

Aus der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Reincke

**Entwicklung eines Systems zur klinischen  
Subklassifizierung von Patienten mit Verdacht auf  
serratierte Polyposis**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Anna Lausch  
aus  
München

Jahr  
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Eigler  
PD Dr. med. Stefan Gölder

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Verena Steinke-Lange  
Dr. Monika Morak

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2022

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Darmkrebs als erbliche Erkrankung.....	5
1.2	Histologische Klassifikation der Darmpolypen .....	5
1.2.1	Hyperplastische Polypen .....	6
1.2.2	Traditionell serratierte Polypen .....	6
1.2.3	Sessil serratierte Läsionen.....	7
1.3	Die verschiedenen Karzinogenesewege kolorektaler Karzinome.....	7
1.3.1	Adenom-Karzinom-Sequenz.....	7
1.3.2	Der serratierte Karzinogeneseweg.....	8
1.4	Serratierte Polyposis.....	9
1.4.1	Definition und Epidemiologie.....	9
1.4.2	Offene Fragen in der klinischen Einteilung.....	10
1.4.3	Genetischer Hintergrund.....	11
1.4.4	Empfehlung zur Vorsorge und Behandlung.....	11
1.5	Zielsetzung.....	12
2	Patienten und Methoden.....	14
2.1	Patienten .....	14
2.2	Definition der Parameter.....	14
2.3	Datenmanagement.....	15
2.4	Statistische Auswertung .....	16
2.5	Literaturrecherche.....	17
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Demografie des Patientenkollektivs.....	18
3.2	Einflussfaktoren auf die Anzahl der Polypen und das Auftreten kolorektaler Karzinome	19
3.2.1	Einflussfaktoren für die Entstehung serratierter Polypen.....	19
3.2.2	Einflussfaktoren für die Entstehung sessil serratierter Läsionen .....	25
3.2.3	Einflussfaktoren für das Auftreten Kolorektaler Karzinome .....	29
3.3	Versuch einer Bildung von Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs .....	32
3.3.1	Bildung von Subgruppen anhand der bestehenden WHO-Definition .....	32
3.3.2	Bildung von Subtypen anhand molekularpathologischer Befunde .....	34

3.3.3	Bildung von Subgruppen anhand des Krankheitsverlaufes .....	34
3.3.3.1	Krankheitsverlauf über die ersten beiden Jahre nach Erstdiagnose .....	34
3.3.3.2	Langzeitverlauf der Erkrankung.....	37
4	Diskussion .....	43
4.1	Diskussion der Einflussfaktoren auf die Anzahl der Polypen und das Auftreten Kolorektaler Karzinome.....	43
4.2	Diskussion des Versuches einer Bildung von Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs.....	46
4.3	Diskussion der Limitationen .....	50
4.4	Ausblick .....	51
5	Zusammenfassung .....	53
6	Literaturverzeichnis .....	54
7	Abkürzungsverzeichnis: .....	58
8	Abbildungsverzeichnis .....	59
9	Tabellenverzeichnis.....	60
10	Anhang.....	61
11	Danksagung.....	65
12	Affidavit.....	66
13	Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Darmkrebs als erbliche Erkrankung

Darmkrebs ist nach wie vor weltweit eine häufige Erkrankung, sie stellt bei Männern die dritthäufigste Krebsform dar, bei Frauen sogar die zweithäufigste (Jacques et al., 2015). Ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko an Darmkrebs zu erkranken, tragen Patienten mit einer erblichen Darmkrebsprädisposition, die in der Regel auf eine einzelne angeborene genetische Veränderung zurückzuführen ist (sog. monogene Erkrankungen). Abhängig davon, welche Form von erblichem Darmkrebs vorliegt, besteht gegebenenfalls auch ein erhöhtes Risiko für weitere Krebserkrankungen. Den Betroffenen werden deshalb an das jeweilige Tumorspektrum angepasste, engmaschige Früherkennungsuntersuchungen empfohlen. Wenn die ursächliche Variante in der Familie bekannt ist, besteht für die Angehörigen die Möglichkeit, sich prädiktiv testen zu lassen, um das eigene Krebsrisiko genauer einschätzen zu können.

Die häufigste Form des erblichen Darmkrebses ist das sogenannte Lynch-Syndrom, auch bekannt als hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC). Es ist ursächlich für ca. 3% aller kolorektalen Karzinome (KRK) und beruht auf einem Defekt im DNA-Mismatch-Reparatursystem, das durch eine pathogene Variante in mindestens einem der Mismatch-Reparatur (MMR)-Gene verursacht wird (Chen, Xu, & Liu, 2018).

Davon abzugrenzen sind erbliche Polyposis-Syndrome, welche sich durch das Auftreten von vielen und/oder typischen Polypen im Gastrointestinaltrakt auszeichnen. Das wohl bekannteste Beispiel ist die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP), die über eine Variante im *APC*-Gen zum Auftreten von mehr als hundert Polypen führt und damit eine fast 100%ige Wahrscheinlichkeit an einem KRK zu erkranken mit sich bringt (Galiatsatos & Foulkes, 2006). Abgesehen von der FAP existieren aber noch zahlreiche andere Polyposis-Syndrome, wie zum Beispiel die *MUTYH*-assoziierte Polyposis oder das Peutz-Jeghers-Syndrom. Relativ wenig bekannt ist über das Krankheitsbild und die genetischen Ursachen des serratierten Polyposis-Syndroms (SPS), auf die im Rahmen dieser Arbeit eingegangen werden soll.

Die klinische Diagnose der verschiedenen Polyposis-Formen erfolgt insbesondere anhand der Polypenhistologie. Zusätzlich gehen auch Lage und Zahl der Polypen sowie weitere assoziierte Symptome in die Diagnosestellung ein (Burt & Jasperson, 2015). Die einzelnen Krankheitsbilder können jedoch zwischen den Betroffenen sehr unterschiedlich verlaufen und nicht immer finden sich bei den Patienten die für das jeweilige Syndrom typischen Polypen. Deshalb kann die klinische Differenzierung der Krankheitsbilder schwierig sein.

## 1.2 Histologische Klassifikation der Darmpolypen

Als Polypen bezeichnet man gutartige Tumore der Magen- oder Darmschleimhaut, die auf einer übermäßigen Vermehrung verschiedener Zelltypen in der Schleimhaut beruhen. Polypen sind in der Regel zunächst gutartige Veränderungen, die jedoch in einen bösartigen Tumor übergehen können. Das Risiko und der zeitliche Rahmen hierfür sind abhängig von der Art und Zahl der vorliegenden Polypen.

Kolorektale Polypen werden laut WHO wie folgt eingeteilt: es lassen sich generell klassische Adenome, serratierte Polypen und hamartomatöse Polypen unterscheiden. Die klassischen Adenome teilen sich auf in tubuläre Adenome, villöse Adenome und tubulovillöse Adenome. Die serratierten Polypen unterteilen sich

wiederum in hyperplastische Polypen, sessil serratierte Läsionen und traditionell serratierte Adenome (Nagtegaal et al., 2019). Zu den hamartomatösen Polypen zählen unter anderem juvenile und Peutz-Jeghers-Polypen.

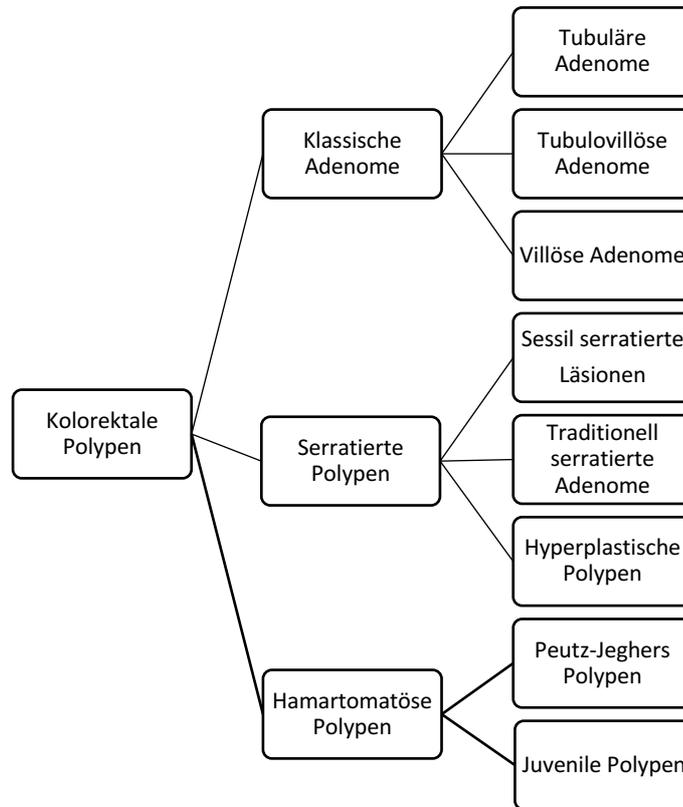


Abbildung 1: Übersicht kolorektaler Adenome, abgeändert nach (Nagtegaal et al., 2019)

Da sich diese Arbeit im Wesentlichen mit den serratierten Polypen befasst, sollen diese im Folgenden nochmals detailliert dargestellt werden.

### 1.2.1 Hyperplastische Polypen

Hyperplastische Polypen (HP) sind unter den serratierten Polypen die am häufigsten vorkommenden (80-90%). Sie sind größtenteils im linksseitigen Kolon und Rektum lokalisiert und haben in der Regel bei sporadischem Auftreten einen Durchmesser unter 5 mm (Baretton et al., 2011).

Histopathologisch zeichnen sie sich durch elongierte Krypten sowie eine serratierte Architektur in der oberen Kryptenhälfte aus. Zudem haben HP kleine, uniforme und basalständige Kerne, zytologische Atypien oder Architekturstörungen finden sich üblicherweise nicht (Baretton et al., 2011).

### 1.2.2 Traditionell serratierte Polypen

Traditionell serratierte Adenome (TSA) sind die seltensten unter den serratierten Polypen (1-6%). Makroskopisch handelt es sich bei den TSA in der Regel um gestielte beziehungsweise polypoide Läsionen, die häufiger im linksseitigen Kolon als im rechtseitigen Kolon anzutreffen sind (Baretton et al., 2011).

TSA zeigen eine starke Serratierung sowie eine diffuse zytoplasmatische Eosinophilie. Ein weiteres Merkmal sind die sogenannten „ectopic crypt formations“, es handelt sich hierbei um intraepitheliale Mikroazini. In TSA findet man dysplastische Epithelveränderungen unterschiedlicher Ausprägung (Baretton et al., 2011).

### 1.2.3 Sessil serratierte Läsionen

Sessil serratierte Läsionen (SSL) machen ca. 15-20 % der serratierten Polypen aus. Makroskopisch handelt es sich um flach erhabene, sessile Läsionen, mit einer Größe von meist über 5mm. Diese sind, da sie häufig im Schleimhautniveau liegen, endoskopisch schwierig zu erkennen, aber ggf. gekennzeichnet durch eine aufgelagerte Schleimschicht („mucus cap“). Ihre Lokalisation ist bevorzugt im rechten Hemikolon und im proximalen linken Kolon bis zur Flexur (Baretton et al., 2011).

Histopathologisch zeichnen sich SSL durch ein unorganisiertes Wachstum und Distorsionen der Krypten aus. Die Serratierung und Dilatation reicht bei den SSL bis an die Basis. Charakteristisch für SSL ist zudem das Vorkommen von Becherzellen in der Kryptenbasis, sowie von gering vergrößerten vesikulären Zellkernen. Die Lamina muscularis mucosae erscheint ausgedünnt und es können invertierte Krypten vorkommen. Die Proliferationszone ist in das mittlere Kryptendrittel verschoben (Baretton et al., 2011).

Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie hat die folgenden pathologischen Kriterien für SSL definiert:

- Serratierung im unteren Kryptendrittel
- T- und L-förmige Krypten
- „invertierte Krypten“ (sog. Mikroherniation)
- Säulenförmige Dilatation im unteren Kryptendrittel

Es müssen mindestens 2 der 4 Kriterien, in mindestens 2 Krypten erfüllt sein (Baretton et al., 2011; Sterlacci & Vieth, 2020).

## 1.3 Die verschiedenen Karzinogenesewege kolorektaler Karzinome

### 1.3.1 Adenom-Karzinom-Sequenz

Über den klassischen „Adenom-Karzinom-Karzinogeneseweg“, wie er von Fearon und Vogelstein beschrieben wird (Fearon & Vogelstein, 1990), entstehen ca. 60 % der sporadischen KRK (Tannapfel, Neid, Aust, & Baretton, 2010). Eine Variante im *APC*-Gen ist die Schlüsselmutation in diesem Karzinogeneseweg. *APC* ist ein Tumorsuppressorgen, das eine wichtige Rolle im Wnt-Signalweg einnimmt, denn es ist mitverantwortlich für den Abbau von  $\beta$ -Catenin. Ein Ausfall von *APC* führt somit zu einer Akkumulation von  $\beta$ -Catenin und dadurch zu einer unkontrollierten Proliferation in den Enterozyten. Varianten insbesondere in TP53 und KRAS sowie eine chromosomale Instabilität (CIN) stellen in der Regel die nächsten Schritte der Karzinogenese dar (Fearon & Vogelstein, 1990). Vorläuferläsionen für Karzinome über diesen Weg sind tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome.

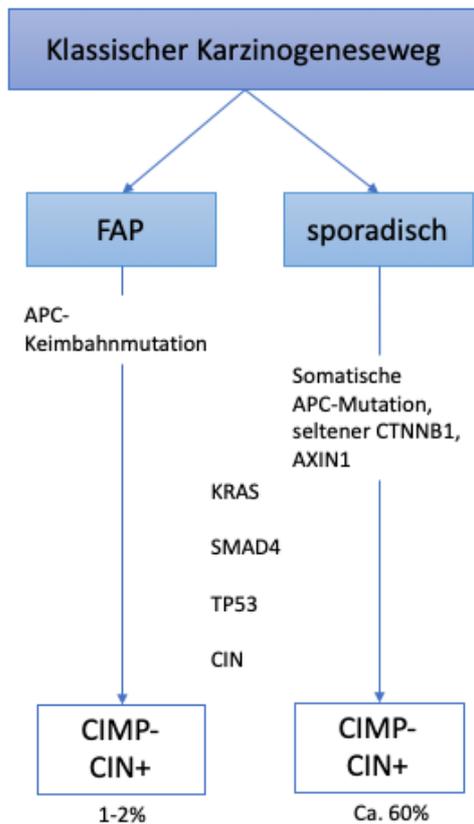


Abbildung 2: Der klassische Karzinogeneseweg (modifiziert nach (East et al., 2017))

### 1.3.2 Der serratierte Karzinogeneseweg

Seit nicht allzu langer Zeit ist zudem ein weiterer Karzinogeneseweg über serratierte Vorläuferläsionen bekannt. Hier liegt die Schlüsselmutation in der Regel in den Protoonkogenen BRAF oder KRAS. Darauf folgen meist epigenetische Veränderungen insbesondere durch DNA-Methylierungen (CpG island methylator phenotype oder CIMP) und konsekutive Genausfälle durch sogenanntes „silencing“ infolge von Promotor-Methylierungen, unter anderem von Reparaturgenen (Leggett & Whitehall, 2010) (Baretton, 2010).

Varianten in *BRAF* (insbesondere die Variante V600E) können über den CIMP-Pathway zur Methylierung des *MLH1*-Promotors führen. *MLH1* ist ein DNA-Mismatch-Reparatur-Gen, weshalb der Ausfall der Expression infolge der Methylierung zu einer Anhäufung insbesondere kleiner Deletionen/Duplikationen und somit zu einer hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) führt. Die Karzinome, die auf diesem Weg entstehen, finden sich eher proximal. Bei MSI-H KRK ist eine verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz und entsprechend eine stark beschleunigte Tumorentstehung anzunehmen (Holinski-Feder & Morak, 2010). Ergebnisse von Studien deuten auch darauf hin, dass die Progression zum Karzinom über den serratierten Weg schneller verläuft als über die klassische Adenom-Karzinom-Sequenz (Goldstein, 2006) (Lazarus, Junttila, Karttunen, & Mäkinen, 2005).

Varianten in *BRAF* führen aber nicht zwangsläufig zu einer *MLH1*-Methylierung. Die auf diesem Weg entstandenen Karzinome können deshalb auch mikrosatellitenstabil (MSS) oder niedrig-mikrosatelliteninstabil (MSI-L) sein (Holinski-Feder & Morak, 2010). Diese Karzinome zeigen meist eine Chromosomeninstabilität, eine Hypermethylierung kann ebenfalls vorkommen. Sie sind eher im distalen Kolon lokalisiert und weisen eine eher ungünstige Prognose auf (Baretton, 2010).

In dem Model von Fearon und Vogelstein wurden HP als harmlose Veränderungen ohne Entartungspotential eingestuft (Fearon & Vogelstein, 1990). Inzwischen werden HP jedoch als Vorläuferläsionen für SSL diskutiert (Tannapfel et al., 2010).

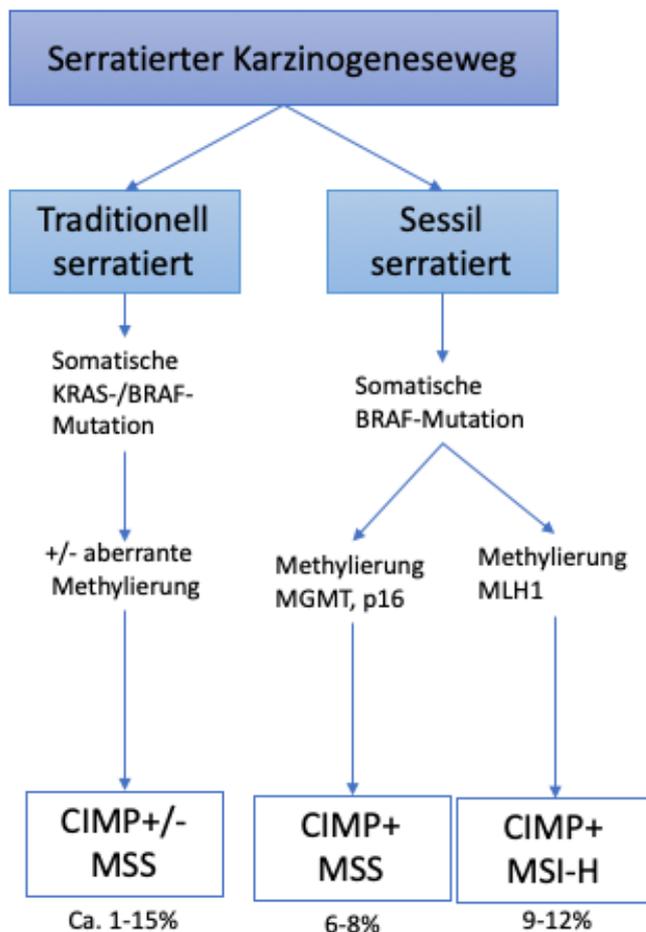


Abbildung 3: Der serratierte Karzinogeneseweg (modifiziert nach (East et al., 2017))

## 1.4 Serratierte Polyposis

### 1.4.1 Definition und Epidemiologie

Das serratierte Polyposis-Syndrom (SPS, auch hyperplastische Polyposis oder serratierte Polyposis) ist eine seltene Erkrankung, die sich durch das Vorhandensein einer Vielzahl von serratierten Polypen (vor allem hyperplastische Polypen und sessil-serratierte Läsionen) auszeichnet.

Die WHO hat klinisch folgende diagnostische Kriterien für die serratierte Polyposis festgelegt (Flejou, 2011):

- I. Mindestens 5 serratierte Polypen proximal des Sigmas, davon 2 > 10mm
- II. Beliebige Zahl an serratierten Polypen proximal des Sigmas bei Patienten mit erstgradigen Verwandten mit Serratiertes Polyposis
- III. Mehr als 20 serratierte Polypen über das Kolon verteilt, unabhängig von der Polypengröße

Ist eines der drei Kriterien erfüllt, so liegt laut WHO ein serratiertes Polyposis-Syndrom vor.

Wie bereits oben erwähnt, ist das SPS eine relativ seltene Erkrankung, die Prävalenz liegt nach aktueller Kenntnis bei unter 0,09% (van Herwaarden et al., 2015). Das SPS verteilt sich nahezu gleichmäßig auf beide Geschlechter, mit einem medianen Alter bei Erstdiagnose zwischen 44 und 62 Jahren und betrifft Patienten zwischen 10 und 90 Jahren (Rex et al., 2012). Innerhalb der Gruppe der Patienten, welche die WHO-Definition eines SPS erfüllen, herrschen große phänotypische Unterschiede, was das Erkrankungsalter, die Zahl und Verteilung der Polypen angeht. Zudem ist es durchaus möglich, dass ein Patient zusätzlich zu den serratierten Polypen, die er im Rahmen seiner SPS bekommt, auch klassische Adenome im Darm aufweist (Guarinos et al., 2012).

Durch ein SPS steigt das Lebenszeitrisiko für ein KKR von 5-6 % in der Allgemeinbevölkerung (Eickhoff, Riemann, & Therapie, 2018) auf 30-50% (Tischoff & Tannapfel, 2013). Es handelt sich also um ein Syndrom, das erhebliche Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen hat.

#### 1.4.2 Offene Fragen in der klinischen Einteilung

Es zeigte sich in jüngster Zeit, dass Patienten, die die WHO-Kriterien knapp verfehlen, ein genauso hohes Risiko haben an KKR zu erkranken wie Patienten, die die SPS-Definition entsprechend der Kriterien erfüllen. Ebenso zeigte sich, dass die erstgradigen Verwandten der Patienten, welche die WHO-Kriterien knapp verfehlten, ein vergleichbares Risiko haben an einem KKR zu erkranken, wie erstgradige Verwandte der Gruppe welche die WHO-Kriterien erfüllten. (Egoavil et al., 2017). Die diagnostischen Kriterien der WHO scheinen daher für eine Risikopräzisierung nicht optimal zu sein. Zudem lassen die großen phänotypischen Unterschiede vermuten, dass es sich hier im Grunde um verschiedene klinische Entitäten handelt, die mit den WHO-Kriterien nicht differenziert werden können (Guarinos et al., 2012).

Manche Autoren unterscheiden zwei Gruppen von Patienten mit SPS, zwischen denen es Überschneidungen gibt: Gruppe 1 ist gekennzeichnet durch multiple (fünf oder mehr), breite, im proximalen Kolon lokalisierte SSA. Bei den Patienten besteht nach Einschätzung der Autoren ein signifikant erhöhtes Risiko für KKR. Man findet hier eine hohe Frequenz an *BRAF*-Varianten in den Läsionen, zusätzlich besteht häufig eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (Kalady et al., 2011).

Die zweite Gruppe der Patienten ist heterogener: Sie ist klassifiziert durch eine Vielzahl (über 20) HP, die über das ganze Kolon verteilt sind. In den Läsionen der Patienten findet man im allgemeinen *KRAS*-Varianten (Kalady et al., 2011).

### 1.4.3 Genetischer Hintergrund

Trotz, mehrerer groß angelegter Studien bleiben die genetischen Ursachen des SPS weiterhin unklar. Bei mehreren Patienten mit multiplen SSL wurden in jüngeren Studien Varianten im *RNF43*-Gen nachgewiesen (Taupin et al., 2015). Jedoch ist unklar, ob es sich hier um die alleinige Ursache des SPS handelt (Buchanan et al., 2017). Bei den meisten Patienten wird aktuell keine ursächliche genetische Veränderung nachgewiesen, sie sind meist Einzelfälle in der Familie. Wahrscheinlicher ist deshalb eine multifaktorielle Vererbung, bei der *RNF43* eine mitursächliche Rolle spielt. Dies würde bedeuten, dass sowohl genetische als auch äußere Faktoren zur Entstehung der Krankheit beitragen. Es gibt beispielsweise deutliche Hinweise, dass das Rauchen einen Risikofaktor für die Entstehung serratierter Polypen darstellt (Bailie, Loughrey, & Coleman, 2017; Walker et al., 2010).

### 1.4.4 Empfehlung zur Vorsorge und Behandlung

Man geht davon aus, dass Karzinome, die über den serratierten Karzinogeneseweg entstehen, sich von jenen, die über die Adenom-Karzinom Sequenz entstanden sind, hinsichtlich ihrer Prognose und des Ansprechens auf medikamentöse Therapien unterscheiden. Serratierte Adenokarzinome scheinen insgesamt einen ungünstigeren Verlauf zu nehmen, wobei man hinsichtlich der Risikoeinschätzung vor allem den MSI-Status beachten muss. (Baretton, 2010). Die MSI-H-KRK weisen eine vergleichsweise gute Prognose auf (M. Bettington et al., 2013), sodass sich für diese Patienten durch eine adjuvante Chemotherapie kein Überlebensvorteil zeigt (Ribic et al., 2003). Die mikrosatellitenstabilen KRK haben dagegen eine weniger vorteilhaften Verlauf, vor allem wenn sie mit einer *BRAF*-Variante assoziiert sind (Pai et al., 2012).

Serratierte Läsionen sind häufig flache Läsionen, die kaum über das Schleimhautniveau herausragen und entsprechend koloskopisch schwierig zu detektieren sind. Auch bei engmaschigen Untersuchungsintervallen kann es daher zum Auftreten von Intervallkarzinomen kommen. Dies wird durch die beschleunigte Adenom-Karzinom-Sequenz bei MSI-H-Polypen noch begünstigt (Bechtler, Eickhoff, & Riemann, 2008).

In den deutschen Leitlinien zum KRK gibt es aktuell keine klaren Empfehlungen für die Vorsorge bei Patienten mit einem SPS. In der Literatur werden Vorsorgeprogramme vorgeschlagen, die aber nicht in klinischen Studien validiert sind. Zurzeit sind die Vorsorgeempfehlungen für Patienten mit einem SPS international sehr variabel (Schmiegel et al., 2017).

Generell wird bei Nachweis eines serratierten Adenoms eine erneute Koloskopie nach dem Ablauf von drei Jahren sowie bei darauffolgender unauffälliger Kontrollkoloskopie weitere Kontrollen in 5-jährigem Abstand empfohlen (Modest Dominik, 2018). Diese Empfehlung orientiert sich an den Empfehlungen für fortgeschrittene Adenome in der aktuellen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Schmiegel et al., 2017). Nach der Abtragung serratierter Adenome wird hier ein Vorgehen wie bei klassischen Adenomen empfohlen. Das heißt bei 1 oder 2 kleinen Adenomen (<1cm) eine Kontrollkoloskopie nach 5-10 Jahren, bei mehreren oder größeren Adenomen wird eine Nachsorge nach 3 Jahren empfohlen und ab einer Anzahl von 5 abgetragenen Adenomen sollte noch vor Ablauf von 3 Jahren erneut eine Koloskopie stattfinden (Schmiegel et al., 2017).

Tabelle 1-Nachsorgeintervalle nach Polypektomie übernommen aus der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Schmiegel et al., 2017)

Ausgangssituation.	Kontrollkoloskopie
<b>1 oder 2 kleine tubuläre Adenome (&lt;1cm) ohne villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie</b>	5-10 Jahre
<b>3 oder 4 Adenome oder <math>\geq 1</math> Adenom <math>\geq 1</math>cm oder villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie</b>	3 Jahre
<b><math>\geq 5</math> Adenome</b>	<3 Jahre
<b>Serratierte Polypen</b>	Wie bei klassischen Adenomen
<b>Abtragung in piece-meal Technik</b>	Kontrolle der Abtragungsstelle nach 2-6 Monaten

In den S3 Leitlinien findet man derzeit jedoch keine Empfehlung speziell für Patienten mit einem SPS. Es wird hier darauf hingewiesen, dass es sich um eine seltene und schlecht definierte Erkrankung handelt, für die es schwierig ist, aussagekräftige Vorsorgeempfehlung zu finden. Es werden also keine generellen Überwachungsempfehlungen gegeben sondern nur die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum empfohlen (Schmiegel et al., 2017).

Dies verdeutlicht, wie wichtig eine diagnostische Zuordnung der Patienten ist, um das Tumorrisiko einschätzen zu können, sie einem optimalen Krebsfrüherkennungsprogramm zuführen zu können und um sie adäquat therapieren zu können.

## 1.5 Zielsetzung

Das SPS ist eine seltene Erkrankung aus dem Polyposis-Formenkreis, die durch das Vorhandensein serratierter Polypen gekennzeichnet ist. Zur Diagnose werden bisher die von der WHO festgelegten Kriterien verwendet. Es wurde jedoch in den letzten Jahren zunehmend klarer, dass diese für eine Risikoeinschätzung im individuellen Fall ungeeignet sind, da die Krankheitsverläufe der Patienten, welche die Kriterien erfüllen, sehr unterschiedlich sind.

Es scheint deshalb denkbar, dass die nach WHO-Kriterien erfassten Patienten keine einheitliche Gruppe darstellen, sondern eine Sammlung verschiedener ätiologisch unterschiedlicher Krankheitsbilder. Möglicherweise ist diese unklare Definition der Erkrankung ein Grund dafür, weshalb die genetischen Ursachen der SPS bislang nicht aufgeklärt werden konnten, da nach genetischen Gemeinsamkeiten innerhalb eines phänotypisch gemischten Kollektivs gesucht wurde.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Definition klinischer Subgruppen innerhalb der Patienten mit einem serratiertem Polyposis Syndrom aufgrund ihrer klinischen Befunde und die Formulierung klinischer Kriterien hierfür. Sowie Identifizierung möglicher Risikofaktoren für die Entstehung serratierter Polypen.

Offene Fragen in der klinischen Einteilung könnten beantwortet werden und somit der Weg für weitere Forschung zur Klärung der Ursachen geebnet werden.

Vor dem hier dargestellten Problemhintergrund hat die vorliegende Arbeit das Ziel folgende Hypothesen zu überprüfen: Lassen sich anhand der verschiedenen Einflussfaktoren Subgruppen abgrenzen und lassen sich anhand des Langzeitverlaufes verschiedene Untergruppen abgrenzen?

Die Nullhypothese besagt in beiden Fragestellungen, dass sich die Patienten-Gruppen nicht unterscheiden. Die Alternativhypothese lautet dementsprechend, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Patienten, die sich in den vergangenen Jahren am Medizinisch Genetischen Zentrum – MGZ zur Abklärung einer gastrointestinalen Polyposis-Erkrankung im Rahmen einer humangenetischen Beratung vorgestellt hatten, per Anschreiben über das Projekt informiert und um ihre Einwilligung gebeten. Weitere Patienten wurden zudem aus den laufenden Beratungsgesprächen rekrutiert. Die Studienunterlagen wurden vorab von der Ethikkommission der LMU (Ludwig-Maximilians-Universität München) begutachtet und positiv bewertet.

Die Datenerhebung und -verarbeitung erfolgte im Rahmen der Arbeitsgruppe erbliche gastrointestinale Tumore der LMU. Sobald die Einverständniserklärung (*siehe Anhang*) eines Patienten für das Projekt vorlag, wurden die klinischen Befunde des Patienten vervollständigt. Hierfür wurde Kontakt mit den jeweils behandelnden Ärzten aufgenommen und Kopien der Untersuchungsbefunde angefordert.

Insgesamt konnten wir so 106 Patienten für unsere Studie gewinnen. Alle Patienten gaben Ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme.

Um in das Projekt aufgenommen zu werden, mussten die Patienten mindestens eines der folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Mindestens eine sessil serratierte Läsion unter dem Alter von 50 Jahren
- Mindestens drei sessil serratierte Läsionen über dem Alter von 50 Jahren
- Mindestens drei rechtsseitige serratierte Polypen unter dem Alter von 60 Jahren
- Mindestens drei (nicht linksseitige hyperplastische) serratierte Polypen unter dem Alter von 50 Jahren
- Mindestens zehn (nicht linksseitige hyperplastische) serratierte Polypen über dem Alter von 50 Jahren

Zudem durfte bei den Patienten kein gesichertes monogenes Polyposis-Syndrom vorliegen.

Die Einschlusskriterien sind bewusst weit gefasst, da es sich beim SPS um ein seltenes Krankheitsbild handelt und auch mildere Phänotypen, die normalerweise nicht von den WHO-Kriterien erfasst werden, miteingeschlossen werden sollten, um das Krankheitsbild besser definieren zu können.

### 2.2 Definition der Parameter

In unserer Studie entschieden wir uns dafür in einem ersten Schritt die Gesamtzahl der serratierten Polypen bzw. SSL zu analysieren und sich dann, in einem zweiten Schritt, dem „Zuwachs der Polypen/Jahr“ bei den Patienten zuzuwenden.

Gemeint ist damit die durchschnittliche Zahl an Polypen, die bei einem Patienten pro Jahr über den Beobachtungszeitraum hinzugekommen sind.

$$\text{„jährlicher Zuwachs an Polypen“} = \frac{\text{Gesamtzahl der Polypen im Beobachtungszeitraum}}{\text{Beobachtungszeitraum zwischen erster und letzter Koloskopie in Jahren}}$$

Durch diesen Parameter soll die Neigung des einzelnen Patienten zur kontinuierlichen Entwicklung neuer Polypen unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Koloskopie und der Zeit, seit Erstdiagnose erfasst werden. Ziel war, damit einer Verzerrung entgegenzuwirken, denn einige unserer Patienten sind schon seit über 10 Jahren in Behandlung und haben daher bereits eine Vielzahl an Koloskopien erhalten, während andere Patienten ihre Erstdiagnose erst vor wenigen Jahren bekamen. Zudem werden in der ersten Koloskopie in aller Regel deutlich mehr Polypen abgetragen als in den nachfolgenden, denn bis zu dieser konnten die Polypen unkontrolliert über Jahre wachsen. Auch dies führt zu einer Verzerrung, der wir mit der Mittelung der Werte über die Jahre entgegenwirken wollten.

Die Lokalisation der Polypen wird mit distal oder proximal beschrieben und meint damit entweder die Lage im proximalen Kolon, vom Caecum bis zum Cannon-Böhm Punkt im Colon transversum, oder im distalen Kolon, das sich vom Cannon-Böhm Punkt bis zum Rektum erstreckt.

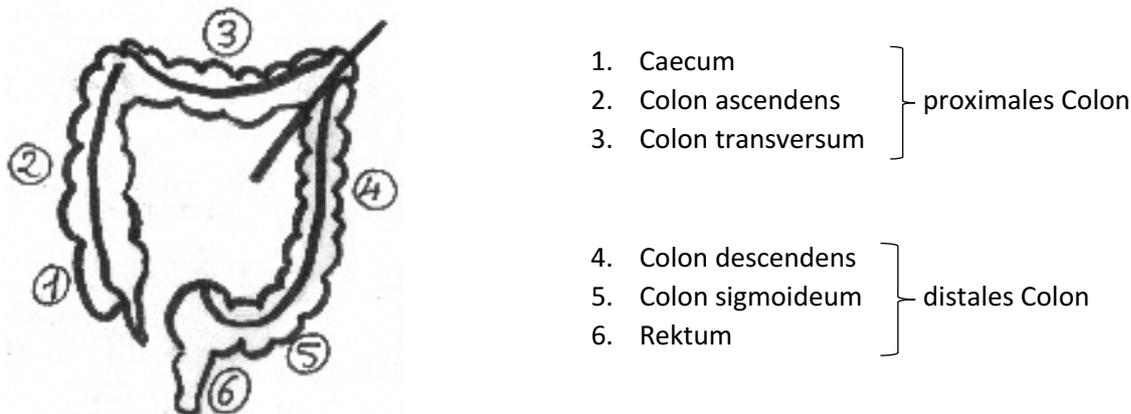


Abbildung 4-Schematische Darstellung des Colons

Zum Vergleich des Ernährungszustandes der Patienten behelfen wir uns des Body-Mass-Index (BMI), der anhand folgender Formel berechnet werden kann: 
$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Die Patienten wurden anhand ihres BMIs in 4 Gruppen eingeteilt: untergewichtig (BMI < 18,5), normalgewichtig (BMI 18,5-25), übergewichtig (BMI 25-30), adipös (BMI >30).

Es erfolgte eine Einteilung der Patientin anhand ihres Konsums an Nikotin in Raucher, Nicht-Raucher und ehemalige Raucher.

Im Laufe der Arbeit griffen wir auch auf bereits erhobenen Molekulargenetische Daten des MGZs zurück. Es handelt sich hier um die Analyse der BRAF-Variante V600E sowie der immunhistochemischen Untersuchung der MLH1-Expression. Diese Analysen wurden von Pathologen an den jeweils entnommenen sessil serratierten Läsionen durchgeführt. Diese wurden in der Regel in Paraffin eingebettet, so dass im Anschluss die DNA mittels PCR basierter Verfahren extrahiert werden konnte. (Hummel, Hegewisch-Becker, Neumann, & Vogel, 2021)

## 2.3 Datenmanagement

Ärztliche Befunde wurden von den an diesem Projekt beteiligten Mitarbeitern der Arbeitsgruppe erbliche gastrointestinale Tumore der LMU durchgesehen und pseudonymisiert in einer zentralen Datenbank

archiviert. Nach Beendigung der Studie werden alle Daten irreversibel anonymisiert. Die Aufbewahrung und Handhabung der Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den allgemeinen Datenschutzrichtlinien.

Der interne Verschlüsselungscode besteht aus dem rekrutierenden Zentrum (MUC-München), dem Kürzel für das Forschungsprojekt (GIP: Gastrointestinale Polyposis), einer fortlaufend vergebenen Familiennummer, sowie einer in der Familie fortlaufenden Personennummer.

z.B. MUC-GIP-0001-01

Der Verschlüsselungscode ist nur für die unmittelbar am Projekt beteiligten Mitarbeiter der Arbeitsgruppe zugänglich.

Eine Entschlüsselung ist notwendig, wenn neue klinische Befunde des jeweiligen Patienten erhoben wurden, die nachzudokumentieren sind, wenn weitere Informationen zum Patienten oder seiner Familie für die Einschätzung im Rahmen des Projektes erhobener Daten nötig sind oder wenn im Rahmen des Projektes Daten erhoben werden, die für die klinische Betreuung des Patienten oder seiner Angehörigen relevant sind. Die Patienten konnten im Rahmen der Einwilligung entscheiden, ob sie über klinisch relevante Ergebnisse informiert werden möchten.

In einem zweiten Schreiben wurde ein Fragebogen an die Patienten versandt (*siehe Anhang*), in welchem noch nach Größe und Gewicht, zur Berechnung des BMIs, sowie nach Rauchverhalten und Medikamenteneinnahme gefragt wurde. Zudem wurden die Patienten gebeten das Datum und den Ort ihrer letzten Darmspiegelung anzugeben, um die erhobenen Daten zu aktualisieren.

Der Fragebogen wurde bewusst kurzgehalten (*siehe Anhang*), um eine Mitarbeit der Patienten nicht zu gefährden. Wir haben zudem in unserem Fragebogen weder nach Alkoholkonsum noch nach sportlicher Betätigung oder diätischem Verhalten erfragt, denn diese Angaben sind stark subjektiv von den Patienten geprägt und wären innerhalb des Kollektivs schwer vergleichbar gewesen. Alle Daten wurden sehr sorgsam erhoben und vollständig dokumentiert. Für den Großteil der Patienten konnten wir eine vollständige Datenerhebung durchführen und den Verlauf ihrer Erkrankung bis zur ersten Koloskopie zurückverfolgen.

## 2.4 Statistische Auswertung

Primär sollten von den Studienpatienten die folgenden klinischen Daten erfasst werden:

- Geschlecht
- Aktuelles Alter
- Alter bei Erstdiagnose
- Zahl der gastrointestinalen Polypen
- Lokalisation der gastrointestinalen Polypen
- Histopathologisch Charakteristika (v.a. histologischer Typ, Vorhandensein der *BRAF*-Variante V600E oder einem Verlust der *MLH1*-Expression)
- Zeitpunkt und Ergebnisse der endoskopischen Untersuchungen
- Tumorerkrankungen
- Exogene Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Medikamenteneinnahme, v.a. NSAR)

- Befunde der bereits erfolgten genetischen Untersuchungen
- Familienanamnese bezüglich Tumorerkrankungen und gastrointestinaler Polypen

Zur Dokumentation der erhobenen Daten diente das Programm Microsoft Excel. Alle Daten wurden mithilfe des Programmes SPSS Statistics 25 (Corp., 2017) ausgewertet.

Zuerst wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (KSA) überprüft, ob eine Normalverteilung der Patientendaten vorlag. Da dies nicht der Fall war, wurden im Folgenden ausschließlich Nicht-parametrische Test verwendet.

Unterschiede bezüglich des Mittelwertes wurden anhand des Mann-Whitney-U Testes oder des Kruskal-Wallis Testes analysiert. Häufigkeitsverteilungen wurden anhand des Chi-Quadrat Testes analysiert. Für alle Tests, wurde  $p < 0,05$  als signifikant festgelegt.

## 2.5 Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche und -verwaltung wurden die folgenden Programme und Datenbanken verwendet:

- Pubmed (<https://www.pubmed.de>)
- Cochran (<https://www.cochrane.org>)
- Google Scholar (<https://scholar.google.de>)
- EndNote

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Demografie des Patientenkollektivs

Insgesamt konnten wir für unsere Studie 106 Patienten rekrutieren. Mit 66% (N= 70) bildeten die weiblichen Patientinnen die Mehrzahl, während die männlichen Patienten nur 34 % (N=36) des Patientenkollektivs ausmachten.

Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose lag bei 36 Jahren (Range: 16 bis 65 Jahre) mit einer Standardabweichung (SD) von 15,3 Jahren. Die männlichen Patienten waren im Median 32,5 Jahre alt bei Erstdiagnose (Range: 17-65; SD: 14,9) und waren damit jünger als die Frauen, die im medianen Alter von 40 Jahren (Range: 16-64; SD: 15,5) ihre Erstdiagnose bekamen (siehe Abb. 5), jedoch war der Unterschied nicht signifikant (Mann-Whitney-U Test  $U=1114,00$   $p=0,330$ ).

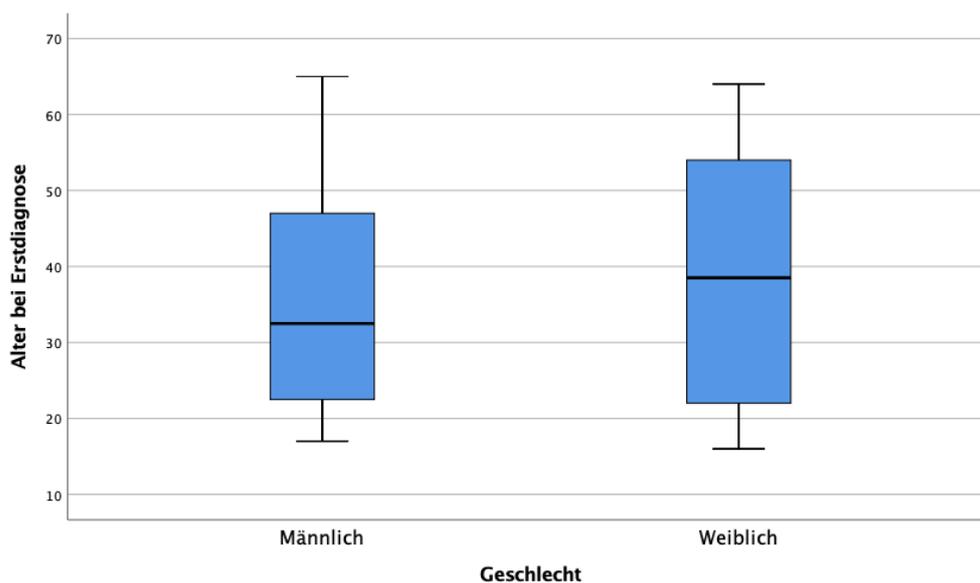
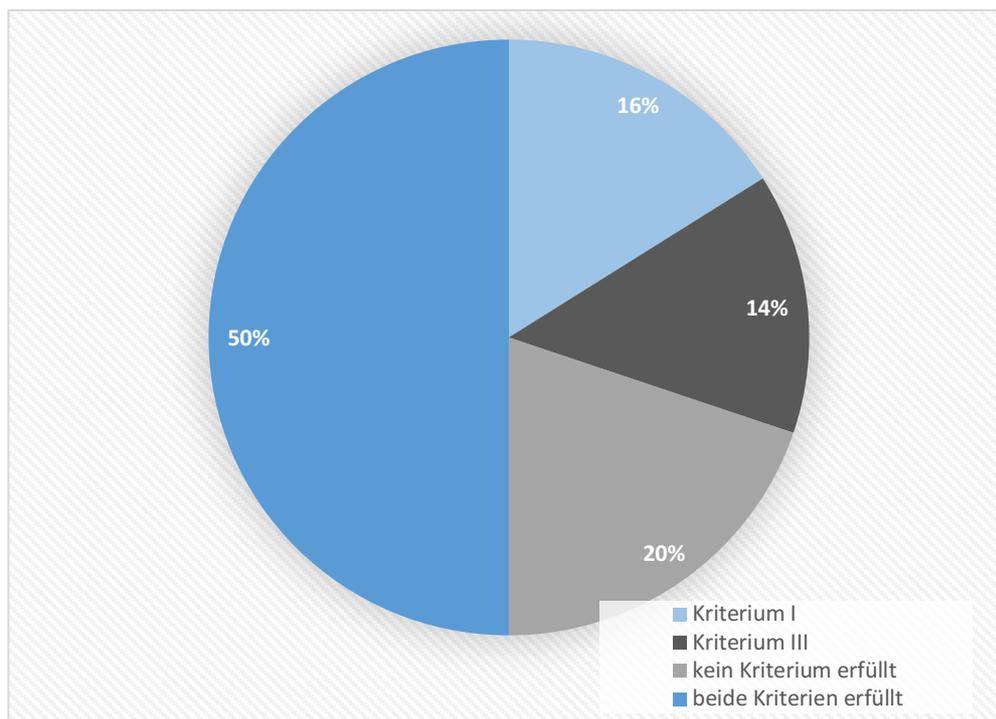


Abbildung 5-Alter der Erstdiagnose aufgeteilt nach Geschlecht

Von den 106 Patienten erfüllten 17 (16%) lediglich das Kriterium I der WHO, welches mindestens 5 serratierte Polypen proximal des Sigmas voraussetzt, von denen mindestens 2 über 10 mm groß sein müssen. 15 weitere Patienten (14%) erfüllten ausschließlich das Kriterium III, das heißt sie hatten mehr als 20 serratierte Polypen über das gesamte Kolon verteilt. 21 Patienten erfüllten beide Voraussetzungen. Somit erhielten insgesamt 53 Patienten (50%) die Diagnose SPS, während die anderen 53 unserer Patienten (50%) keines der WHO-Kriterien erfüllten.

Das Kriterium II, welches eine beliebige Zahl an serratierten Polypen proximal des Sigmas bei Patienten mit erstgradigen Verwandten mit Serratiertes Polyposis voraussetzt, wird im Folgenden nicht betrachtet, da lediglich ein Patient dieses erfüllte. Jener Patient erfüllte unabhängig davon auch anhand der anderen beiden Kriterien die Definition der SPS.



Kriterium I: Mindestens 5 serratierte Polypen proximal des Rektums, die alle über 5mm groß sind und von denen mind. 2 über 10 mm groß sein müssen

Kriterium III: Mehr als 20 serratierte Polypen im Kolon verteilt, mind. 5 davon proximal des Rektums

Abbildung 6-Einteilung der Patienten nach WHO-Kriterien

Im Median hatten unsere Patienten 12,5 serratierte Polypen (Range 1-86). Sehen wir uns dies genauer an, so hatten sie im Median 4,0 SSL (Range: 0-36) und 4,5 HP (Range: 0-65). Bei lediglich 4 Patienten traten TSA auf und bei der Mehrzahl dieser Personen jeweils nur ein TSA (Median 1, Range: 1-2). Außerdem traten bei 34% der Patienten (n=36) aus unserem Kollektiv adenomatöse Polypen im Darm auf (Median 1, Range: 0-131) bei den es sich zum Großteil um tubuläre Polypen handelte.

Die Mehrheit der in unserem Kollektiv aufgetretenen SSL befanden sich im proximalen Kolon 72,7% (N=619), während nur 27,3% (N=232) im distalen Kolon abgetragen wurden. Im Gegensatz hierzu befanden sich lediglich 35,4% der HP (N=399) im proximalen Kolon und 64,6% der HP (N=728) im distalen Kolon.

### 3.2 Einflussfaktoren auf die Anzahl der Polypen und das Auftreten kolorektaler Karzinome

In der Literatur wurden bereits verschiedene Einflussfaktoren für die Entstehung serratierter Polypen und kolorektaler Karzinome beschrieben. Im Folgenden sollen diese im Einzelnen betrachtet werden, um zu sehen, ob sich in unserem Patientenkollektiv Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der aufgetretenen Polypen oder der Entstehung eines KKK ergeben.

#### 3.2.1 Einflussfaktoren für die Entstehung serratierter Polypen

Wie bereits weiter oben beschrieben, bestand unser Patientenkollektiv zu 66% aus Frauen und zu 34% aus Männern. Es ist bekannt, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die Entstehung von Darmpolypen und das Risiko für Darmkrebs hat. Wir wollten deshalb überprüfen, welche Unterschiede sich in unserem Kollektiv zwischen den beiden Gruppen ergaben. Hierfür haben wir die beiden Gruppen hinsichtlich der Zahl und Art der aufgetretenen Polypen verglichen.

Die weiblichen Probanden hatten im Median eine Gesamtzahl von 15,5 serratierten Polypen (Range:1-63), bei den Männern waren es im Median 9,5 (Range: 1-86). Jedoch erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant ( $U=1350,5$ ;  $p=0,546$ ). Als Nächstes wollten wir den Zuwachs an serratierten Polypen pro Jahr vergleichen: Unter Zuwachs verstehen wir die Zahl an aufgetretenen Polypen gemittelt über die Krankheitsdauer: es handelt sich also um den mittleren Wert an pro Jahr neu aufgetretenen serratierten Polypen pro Patienten. Betrachtet man nun also den Zuwachs an serratierten Polypen pro Jahr, so lässt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen erkennen ( $U=1488$ ,  $p=0,128$ ): Männliche Probanden bekamen in unserer Kohorte im Median 1,6 serratierte Polypen pro Jahr (Range: 0,1-17) und Frauen 2,6 Polypen (Range 0,1-31). Jedoch bekamen die weiblichen Patienten unserer Kohorte signifikant ( $U=1635$ ;  $p=0,012$ ) mehr serratierte Polypen pro Jahr im proximalen Kolon (3,7 (Range: 0-33)) im Vergleich zu den männlichen Patienten (1,8 (Range: 0,2-14,5)).Für den Zuwachs an serratierten Polypen im distalen Kolon konnte kein signifikanter Unterschied mehr gesehen werden ( $U=1203,0$ ;  $p=0,701$ ): Männer bekamen in unserem Kollektiv im Median 1,0 (Range: 0-30) serratierte Polypen im distalen Kolon pro Jahr und Frauen bekamen ebenfalls im Median 1,0 (Range: 0-26).

Tabelle 2-Auftreten von serratierten Polypen in Abhängigkeit des Geschlechtes

Auftreten serratierter Polypen	Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
	Median	Range	Median	Range
Mediane Gesamtzahl serratierter Polypen pro Patienten	15,5	1-63	9,5	1,86
Serratierte Polypen im gesamten Kolon pro Jahr und Patient	2,6	0,1-31	1,6	0,1-17
Serratierte Polypen im proximalen Kolon pro Jahr und Patient	<b>3,7*</b>	<b>0-33*</b>	<b>1,8*</b>	<b>0,2-14,5*</b>
Serratierte Polypen im distalen Kolon pro Jahr und Patient	1,0	0-30	1,0	0-26

\*: p=0,012

Wir untersuchten, ob das Gewicht in unserem Kollektiv einen Einfluss auf das Auftreten von serratierten Polypen hat. 64 der Patienten teilten uns anhand des Fragebogens ihre Größe und ihr Gewicht mit, dies ermöglichte uns die Berechnung ihres Body-Mass-Indexes. Der mittlere BMI der Patienten betrug 24,1, der mediane BMI 23,5 (Range: 17,6-43,6). 62,5% der Patienten (N=40) lagen mit ihrem Gewicht im Normbereich, 31,3% (N=20) waren übergewichtig, jeweils 3,1 % untergewichtig (N=2) und 3,1% waren adipös (N=2).

Die Patienten, die sich im Normbereich befanden, hatten im Median 17,5 serratierte Polypen (Range: 1-61), jene die sich im Untergewicht befanden 4,0 (Range: 4-4). Übergewichtige Patienten hatten im Median 12,0 (Range 2-86) und adipöse Patienten 9,5 serratierte Polypen (Range:1-18). Es konnte dementsprechend kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $\chi^2$  (3, N=106) =3,305; p=0,347). Auch bei der Betrachtung des Zuwachses an serratierten Polypen konnte zwischen den Gewichtsklassen kein Unterschied gesehen werden ( $\chi^2$  (3, N=106) =3,190; p=0,363): Untergewichtige Patienten bekamen im Median 4,0 serratierte Polypen (Range: 4-4), normalgewichtige Patienten 2,4 (Range: 0,1-31), übergewichtige Patienten 1,4 (Range:0,2-18,7) und adipöse Patienten 1,6 (Range: 0,2-3)

Es gibt in der Literatur Belege, dass Angehörige von Patienten mit Darmkrebs bzw. Darmpolypen ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko für Darmkrebs bzw. Darmpolypen tragen. Wir haben uns deshalb die Familienanamnesen (FA) der Patienten bezüglich Darmpolypen sowie Darmkrebs angesehen und wollten wissen, ob diese einen Einfluss auf das Auftreten serratierter Polypen hat. Insgesamt gaben 30 der 106 Patienten (28,3%) an, einen erstgradigen Verwandten zu haben der an Darmkrebs erkrankt ist und 43 (40,6 %) gaben an eine positive Familienanamnese hinsichtlich Darmpolypen zu haben.

Als Erstes wollten wir untersuchen, ob Patienten, welche mindestens einen Verwandten ersten Grades mit einer positiven Familienanamnese für Darmpolypen hatten, früher erkrankten als Patienten mit blander FA. Die Personen mit Darmpolypen in der FA erkrankten in einem medianen Alter von 37 Jahren, während die Personen mit unauffälliger FA im medianen Alter von 36 Jahren erkrankten. Anhand des Mann-Whitney-U Testes zeigte sich entsprechend, dass Patienten mit Darmpolypen in der FA nicht signifikant früher erkrankten als diejenigen Patienten ohne Darmpolypen in der FA ( $U=1164,500$ ;  $p=0,332$ ).

Es sollte weiterhin untersucht werden, ob die FA einen Einfluss auf das Auftreten serratierter Polypen hat. Patienten mit Darmpolypen in der FA hatten im Median 8 serratierte Polypen (Range: 1-61), Patienten mit diesbezüglich unauffälliger FA hatte im Median 17 serratierte Polypen (Range:1-86) Somit konnte also ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesehen werden ( $U=980$ ;  $p=0,029$ ). Patienten mit unauffälliger FA hatten also im Median mehr serratierte Polypen als Patienten mit positiver FA hinsichtlich Darmpolypen. Sehen wir uns als Nächstes den Zuwachs an serratierte Polypen an: Patienten mit auffälliger FA bekamen im Median 2,0 neue serratierte Polypen pro Jahr, Pat mit unauffälliger FA bekamen 2,3. Anhand des Mann-Whitney-U Testes konnte hier kein signifikanter Unterschied gesehen werden ( $U=1164,00$ ;  $p=0,332$ ). Es zeigte sich also kein Unterschied im Zuwachs pro Jahr an serratierten Polypen zwischen den Patienten mit auffälliger und unauffälliger FA in Bezug auf Darmpolypen.

Zudem haben wir diejenigen Patienten, die einen erstgradigen Verwandten mit Darmkrebs hatten, mit denen verglichen, in deren enger FA keine Darmkrebserkrankung aufgetreten ist.

Anhand des Mann Whitney U-Testes haben wir das Alter bei Erstdiagnose der Patienten mit positiver FA in Bezug auf Darmkrebs gegen das der Patienten mit negativer FA verglichen. Patienten ohne Darmkrebs in der FA erkrankten im medianen Alter von 31,5 Jahren während Patienten mit Darmkrebs in der FA im Median mit einem Alter von 45 Jahren ihre ED erhielten. Es ließ sich somit beobachten, dass Personen, bei denen Darmkrebs in der FA aufgetreten ist, signifikant später erkrankten als Patienten ohne Darmkrebs in der FA ( $U=756,000$ ;  $p=0,011$ ).

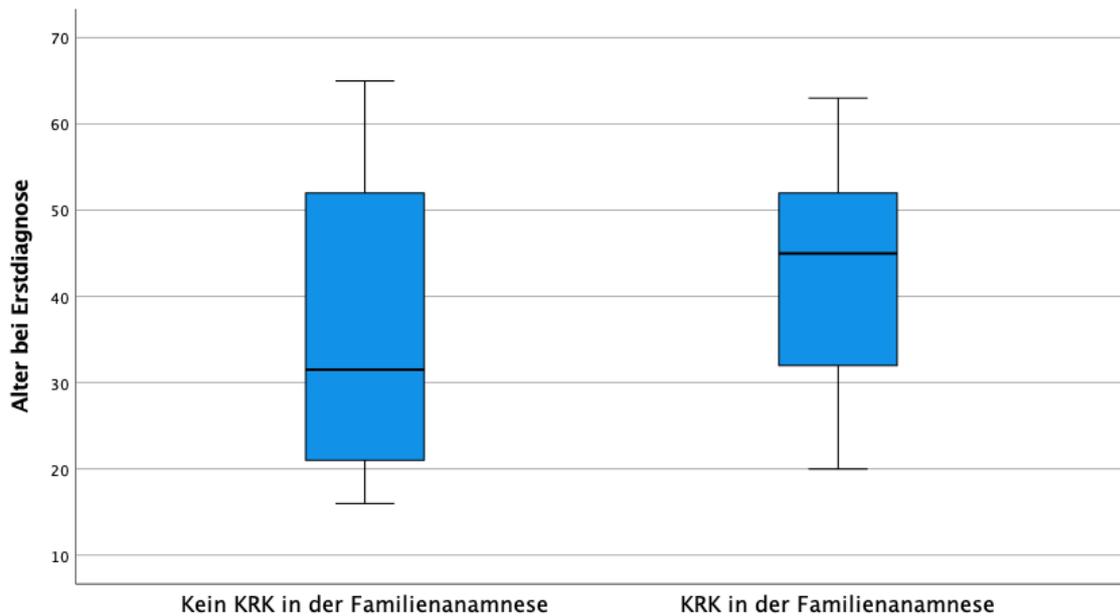


Abbildung 7-Alter bei ED der Patienten, welche eine positive FA in Bezug auf KRK hatten und derer mit blander FA

Als Nächstes fragten wir uns, ob die FA einen Einfluss auf das Auftreten von serratierten Polypen hat. Jene Patienten mit auffälliger FA in Bezug auf Darmkrebs hatten im Median 11,5 serratierte Polypen (Range: 1-61) und jene mit unauffälliger FA 15,5 (Range: 1-80). Es zeigte sich hierbei also kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $U=1026,5$ ;  $p=0,549$ ). Man kann jedoch sehen, dass Patienten mit unauffälliger FA tendenziell mehr serratierte Polypen bekamen. Sehen wir uns den Zuwachs an serratierten Polypen an, so bekamen Patienten ohne Darmkrebs in der FA im Median 3,0 serratierte Polypen pro Jahr (Range: 0,1-31), demgegenüber stehen Patienten mit auffälliger FA, sie bekamen im Median 0,9 (Range: 0,1-17) serratierte Polypen pro Jahr. Wir konnten also sehen, dass Patienten ohne Darmkrebs in der FA mehr serratierte Polypen pro Jahr bekamen als Patienten mit auffälliger FA ( $U=653,0$ ;  $p=0,01$ ). Einen signifikanten Unterschied konnten wir ebenfalls bei Betrachtung des Zuwachses an serratierten Polypen ausschließlich auf das proximale Kolon bezogen erkennen ( $U=607,5$ ;  $p=0,0003$ ). Patienten ohne Darmkrebs in der FA bekamen signifikant mehr serratierte Polypen im proximalen Kolon (3,9 (Range: 0,3-33) pro Jahr als Patienten mit auffälliger FA (1,2 (Range: 0-14,5). Bezüglich des distalen Kolons konnte kein signifikanter Unterschied mehr gesehen werden ( $U=929,0$ ;  $p=0,190$ ): Patienten mit blander FA bekamen im Median 1,3 (Range: 0-26) serratierte Polypen pro Jahr im distalen Kolon, während Patienten mit positiver FA 0,8 (Range: 0-30) bekamen.

Tabelle 3-Auftreten von serratierten Polypen bezogen auf das Vorhandensein von Darmkrebs in der FA

Auftreten serratierter Polypen	Kein Darmkrebs in der FA		Darmkrebs in der FA	
	Median	Range	Median	Range
Mediane Gesamtzahl serratierter Polypen pro Patient	11,5	1-61	15,5	1-80
Serratierte Polypen im gesamten Kolon pro Jahr und Patient	3,0*	0,1-31	0,9*	0,1-17
Serratierte Polypen im proximalen Kolon pro Jahr und Patient	3,9**	0,3-33	1,2**	0-14,5
Serratierte Polypen im distalen Kolon pro Jahr und Patient	1,3	0-26	0,8	0-30

\*: p=0,01

\*\* : p=0,0003

Nikotinabusus ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten serratierter Polypen, deshalb wollten wir wissen, ob das Rauchverhalten in unserem Patientenkollektiv einen Einfluss das Auftreten von serratierten Polypen hat. Wir haben die Patienten deshalb zu ihrem Rauchverhalten befragt und sie dementsprechend eingeteilt in Nicht-Raucher, ehemalige Raucher und Raucher. Von 75 Patienten erhielten wir Angaben bezüglich ihres Rauchverhaltens: 54% (N=41) waren Nicht-Raucher, 19% (N=14) waren Raucher und 27% (N=20) gaben an in der Vergangenheit Raucher gewesen zu sein.

Die Patienten aus unserem Kollektiv, welche angegeben hatten aktiv zu rauchen, hatten im Median 15,5 serratierte Polypen (Range: 3-56). Nichtraucher hatten im Median 16 serratierter Polypen (Range: 1-80) und ehemalige Raucher 14 (Range: 2-61). Hiermit konnten wir keinen Einfluss des Rauchverhaltens auf die Anzahl der aufgetretenen serratierten Polypen feststellen ( $\chi^2(3, N=75) = 0,356; p=0,837$ ). Auch bei Betrachtung des Zuwachses an serratierten Polypen ließ sich kein Einfluss des Rauchverhaltens erkennen ( $\chi^2(3, N=75) = 4,657; p=0,097$ ). Nichtraucher bekamen im Median 2,5 serratierte Polypen pro Jahr (Range:0,1-18), Raucher 3,3 (Range: 0,9-31) und ehemalige Raucher 1,4 (Range: 0,2-17).

In der Literatur wird zudem der Einfluss einer NSAR-Dauermedikation auf das Auftreten von serratierten Polypen diskutiert. Aus diesem Grund wollten auch wir diesen Faktor Betrachtung schenken und insbesondere der Frage nachgehen, ob sich eine regelmäßige ASS Einnahme protektiv auf den Darm auswirkt. Von 74 Patienten erhielten wir Angaben, ob sie täglich ASS einnehmen: bei lediglich 6,8% (N=5) war dies der Fall, die restlichen 93,2% (N=69) nahmen zum Zeitpunkt der Befragung nicht regelmäßig ASS. Da die Fallzahl der Patienten, welche regelmäßig ASS einnahmen, sehr klein war, erschien eine statistische Auswertung der Zahlen in dieser Patientengruppe im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv jedoch nicht sinnvoll.

Tabelle 4-Zusammenfassung der Einflussfaktoren auf die Anzahl serratierter Polypen

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>Mediane Gesamtzahl serratierter Polypen pro Patienten</b>	<b>Serratierte Polypen im gesamten Kolon pro Jahr und Patient</b>	<b>Serratierte Polypen im proximalen Kolon pro Jahr und Patient</b>	<b>Serratierte Polypen im distalen Kolon pro Jahr und Patient</b>
<b>Geschlecht</b>	-	-	+	-
<b>BMI</b>	-	-	-	-
<b>Darmpolypen in der FA</b>	-	-	-	-
<b>Darmkrebs in der FA</b>	-	+	+	-
<b>Rauchen</b>	-	-	-	-

+: signifikanter Unterschied vorhanden

-: kein signifikanter Unterschied vorhanden

### 3.2.2 Einflussfaktoren für die Entstehung sessil serratierter Läsionen

Unter den serratierten Polypen stellen die SSL die eigentlichen präkanzerösen Veränderungen dar. Wir wollten uns deshalb im Folgenden die Einflussfaktoren für Entstehung von SSL im Detail ansehen.

Zu Beginn stellten wir uns erneut die Frage, ob es einen Unterschied in der Anzahl der aufgetretenen Läsionen zwischen den Geschlechtern gibt. Die weiblichen Probanden unserer Kohorte hatten im Median eine Gesamtzahl von 5,5 SSL (Range: 0-36) im Vergleich zu 3,0 SSL (Range: 0-36) bei den männlichen Patienten hatten in unserer Kohorte also signifikant mehr SSL als Männer (U=1589,5; p=0,027). Im nächsten Schritt wollten wir nun wissen ob Frauen auch signifikant mehr neue SSL pro Jahr bekamen. Im Folgenden wird es daher um den „Zuwachs an Polypen“ gehen, also den gemittelten Wert an neu aufgetretenen Polypen über ein Jahr. In unserem Kollektiv bekamen weibliche Patienten im Schnitt 2,8 neue SSL pro Jahr, während es bei den männlichen Probanden 1,0 waren. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (U=885,500; p=0,012). Frauen bekamen also im Mittel mehr neue SSL pro Jahr über das gesamte Kolon verteilt als die Männer in unserer Studie. Wir wollten daraufhin überprüfen, ob sich dieser Unterschied auch bei den proximalen SSL wiederfindet. Hierfür verglichen wir den medianen Zuwachs pro Jahr an SSL, die ausschließlich proximal des Sigmas aufgetreten sind, zwischen den männlichen und weiblichen Probanden. Hierbei konnte bei den Frauen in unserer Studie ein medianer Zuwachs an 2,0 proximalen SSL beobachtet werden, während bei den Männern im Median 0,8 neue proximale SSL hinzukamen. Der Unterschied war signifikant (U=733,500; p=0,0004). Die weiblichen Patienten in unserem Kollektiv bekamen also im Median mehr SSL im proximalen Kolon pro Jahr. Ergänzend verglichen wir auch den jährlichen Zuwachs an SSL distal des Sigmas. Hier zeigte sich sowohl bei den Frauen als auch den

Männern ein medianer Zuwachs von 0,1 SSL pro Jahr und somit kein signifikanter Unterschied ( $U=1158,00$ ;  $p=0,474$ ).

Tabelle 5-Auftreten von SSL in Abhängigkeit des Geschlechtes

Auftreten SSL	Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
	Median	Range	Median	Range
Mediane Gesamtzahl SSL pro Patienten	5,5*	0-36*	3,0*	0-36*
SSL im gesamten Kolon pro Jahr und Patient	2,8**	0-27	1,0**	0-13
SSL im proximalen Kolon pro Jahr und Patient	2,0***	0-15	0,8***	0-8,5
SSL im distalen Kolon pro Jahr und Patient	0,1	0-15	0,1	0-4,8

\*:  $p=0,027$       \*\*:  $p=0,012$       \*\*\*:  $p=0,0004$

Wir stellten uns die Frage, ob eine alleinige Betrachtung der HP und deren Vergleich sinnvoll ist: Weibliche Patienten hatten im Median eine Gesamtzahl von 4,5 HP (Range: 0-48) und männliche Patienten im Median 5,0 (Range: 0-65). Es konnte demnach kein signifikanter Unterschied im Auftreten von HP zwischen den beiden Geschlechtern gesehen werden ( $U=1144,5$ ;  $p=0,439$ ). Auch in Bezug auf den Zuwachs an HP pro Jahr konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern gesehen werden ( $U=1210,50$ ;  $p=0,741$ ). Bei den weiblichen Patienten waren es 1,7 HP (Range: 0-37) und bei den Männern 1,2 HP (Range: 0-30)

Des Weiteren, sollte untersucht werden ob das Gewicht der Patienten einen Einfluss auf das Auftreten von SSL hat. Hierbei nahmen wir uns wieder, wie bereits oben beschrieben, den BMI zu Hilfe und teilten die Patienten anhand dessen in 4 Kategorien ein. Jene Patienten, die sich im Normalgewicht befanden, hatten im Median eine Gesamtzahl von 7,0 SSL (Range: 0-29), im Vergleich zu den Patienten im Untergewicht mit 4,0 SSL (Range 4-4), jenen im Übergewicht mit 3,0 (Range 0-36) und den adipösen Patienten mit 4,5 (Range 1-8). Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gewichtsklassen (X2

(3, N=64) =4,126; p=0,248). Das Gewicht scheint also in unserem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf das Auftreten von SSL zu haben. Wir sahen uns ebenfalls den Zuwachs an SSL pro Jahr zwischen den BMI-Kategorien vergleichen. Wenn wir uns also den Zuwachs an SSL über das gesamte Kolon ansehen so bekamen in unserem Kollektiv Patienten im Untergewicht im Median 4 neue SSL pro Jahr, Patienten im Normalgewicht 2,6, Patienten im Übergewicht 1,0 und adipöse Patienten 1,2. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der SSL pro Jahr zwischen den verschiedenen BMI-Kategorien ( $\chi^2(3, N=64) =3,810; p=0,283$ ). Betrachtet man nun ausschließlich den Zuwachs an SSL im Kolon proximal des Sigmas, so bekamen Patienten im Untergewicht jährlich 4 neue SSL, Patienten im Normalgewicht 1,7, im Übergewicht 0,9 und in der Adipositas 0,8. Für die Verteilung der proximalen SSL pro Jahr ( $\chi^2(3, N=64) =5,792; p=0,122$ ) ergab sich kein signifikanter Unterschied. Zudem untersuchten wir den Unterschied zwischen dem Zuwachs an SSL im Kolon distal des Sigmas, in Bezug auf die verschiedenen Gewichtsklassen. Hierbei zeigten normalgewichtige und übergewichtige Personen aus unserem Kollektiv einen medianen Zuwachs von 0,1 SSL pro Jahr, Personen im Untergewicht bekamen keine, Personen mit Adipositas bekamen 0,4 SSL pro Jahr. Es konnte kein signifikanter Unterschied gesehen werden ( $\chi^2(3, N=64) =2,452; p=0,484$ ). Es zeigte sich dementsprechend innerhalb unseres Patientenkollektives keine signifikanten Unterschiede im medianen Auftreten von SSL pro Jahr zwischen den verschiedenen Gewichtsklassen der Patienten. Allerdings erkennt man einen Trend: Übergewichtige oder adipöse Patienten scheinen weniger SSL pro Jahr zu bekommen als normal- oder untergewichtige Patienten.

Wie auch bereits bezogen auf die serratierten Polypen, stellten wir uns die Frage, ob eine positive FA einen Einfluss auf die Entstehung von SSL hat. Genauer gesagt wollten wir untersuchen ob bei Patienten mit einem Verwandten ersten Grades, welcher bereits Darmpolypen hatte, mehr SSL gefunden wurden als bei Patienten mit diesbezüglich unauffälliger FA.

Patienten mit Darmpolypen in der FA hatten im Median eine Gesamtzahl von 4 SSL (Range: 1-26), im Vergleich zu jenen mit einer negativen FA mit 6,0 SSL (Range: 0-36). Somit konnte in unserem Kollektiv kein Einfluss einer positiven FA auf die Entstehung SSL nachgewiesen werden ( $U=1079,0; p=0,123$ ). Auch bezüglich des jährlichen Zuwachses an SSL ergab sich kein signifikanter Einfluss der Familienanamnese. Patienten mit auffälliger FA bekamen im Median 2,0 neue SSL pro Jahr, Pat mit unauffälliger FA bekamen 3,0. Anhand des Mann-Whitney-U Testes konnte hier kein signifikanter Unterschied gesehen werden ( $U=1143,00; p=0,265$ ). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei der getrennten Betrachtung des Zuwachses an SSL im proximalen oder distalen Kolon. Patienten mit Darmpolypen in der FA bekamen im Median 1,0 neue SSL pro Jahr im proximalen Kolon und Patienten mit unauffälliger FA bekamen 2,0. Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied ( $U=1169,000; p=0,344$ ). Auf das distale Kolon bezogen bekamen Patienten mit auffälliger und unauffälliger FA beide im Median 0 neue SSL pro Jahr. So konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen gesehen werden ( $U=1184,000; p=0,376$ ). Auf den jährlichen Zuwachs an SSL schien die FA in unserem Patientenkollektiv keinen Einfluss zu nehmen.

Wir wollten außerdem wissen, ob eine positive FA in Bezug auf Darmkrebs einen Einfluss auf die Entstehung von SSL hat. Also verglichen wir die Patienten, die einen erstgradigen Verwandten mit diagnostiziertem Darmkrebs hatten, mit jenen Patienten, mit diesbezüglich unauffälliger FA.

Patienten mit KRK in der FA hatten im Median eine Gesamtzahl von 4,0 SSL (Range: 0-26), im Vergleich zu jenen mit einer negativen FA mit 4,5 SSL (Range: 0-36). Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an SSL zwischen den beiden Gruppen ( $U=973,5; p=0,326$ ). Es sollte zudem untersucht werden, ob das Vorhandensein einer positiven FA für Darmkrebs einen Einfluss auf die mediane Anzahl an pro Jahr neuauftretenden SSL hat. Dazu haben wir uns zu Beginn den Zuwachs an SSL über das gesamte Kolon angesehen: hierbei zeigten die Patienten mit unauffälliger FA einen Zuwachs von 3,0 SSL pro Jahr während Patienten mit einer positiven FA einen Zuwachs von 0,9 zeigten. Es konnte ein signifikanter Unterschied gesehen werden ( $U=685,500; p=0,002$ ). Dieser Unterschied ergibt sich im Wesentlichen

aufgrund der SSL im proximalen Kolon. Patienten mit blander FA zeigten proximal des Sigmas einen medianen Zuwachs an 2,0 SSL pro Jahr während Patienten mit Darmkrebs in der FA im Median 0,8 neue SSL pro Jahr bekamen. Auch dieser Unterschied erwies sich als signifikant ( $U=711,500$ ;  $p=0,004$ ). Distal des Sigmas zeigte sich hingegen kein Unterschied. Hier wiesen Patienten mit negativer und positiver FA jeweils einen medianen Zuwachs von 0,1 SSL pro Jahr auf ( $U=974,000$ ;  $p=0,305$ ). Es konnte entsprechend beobachtet werden, dass Patienten ohne Darmkrebs in der FA signifikant mehr SSL pro Jahr bekamen und auch signifikant mehr proximal des Sigmas gelegene SSL bekamen.

Tabelle 6-Auftreten von SSL bezogen auf das Vorhandensein von Darmkrebs in der FA

Auftreten SSL	Kein Darmkrebs in der FA		Darmkrebs in der FA	
	Median	Range	Median	Range
Mediane Gesamtzahl SSL pro Patienten	4,5	0-36	4,0	0-26
SSL im gesamten Kolon pro Jahr und Patient	<b>3,0*</b>	<b>0-27</b>	<b>0,9*</b>	<b>0-13</b>
SSL im proximalen Kolon pro Jahr und Patient	<b>2,0**</b>	<b>0-15</b>	<b>0,8**</b>	<b>0-8,5</b>
SSL im distalen Kolon pro Jahr und Patient	0,1	0-15	0,1	0-4,7

\*:  $p=0,002$

\*\* :  $p=0,004$

Wir stellten uns als Nächstes die Frage, ob Patienten, mit einem Nikotinkonsum mehr SSL als Nichtraucher bekamen. Hierzu verglichen wir in unserer Kohorte die Anzahl an SSL zwischen Rauchern, Nicht-Rauchern und ehemaligen Rauchern.

Raucher hatten im Median eine Gesamtzahl von 5,0 SSL (Range: 0-36), im Vergleich zu Nicht-Rauchern mit 4,0 SSL (Range: 0-36) und ehemaligen Rauchern mit 5,5 (Range: 0-17). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesehen werden  $\chi^2(2, N=75) = 0,414$ ;  $p=0,813$ ). Somit konnten wir keinen Einfluss des Rauchverhaltens auf die Gesamtzahl von SSL in unserer Studie beobachten. Bei Betrachtung des Zuwachses an SSL über das gesamte Kolon konnten wir sehen, dass Nicht-Raucher im Median 2 neue SSL pro Jahr, Raucher 3 und ehemalige Raucher im Median 1,1 SSL bekamen. Anhand eines Kruskal-Wallis-Testes konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von SSL pro Jahr zwischen Rauchern, Nicht-Rauchern und ehemaligen Rauchern gibt ( $\chi^2(2, N=75)$

=1,263; p=0,532). Sieht man sich speziell den Zuwachs an Polypen im Kolon proximal des Sigmas an, so bekamen Nicht-Raucher im Median 1,4 neue Polypen pro Jahr, Raucher bekamen 2,2 und ehemalige Raucher bekamen im Median einen neuen Polypen pro Jahr. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $\chi^2(2, N=75) = 1,614; p=0,446$ ). Dies gilt auch für den Zuwachs an SSL im distalen Kolon: hier zeigten Nicht-Raucher, Raucher und ehemalige Raucher im Median 0,1 neue Polypen pro Jahr und entsprechend keinen Unterschied ( $\chi^2(2, N=75) = 0,006; p=0,997$ ). Zusammenfassend führten in unserem Patientenkollektiv also die verschiedenen Rauchverhalten zu keinem Unterschied bezüglich der Anzahl an pro Jahr neu auftretenden SSL.

Tabelle 7-Zusammenfassung der Einflussfaktoren auf die Anzahl sessil serratierter Läsionen

Einflussfaktoren	Mediane Gesamtzahl SSL pro Patienten	SSL im gesamten Kolon pro Jahr und Patient	SSL im proximalen Kolon pro Jahr und Patient	SSL im distalen Kolon pro Jahr und Patient
Geschlecht	+	+	+	-
BMI	-	-	-	-
Darmpolypen in der FA	-	-	-	-
Darmkrebs in der FA	-	+	+	-
Rauchen	-	-	-	-

### 3.2.3 Einflussfaktoren für das Auftreten Kolorektaler Karzinome

Bei 9 (8,5%) Patienten unseres Kollektivs wurde bislang ein kolorektales Karzinom diagnostiziert. Dieses konnte sowohl im Rahmen ihrer ersten Darmspiegelung aufgrund eines symptomatischen KRK als auch im Verlauf einer bekannten Polypenneigung diagnostiziert worden sein.

Bei 7 der Patienten mit KRK in der Anamnese (77,7%) wurde der Tumor mit ED der Polypenneigung festgestellt. Diese Patienten hatten alle bis zum Diagnosezeitpunkt des KRK keine Koloskopie erhalten. Von den 7 Patienten waren 3 männlich und 4 weiblich. Fast alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Auftretens des KRK Mitte 50 Jahre alt, lediglich ein Patient war sehr jung mit 34 Jahren und einer etwas älter mit 65 Jahren. Nur ein Patient wies eine positive FA in Bezug auf Darmpolypen auf und kein einziger der Patienten wies eine positive FA bezüglich KRK auf. Die WHO-Definition des SPS erfüllten 4 der 7 Patienten. Es rauchten lediglich zwei der Patienten aktiv, die anderen waren Nicht-Raucher und hatten auch in der Vergangenheit nicht geraucht. In den untersuchten SSL wurde bei 4 der 7 Patienten eine Variante im BRAF-Gen identifiziert, die entsprechenden KRK wurden nicht hierauf untersucht.

Bei den 2 anderen Patienten mit KRK trat das KRK erst im Verlauf der Polyposiserkrankung auf. Bei dem ersten der beiden Patienten trat das KRK 9 Jahre nach ED der Polyposis, im Alter von 69 Jahren, auf. Auffällig ist, dass es zwischen der letzten Koloskopie und dem Auftreten des KRK einen Abstand von 4 Jahren gab, in dem keine Vorsorgekoloskopie mehr wahrgenommen wurde. Der Patient hat eine unauffällige FA in Bezug auf Darmpolypen, jedoch war sie positiv in Bezug auf KRK: Der Vater des Patienten bekam im Alter von 60 Jahren und sein Bruder im Alter von 69 die Diagnose KRK. Der Patient erfüllte nicht die WHO-Definition der SPS. In keinem der analysierten SSL konnte eine BRAF-Variante oder eine MLH1 Methylierung festgestellt werden. Der Patient hatte in der Vergangenheit geraucht.

Der zweite Patient welche erst im Verlauf seiner Polyposiserkrankung ein KRK entwickelte, bekam dieses im Alter von 47 Jahren, also 30 Jahre nach ED der Polypenneigung. Auch hier war der Patient vor Entdeckung des KRK zuletzt vor 5 Jahren bei der Koloskopie gewesen. Es zeigte sich eine negative FA sowohl für Darmpolypen als auch für KRK. Der Patient erfüllte die WHO-Definition einer SPS. In keinem der analysierten SSL konnte eine *BRAF*-Variante oder eine *MLH1*-Methylierung festgestellt werden. Der Patient gab an, ehemaliger Raucher zu sein.

Wir stellten uns die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen einem späten Erstdiagnosealter und dem Auftreten eines KRK gibt. Anhand des Mann-Whitney-U Testes haben wir das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Patienten mit und ohne KRK im Verlauf verglichen. Patienten aus unserem Kollektiv, die in ihrer Anamnese ein KRK aufwiesen, erkrankten im medianen Alter von 57 Jahren, während Patienten, die nicht an einem KRK erkrankt sind, ein medianes Alter von 33 Jahren bei ED hatten. Patienten, die an einem KRK erkrankten, wurden also entsprechend später diagnostiziert ( $U=174,00$ ;  $p=0,003$ ). Im Rückschluss erhöht das spätere Diagnosealter das Risiko, dass bereits bei ED ein KRK vorliegt.

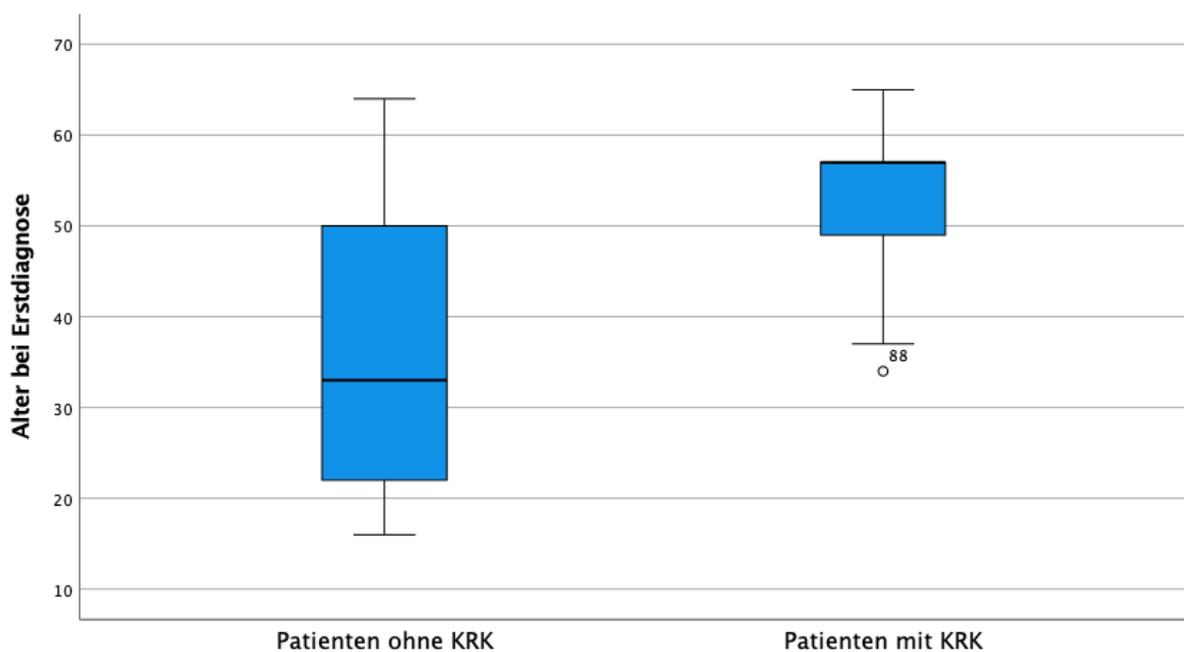


Abbildung 8-Alter bei ED der Patienten, welche bereits an einem KRK erkrankt sind und derer die bisher noch nicht an KRK erkrankt sind

Als Nächstes wollten wir wissen ob das Auftreten eines KRK durch das Geschlecht beeinflusst wird, hierzu behelfen wir uns des Chi-Quadrat Testes. In der Gruppe der Patienten, bei denen ein KRK aufgetreten war, befanden sich 4 Frauen (44,4%) und 9 Männer (55,5%). In der Gruppe ohne KRK befanden sich 64 Frauen (67,4%) und 31 Männer (32,6%). Es konnte somit kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung beobachtet werden ( $\chi^2(1, N=104) = 1,909$ ;  $p=0,167$ ).

Auch hinsichtlich des Rauchverhaltens konnte mittels des Chi-Quadrat Testes kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten eines KRK gezeigt werden ( $\chi^2(2, N=74) = 0,151$ ;  $p=0,927$ ). In der Gruppe der Patienten mit KRK befanden sich 5 Nicht-Raucher (55,6%), 2 aktive Raucher (22,2%) und 2 ehemalige Raucher

(22,2%). In der Gruppe der Patienten ohne KRK in der Anamnese befanden sich hingegen 35 Nicht-Raucher (53,8%), 12 aktive Raucher (18,5%) und 18 ehemalige Raucher (27,7%).

Ebenso wollten wir untersuchen, ob der BMI einen Einfluss auf das Auftreten eines KRK hat. In der Gruppe der Patienten mit KRK befanden sich keine Personen im Untergewicht (0%) oder in der Adipositas (0%). Im Normalgewicht befanden sich 4 Personen (50%) und ebenfalls 4 befanden sich im Übergewicht (50%). Von den Patienten ohne KRK befanden sich 2 Personen im Untergewicht (3,6%), 36 im Normalgewicht (65,5%), 15 im Übergewicht (27,3%) und 2 in der Adipositas (3,6%). Es konnte kein signifikanter Einfluss des BMI auf das Auftreten von KRK beobachtet werden ( $\chi^2(3, N=63) = 2,041$ ;  $p=0,564$ ).

Wir stellten wir uns die Frage, ob das Vorhandensein von Darmpolypen bei Verwandten ersten Grades eine Auswirkung auf das Auftreten eines KRK hat. In der Gruppe der Patienten mit KRK hatten 8 (88,9%) eine blande FA bezüglich Darmpolypen, lediglich ein Patient hatte eine positive FA (11,1%). In der Gruppe der Patienten ohne KRK hatten 53 eine negative FA (57%) und 40 Patienten eine positive FA (43%). Es konnte beobachtet werden, dass Patienten, die Darmpolypen in der FA haben, tendenziell weniger KRK bekamen als Patienten ohne Darmpolypen in der FA, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant ( $\chi^2(1, N=102) = 3,474$ ;  $p=0,062$ ).

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob eine positive FA im Hinblick auf Darmkrebs eine Auswirkung auf das Auftreten eines KRK bei unseren Patienten hat. In der Gruppe der Patienten mit KRK in der Anamnese wiesen 2 (22,2%) eine positive FA für KRK auf und 7 (77,7%) wiesen eine negative auf. In der Gruppe der Patienten ohne KRK in der Anamnese hatten 28 Patienten (30,1%) einen Angehörigen ersten Grades mit KRK und 65 hatten eine blande FA (69,9%). Es bestand dementsprechend kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Darmkrebs in der FA und dem Auftreten von einem KRK ( $\chi^2(1, N=102) = 0,246$ ;  $p=0,620$ ).

Wir wollten wissen, ob jene Patienten mit KRK eine größere Anzahl an serratierten Polypen aufwiesen: Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Patienten mit KRK hatten im Median eine Gesamtzahl von 18 serratierten Polypen (Range: 4-56) im Vergleich zu 12 serratierten Polypen (Range: 1-86) bei Patienten, bei denen bisher kein KRK diagnostiziert worden ist. Patienten mit Darmkrebs hatten entsprechend nicht mehr serratierte Polypen als Patienten ohne Darmkrebs ( $U=558$ ;  $p=0,131$ ).

Dies trifft auch hinsichtlich der medianen Gesamtzahl von SSL zu. Patienten mit KRK hatten im Median eine Gesamtzahl von 3,0 SSL (Range: 0-29) während Patienten ohne KRK im Median 5,0 SSL aufwiesen (Range 0-36), der Unterschied ist nicht signifikant ( $U=348,0$ ;  $p=0,356$ ). Mithilfe des Mann-Whitney-U Testes haben wir zudem verglichen, ob es einen Unterschied bezüglich des Zuwachses der SSL pro Jahr zwischen den Patienten mit und ohne KRK gibt. Patienten ohne KRK in der Anamnese bekamen im Median pro Jahr 2,3 neue SSL und Patienten mit KRK bekamen 0,6. Den Zuwachs an SSL über das gesamte Kolon verteilt konnte kein signifikanter Unterschied gesehen werden ( $U=306,500$ ;  $p=0,161$ ). Hinsichtlich des Zuwachses an SSL im Kolon proximal des Sigmas ergaben sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne KRK. Patienten mit KRK zeigten ein medianes Neuauftreten von 1,3 neuen SSL pro Jahr, während Patienten ohne KRK im Median 0,5 neue SSL pro Jahr bekamen. Dieser Unterschied ist signifikant ( $U=235,00$ ;  $p=0,025$ ): Patienten ohne KRK bekommen somit im Verlauf mehr proximale SSL pro Jahr. Im distalen Kolon konnte hingegen kein Unterschied festgestellt werden, hier zeigten sich bei Patienten mit und ohne KRK im Median 0,1 neue Läsionen ( $U=329,00$ ;  $p=0,233$ ).

Tabelle 8-Auftreten von SSL bezogen das bisherige Auftreten von KRK

Auftreten SSL	Kein KRK		KRK	
	Median	Range	Median	Range
Mediane Gesamtzahl SSL pro Patienten	18	4-56	12	1-86
SSL im gesamten Kolon pro Jahr und Patient	2,3	0-27	0,6	0-4,3
SSL im proximalen Kolon pro Jahr und Patient	1,3*	0-15	0,5*	0-2,4
SSL im distalen Kolon pro Jahr und Patient	0,1	0-15	0,1	0-3,3

\*: p=0,025

### 3.3 Versuch einer Bildung von Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs

Unter der Hypothese, dass in unserem Kollektiv Patienten mit verschiedenen klinischen Entitäten zusammengefasst sind, wollten wir versuchen, anhand der o. g. Einflussfaktoren verschiedene klinische Subgruppen zu bilden. Es handelte sich hinsichtlich des Erkrankungsalter und der Polypenzahl um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, so dass wir verschiedene Ansatzpunkte zur Gruppierung verfolgt haben.

#### 3.3.1 Bildung von Subgruppen anhand der bestehenden WHO-Definition

Die von der WHO vorgeschlagenen Kriterien sollten der Identifikation von Patienten mit einer serratierten Polyposis dienen. Entsprechend lag es nahe zunächst zu untersuchen, ob sich anhand der oben genannten klinischen Befunde Unterschiede zwischen Patienten, welche diese Kriterien erfüllen, und solchen, die sie

nicht erfüllen, darstellen lassen. Es stellte sich uns insbesondere die Frage, ob sich die WHO-Kriterien zur Einteilung der Patienten im klinischen Alltag eignen.

In der Gruppe der Patienten, die mindestens ein WHO-Kriterium erfüllten, befanden sich 39 Frauen (73,6%) und 14 Männer (26,4%). In der Gruppe der Patienten, die kein WHO-Kriterium erfüllten, befanden sich 31 Frauen (58,5%) und 22 Männer (41,5 %). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechter-Verteilung ( $\chi^2(1, N=106) = 2,692; p=0,101$ ).

Patienten, die die SPS-Definition der WHO nicht erfüllten, erkrankten im Median im Alter von 32 Jahren (Range: 22, SD=14,150) während die Patienten, die die Kriterien erfüllten, im medianen Alter von 42 Jahren erkrankten (Range: 17, SD: 15,914). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ( $U=1079,00; p=0,040$ ). Patienten, die die laut WHO an einer SPS leiden, erkrankten in unserem Kollektiv also später als Patienten, die die Kriterien verfehlten.

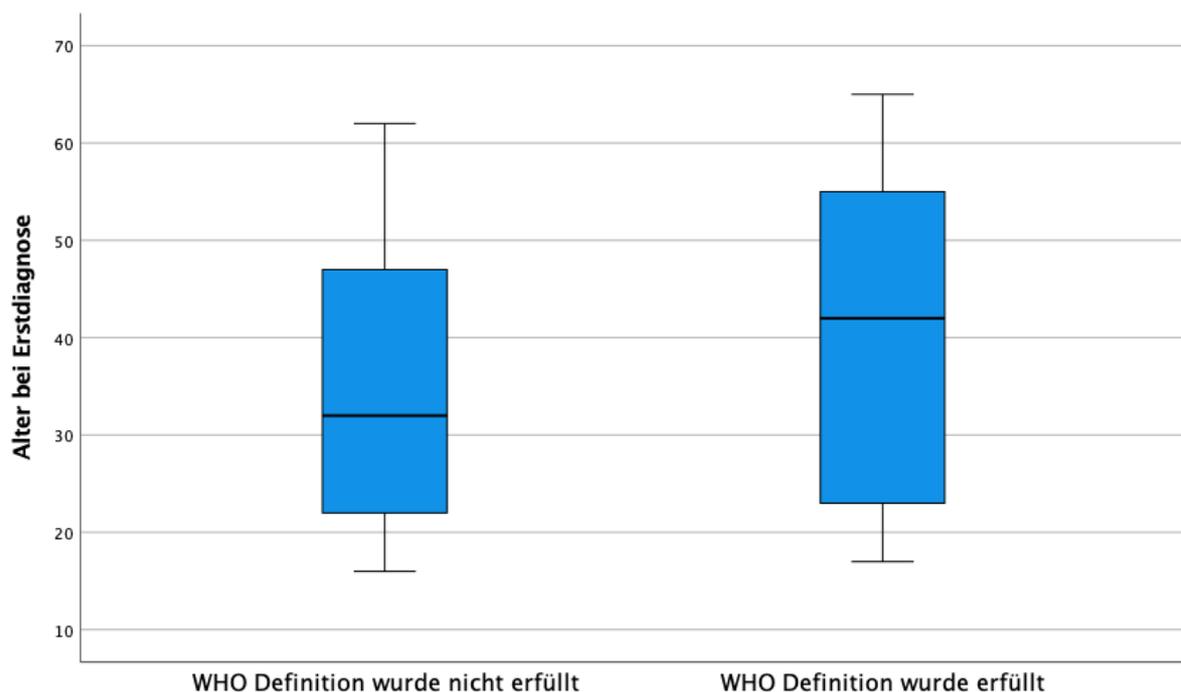


Abbildung 9-Alter bei Erstdiagnose abhängig von der Erfüllung der WHO Definition

Wir haben zudem untersucht, ob es innerhalb der Patienten, welche die WHO-Kriterien erfüllten, mehr Patienten mit positiver FA gab als innerhalb der Patienten, die die Definition einer SPS nicht erfüllten. In der Gruppe jener Patienten, die die WHO-Kriterien erfüllten, hatten 17 eine positive FA für Darmpolypen (32,1%), während in der Gruppe der Patienten, welche die WHO-Kriterien knapp verfehlten, 26 Patienten Darmpolypen in der Familie aufwiesen (51%). Somit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die gleiche Frage stellten wir uns in Bezug auf eine positive FA für Darmkrebs: hier fanden sich unter den Patienten, die die WHO-Definition erfüllten, 13 Personen mit KRK in der FA (24,5%), während bei den Patienten, die die Definition nicht erfüllten, 17 Personen eine positive FA hinsichtlich KRK aufwiesen.

(33,3%). Die Verteilung von Darmkrebs in der FA ( $\chi^2$  (1, N=104) =0,982; p=0,322) zeigte keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Eine wichtige Frage, die wir beantworten wollten, war, ob Patienten, die die WHO-Kriterien erfüllen, eine höhere Neigung zu KRK haben als jene Patienten, die die Kriterien verfehlen. Dies hätte wichtige Implikationen für die klinische Betreuung dieser Patienten. Von denen Patienten, die die WHO-Kriterien erfüllten, erkrankten 9,4% (n=5) an einem KRK. Bei den Patienten, welche die WHO-Kriterien nicht erfüllten, wurde bei 7,8% (n=4) ein KRK diagnostiziert. Es zeigte sich also in keiner der beiden Gruppen ein signifikant höheres Auftreten von KRK ( $\chi^2$  (1, N=104) =0,083; p= 0,773).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir keinerlei signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die die WHO-Definition der SPS erfüllten, und jenen, die sie nicht erfüllten, gefunden haben. Insbesondere sahen wir auch keinen Unterschied das Auftreten von KRK betreffend: Patienten aus unserem Kollektiv welche die WHO-Kriterien verfehlten, hatten dennoch ein vergleichbares Risiko an einem KRK zu erkranken.

### 3.3.2 Bildung von Subtypen anhand molekularpathologischer Befunde

Es sollte als Nächstes untersucht werden, ob eine Gruppierung der Patienten anhand molekularpathologischer Subtypen möglich wäre. In unsere Datenerfassung hatten wir aufgenommen, ob bei den Patienten SSLs auf das Vorliegen der *BRAF*-Variante V600E bzw. immunhistochemisch hinsichtlich eines Ausfalls der *MLH1*-Expression getestet wurden. Von den 77 Patienten, bei denen eine *BRAF*-Analyse durchgeführt wurde, hatten 97,4% (N=75) die typische Variante V600E und lediglich bei 2,6% (N=2) konnte keine Variante im SSL gefunden werden. Durchschnittlich wurden pro Patient 2,3 SSL untersucht.

Von den 77 Patienten, bei denen eine immunhistochemische Analyse der *MLH1*-Expression durchgeführt wurde, wurde bei 98,7% (N=76) eine vollständige Expression gefunden und nur bei 1,3% (N=1) konnte ein *MLH1*-Verlust festgestellt werden.

Da es in unserem Patientenkollektiv kaum Personen ohne *BRAF*-Variante, respektive mit *MLH1*-Verlust gab, haben wir keine statistische Auswertung diesbezüglich durchgeführt und eine Gruppierung anhand dieser Eigenschaften erschien nicht sinnvoll.

### 3.3.3 Bildung von Subgruppen anhand des Krankheitsverlaufes

Da sich die bereits bestehenden Definition zur Gruppierung unserer Patienten nur als bedingt sinnvoll erwies wollten wir versuchen anhand eines anderen Kriteriums eine Einteilung vorzunehmen. Hierfür interessierten wir uns vor allem für die Entwicklung der Polypenneigung der Patienten über einen längeren Krankheitsverlauf hinweg.

#### 3.3.3.1 Krankheitsverlauf über die ersten beiden Jahre nach Erstdiagnose

Zuerst sahen wir uns alle Patienten an, die innerhalb der ersten 2 Jahren nach der Erstdiagnose weitere Koloskopien erhielten. Wir teilten diese Patienten daraufhin in zwei Gruppen ein: jene die bereits in den ersten zwei Jahren erneut sessil serratierten Läsionen zeigten, und jenen, die einen unauffälligen Befund in den ersten Kontrolluntersuchungen aufwiesen. Wir werden uns im Folgenden auf die Analyse der SSL

beschränken, da es sich bei Ihnen um die eigentliche Präkanzerose handelt und sie deshalb klinisch relevanter sind.

Von 75 Patienten, die in den ersten 1-2 Jahren erneut eine Koloskopie erhielten, wurden bei 53 (70,7%) erneut SSL identifiziert, während nur bei 22 (29,3%) keine weiteren SSL innerhalb der ersten beiden Jahre nach Erstdiagnose gefunden wurden. Die Mehrheit der Patienten zeigte also bereits in der ersten zwei Jahren nach der ED erneut SSL. Von 31 Patienten die sowohl im ersten als auch im zweiten Jahr nach ED eine Koloskopie erhielten, bekamen 58,1% (n=18) in beiden Koloskopien erneut SSL. Von 17 Patienten, die in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung jeweils eine Koloskopie erhielten, wurden bei 23,5% (n=4) in allen 3 Untersuchungen erneut SSL abgetragen. Diese Patienten waren ausschließlich Frauen und nur 50% (n=2) von ihnen erfüllten die WHO-Kriterien.

Wir stellten uns die Frage, ob es einen Unterschied im Alter der Patienten jener zwei Gruppen gibt. Bei den Patienten, bei denen in den ersten zwei Jahren erneut SSL auftraten, wurde die Diagnose eines SPS im medianen Alter von 38 Jahren gestellt, während Patienten ohne neu aufgetretene SSL im medianen Alter von 30 Jahren diagnostiziert wurden. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied im medianen Alter bei Erstdiagnose ( $U=490,00$ ;  $p=0,279$ ). Jedoch kann man erkennen, dass in der ersten zwei Jahren erneut SSL auftraten, das Erstdiagnosealter tendenziell höher war als jenes der Patienten ohne erneute SSL in den ersten beiden Jahren.

Es sollte weiterhin untersucht werden, ob es in der Geschlechterverteilung zwischen Patienten, welche in den ersten zwei Jahren erneut SSL aufwiesen und jenen, die keine aufwiesen Unterschiede gibt. Bei jenen Patienten, die in den erneut SSL aufwiesen, bestand das Kollektiv aus 37 Frauen (69,8%) und 16 Männern (30,2%), bei jenen ohne neue SSL aus 15 Frauen (68,2%) und 7 Männern (31,8%). Anhand eines Chi-Quadrat-Tests konnten wir sehen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Geschlechter zwischen den beiden Gruppen gab ( $X^2(1, N=75) = 0,019$ ;  $p=0,889$ ).

Sieht man sich die Verteilung der verschiedenen Gewichtsklassen an, so befinden sich in der Gruppe mit neuen SSL in den ersten zwei Jahren, keine Personen im Untergewicht (0%), 22 Personen im Normalgewicht (73,3%), 7 im Übergewicht (23,3%) und 1 Person mit Adipositas (3,3%). In der Gruppe ohne neuauftretene SSL innerhalb der ersten zwei Jahre befand sich eine Person im Untergewicht (5,9%), 10 im Normalgewicht (58,8%), 5 im Übergewicht (29,4%) und ebenfalls eine Person in der Adipositas (5,9%). Anhand eines Chi-Quadrat-Tests konnten wir sehen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Gewichtsklassen zwischen den beiden Gruppen gab ( $X^2(3, N=47) = 2,423$ ;  $p=0,489$ ).

Auch das Rauchverhalten spielte in unserem Kollektiv keine Rolle für das Auftreten weiterer SSL innerhalb der ersten Jahren nach ED: In der ersten Gruppe mit weiteren SSL in der Kontrolluntersuchung befanden sich 16 Nicht-Raucher (44,4%), 9 aktive Raucher (25%) und 11 ehemalige Raucher (30,6%). In der Zweiten Gruppe befanden sich 11 Nicht-Raucher (57,9%), 5 aktive Raucher (26,3%) und 3 ehemalige Raucher (15,8%). Anhand eines Chi-Quadrat-Tests konnten wir sehen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung des Rauchverhaltens zwischen den beiden Gruppen gab ( $X^2(2, N=55) = 1,532$ ;  $p=0,465$ ).

Wir untersuchten als Nächstes, ob eine positive FA in Bezug auf Darmpolypen ein schnelles Wiederauftreten von SSL begünstigt. In der Gruppe der Patienten mit innerhalb von 2 Jahren neuauftretenden SSL hatten 34 keine Darmpolypen in der FA, während 18 mindestens einen erstgradigen Verwandten mit Darmpolypen hatten. In der Gruppe der Patienten, bei denen innerhalb der ersten zwei Jahre keine neuen SSL entdeckt worden sind, hatten 14 eine negative FA (63,6%) und 8 eine positive (36,4%). Anhand eines Chi-Quadrat-Tests konnten wir sehen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der FA in Bezug auf Darmpolypen zwischen den beiden Gruppen gab ( $X^2(1, N=74) = 0,021$ ;  $p=0,886$ ).

Nun sollte natürlich noch untersucht werden, ob es einen Einfluss auf das Neuauftreten von SSL durch das Vorhandensein einer positiven FA in Bezug auf KRK gibt. In der Gruppe der Patienten, die innerhalb der ersten zwei Jahre neue SSL aufwiesen, hatten 39 eine unauffällige FA (75%) und 13 eine auffällige FA (25%) in Bezug auf Darmkrebs. In der Gruppe der Patienten, ohne neu aufgetretene SSL in den ersten zwei Jahren hatten 16 eine negative FA (72,7%) während 6 eine positive FA hatten (27,3%). Anhand eines Chi-Quadrat-Tests konnten wir sehen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der FA in Bezug auf KRK zwischen den beiden Gruppen gab ( $\chi^2(1, N=74) = 0,042; p=0,838$ )

Bezogen auf das Gesamtrisiko stellten wir uns zudem die Frage, ob Patienten, bei denen bereits in den ersten 2 Jahren nach ED erneut SSL abgetragen wurden, auch insgesamt mehr SSL aufweisen als jene ohne neu aufgetretene SSL. Patienten mit bereits nach 2 Jahren neu aufgetretenen SSL hatte im Median 9,0 SSL (Range: 2-36), im Vergleich zu den Patienten mit unauffälliger Koloskopie welche im Median 2,0 SSL hatten (Range 1-17). Patienten aus unserem Kollektiv, welche bereits in den ersten beiden Jahren erneut SSL aufwiesen, hatten somit auch insgesamt signifikant mehr SSL ( $U=784,5; p=0,019$ ).

Deshalb stellte sich die Frage, ob Patienten, die in den ersten zwei Jahren erneut SSL aufwiesen, auch auf einen längeren Zeitraum mehr SSL bekamen als Patienten, die in den ersten zwei Jahren unauffällig blieben. Hierzu verglichen wir zwischen den beiden Gruppen den Zuwachs an SSL pro Jahr. Patienten mit neuen SSL in den ersten zwei Jahren bekamen im Median 3,0 neue SSL pro Jahr über das gesamte Kolon verteilt. Auf das proximale Kolon beschränkt bekamen sie im Median 2,0 und auf das distale Kolon beschränkt 0,3 neue SSL pro Jahr. Sieht man sich nun die Gruppe an Patienten an, die in den ersten zwei Jahren keine neuen SSL aufwiesen, so bekamen diese im Median 1,0 neue SSL pro Jahr auf das gesamte Kolon verteilt. Auf das proximal des Sigmas gelegene Kolon beschränkt bekamen sie im Median ebenfalls 1,0 neue Läsionen und auf das distale Kolon beschränkt im Median 0,0 neue SSL. Patienten, die bereits in den ersten beiden Jahren nach der Erstdiagnose erneut SSL aufwiesen, bekamen somit signifikant mehr SSL pro Jahr ( $U=313,500; p=0,002$ ) sowie signifikant mehr proximale ( $U=387,500; p=0,022$ ) und distale SSL ( $U=291,000; p=0,000$ ) als Patienten, die in der ersten 2 Jahren keine neuen SSL aufwiesen.

Tabelle 9-Zuwachs an SSL im Vergleich zum Auftreten von SSL in den ersten beiden Jahren nach Erstaufreten

Auftreten SSL	Patienten mit neuen SSL in den ersten 2 Jahren		Patienten ohne neu aufgetretene SSL in den ersten 2 Jahren	
	Median	Range	Median	Range
Mediane Gesamtzahl SSL pro Patienten	9,0*	2-36	2,0*	1-17
SSL im gesamten Kolon pro Jahr und Patient	3,0**	0,3-27	1,0**	0,1-7,0
SSL im proximalen Kolon pro Jahr und Patient	2,0***	0-15	1,0***	0-7,0
SSL im distalen Kolon pro Jahr und Patient	0,30****	0-15	0****	0-3,0

\*: p= 0,019      \*\*: p=0,002      \*\*\*: p=0,022      \*\*\*\*: p=0,000

### 3.3.3.2 Langzeitverlauf der Erkrankung

Wie bereits oben beschrieben, konnten wir feststellen, dass Patienten, die bereits in den ersten 2 Jahren nach Erstdiagnose erneut SSL aufwiesen, auch insgesamt mehr SSL pro Jahr bekamen. Wir stellten uns also die Frage, ob es einen Unterschied im Langzeitverlauf der Patienten gibt.

Deshalb haben wir uns nun jenen Patienten aus unserem Patientenkollektiv zugewandt, die ihre Erstdiagnose vor mehreren Jahren bekommen haben und somit auch schon einige Koloskopien hinter sich haben. Hierbei konnte man zwei Untergruppen von Patienten erkennen: Patienten, die an einem gewissen Zeitpunkt viele SSL bekamen (passageres Risiko), aber dann nach einigen Jahren keine mehr, und Patienten, die über die Jahre hinweg konstant immer wenige neue SSL dazubekamen.

Die beiden Patientengruppen, die wir hierbei bilden konnten, waren jedoch zu klein, um verlässliche statistische Untersuchungen an Ihnen durchzuführen. Lediglich 55 der 106 Patienten konnte über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren beobachtet werden und lediglich 32 über mindestens 10 Jahre. Deshalb haben wir uns entschlossen im Folgenden einige Fallbeispiele anzuführen. Von jenen Patienten mit mindestens fünf Jahren Beobachtungsdauer konnten wir 9 Patienten in die Gruppe derer mit dauerhaft

erhöhtem Risiko zuordnen und 10 in die Gruppe derer mit passager erhöhtem Risiko. Bei den restlichen Patienten war keine Zuordnung möglich.

Patienten mit passagerem Risiko zeigen zu Beginn der Erkrankung häufig eine große Anzahl an abgetragenen serratierten Polypen. Dieses Hoch an Polypen hält für wenigen Jahre. Danach werden bei den einzelnen Untersuchungen zunehmend weniger abgetragen. Im Laufe der Jahre sind dann bei diesen Patienten nahezu keine serratierten Polypen mehr aufzufinden.

Ein gutes Beispiel für ein passageres Risiko zeigt unsere Patientin MUC-GIP-0125-01. Es handelt sich um eine 1958 geborene, weibliche Patienten, welche mit 51 Jahren die ersten Polypen im Darm entfernt bekam. In der Familie der Patientin kommen sowohl Darmpolypen als auch Darmkrebs vor. Die Patientin gibt an mit dem Rauchen aufgehört zu haben, leider haben wir keine genaueren Angaben über den Zeitraum bzw. die Intensität des Nikotinkonsums. Sie gibt außerdem an, ASS als Dauermedikation zu nehmen. Ihr BMI beträgt 21 und befindet sich somit im Normbereich. Die Patientin erfüllt nicht die WHO-Kriterien für das SPS. Zwei ihrer SSL wurden molekularpathologisch untersucht und es wurde in beiden die typische *BRAF*-Variante gefunden, jedoch kein *MLH1*-Ausfall.

Die Patientin bekam bis 2018 insgesamt 11 Koloskopien. Die erste erfolgte 2010, wobei keine Polypen abgetragen wurden jedoch einige Knospen gesehen worden sind. 2011 erfolgten daraufhin 3 Koloskopien im Abstand von 4 Monaten. In diesem Jahr wurden der Patientin insgesamt 7 SSL, alle im proximalen Kolon lokalisiert und 5 HP, ebenfalls alle im proximalen Kolon gelegen entfernt. Zudem wurde ein tubuläres Adenom entfernt. Im Jahr 2012 erfolgte eine Kontrollkoloskopie, bei der jedoch lediglich eine Knospe gesehen wurde und kein Polyp abgetragen wurde. Das Intervall zwischen den Untersuchungen wurde auf ein Jahr ausgeweitet, so dass die nächste Koloskopie erst 2013 stattfand. Hierbei wurde eine SSL im distalen Kolon abgetragen. Ab diesem Jahr wies die Patientin in den Jährlichen Koloskopien keinerlei SSL auf, sondern lediglich HP, insgesamt 5 in 4 Jahren, alle im proximalen Kolon lokalisiert.

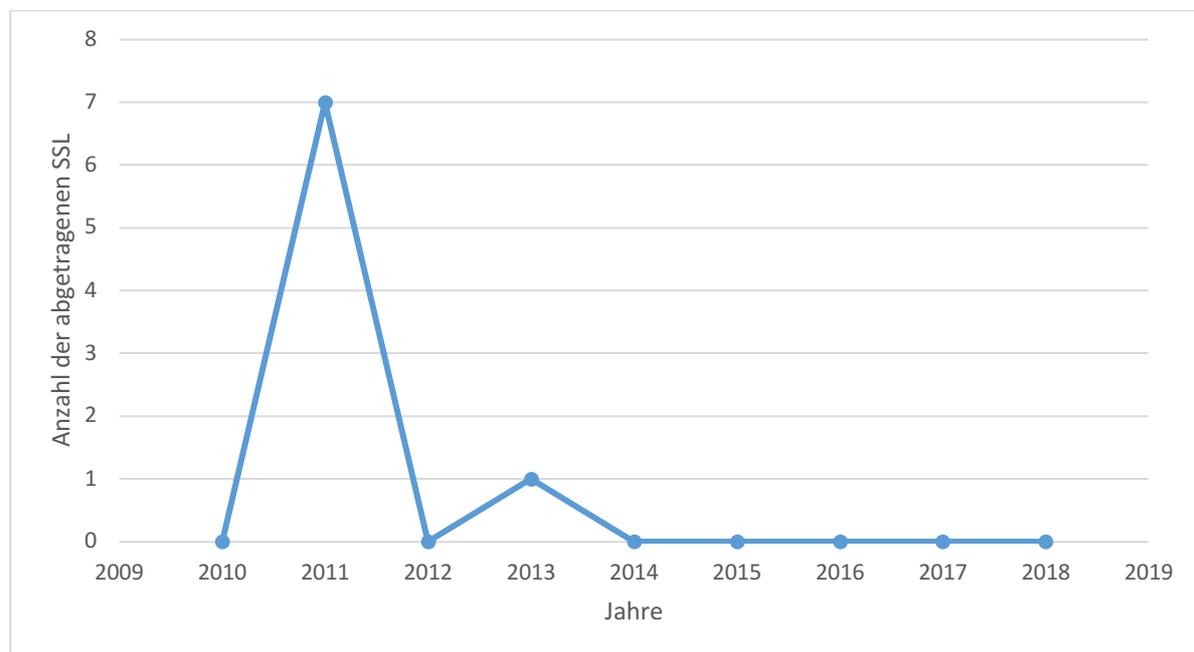


Abbildung 10-Anzahl der SSL bei der Patientin MUC-GIP-0125 im Verlauf der Jahre

Tabelle 10-Abgetragene Polypen und Adenome im Verlauf der Jahre bei der Patientin MUC-GIP-0125-01

JAHR DER KOLOSKOPIE	ANZAHL DER IM PROXIMALEN KOLON ABGETRAGENEN SSL	ANZAHL DER IM DISTALEN KOLON ABGETRAGENEN SSL	ANZAHL DER IM GESAMTEN KOLON ABGETRAGENEN HP	ANZAHL DER IM GESAMTEN KOLON ANGETRAGENEN TUBULÄREN/VILLÖSEN ADENOME
2010				
2011	7		5	1
2012				
2013		1		
2014			2	
2015				
2016			2	
2017				
2018			1	

Den Patienten mit passagerem Risiko stellen wir Patienten mit einem dauerhaft erhöhten Risiko für serratierte Polypen gegenüber: Oft haben sie ebenfalls zu Beginn der Erkrankung einen Peak an abgetragenen SSL, aber anders als jene Patienten mit einem passageren Risiko haben sie nach den ersten Jahren weiterhin einen konstanten Zuwachs an SSL, der zwar nicht mehr so hoch ist wie die Initiale Zahl, aber dennoch nicht nahezu null.

Beispielhaft für ein dauerhaft erhöhtes Risiko für SSL ist der Krankheitsverlauf unserer Patientin MUC-GIP-0041-01. Der Patientin, geboren 1982, wurde im Alter von 33 Jahren ihr erster Polyp abgetragen. Sie gibt an Nicht-Raucherin zu sein, kein ASS zu nehmen und mit 22,7 befindet sich ihr BMI im Normbereich. Ihre Familienanamnese ist für Darmpolypen und Darmkrebs unauffällig. Die Patientin erfüllt nicht die WHO-Kriterien einer SPS. Fünf der SSL wurden molekulargenetisch untersucht und man fand in allen die typische *BRAF*-Variante aber in keinem einen *MLH1*-Ausfall.

Die Patientin bekam insgesamt 5 Koloskopien im Zeitraum von 2015 bis 2019, diese fanden immer im Abstand von 1 Jahr statt. Insgesamt wurden der Patientin in diesen 4 Jahren 22 SSL abgetragen, wovon sich 14 im proximalen Kolon befanden. Zusätzlich wurden der Patientin 5 HP, von denen sich 4 im proximalen Kolon befanden und 1 tubuläres Adenom abgetragen. Die Patientin bekommt somit seit 2015 konstant jedes Jahr mindestens eine neue SSL. Ihr durchschnittlicher Zuwachs an SSL pro Jahr beträgt 5,5.

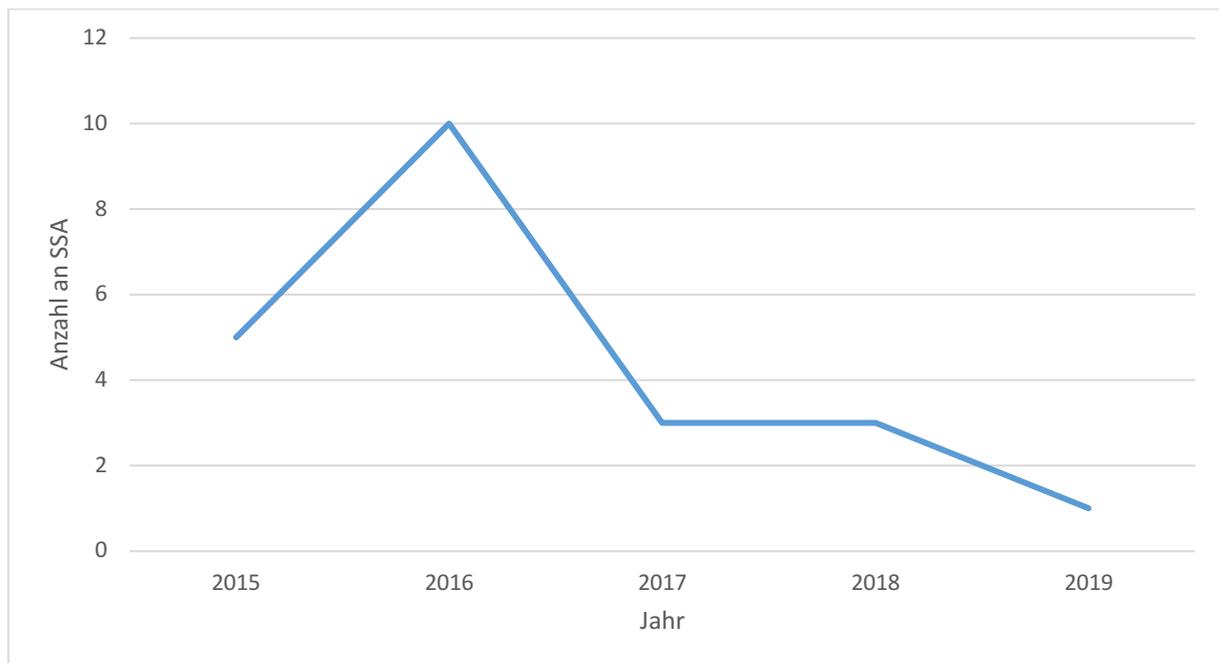


Abbildung 11-Anzahl an SSL der Patientin MUC-GIP-0041 im Verlauf der Jahre

Tabelle 11-Abgetragenen Polypen und Adenome im Verlauf der Jahre bei der Patientin MUC-GIP-0041-01

Jahr der Koloskopie	Anzahl der im proximalen Kolon abgetragenen SSL	Anzahl der im distalen Kolon abgetragenen SSL	Anzahl der im gesamten Kolon abgetragenen HP	Anzahl der im gesamten Kolon abgetragenen tubulären/villösen Adenome
2015	4	1	2	2
2016	1	9		
2017	3			
2018	3		3	
2019	1			

Ein weiteres Fallbeispiel für ein dauerhaft erhöhtes Risiko für serratierte Polypen ist die Patientin MUC-GIP-0056-01. Bei dieser Patientin handelt es sich um eine 1951 geborene Frau, welche im Alter von 54 die erste Koloskopie bekam. Diese wurde aufgrund von Beschwerden durchgeführt und es musste bereits ein Kolorektales Karzinom festgestellt werden. Die Patientin ist nach eigenen Angaben Nicht-Raucherin, nimmt kein NSAR und hat einen BMI von 22,8. In ihrer Familie sind bisher, weder Fälle von Darmpolypen noch Fälle von Darmkrebs aufgetreten. Die Patientin erfüllt zwei der drei WHO-Kriterien und somit liegt bei ihr laut Definition eine SPS vor. Bei der Patientin wurden sechs abgetragenen SSL molekulargenetisch analysiert: Sie wiesen alle die typische *BRAF*-Variante auf, aber keiner einen *MLH1*-Ausfall.

Die Patientin erhielt insgesamt 13 Koloskopien im Zeitraum zwischen 2006 und 2018. Die Abstände betragen meist 1 Jahr wobei 2009 und 2016 keine Koloskopie stattfand und dafür 2007 und 2011 jeweils 2. Insgesamt wurden der Patientin 29 SSL abgetragen, 17 davon aus dem proximalen Kolon. Zusätzlich wurden 27 HP entfernt, von denen sich lediglich 4 im distalen Kolon befanden. Im Jahr 2008 wurden außerdem zwei tubuläre Adenome entfernt. Die Patientin bekam also fast jedes Jahr erneut mindestens 1 SSL. Ihr Zuwachs an SSL pro Jahr beträgt damit 4,1.

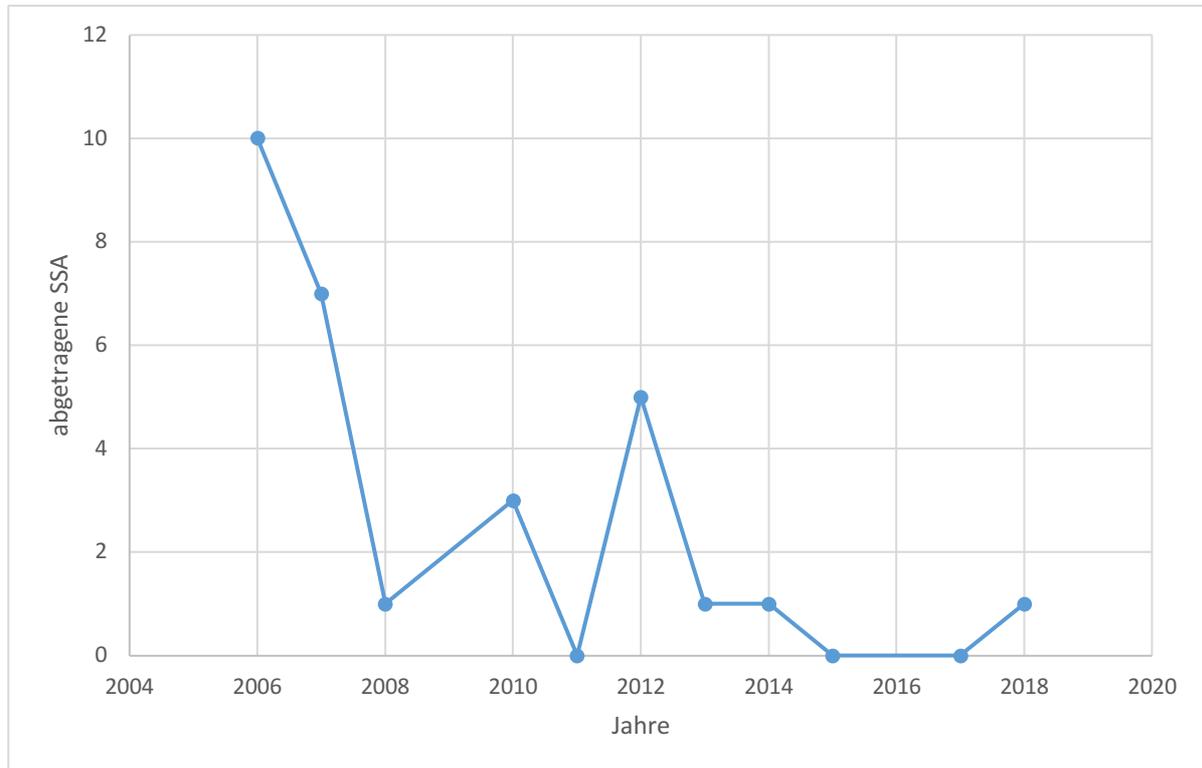


Abbildung 12-Anzahl an SSL der Patientin MUC-GIP-0056 im Verlauf der Jahre

Tabelle 12-Abegetragene Polypen und Adenome im Verlauf der Jahre bei der Patientin MUC-GIP-0056-01

<b>JAHR DER KOLOSKOPIE</b>	<b>ANZAHL DER IM PROXIMALEN KOLON ABGETRAGENEN SSL</b>	<b>ANZAHL DER IM DISTALEN KOLON ABGETRAGENEN SSL &lt;10 CM</b>	<b>ANZAHL DER IM GESAMTEN KOLON ABGETRAGENEN HP</b>	<b>ANZAHL DER IM GESAMTEN KOLON ABGETRAGENEN TUBULÄREN/VILLÖSEN ADENOME</b>
2006	1	10		
2007	6			
2008	1			2
2010	3			
2011			20	
2012	3	2		
2013	1			
2014	1		2	
2015			1	
2017			4	
2018	1			

Wir konnten jeweils 10 Patientin in die Gruppe mit dauerhaft oder passager erhöhtem Risiko einteilen. Es ließ sich tendenziell erkennen, dass in der Gruppe mit einem passageren Risiko bereits mehr Belastung in der Familienanamnese vorhanden war. 6 von 10 Patienten hatten Polypen in der Familienanamnese im Vergleich zu einer Person von 10 in der Gruppe mit dem dauerhaft erhöhten Risiko. In der Gruppe mit dauerhaft erhöhtem Risiko trat jedoch ein Fall von KRK, während von den Patienten mit vermeintlich dauerhaft erhöhtem Risiko keiner erkrankte. Es ließ sich im Vergleich dieser beiden kleinen Gruppen kein Unterschied in der Geschlechterverteilung oder des Alters erkennen. Auch ließ sich bei den Patientin mit passagerem Risiko kein Muster oder vulnerable Phase für die Entstehung eines Peaks erkennen.

Es gab in unserem Kollektiv eine große Anzahl an Patienten die sich trotz eines Beobachtungszeitraums von mindestens 5 Jahre, sich nicht klar in eine der beiden Gruppen einteilen ließen (65,5%). Dies lag unter anderem daran, dass die Patienten nur sehr wenige SSL hatten. Bei anderen Patienten traten lediglich in der letzten Koloskopie keine SSL mehr auf, so dass nun unklar ist ob in der Zukunft weiterhin keine SSL mehr auftreten werden oder ob in dieser Koloskopie lediglich SSL übersehen worden sind.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Einflussfaktoren auf die Anzahl der Polypen und das Auftreten Kolorektaler Karzinome

Im Rahmen unserer Studie wollten wir den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Entstehung serratierter Polypen und KRK analysieren. Wir entscheiden uns dafür nicht nur die Gesamtzahl, sondern auch den Zuwachs an Polypen zu vergleichen, da wir das Gesamtbild des phänotypischen Verlaufs abbilden wollten. Andere Zentren, die ähnliche Studien wie die unsere durchgeführt hatten, verglichen ausschließlich die Gesamtzahl der SSL pro Patient jedoch auf einem definierten Zeitraum begrenzt (Wu, Mullin, & Stoita, 2017).

Wir verglichen in unserer Studie jeweils die Gesamtzahl bzw. den Zuwachs an serratierten Polypen (diese beinhalten sowohl die SSL als auch die HP und TSA) und im Speziellen an SSL. Wir führten zudem Berechnungen die HP betreffend durch, jedoch zeigte sich in keinem unserer Vergleiche der Gruppen statistisch signifikante Auffälligkeiten, so dass wir beschlossen HP in dieser Arbeit nur am Rande zu betrachten. Auch in der Literatur findet man kaum Studien, die sich einzig auf HP beziehen. Es wird kontrovers diskutiert, ob HP Vorläuferläsionen der SSL darstellen. Diese Möglichkeit könnte vor allem bei großen, *BRAF*-mutierten HP bestehen, ebenso besteht jedoch die Möglichkeit, dass sie durch ähnliche Einflüsse oder vor demselben genetischen Hintergrund entstehen wie SSL. In dem untersuchten Patientenkollektiv fanden sich lediglich 4 Patienten mit traditionell sessil serratierten Polypen, die im Median auch jeweils nur 1 TSA hatten. Deshalb war es uns nicht möglich übertragbare Aussagen zu treffen. Jedoch spiegelt die Auftretensrate die tatsächliche Seltenheit dieser Polypen wieder, denn sie machen <1% aller kolorektalen Polypen aus. Sie sind bisher noch schlecht verstanden und es wird weitere gezielte Studien zu dem Thema benötigen (M. L. Bettington et al., 2015). Auch gingen wir im Rahmen unserer Studie nicht näher auf die adenomatösen Polypen ein. Diese kamen meist einzeln bei unseren Patienten vor, es gab jedoch Patienten die, über ihre gesamte Erkrankungsdauer, keinen einzigen aufwiesen sowie zwei Patienten, die über 100 Stück aufwiesen.

Wir konnten anhand unserer Patienten beobachten, dass SSL mehrheitlich im proximalen Kolon auftraten (72,7%), während HP überwiegend im distalen Kolon (64,6%) lokalisiert waren. Damit decken sich unsere Beobachtungen mit den Angaben in der Literatur (Murakami, Sakamoto, & Nagahara, 2018).

Unser Patientenkollektiv bestand zu 66% aus Frauen und das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn lag bei einem Median von 36 Jahren (Range: 16-65). Mit der Geschlechterverteilung der von SPS betroffenen Patienten stimmen wir mit den Angaben in der Literatur überein (Kalady et al., 2011). Jedoch kommt es hierbei zu einer möglichen Verzerrung dadurch, dass Frauen tendenziell etwas mehr das Angebot zur Vorsorgekoloskopie wahrnehmen und sie so häufiger diagnostiziert werden als Männer (Haug, 2018). Mit dem medianen Alter bei Erstdiagnose unserer Patienten, liegen wir tendenziell unter dem in der Literatur beschriebenen Alter (Kalady et al., 2011). Dies kommt wahrscheinlich durch den Umstand zustande, dass die Einschlusskriterien für unsere Studie weit gefasst sind und damit auch jüngere Patienten mit milderem Phänotypen eingeschlossen wurden.

Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Auftreten von serratierten Polypen, finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Es gibt sowohl Studien, die ein vermehrtes Auftreten von SSL

bei Frauen gesehen haben (Lash, Genta, & Schuler, 2010) sowie Studien, die keinerlei Einfluss des Geschlechtes auf das Auftreten von serratierten Polypen feststellen konnten (Burnett-Hartman et al., 2013). In einer Studie wurde dagegen ein vermehrtes Auftreten von SSL beim männlichen Geschlecht beschrieben (Hassan, Pickhardt, Marmo, & Choi, 2010). In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der medianen Gesamtzahl der serratierten Polypen zwischen Männern und Frauen. Vergleich man jedoch die SSL so hatten die weiblichen Probandinnen eine signifikant höhere Anzahl. Auch bekamen Frauen generell mehr SSL pro Jahr sowie mehr proximale serratierte Polypen und proximale SSL pro Jahr. Den Zuwachs an distalen SSL betreffend, konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesehen werden. Das vermehrte Auftreten von proximalen SSL könnte möglicherweise einer Verzerrung verschuldet sein, denn SSL treten im rechten Kolon häufiger auf als im linken (Gill et al., 2013). Jedoch würde eine solche Verzerrung sich auf beide Geschlechter auswirken. Wieso Frauen mehr SSL bekommen könnten, ist bisher nicht geklärt und geht wahrscheinlich auf ein multifaktorielles Geschehen zurück.

In unserer Studie fanden wir keinen Einfluss des BMIs auf das Auftreten von serratierten Polypen oder SSL. Es ließ sich lediglich ein Trend beobachten: Patienten im Übergewicht oder in der Adipositas scheinen tendenziell weniger SSL pro Jahr zu bekommen als Patienten im Normalgewicht. Wir waren hier auf die Angaben unserer Patienten angewiesen. Da wir die Patienten nicht selbst gewogen haben, sondern sie gebeten haben uns ihre Größe und ihr Gewicht mitzuteilen, können sich hier ggf. Ungenauigkeiten ergeben. Viele Patienten haben vermutlich ein ungefähres bzw. das ihnen zuletzt erinnerlich Gewicht angegeben. In der Literatur wird jedoch von einem erhöhtem Risiko für Adenome im Zusammenhang mit einem erhöhten BMI berichtet (Ben et al., 2012). Auch für serratierte Polypen gibt es Studien, welche einen Zusammenhang zwischen einem erhöhtem BMI und einem vermehrten Auftreten von Polypen beobachteten. Interessanterweise zeigte sich hier dieser Zusammenhang ausschließlich für das distale Kolon, was die Frage aufwirft, ob unterschiedlich Risikofaktoren unterschiedliche Auswirkungen auf das proximale bzw. distale Kolon haben (Anderson et al., 2011). Andere Studien finden jedoch, ebenso wie wir, keinen Zusammenhang zwischen Übergewicht und dem Auftreten von SSL (Davenport et al., 2018).

Zwischen den Patienten, bei denen Darmpolypen in der Familienanamnese vorkamen, und denen, die diesbezüglich eine unauffällige Familienanamnese hatten, zeigte sich kein Unterschied das Alter bei Erstdiagnose betreffend. Jedoch zeigte sich, dass beide Gruppen bereits früh ihre ED erhielten (im medianen Alter von 37 Jahren). Dieses Erstdiagnosealter liegt deutlich vor der ersten empfohlenen Vorsorgekoloskopie. Wir können daraus schließen, dass die Mehrheit der Patienten mit blander FA wohl aufgrund von Beschwerden koloskopiert wurden. Die Patienten mit Darmpolypen in der FA sind vermutlich in Bezug auf die Thematik aufmerksamer und gingen so schon bei geringen Beschwerden zum Arzt oder wurden aufgrund ihres Risikos einer frühen Vorsorge unterzogen. Es zeigte sich in unserem Patientenkollektiv, dass Patienten mit unauffälliger FA im Median mehr serratierte Polypen hatten als Patienten mit auffälliger FA. Hierbei handelt es sich vermutlich jedoch um eine Verzerrung, die dadurch zustande kommt, dass Patienten mit unauffälliger FA erst später Koloskopien wahrnehmen, wenn bereits mehr Polypen vorliegen und entsprechende klinische Symptome bestehen. Um dieser Verzerrung entgegen zu wirken berechneten wir den Zuwachs an serratierten Polypen pro Jahr und verglichen diesen zwischen den beiden Gruppen: Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr. Dementsprechend hatten in unserem Kollektiv Patienten mit unauffälliger FA in Bezug auf Darmpolypen zwar mehr serratierte Polypen insgesamt, bekamen aber pro Jahr vergleichbar viele neue Polypen wie die Vergleichsgruppe. Für das Auftreten von SSL zeigte sich weder auf die Gesamtzahl noch auf den jährlichen Zuwachs bezogen ein signifikanter Unterschied. Es gilt außerdem zu bedenken, dass es sich bezüglich der Informationen zur FA meist um anamnestische Angaben der Patienten handelt und uns meistens nur unvollständige klinische Befunde der Verwandten vorlagen, vor allem Zahl und Histologie der Polypen betreffend. Daher wird es sich bei den Patienten mit Polypen in der FA auch um eine sehr heterogene Gruppe handeln, was Zusammenhänge kaum darstellbar macht.

Patienten, bei denen Darmkrebs in der Familienanamnese vorkam, bekamen signifikant später die ED einer Polyposis als Patienten ohne Darmkrebs in der Familienanamnese. Dies erscheint widersprüchlich da man eigentlich davon ausgehen würde, dass Patienten mit auffälliger FA früher Vorsorgekoloskopien wahrnehmen und daher auch früher ihre ED bekommen würden. Wir konnten in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtzahl von serratierten Polypen oder SSL zwischen Patienten mit positiver und Patienten mit negativer FA in Bezug auf Darmkrebs sehen. Jedoch konnten wir sehen, dass Patienten mit blander FA tendenziell mehr serratierte Polypen bekamen. Dies konnte bei Betrachtung des Zuwachses an serratierten Polypen bestätigt werden: Patienten mit blander FA bekamen signifikant mehr serratierte Polypen im gesamten Kolon sowie im proximalen Kolon. Wir konnten ebenfalls sehen, dass Patienten ohne KRK in der FA mehr SSL pro Jahr und auch signifikant mehr proximale SSL pro Jahr bekamen. Die Patienten aus unserem Kollektiv ohne Darmkrebs in der FA bekamen also früher und auch pro Jahr mehr SSL, sie scheinen eine ausgeprägtere Variante der Polyposiserkrankung zu haben.

In unserer Studie fanden wir keinen Einfluss des Rauchverhaltens auf das Auftreten von serratierten Polypen oder SSL. Dies steht im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, in denen beschrieben wird, dass Rauchen das Auftreten von SSL fördert (Walker et al., 2010). Allerdings gibt es auch Studien die einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Vorhandensein von SSL erst ab einem länger andauernden Nikotinabusus sehen (20 pack years) (Anderson et al., 2011). Leider konnten wir keinen entsprechenden Vergleich ziehen, da wir keine genauen Angaben der Patienten hatten, über welchen Zeitraum sie Nikotin konsumiert haben. In unserer Studie waren wir zudem auf die subjektiven Antworten der Patienten angewiesen, die Anamneseerhebung und die Beantwortung des Fragebogens betreffend.

In unserem Fragebogen hatten wir unsere Patienten bezüglich der Einnahme von ASS befragt. In der Literatur wird beschrieben, dass die Einnahme von ASS einen protektiven Effekt bezüglich KRK hat (Algra & Rothwell, 2012). Auch wird ein inverser Zusammenhang zwischen der Einnahme von ASS und dem Auftreten von klassischen Adenomen beobachtet (Baron et al., 2003; Sandler et al., 2003). Auch für serratierte Polypen schien innerhalb einiger Studien ein protektiver Effekt von ASS aufgetreten zu sein (Baillie et al., 2017) Von unseren Patienten gaben lediglich 5 an, täglich ASS zu nehmen. Daher war es uns leider nicht möglich statistisch verlässliche Aussagen zu treffen und wir beschlossen dieses Kriterium nicht weiter in unsere Studie einfließen zu lassen.

Bei jenen Patienten aus unserem Kollektiv, die in ihrer Anamnese ein KRK hatten, wurde die (Verdachts-) Diagnose einer SPS signifikant später gestellt als bei Patienten, die bisher noch kein KRK bekommen haben. Dies liegt möglicherweise daran, dass 7 der 9 Patienten erst durch ihr KRK symptomatisch wurden und im Rahmen dessen ihre erste Koloskopie erhielten, bei welcher dann auch die ersten Polypen gefunden wurden. Keiner dieser Patienten hatte davor eine Vorsorgekoloskopie erhalten und fast alle waren bereits Mitte 50 zum Zeitpunkt der ED. Dem gegenüber stehen unsere 2 Patienten, bei denen die Polyposis Jahre vor der ED des KRK festgestellt wurde. Hier war vor allem auffällig, dass der Entdeckung des KRK ein längeres koloskopiefreies Intervall vorausging (4 bzw. 5 Jahre), davor waren beide Patienten in engmaschigerer Betreuung gewesen. Dies gibt Hinweise darauf, wie wichtig die Koloskopie zur KRK-Prävention bei Patienten mit serratierten Polypen ist. Ein KRK trat in unserem Kollektiv nur dann auf, wenn es noch keine Vorsorgekoloskopie gab oder das Intervall zwischen den Untersuchungen vergrößert wurde. Diese Patienten hätten womöglich von einem kürzeren Intervall profitiert.

Die Patienten mit KRK in unserer Kohorte bekamen zudem signifikant später ihre ED als Patienten ohne KRK. Im Rückschluss lässt sich auch vermuten, dass eine späte Diagnose der Polyposis das Risiko erhöht, bei Erstdiagnose bereits an einem KRK erkrankt zu sein. Patienten mit Darmpolypen in der Familienanamnese bekamen signifikant weniger KRK. Dies liegt vermutlich daran, dass jene Patienten durch das Vorhandensein der Erkrankung in ihrer Familie regelmäßige Vorsorgekoloskopien in Anspruch nahmen und daher die Polypen immer abgetragen wurden, bevor es zu der Entstehung eines KRK kam.

Dies verdeutlicht erneut den Nutzen der Vorsorgekoloskopien in unserem Patientenkollektiv. Wir konnten keinen Einfluss von Geschlecht, Rauchverhalten, Gewicht und dem Vorhandensein von KRK in der FA auf das Auftreten von KRK beobachten. Patienten, die im Verlauf der Polyposis-Erkrankung ein KRK bekamen, mit KRK im Verlauf und jenen ohne konnte kein Unterschied in der Gesamtzahl von serratierten Polypen oder SSL beobachtet werden. Betrachten wir hier noch den Zuwachs an SSL pro Jahr so zeigt sich, dass Patienten mit KRK mehr proximale SSL pro Jahr bekamen als jene Patienten, bei denen kein KRK diagnostiziert worden ist. Bezüglich des Zuwachses an SSL im gesamten Kolon oder im distalen Kolon zeigte sich jedoch kein Unterschied. Patienten mit KRK und Patienten ohne KRK zeigten keinen signifikanten Unterschied den Zuwachs an SSL pro Jahr betreffend. Beide Gruppen bekamen also über die Jahre vergleichbar viele neue Läsionen, somit die Patienten waren also weiterhin einem erhöhten Risiko für KRK ausgesetzt und profitierten weiterhin von den Vorsorgekoloskopien.

Zusammenfassend konnten wir Folgendes in unserer Kohorte beobachten: Frauen bekamen mehr SSL pro Jahr im gesamten und proximalen Kolon im Vergleich zu den männlichen Patienten, Patienten ohne Darmkrebs in der FA mehr SSL im gesamten und proximalen Kolon als Patienten mit blander FA und erkrankten auch früher als diese. Tendenziell schienen Patienten mit Übergewicht oder Adipositas weniger SSL als normalgewichtige Patienten zu bekommen. Und wir sahen, dass Patienten mit einem KRK ihre ED der Polypenneigung später bekamen als jene ohne und dass zu diesem Zeitpunkt der Krebs meist bereits vorlag. Jedoch scheint es nicht mögliche wirkliche klare Einflussfaktoren für die Entstehung von serratierten Polypen im Allgemeinen oder SSL im speziellen auszumachen. Dies liegt womöglich daran, dass sich innerhalb unserer Kohorte ätiologisch verschiedene Krankheitsbilder befinden könnten, was wiederum die klare Abgrenzung verschiedenen Einflussfaktoren erschwert. Um dies weiter herauszuarbeiten, haben wir uns gefragt inwiefern sich unserer Kohorte in verschiedene Subgruppen unterteilen lässt.

## 4.2 Diskussion des Versuches einer Bildung von Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs

Bisher wird die Diagnose eines SPS klinisch anhand der von der WHO definierten Kriterien gestellt. Diese bezieht die Größe und Verteilung der bei einem Patienten vorliegenden serratierten Polypen ein. Im Laufe dieser Arbeit veröffentlichte die WHO eine neue Fassung der Definition des SPS (Nagtegaal et al., 2019). Diese im Juli 2019 veröffentlichte Fassung beinhaltet einige Überarbeitungen der 2011 veröffentlichten Ausgabe (Flejou, 2011).

Um ab Juli 2019 die WHO-Definition eines SPS zu erfüllen, muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- I. Mindestens 5 serratierte Polypen proximal des Rektums, die einen Durchmesser von mindestens 5 mm haben müssen und von denen mind. 2 über 10 mm Durchmesser haben müssen.
- II. Mehr als 20 serratierte Polypen im Kolon verteilt, unabhängig von der Polypengröße, mind. 5 davon müssen jedoch proximal des Rektums lokalisiert sein.

Die größte Veränderung betrifft den Wegfall des ehemaligen Kriteriums II, welches eine beliebige Anzahl an serratierten Polypen bei einem bei Patienten mit erstgradigen Verwandten mit Serratierten Polyposis Syndrom voraussetzte. Die nächste Veränderung ist die Änderung der Lokalisation der Polypen Kriterium I betreffend: Waren 2011 noch mindestens 5 serratierte Polypen proximal des Sigmas nötig, um die Definition zu erfüllen, so mussten sich diese 2019 nur noch proximal des Rektums befinden. Eine zweite Änderung dieses Kriterium betreffend besteht in einem Mindestdurchmesser von 5mm. Die Voraussetzung,

dass mindestens 2 serratierte Polypen einen Durchmesser über 10 mm haben, bleibt bestehen. Das ehemalige Kriterium III, jetzt Kriterium II, hat die wenigsten Änderungen erfahren. Bisher waren über 20 serratierte Polypen über das gesamte Kolon verteilt nötig gewesen, um die Definition zu erfüllen, nun wird präzisiert, dass mindestens 5 dieser Polypen proximal des Rektums liegen müssen. Trotz der vorgenommenen Änderungen erscheinen die SPS-definierenden Kriterien noch immer recht frei gewählt, aber sie können helfen Personen mit erhöhter Gefährdung zu erkennen und ihnen dann, personalisierte Vorsorgen zukommen zu lassen. (Dekker, Bleijenberg, & Balaguer, 2020)

Auf unser Patientenkollektiv hatte dies jedoch kaum Auswirkungen. Lediglich ein Patient erfüllte das ehemalige Kriterium II, aber durch die Anzahl der bei ihm aufgetretenen serratierten Polypen erfüllt er auch unabhängig davon die WHO-Definition eines SPS. Leider hatten wir oft keine genauen Angaben die Größe der Polypen betreffend und so war es uns nicht möglich eine genaue Überprüfung der im neuen Kriterium I geforderten Mindestgröße vorzunehmen. Jedoch sind Polypen unter einer Größe von 5 mm sowohl schwer zu detektieren und werden häufig auch endoskopisch nicht entfernt. Im Koloskopiebericht werden Polypen unter 5 mm häufig auch nicht als Polypen, sondern als Knospen bezeichnet, so dass wir davon ausgehen, dass alle bei uns als serratierte Polypen klassifizierte Läsionen über 5 mm groß sind. Durch die Überarbeitung des Kriterium I erfüllten 5 unserer Patienten, die keines der alten WHO-Kriterien erfüllten, jetzt die Definition der SPS. Es fand sich in unserem Kollektiv kein Patient der durch die Änderung des ehemaligen Kriteriums III (jetzt II), seinen Status als SPS-Patient verloren hätte. Insgesamt ergaben sich somit nur wenige Änderungen in unserem Patientenkollektiv. Wir entschieden uns deshalb bei den Berechnungen weiterhin die alten WHO-Kriterien zu verwenden, insbesondere auch da die bisher zur Validität der klinischen Kriterien erschienenen Studien sich ebenfalls auf die frühere Definition bezogen und ein Vergleich entsprechend nicht möglich wäre.

In unserer Studie hat sich gezeigt, dass sich die Patienten, welche hinsichtlich der Anzahl an Polypen, die WHO-Kriterien erfüllen, kaum von jenen unterscheiden, die sie nicht erfüllen. Insbesondere ergibt sich durch die Erfüllung der WHO-Kriterien kein erhöhtes Risiko an einem KRK zu erkranken oder eine deutlich größere Anzahl an Polypen zu entwickeln. Auch in anderen Studien zeigte sich bereits, dass Patienten und ihre Angehörigen, welche die WHO-Kriterien nur knapp verfehlten, ein vergleichbares Risiko haben an KRK zu erkranken wie Patienten, welche die WHO-Kriterien erfüllen (Egoavil et al., 2017). Diese Kriterien scheinen entsprechend ungeeignet zu sein, um das tatsächliche Risiko der Patienten anzuzeigen, denn offensichtlich sind auch Personen, die nicht von den Kriterien erfasst werden, gefährdet ein KRK zu bekommen und sollten in die Vorsorgeprogramme aufgenommen werden.

Auch unterschieden sich die beiden Gruppen nicht hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der Verteilung des Rauchverhaltens, des Gewichtes und der Familienanamnese kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ähnlich Ergebnisse hatte bereits eine andere Studie erbracht (Wu et al., 2017). Einzig zeigte sich in unserem Kollektiv, dass Patienten, die die WHO-Definition erfüllten, später diagnostiziert wurden als jene, die sie knapp verfehlten. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass ältere Patienten bereits länger Zeit hatten Polypen zu akkumulieren und so die Kriterien zu erfüllen. In der bereits oben erwähnten Studie fanden die Autoren ebenfalls einen signifikanten Unterschied im Alter der Patienten: Jedoch waren hier Patienten, welche die WHO-Kriterien erfüllten, jünger als jene, die sie nicht erfüllten (Wu et al., 2017). In unserer Studie verglichen wir das Alter bei Erstdiagnose, da wir retrospektiv auf bereits erhobene Patientendaten zurückblickten, im Gegensatz zu Wu et al., die das Alter zu einem bestimmten Stichtag verglichen. In jedem Fall erscheint es sinnvoll, bei der Definition des Krankheitsbildes das Patientenalter zu berücksichtigen. Abhängig vom Alter der Patienten können auch bereits wenige Polypen auf das Vorliegen einer erblichen Prädisposition hindeuten. So hat der Nachweis von 5 sessil-serratierten Läsionen im Kolon bei einem 20-jährigen Patienten einen anderen Stellenwert als bei einer 70-jährigen Patientin, die niemals zuvor eine

Koloskopie hatte. Dies wird aber bislang in der klinischen Definition, an die Empfehlungen für eine engmaschige koloskopische Vorsorge geknüpft sind, nicht berücksichtigt.

Zusätzlich stellten wir uns die Frage, welche weiteren Faktoren einen Hinweis auf das Risiko der Patienten für weitere Polypen und für Darmkrebs haben können, so dass diese für die klinische Definition von Patienten mit hohem Risiko, die entsprechen engmaschige Vorsorgeuntersuchungen benötigen, verwendet werden können. Wir haben hierzu zunächst molekularpathologische Kriterien herangezogen. Wir hatten bei den meisten Patienten unserer Kohorte Daten zum BRAF- und MLH1-Status der analysierten SSL. Es zeigte sich jedoch, dass nahezu alle Patienten die typische BRAF-Variante in ihren SSL aufwiesen und es respektive kaum Patienten mit einer resultierenden MLH1-Promotor-Methylierung gab. Dementsprechend war es nicht möglich die Patienten anhand dieser molekularpathologischen Merkmale in Subgruppen einzuteilen.

Als nächsten Ansatzpunkt versuchten wir, die Patienten anhand ihres Krankheitsverlaufes in Subgruppen einzuteilen. Dafür sahen wir uns in einem ersten Schritt den Krankheitsverlauf in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose an. Üblicherweise erfolgt nach einer SSL-Abtragung meist eine Kontrollkoloskopie in den nächsten 3 Jahre (siehe Tabelle 1). Jedoch bekamen einige unserer Patienten bereits vor Ablauf dieser Zeitspanne erneut eine Koloskopie. Hierbei konnte bei der Mehrzahl der Patienten weitere SSL gesehen werden: 70,7% unserer Patienten, die in den ersten beiden Jahren nach Erstabtragung eine erneute Koloskopie erhielten, zeigten dort erneut SSL. Tendenziell erschienen jenen Patienten, die bereits in den ersten beiden Jahren nach ED erneut SSL aufwiesen, ein höheres Erstdiagnosealter zu haben als jene Patienten, bei denen in den ersten beiden Jahren keine neuen SSL abgetragen wurden. Wir beobachteten, dass jene Patienten, welche in den ersten beiden Jahren erneut SSL aufwiesen, auch signifikant mehr SSL hatten als Patienten ohne neue SSL in den Koloskopien. Jedoch könnten Polypen, die bereits ein oder zwei Jahre nach der ED abgetragen worden sind, auch bereits bei der ersten Koloskopie bestanden haben und aufgrund ihrer Morphologie und Größe übersehen worden sein. Sie wären also nicht neu aufgetreten, sondern lediglich im Rahmen der vorangegangenen Untersuchung nicht diagnostiziert worden. Der alleinige Nachweis oder Nicht-Nachweis weiterer serratierter Polypen in den ersten Jahren nach der Erstdiagnose erschien uns somit kein geeignetes Merkmal zur Risikostratifizierung. Die hohe Zahl an Patienten, die auch in der Folgekoloskopie weitere präkanzerogene sessil-serratierte Läsionen aufwiesen, verdeutlicht jedoch, wie wesentlich eine engmaschige Koloskopie nach der Erstdiagnose ist.

Wir betrachteten zudem den Zuwachs an SSL bei unseren Patienten und konnten sehen, dass Patienten, die bereits in den ersten beiden Jahren nach ED erneut SSL entwickelten, auch über den Langzeitverlauf betrachtet mehr SSL pro Jahr (im proximalen sowie distalen Kolon) bekamen als Patienten mit unauffälliger Kontrollkoloskopie nach Erstdiagnose. Ein 3-Jahres-Intervall nach Entfernung von sessil-serratierten Läsionen, wie es aktuell empfohlen wird, könnte für unsere Patienten zu lang sein, insbesondere, da fast alle SSL die typische BRAF-Variante V600E aufweisen und es entsprechend zu einer MLH1-Promotor-Methylierung mit Mikrosatelliteninstabilität kommen kann. In diesem Fall ist von einer deutlichen Verkürzung der Karzinogenese auszugehen und es kann somit deutlich schneller zu einer Ausbildung eines KRK kommen. Wir halten deshalb bei Verdacht auf ein SPS eine jährliche Koloskopie zumindest in den ersten Jahren nach Diagnosestellung für sinnvoll.

Wir stellten daraufhin die Frage, ob es auch im Langzeitverlauf der Erkrankung generell Unterschiede zwischen den Patienten gibt. In unserem Kollektiv konnten wir zwei Tendenzen an Patienten beobachten: Auf der einen Seite sahen wir Patienten, welche zu Beginn ihrer Erkrankung viele serratierte Polypen aufwiesen, die jedoch im Laufe der Jahre weniger wurden und gegen Null tendierten. Diese Patienten scheinen ein passager erhöhtes Risiko für Polypen zu haben. Und auf der anderen Seite sahen wir auch Patienten, welche über die Jahre verteilt einen regelmäßigeren Zuwachs an Polypen bekamen, welcher sich mehr oder weniger konstant hielt. Diese Patienten scheinen ein dauerhaft erhöhtes Risiko für Polypen zu

haben. Im Vergleich der beiden Gruppen konnten wir sehen, dass Patientin mit dauerhaft erhöhtem Risiko eher zu Entstehung eines KRK tendieren.

Das passagere Risiko bei den Patienten, welche isolierte Spitzen an SSL über die Jahre zeigen, lässt sich gut mit einer multifaktoriellen Entstehung der serratierten Polypen vereinbaren. Zu einer wahrscheinlichen genetischen Vorbelastung kommen exogene Faktoren hinzu; denkbar wären hier Einflüsse durch das Rauchen, die Einnahme von Antibiotika, das Mikrobiom, Ernährungsfaktoren oder passagere Entzündungen der Darmschleimhaut. Da sich diese exogenen Faktoren im Verlauf ändern können, könnte dies eine Veränderung der Anzahl an Polypen über die Zeit erklären. Auch denkbar könnten vulnerable Phasen im Verlauf des Leben sein. Im Rahmen unserer Studie war es uns nicht möglich ein Muster für die Entstehung solcher Peaks an serratierten Polypen zu erkennen, hierfür werden größer angelegte Studien nötig sein. Ein im Verlauf der Erkrankung auftretender Sprung in der abgetragenen Anzahl der Polypen, könnte allerdings auch durch technische Neuerungen beeinflusst werden, beispielsweise durch die Anschaffung eines neueren Koloskopie-Gerätes durch den Gastroenterologen. Serratierte Läsionen sind überwiegend flach und schwer aufzufinden, durch neuere Geräte wird dies vereinfacht und kann dadurch zu einem passageren Anstieg der aufgefundenen SSL beim Patienten führen. Entsprechend wäre ggf. eine Verlängerung der Vorsorgeintervalle in den Ruhephasen der Erkrankung zu erwägen. Sofern die exogenen Faktoren zukünftig identifiziert werden, wäre ggf. auch eine Verringerung der Anzahl an Polypen durch entsprechende Anpassung der Lebensumstände möglich.

Bei Patienten mit dauerhaft erhöhtem Risiko für serratierte Polypen ist es denkbar, dass die genetischen Faktoren bei der Krankheitsentstehung überwiegen. Exogene Faktoren können hier die Zahl an Polypen nur in geringerem Maße beeinflussen. Gegen die genetische Komponente spricht jedoch, dass in unserem Kollektiv Patienten mit passager erhöhtem Risiko tendenziell mehr Fälle von Polypen und KRK in der Familie hatten als jene mit dauerhaft erhöhtem Risiko. Es schienen bei jenen Patienten regelmäßig SSL aufzutreten. Die Patienten sollten deshalb dauerhaft in einer engmaschigen koloskopischen Vorsorge aufgenommen werden, da von einem dauerhaft erhöhten KRK-Risiko auszugehen ist. Zudem muss mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass des Öfteren Polypen aufgrund ihrer Morphologie übersehen werden und auch diese könnten mit enger Vorsorge erfasst werden.

Es war uns jedoch nicht möglich alle Patienten in diese beiden Gruppen einzuteilen. Bei den meisten der Patienten war der Beobachtungszeitraum zu kurz, sprich die Erstdiagnose lag noch nicht lange zurück. Andere Patienten hatten zu wenige SSL, um eine Aussage treffen zu können. Manche Patienten schienen ein passageres Risiko zu haben, doch ließ sich dies nicht mit Sicherheit sagen, da es erst eine oder zwei Koloskopien ohne erneut aufgetretene SSL gab und so nicht ganz klar abzugrenzen war, ob der Patient nun keine SSL mehr bekommen hatte oder ob diese lediglich übersehen worden sind. Letztendlich muss man anmerken, dass man die Patienten keineswegs strikt in diese beiden Gruppen einteilen kann, da insbesondere die Übergänge fließend sind. Aus diesem Grund entschieden wir uns auch dafür Fallbeispiele anzuführen, statt starre Gruppen aufzustellen. Auch im klinischen Alltag wird es nicht immer möglich sein streng zwischen diesen beiden Gruppen zu unterscheiden und es sollte im Zweifel eine engmaschigere Vorsorgeplan zur Anwendung kommen.

Wie oben beschrieben, halten wir nach der Diagnosestellung zunächst jährliche Koloskopien für sinnvoll. Nach 5 Jahren könnte dann besser erkennbar sein, ob der Patient lediglich ein passager erhöhtes Risiko oder ein dauerhaft erhöhtes hat. Für Patienten, bei denen im Verlauf von einem passageren Risiko ausgegangen werden kann, könnten die Vorsorgeintervalle dann schrittweise erweitert werden. Ein Gegenargument für eine dermaßen aufwendige und häufige Nachsorge wäre, dass ein Polyp im Schnitt 10-15 Jahre braucht, um zu einem KRK zu entarten (Zagrapan & Offner, 2020), wie bereits in der Einleitung jedoch erwähnt besteht beim serratierten Karzinogeneseweg die Möglichkeit einer beschleunigten Adenom-Karzinom Sequenz.

Jedoch sind serratierte Läsionen wie bereits erwähnt meist flach und daher koloskopisch anspruchsvoll zu entdecken und auch die Abtragung als Ganzes gestaltet sich oftmals schwierig. Es erscheint daher durchaus im Rahmen des Möglichen, dass bei Koloskopien SSL übersehen bzw. nicht im Kompletten entfernt werden. Eine häufige Nachsorge wäre deshalb empfehlenswert, um auch immer jene Polypen zu entfernen, welche in vorangegangenen Sitzungen übersehen wurden. Es zeigte sich, dass von jenen Patienten, die in den ersten beiden Jahren nach ED erneut Koloskopien erhielten, bei 58,1% in beiden Kontrollen erneut SSL gefunden wurden. Das heißt, dass bei über der Hälfte der Patienten entweder im Laufe eines Jahres weitere Polypen entstanden sind oder bei Ihnen Polypen übersehen wurden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle, vor allem zu Beginn der Erkrankung. Außerdem kann bei den Patienten eine durch einen MLH1-Ausfall beschleunigte Karzinogenese vorliegen. Ein MLH1-Ausfall wird entsprechend häufig bei sogenannten Intervall-Karzinomen, welche im Abstand zwischen zwei Kontrollkoloskopien entstehen, gesehen (Richter et al., 2014). In der Literatur gibt es Beschreibungen, dass Intervall-Karzinome vor allem im proximalen Kolon lokalisiert sind (Burnett-Hartman et al., 2013). Unsere Patienten, vor allem jene mit einem dauerhaft erhöhten Risiko, haben also durchaus ein Risiko an KRK zu erkranken und würden durch regelmäßige Nachsorgen profitieren. Dies zeigte sich in unserem Kollektiv vor allem an den beiden Patienten, welche ihr KRK zwischen zwei Koloskopien bekamen. Bei beiden erfolgte die Diagnose des KRK nach einer längeren Pause in der Vorsorge und wäre so wahrscheinlich durch Beibehalten eines strikteren Plans vermeidbar gewesen.

Insgesamt erscheint anhand unserer Daten eine Risikostratifizierung der Patienten erst im Langzeitverlauf möglich. Bei Verdacht auf ein SPS sollte zunächst eine engmaschige Nachsorge erfolgen. Erst nach ca. 5 Jahren Beobachtung ist zu unterscheiden ist, ob ein Patient weiterhin eine strenge Nachsorge benötigt oder ob er sein passageres Risiko überwunden hat, und Koloskopien in weiteren Intervallen gerechtfertigt sind. Möglicherweise liegen nicht, wie eingangs angenommen, verschiedene Krankheitsentitäten innerhalb der Gruppe von Patienten mit einem SPS vor, sondern ein breites Spektrum klinischer Verläufe derselben Erkrankung. Dies würde zu einer multifaktoriellen Entstehung passen, die aktuell als die wahrscheinlichste Ursache der serratierten Polyposis angesehen wird. Abhängig von den vorliegenden genetischen Risikofaktoren und dem Zeitpunkt des Hinzukommens und auch Wegfallens zusätzlicher äußerer Risikofaktoren kann der Verlauf einer Erkrankung in diesem Zusammenhang sehr unterschiedlich sein.

### 4.3 Diskussion der Limitationen

Unser Patientenkollektiv bestand aus 106 Patienten. Diese Fallzahl spiegelt die Seltenheit der Erkrankung in der Bevölkerung wider. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes erscheint die Anzahl unserer Patienten sogar relativ groß. Selbstverständlich würde sich ein größeres Patientenkollektiv positiv auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auswirken, aber es erscheint kaum realisierbar deutlich mehr Probanden bei einer derart seltenen Erkrankung zu finden. Andere Studien mussten ebenfalls mit einer ähnlichen Fallzahl auskommen (Wu et al., 2017).

Angemerkt werden muss, dass wir im Rahmen dieser retrospektiven Studie sowohl von der Mitarbeit als auch von dem Erinnerungsvermögen der Patienten abhängig waren. Ebenfalls waren wir von der korrekten Dokumentation und der Mitarbeit der ärztlichen Kollegen besonders hinsichtlich fehlender Befunde angewiesen. Das heißt, unsere Patienten gingen zu einem Gastroenterologen ihrer Wahl und wechselten öfter auch einmal Untersucher im Laufe ihrer Erkrankung. Folglich wurden auch alle Polypen von einer Vielzahl verschiedener Pathologen begutachtet. Die Anzahl der abgetragenen bzw. entdeckten Polypen hängt jedoch eng mit der Qualität der Koloskopie (technische Ausstattung, Erfahrung des Untersuchers u. a.) zusammen (Kahi, Hewett, Norton, Eckert, & Rex, 2011). Zudem sind SSLs und HPs vorwiegend flach

oder sessil, was ein Erkennen und Abtragen erschwert (Rex et al., 2012). Auch Unklarheiten bezüglich der Definition der serratierten Polypen, ehemals „Hyperplastische Polypen“ (Lane, 1976), waren insbesondere in älteren Koloskopie-Befunden problematisch. Die Koloskopie-Befunde waren deshalb untereinander schwer vergleichbar aufgrund der verschiedenen Untersucher, der verschiedenen Techniken und die teilweise lange zurückliegenden Untersuchungen. Auf der anderen Seite spiegelt unsere Studienkonstellation am besten die klinische Praxis wider und ist somit besser auf die Routineversorgung übertragbar. Auch im klinischen Alltag gibt es einen häufigen Untersucherwechsel und auch im Laufe der Jahre gibt es Veränderungen, beispielsweise im Hinblick auf die technischen Möglichkeiten der Endoskopie. Es erscheint daher sinnvoll, Untergruppen unter denselben Bedingungen zu definieren, unter denen sie dann auch in der Praxis Anwendung finden können. Selbstverständlich wären prospektive Beobachtungsdaten für eine verlässliche Aussage zum klinischen Verlauf der Patienten wünschenswert. Die im Rahmen dieses Projektes rekrutierten Patienten werden in der Arbeitsgruppe prospektiv weiter beobachtet, um langfristig solche Daten zu gewinnen. Aktuell war eine retrospektiv angelegte Studie jedoch die einzige Möglichkeit, eine große Anzahl an Patienten mit Krankheitsdaten über mehrere Jahre für die Untersuchung zu gewinnen.

Die Einschlusskriterien, welche wir für unsere Studie ausgewählt hatten, waren bewusst sehr weit gefasst. Damit sollten auch milder ausgeprägte Phänotypen, die normalerweise nicht durch die WHO-Kriterien erfasst werden, in unsere Studie miteingeschlossen werden, denn unser Ziel war es, eine bessere Definition des Krankheitsbildes zu erarbeiten. Möglicherweise wurde dadurch unser Patientenkollektiv zu heterogen, was eine Differenzierung verschiedener Subgruppen schwierig gestaltete.

## 4.4 Ausblick

Wir konnten in unserer Studie verschiedene Einflussfaktoren auf die Entstehung von serratierten Polypen und SSL beobachten, diese klar zu definieren sowie eindeutige Subgruppen zu bilden bleibt jedoch schwierig. Eine Betrachtung der Langzeitverläufe verschiedener Patienten legt jedoch die Vermutung nahe, dass hier die Abgrenzung unterschiedlicher Risikogruppen möglich ist. Manche Patienten scheinen ein passager erhöhtes Risiko für SSL zu haben. Sie bekommen innerhalb kurzer Zeit mehrerer SSL, aber dies legte sich nach einiger Zeit wieder. Dem gegenüber stehen die Patienten, die kontinuierlich über Jahre hinweg wenige SSL bekommen, bei ihnen scheint ein dauerhaft erhöhtes Risiko gegeben.

Diese Beobachtung ist für Patienten potentiell klinisch relevant, da es auf ihre Vorsorgeintervalle Auswirkungen haben könnte. Jedoch lassen sich beide Gruppen, also jene mit passagerem und jene mit dauerhaft erhöhtem Risiko, erst im Verlauf unterscheiden. Patienten mit einem dauerhaft erhöhten Risiko für die Entstehung serratierter Polypen scheinen im Vergleich zu jenen mit passagerem Risiko eine höhere Auftretens Rate von KRK zu haben. Es erscheint uns daher ratsam bei Patienten mit Verdacht auf ein SSL zuerst ein engmaschiges Vorsorgeprogramm anzuwenden und dann die Koloskopien abhängig von den Befunden gegebenenfalls auszuweiten bzw. bei gleich hoch bleibender Anzahl an Polypen zeitlich eng beieinander zu behalten. Betrachtet man Koloskopie-Befunde, so wird diese Praxis bereits von mehreren Ärzten angewandt, wohl auch im Hinblick auf das Fehlen adäquater Leitlinien in Bezug auf SPS.

Insgesamt konnten wir aber in unserer Arbeit den Nutzen der Vorsorgekoloskopien erkennen, da es in unserem Kollektiv kaum zum Auftreten eines KRK unter regelmäßigen Endoskopien kam. Die Rate der abgetragenen SSL ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen, was vermutlich auf eine verbesserte Technologie sowie ein wachsendes Bewusstsein zurückzuführen ist. Es ist somit eine klare Empfehlung für die Vorsorgekoloskopie auszusprechen.

Insgesamt wird es jedoch nötig sein größer angelegte, prospektive Studien zu diesem Thema zu machen, um die Übertragbarkeit unserer Beobachtungen zu überprüfen. Die im Rahmen dieses Projektes rekrutierten Patienten werden fortlaufend prospektiv beobachtet werden. Es fehlen auch adäquate klinische Kriterien, ab wann der Verdacht auf ein SPS zu äußern und zumindest vorübergehend eine engmaschige koloskopische Überwachung indiziert ist. Diese müssen auch das Alter der Patienten bei ED berücksichtigen, welches in den bisher bestehenden Kriterien keine Rolle spielt. Ein Überdenken der Vorsorgeleitlinien erscheint sinnvoll.

## 5 Zusammenfassung

Darmkrebs macht seit vielen Jahren einen großen Teil der malignen Erkrankungen in der Bevölkerung aus. Zusätzlich zu dem sporadischen auftretenden Darmkrebs nehmen verschiedenen erbliche Formen einen hohen Stellenwert ein. Neben den bekannten Syndromen wie HNPCC oder FAP, gibt es auch weniger gut erforschte Formen wie beispielsweise die SPS. Die SPS wird durch klinische Kriterien der WHO definiert, welche sich vor allem auf die Anzahl und Größe der aufgetretenen serratierten Polypen basiert. Jene Kriterien erscheinen jedoch das Krankheitsbild nicht richtig zu erfassen: Denn auch Patienten, die die Diagnosekriterien nicht erfüllen, weisen ein erhöhtes Risiko auf ein KRK zu entwickeln.

Ziel unserer Studie sollte es daher sein, anhand von verschiedenen klinischen Kriterien Einflussfaktoren auf die Entstehung von serratierten Polypen bzw. KRK auszumachen und innerhalb unserer Kohorte Subgruppen zu bilden, um danach eine weitere Forschung an diesen zu ermöglichen und so letzten Endes zu einer besseren Definition des Krankheitsbildes SPS beizutragen.

Wir konnten auf ein großes Patientenkollektiv zugreifen, das sich im Rahmen der Beratung bezüglich einer erblichen Polyposiserkrankung im MGZ München vorstellte. Unsere Einschlusskriterien haben wir bewusst weit gefasst, um auch Patienten in unsere Studie miteinzuschließen, die nicht von den WHO Kriterien erfasst werden, aber dennoch möglicherweise ein erhöhtes Risiko an einem KRK zu erkranken haben.

Wir konnten im Rahmen unserer Studie mehrere klinische Einflussfaktoren auf die Entstehung serratierter Polypen beobachten.: Weibliche Patientinnen bekamen mehr serratierte Polypen und mehr SSL, vor allem im proximalen Kolon als die männlichen Patienten. Patienten mit unauffälliger FA in Bezug auf KRK bekamen mehr SSL und erkrankten früher als Patienten mit auffälliger FA. Faktoren wie Rauchen oder Gewicht schienen in unserem Kollektiv keinen eindeutigen Einfluss zu haben.

Eine Bildung von Subgruppen anhand der bereits bestehenden WHO Kriterien erwies sich, innerhalb unseres Kollektives als nicht sinnvoll. Jedoch unterschieden sich im Langzeitverlauf in der Tat zwei Gruppen: es zeigten sich zu einem jene Patienten die über kurze Zeit, ein passageres Risiko für sessile Polypen hatten aber in den folgenden Jahren keine mehr bekamen; dem gegenüber stehen die Patienten, welche ein dauerhaft erhöhtes Risiko für sessile Polypen hatten und über Jahre regelmäßigen Zuwachs bekamen. Wir gehen davon aus, dass jene Patienten mit passagerem Risiko, vor allem von äußeren Reizen beeinflusst werden, wie z.B. dem Mikrobiom oder Antibiotika, während Patienten, welche ein dauerhaft erhöhtes Risiko an den Tag legten, wohl vor allem durch eine genetische Komponente beeinflusst werden und ein höheres Risiko für die Entstehung eines KRK haben.

Insgesamt war der Vorteil der Vorsorgekoloskopien in unserer Studie erkennbar. Bei Patienten, die sich an die regelmäßigen Intervalle hielten, konnte in der großen Mehrheit ein KRK verhindert werden. Es empfiehlt sich daher den Patienten mit SSP oder dem Auftreten von serratierten Läsionen ein engmaschigeres Vorsorgescreening zu Beginn ihrer Erkrankung zukommen zu lassen, um es dann im Laufe der nächsten Jahre lockern zu können, wenn sich beispielsweise zeigt, dass ein Patient ein passageres Risiko hatte. Denn durch die hohe Rate an genetischen Veränderungen in den Läsionen kann die Adenom-Karzinom-Sequenz deutlich verkürzt sein und zu einer Entstehung von Intervall Karzinomen führen. Bei Patienten mit dauerhaft erhöhtem Risiko, müssen die Vorsorgen weiterhin in engmaschigen Intervallen stattfinden.

Um eine bessere Definition der SSP zu ermöglichen und auch um mögliche Risikofaktoren einer passageren SSP zu erkennen werden weiterhin groß angelegte und prospektive Studien benötigt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Algra, A. M., & Rothwell, P. M. (2012). Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol*, *13*(5), 518-527. doi:10.1016/s1470-2045(12)70112-2
- Anderson, J. C., Rangasamy, P., Rustagi, T., Myers, M., Sanders, M., Vaziri, H., . . . Protiva, P. (2011). Risk factors for sessile serrated adenomas. *Journal of clinical gastroenterology*, *45*(8), 694-699.
- Bailie, L., Loughrey, M. B., & Coleman, H. G. (2017). Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, *152*(1), 92-104. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.003
- Baretton, G. B. (2010). [Serrated pathway of colorectal carcinogenesis]. *Pathologe*, *31*(1), 9-15. doi:10.1007/s00292-009-1239-8
- Baretton, G. B., Autschbach, F., Baldus, S., Blaker, H., Faller, G., Koch, H. K., . . . Aust, D. E. (2011). [Histopathological diagnosis and differential diagnosis of colorectal serrated polyps: findings of a consensus conference of the working group "gastroenterological pathology of the German Society of Pathology"]. *Pathologe*, *32*(1), 76-82. doi:10.1007/s00292-010-1365-3
- Baron, J. A., Cole, B. F., Sandler, R. S., Haile, R. W., Ahnen, D., Bresalier, R., . . . Burke, C. A. (2003). A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine*, *348*(10), 891-899.
- Bechtler, M., Eickhoff, A., & Riemann, J. J. D.-D. M. W. (2008). Das Intervallkarzinom und mögliche Ursachen. *133*(47), 2458-2462.
- Ben, Q., An, W., Jiang, Y., Zhan, X., Du, Y., Cai, Q. C., . . . Li, Z. (2012). Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology*, *142*(4), 762-772.
- Bettington, M., Walker, N., Clouston, A., Brown, I., Leggett, B., & Whitehall, V. (2013). The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology*, *62*(3), 367-386. doi:10.1111/his.12055
- Bettington, M. L., Walker, N. I., Rosty, C., Brown, I. S., Clouston, A. D., McKeone, D. M., . . . Whitehall, V. L. (2015). A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol*, *28*(3), 414-427. doi:10.1038/modpathol.2014.122
- Buchanan, D. D., Clendenning, M., Zhuoer, L., Stewart, J. R., Joseland, S., Woodall, S., . . . Rosty, C. (2017). Lack of evidence for germline RNF43 mutations in patients with serrated polyposis syndrome from a large multinational study. *Gut*, *66*(6), 1170-1172. doi:10.1136/gutjnl-2016-312773
- Burnett-Hartman, A. N., Passarelli, M. N., Adams, S. V., Upton, M. P., Zhu, L. C., Potter, J. D., & Newcomb, P. A. (2013). Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site. *Am J Epidemiol*, *177*(7), 625-637. doi:10.1093/aje/kws282
- Burt, R. W., & Jasperson, K. W. (2015). Polyposis syndromes. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*, 1583-1607.
- Chen, E., Xu, X., & Liu, T. (2018). Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Cancer Syndromes: Recent Basic and Clinical Discoveries. *J Oncol*, *2018*, 3979135. doi:10.1155/2018/3979135
- Corp., I. (Producer). (2017). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Retrieved from <https://www.ibm.com/support/pages/downloading-ibm-spss-statistics-25>

- Davenport, J. R., Su, T., Zhao, Z., Coleman, H. G., Smalley, W. E., Ness, R. M., . . . Shrubsole, M. J. (2018). Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Gut*, *67*(3), 456-465.
- Dekker, E., Bleijenberg, A., & Balaguer, F. (2020). Update on the World Health Organization Criteria for Diagnosis of Serrated Polyposis Syndrome. *Gastroenterology*, *158*(6), 1520-1523. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.310
- East, J. E., Atkin, W. S., Bateman, A. C., Clark, S. K., Dolwani, S., Ket, S. N., . . . Rees, C. J. (2017). British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut*, *66*(7), 1181-1196. doi:10.1136/gutjnl-2017-314005
- Egoavil, C., Juarez, M., Guarinos, C., Rodriguez-Soler, M., Hernandez-Illan, E., Alenda, C., . . . Jover, R. (2017). Increased Risk of Colorectal Cancer in Patients With Multiple Serrated Polyps and Their First-Degree Relatives. *Gastroenterology*, *153*(1), 106-112.e102. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.003
- Eickhoff, A., Riemann, J. F. J. T., & Therapie. (2018). Kolorektales Karzinom: Vorsorge und Screening. *39*(01), 25-28.
- Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, *61*(5), 759-767.
- Flejou, J. F. (2011). [WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition]. *Ann Pathol*, *31*(5 Suppl), S27-31. doi:10.1016/j.annpat.2011.08.001
- Galiatsatos, P., & Foulkes, W. D. (2006). Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*, *101*(2), 385-398. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x
- Gill, P., Wang, L. M., Bailey, A., East, J. E., Leedham, S., & Chetty, R. (2013). Reporting trends of right-sided hyperplastic and sessile serrated polyps in a large teaching hospital over a 4-year period (2009-2012). *J Clin Pathol*, *66*(8), 655-658. doi:10.1136/jclinpath-2013-201608
- Goldstein, N. S. (2006). Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases. *American journal of clinical pathology*, *125*(1), 132-145.
- Guarinos, C., Sanchez-Fortun, C., Rodriguez-Soler, M., Alenda, C., Paya, A., & Jover, R. (2012). Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical aspects. *World J Gastroenterol*, *18*(20), 2452-2461. doi:10.3748/wjg.v18.i20.2452
- Hassan, C., Pickhardt, P. J., Marmo, R., & Choi, J. R. (2010). Impact of lifestyle factors on colorectal polyp detection in the screening setting. *Dis Colon Rectum*, *53*(9), 1328-1333. doi:10.1007/DCR.0b013e3181e10daa
- Haug, U. (2018). [Current evidence and development of colorectal cancer screening in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *61*(12), 1513-1516. doi:10.1007/s00103-018-2832-x
- Holinski-Feder, E., & Morak, M. J. J. f. G. u. H. E. (2010). Hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, konventionelle Adenome: Molekulare Pathway und deren klinische Relevanz. *8*(2), 18-25.
- Hummel, M., Hegewisch-Becker, S., Neumann, J., & Vogel, A. (2021). BRAF-V600E-Testung beim metastasierten kolorektalen Karzinom und neue, chemotherapiefreie Therapieoptionen. *Der Pathologe*, 1-13.
- Jacques, F., Isabelle, S., Rajesh, D., Sultan, E., Colin, M., Marise, R., . . . Freddie, B. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, *136*(5), E359-E386. doi:doi:10.1002/ijc.29210
- Kahi, C. J., Hewett, D. G., Norton, D. L., Eckert, G. J., & Rex, D. K. (2011). Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *9*(1), 42-46.

- Kalady, M. F., Jarrar, A., Leach, B., LaGuardia, L., O'Malley, M., Eng, C., & Church, J. M. (2011). Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum*, *54*(2), 164-170. doi:10.1007/DCR.0b013e3181fd4c15
- Lane, N. (1976). The precursor tissue of ordinary large bowel cancer. *Cancer research*, *36*(7 Part 2), 2669-2672.
- Lash, R. H., Genta, R. M., & Schuler, C. M. (2010). Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *Journal of clinical pathology*, *63*(8), 681-686.
- Lazarus, R., Junttila, O. E., Karttunen, T. J., & Mäkinen, M. J. (2005). The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *American journal of clinical pathology*, *123*(3), 349-359.
- Leggett, B., & Whitehall, V. (2010). Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*, *138*(6), 2088-2100. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.066
- Modest Dominik, R. M. (2018). Empfehlungen zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms,. Retrieved from [https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Darmzentrum/download/inhalt/Empfehlungen\\_zur\\_Fr\\_\\_herkennung.pdf](https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Darmzentrum/download/inhalt/Empfehlungen_zur_Fr__herkennung.pdf)
- Murakami, T., Sakamoto, N., & Nagahara, A. (2018). Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *World J Gastroenterol*, *24*(29), 3250-3259. doi:10.3748/wjg.v24.i29.3250
- Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., . . . Cree, I. A. (2019). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*.
- Pai, R. K., Jayachandran, P., Koong, A. C., Chang, D. T., Kwok, S., Ma, L., . . . Pai, R. K. (2012). BRAF-mutated, microsatellite-stable adenocarcinoma of the proximal colon: an aggressive adenocarcinoma with poor survival, mucinous differentiation, and adverse morphologic features. *Am J Surg Pathol*, *36*(5), 744-752. doi:10.1097/PAS.0b013e31824430d7
- Rex, D. K., Ahnen, D. J., Baron, J. A., Batts, K. P., Burke, C. A., Burt, R. W., . . . Church, J. (2012). Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. *The American journal of gastroenterology*, *107*(9), 1315-1330. doi:10.1038/ajg.2012.161
- Ribic, C. M., Sargent, D. J., Moore, M. J., Thibodeau, S. N., French, A. J., Goldberg, R. M., . . . Gallinger, S. (2003). Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*, *349*(3), 247-257. doi:10.1056/NEJMoa022289
- Richter, J. M., Pino, M. S., Austin, T. R., Campbell, E., Szymonifka, J., Russo, A. L., . . . Chung, D. C. (2014). Genetic mechanisms in interval colon cancers. *Dig Dis Sci*, *59*(9), 2255-2263. doi:10.1007/s10620-014-3134-2
- Sandler, R. S., Halabi, S., Baron, J. A., Budinger, S., Paskett, E., Keresztes, R., . . . Loprinzi, C. L. (2003). A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, *348*(10), 883-890.
- Schmiegel, W., Buchberger, B., Follmann, M., Graeven, U., Heinemann, V., Langer, T., . . . Rösch, T. (2017). S3-leitlinie—kolorektales karzinom. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, *55*(12), 1344-1498.
- Sterlacci, W., & Vieth, M. (2020). Serratierte Kolonpolypen. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 1-7.
- Tannapfel, A., Neid, M., Aust, D., & Baretton, G. (2010). The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int*, *107*(43), 760-766. doi:10.3238/arztebl.2010.0760
- Taupin, D., Lam, W., Rangiah, D., McCallum, L., Whittle, B., Zhang, Y., . . . Cook, M. C. (2015). A deleterious RNF43 germline mutation in a severely affected serrated polyposis kindred. *Hum Genome Var*, *2*, 15013. doi:10.1038/hgv.2015.13

- Tischoff, I., & Tannapfel, A. (2013). [Precancerous colorectal tumors]. *Internist (Berl)*, 54(6), 691-698. doi:10.1007/s00108-012-3213-4
- van Herwaarden, Y. J., Verstegen, M. H., Dura, P., Kievit, W., Drenth, J. P., Dekker, E., . . . Bisseling, T. M. (2015). Low prevalence of serrated polyposis syndrome in screening populations: a systematic review. *Endoscopy*, 47(11), 1043-1049. doi:10.1055/s-0034-1392411
- Walker, R. G., Landmann, J. K., Hewett, D. G., Worthley, D. L., Buttenshaw, R. L., Knight, N., . . . Leggett, B. A. (2010). Hyperplastic polyposis syndrome is associated with cigarette smoking, which may be a modifiable risk factor. *Am J Gastroenterol*, 105(7), 1642-1647. doi:10.1038/ajg.2009.757
- Wu, Y., Mullin, A., & Stoita, A. (2017). Clinical predictors for sessile serrated polyposis syndrome: A case control study. *World J Gastrointest Endosc*, 9(9), 464-470. doi:10.4253/wjge.v9.i9.464
- Zagraban, B., & Offner, F. A. (2020). Spontane, hereditäre und CED-assoziierte Pathogenese des kolorektalen Karzinoms. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 1-10.

## 7 Abkürzungsverzeichnis:

CIN: Chromosomale Instabilität  
CIMP: CpG Island methylator phenotype  
ED: Erstdiagnose  
FA: Familienanamnese  
FAP: Familiäre adenomatöse Polyposis  
HNPCC: Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom  
HP: Hyperplastischer Polyp  
IEN: Intraepitheliale Neoplasie  
KRK: Kolorektales Karzinom  
LMU: Ludwig-Maximilians-Universität München  
MGZ: Medizinisch Genetisches Zentrum in München  
MMR: Mismatch-Reparatur  
MSI: Mikrosatelliteninstabilität  
MSI-H: Hoch-Mikrosatelliteninstabil  
MSI-L: Niedrig Mikrosatelliteninstabil  
MSS: Mikrosatellitenstabil  
SD: Standardabweichung  
SP: serratierter Polyp  
SPS: Serratierte Polyposis Syndrom  
SSL: sessil serratierte Läsion  
TSA: traditionell serratiertes Adenom  
WHO: World Health Organization

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht kolorektaler Adenome, abgeändert nach (Nagtegaal et al., 2019) .....	6
Abbildung 2: Der klassische Karzinogeneseweg (modifiziert nach (East et al., 2017)) .....	8
Abbildung 3: Der serratierte Karzinogeneseweg (modifiziert nach (East et al., 2017)) .....	9
Abbildung 4-Schematische Darstellung des Colons .....	15
Abbildung 5-Alter der Erstdiagnose aufgeteilt nach Geschlecht .....	18
Abbildung 6-Einteilung der Patienten nach WHO-Kriterien.....	19
Abbildung 7-Alter bei ED der Patienten, welche eine positive FA in Bezug auf KRK hatten und derer mit blander FA.....	23
Abbildung 8-Alter bei ED der Patienten, welche bereits an einem KRK erkrankt sind und derer die bisher noch nicht an KRK erkrankt sind .....	30
Abbildung 9-Alter bei Erstdiagnose abhängig von der Erfüllung der WHO Definition.....	33
Abbildung 10-Anzahl der SSL bei der Patientin MUC-GIP-0125 im Verlauf der Jahre.....	38
Abbildung 11-Anzahl an SSL der Patientin MUC-GIP-0041 im Verlauf der Jahre .....	40
Abbildung 12-Anzahl an SSL der Patientin MUC-GIP-0056 im Verlauf der Jahre .....	41

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-Nachsorgeintervalle nach Polypektomie übernommen aus der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Schmiegel et al., 2017).....	12
Tabelle 2-Auftreten von serratierten Polypen in Abhängigkeit des Geschlechtes.....	21
Tabelle 3-Auftreten von serratierten Polypen bezogen auf das Vorhandensein von Darmkrebs in der FA .....	24
Tabelle 4-Zusammenfassung der Einflussfaktoren auf die Anzahl serratierter Polypen .....	25
Tabelle 5-Auftreten von SSL in Abhängigkeit des Geschlechtes .....	26
Tabelle 6-Auftreten von SSL bezogen auf das Vorhandensein von Darmkrebs in der FA.....	28
Tabelle 7-Zusammenfassung der Einflussfaktoren auf die Anzahl sessil serratierter Läsionen.....	29
Tabelle 8-Auftreten von SSL bezogen das bisherige Auftreten von KRK.....	32
Tabelle 9-Zuwachs an SSL im Vergleich zum Auftreten von SSL in den ersten beiden Jahren nach Erstaufreten .....	37
Tabelle 10-Abgetragene Polypen und Adenome im Verlauf der Jahre bei der Patientin MUC-GIP-0125-01 .....	39
Tabelle 11-Abgetragenen Polypen und Adenome im Verlauf der Jahre bei der Patientin MUC-GIP-0041-01 .....	40
Tabelle 12-Abegetragene Polypen und Adenome im Verlauf der Jahre bei der Patientin MUC-GIP-0056-01 .....	42

## 10 Anhang

### Einwilligungserklärung

---

#### Einwilligungserklärung in die wissenschaftliche Studie

#### „Aufklärung der genetischen Grundlagen gastrointestinaler Polyposis-Syndrome“

---

---

Name, Vorname

geboren

#### A) Allgemeines

Ich bin durch den unten genannten Arzt über den Zweck, den Ablauf, die Bedeutung der Studie sowie die Vorteile und Risiken, die damit verbunden sein können, aufgeklärt worden. Ich habe die schriftliche Patienten-information erhalten und gelesen. Alle meine Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen.

#### B) Einwilligung in die Entnahme und Nutzung der Blut- und Gewebeproben

##### B1 Entnahme und Nutzung der Blut- und Gewebeproben

Ich bin mit der Entnahme, Verwendung und zeitlich unbefristeten Aufbewahrung der mir entnommenen Blut- und Gewebeproben einverstanden und übereigne die genannten Proben hiermit den oben genannten Institutionen. Mein Einverständnis schließt auch in den genannten Institutionen bereits vorhandene Proben mit ein. Aufgrund gesetzlicher Löschfristen für personenbezogene oder personenbeziehbare Daten wird geplant, die Daten und Proben nach Abschluss des Projektes und möglicher Folgeprojekte (spätestens nach 10-12 Jahren) irreversibel zu anonymisieren.

Ich stimme zu, dass die Blut- und Gewebeproben unter der Verantwortung der oben genannten Institutionen in verschlüsselter Form (einfach pseudonymisiert, d.h. verschlüsselt ohne Nennung meines Namens) für Studien zur Aufklärung genetischer und nicht-genetischer Faktoren von gastrointestinalen Polyposis-Syndromen und anderen damit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen verwendet werden. Dies schließt die Zusammenarbeit mit in- und ausländischen Kooperationspartnern und Projektleitern und ggf. die Anlage von Zelllinien zur genetischen und molekularbiologischen Analyse ein.

Ich bin ferner damit einverstanden, dass die entnommenen Blut- und Gewebeproben im Rahmen anderer wissenschaftlicher Kooperationsprojekte mit den genannten Fragestellungen (Aufklärung genetischer und nicht-genetischer Faktoren von gastrointestinalen Polyposis-Syndromen und anderen damit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen) an andere Kliniken oder Institute im In- oder Ausland versandt werden dürfen.

Ich weiß, dass die Blut- und Gewebe-Entnahmen und die erhobenen Daten den Analysen der wissenschaftlichen Forschung dienen. Ich bin mit der Verwendung der Untersuchungsergebnisse in verschlüsselter Form auf wissenschaftlichen Kongressen und deren Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift einschließlich deren Online-Ausgabe und Datenbanken einverstanden. Die Ergebnisse dieser Studie könnten zur Entwicklung neuer Diagnoseverfahren und neuer Medikamente führen. Der damit möglicherweise

einhergehenden wirtschaftlichen Nutzung der Ergebnisse stimme ich zu. Für mich als Einzelpersonen entsteht dabei kein Eigentumsrecht an Ergebnissen.

#### B2 Unentgeltlichkeit

Mir ist bewusst, dass die Teilnahme an der Studie für mich kostenlos ist. Dies bezieht sich nicht auf die Vergütung von diagnostischen Leistungen im Rahmen der Routine-Diagnostik. Ich weiß, dass ich für die Überlassung meiner Blut- und Gewebeproben kein Entgelt erhalte und dass ich keinerlei Ansprüche auf Vergütung, Tantieme oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen habe, die möglicherweise auf der Basis der Forschung mit meinen Blut- und Gewebeproben erlangt werden.

#### B3 Widerruf der Zustimmung zur Probenverwendung

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung zur Verwendung meiner Blut- und Gewebeproben jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber der oben genannten Institution/ Person schriftlich oder mündlich widerrufen kann und dass dies keinen Einfluss auf meine etwaige weitere ärztliche Behandlung hat. Im Falle des Widerrufs bin ich damit einverstanden, dass meine Blut- und Gewebeproben zu Kontrollzwecken weiter aufbewahrt werden. Ich habe jedoch das Recht, deren Vernichtung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Vernichtung nicht entgegenstehen.

#### B4 Information über Studienergebnisse

Sofern innerhalb der oben bezeichneten Studie Ergebnisse erzielt werden, die bezüglich der Tumorerkrankung für mich oder meine Angehörigen von unmittelbarer Bedeutung sind, möchte ich darüber informiert werden.

JA  NEIN

Ansonsten bin ich darüber informiert, dass mir meine individuellen Untersuchungsergebnisse, die für mich oder meine Angehörigen nicht von unmittelbarer Bedeutung sind, nicht mitgeteilt werden. Mir ist bewusst, dass ich über zufällige Befunde, die sich eventuell innerhalb der Studie ergeben, die jedoch keinen Zusammenhang mit der Fragestellung der Studie haben (so genannte Zufallsbefunde), nicht informiert werde.

#### B5 Versicherungsschutz

Mir ist bewusst, dass für das o. g. Projekt keine spezielle Probandenversicherung abgeschlossen wird. Für über das übliche Maß hinausgehende Schäden infolge der Blutentnahme besteht ggf. ein Schutz durch die gesetzliche Unfallversicherung (§ 2 Abs 1 Nr. 13b SGB VII).

### **C) Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung**

#### C1 Zustimmung zur Verwendung der Daten

Ich bin damit einverstanden, dass Mitarbeiter der oben genannten Institutionen Einblick in meine Original-Krankenunterlagen nehmen und Befundkopien archiviert werden. Ich stimme zu, dass Daten, die mich betreffen (insbesondere auch Daten aus meinen Krankenunterlagen) unter der Verantwortung der oben genannten Institutionen in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form gespeichert, in doppelt pseudonymisierter Form mit Kooperationspartnern, die an der Studie beteiligt sind, ausgetauscht und für Veröffentlichungen der Studienergebnisse verwendet werden. Die elektronische Verarbeitung der Daten (Speicherung, Übermittlung, Veränderung, Löschen) erfolgt unter Beachtung der gesetzlichen Regelungen zum Datenschutz. Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Verschwiegenheit und zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Ich bin ferner damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten für andere wissenschaftliche Kooperationsprojekte zur Aufklärung genetischer und nicht-genetischer Faktoren von gastrointestinalen Tumoren und anderen damit in Zusammenhang stehenden Erkrankungen in doppelt pseudonymisierter Form an andere Kliniken oder Institute im In- oder Ausland versandt werden.

C2 Widerruf der Zustimmung zur Datenverwendung

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung zur Verwendung meiner Daten jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber den oben genannten Institutionen/ Personen widerrufen kann und dass dies keinen Einfluss auf meine etwaige weitere ärztliche Behandlung hat. Im Falle des Widerrufs bin ich damit einverstanden, dass meine Daten irreversibel anonymisiert zu Kontrollzwecken weiterhin gespeichert bleiben, jedoch kein Zusammenhang mehr mit meiner Person hergestellt werden kann. Ich habe jedoch das Recht, deren Löschung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Löschung nicht entgegenstehen.

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
geboren

\_\_\_\_\_  
Anschrift (Straße, Hausnummer, Postleitzahl, Stadt)

\_\_\_\_\_  
Telefonnummer (freiwillige Angabe)

\_\_\_\_\_  
E-Mail-Adresse (freiwillige Angabe)

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Aufklärende(r) Arzt/Ärztin

\_\_\_\_\_  
Unterschrift aufklärende(r) Arzt/Ärztin

## Fragebogen

**Bitte beantworten Sie uns die folgenden Fragen!**

1. Wie geht es Ihnen?

---

2. Wie groß und wie schwer sind Sie? \_\_\_\_\_ cm, \_\_\_\_\_ kg

3. Rauchen Sie?  Nein  Ja, \_\_\_\_\_ Zigaretten pro Tag seit \_\_\_\_\_ Jahren

Ich habe früher geraucht: \_\_\_\_\_ Zigaretten pro Tag von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ (Jahre)

4. Nehmen Sie täglich Aspirin (z. B. ASS 100) oder ähnliche Medikamente ein?

Nein  Ja, das Präparat \_\_\_\_\_ seit \_\_\_\_\_ (Jahr)

5. Sind bei Ihnen seit unserem letzten Kontakt wesentliche neue Erkrankungen festgestellt worden (z. B. gutartige oder bösartige Tumorerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen)?

Nein  Ja,

---

---

6. Sind in Ihrer Familie seit unserem letzten Kontakt wesentliche neue Erkrankungen festgestellt worden (z. B. gutartige oder bösartige Tumorerkrankungen, Darmpolypen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen)?

Nein  Ja,

---

---

7. Wann wurde bei Ihnen die letzte Darmspiegelung durchgeführt?

\_\_\_\_\_ (Monat/Jahr)

8. Bei welchen Ärzten sind Sie aktuell in Behandlung?

Gastroenterologe/Gastroenterologin:

Hausarzt/Hausärztin:

---

---

(Name)

(Name)

---

---

(Ort, wenn bekannt Adresse)

(Ort, wenn bekannt Adresse)

**Vielen Dank für Ihre Mithilfe!**

## 11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten, die mir beim Erstellen meiner Doktorarbeit geholfen haben, meinen großen Dank aussprechen.

Ich möchte Frau. Prof. Dr. Holinski-Feder für das Bereitstellen dieses Themas sowie der Unterstützung und Anregungen im Laufe der Arbeit danken.

Meinen besonderen Dank gilt Frau Dr. Steinke-Lange für die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich allen Mitarbeitern des Medizinisch Genetischen Zentrums in München, für all die Hilfe danken.

Meinen Eltern und meinem Freund Léo danke ich für die Geduld und den Zuspruch während der Arbeit an dieser Dissertation.

## 12 Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

—  
Anna Lausch

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Entwicklung eines Systems zur klinischen Subklassifizierung von Patienten mit Verdacht auf serratierte Polyposis

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 22.12.2022

Ort, Datum

Anna Lausch

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand