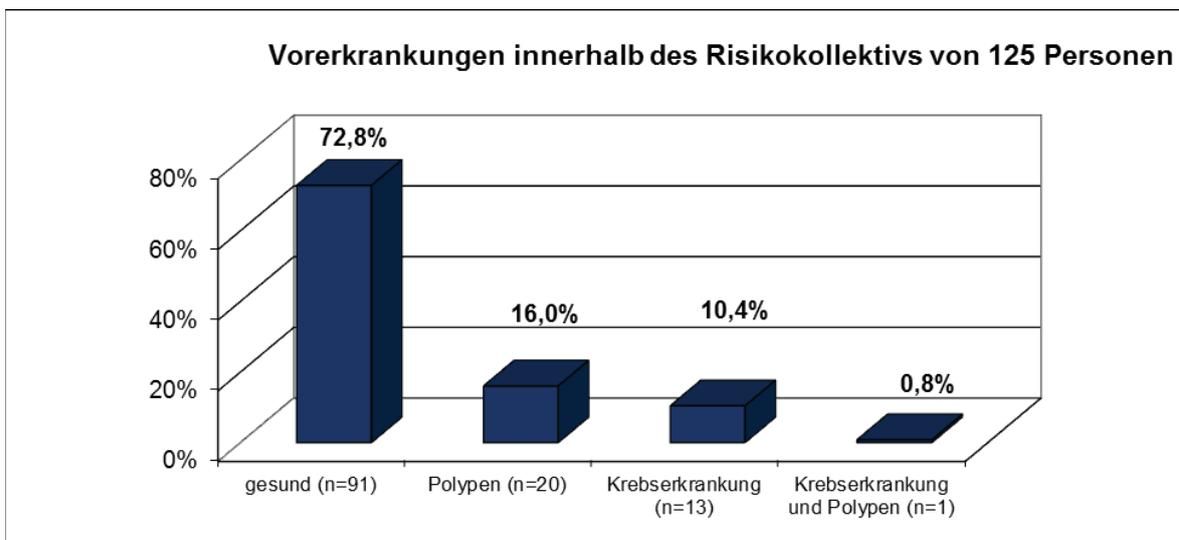


Abbildung 28: Vorerkrankungen innerhalb des Risikokollektivs (n=125)

#### 4.5 Evaluierung der Risikoeinschätzung der Indexpersonen mit Risikokategorie null bis vier

Die Risikoeinschätzung von insgesamt 557 Indexpersonen wurde evaluiert (siehe Abb.29). Dabei erfolgte eine Analyse der Risikoeinschätzung für Indexpersonen mit Tumorerkrankungen, mit Polypen/Adenomen und für gesunde Indexpersonen.

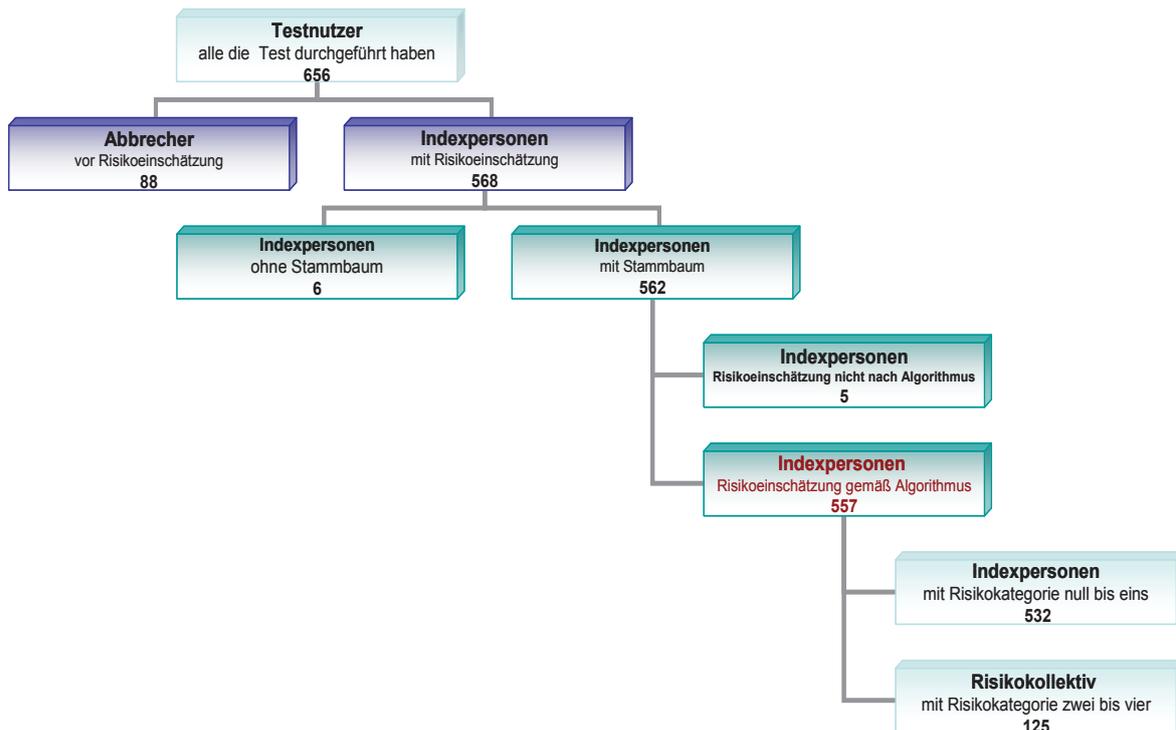


Abbildung 29: Kollektiv mit Stammbaum und Risikoeinschätzung gemäß Algorithmus

##### 4.5.1 Evaluierung der Risikoeinschätzung für alle Indexpersonen mit Tumoren

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Testdurchführung bereits bei 3,23% (18/557) der Indexpersonen mit Risikokategorie null bis vier kolorektale Karzinome beziehungsweise Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankungen diagnostiziert worden. Es trafen für 22,22% (4/18) der Indexpersonen mit Tumorerkrankung(en) die Amsterdamkriterien zu (siehe Tabelle 17). Einmal muss erwähnt werden, dass bei der Indexperson ein Magenkarzinom diagnostiziert worden war. In einem weiteren Fall trafen die Amsterdamkriterien ohne Einhaltung der Altersgrenzen zu. Außerdem war bei dem Vater der Indexperson dieses Fallbeispiels ebenfalls ein Magenkarzinom diagnostiziert worden.

Für 33,33% (6/18) der Indexpersonen trafen die Bethesdakriterien nach Umar zu.

Tabelle 17: Indexpersonen mit Tumorerkrankungen

Indexpersonen mit Lynch-Syndrom-assoziierter Tumorerkrankung beziehungsweise kolorektalem Karzinom	nennenswert erhöhtes familiäres Darmkrebsrisiko (Risikokategorie zwei bis vier)		kein erhöhtes familiäres Darmkrebsrisiko		
	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>
	18	14	77,8%	4	22,2%

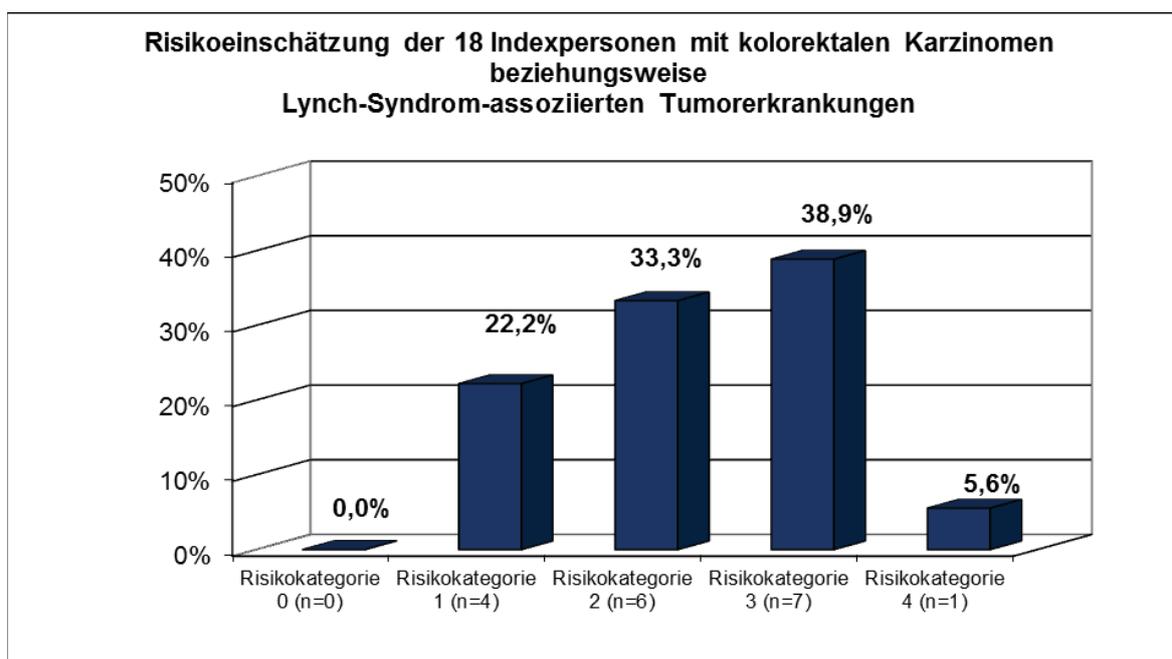


Abbildung 30: Risikoeinschätzung der 18 Indexpersonen mit Tumorerkrankungen

Bei 77,8% (14/18) der an einem kolorektalen oder anderen Lynch-Syndrom-assozierten Tumor erkrankten Indexpersonen ergab sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms oder eines Polyposis-Syndroms, sodass die Risikoeinschätzung mit Risikokategorie zwei bis vier erfolgte (siehe Abb.30). Bei einer Indexperson war synchron ein Polyp/Adenom diagnostiziert worden.

#### 4.5.2 Risikoeinschätzung für Indexpersonen mit kolorektalen Karzinomen

Es sollte nun untersucht werden, ob geltende Risikokriterien auch die Risikoeinschätzung der Indexpersonen beeinflussten. Dazu wurde die Risikoeinschätzung für Indexpersonen mit kolorektalen Karzinomen (12/18) und für Indexpersonen mit einer oder mehreren anderen Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankung(en) (6/18) getrennt voneinander analysiert.

Insgesamt hatten zum Zeitpunkt der Testdurchführung bereits 2,2% (12/557) der Indexpersonen die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms erfahren. Hiervon war bei 8,3% (1/12) der Indexpersonen das Vorliegen eines Polyposis-Syndroms wahrscheinlich. Diese Indexperson erhielt als persönliche Risikoeinschätzung Risikokategorie vier. Für 16,7% (2/12) dieser Indexpersonen trafen die Amsterdamkriterien zu. Hier wurde Risikokategorie drei vergeben.

Für insgesamt 41,7% (5/12) der Indexpersonen trafen die Bethesdakriterien nach Umar zu. Hierunter befanden sich zwei Indexpersonen mit meta- beziehungsweise synchronen kolorektalen Tumoren. Sie erhielten als persönliche Risikoeinschätzung Risikokategorie drei. Die übrigen drei Indexpersonen, für die die Bethesdakriterien zutrafen, wurden mit Risikokategorie zwei eingeschätzt.

Von den zwölf Indexpersonen mit einem kolorektalen Karzinom erfüllten 33,3% (4/12) weder Amsterdam- noch Bethesdakriterien. Auch die Kriterien für ein Polyposis-Syndrom wurden nicht erfüllt. Die Diagnose der Erkrankung wurde bei allen Indexpersonen im Alter von 50 Jahren oder später gestellt. Die Risikoeinschätzung für diese Indexpersonen erfolgte mittels Risikokategorie eins.

#### 4.5.3 Risikoeinschätzung für Indexpersonen mit Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren

Bei Testdurchführung gaben 1,1% (6/557) der Indexpersonen an, an einem oder mehreren Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren erkrankt zu sein.

Von diesen erfüllte eine Indexperson (1/6) die Amsterdamkriterien, mit der Einschränkung, dass ein Magenkarzinom vorlag.

Eine weitere Indexperson (1/6) war bereits vor dem 50. Lebensjahr an metachronen Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren erkrankt, sodass hier das zweite Bethesdakriterium zutraf.

Eine Indexperson (1/6) hatte einen zweitgradigen Angehörigen, bei dem synchron ein Magenkarzinom und ein Karzinom der ableitenden Harnwege diagnostiziert worden waren.

Bei der vierten von sechs Indexpersonen (1/6) waren vor dem 50. Lebensjahr ein Polyp im Dickdarm sowie ein Gebärmutterkarzinom diagnostiziert worden.

In all diesen vier Fällen erfolgte die Risikoeinschätzung mit Risikokategorie drei.

Eine Indexperson erfüllte die Amsterdamkriterien ohne Einhaltung der Altersgrenzen.

Hier war aber auch ein erstgradiger Verwandter an einem Magenkarzinom erkrankt.

Bei der letzten Indexperson erfolgte die Diagnose eines Lynch-Syndrom-assoziierten Tumors vor dem 50. Lebensjahr. In den letztgenannten beiden Fällen wurde Risikokategorie zwei vergeben.

#### 4.5.4 Risikoeinschätzung für Indexpersonen mit Adenomen/Polypen

Insgesamt wurden bei 5,2% (29/557) aller Indexpersonen Adenome beziehungsweise Polypen diagnostiziert. Dabei handelte es sich bei 96,6% (28/29) ausschließlich um die Diagnose von Polypen/Adenomen. In einem Fall wurden bei der Indexperson ein Adenom/Polyp des Kolons und ein Gebärmutterkarzinom im Alter von 43 Jahren diagnostiziert. Diese Indexperson wurde bei der Evaluierung der Risikoeinschätzung zu den Indexpersonen mit einem Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor gezählt. Die Stammbäume und die Risikoeinschätzung der verbleibenden 28 Indexpersonen haben wir näher analysiert.

Es besaßen 7,1% (2/28) der Indexpersonen bereits 10 Polypen beziehungsweise Adenome, sodass sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Polyposis-Syndroms ergab. Die Risikoeinschätzung erfolgte durch Risikokategorie vier.

Die Diagnose von zwei meta- oder synchronen Polypen beziehungsweise Adenomen, von denen einer/eines vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden war, war bereits bei 17,9% (5/28) der Indexpersonen erfolgt. Damit hätten die Bethesda-Kriterien gegriffen, hätte es sich um Karzinome der Indexperson gehandelt. In einer der Familien dieser Indexperson war der Stammbaum so auffällig, dass die Amsterdamkriterien unter dieser Voraussetzung ebenfalls zugetroffen hätten.

Die Amsterdamkriterien hätten auch für weitere 7,1% (2/28) der Indexpersonen unter diesen Umständen gegolten. Da in unserem Algorithmus zwischen Tumor- und

Polyp/Adenom nicht unterschieden wird, galten die Kriterien für uns als erfüllt und werden nachfolgend auch so dargestellt.

In allen aufgeführten sieben Fällen erfolgte dann auch die Risikoeinschätzung mit Risikokategorie drei.

Bei bereits 17,9% (5/28) der Indexpersonen war ein Polyp beziehungsweise Adenom vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden. Bei 7,1% (2/28) der Indexpersonen waren syn- beziehungsweise metachrone Polypen oder Adenome nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden. In der Familie zweier Indexpersonen mit einem Polypen/Adenom (7,1%, 2/28) hätten wieder die Bethesdakriterien gegriffen, wenn bei der Indexperson ein kolorektales Karzinom anstelle eines Adenoms/Polypen des Kolorektums diagnostiziert worden wäre. In unserer Risikoeinschätzung wird dies nicht unterschieden. Daher betrachteten wir die Bethesdakriterien als erfüllt.

Bei 3,9% (1/28) der Indexpersonen wurde ein Adenom/Polyp nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert. Bei der Mutter dieser Indexperson wurden ein Gallengangskarzinom im Alter von 50 Jahren und ein kolorektales Karzinom im Alter von 40 Jahren diagnostiziert.

Im letzten Fall (1/28) waren Indexperson, Großvater und Großmutter mütterlicherseits an einem kolorektalen Karzinom erkrankt. Die Diagnose erfolgte beim Großvater vor dem 50. Lebensjahr. Bei der Indexperson war das kolorektale Adenom beziehungsweise der Polyp im Alter von 50 Jahren diagnostiziert worden.

In allen diesen dargestellten elf Fällen erfolgte die Risikoeinschätzung für die Indexpersonen mit Risikokategorie zwei.

Bei insgesamt 28,6% (8/28) der Indexpersonen erfolgte die Diagnose von Polypen/Adenomen nach dem 50. Lebensjahr. Sieben dieser Indexpersonen erhielten als persönliche Risikoeinschätzung Risikokategorie eins. Bei der achten Indexperson erfolgte die Vergabe von Risikokategorie zwei aufgrund des auffälligen Stammbaums, wie bereits dargestellt.

Zusammenfassend hätten bei drei Indexpersonen die Amsterdamkriterien und bei weiteren sieben die Bethesdakriterien nach Umar gegriffen, wenn, anstelle eines Polypen, ein Karzinom der Indexperson diagnostiziert worden wäre. Dies macht einen Anteil von 35,7% (10/28) aller Indexpersonen mit Adenom/Polyp und einen Anteil aller Indexpersonen von 1,8% (10/557) aus.

#### 4.5.5 Risikoeinschätzung für gesunde Indexpersonen

Es waren 91,7% (511/557) der Indexpersonen zum Zeitpunkt der Testdurchführung gesund. Die Stammbäume aller gesunden Indexpersonen und ihre Risikoeinschätzung wurden ausgewertet.

Es stammten 17,8% (91/511) der gesunden Indexpersonen aus Risikofamilien für familiären Darmkrebs. In 45 der 91 Familien gesunder Indexpersonen (49,5%) trafen die Bethesdakriterien nach Umar und in vier der 91 Familien (4,4%), nach geltender Klassifikation die Amsterdamkriterien zu.

In der Familie einer gesunden Indexperson ergab sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Polyposis-Syndroms. Hier wurde Risikokategorie vier vergeben.

In 25,3% (23/91) der Risikofamilien wurden meta- beziehungsweise synchrone Tumorerkrankungen bei Verwandten diagnostiziert, sodass in diesen Familien die Bethesdakriterien nach Umar zutrafen. Es handelte sich in neun Familien um erstgradige und in 14 Familien um zweitgradige Verwandte der Indexpersonen. Risikokategorie drei wurde nur dann vergeben, wenn beide Tumorerkrankungen des Verwandten das Kolorektum, den Magen, die ableitenden Harnwege, den Dünndarm oder das Endometrium betrafen. Dies traf in 16 Fällen von 23 Fällen zu. In den übrigen sieben Fällen wurde Risikokategorie zwei vergeben.

In 24,2% (22/91) der Risikofamilien trafen die übrigen Bethesdakriterien nach Umar zu.

Es stammten 4,4% (4/91) der Indexpersonen aus Risikofamilien in denen die Amsterdamkriterien zutrafen, mit der Einschränkung, dass in zwei Familien wieder Magenkarzinome die Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankungen darstellten.

Die Risikoeinschätzung erfolgte in diesen vier Fällen mit Risikokategorie zwei.

In 25,3% (23/91) der Risikofamilien wurde bei erstgradigen Angehörigen ein Tumor (11/23) oder ein Adenom/Polyp (12/23) vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert.

Bei zwei zweitgradigen Verwandten einer weiteren der 91 Indexpersonen war ein Dünndarmkarzinom vor dem 50. Lebensjahr beziehungsweise ein Gehirntumor nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden.

In 18,7% (17/91) der Risikofamilien wurde bei zwei Verwandten einer Linie je eine Tumorerkrankung des Kolorektums oder je eine andere Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankung diagnostiziert. In diesen Fällen wurde Risikokategorie zwei vergeben.

Zusammenfassend stammten 8,8% (45/511) aller gesunden Indexpersonen aus Familien, in denen die Bethesdakriterien nach Umar zutrafen und 0,8% (4/511) aus Familien mit zutreffenden Amsterdamkriterien. Einschränkend muss angemerkt werden, dass hier auch Magenkarzinome (2/4) berücksichtigt wurden.

Insgesamt erfüllten 420 gesunde Indexpersonen kein Risikokriterium. Von diesen erhielten 17,9% (75/420) der gesunden Indexpersonen Risikokategorie eins. Für die übrigen 82,1% (345/420) erfolgte die Risikoeinschätzung mit Risikokategorie null.

#### ***4.6 Untersuchung der Stammbäume des Risikokollektivs im „Krebsrisikotest“***

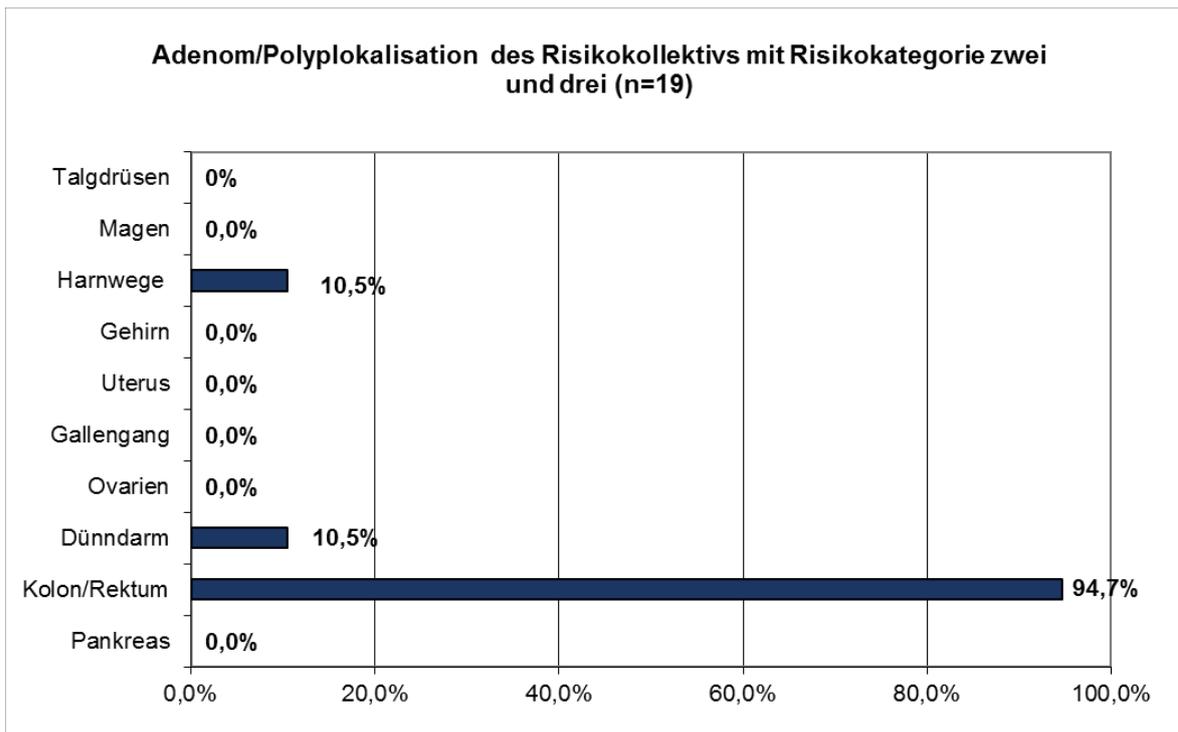
##### ***4.6.1 Lokalisation der Polypen/Adenome innerhalb des Risikokollektivs***

Insgesamt wurden 24 Polypen/Adenome bei 21 verschiedenen Personen des Risikokollektivs diagnostiziert, wenn man bei einer Person des Risikokollektivs Polypen/Adenome verschiedener Lokalisationen berücksichtigte.

In Risikokategorie vier fanden sich zwei Personen mit zehn oder mehr Polypen/Adenomen, sodass sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Polyposis-Syndroms ergab. Alle Polypen/Adenome dieser Personen waren im Kolorektum aufgetreten.

Innerhalb der Risikokategorie drei waren bei acht Personen Polypen diagnostiziert worden. Bei einer zeigte sich eine synchrone Tumorerkrankung der Gebärmutter, während sich der Polyp im Kolorektum befand. Bei fünf weiteren dieser Probanden wurden syn- beziehungsweise metachrone Polypen/Adenome diagnostiziert.

Die Lokalisation der Polypen/Adenome bei Indexpersonen mit Risikokategorie zwei und drei wurde hervorgehoben, da für diese Personen ein erhöhtes Risiko für ein Lynch-Syndrom bestand (siehe Abb.31 und Abb.32). Es traten Polypen/Adenome des Kolorektums bei 94,7% (18/19) der Probanden mit Risikokategorie zwei und drei auf. Bei 10,5% (2/19) der Personen mit Risikokategorie zwei waren Polypen im Dünndarm und bei weiteren 10,5% (2/19) in den Harnwegen diagnostiziert worden.



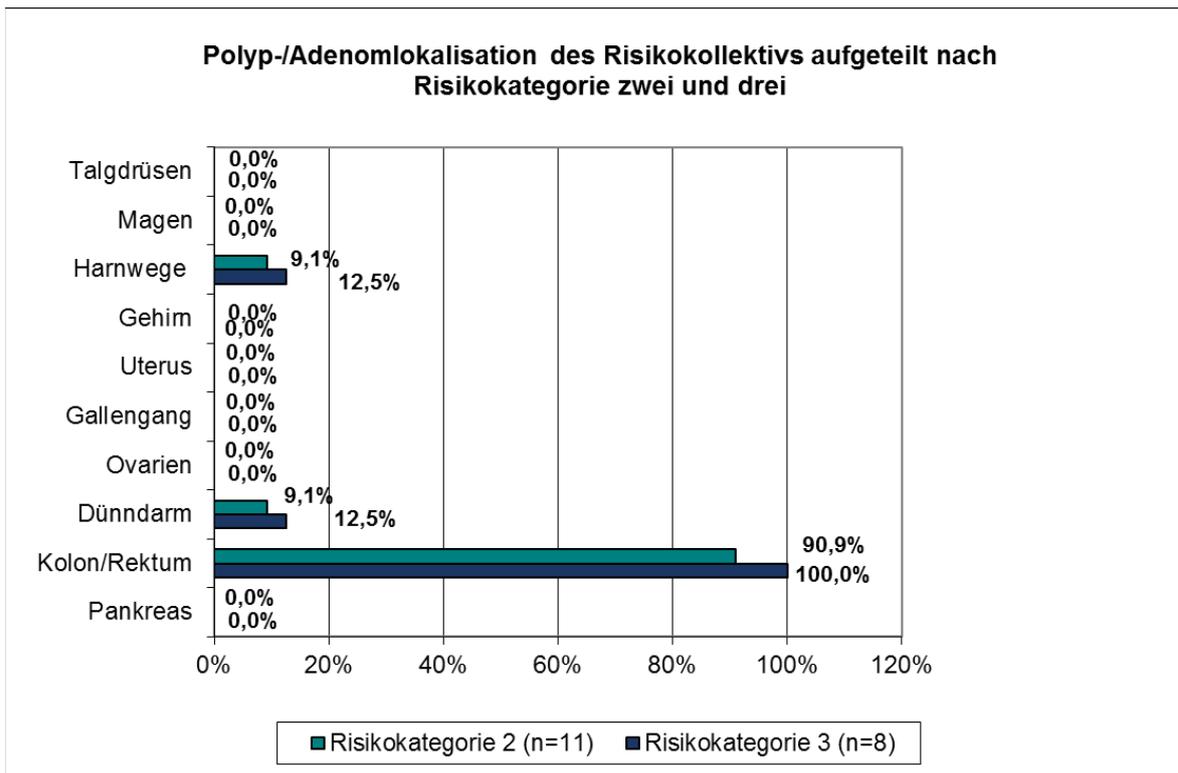
**Abbildung 31: Adenom-/Polyplokalisierung bei dem erfassten Risikokollektiv mit Risikokategorie zwei und drei (n=19)**

Insgesamt zeigte sich eine ähnliche Verteilung der diagnostizierten Polypen/Adenome innerhalb der verschiedenen Risikokategorien.

Adenome/Polypen der Harnwege waren bei 9,1% (1/11) nicht verwandter Personen mit Risikokategorie drei und bei 12,5% (1/8) derer mit Risikokategorie zwei diagnostiziert worden.

Gleiches galt für die Häufigkeit des Auftretens von Adenomen/Polypen des Dünndarmes.

Adenome/Polypen des Kolorektums wurden bei 90,9 % (10/11) nicht verwandter Personen mit Risikokategorie zwei und bei 100,0% (8/8) derer mit Risikokategorie drei diagnostiziert.



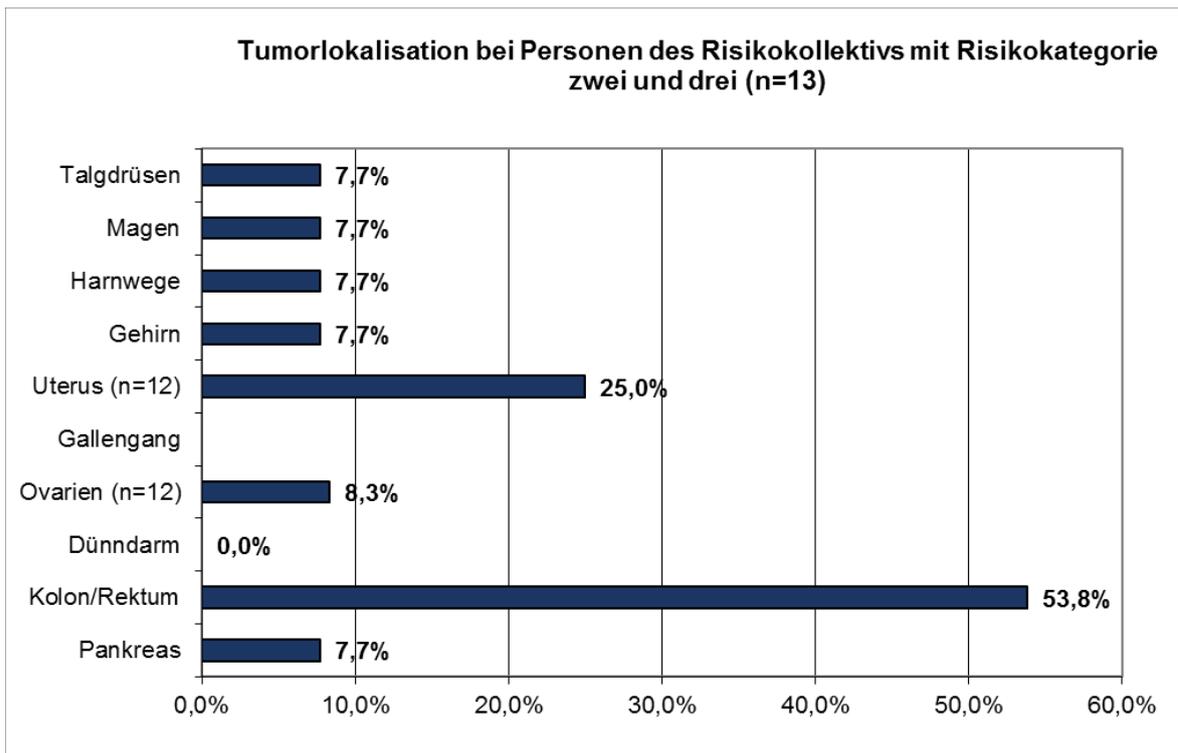
**Abbildung 32: Adenom-/Polyplokalisierung aufgeteilt nach Risikokategorie zwei (n=11) und drei (n=8)**

#### 4.6.2 Tumorlokalisierung innerhalb des Risikokollektivs

Insgesamt wurden die Stammbäume von 125 Indexpersonen mit Risikokategorie zwei bis vier erfasst. Diese Stammbäume umfassen 484 Familienangehörige.

Davon wurden 18 Tumorerkrankungen bei 14 verschiedenen Personen mit Risikokategorie zwei bis vier angegeben. Das Diagnosealter bei Ersterkrankung lag hier im Mittel bei 34 Jahren mit einer Standardabweichung von 14 Jahren. In Risikokategorie zwei und drei war das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung 38 Jahre mit einer Standardabweichung von 12 Jahren.

Es wurde bei einer Person, die als Risikoeinschätzung Risikokategorie vier erhielt (Risiko für das Vorliegen eines der Polyposis-Syndrome), bereits mit 19 Jahren ein kolorektales Karzinom diagnostiziert.

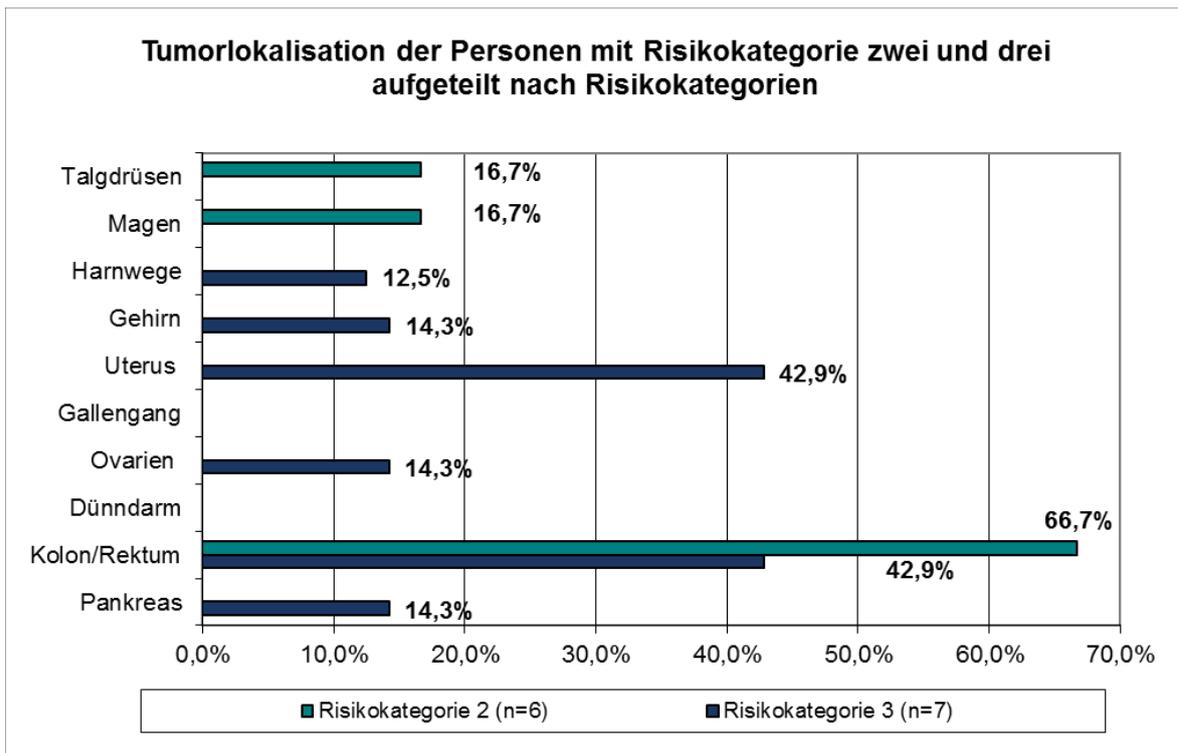


**Abbildung 33: Tumorlokalisation bei Personen mit Risikokategorie zwei und drei (n=13)**

Uteruskarzinome und Ovarialkarzinome werden bezogen auf alle weiblichen Personen mit Risikokategorie zwei und drei dargestellt (n=12).

Von Interesse waren aber insbesondere die Organmanifestationen innerhalb der Risikokategorien zwei und drei, da hier das Vorliegen eines Lynch-Syndroms wahrscheinlich war (siehe Abb.33). Kolorektale Karzinome wurden bei 53,8% (7/13) der Personen mit Risikokategorie zwei und drei diagnostiziert. Uteruskarzinome stellten mit 25,0% (3/12) die zweithäufigste Tumorentität innerhalb dieser Personengruppe dar.

Ovarialkarzinome waren mit 8,3% (1/12) bei den weiblichen Personen mit Risikokategorie zwei und drei etwas häufiger vertreten als die übrigen Karzinome. Gallengangskarzinome und Dünndarmkarzinome wurden von Personen mit dieser Risikoeinschätzung in der Stammbaumerhebung nicht angegeben.



**Abbildung 34: Tumorlokalisationen innerhalb Risikokategorie zwei und drei**

In Risikokategorie drei waren ausschließlich Frauen.

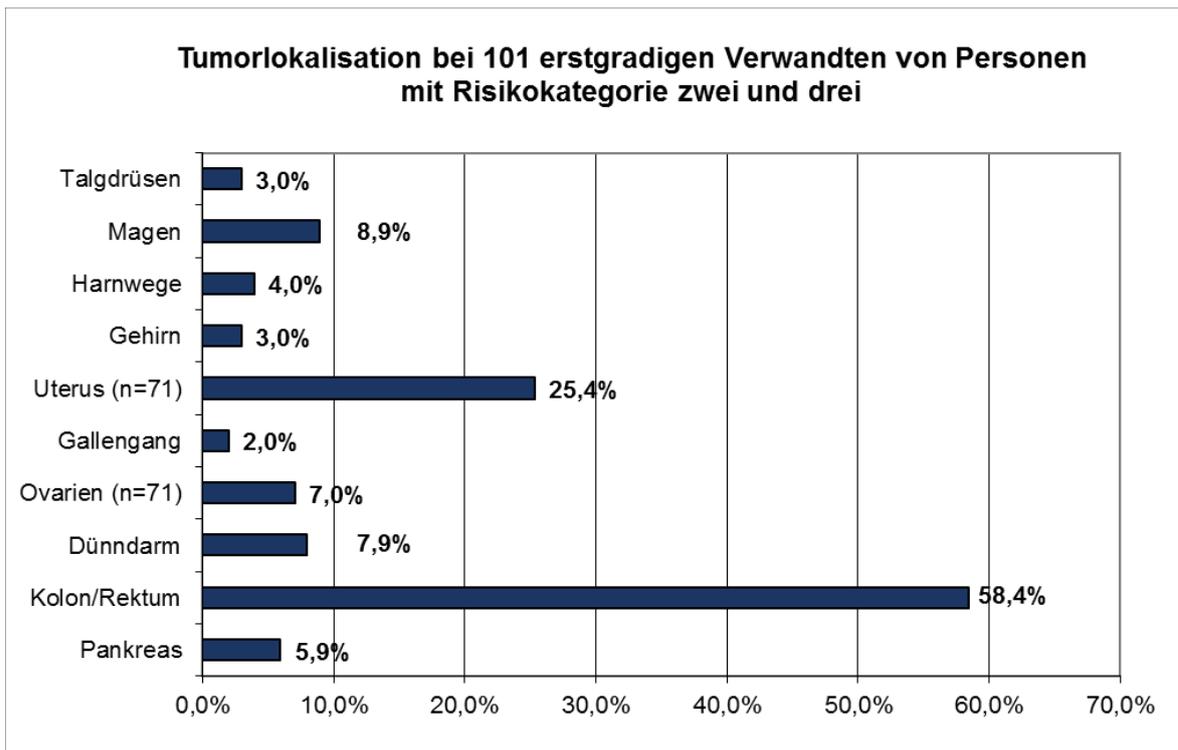
In Risikokategorie drei wurden kolorektale Karzinome bei Probanden mit 42,9% (3/7) etwas seltener diagnostiziert als bei Probanden in Risikokategorie zwei (66,7%, 4/6) (siehe Abb.34). Bei keiner der Betroffenen mit Risikokategorie zwei wurde ein Uteruskarzinom diagnostiziert. In Risikokategorie drei waren alle Personen weiblich. Hier war der Anteil der diagnostizierten Uteruskarzinome mit dem der diagnostizierten kolorektalen Karzinome identisch.

#### 4.6.3 Tumorlokalisation bei erstgradigen Angehörigen des Risikokollektivs

Es wurde eine erstgradige Angehörige mit einem kolorektalen Karzinom von einer Person aus dem Risikokollektiv mit Risikokategorie vier angegeben.

Da für das Lynch-Syndrom Risikokategorie zwei und drei relevant sind, werden nachfolgend die Tumorlokalisationen von erstgradigen Verwandten dieser Personen aus dem Risikokollektiv dargestellt (siehe Abb.35).

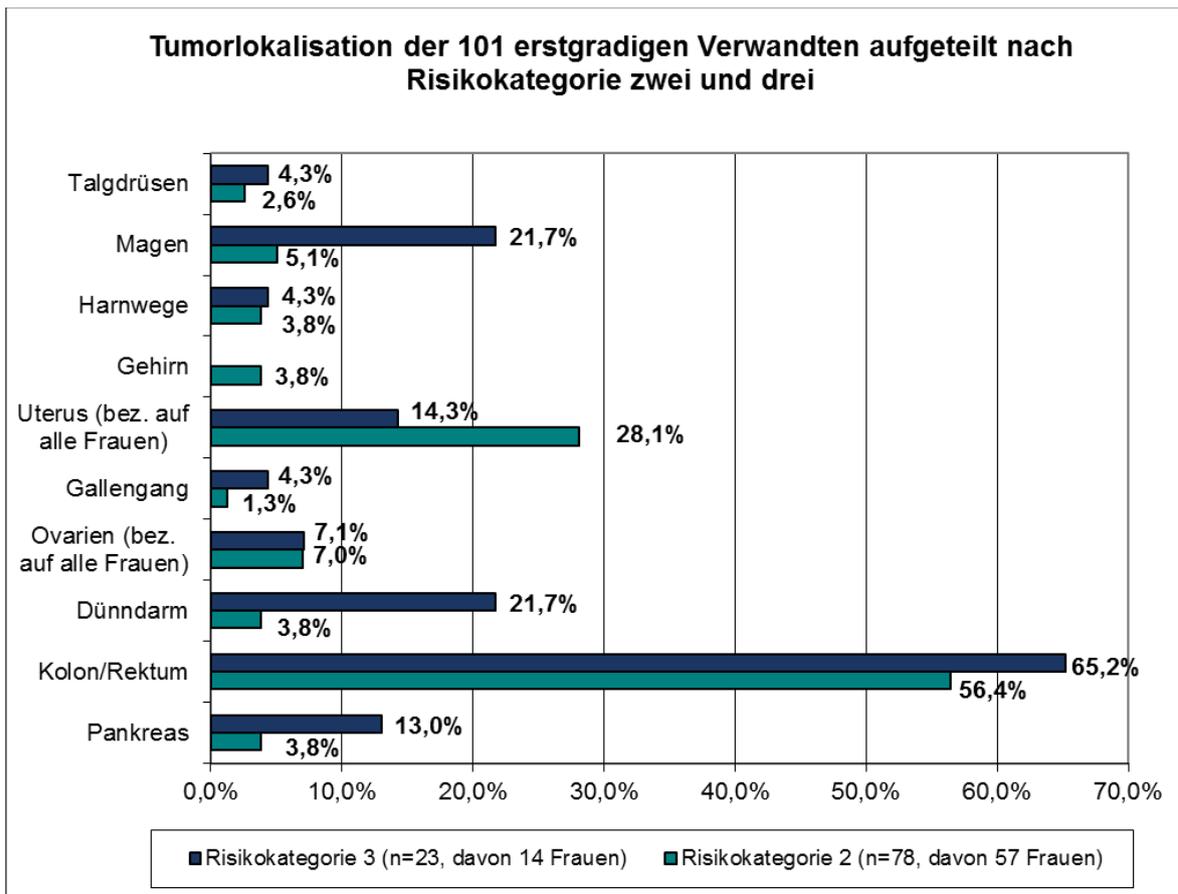
Es wurden in unserer Stammbaumerhebung 101 erstgradige Verwandte von Personen mit Risikokategorie zwei und drei erfasst. Diese waren an insgesamt 117 verschiedenen Tumoren erkrankt.



**Abbildung 35: Tumore erstgradiger Verwandter der Personen mit Risikokategorie zwei und drei**  
 Uterus- und Ovarialkarzinome werden bezogen auf alle 71 weiblichen, erstgradigen Verwandten dargestellt.

Bei 58,4% (59/101) der erstgradigen Verwandten des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei und drei wurden kolorektale Karzinome diagnostiziert. Uteruskarzinome wurden bei 25,4% (18/71) der weiblichen, erstgradigen Verwandten diagnostiziert. Magenkarzinome hatten sich bei 8,9% (9/101) und Dünndarmkarzinome bei 7,9% (8/101) der erstgradigen Verwandten des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei und drei manifestiert.

Das Durchschnittsalter bei Diagnose von Erst- und Zweittumor lag bei 52 Jahren mit einer Standardabweichung von 16 Jahren.



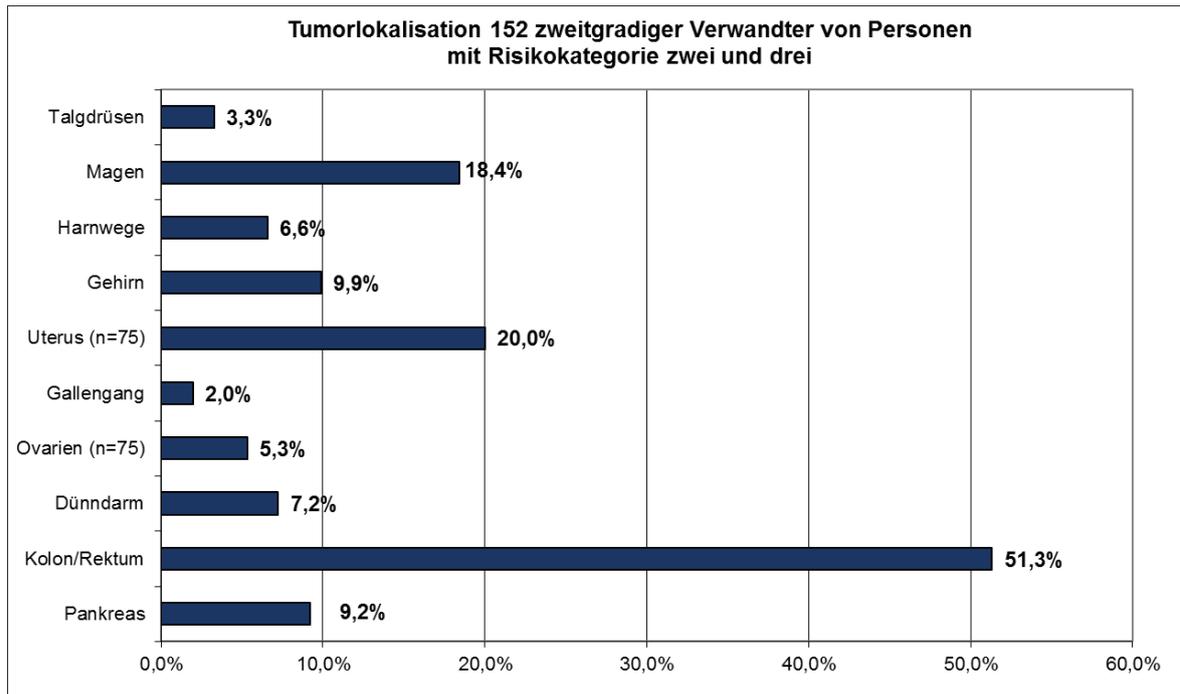
**Abbildung 36: Tumore der 101 erstgradigen Verwandten aufgeteilt nach Risikokategorie zwei und drei**

Weibliche erstgradige Verwandte des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei waren zu 28,1% (16/57) an Uteruskarzinomen erkrankt. In Risikokategorie drei war bei 14,3% (2/14) der weiblichen Angehörigen bereits ein Uteruskarzinom diagnostiziert worden (siehe Abb.36).

Hier waren 21,7% (5/23) der Angehörigen bereits an einem Magenkarzinom und einem Dünndarmkarzinom erkrankt. In Risikokategorie zwei waren dies 5,1% (4/78) der erstgradigen Angehörigen.

Die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms wurde in Risikokategorie drei bei 65,2% (15/23) und in Risikokategorie zwei bei 56,4% (44/78) der erstgradigen Angehörigen des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei und drei am Häufigsten gestellt.

#### 4.6.4 *Tumorlokalisation bei zweitgradigen Angehörigen des Risikokollektivs*



**Abbildung 37: Tumorlokalisation bei 152 zweitgradigen Verwandten des Risikokollektivs** Uteruskarzinome und Ovarialkarzinome werden bezogen auf alle 75 weiblichen zweitgradigen Verwandten dargestellt.

Insgesamt waren bei 152 zweitgradigen Verwandten des Risikokollektivs zum Zeitpunkt der Testdurchführung bereits Tumorerkrankungen diagnostiziert worden.

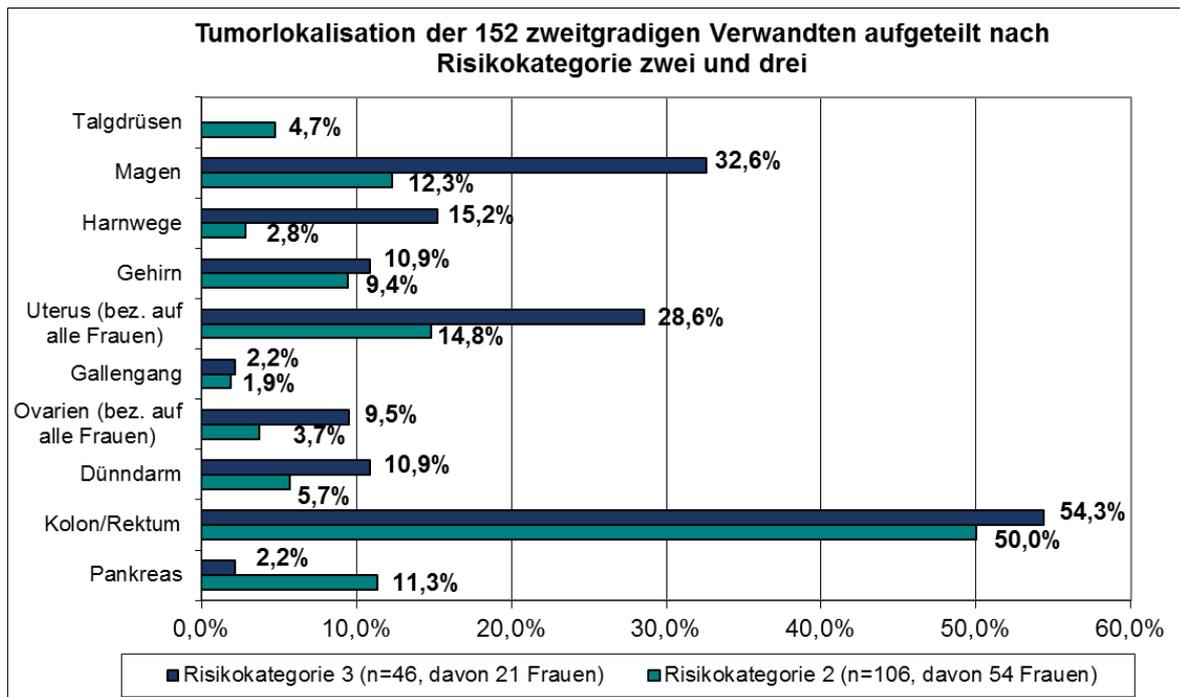
In Familien von Personen mit Risikokategorie vier waren keine zweitgradigen Verwandten an einem kolorektalen Karzinom oder einem Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor erkrankt.

Das mittlere Erkrankungsalter der zweitgradigen Verwandten bei Diagnose des Erstbeziehungswise Zweittumors lag bei 61 Jahren mit einer Standardabweichung von 16 Jahren.

Bei 51,3% (78/152) der zweitgradigen Verwandten waren bereits kolorektale Karzinome diagnostiziert worden (siehe Abb.37).

Es waren 20,0% (15/75) der zweitgradigen Verwandten an Uteruskarzinomen, 18,4% (28/152) an Magenkarzinomen, 7,2% (11/152) an Dünndarmkarzinomen und 9,9% (15/152) an Gehirntumoren erkrankt.

Bei den wenigsten zweitgradigen Verwandten (2,0%, 3/152) war bereits ein Gallengangskarzinom diagnostiziert worden.



**Abbildung 38: Tumorlokalisation der 152 zweitgradigen Verwandten aufgeteilt nach Risikokategorie zwei und drei**

In Risikokategorie drei waren bei 54,3% (25/46) der zweitgradigen Verwandten des Risikokollektivs kolorektale Karzinome, bei 32,6% (15/46) Magenkarzinome und bei 28,6% (6/21) der zweitgradigen, weiblichen Verwandten Uteruskarzinome diagnostiziert worden (siehe Abb.38). Gallengangs- und Pankreaskarzinome fanden sich am wenigsten, nämlich lediglich bei 2,2% (1/46).

In Risikokategorie zwei waren 50,0% (53/106) der zweitgradigen Verwandten bereits an einem kolorektalen Karzinom erkrankt. Ein Uteruskarzinom war bereits bei 14,8% (8/54) der zweitgradigen, weiblichen Verwandten des Risikokollektivs diagnostiziert worden. Ein Magenkarzinom zeigte sich bei 12,3% (13/106), ein Gehirntumor bei 9,4% (10/106) und ein Dünndarmkarzinom bei 5,7% (6/106) der zweitgradigen Verwandten des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei.

#### ***4.7 Vergleich der Stammbäume von Risikokollektiv und Mutationsträgern***

Bei dem mit diesem Test erfassten Risikokollektiv für ein Lynch-Syndrom waren kolorektale Karzinome mit 53,8% (7/13) weniger häufig diagnostiziert worden als bei den untersuchten Mutationsträgern (96,1%, 49/51). Uteruskarzinome wurden bei 25,0% (3/12) des weiblichen Risikokollektivs diagnostiziert und damit etwas seltener als Endometriumkarzinome bei den Mutationsträgern aus dem Verbundprojekt für familiären

Darmkrebs (28,6%, 8/28). Dünndarmkarzinome wurden von 5,9% (3/51) der Mutationsträger aber nicht innerhalb des Risikokollektivs angegeben. Magenkarzinome traten bei Mutationsträgern etwas seltener auf als bei dem erfassten Risikokollektiv.

In den nachfolgenden Tabellen 18 und 19 sind die Tumorerkrankungen von Mutationsträgern und Risikokollektiv einander gegenübergestellt. Auffällig war die hohe Repräsentanz von Hauttumoren beider Kollektive. Während in unserem Test gezielt nach Talgdrüsentumoren gefragt wurde, waren bei den Mutationsträgern auch Melanome vertreten, was aber nicht weiter differenziert wurde.

**Tabelle 18: Lokalisation der Tumorerkrankungen der untersuchten Mutationsträger**

Kolo- rektum	Endo- metrium	Ovar	Dünn- darm	Pankreas	Gehirn	Harn- wege	Magen	Haut	Gallen- gang
96,1%	28,6%	3,6%	5,9%	5,9%	2,0%	5,9%	3,9%	9,8%	2,0%
49/51	8/28	1/28	3/51	3/51	1/51	3/51	-	5/51	1/51

**Tabelle 19: Lokalisation der Tumorerkrankungen innerhalb des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei und drei**

Kolorektum	Uterus	Ovar	Pankreas	Gehirn	Harnwege	Magen	Talgdrüse
53,8%	25,0%	8,3%	7,7%	7,7%	7,7%	7,7%	7,7%
7/13	3/12	1/12	1/13	1/13	1/13	1/13	1/13

Erstgradige Verwandte von Mutationsträgern und von Personen aus dem erfassten Risikokollektiv waren mit 76,9% (110/143) beziehungsweise 58,4% (59/101) am häufigsten an kolorektalen Karzinomen erkrankt (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21). Nachfolgend waren bei 24,6% (17/69) der erstgradigen Verwandten von Mutationsträgern Endometriumkarzinome und bei 25,4% (18/71) der erstgradigen Verwandten des Risikokollektivs Uteruskarzinome diagnostiziert worden.

Es waren mehr erstgradige Verwandte des Risikokollektivs an Magenkarzinomen, Pankreaskarzinomen und Dünndarmkarzinomen erkrankt als Verwandte von Mutationsträgern.

**Tabelle 20: Lokalisation der Tumorerkrankungen erstgradiger Verwandter von Mutationsträgern**

Kolo- rektum	Endo- metrium	Ovar	Dünn- darm	Pankreas	Gehirn	Harn- wege	Magen	Haut	Gallen- gang
76,9%	24,6%	2,9%	2,8%	2,8%	3,5%	5,6%	4,2%	7,0%	-
110/143	17/69	2/69	4/143	4/143	5/143	8/143	6/143	10/143	-

**Tabelle 21: Lokalisation der Tumorerkrankungen erstgradiger Verwandter des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei und drei**

Kolorektum	Uterus	Ovar	Dünndarm	Pankreas	Gehirn	Harnwege	Magen	Talgdrüse	Gallengang
58,4%	25,4%	7,0%	7,9%	5,9%	3,0%	4,0%	8,9%	3,0%	2,0%
59/101	18/71	5/71	8/101	6/101	3/101	4/101	9/101	3/101	2/101

Bei den meisten zweitgradigen Verwandten der Mutationsträger und des Risikokollektivs waren kolorektale Karzinome (77,5%, 117/151 versus 51,3%, 78/152) und Uteruskarzinome (20,0%, 15/75 versus 21,9%, 16/73 Endometriumkarzinome) diagnostiziert worden (siehe Tabelle 22 und Tabelle 23). Sowohl bei zweitgradigen Verwandten von Mutationsträgern als auch bei denen des Risikokollektivs traten Magenkarzinome häufiger auf als Karzinome des Dünndarms.

Magenkarzinome nahmen bei zweitgradigen Verwandten beider Kollektive mit 7,9% (12/151) und 18,4% (28/152) die drittgrößte Tumorentität ein.

**Tabelle 22: Lokalisation der Tumorerkrankungen zweitgradiger Verwandter der Mutationsträger**

Kolo- rektum	Endo- metrium	Ovar	Dünn- darm	Pan- kreas	Gehirn	Harn- wege	Magen	Haut	Gallen- gang
77,5%	21,9%	-	-	2,6%	2,6%	4,0%	7,9%	3,3%	-
117/151	16/73	-	-	4/151	4/151	6/151	12/151	5/151	-

**Tabelle 23: Lokalisation der Tumorerkrankungen zweitgradiger Verwandter des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei und drei**

Kolorektum	Uterus	Dünndarm	Pankreas	Ovar	Gehirn	Harnwege	Magen	Talgdrüse	Gallengang
51,3%	20,0%	7,2%	9,2%	5,3%	9,9%	6,6%	18,4%	3,3%	2,0%
78/152	15/75	11/152	14/152	4/75	15/152	10/152	28/152	5/152	3/152

#### **4.8 Änderung des Vorsorgeverhaltens der erfassten Kollektive durch den Test**

##### **4.8.1 Änderung des Vorsorgeverhaltens des Risikokollektivs im Allgemeinen**

Leider wurden die gestellten Fragen nicht von der Gesamtheit des erfassten Risikokollektivs beantwortet.

Es waren bereits 34,4% (11/32) der Personen aus unserem Risikokollektiv in eine risikogerechte Vorsorge integriert (siehe Abb.39).

Es entschlossen sich 62,5% (20/32) des erfassten Risikokollektivs durch den Test, ihr Vorsorgeverhalten zu verändern und 55,0% (11/20) möchten nun an der allgemeinen Darmkrebsvorsorge teilnehmen.

In intensivierte Vorsorgemaßnahmen möchten nun 45,0% (9/20) des Risikokollektivs integriert werden.

Bei 15,0% (3/20) des Risikokollektivs war das Vorliegen eines Polyposis-Syndroms wahrscheinlich. Für 10,0% (2/20) trafen die Amsterdam- und für 5,0% (1/20) die Bethesdakriterien nach Umar zu.

Es stammten 40,0% dieser Personen (8/20) aus Risikofamilien für familiären Darmkrebs in denen die Amsterdam- beziehungsweise Bethesdakriterien zutrafen. In 30,0% (6/20) der Risikofamilien war der Stammbaum zwar auffällig, aber nicht eindeutig.

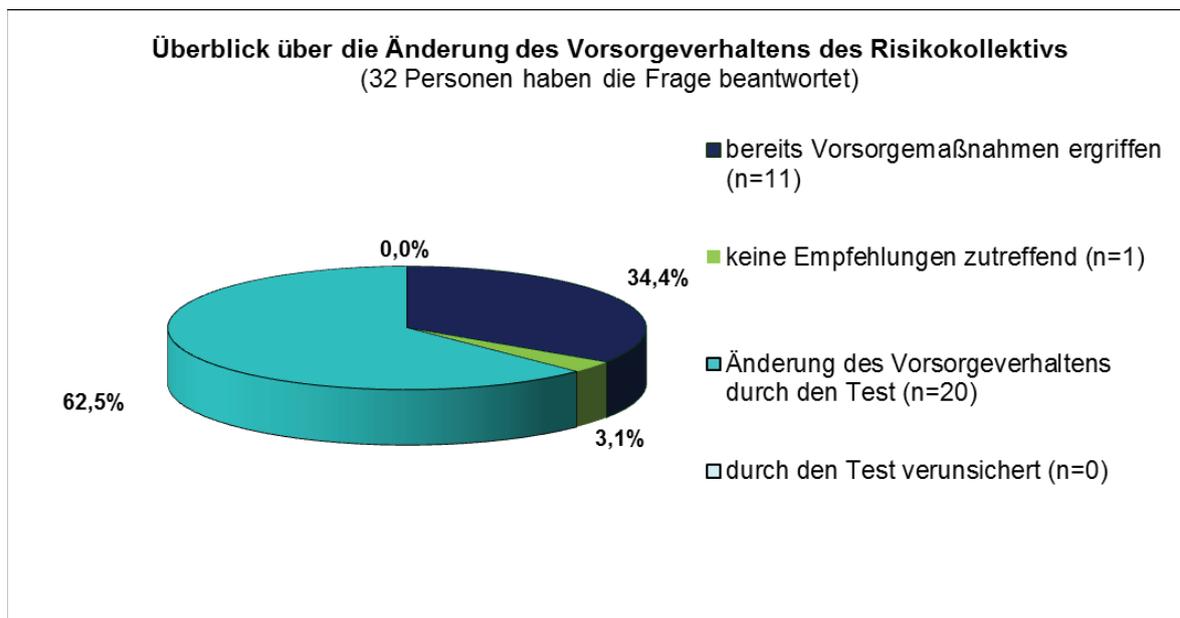


Abbildung 39: Änderung des Vorsorgeverhaltens des Risikokollektivs (n=32)

#### 4.8.2 Änderung des Vorsorgeverhaltens der Kollektive im Einzelnen

##### 4.8.2.1 Darmspiegelung

Es äußerten sich 17 Testnutzer im Alter von 50 Jahren oder älter mit Risikokategorie null und eins zu der Frage, ob eine Darmspiegelung im Rahmen der allgemeinen Darmkrebsvorsorge schon erfolgt sei.

Bei 52,9% (9/17) war dies bereits der Fall gewesen. Bei 47,1% (8/17) der Testnutzer war eine Ileokoloskopie im Rahmen der Darmkrebsvorsorge noch nicht durchgeführt worden.

Nach Erhalt der Risikoeinschätzung mit Risikokategorie null und eins erklärten 62,5% (5/8) der Testnutzer im Alter von 50 Jahren aufwärts, dass sie nun an einer Ileokoloskopie im Rahmen der allgemeinen Darmkrebsvorsorge teilnehmen wollten.

Von den Betroffenen, für die die Empfehlungen von Risikokategorie zwei, drei und vier gegeben wurden, haben 39 Personen diese Frage beantwortet.

Eine Darmspiegelung kam nun für 92,3% (36/39) dieses Risikokollektivs in Frage und für 7,7% (3/39) nicht (siehe Abb.40). Unter den Ablehnenden waren zwei Frauen und ein Mann.

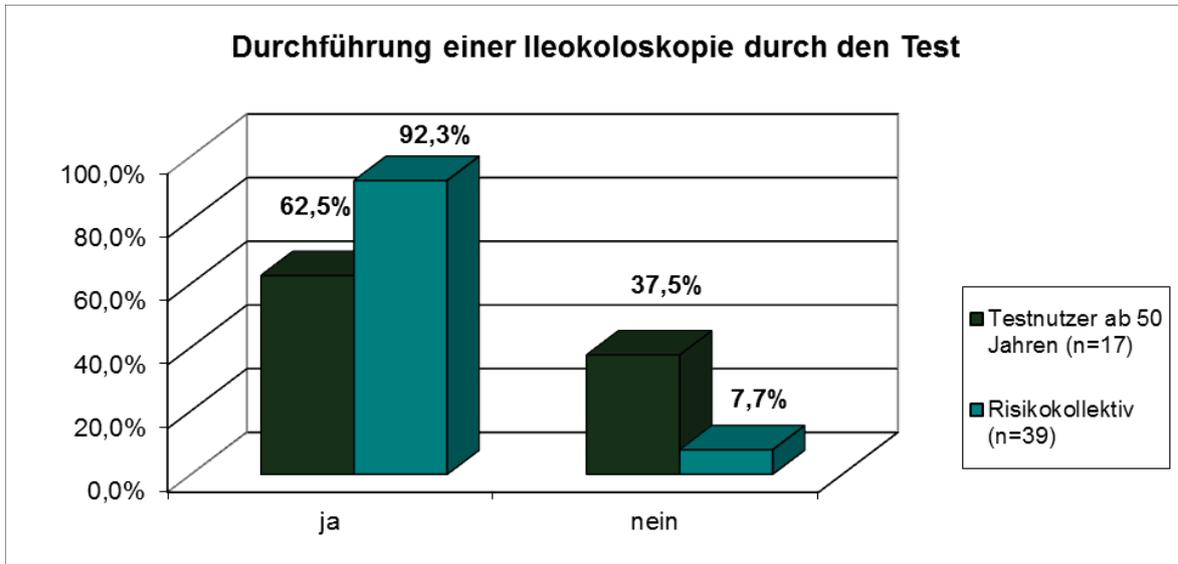
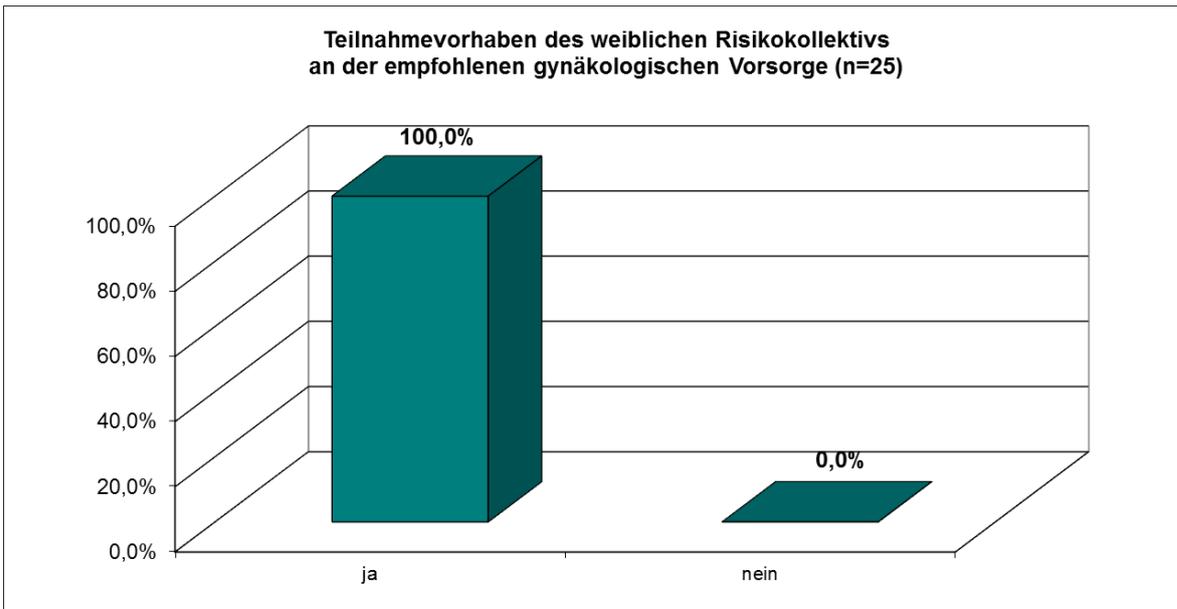


Abbildung 40: Durchführung einer Ileokoloskopie durch den Test

#### 4.8.2.2 Teilnahme des Risikokollektivs an gynäkologischen Vorsorgemaßnahmen

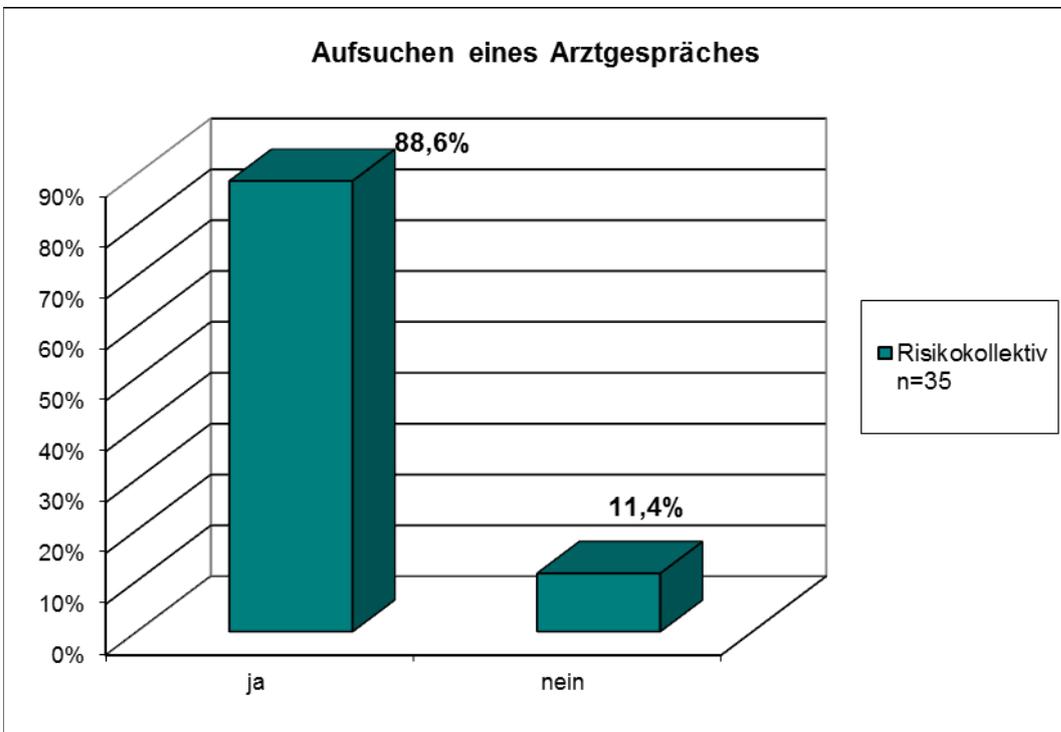
Es möchten nun alle (25/25) Frauen des Risikokollektivs gynäkologische Vorsorgemaßnahmen ergreifen, die ihnen im Rahmen der erhöhten Risikoeinschätzung in unserem Test empfohlen wurden (siehe Abb.41).



**Abbildung 41: Ergreifen gynäkologischer Vorsorgemaßnahmen nach Risikoeinschätzung**

**4.8.2.3 Personen innerhalb des Risikokollektivs, die jetzt das Arztgespräch suchen**

Von den 35 Personen des Risikokollektivs, die die Frage beantwortet haben, gaben nun 88,6% (31/35) an, einen Arzt konsultieren zu wollen. Für 11,4% (4/35) kommt dies nicht in Betracht (siehe Abb.42).

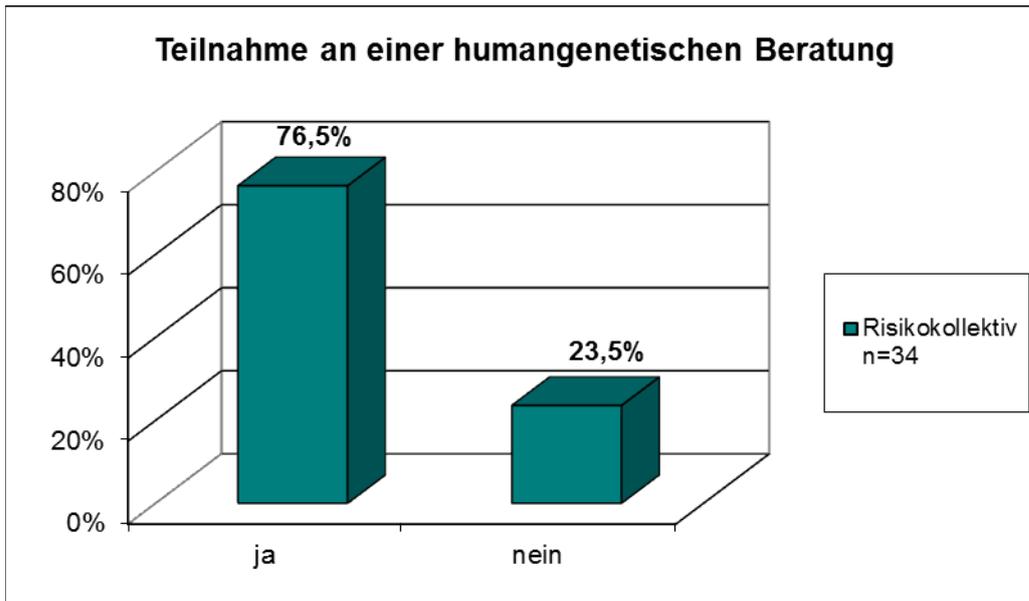


**Abbildung 42: Konsultation eines Arztes aufgrund der Risikoeinschätzung (n=35)**

#### 4.8.2.4 Teilnahme des Risikokollektivs an einer humangenetischen Beratung

Es entschlossen sich 76,5% (26/34) des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei bis vier, an einer humangenetischen Beratung teilzunehmen (siehe Abb.47).

Hierunter fallen von denen, die diese Frage beantwortet haben, alle Personen mit der höchsten Risikoeinschätzung für ein Lynch-Syndrom (6/6, Risikokategorie drei) und alle mit einem Risiko für ein Polyposis-Syndrom (4/4). Für 23,5% (8/34) des Risikokollektivs kommt die Teilnahme an einer humangenetischen Beratung nicht in Frage.

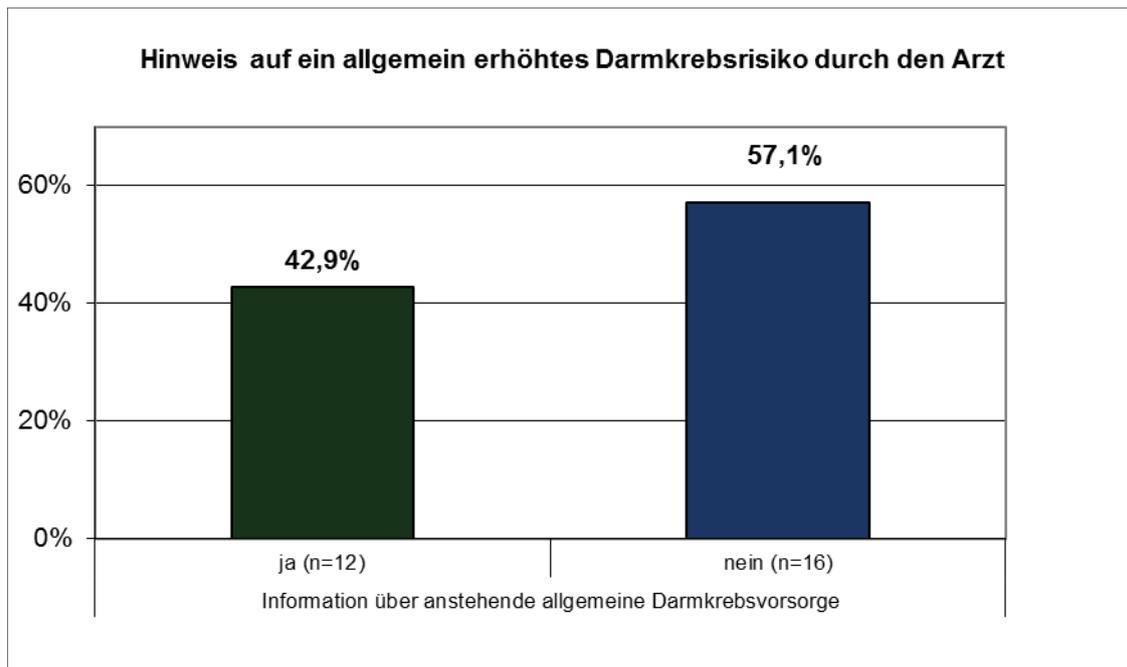


**Abbildung 43: Teilnahme an einer humangenetischen Beratung nach Risikoeinschätzung**  
34 Personen aus dem Risikokollektiv haben diese Frage beantwortet.

### **4.9 Vorsorgeverhalten von Testnutzern und Risikokollektiv vor Testdurchführung**

#### **4.9.1 Bisherige Kenntnisse über ein allgemein erhöhtes Darmkrebsrisiko**

Von 132 Testnutzern im Alter von 50 Jahren und älter haben 21,2% (28/132) die Frage beantwortet, ob der Hinweis auf ein allgemein erhöhtes Darmkrebsrisiko durch einen Arzt bereits erfolgt sei. Es wurden 42,9% (12/28) der Testnutzer bereits auf ein erhöhtes Darmkrebsrisiko hingewiesen. Diesen Hinweis hatten 57,1% (16/28) der Testnutzer noch nicht erhalten (siehe Abb.44).



**Abbildung 44: Hinweis auf ein allgemein erhöhtes Darmkrebsrisiko durch den Arzt**  
28 Personen im Alter von 50 Jahren oder älter haben diese Frage beantwortet.

#### 4.9.2 Kenntnisse über ein familiäres Darmkrebsrisiko und Vorsorge vor Testdurchführung

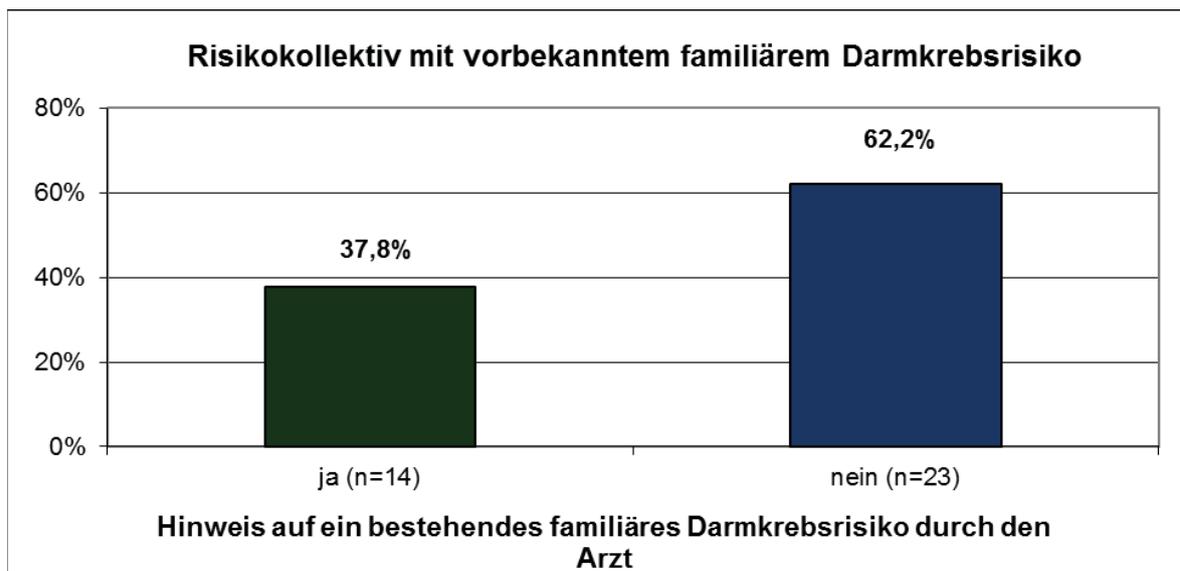
Insgesamt beantworteten 37 Personen aus dem Risikokollektiv (125) die Frage, ob sie bereits vor der Testdurchführung von ihrem Arzt über ein bestehendes familiäres Darmkrebsrisiko informiert worden seien. Es gaben 62,2% (23/37) dieser Personen an, dass dies noch nicht erfolgt sei (siehe Abb.49). Davon waren 39,1% (9/23) erkrankt und 60,9% (14/23) gesund. Unter den Vorerkrankten befanden sich 77,8% (7/9) mit einem kolorektalen Karzinom und 22,2% (2/9) mit einem Polypen beziehungsweise einem Adenom. Dieses war vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden.

Insgesamt waren alle Personen, für die das Vorliegen eines Polyposis-Syndroms wahrscheinlich war (Risikokategorie vier), bereits über ein familiäres Darmkrebsrisiko informiert worden. Es waren 42,9% (3/7) des Risikokollektivs mit Risikokategorie drei noch nicht über ein erhöhtes Risiko für das Bestehen eines Lynch-Syndroms informiert worden. Unter den Letzteren befanden sich 66,7% (2/3), für die die Amsterdamkriterien zutrafen. Die dritte Person aus dem Risikokollektiv erfüllte die Bethesdakriterien.

Der größte Anteil (87,0%) (20/23) des noch nicht informierten Risikokollektivs erhielt als Risikoeinschätzung Risikokategorie zwei.

Für drei dieser 20 Personen trafen die Bethesda-Kriterien nach Umar zu. Bei drei weiteren war vor dem 50. Lebensjahr (2/3), beziehungsweise danach, ein Polyp/Adenom diagnostiziert worden.

Es waren 75,0% (15/20) gesund. In 40,0% (6/15) der Familien dieser Personen trafen die Bethesda-Kriterien nach Umar zu. In drei weiteren Familien wurde ein Lynch-Syndrom-assoziiertes Tumor bei einem erstgradigen Angehörigen vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert.



**Abbildung 45: Vorinformation über ein bestehendes familiäres Darmkrebsrisiko**, 37 Personen aus dem Risikokollektiv haben die Frage beantwortet

#### 4.9.3 Darmspiegelung bei Testnutzern mit Risikokategorie null und eins

Bei 57,1% (8/14) der Testnutzer ohne Risiko für ein Lynch- beziehungsweise Polyposis-Syndrom wurde bereits eine Darmspiegelung im Rahmen der allgemeinen Darmkrebsvorsorge durchgeführt. Im Rahmen der Untersuchung wurden bei 62,5% (5/8) der Testnutzer Polypen/Adenome oder Krebserkrankungen diagnostiziert.

Das Durchschnittsalter bei Darmspiegelung lag bei 57 Jahren mit einer Standardabweichung von 6 Jahren.

#### 4.9.4 Darmspiegelung bei dem erfassten Risikokollektiv

Innerhalb des Risikokollektivs war bereits bei 74,2% (28/35) eine Darmspiegelung im Rahmen einer aufgetretenen klinischen Symptomatik oder der Darmkrebsvorsorge durchgeführt worden. Hierunter fielen alle drei Personen aus dem Risikokollektiv mit Risikokategorie vier (100%), 87,5% des Risikokollektivs mit Risikokategorie drei (6/7) und 79,2% des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei (19/24), die diese Frage

beantwortet haben. Bei 16,7% (1/6) der gesunden Personen mit Risikokategorie drei und bei 26,3% (5/19) der gesunden Personen mit Risikokategorie zwei, gab es einen ärztlichen Hinweis auf eine familiäre Darmkrebsbelastung, welche die Durchführung einer Ileokoloskopie nach sich zog. In allen Fällen war hier die Ileokoloskopie mit 35 Jahren oder früher durchgeführt worden.

Bei 100% (3/3) des Risikokollektivs mit Risikokategorie vier, 83,3% (5/6) des Risikokollektivs mit Risikokategorie drei und 68,4% (13/19) des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei waren im Rahmen der Ileokoloskopie Krebserkrankungen beziehungsweise Polypen/Adenome diagnostiziert worden.

Bei diesen Patienten ist also nicht ausgeschlossen, dass die Ileokoloskopie im Rahmen von bestehenden Symptomen stattfand und nicht im Rahmen einer allgemeinen oder intensivierten Darmkrebsvorsorge.

Bei 57,8% (11/19) dieser Patienten mit Risikokategorie zwei und 33,3% (2/6) der Patienten mit Risikokategorie drei erfolgte nach Detektion der Krebserkrankungen beziehungsweise der Adenome/Polypen kein ärztlicher Hinweis auf eine familiäre Darmkrebsbelastung.

Das Alter dieser Personen bei Durchführung der Ileokoloskopie lag im Durchschnitt bei 40 Jahren mit einer Standardabweichung von 11 Jahren.

Das Durchschnittsalter der Personen, die zum Risikokollektiv zählten, betrug hierbei im Durchschnitt 28 Jahre mit einer Standardabweichung von 4,5 Jahren.

#### ***4.10 Bewertung des Tests und dessen Handling***

##### ***4.10.1 Erreichbarkeit***

Wir fragten zunächst die Testnutzer, über welchen Weg sie die Testoberfläche erreichten.

Durch Betätigen einer Suchmaschine haben 29,4% (193/656) den Test erreicht. Der Test wurde von 20,6% der Testnutzer (135/656) direkt aufgerufen.

Über einen Link haben 14,2% (93/656) den Test erreicht.

Medien und Presse machten 9,5% (62/656) der Testnutzer auf den Test aufmerksam.

Freunde und Familie regten 8,7% (57/656) von ihnen dazu an, den Test durchzuführen.

Auf Empfehlung ihres Arztes beziehungsweise ihrer Ärztin führten 3,7% (24/656) der Testnutzer diesen Test durch.

Die übrigen 14% (92/656) der Testnutzer erreichten den Test auf einem anderen Weg.

Zu der Frage, ob der Test ständig und schnell erreichbar war, äußerten sich 108 beziehungsweise 107 Testnutzer.

Es sahen 78,7% (85/108) die ständige Erreichbarkeit und 74,8% (80/107) die schnelle Erreichbarkeit des Tests als Vorteil an (siehe Abb.46).

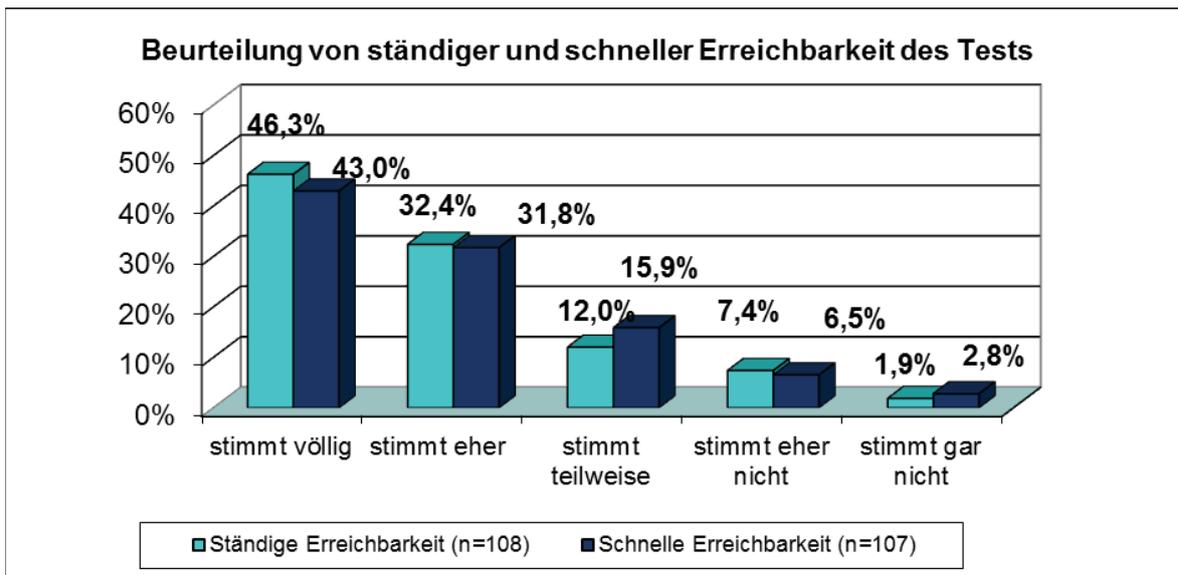


Abbildung 46: Beurteilung der ständigen und schnellen Erreichbarkeit des Tests von 108 beziehungsweise 107 Testnutzern

#### 4.10.2 Informativität

Auch die Informativität unseres Tests konnte bewertet werden.

Es schätzten 117 Testnutzer ihren Informationsstand zum Thema „familiärer Darmkrebs“ vor und nach Verwendung unseres Tests ein. Davon gehörten 79 Personen zum Risikokollektiv. Die Bewertung erfolgte in Schulnoten (siehe Tabelle 24 und Abb.47).

Tabelle 24: Beurteilung der Informativität des Tests durch die Testnutzer

	Information der Testnutzer			
	vor dem Test		nach dem Test	
	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>	<i>absolute Häufigkeit</i>	<i>relative Häufigkeit</i>
<b>sehr gut</b>	19/117	16,24%	37/117	31,62%
<b>gut</b>	31/117	26,50%	57/117	48,72%
<b>befriedigend</b>	26/117	22,22%	8/117	6,85%
<b>ausreichend</b>	6/117	5,13%	9/117	7,69%
<b>mangelhaft</b>	24/117	20,51%	3/117	2,56%
<b>ungenügend</b>	11/117	9,40%	3/117	2,56%

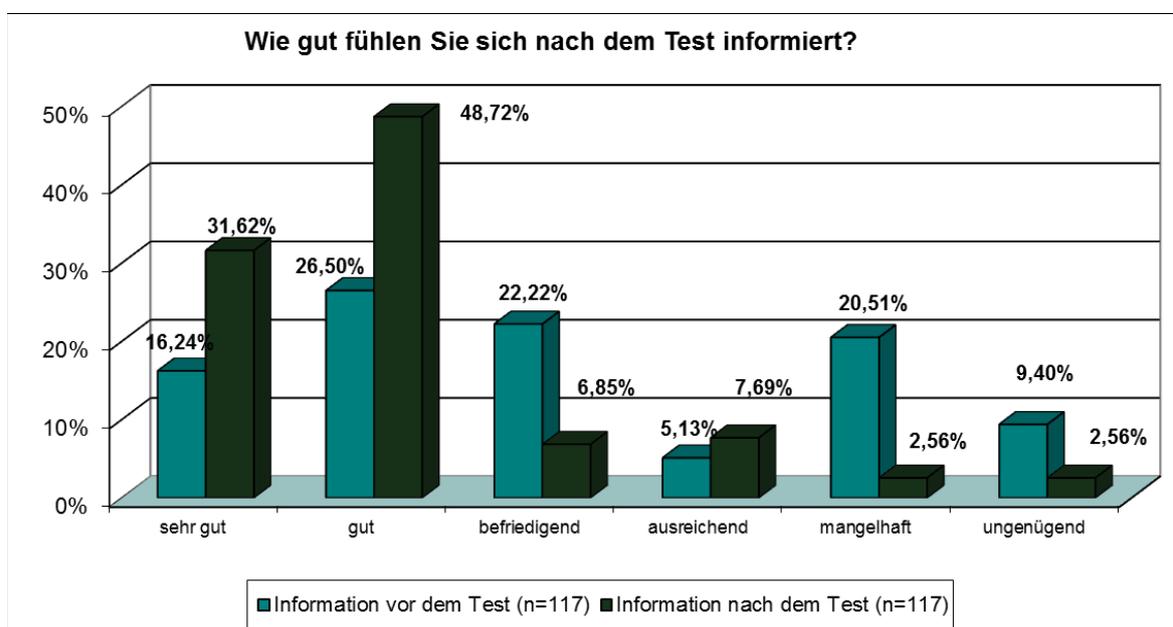
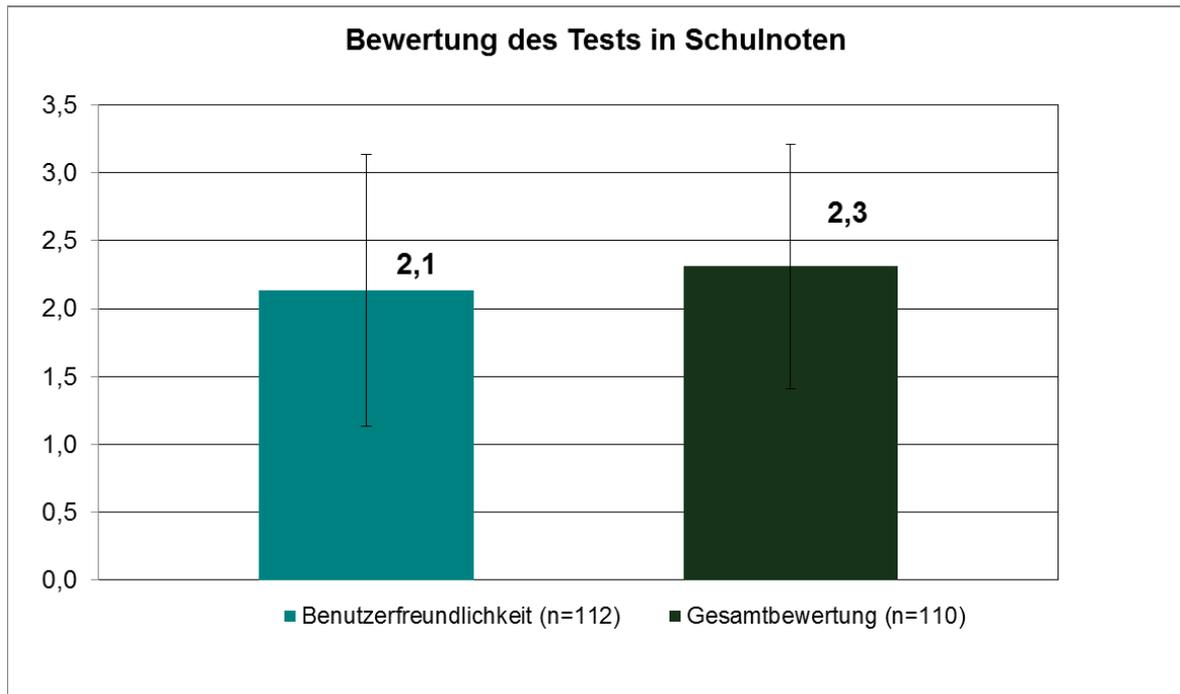


Abbildung 47: Beurteilung der Informativität des Tests durch 117 Testnutzer

#### 4.10.3 Gesamtbewertung des „Krebsrisikotests“ und dessen Benutzerfreundlichkeit



**Abbildung 48: Bewertung der Benutzerfreundlichkeit und Gesamtbewertung des Tests**

Die Standardabweichung im Rahmen der Bewertung der Benutzerfreundlichkeit betrug 1,0. Die Standardabweichung im Rahmen der Gesamtbewertung betrug 0,9.

Es bewerteten 112 beziehungsweise 110 Testnutzer unseren Test und seine Benutzerfreundlichkeit (siehe Abb.48).

In der Gesamtbewertung des „Krebsrisikotests“ wurde zehnmal die Note sehr gut (9,1%) vergeben, 69-mal die Note gut (62,7%), 23-mal ein befriedigend (20,9%), fünfmal die Note ausreichend (4,5%), einmal die Note mangelhaft (0,9%) und zweimal die Note ungenügend (1,8%).

Bezogen auf die Benutzerfreundlichkeit vergaben die Testnutzer 27-mal die Note sehr gut (24,1%), 58-mal die Note gut (51,8%), 19-mal ein Befriedigend (17%), dreimal die Note ausreichend (2,7%), dreimal die Note mangelhaft (2,7%) und zweimal die Note ungenügend (1,8%).

#### 4.10.4 Bewertung des Handlings im Einzelnen

Um die Benutzerfreundlichkeit des „Krebsrisikotests“ weiter zu verbessern, konnten die Testnutzer die Dauer des Tests, die Navigation, die Farbgestaltung und die gewählte Schriftgröße bewerten. Zwischen 111 und 112 Testnutzer nahmen an dieser Bewertung teil.

Der Test erhielt eine gute Gesamtbewertung (siehe Abb.49).

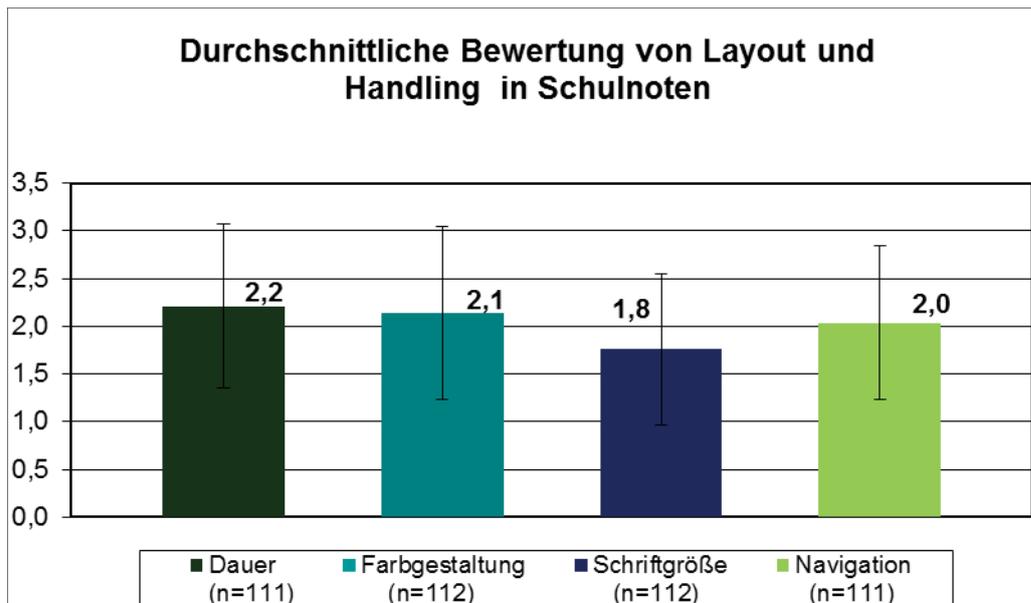


Abbildung 49: Durchschnittliche Bewertung von Layout und Handling des Tests

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Aspekte der Risikoeinschätzung unseres Tests und Vergleich mit anderen Modellen

Die Amsterdamkriterien weisen eine wesentlich geringere Sensitivität auf als die Bethesda-kriterien. Die Sensitivität der Amsterdamkriterien beläuft sich in Studien auf 28-50% [20,53,54]. Die Sensitivität der Bethesda-kriterien liegt mit 75-90% höher [20,55]. Ihre Spezifität ist aber mit 25% deutlich geringer als die der Amsterdam-I-Kriterien (61%) und die der Amsterdam-II-Kriterien (67%) [56].

Um eine genauere Vorhersage für das Vorliegen einer MMR-Genmutation treffen zu können als es mit den Risikokriterien möglich ist, wurden daher bereits einige Risikomodelle entwickelt. Ihre Verwendung ist allerdings ausschließlich Ärzten oder medizinischem Fachpersonal vorbehalten.

Der in dieser Arbeit analysierte „Krebsrisikotest“ ermöglicht erstmals „Nichtmedizinern“ eine individuelle und differenzierte Risikoeinschätzung für familiären Darmkrebs.

Es soll durch diesen Test jeder die Möglichkeit erhalten, sein individuelles familiäres Darmkrebsrisiko zu hinterfragen und sich über dieses Thema umfangreich zu informieren. Vor allem wird Wert darauf gelegt, nicht mit prozentualen Häufigkeiten zu rechnen, sondern mit einer für den Laien verständlichen Aussage zu arbeiten. Die Validierung dieses „Krebsrisikotests“ erfolgte innerhalb eines definierten Kollektivs von

Mutationsträgern mit humangenetisch evaluierten Stammbäumen. Es fand eine entsprechende Einholung histologischer Befunde zur Überprüfung der von Patienten (vor allem über ihre Angehörigen) gemachten Angaben zu Karzinomen statt.

Bei der Eingabe der Stammbäume von 102 MMR-Gen Mutationsträgern aus 53 Familien erfolgte in 99,0% der Fälle (101/102) eine entsprechend korrekte Risikoeinschätzung für ein Lynch-Syndrom auf der Basis des von uns entwickelten Algorithmus.

Dies spricht dafür, dass unser Algorithmus zuverlässig Träger einer MMR-Genmutation als Personen mit einem erhöhten Risiko für ein Lynch-Syndrom erfasst.

Die wichtigsten und aktuellsten, bereits existierenden Risikomodelle für das Lynch-Syndrom seien hier mit Leiden, AIFEG, MMR Predict, MMR Pro und PREMM 1,2, das von Kastrinos 2011 zu PREMM 1,2,6 weiterentwickelt wurde, genannt [57,58,59,60,61,62]. Seit Existenz dieser Risikomodelle fanden zahlreiche Validierungen hinsichtlich Spezifität und Sensitivität dieser Modelle statt.

Zuletzt wurden von Khan et al. das MMR Predict, MMR Pro und PREMM 1,2,6 Risikomodell in einer multizentrischen Studie mit Indexpersonen unterschiedlicher ethnischer Herkunft evaluiert [63]. Zusammenfassend wurde für jedes Risikomodell eine Berechtigung ausgesprochen mit dem Hinweis darauf, dass das PREMM 1,2,6 Modell zwar das Einzige sei, was neben dem Endometriumkarzinom auch andere Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore berücksichtigt, jedoch nicht den MSI-H Status eines Karzinoms, was auch in unserer Risikoeinschätzung nicht der Fall ist.

In den Modellen PREMM 1,2,6 und PREMM 1,2 wird nur das Auftreten von Endometriumkarzinomen für sich betrachtet. Das Auftreten von allen anderen, extra-kolonischen, Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankungen wird nicht weiter differenziert.

In unserer online Risikoeinschätzung werden Uteruskarzinome und alle anderen extra-kolonischen, Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankungen getrennt voneinander erfasst. Diese Differenzierung hat Auswirkungen auf die Risikoeinschätzung.

Magenkarzinome haben neben kolorektalen Karzinomen, Endometriumkarzinomen, Dünndarmkarzinomen und Karzinomen der ableitenden Harnwege bei der Risikobewertung für ein Lynch-Syndrom einen höheren Stellenwert, als Karzinome des Ovar, des Pankreas, der Gallengänge, des Gehirns oder der Haut. Das Lebenszeitrisiko für Mutationsträger an einem Magenkarzinom zu erkranken ist, im Vergleich zu allen anderen

Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankungen, am drittgrößten [49]. Nach Untersuchungen von Barrow und Watson wäre auch eine höhere Bewertung von Ovarialkarzinomen im Rahmen unserer Risikoeinschätzung zu diskutieren [64,65].

Dies könnte in einer neuen Version unseres Tests berücksichtigt werden.

Wurden bei Indexpersonen syn- beziehungsweise metachrone kolorektale Karzinome oder andere metachrone Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore diagnostiziert, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Lynch-Syndroms [66].

Bei bis zu 40-45% der Träger einer MMR-Genmutation werden synchrone oder metachrone kolorektale oder Lynch-Syndrom-assoziierte Tumore beobachtet [50].

In dem zur Validierung des Algorithmus herangezogenen Kollektiv von Mutationsträgern war dies bei 41,2% (21/51) der von uns untersuchten, erkrankten und nicht verwandten Mutationsträger der Fall. Es war auffällig, dass für 57,1% (12/21) dieser Mutationsträger die Amsterdamkriterien aber nicht zutrafen.

In diesem Zusammenhang zeigte sich auch, dass in den Familien von 61,9% (13/21) der gesunden Mutationsträger zum Zeitpunkt des Mutationsnachweises achtmal erstgradige, viermal zweitgradige Verwandte und sogar in einer Familie erst- und zweitgradige Verwandte an meta- beziehungsweise synchronen Tumoren erkrankt waren. In 53,8% (7/13) der Familien dieser gesunden Mutationsträger trafen die Amsterdamkriterien ebenfalls nicht zu.

Damit war es für uns gerechtfertigt, das Risiko solcher Indexpersonen in unserer Risikoeinschätzung für das Lynch-Syndrom mit der höchsten Risikokategorie zu bewerten.

Im Rahmen des Lynch-Syndroms liegt in allen Fällen eine Adenom-Karzinom Sequenz vor. Des Weiteren entspricht die Anzahl der Polypen, die bei Lynch-Syndrom Patienten festgestellt wurde, der der Normalbevölkerung [38,29].

Der Begriff HNPCC ist folglich nicht mehr zeitgemäß.

Es stellt sich natürlich die Frage, warum Polypen innerhalb der Risikokriterien dann noch nicht offiziell berücksichtigt werden.

Im Fall eines hyperplastischen Polypen ist die Pathologie auf eine Apoptosehemmung begrenzt, was zu einer verlängerten Lebensdauer der Zellen, aber erst einmal nicht zu ihrer Entartung zu führen schien [67]. Auf der anderen Seite beschrieben Hawkins und Kollegen

bereits 2001, dass das Entstehen von serratierten Adenomen aus hyperplastischen Polyphen über den sogenannten *serrated pathway* erfolgt [68]. Dieser gilt heute als bewiesen.

Liljegren et al. zeigten 2008, dass die Anzahl von serratierten Adenomen bei Lynch-Syndrom Patienten mit deren Alter anstieg. In der CAPP 2 Studie war bei 37% von 695 untersuchten Mutationsträgern ein solches Adenom diagnostiziert worden [69].

Bei serratierten Adenomen liegt eine Störung der Zellteilung auf dem Boden der Krypte vor, was mit einem erhöhten Entartungspotential und bei hoher Mikrosatelliteninstabilität auch mit einer beschleunigten Entartung einhergeht [70]. Die Entartung eines serratierten Adenoms kann dann innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren erfolgen [67].

Da es uns wichtig war, Personen mit einem erhöhten Risiko für ein Lynch-Syndrom möglichst früh als solche zu erkennen, wurden in unserem „Krebsrisikotest“ erstmals Polyphen bei der Risikoeinschätzung berücksichtigt.

In einer neueren Studie wird postuliert, dass serratierte Adenome hauptsächlich als *precursor*-Läsionen der sporadischen MSI-H anzusehen seien, während tubuläre Adenome als *precursor*-Läsionen bei der familiären Form der MSI-H, im Rahmen eines Lynch-Syndroms aufträten. Beide Adenomformen sind in ihrer Lokalisation (rechtsseitiges Kolon) und ihren weiteren histologischen Eigenschaften (muzinös, mit lymphozytären Infiltraten) aber nahezu identisch [69].

Die Differenzierung einer sporadischen von einer familiären MSI-H kann durch diesen Test daher nicht erbracht werden. Sie bleibt der Expertise eines Humangenetiklers überlassen, welcher im konkreten Fall eine BRAF-Mutationsanalyse durchführen wird.

Adenome werden im PREMM 1,2 und im PREMM 1,2,6 Modell im Rahmen der Risikoeinschätzung zwar auch berücksichtigt, in der dem PREMM 1,2,6 Modell zugrunde liegenden Online-Befragung des Dana Faber Cancer Institutes jedoch nicht mehr abgefragt.

Das Risiko für extra-kolonische Manifestationen bei männlichen Patienten mit einem Lynch-Syndrom liegt bei 26,5% und bei weiblichen bei 47,4%. Für Frauen ist das Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken bei Vorliegen einer MSH6-Genmutation besonders erhöht [64]. Der Begriff HNPCC wird also der Bedeutung der extra-kolonischen Tumore nicht gerecht und wurde auch deshalb wieder fallengelassen.

Da auch die extra-kolonischen Karzinome im Rahmen des Lynch-Syndroms zum Teil durch eine Adenom-Karzinom Sequenz entstehen, haben wir in unserem Algorithmus auch

Polypen/Adenome in Duodenum, den ableitenden Harnwegen, dem Uterus und dem Magen bei der Risikoeinschätzung berücksichtigt.

Sicherlich sind die Übergänge zu Polyposis-Syndromen mit einer geringeren Anzahl von Polypen fließend. Hier sind zum Beispiel die autosomal dominant vererbte attenuierte FAP oder die autosomal rezessiv vererbte MUTYH-assoziierte Polyposis, kurz MAP zu nennen. Diese Syndrome sind klinisch de facto nicht unterscheidbar und auch nicht mit einem Online-Test zu erfassen. Auch hier ist die Expertise der Humangenetiker gefordert, die Befunde einzuholen und bei den Patienten durch eine molekulargenetische Diagnostik zur Syndromeinteilung zu verhelfen.

Auch die verschiedenen Polyposis-Syndrome zu unterscheiden, wäre sicher eine Überforderung eines solchen oder ähnlichen Tests beziehungsweise dessen Nutzer. Das Einholen der histologischen Ergebnisse und eine entsprechend detaillierte Stammbaumbewertung können auch hier nur in einem ärztlichen Gespräch mit entsprechender Expertise erfolgen. Sicher muss man hier die Grenze ziehen und vor allem diese Kollektive in einem persönlichen Beratungsgespräch weiter differenzieren.

### ***5.2 Besonderheiten des durch unseren Test erreichten Risikokollektivs***

Die Prädisposition für ein Lynch-Syndrom wird häufig erst bei Erkrankung der Indexperson erkannt. Auch Amsterdam- und Bethesdakriterien postulieren in fast allen ihrer Kriterien eine Erkrankung der Indexperson.

Kolleginnen und Kollegen sehen sich oft erst dann veranlasst eine Stammbaumerhebung durchzuführen und das Tumorgewebe auf eine MMR-Genmutation zu untersuchen, wenn ein kolorektales Karzinom bei einem Patienten vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde.

Das Ziel unseres Tests war es, die für familiären Darmkrebs prädisponierten Personen möglichst noch vor Auftreten der Ersterkrankung zu erreichen und ihnen so risikoadaptierte Vorsorgemaßnahmen zu ermöglichen.

Tatsächlich waren 72,8% unseres Risikokollektivs gesund (91/125).

Hiervon erhielten sogar 17,6% (16/91) die höchste Risikoeinschätzung für ein Lynch-Syndrom, nämlich Risikokategorie drei. Es stammten 49,5% (45/91) des gesunden Risikokollektivs aus Familien in denen die Bethesdakriterien nach Umar zutrafen und 4,4% (4/91) aus Familien mit zutreffenden Amsterdamkriterien. Dies verdeutlicht, dass eine Risikoeinschätzung gerade auch für gesunde Personen auf der Basis einer

Stammbaumerhebung von elementarer Bedeutung ist. Gesunde Personen finden nur selten den Weg zu einem Arzt und noch viel seltener zu einem humangenetischen Beratungsgespräch. Aber gerade dieses Kollektiv gilt es durch eine risikoadaptierte Vorsorge vor einer Krebserkrankung zu bewahren oder sie zumindest in einem frühen Stadium zu erkennen.

Nachdem wir unsere Risikokriterien um das Vorhandensein von Polypen/Adenomen erweiterten, wurden von uns dahingehend insgesamt 21 Probanden erfasst. Hiervon waren bei 95,2% (20/21) der Probanden ausschließlich Adenome beziehungsweise Polypen und keine Krebserkrankungen diagnostiziert worden.

Es war nicht verwunderlich, dass diese sich bei 95,2% (20/21) des Risikokollektivs im Kolorektum befanden. Erwartungsgemäß zeigte sich auch eine Untergruppe innerhalb des Risikokollektivs mit einem erhöhten Risiko für eines der Polyposis-Syndrome.

Dessen Anteil an allen Personen mit Risikokategorie zwei bis vier mit einer ausschließlichen Diagnose von Polypen/Adenomen fiel aber mit 9,5% (2/21) erstaunlich gering aus.

Auffällig war, dass sogar insgesamt mehr Probanden, bei denen bereits Polypen diagnostiziert worden waren, Risikokategorie drei erhielten (10/21) als Risikokategorie vier (2/21).

Ein Grund dafür könnte die durch den Test nicht mögliche scharfe Abgrenzung eines Lynch-Syndroms von einem Polyposis-Syndrom mit einer geringeren Adenom-beziehungsweise Polypenanzahl, wie zum Beispiel der attenuierten FAP oder der MUTYH-assoziierten Polyposis sein. So waren bereits bei sechs der acht Probanden meta-beziehungsweise synchrone Polypen/Adenome und bei einer Probandin ein metachrones kolorektales Karzinom diagnostiziert worden.

Bei den übrigen beiden Probanden zeigten sich aber Stammbaumauffälligkeiten, die auf ein erhöhtes Risiko für ein Lynch-Syndrom hindeuteten.

Es hätten sogar bei drei Personen aus dem Risikokollektiv die Amsterdamkriterien und bei weiteren sieben die Bethesdakriterien nach Umar gegriffen, wenn, anstelle eines Polypen, ein Karzinom bei dem betroffenen Probanden diagnostiziert worden wäre. Dies macht einen Anteil von 50,0% (10/20) der Probanden unseres Risikokollektivs aus, bei dem ausschließlich Adenome/Polypen diagnostiziert worden sind.

Die Erweiterung des Algorithmus um Polypen/Adenome im Hinblick auf die Detektion der Prädisposition für ein Lynch-Syndrom ist also durchaus sinnvoll. Leider haben wir mit den Betroffenen bisher nicht in Kontakt treten können, um unsere Risikoeinschätzung mit dem Nachweis einer MMR-Genmutation zu verifizieren. Eine unmittelbare Kontaktaufnahme mit dem Testnutzer, nach Testdurchführung, wird durch die geplante Option den Stammbaum auch ausdrucken zu können aber bald vereinfacht.

In der Literatur findet man eine große Spannweite des Lebenszeitriskos für die unterschiedlichen Tumorentitäten, wie sie im Rahmen eines Lynch-Syndroms vorkommen. So wird das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms hier mit einem Lebenszeitrisiko zwischen rund 28% und 75% angegeben. Für das Endometriumkarzinom beläuft sich das Lebenszeitrisiko von Lynch-Syndrom Patienten auf 27% bis 71%. Das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom wird mit 3% bis 13% beziffert [20,30,71]. Für das Magenkarzinom besteht hiernach ein Lebenszeitrisiko zwischen 2% und 13%. Es wird, wie oben bereits aufgeführt, als dritthäufigster Tumor im Rahmen eines Lynch-Syndroms beschrieben [49].

Für das Urothelkarzinom wird ein Lebenszeitrisiko zwischen 1% und 12% und für das Auftreten von einem Gehirntumor im Rahmen eines Lynch-Syndroms eines von 1% bis 4% angegeben. Das Lebenszeitrisiko für Gallengangskarzinome wird mit 2% und das für Dünndarmkarzinome mit 4% bis 7% benannt [1,30,71]. Innerhalb der untersuchten Patientenkollektive können sich die Tumorlokalisationen in ihren Häufigkeiten maßgeblich unterscheiden.

Talgdrüsentumore und Gehirntumore kamen trotz dieser großen Spannweite bei unserem Risikokollektiv häufiger vor. Talgdrüsentumore treten im Rahmen eines Lynch-Syndroms sonst so sporadisch auf, dass bisher kein Lebenszeitrisiko für diese Tumorentität beschrieben wurde. In diesem Risikotest waren 7,7% aller bei unserem Risikokollektiv diagnostizierten Tumore Talgdrüsentumore.

Auch Gehirntumore waren bei 7,7% der Personen aus dem Risikokollektiv diagnostiziert worden und damit häufiger als in dem von Kastrinos beschriebenen Kollektiv vertreten [62]. Das Lebenszeitrisiko an einem Gehirntumor zu erkranken, liegt für Männer und Frauen in Deutschland bei 0,6-0,7%. In Deutschland waren im Jahre 2007-2008 5,7 von 100.000 Männern und 4,1 von 100.000 Frauen an Tumoren des ZNS erkrankt [72]. Das erfasste Kollektiv liegt also deutlich über dem durchschnittlich erkrankten.

### **5.3 Vorsorgeverhalten des Risikokollektivs vor und nach der Risikoeinschätzung**

In Zeiten der multimedialen Gesellschaft haben wir uns einer Online-Plattform bedient.

Durch den Vorteil der schnellen und ständigen Erreichbarkeit des Internets gelang es uns, ein Risikokollektiv zu erreichen, welches zum Teil noch nicht von einem Arzt über ein erhöhtes familiäres Darmkrebsrisiko informiert worden war.

Diesen Anteil machten 62,2% (23/37) des Risikokollektivs aus, das die Frage beantwortete. Da diese Beantwortung freiwillig erfolgte, äußerten sich leider nur 29,6% (37/125) des gesamten Kollektivs mit Risikokategorie zwei bis vier.

Von dem durch unseren Test erstmals informierten Risikokollektiv waren 60,9% (14/23) gesund. Aber auch die bereits Erkrankten 39,1% (9/23) erhielten hier erstmals die Möglichkeit, das Arztgespräch zu suchen und an einer humangenetischen Beratung teilzunehmen.

Auffällig war, dass bei Testdurchführung nur 34,4% (11/32) des erfassten Risikokollektivs in eine risikogerechte Vorsorge integriert waren.

Nicht nur die Teilnahme von Lynch-Syndrom Patienten an intensivierten Vorsorgemaßnahmen sondern auch die ihrer Angehörigen ist noch zu gering [2]. Die intensivierten Vorsorgeempfehlungen gelten aber nicht nur für Mutationsträger sondern auch insbesondere für deren erstgradige Verwandte. Unser „Krebsrisikotest“ bietet auch gesunden Angehörigen von Mutationsträgern die Möglichkeit, sich über ihr eigenes Risiko und über hieraus resultierende Vorsorgemaßnahmen zu informieren.

Ob gesunde Angehörige von Mutationsträgern mit unserem Test erreicht wurden, kann nicht bewiesen werden. Tatsache ist aber, dass sich mit 72,8% (91/125) sehr viele gesunde Personen innerhalb des Risikokollektivs befanden. Hiervon stammten immerhin 55,0% (50/91) aus Risikofamilien für familiären Darmkrebs, die auch Risikokriterien erfüllten.

Unser „Krebsrisikotest“ konnte das Vorsorgeverhalten des erfassten Risikokollektivs für familiären Darmkrebs durchaus positiv beeinflussen.

Es gaben nämlich 62,5% (20/32) der Personen mit Risikokategorie zwei bis vier nach der Risikoeinschätzung an, ihr Vorsorgeverhalten überdacht zu haben und nun an risikoadaptiven Vorsorgemaßnahmen teilnehmen zu wollen.

An einer Darmspiegelung wollten nun 92,3% (36/39) des erfassten Risikokollektivs teilnehmen, was sicherlich als Erfolg zu bewerten ist.

Auch eine humangenetische Beratung kam nun für 76,5% (26/34) des Risikokollektivs mit Risikokategorie zwei bis vier in Betracht. Alle Personen aus dem Risikokollektiv mit Risikokategorie drei, die die Frage beantwortet haben, waren hierunter (6/6).

Schon bei Analyse der soziodemografischen Merkmale unserer Testnutzer stellten wir fest, dass unsere Risikoeinschätzung von mehr Frauen als Männern durchgeführt worden war. So waren 46,3% (304/656) der Testnutzer männlich und 53,7% (352/656) weiblich.

Auch innerhalb des Risikokollektivs waren Frauen mit 65,6% (82/125) stärker vertreten als Männer (34,4%, 43/125).

Es ist bekannt, dass Frauen Vorsorgemaßnahmen öfter in Anspruch nehmen als Männer.

So wunderte nicht, dass alle Frauen (25/25) mit Risikokategorie zwei bis vier angaben, nach Erhalt der erhöhten Risikoeinschätzung intensivierete gynäkologische Vorsorgemaßnahmen durchführen lassen zu wollen.

Das Ziel unseres „Krebsrisikotests“ war es nicht ein ärztliches Gespräch zu ersetzen. Im Gegenteil: Das Aufsuchen eines Arztes beziehungsweise eines Humangenetiklers wird hierdurch nachweislich gefördert.

Gesundheitsstudien von 2010 und 2011 haben zwar gezeigt, dass das Einholen von Informationen zu gesundheitlichen Themen aus dem Internet dazu geführt hat, dass der Arzt als Informationsquelle keine Monopolstellung mehr hat [73]. „Chronisch kranke Menschen schätzen am Internet hierbei vor allem die Möglichkeit, sich über ihre Krankheit auszutauschen. Bei dieser Gruppe zeigt sich dann auch eine große Bereitschaft, ihr Verhalten einer veränderten Informationslage anzupassen [73].“

Handelt es sich aber um einen konkreten Anlass, ist das Vertrauen, das einem Arzt von Patienten entgegen gebracht wird größer, als das gegenüber dem Internet [73].

Der Arzt ist, für das mit unserem „Krebsrisikotest“ erreichte Risikokollektiv, bezogen auf gesundheitliche Fragestellungen, die Person, die das größte Vertrauen genießt. Auch wenn bisher 62,5% (20/32) des Risikokollektivs noch nicht von einem Arzt über ein familiäres Darmkrebsrisiko aufgeklärt worden waren, möchten nun 88,6% (31/35) das Arztgespräch suchen. Dabei gab aber in der Befragung keine der 20 Personen aus dem Risikokollektiv an, durch den Test verunsichert worden zu sein.

Durch unseren „Krebsrisikotest“ wird der Arzt folglich nicht ersetzt, sondern in seiner Position als kompetenter Ansprechpartner in konkreten Fragestellungen zu gesundheitlichen Themen gestärkt.

#### ***5.4 Steigerung der Teilnahme an der allgemeinen Darmkrebsvorsorge***

Immer noch ist die Teilnahmerate an der allgemeinen Darmkrebsvorsorge in Deutschland zu gering. So nahmen im Jahr 2012 nur 17,2% der Frauen und 15,5% der Männer, im Alter von 55-74 Jahren, an einer Ileokoloskopie im Rahmen der allgemeinen Darmkrebsvorsorge teil [74].

Der Nutzen der allgemeinen Darmkrebsvorsorge wurde von Brenner et al. bereits eindrücklich belegt. Es ließ sich das Auftreten von 100.000 kolorektalen Karzinomen durch frühzeitige Diagnose fortgeschrittener Adenome im Rahmen der Ileokoloskopie verhindern [75].

Die Motivation spielt eine wichtige Rolle für die Einstellung gegenüber Vorsorgemaßnahmen. Launoy und Veret zeigten bereits 1993, dass nur 5,4% der Patienten die Durchführung eines Hämmocultes ablehnten, nachdem sie von ihrem Hausarzt hierzu motiviert wurden [76].

Unser Test brachte auch Testnutzer entsprechenden Alters, für die kein ausdrücklicher Verdacht auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms oder eines der Polyposis-Syndrome bestand (Risikokategorie null und eins) dazu, nun erstmals an der allgemeinen Darmkrebsvorsorge teilnehmen zu wollen.

Es entschlossen sich 62,5% (5/8) unserer Testnutzer im Alter von 50 Jahren aufwärts dies zu tun.

#### ***5.5 Bewertung des Tests***

Personen, die das Internet zu gesundheitlichen Themen befragen, nutzen es auch, weil sie auf der Suche nach Informationen nicht an Zeiten gebunden sein wollen (76,8%) [73].

Die von uns befragten Testnutzer sahen die ständige und schnelle Erreichbarkeit des Tests ebenfalls als Vorteil an (78,7%, 85/108 und 74,8%, 80/107).

Die Verständlichkeit der Inhalte und die Informativität des Tests wurden von dem Durchschnitt der Testnutzer als gut bewertet.

Vor der Testdurchführung bezeichnete das erfasste Risikokollektiv seinen Informationsstand bezogen auf das Thema „familiärer Darmkrebs“ durchschnittlich als befriedigend. Nach Durchführung des Tests schätzte es den persönlichen Informationsstand zu diesem Thema durchschnittlich als gut ein.

## **6 SCHLUSSFOLGERUNG**

Wir erreichten mit unserem „Krebsrisikotest“ 125 Personen mit einem erhöhten Risiko für familiären Darmkrebs. Unter diesen 125 Personen befanden sich 91 Gesunde.

In 45 Familien dieser gesunden Personen trafen die Bethesda-Kriterien nach Umar zu, weitere vier Familien erfüllten die Amsterdam-Kriterien. In einer Familie ergab sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Polyposis-Syndroms.

Es wurden also durch unseren „Krebsrisikotest“ gesunde Personen mit einem Risiko für familiären Darmkrebs erreicht, und dies vor der Manifestation einer Krebserkrankung.

Das Vorsorgeverhalten aller Personen aus dem Risikokollektiv wurde durch diesen Test positiv beeinflusst.

Der Test wurde von dem erfassten Kollektiv insgesamt mit der Note gut bewertet.

In Zeiten der multimedialen Gesellschaft hat sich schon mehrfach gezeigt, dass das Internet bezogen auf gesundheitliche Themen zunehmend befragt wird. Das Internet kann, wie in dieser Arbeit dargelegt wird, auch Personen mit einem erhöhten familiären Darmkrebsrisiko erreichen, die noch nicht von einem Arzt über ein dementsprechendes Risiko aufgeklärt worden waren (37,8%, 14/37).

Trotzdem ersetzt dieser „Krebsrisikotest“ nicht das Gespräch mit einem Arzt oder eine persönliche humangenetische Beratung. Dies bekräftigte das hier erfasste Risikokollektiv. So kündigten 88,6% (31/35) in der durchgeführten Befragung an, nun einen Arzt aufsuchen zu wollen.

## 7 FRAGEBÖGEN

### 7.1 Fragebogen zur Erhebung soziodemografischer Daten

Für wen füllen Sie diesen Test aus?

- persönlich
- Freunde
- Angehörige
- Patienten
- Partner

#### **bei Auswahl einer der Antwortoptionen a) - e)**

Aus welchem Land kommen Sie?

- Deutschland
- USA
- England
- Frankreich
- Österreich
- Schweiz
- Niederlande
- Italien
- andere

Wie lauten die ersten beiden Zahlen der PLZ seines/ihres Wohnortes (offene Frage)?

Wie lauten die ersten beiden Zahlen der PLZ Ihres Wohnortes?

Wie sind Sie auf diesen Test aufmerksam geworden?

- Direktwahl Darmkrebs-Test
- via Suchmaschine
- via Link
- durch Familie/Freunde
- durch meine(n) Arzt/Ärztin
- Medien/Presse
- andere

Warum haben Sie den Darmkrebstest ausgewählt?

- persönliches Interesse
- spezielles Interesse am Thema Darmkrebs
- berufliches Interesse
- wissenschaftliches Interesse
- sonstiges

Wie alt ist der/die Betreffende (offene Frage)?

Geschlecht der/des Betreffenden?

- männlich
- weiblich

Wie würden sie seinen/ihren Gesundheitszustand beschreiben?

- sehr gut
- gut
- befriedigend
- ausreichend
- schlecht
- sehr schlecht

Welchen Schulabschluss haben Sie?

- keinen
- Hauptschulabschluss
- Mittlere Reife
- Abitur
- Hochschulstudium

Welcher der folgenden Tätigkeiten gehen Sie zurzeit nach?

- Student
- Beamter
- Angestellter
- Schüler, Azubi, Zivi, Wehrdienstleistender
- selbständig/Freiberufler
- Arbeiter/Handwerker
- zur Zeit arbeitslos
- Hausfrau, -mann
- Rentner, Pensionär
- keine Angabe

Wie alt sind Sie (offene Frage)?

Ihr Geschlecht?

- männlich
- weiblich

Ist die/der Betreffende erkrankt an

- Krebs
- Polypen
- Krebs und Polypen
- gesund

**Wenn eine persönliche Risikoeinschätzung erfolgen soll erscheint der nachfolgende**

**Fragebogen:**

Aus welchem Land kommen Sie?

- Deutschland
- USA
- England
- Frankreich
- Österreich
- Schweiz
- Niederlande
- Italien
- andere

Geben Sie bitte die ersten beiden Zahlen der PLZ Ihres Wohnortes an (offene Frage)?

Wie sind Sie auf diesen Test aufmerksam geworden?

- Direktwahl Darmkrebs-Test
- via Suchmaschine
- via Link
- durch Familie/Freunde
- durch meinen Arzt/Ärztin
- Medien/Presse
- andere

Warum haben Sie den Darmkrebstest ausgewählt?

- persönliches Interesse
- allgemeines Interesse am Thema Gesundheit
- berufliches Interesse
- wissenschaftliches Interesse
- Sonstiges und zwar:

Ihr Geschlecht ?

- männlich
- weiblich

Wie würden sie Ihren Gesundheitszustand beschreiben?

- sehr gut
- gut
- befriedigend
- ausreichend
- schlecht
- sehr schlecht

Welchen Schulabschluss haben Sie?

- keinen
- Hauptschulabschluss
- Mittlere Reife
- Abitur
- Hochschulstudium

Welcher der folgenden Tätigkeiten gehen Sie zurzeit nach?

- Student
- Beamter
- Angestellter
- Schüler, Azubi, Zivi, Wehrdienstleistender
- selbständig/Freiberufler
- Arbeiter/Handwerker
- Zur Zeit arbeitslos
- Hausfrau, -mann
- Rentner, Pensionär
- keine Angabe

Sind Sie erkrankt an?

- Krebs
- Polypen
- Krebs und Polypen
- gesund

## **7.2 Bewertungsbogen**

Hat Ihr Arzt Sie zuvor jemals auf ein familiäres Darmkrebsrisiko hingewiesen?

- ja
- nein

Hat Ihr Arzt Sie zuvor jemals auf ein allgemein erhöhtes Darmkrebsrisiko hingewiesen?

- ja
- nein

Fühlen Sie sich über das Thema familiärer Darmkrebs von Ihrem Arzt ausreichend informiert?

- stimmt überhaupt nicht
- stimmt eher nicht
- stimmt teilweise
- stimmt eher
- stimmt völlig

Wurde bei Ihnen schon einmal eine Darmuntersuchung unter Einführung eines Schlauches mit einer Beleuchtung am Ende (Koloskopie) durchgeführt?

- ja
- nein

Wenn ja, in welchem Alter (offene Frage)?

Wie gut waren sie über das Thema familiärer Darmkrebs vor diesem Test informiert?

sehr gut  
gut  
befriedigend  
ausreichend  
mangelhaft  
ungenügend

Wie gut sind Sie nach dem Test über das Thema familiärer Darmkrebs informiert?

sehr gut  
gut  
befriedigend  
ausreichend  
mangelhaft  
ungenügend

Inwieweit wird der Test nun Ihr Vorsorgeverhalten beeinflussen?

Mein Vorsorgeverhalten wird sich durch den Test nicht ändern, da ich schon jetzt zur Vorsorge gehe.

Mein Vorsorgeverhalten wird sich durch den Test nicht ändern, da auf mich keine der Vorsorgeempfehlungen zutreffen.

Ich werde jetzt intensivierete Vorsorgemaßnahmen ergreifen.

Der Test hat mich davon überzeugt, dass es sinnvoll ist, die allgemeine Darmkrebsvorsorge in Anspruch zu nehmen.

Weiß nicht, der Test hat mich verunsichert.

Kommt für Sie nun die Teilnahme an einer Darmspiegelung in Frage?

ja  
nein

Werden Sie nun an der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung teilnehmen?

ja  
nein

Kommt für Sie nun eine humangenetische Beratung in Frage?

ja  
nein

Die Informationen des Tests motivieren mich, das Gespräch mit Patienten zu suchen.  
(*Mehrfachnennung möglich*)

ja  
nein

Die Informationen des Tests motivieren mich, das Gespräch mit meinem Partner zu suchen. (*Mehrfachnennung möglich*)

ja  
nein

Die Informationen des Tests motivieren mich, das Gespräch mit Betroffenen zu suchen.  
(*Mehrfachnennung möglich*)

ja  
nein

Die Informationen des Tests motivieren mich, das Gespräch mit meinem Arzt zu suchen. (*Mehrfachnennung möglich*)

ja  
nein

Die Informationen des Tests motivieren mich, das Gespräch mit meinen Freunden zu suchen. (*Mehrfachnennung möglich*)

ja  
nein

Die Informationen des Tests motivieren mich, das Gespräch mit meiner Familie zu suchen. (*Mehrfachnennung möglich*)

ja  
nein

Wie viele Stunden sind Sie im Monat ungefähr online (offene Frage)?

Haben Sie einen Internetanschluss zu Hause?

ja  
nein

Bedienen Sie gerne einen Computer?

überhaupt nicht gerne  
eher nicht gerne  
manchmal gerne  
eher gerne als ungern  
sehr gerne

Ist Ihr Arzt bereit, auf Ihre Fragen zu diesen Internetinformationen angemessen einzugehen?

stimmt überhaupt nicht  
stimmt eher nicht  
stimmt teilweise  
stimmt eher  
stimmt völlig

Wie wirkt sich Ihrer Meinung nach das selbständige Einholen dieser Informationen auf das Verhältnis zu Ihrem Arzt aus?

Verbesserung  
Verschlechterung  
weder noch  
weiß nicht

Glauben Sie, durch den Test und die erhaltenen Informationen jetzt besser mit dem Thema familiärer Darmkrebs umgehen zu können?

- stimmt überhaupt nicht
- stimmt eher nicht
- stimmt teilweise
- stimmt eher
- stimmt völlig

Wo haben Sie sich bisher primär über familiären Darmkrebs informiert?

- Arzt
- Internet
- Familie/Freunde
- Betroffenenverbände
- Andere
- gar keine

Wann haben Sie diesen Test durchgeführt?

- vormittags
- mittags
- nachmittags
- abends

Aus welchen Quellen haben Sie primär Ihre Informationen über familiären Darmkrebs bezogen?

- Internet
- TV/Radio
- Zeitung
- Andere
- gar keine

Wie stark sind Ihrer Meinung nach Internetseiten zu diesem Thema mit Fehlern behaftet?

- nie
- kaum
- manchmal
- oft
- immer

Bewerten Sie die Dauer des Tests mit Schulnoten:

- sehr gut
- gut
- befriedigend
- ausreichend
- mangelhaft
- ungenügend

Bewerten Sie die Informativität des Tests mit Schulnoten:

sehr gut  
gut  
befriedigend  
ausreichend  
mangelhaft  
ungenügend

Bewerten Sie die Benutzerfreundlichkeit des Tests mit Schulnoten:

sehr gut  
gut  
befriedigend  
ausreichend  
mangelhaft  
ungenügend

Bewerten Sie die Schriftgröße des Tests mit Schulnoten:

sehr gut  
gut  
befriedigend  
ausreichend  
mangelhaft  
ungenügend

Bewerten Sie die Farbgestaltung des Tests mit Schulnoten:

sehr gut  
gut  
befriedigend  
ausreichend  
mangelhaft  
ungenügend

Bewerten Sie die Navigation des Tests mit Schulnoten:

sehr gut  
gut  
befriedigend  
ausreichend  
mangelhaft  
ungenügend

Bewerten Sie die Verständlichkeit der Inhalte mit Schulnoten:

sehr gut  
gut  
befriedigend  
ausreichend  
mangelhaft  
ungenügend

Welche Möglichkeiten bietet Ihnen der Test: Ständige Erreichbarkeit

- stimmt überhaupt nicht
- stimmt eher nicht
- stimmt teilweise
- stimmt eher
- stimmt völlig

Welche Möglichkeiten bietet Ihnen der Test: Schnelle Erreichbarkeit

- stimmt überhaupt nicht
- stimmt eher nicht
- stimmt teilweise
- stimmt eher
- stimmt völlig

Welche Möglichkeiten bietet Ihnen der Test: Vermittlung von kompetenten

Ansprechpartnern

- stimmt überhaupt nicht
- stimmt eher nicht
- stimmt teilweise
- stimmt eher
- stimmt völlig

Welche Möglichkeiten bietet Ihnen der Test: Früheres Ergreifen notwendiger

Vorsorgemaßnahmen

- stimmt überhaupt nicht
- stimmt eher nicht
- stimmt teilweise
- stimmt eher
- stimmt völlig

Haben Sie den Test in dieser Version schon einmal durchgeführt und abgeschickt?

- ja
- nein

Wenn ja wie oft haben Sie den Test in dieser Version bereits durchgeführt und abgeschickt (offene Frage)?

Haben Sie den Fragebogen in dieser Version schon einmal ausgefüllt und abgeschickt?

- ja
- nein

Wenn ja wie oft haben Sie den Fragebogen in dieser Version schon einmal ausgefüllt und abgeschickt (offene Frage)?

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

---

- 1) Schneider C, Möslein G. Polypen, Polyposis und Lynch-Syndrom (HNPCC). *Allgemein und Viszeralchirurgie Up2Date*. 2010;5:277–95.
- 2) Schneider R, Rümmele P, Dechant S, Hofstädter F, Lorenz W, Fürst A. Familiärer Darmkrebs in Deutschland. *Dtsch med Wochenschr*. 2011;(136):17-22.
- 3) Nieuwenhuis MH, Vasen HFA. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2007 Feb;61(2):153–61.
- 4) Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, et al. Can APC mutatio analysis 101 contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut*. 2001;48:515–21.
- 5) Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989 Sep 30;2(8666):783–5.
- 6) Cetta F, Mazzarella L, Bon G, Zuckermann M, Casorelli A, Nounga H. Genetic alterations in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma associated with familial adenomatous polyposis. *Med. Pediatr. Oncol*. 2003 Nov;41(5):496–7.
- 7) Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, Nagengast FM, van der Bijl J, van Dalsen AD, et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer*. 2011 Jan 4;104(1):37–42.
- 8) Tolg C, Poon R, Fodde R, Turley EA, Alman BA. Genetic deletion of receptor for hyaluronan-mediated motility (Rhamm) attenuates the formation of aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene*. 2003;22(44):6873–82.
- 9) Aretz S. Differentialdiagnostik und Früherkennung hereditärer gastrointestinaler Polyposis-Syndrome. *Dtsch Ärztebl*. 2010 Mrz 12;107(10):163–73.
- 10) Holinski-Feder E, Morak M. Familiäre adenomatöse Polyposis und andere Polyposissyndrome. *Der Gastroenterologe*. 2010;5(1):7–15.
- 11) Luijt RB, Vasen HFA, Tops CMJ, Breukel C, Fodde R, Khan PM. APC mutation in the alternatively spliced region of exon 9 associated with late onset familial adenomatous polyposis. *Human Genetics*. 1995;96(6):705–10.

- 
- 12) Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 1991 Jun;100(6):1658–64.
- 13) Rozen P, Samuel Z, Shomrat R, Legum C. Notable intrafamilial phenotypic variability in a kindred with familial adenomatous polyposis and an APC mutation in exon 9. *Gut*. 1999 Dez;45(6):829–33.
- 14) Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heußner P, et al. S3-guideline colorectal cancer version 1.0. *Z Gastroenterol*. 2013 Aug;51(8):753–854.
- 15) Lynch HT, Smyrk TC. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare. *Am J Hum Genet*. Jun 1998;62(6):1288–9.
- 16) Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, et al. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol*. 2008 Aug;46(08):799–840.
- 17) Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, Siberg K, Vogel M, Pagenstecher C, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int. J. Cancer*. 2006 Aug 15;119(4):807–14.
- 18) Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat. Genet*. 2002 Feb;30(2):227–32.
- 19) Jones N, Vogt S, Nielsen M, Christian D, Wark PA, Eccles D, et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):489–94.e1.
- 20) Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008 Jan 5;57(5):704–13.
- 21) Hinds R, Philp C, Hyer W, Fell JM. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;39(2):219.
- 22) Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Loff S, Back W, Pagenstecher C, et al. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Human mutation*. 2005;26(6):513–9.
- 23) Thomas C. *Spezielle Pathologie*. Stuttgart: Schattauer Verlag; 1996.
- 24) Peltomaki P, Aaltonen L, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin J, Jarvinen H, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science*. 1993 Mai 7;260(5109):810–2.

- 
- 25) Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2006;296(12):1507.
- 26) Lynch H, Lynch P, Lanspa S, Snyder C, Lynch J, Boland C. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*. 2009;76(1):1–18.
- 27) Boland C, Koi M, Chang D, Carethers J. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch Syndrome: from bench to bedside. *Familial Cancer*. 2008;7(1):41–52.
- 28) Chang DK, Ricciardiello L, Goel A, Chang CL, Boland CR. Steady-state Regulation of the Human DNA Mismatch Repair System. *J. Biol. Chem*. 2000 Jun 16;275(24):18424–31.
- 29) Schneider R, Schneider C, Kloor M, Fürst A, Möslein G. Lynch syndrome: clinical, pathological, and genetic insights. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Apr;397(4):513–25.
- 30) Schulmann K, Schmiegel W. Hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom. *Der Gastroenterologe*. 2010;5(1):16–22.
- 31) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch-Syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116:1453–6.
- 32) Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HAT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG- HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34:424–5.
- 33) Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch-Syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *Journal of Medical Genetics*. 2007 Feb;44(6):353–62.
- 34) Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch-Syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261–8.
- 35) Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75(5):1027–38.
- 36) Nicolaidis NC, Papadopoulos N, Liu B et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;371(6492):75–80.

- 
- 37) Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W, Mathiak M, Buettner R, Engel C, et al. Spectrum and frequencies of mutations in MSH2 and MLH1 identified in 1,721 German families suspected of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *International journal of cancer*. 2005;116(5):692–702.
- 38) Mecklin JP, Sipponen P, Järvinen HJ. Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Dis. Colon Rectum*. 1986 Dez;29(12):849–53.
- 39) Walsh MD, Buchanan DD, Pearson S-A, Clendenning M, Jenkins MA, Win AK, et al. Immunohistochemical testing of conventional adenomas for loss of expression of mismatch repair proteins in Lynch syndrome mutation carriers: a case series from the Australasian site of the colon cancer family registry. *Mod Pathol*. 2012 Mai;25(5):722–30.
- 40) Jass JR. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: the rise and fall of a confusing term. *World J Gastroenterol*. 21. 2006 Aug;12(31):4943–50.
- 41) Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in amsterdam-criteria families without mismatch repair deficiency: Familial colorectal cancer type x. *JAMA*. 27. 2005 Apr;293(16):1979–85.
- 42) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2992–3003.
- 43) Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124(2):544–60.
- 44) Bonelli L et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer*. 1988;41(4):513–17.
- 45) Fuchs CS et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331(25):1669–74.
- 46) Guillem JG et al. Clustering of colorectal cancer in families of probands under 40 years of age. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(9):1004–7.
- 47) Guillem JG et al. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(6):523–29.
- 48) Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Järvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int. J. Cancer*. 1995 Dez 20;64(6):430–3.

- 
- 49) Goecke T, Schulmann K, Engel C et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch-Syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 2006;24:4285–92.
- 50) Oberhuber G, Rüschoff J. Diagnostische Kriterien des hereditären, nicht Polypose-assoziierten kolorektalen Karzinoms (HNPCC). *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2004;2(2):6–10.
- 51) Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(2):82–7.
- 52) Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, et al. Family History of Colorectal Adenomatous Polyps and Increased Risk for Colorectal Cancer. *Annals of Internal Medicine*. 1998 Jun 1;128(11):900–5.
- 53) Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kääriäinen H, Ahtola H, Eskelinen M, et al. Population-Based Molecular Detection of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *JCO*. 2000 Nov 6;18(11):2193–200.
- 54) Burt RW. Who Should Have Genetic Testing for the Lynch-Syndrome? *Annals of Internal Medicine*. 2011 Jul 19;155(2):127-8.
- 55) Ahnen DJ. The American College of Gastroenterology Emily Couric Lecture—The Adenoma–Carcinoma Sequence Revisited: Has the Era of Genetic Tailoring Finally Arrived? *The American Journal of Gastroenterology*. 2011 Jan 25;106(2):190–8.
- 56) Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet*. 2000 Sep;37(9):641–5.
- 57) Wijnen JT, Vasen HFA, Khan PM, Zwinderman AH, van der Klift H, Mulder A, et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(8):511–8.
- 58) Marroni F, Pastrello C, Benatti P, Torrini M, Barana D, Cordisco EL, et al. A genetic model for determining MSH2 and MLH1 carrier probabilities based on family history and tumor microsatellite instability. *Clin. Genet*. 2006 März;69(3):254–62.
- 59) Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(26):2751–63.

- 
- 60) Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch-Syndrom. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2006;296(12):1469.
- 61) Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch-Syndrom. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2006;296(12):1479.
- 62) Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, Balmaña J, Holter S, Gallinger S, et al. The PREMM1,2,6 Model Predicts Risk of MLH1, MSH2, and MSH6 Germline Mutations Based on Cancer History. Gastroenterology. 2011 Jan;140(1):73–81.e5.
- 63) Khan O, Blanco A, Conrad P, Gulden C, Moss TZ, Olopade OI, et al. Performance of Lynch-Syndrom predictive models in a multi-center US referral population. Am. J. Gastroenterol. 2011 Okt;106(10):1822–27.
- 64) Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch-Syndrom: a report of 121 families with proven mutations. Clinical Genetics. 2009 Feb;75(2):141–9.
- 65) Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch-Syndrom. International journal of cancer. 2008;123(2):444–9.
- 66) Tranø G, Wasmuth H, Sjørnsen W, Vatten L. Patient and tumor characteristics may raise clinicians' awareness of familial colorectal cancer: A Norwegian population-based study. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2011 Okt;46:1236–42.
- 67) Holinski-Feder E, Morak M. Hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, konventionelle Adenome: Molekulare Pathways und deren klinische Relevanz Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2010;8(2):18–25.
- 68) Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic Colorectal Cancers With Microsatellite Instability and Their Possible Origin in Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas. Journal of the National Cancer Institute. 2001;93(17):1307–13.
- 69) Liljegren A, Barker G, Elliott F, Bertario L, Bisgaard ML, Eccles D, et al. Prevalence of Adenomas and Hyperplastic Polyps in Mismatch Repair Mutation Carriers Among CAPP2 Participants: Report by the Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2. J Clin Oncol. 2008 Jul 10;26(20):3434–9.
- 70) Jass JR, Young J, Leggett BA. Evolution of colorectal cancer: change of pace and change of direction. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17:17–26.
- 71) Möslein G. Hereditäres kolorektales Karzinom. Der Chirurg. 2008;79(11):1038–46.

---

72) Krebs in Deutschland 2007/2008, eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland 2007/2008.2012;(8):96–9.

73) Skopos Insitut Virtuelles Wartezimmer. MSL Gesundheitsstudie 2011. 2011;1–11.

74) Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, Von Stillfried D, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. Gastroenterology. 2012 Juni;142(7):1460–67.

75) Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection From Right- and Left-Sided Colorectal Neoplasm After Colonoscopy: Population-Based Study. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2009 Dez;102(2):89–95.

76) Launoy G, Veret JL, Richir B, Reaud JM, Ollivier V, Valla A, et al. Involvement of general practitioners in mass screening. Experience of a colorectal cancer mass screening programme in the Calvados region (France). Eur. J. Cancer Prev. 1993 Mai;2(3):229–32.

## **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

14.12.2013, Katrin Schürmanns