

Retrospektive Analyse von  
Patienten mit kolorektalem Karzinom  
nach den Amsterdam- und Bethesda-Kriterien

Jutta Peterke

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. W. Mutschler

**Retrospektive Analyse von Patienten mit  
kolorektalem Karzinom nach den  
Amsterdam- und Bethesda-Kriterien**

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

vorgelegt von  
Jutta Peterke  
aus  
Neuburg an der Donau  
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. biol. hum. M. Gross

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. K. Adelhard

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. T. Mussack

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 03.04.2006

Diese Dissertation möchte ich meinen Eltern Christl und Rudi Peterke widmen.

Vielen Dank für Alles!

## Inhaltsverzeichnis

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| <b>1.</b> | <b>Einleitung</b>   | 4  |
| 1.1.      | Sporadische kolorektale Karzinome                           | 4  |
| 1.1.1.    | Inzidenz und Ätiologie                                      | 4  |
| 1.1.2.    | Molekulare Grundlagen der Kanzerogenese                     | 4  |
| 1.1.3.    | Lokalisation und Tumorausbreitung                           | 6  |
| 1.1.4.    | Therapie  | 6  |
| 1.1.5.    | Häufigkeit von Lokalrezidiven und sekundären Fernmetastasen | 7  |
| 1.2.      | Hereditäre Formen des kolorektalen Karzinoms                | 7  |
| 1.2.1.    | Hereditäre Popyposis  | 7  |
| 1.2.2.    | Hamartomatöse Polyposis                                     | 8  |
| 1.3.      | Hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom           | 8  |
| 1.3.1.    | Klinische Kriterien   | 9  |
| 1.3.1.1   | Amsterdam-Kriterien   | 10 |
| 1.3.1.2.  | Bethesda-Kriterien  | 11 |
| 1.3.2.    | Molekularbiologische Kriterien zur Charakterisierung        | 12 |
| 1.3.3.    | Histopathologische Kriterien                                | 13 |
| 1.3.4.    | Diagnostik bei Verdacht auf HNPCC-Erkrankung                | 13 |
| 1.3.5.    | Therapie von HNPCC-Erkrankungen                             | 14 |
| 1.3.6.    | Prognose von HNPCC-Erkrankungen                             | 14 |
| 1.4       | Zielsetzung   | 15 |
| <br>      |   |    |
| <b>2.</b> | <b>Patienten und Methoden</b>                               | 16 |
| 2.1.      | Patientenkollektiv  | 16 |
| 2.1.1.    | Einteilung der Patientengruppen                             | 16 |
| 2.2.      | Datenerfassung  | 16 |
| 2.2.1.    | Demographische Daten  | 17 |
| 2.2.2.    | Parameter zum Primärtumor                                   | 17 |
| 2.2.2.1   | TNM-Stadium   | 17 |
| 2.2.2.2   | Histopathologisches Grading                                 | 18 |
| 2.2.2.3   | Lokalisation des Tumors                                     | 18 |
| 2.2.2.4   | Histopathologisch HNPCC-typische Tumorzellen                | 19 |
| 2.2.2.5   | Anzahl der Tumore   | 19 |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 2.2.2.6   | Operationstechnik  | 20        |
| 2.2.2.7   | Radio-Chemo-Therapie   | 20        |
| 2.2.2.8   | Tumormarker  | 20        |
| 2.2.3.    | Zweit- und Dritt-Tumoren   | 21        |
| 2.2.4.    | Rezidive   | 21        |
| 2.3.      | Familienanamnese   | 21        |
| 2.3.1     | Amsterdam-Kriterien  | 21        |
| 2.3.2     | Bethesda-Kriterien   | 21        |
| 2.4       | Syndrome   | 21        |
| 2.4.1     | Polyposissyndrome  | 21        |
| 2.4.2     | Syndrome mit hamartomatösen Polypen und<br>erhöhtem Tumorrisiko                          | 22        |
| 2.5       | Statistische Datendarstellung  | 22        |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>23</b> |
| 3.1.      | Charakterisierung des Gesamtkollektivs   | 23        |
| 3.2.      | Evaluation des Gesamtkollektivs entsprechend<br>den Amsterdam-Kriterien                  | 23        |
| 3.3.      | Evaluation des Gesamtkollektivs entsprechend<br>den Bethesda-Kriterien                   | 24        |
| 3.4.      | Demographische Gegenüberstellung<br>sporadische kolorektale Karzinome – HNPCC-Erkrankung | 24        |
| 3.5.      | Primärtumor  | 25        |
| 3.5.1     | Anzahl der Tumore  | 25        |
| 3.5.2     | Lokalisation des Tumors  | 26        |
| 3.5.3     | Tumorstaging   | 27        |
| 3.5.4     | Histopathologisches Grading  | 28        |
| 3.5.5     | Histopathologie  | 29        |
| 3.5.6     | Tumormarker  | 30        |
| 3.6       | Therapie des Primärtumors  | 30        |
| 3.6.1.    | Operative Therapie   | 30        |
| 3.6.2.    | Chemo- und Radio-Chemo-Therapie  | 32        |
| 3.7       | Zweittumor   | 32        |
| 3.8       | Dritt-Tumor  | 34        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.9       | Rezidive  | 34        |
| 3.9.1.    | Erstrezidiv   | 34        |
| 3.9.1.1.  | Therapie  | 34        |
| 3.9.1.2.  | Zeitliches Auftreten des Erstrezidivs                         | 34        |
| 3.9.2.    | Zweitrezidiv  | 35        |
| 3.9.3.    | Drittrezidiv  | 35        |
| 3.10      | Syndrome  | 35        |
| 3.11      | Amsterdam-Kriterien   | 35        |
| 3.12      | Bethesda-Kriterien  | 37        |
| 3.13      | Vergleich der positiven<br>Amsterdam-/Bethesda-Liste          | 38        |
| 3.14      | Vergleich der klinischen HNPCC-Kriterien                      | 39        |
| 3.15      | Ermittlung der Validität der Testkriterien                    | 40        |
| 3.15.1.   | Amsterdam-Liste   | 40        |
| 3.15.2.   | Bethesda-Liste  | 44        |
| 3.15.3.   | Histopathologie   | 47        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b>   | <b>50</b> |
| 4.1       | Einteilung der Gruppen  | 51        |
| 4.2       | Anwendung der HNPCC-Kriterien<br>auf die Untersuchungsgruppen | 52        |
| 4.3       | Validität der Testkriterien                                   | 55        |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung</b>  | <b>60</b> |
| <b>6.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>                                   | <b>62</b> |
| <b>7.</b> | <b>Anhang</b>   | <b>66</b> |
| <b>8.</b> | <b>Lebenslauf</b>   | <b>68</b> |
| <b>9.</b> | <b>Danksagungen</b>   | <b>69</b> |

## **1. Einleitung**

### **1.1. Sporadische kolorektale Karzinome**

#### **1.1.1. Inzidenz und Ätiologie**

Mit ca. 98 000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland machen die bösartigen Tumore des Gastrointestinaltraktes knapp ein Drittel aller Krebserkrankungen aus [44]. Ungefähr 50% davon befinden sich im Bereich des Kolorektrums, wobei ca. 50% allein das Rektum befallen. Das kolorektale Karzinom stellt damit in Deutschland die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar [39]. Die Mortalität liegt jährlich bei 30 000, wovon 68% auf Kolonkarzinome und 32% auf Rektumkarzinome entfallen. Damit nimmt Deutschland im internationalen Vergleich eine Spitzenposition ein [15]. Kolonkarzinome sind mit 29,9 Sterbefällen je 100.000 Einwohner bei Frauen etwa 30% häufiger als bei Männern mit 22,8 Sterbefällen. Die Heilungsrate liegt nach Operation und Anwendung von adjuvanten Verfahren bei über 60%. Rektumkarzinome hingegen werden mit 10,1 bzw. 10,2 Sterbefällen je 100.000 Einwohner bei Männern und Frauen in etwa gleichhäufig registriert [44]. Die Prognose vom Rektum und Kolonkarzinomen hängt weitgehend vom Tumorstadium und der Radikalität der Operation ab und somit auch von der Erfahrung des Chirurgen [43].

Die Ätiologie ist noch unbekannt. Eine wichtige Rolle spielen Vorerkrankungen, die aus einem Missbrauch von Alkohol und Tabak resultieren. Diskutiert werden daneben genetische Veränderungen und familiäre Erkrankungen. In hochentwickelten Industrieländern kommt der Ernährung eine höhere Bedeutung zu. So scheint eine ballaststoffarme, an Fleisch und tierischen Fetten reiche Nahrung das Risiko einer Karzinomentstehung zu erhöhen [44]. Zu 90% entwickeln sich Karzinome aus benignen adenomatösen Polypen [39]. Patienten mit einer Colitis ulcerosa, vor allem einer langjährig bestehenden Pancolitis ulcerosa, stehen einem erhöhtem Entartungsrisiko gegenüber.

#### **1.1.2. Molekulare Grundlagen der Kanzerogenese**

Die Ursache einer malignen Entartung einer Zelle liegt in der Akkumulation multipler Mutationen in Genen, vor allem den Protoonkogenen/Onkogenen und den



Tumorsuppressorgenen. Die Genprodukte beider Gene regulieren das Zellwachstum. Eine gesteigerte Zellproliferation bewirkt die Aktivierung von Protoonkogenen zu Onkogenen, wobei hierfür eine Mutation in einem der beiden Allele genügt (dominanter Wirkmechanismus). Um eine gesteigerte Zellproliferation und somit eine maligne Entartung zu hemmen, sind Tumorsuppressorgene nötig. Wenn allerdings ein Funktionsverlust dieser Gene eintritt, kann dies zu einer ungehemmten Produktion von malignen Zellen führen. Dafür müssen beide Allele inaktiviert werden (rezessiver Wirkmechanismus). Diese Mutationen können sowohl erworben (somatische Mutationen) als auch über die Keimbahn vererbt werden (Keimbahnmutationen), was überwiegend bei den Tumorsuppressorgenen der Fall ist. Es zeigen sich also zwei Wege der Tumorentstehung: der sporadisch auftretende Tumor bei somatischer Mutation (85%), und der erbliche Tumor bei Keimbahnmutation (15%) [44]. Bei Menschen mit vorhandenen Keimbahnmutationen ist die Wahrscheinlichkeit von weiteren somatischen Mutationen größer. Damit steigt das Risiko einer Zellentartung. Hier ist auch der Grund für das charakteristisch frühe Auftreten von hereditären Tumorerkrankungen im Vergleich zu den sporadischen Erkrankungen zu sehen [43].

Das Modell der hereditären Karzinomentwicklung lässt sich in zwei Klassen unterteilen:

1. Der Tumorsuppressor-Phänotyp: Er ist der mit 85% am häufigsten auftretende Phänotyp und entspricht der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz.
2. Der Mutator-Phänotyp: Hier kommt es zu multiplen Mutationen unter anderem bei den Mismatch-Repair-Genen. Als Konsequenz ergibt sich die Mikrosatelliteninstabilität [44].

Die wichtigsten Tumorsuppressorgene für die Genese des kolorektalen Karzinoms sind das p53-Gen, das DCC-Gen (deleted in colorectal cancer), das MCC-Gen (mutated in colorectal cancer) und das APC-Gen (adenomatous polyposis coli). Das bekannteste Onkogen ist das K-ras-Gen [42].

Vogelstein und Fearon fanden heraus, dass sich Karzinome aus Adenomen entwickeln [45]. Beim Durchschreiten der verschiedenen Entwicklungsstufen vom normalen Kolonepithel zum Karzinom zeigt sich eine bestimmte Abfolge von molekulargenetischen Veränderungen: Durch den Funktionsverlust des APC-Gens kommt eine Hyperproliferation des Epithels in Gang. Den Übergang von kleinen zu mittelgroßen Adenomen markieren Mutationen im Onkogen K-ras. Ausgeprägte Dysplasien in fortgeschrittenen Adenomen entstehen durch den Ausfall des DCC-Gens. Ein Funktionsausfall des p53-Gens bedeutet schließlich den Übergang in ein Karzinom [7, 15].

### **1.1.3. Lokalisation und Tumorausbreitung**

Von allen Kolonkarzinomen entfallen 34% auf Zökum und Colon ascendens, 15% auf das Colon transversum, 9% auf das Colon descendens und 42% auf das Sigma. Eine anatomische Grenze zwischen Rektum und Sigma besteht nicht. Medizinisch endet das Rektum mit dem Rektoskop gemessen bei 12cm ab Linea dentata. Dies entspricht einer Länge von 16cm ab Anokutanlinie [44]. Eine Ausbreitung erfolgt lokal in das parakolische Fettgewebe, über die Lymphbahnen und über einen Einbruch ins Gefäßsystem auf hämatogenem Weg. Eine Metastasierung findet meist lymphogen statt. Die Lymphabflusswege des Kolons entsprechen der arteriellen Versorgung. Fernmetastasen siedeln sich, dem venösen Abfluss über das Pfortadersystem folgend, zuerst in der Leber ab. Es folgen Lunge, Skelett, Nebennieren, Gehirn und der Bereich des Peritoneum. Das metastasierende Kolonkarzinom breitet sich zu 69-80% in der Leber und zu 12-37% in der Lunge aus. Peritonealmetastasen finden sich zu 17-32% [44].

### **1.1.4. Therapie**

Der Therapieansatz richtet sich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen. Wenn keine Fernmetastasen vorhanden sind, kann der Tumor en bloc mit dem zugehörigen Lymphabflußgebiet reseziert werden. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie kann insbesondere beim tiefsitzenden Rektumkarzinom durchgeführt werden, um ein sog. „Downstaging“ bzw. „Downsizing“ des Tumors zu erzielen und somit die Sphinktermuskulatur zu erhalten.

Bei Vorhandensein von Fernmetastasen unterscheidet man zwischen primär kurativem und palliativem Vorgehen. In der kurativen OP wird der tumortragende Darmabschnitt mit seinem Lymphabflußgebiet entfernt. Bei Leber- und/oder Lungenmetastasen ist im Einzelfall zu entscheiden, ob die Absiedelungen einzeitig oder in einer zweiten Operation vier bis acht Wochen später reseziert werden. Ist wegen ausgedehnter Metastasierung oder schlechtem Allgemeinzustand ein kuratives Vorgehen nicht möglich, so ist eine palliative Operation vorzunehmen. Dies ist in etwa zu 15% der Fall. Der Tumor wird knapp im Gesunden reseziert, um Komplikationen wie Blutungen, Tumorzerfall, Perforation oder Ileus vorzubeugen. Als letzte Möglichkeit, insbesondere bei drohendem Ileus, bleibt die Anlage eines Bypass oder eines vorgeschalteten Anus praeter.

### **1.1.5. Häufigkeit von Lokalrezidiven und sekundären Fernmetastasen**

Ein lokales Rezidiv findet man mit einer Häufigkeit von unter 5% bei allen Kolonkarzinomen, bei den Rektumkarzinomen aber mit 5-45%iger Wahrscheinlichkeit. Rezidive treten in beiden Fällen mit einer 40%igen Wahrscheinlichkeit im ersten Jahr auf und zu 80% in den ersten beiden Jahren nach der primären OP..

Bei 25% der Patienten mit kolorektalem Karzinom kommt es zum sekundären Auftreten von Fernmetastasen, vor allem in Leber und Lunge. Aber auch Skelett und ZNS können betroffen sein. Die kurative Therapie wäre wiederum eine chirurgische Entfernung. Bei Inoperabilität und bei Skelett- und ZNS-Metastasen steht die Strahlentherapie und die adjuvante Chemotherapie als palliative Möglichkeit zur Wahl [44].

### **1.2. Hereditäre Formen des kolorektalen Karzinoms**

In ca. 10% aller Fälle kann man von einer genetischen Disposition des Patienten ausgehen [20, 36]. Das in diesem Zusammenhang am häufigsten auftretende Syndrom ist das HNPCC (Hereditäres nicht-polypöses colorectales Carcinom)-Syndrom. Es wird über den autosomal-dominanten Erbgang vererbt und man geht von einer nur 80%igen Dominanz aus [7]. Das hereditäre kolorektale Karzinom macht 1–5% aller kolorektalen Karzinome aus [7, 30, 34]. Rüschoff et al. beschreiben einen geringfügig höheren Anteil von 5-8% [36]. Raedle et.al. fanden in ihrer Untersuchung einen niedrigeren Anteil von lediglich 3% [34]. Es folgen die familiäre adenomatöse Polyposis, das Turcot-Syndrom (eine Variante der FAP) und die familiäre juvenile Polyposis mit jeweils 1%. Die verbleibenden 40% stellen familiär gehäuft auftretende Tumore dar, die keinen Mendelschen Erbgang erkennen lassen, sondern eher polygener Natur sind [36].

#### **1.2.1. Hereditäre Polyposis**

Die familiäre adenomatöse Polyposis coli (mehr als 100 Adenome) ist das bekannteste dieser Syndrome und macht mit einer Prävalenz von ca. 1:10 000 in der Bevölkerung nur 1% aller CRC aus [36]. Die FAP-Patienten entwickeln nahezu ausnahmslos ein kolorektales Karzinom, das im Median im 36. Lebensjahr auftritt. Ursächlich für eine FAP-Erkrankung ist ein Defekt des APC-Gens. Von der FAP abzugrenzen ist die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis, bei der typischerweise weniger als 100 Adenome entstehen. Bei beiden Syndromen

können sowohl benigne als auch maligne extraintestinale Manifestationen auftreten [39]. Das Turcot-Syndrom zeigt außer der Polyposis noch das Auftreten von Tumoren des ZNS.

### **1.2.2. Hamartomatöse Polyposis**

In diese Sparte fallen das sehr seltene Peutz-Jeghers-Syndrom (Polyposis mit Hyperpigmentation), die juvenile Polyposis coli und das Cowden-Syndrom (Polyposis mit Gingivafibromatose, Fibroadenomatose und multiplen Zysten). Der Anteil dieser Erkrankungen an allen CRC beträgt unter einem Promille [39].

### **1.3. Hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom**

Im Jahr 1913 beschrieb Dr. Alfred S. Whartin, Professor für Pathologie an der University of Michigan, Ann Arbor, erstmals das HNPCC-Syndrom [4]. Whartins Schneiderin hatte ihren Krebstod bereits in jungen Jahren vorausgesagt. Die meisten ihrer Verwandten waren ebenfalls jung an Krebs gestorben. Sie selbst erkrankte früh an einem Uteruskarzinom und starb im Jahr 1895. Wharthin forschte in der Familiengeschichte von „Familie G“, wie er sie nannte, nach und unternahm noch weitere Untersuchungen in anderen Familien. 1913 veröffentlichte er seine Arbeit [17].

Eine Serie von internationalen Studien dokumentierte die Existenz von sog. „Krebsfamilien“. Lynch erkannte, dass es sich dabei im wesentlichen um zwei erbliche Syndrome handeln musste.

Beim sogenannten *Lynch I-Syndrom* sollte es sich um einen vererbaren, rechtsseitig vorkommenden Darmkrebs handeln, während das *Lynch II-Syndrom* ein Krebs-Familien-Syndrom beschrieb [23].

Der jetzt angewandte Fachterminus für das Syndrom des erblichen Kolonkarzinoms ist Hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC).

Das HNPCC-Syndrom tritt mit einer Häufigkeit von 1 - 5% aller kolorektalen Karzinome auf, wobei bereits über Vorkommen von bis zu 15% berichtet wurde [7, 45]. Die genetisch disponierten Patienten haben bereits in jungen Jahren ein dreifach erhöhtes Risiko, an diesem Syndrom zu erkranken [29]. Chung beschreibt das Erkrankungsrisiko mit 80% [10]. Das HNPCC-Syndrom wird mit fast 100% Penetranz vererbt [38].

Innerhalb des HNPCC-Syndroms unterteilte man in zwei Gruppen:

1) *Lynch-I-Syndrom*: Patienten mit ausschließlich kolorektalen Karzinomen

2) *Lynch-II-Syndrom*: Patienten mit zusätzlichen extrakolischen Tumormanifestationen .

Bei letzterem treten die Tumore vor allem im Endometrium, im Magen, im Dünndarm und im Bereich der oberen ableitenden Harnwege auf [36]. Die frühere Gruppeneinteilung nach Lynch (s.o.) ist heute nicht mehr in Gebrauch. Man unterscheidet lediglich zwischen hereditärem und sporadischem Kolonkarzinom.

Tabelle 1. Tumorlokalisation und –häufigkeit bei HNPCC-Familien [43]

| <b>Lokalisation</b> | <b>Häufigkeit</b> |
|---------------------|-------------------|
| Kolon/Rektum        | 63%               |
| Endometrium         | 28% bei Frauen    |
| Magen               | 6%                |
| Mamma               | 6% bei Frauen     |
| Hepatobiliär        | 4%                |
| Ovar                | 3% bei Frauen     |
| Urothel             | 2%                |
| Sarkome             | 2%                |
| Haut                | 2%                |
| Dünndarm            | 1%                |
| Lunge               | 1%                |
| Sonstige            | 8%                |

### **1.3.1. Klinische Kriterien**

Um für betroffene Patienten und ihre möglicherweise ebenso genetisch disponierten Familienmitglieder eine effektive Aufklärung und Vorsorge zu ermöglichen, wurden klinische Kriterien zusammengefasst, die dem Bild einer hereditären Karzinomerkrankung entsprechen. Dorien W. Voskuil beschrieb 1997 die klinischen Charakteristika von HNPCC folgendermaßen [34, 43]:

1. Es handelt sich um kolorektale Karzinome.
2. Sie sind vornehmlich im proximalen Kolon lokalisiert (60-70% der Tumore)
3. Frühes Erkrankungsalter (im Mittel 46 Jahre)
4. Extrakolonische Tumormanifestationen

Andere Autoren beschrieben zusätzlich folgende Merkmale:

1. Vorkommen von kolorektalen und/oder CRC-assoziierten Tumorerkrankungen in der Familie
2. Bestimmte histopathologische Eigenschaften: Der Tumor soll undifferenziert sein, muzinöse Anteile, Siegelringzellen und/oder Lymphozyteninfiltrate enthalten.

### **1.3.1.1. Amsterdam-Kriterien**

Um eine standardisierte Diagnostik zu ermöglichen, wurden 1990 von der International Collaborative Group on HNPCC die sogenannten Amsterdam-I-Kriterien aufgestellt. Sie stützen sich vor allem auf die Familienanamnese des Patienten:

#### Amsterdam-I-Kriterien

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- Mindestens drei Familienmitglieder mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom
- Davon ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen
- Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
- Ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre
- Ausschluss einer familiären Adenomatosis polyposis coli (FAP)

Die neueren Amsterdam-II-Kriterien erfassen nicht nur kolorektale Karzinome wie die Amsterdam-I-Kriterien, sondern vielmehr auch bestimmte HNPCC-assoziierte maligne Neoplasmen.

### Amsterdam-II-Kriterien

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- Mindestens drei Familienangehörige mit kolorekalem Karzinom und/oder HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Urothel, Kolon, Rektum, hepatobiliär)
- Einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
- Mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr

#### **1.3.1.2. Bethesda-Kriterien**

Die Diagnose HNPCC konnte nur erfolgen, wenn alle Amsterdam-Kriterien erfüllt waren. Dies führte aber in zahlenmässig kleinen Familien, wie es in westlichen Ländern meist der Fall ist, zu einem Nicht-Erreichen aller Kriterien. Ausserdem wurden Familienmitglieder mit extrakolonischen Tumormanifestationen ausser Acht gelassen [5]. Um dennoch eine Verdachtsdiagnose HNPCC-Erkrankung stellen zu können, wurde im Dezember 1997 in Bethesda ein erweiterter Kriterienkatalog definiert, der als „Bethesda-Kriterien“ Eingang in die Klinik fand. Hier genügte eine positiver Antwort.

### Bethesda-Kriterien

- Patienten mit Krebserkrankungen in Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen
- Patienten mit HNPCC-assoziierten Karzinomen einschliesslich synchroner und metachroner kolorektaler Karzinome oder assoziierter extrakolonischer Karzinome (Endometrium, Ovar, Magen, Dünndarm, Galle, Leber, Nierenbecken, Ureter)
- Patienten mit kolorekalem Karzinom und einem erstgradigen Verwandten mit kolorekalem Karzinom und/oder einer HNPCC-assoziierten Tumorerkrankung und/oder einem kolorektalen Adenom; eine der Krebserkrankungen wurde im Alter < 45 Jahren diagnostiziert, das Adenom < 40 Jahren.
- Patienten mit kolorekalem Karzinom oder Endometriumkarzinom, diagnostiziert im Alter < 45 Jahren
- Patienten mit Adenomen, diagnostiziert im Alter < 40 Jahren

Etwa 50% der HNPCC-Familien erfüllen die sehr eng gefassten Amsterdam-Kriterien [43], 80% dagegen die Bethesda-Kriterien.

### 1.3.2. Molekularbiologische Kriterien zur Charakterisierung

Außer der klinischen Manifestation sind molekulare Ursachen des hereditären Kolonkarzinoms von immenser Wichtigkeit. Es finden sich Keimbahnmutationen in einem der sog. Mismatch-Repair-Gene (MLH1, MSH2, PMS1, PMS2) [10, 14, 21, 30]. 90% der Fälle werden durch Mutationen in MLH1 und MSH2 verursacht [5]. Als Folge dieser Genmutationen werden bei der Zellteilung insbesondere in einfach repetitiven DNA-Sequenzen (Mikrosatelliten) auftretende Basenfehlpaarungen nicht mehr repariert (Mismatch). Durch den Ausfall dieses Reparatursystems kommt es zur Anhäufung von Mutationen und somit zur malignen Entartung. Diese entstandene Mikrosatelliteninstabilität (MSI) der DNA spiegelt sich im Tumorgewebe in den sogenannten Mikrosatellitenmarkern wieder [14]. In allen Körperzellen eines Individuums findet sich eine charakteristische Zahl an Motivwiederholungen eines jeden Mikrosatellitenmarkers. Diese Anzahl kann interindividuell variieren, was als Polymorphismus bezeichnet wird. Mit Hilfe der Polymerase-Chain-Reaction (PCR) lässt sich eine Sequenzlängendifferenz zwischen Tumor- und Normalgewebe nachweisen. Dieser Test gibt Aufschluss über eine fehlerhafte DNA-Replikation [11]. Der Tumor wird dann mit RER+ (replication error positiv) bezeichnet [4]. Da nur etwa 15% aller sporadischen Karzinome eine positive MSI aufweisen [18], jedoch ca. 90% der HNPCC-assoziierten Malignome [35], bietet sich die Mikrosatelliten-Analyse als Screening-Methode auf HNPCC an [36]. Ausserdem ist bei erkrankten Patienten unter 50 Jahren ein positiver MSI-Test ein eindeutiges Indiz für ein hereditäres Kolonkarzinom.

Für die Durchführung einer PCR-Analyse zur Ermittlung einer Mikrosatelliteninstabilität wird mittels Zangenbiopsat eine Gewebeprobe des Tumors und eine Blutprobe des Patienten entnommen. Von beiden Proben wird Zell-DNA extrahiert, auf mindestens fünf Mikrosatellitenmarker untersucht und verglichen. Es müssen mindestens drei Mikrosatellitenmarker des Tumormaterials positiv sein. Diese Analyse benötigt einen Zeitrahmen von ungefähr vier Monaten. Mit den momentan üblichen Methoden kann man von einer Sensitivität von ca. 80% für das Auffinden der verantwortlichen Mutation ausgehen.



### **1.3.3. Histopathologische Kriterien**

RER+ Tumoren, also Tumoren, die hauptsächlich in das Bild der HNPCC-Erkrankung fallen, weisen ein spezifisches histopathologisches Spektrum auf .

Die Tumore befinden sich zu über 50% im proximalen Kolon und zeigen folgende histopathologische Merkmale [46]:

- Muzinöse Karzinome
- Undifferenzierte oder gering differenzierte Karzinome
- Nachweis von Siegelringzellen
- Peri- oder intratumorale Lymphozyteninfiltrationen

[4, 17, 18, 35, 36, 37, 41, 46]

Jass et.al. veröffentlichten in einer Studie, dass es möglich sei, den MSI-Status mit einer Sicherheit von 93% vorausszusagen anhand von Tumorlokalisierung (proximal), histologischem Zelltyp (muzinös oder undifferenziert), sowie den intratumoralen lymphozytären Infiltrationen. MSI-positive kolorektale Karzinome unterscheiden sich also demnach klinisch, morphologisch und molekularbiologisch deutlich von mikrosatellitenstabilen Karzinomen [18].

### **1.3.4. Diagnostik bei Verdacht auf HNPCC-Erkrankung**

Die Diagnosestellung bei Verdacht auf HNPCC-Erkrankung läuft in standardisierten Schritten ab:

1. Ärztliches und humangenetisches Aufklärungsgespräch (mit schriftlicher Zustimmung zur genetischen Abklärung des Indexpatienten oder eines Familienmitgliedes einer HNPCC-Familie)

2. Erstellung der Familienanamnese gemäß den Amsterdam- oder Bethesda-Kriterien

Falls sich bei den Punkten 1 und 2 Hinweise für das Vorliegen eines HNPCCs ergeben, wird das Diagnostik-Panel erweitert durch:

3. Untersuchung des Tumors auf Mikrosatelliteninstabilität

4. Reparaturgenanalyse (bei positiver Mikrosatellitenanalyse)

5. Angebot eines psychoonkologischen Beratungsgesprächs (behandelnde Klinik, Humangenetik) mit den Patienten und seinen Angehörigen

Die Diagnose HNPCC-Erkrankung hat nicht nur für den Erkrankten Auswirkungen, sondern ist vor allem auch für seine Familienmitglieder von allergrößter Bedeutung. Das heisst für die Familie eine Ausweitung der Vorsorgeuntersuchungen unter Einschluss der Molekulargenetik. Dadurch können Familienmitglieder mit Gendefekten aus den Gesunden herausgefiltert werden.

Hierfür wird ein abgestimmter Zeitplan zur erweiterten Tumorstherapie für die Angehörigen, bzw. Tumornachsorge für die bereits therapierten Patienten angewendet:

- Gynäkologische Vorsorge ab dem 20. Lebensjahr
- Koloskopie, Sonographie, Zytologie ab dem 25. Lebensjahr
- Koloskopie mit Polypennachweis jährlich
- Koloskopie ohne Polypennachweis alle 2-3 Jahre

### **1.3.5. Therapie von HNPCC-Erkrankungen**

Die chirurgische Therapie eines HNPCC-Karzinoms entspricht der eines sporadischen Karzinoms. In puncto Chemotherapie ergeben sich allerdings Unterschiede. So sprechen RER+ Tumore (vor allem HNPCC-Karzinome) weniger auf eine Chemotherapie an als RER- Tumore (sporadische Karzinome). Es ist bekannt, dass Zellen mit Fehlern im Mismatch-Repair-System eine grössere Toleranz gegenüber bestimmten Stoffen haben, die in Chemotherapeutika enthalten sind, z.B. Methyl-Nitronitrosoguanidin, Temozolamid, Cisplatin, 5-Fluorouracil und Mephalan. Warum Patienten mit RER+ und RER- Tumoren unterschiedlich auf Chemotherapie reagieren, ist unbekannt [11, 41]. Eine Therapie mit Gamma-Strahlen soll jedoch bei Zellen mit fehlerhaften Reparaturgenen erfolgreich sein [11]. Nach erfolgter Therapie werden die Patienten in ein engmaschiges Nachsorge-Programm aufgenommen.

### **1.3.6. Prognose von HNPCC-Erkrankungen**

Patienten, die an Tumoren mit MSI leiden, scheinen eine bessere Prognose zu haben als Patienten mit sporadischem Kolorektalkarzinom [32]. Eine finnische Studie zeigte für HNPCC-Erkrankte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82-86%, für Patienten mit sporadischem Kolonkarzinom hingegen nur 59% [2]. Eine vergleichbare dänische Arbeit evaluierte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 56% der HNPCC-Erkrankten im Vergleich zu 30% in der CRC-

Gruppe [22]. Percesepe et.al. fanden eine 5-Jahres-Überlebensrate von 55,2% in der HNPCC-Gruppe und 42,5% in der Gruppe der sporadischen Kolonkarzinome [32]. Allerdings sehen sie als Grund einer besseren Prognose nicht die Diagnose HNPCC-Erkrankung, sondern eher die proximale Lokalisation der Malignome. Eine Lokalisation, die zwar beim HNPCC-Syndrom auffällig ist, aber keinesfalls nur in diesem Zusammenhang vorkommt. Dietmaier et.al. sehen bei Karzinomen mit Mikrosatelliteninstabilitäten eine bessere Prognose, die ja zu 90% bei HNPCC-Patienten vorliegen [11]. Percesepe et.al. [32] und auch Baba et.al. [4] diskutieren eine sensiblere Haltung der Patienten bzw. der möglicherweise auch erkrankten Angehörigen als mögliche Ursache für eine bessere Prognose. Familienangehörige suchen eher einen Arzt auf und gehen dort durch ein weitaus spezifischeres Diagnoseschema als dies bei nicht vorbelasteten Patienten der Fall wäre. Die Diagnose HNPCC-Erkrankung kann möglicherweise in einem früheren Stadium gestellt werden und die Therapie kann eher eingeleitet werden.

Zwei weitere theoretische Ansätze stammen von der Gruppe um Toft [41]:

1. Die Überlastung der Zelle durch die hohe Mutationsrate führt zur Inaktivierung von bestimmten kritischen Genen, was schliesslich zum Tumorzelltod führen kann. Dies bringt ein geringeres Tumorwachstum und eine geringere Metastasenabsiedelung mit sich.
2. Mutationen in Zelloberflächenproteinen können eine Immunantwort gegen Tumorzellen provozieren, die zu deren Zerstörung führt. Diese Hypothese stützt sich vor allem auf das oftmalige Vorhandensein von Lymphozyteninfiltrationen in RER+ Tumoren.

#### **1.4. Zielsetzung**

Die Erstellung der Familienanamnese, die Abklärung auf Erfüllung der Amsterdam- und Bethesda-Kriterien und die histologische Erstuntersuchung von Tumormaterial erlauben eine sichere Vorab-Diagnosestellung der HNPCC-Erkrankung. Ist ein entsprechender Verdacht auf HNPCC-Erkrankung vorhanden, wird die Diagnose über die Mikrosatellitenanalyse gestellt. Jedoch ist es im Klinikalltag für den Arzt nahezu unmöglich die Amsterdam- und Bethesda-Kriterien ständig parat zu haben. Um eine schnelle Verdachtsdiagnose stellen zu können, ist ein praktikables Instrument zur Diagnostik nötig. So wurden die Kriterien für die HNPCC-Diagnose auf ihre Sensitivität und Spezifität hin überprüft, mit dem Ziel, einen geeigneten Test zur Stellung einer Verdachtsdiagnose auswählen zu können

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung wurden konsekutiv Patienten mit kolorektalem Karzinom, die in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum zwischen 1992 und 1999 operiert wurden, und Patienten, die mit der Diagnose kolorektales Karzinom in der gastroenterologischen Ambulanz der Klinik vorgestellt wurden, eingeschlossen. Dabei handelte es sich sowohl um Patienten mit kurativer oder palliativer Zielsetzung im Rahmen der primären Operation, als auch um Patienten mit Rezidiven oder multiplen Karzinomen.

#### **2.1.1. Einteilung der Patientengruppen**

Aus dem Kollektiv der Patienten mit kolorektalem Karzinom wurden die Patienten mit Verdacht auf HNPCC und die Patienten mit Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom nach unserer Definition selektiert:

- Patienten mit Verdacht auf ein hereditäres kolorektales Karzinom (hCRC) erlitten ihre Tumorerkrankung vor dem 55. Lebensjahr und wiesen eine rechtsseitige Tumorlokalisierung auf.
- Patienten mit Verdacht auf ein sporadisches kolorektales Karzinom (sCRC) erlitten ihre Tumorerkrankung nach dem 65. Lebensjahr und wiesen eine linksseitige Tumorlokalisierung auf.

### **2.2. Datenerfassung**

Pro Patient konnten insgesamt 97 Parameter aus den Krankenakten EDV-erfasst werden. Hiervon waren speziell die Arztbriefe, Epikrisen, OP-Berichte, Laborblätter für Tumormarker und die Tumorerfassungsbögen wichtig für die Datenerhebung. Die Familienanamnese der Patienten wurde in Telefongesprächen mit Patienten bzw. deren Angehörigen komplettiert. Zuvor erhielten die Patienten den Fragebogen per Post. Zugrunde gelegt wurden die Amsterdam- und Bethesda-Kriterien (Anhang 1).

Zusätzlich untersuchte der unabhängige Pathologe Prof. Dr. Barretton die histologischen Schnitte jedes Karzinoms. So konnten die histopathologischen Zellbilder der Tumore ermittelt

werden. Sämtliche Daten gingen in eine Tabelle des MS-Excel-Tabellenkalkulationsprogramms (Microsoft GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) ein.

### **2.2.1. Demographische Daten**

Folgende demographische Daten wurden erhoben: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der 1. Operation.

### **2.2.2. Parameter zum Primärtumor**

Folgende Parameter wurden jeweils für den Primärtumor analysiert:

#### **2.2.2.1. TNM-Stadium**

Die Beurteilung erfolgte gemäß der TNM-Klassifikation der malignen Tumore der UICC 2000 (Union Internationale Contre le Cancer)

#### **Primärtumor T**

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert Submucosa
- T2 Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3 Tumor infiltriert die Muscularis propria hindurch in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viscerale Peritoneum

## **Regionäre Lymphknoten N**

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

## **Fernmetastasen M**

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

### **2.2.2.2. Histopathologisches Grading**

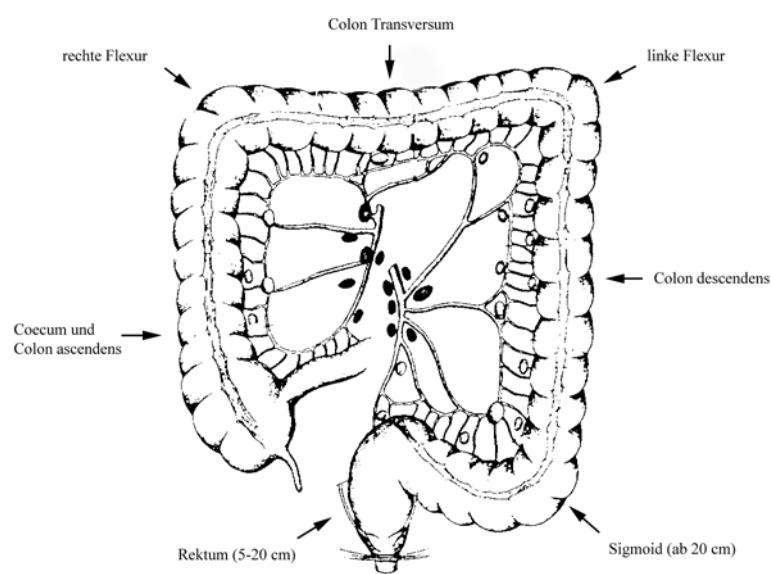
- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 Gut differenziert
- G2 Mässig differenziert
- G3 Schlecht differenziert
- G4 Undifferenziert

### **2.2.2.3. Lokalisation des Tumors**

Die Lokalisation des Tumors wurde systematisch von der Ileozökalklappe bis zur Linea dentata beschrieben:

- 1 = Coecum u. Colon ascendens
- 2 = rechte Flexur
- 3 = Colon transversum
- 4 = linke Flexur
- 5 = Colon descendens
- 6 = Sigmoid (ab 20cm)
- 7 = Rektum (5-20cm)

Abbildung 1: Tumorlokalisation



#### **2.2.2.4. Histopathologisch HNPCC-typische Tumorzellen**

Unterschieden wurden medulläre, muzinöse, siegelringförmige und heterogene Zellen und Zellen mit peri- oder intratumoralen lymphozytären Infiltraten.

#### **2.2.2.5. Anzahl der Tumore**

Bei mehreren Tumoren wurde die Anzahl der Tumore vermerkt und die synchrone/metachrone Anordnung.

#### **2.2.2.6. Operations-Technik**

Je nach Lokalisation, Grösse und Metastasierungsgrad des Tumors wurde eine der folgenden Operationstechniken zur kurativen oder palliativen Therapie herangezogen:

Hemikolektomie rechts

Hemikolektomie links  
Transversumresektion  
Sigmaresektion  
Tiefe anteriore Rektumresektion  
Lokale Tumorexzision  
Endoskopische Abtragung  
Perianale Vollwandexzision  
Hartmann-OP  
Kolonteilresektion  
Sigmateilresektion

#### **2.2.2.7. Radio-Chemo-Therapie**

Es wurde unterschieden zwischen präoperativer (neoadjuvanter) und postoperativer (adjuvanter) Radio-Chemo-Therapie. Zusätzlich erfolgte eine Angabe über das angewandte Schema. Das entsprechende Zytostatikum bzw. die Kombination wurde unter der Rubrik CTX-Medik. eingetragen.

#### **2.2.2.8. Tumormarker**

Erhoben wurden die für kolorektale Tumore assoziierten Antigene CEA (Karzinoembryonales Antigen) und CA 19/9 (ein blutgruppenassoziiertes Antigen). Der Normalwert für CEA beträgt beim Gesunden 3-5ng/ml Serum, für CA19/9 37-40U/ml.

|   |                            |
|---|----------------------------|
| 0 | nicht über der Norm erhöht |
| 1 | normal                     |
| 2 | erhöht                     |
| 3 | ansteigend                 |

#### **2.2.3. Zweit- und Dritttumoren**

Die Parameter für Karzinome, die zu einem späteren Zeitpunkt entdeckt wurden, entsprechen denen des Primärtumors (siehe 2.2.2.). Es wurde lediglich das Suffix 2 angehängt.



#### **2.2.4. Rezidive**

Auch für die Rezidivtumore wurden die gleichen Daten wie für die Primärtumore erhoben. Hier lautete das Präfix Rezidiv bzw. Rez. Die Nummerierung für Erst-, Zweit- und Drittrezidiv wurde als Rezidiv1, Rezidiv2 und Rezidiv3 geführt.

Zusätzlich zu den oben erwähnten Parametern kamen die zeitlichen Abstände zwischen Operation des Primärtumors und Entdeckung des Rezidivs (RezMo) dazu.

### **2.3. Familienanamnese**

#### **2.3.1. Amsterdam-Kriterien**

siehe Einleitung 1.3.2.1.

Die Antworten der Patienten bzw. der Verwandten wurden als nein=0 und ja=1 eingegeben.

#### **2.3.2. Bethesda-Kriterien**

siehe Einleitung 1.3.2.2.

Antwortmöglichkeiten waren auch hier nein=0, ja=1.

### **2.4. Syndrome**

#### **2.4.1. Polyposissyndrome**

Unser Patientenkollektiv wurde auf folgende Syndrome untersucht:

FAP-Syndrom, attenuiertes FAP-Syndrom, Turcot-Syndrom ( mit Medulloblastom, bzw. Glioblastom), Hereditary Flat Adenoma Syndrome.

#### **2.4.2. Syndrome mit hamartomatösen Polypen und erhöhtem Tumorrisiko**

Hier wurde nach der Diagnose Peutz-Jeghers-Syndrom oder Juveniles-Polyposis-Syndrom gefragt.

## 2.5. Statistische Datendarstellung

Die deskriptiven Ergebnisse wurden als Häufigkeiten in Absolutzahlen und in Prozent (%) angegeben oder als Median mit Interquartilenbereich (25% - 75% Perzentile). Zur statistischen Erhebung wurde das Programm SPSS 12,0 verwendet. Zur Ermittlung der Validität der wurden folgende Testgrößen verwandt:

Spezifität: Quotient aus der Personenzahl mit negativem Testergebnis unter den Nichtkranken und der Gesamtzahl der Nichtkranken

Sensitivität :Quotient aus der Personenzahl mit positivem Testergebnis unter den Kranken und der Gesamtzahl der Kranken.

Negativer prädiktiver Wert: Quotient aus der Anzahl der wahren Negativen und der Gesamtzahl der Negativen.

Positiver prädiktiver Wert: Quotient aus der Anzahl der wahren Positiven und der Gesamtzahl der Positiven.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Charakterisierung des Gesamtstudienkollektivs

Die Gesamtauswertung umfasste 168 Patienten (Männer : Frauen = 100 : 68). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Patienten im Median 64,0 (57,0-73,0) Jahre alt. Alle Gruppeneinteilungen erfolgten nach unserer Definition von HNPCC bzw. sporadischem Kolonkarzinom (Siehe 2.1.1.).

#### 3.2. Evaluation des Gesamtkollektivs entsprechend den Amsterdam-Kriterien

Die Erhebung der Amsterdam- und Bethesda-Kriterien erfolgte auf der Basis der verschickten Fragebögen und geführten Telefongespräche. Es fehlen die Angaben von 38 Patienten. Wir erfuhren, dass hiervon 7 Patienten verstorben waren. 31 Patienten konnten weder schriftlich (unbekannt verzogen) noch telefonisch (kein Anschluss unter dieser Nummer) erreicht werden.

Insgesamt hatten 48 Patienten (28,6%) im Gesamtkollektiv zwischen 1 und 5 positive Amsterdam-Punkte (Männer : Frauen = 31 : 17).

Das mediane Alter der Amsterdam-Patienten war 59,5 Jahre (53,3 – 71,8).

Tabelle 2: Häufigkeit der positiven Amsterdam-Kriterien im Gesamtkollektiv (n=168)

| <b>Anzahl der positiven Amsterdam-Kriterien<br/>(38 fehlende Angaben)</b> | <b>Häufigkeiten<br/>n=48</b> | <b>relative Prozent<br/>(%)</b> |
|---|------------------------------|---------------------------------|
| <b>1</b>  | 39                           | 32,1                            |
| <b>2</b>  | 3                            | 1,8                             |
| <b>3</b>  | 2                            | 1,2                             |
| <b>4</b>  | 3                            | 1,8                             |
| <b>5</b>  | 1                            | 0,6                             |

Die einzelnen Kriterien werden in 3.11. näher ausgeführt.

### **3.3. Evaluation des Gesamtkollektivs entsprechend den Bethesda-Kriterien**

Bei 70 Patienten (41,7%) aus dem Gesamtkollektiv konnten positive Bethesda-Kriterien evaluiert werden, die jeweils in unterschiedlicher Anzahl zu finden waren. Jedoch hatte kein Patient mehr als 3 positive Merkmale.

Die Altersstruktur bewegt sich um einen Median von 67,0 Jahren (57,0 – 74,0). Von den 71 Erkrankten waren 40 Patienten männlich und 30 weiblich.

Tabelle 3: Häufigkeit der positiven Bethesda-Kriterien im Gesamtkollektiv (n=168)

| <b>Anzahl der positiven Bethesda-Kriterien<br/>(38 fehlende Angaben)</b> | <b>Häufigkeiten<br/>n=70</b> | <b>Prozent<br/>(%)</b> |
|--|------------------------------|------------------------|
| <b>1</b>   | 42                           | 25,0                   |
| <b>2</b>   | 25                           | 14,9                   |
| <b>3</b>   | 3                            | 1,8                    |

Die einzelnen Kriterien werden in 3.12. näher ausgeführt.

### **3.4. Demographische Gegenüberstellung sporadische kolorektale Karzinome – HNPCC-Erkrankung**

Im gesamten Patientenkollektiv konnten nach unserer Definition 10 Patienten mit Verdacht auf eine HNPCC-Erkrankung isoliert werden, was einem Prozentsatz von 6,0% entsprach. Alle Patienten waren an einem rechtsseitigen Kolonkarzinom erkrankt und höchstens 55 Jahre alt. Die Patienten mit Verdacht auf ein sporadisches Kolonkarzinom waren per definitionem 65 Jahre und älter und wiesen einen linksseitigen Tumorbefall auf. Ihre Anzahl belief sich im Gesamtkollektiv auf 56 (33,3%).

Die Verteilung der Geschlechter war in der Gruppe mit sporadischem Kolonkarzinom 34 Männer (60,7%) und 22 Frauen (39,3%). Die HNPCC-Gruppe liess eine umgekehrte Situation erkennen: 3 Männer (30,0%), 7 Frauen (70,0%).

Bei Erstdiagnose hatten die HNPCC-Erkrankten ein medianes Alter von 51,5 Jahren

(37,0 – 55,0). Die Patienten mit sporadischem kolorektalem Karzinom erkrankten im Median mit 73,0 Jahren (65,0 – 90,0).

### 3.5. Primärtumor

#### 3.5.1. Anzahl der Tumore

Tabelle 4: Anzahl der Primärtumore

| <b>Tumoranzahl</b> | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|--------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>1</b>           | 161 (95,8%)                      | 53 (94,6%)                | 9 (90,0%)                 |
| <b>2</b>           | 6 (3,6%)                         | 3 (5,4%)                  | 1 (10,0%)                 |
| <b>3</b>           | 1 (0,6%)                         | 0                         | 0                         |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

161 von 168 Patienten hatten bei Erstdiagnose einen Einzeltumor (Tab. 4), davon entfielen 53 auf die CRC-Patienten und 9 auf die HNPCC-Patienten. 6 Patienten wiesen Zweittumore auf (3 CRC-Patienten, ein HNPCC-Patient). Lediglich ein Patient, der keiner der beiden Untersuchungsgruppen zuzurechnen war, erlitt drei Karzinome.

### 3.5.2. Lokalisation des Tumors

Tabelle 5: Lokalisation des Primärtumors

| <b>Lokalisation</b>         | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>1 Coecum, Colon asc.</b> | 30 (17,9%)                       | 0                         | 6 (60,0%)                 |
| <b>2 rechte Flexur</b>      | 12 (7,1%)                        | 0                         | 4 (40,0%)                 |
| <b>3 Colon transversum</b>  | 8 (4,8%)                         | 5 (8,9%)                  | 0                         |
| <b>4 linke Flexur</b>       | 6 (3,6%)                         | 3 (5,4%)                  | 0                         |
| <b>5 Colon descendens</b>   | 3 (1,8%)                         | 3 (5,4%)                  | 0                         |
| <b>6 Sigmoid (ab 20cm)</b>  | 43 (25,6%)                       | 17 (30,4%)                | 0                         |
| <b>7 Rektum (5-20cm)</b>    | 66 (39,3%)                       | 28 (50,0%)                | 0                         |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Die Lokalisation der Karzinome entsprach bei unserem Patientenkollektiv den Vorgaben der Gruppeneinteilung. Die Neoplasmen innerhalb der HNPCC-Gruppe verteilten sich zu: 60,0% auf Coecum und Colon ascendens und zu 40,0% auf die rechte Flexur.

Die Hauptlokalisierung innerhalb der Gruppe der sporadischen Karzinome lag zu 50% im Rektum und zu 30,4% im Sigma.

Im Gesamtkollektiv verteilten sich die Karzinome zu 66,7% auf das linke Kolon und zu 25,0% auf das rechte Kolon. Die eindeutig bevorzugte Lokalisation zeigte sich also links.

### 3.5.3. Tumorstaging

Tabelle 6: Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen pT-Stadien

| <b>pT-Stadien</b> | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>1</b>          | 12 (7,1%)                        | 5 (8,9%)                  | 0                         |
| <b>2</b>          | 31 (18,5%)                       | 16 (28,6%)                | 2 (20,0%)                 |
| <b>3</b>          | 90 (53,6%)                       | 24 (42,9%)                | 4 (40,0%)                 |
| <b>4</b>          | 32 (19,0%)                       | 8 (14,3%)                 | 4 (40,0%)                 |
| <b>Fehlend</b>    | 3 (1,8%)                         | 3 (5,4%)                  | 0                         |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Auffällig war hierzu die Häufung der T3-Tumore innerhalb des gesamten Kollektivs und in der Gruppe der Patienten mit sporadischem Kolonkarzinom. Eine Häufung von T3- und T4-Tumoren war bei den Patienten mit Verdacht auf HNPCC zu erkennen. In allen Gruppen herrschten Tumore vor, die bereits die Muskularis propria durchwachsen hatten und in das perikolische Gewebe infiltrierte.

Tabelle 7: Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen pN-Stadien

| <b>pN</b>      | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|----------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>0</b>       | 86 (51,2%)                       | 33 (58,9%)                | 4 (40,0%)                 |
| <b>1</b>       | 35 (20,8%)                       | 7 (12,5%)                 | 1 (10,0%)                 |
| <b>2</b>       | 44 (26,2%)                       | 13 (23,2%)                | 5 (50,0%)                 |
| <b>Fehlend</b> | 3 (1,8%)                         | 3 (5,4%)                  | 0                         |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in der CRC-Gruppe überwogen die Tumore ohne Lymphknotenmetastasen. Bei 50% der Patienten mit Verdacht auf ein hereditäres Kolonkarzinom konnten Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten gefunden werden.

Tabelle 8: Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen pM-Stadien

| <b>pM</b>      | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|----------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>0</b>       | 123 (73,2%)                      | 38 (67,9%)                | 5 (50,0%)                 |
| <b>1</b>       | 37 (22,0%)                       | 12 (21,4%)                | 5 (50,0%)                 |
| <b>Fehlend</b> | 8 (4,8%)                         | 6 (10,7%)                 | 0                         |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Die Fernmetastasierung differierte erheblich zwischen CRC- und HNPCC-Gruppe. Während die Patienten der HNPCC-Gruppe zu 50% Fernmetastasen und zu 50% keine Fernmetastasen entwickelten, konnten bei zwei Drittel der CRC-Patienten und im Gesamtkollektiv keine Fernmetastasen diagnostiziert werden.

### 3.5.4. Histopathologisches Grading

Tabelle 9: Darstellung des histopathologischen Gradings

| <b>Grading</b> | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|----------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>G1</b>      | 0                                | 0                         | 0                         |
| <b>G2</b>      | 95 (56,5%)                       | 33 (58,9%)                | 4 (40,0%)                 |
| <b>G3</b>      | 62 (36,9%)                       | 18 (32,1%)                | 6 (60,0%)                 |
| <b>G4</b>      | 5 (3,0%)                         | 2 (3,6%)                  | 0                         |
| <b>Fehlend</b> | 6 (3,6%)                         | 3 (5,4%)                  | 0                         |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Der histologische Differenzierungsgrad der sporadischen Tumore zeigte mit 58,9% eine deutliche Mehrheit der mitteldifferenzierten malignen Tumore. Die Auswertung des gesamten Kollektivs zeigte ein ähnliches Ergebnis. Die Malignome der Patienten mit Verdacht auf HNPCC hingegen hatten zu 60,0% einen niedrigen Differenzierungsgrad mit hoher Malignität.



### 3.5.5. Histopathologie

Tabelle 10: Verteilung der histopathologisch HNPCC-typischen Zellbilder

| <b>Zelltyp</b>             | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|----------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Medullär</b>            | 9 (5,4%)                         | 1 (1,8%)                  | 2 (20,0%)                 |
| <b>Muzinös</b>             | 29 (17,3%)                       | 7 (12,5%)                 | 3 (30,0%)                 |
| <b>Siegelringförmig</b>    | 5 (3,0%)                         | 1 (1,8%)                  | 1 (10,0%)                 |
| <b>Heterogen</b>           | 5 (3,0%)                         | 2 (3,6%)                  | 0                         |
| <b>Intr.lymph.Infilt.</b>  | 1 (0,6%)                         | 0                         | 0                         |
| <b>Perit.lymph.Infilt.</b> | 5 (3,0%)                         | 1 (1,8%)                  | 0                         |

Intr.lymph.Infilt. = Intratumorale lymphoide Infiltration

Perit.lymph.Infilt. = Peritumorale lymphoide Infiltration

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Die Anwesenheit von histopathologisch HNPCC-typischen Zellen lies sich deutlich in der Gruppe der hereditären CRC ausmachen. In 60,0% (6 Patienten) aller Tumore waren diese Zellen vorhanden. In den sporadischen Karzinomen konnten zu 20,3% (12 Patienten) auffällige Zelltypen evaluiert werden. Im Gesamtkollektiv hatten 54 Patienten (32,1%) derartige Zelltypen im Tumor. Der hauptsächlich vorhandene Zelltyp war muzinös.

### 3.5.6. Tumormarker

Da die absoluten Werte hier nicht von Bedeutung waren, wurde nur die Wert-Einteilung wiedergegeben.

Tabelle 11: CEA

| <b>CEA</b>           | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|----------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Nicht erhoben</b> | 79 (47,0%)                       | 27 (48,2%)                | 4 (40,0%)                 |
| <b>Normal</b>        | 46 (27,4%)                       | 16 (28,6%)                | 3 (30,0%)                 |
| <b>Erhöht</b>        | 41 (24,4%)                       | 12 (21,4%)                | 3 (30,0%)                 |
| <b>Ansteigend</b>    | 2 (1,2%)                         | 1 (1,8%)                  | 0                         |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Tabelle 12: CA 19/9

| <b>CA 19/9</b>       | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|----------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Nicht erhoben</b> | 76 (45,2%)                       | 26 (46,4%)                | 4 (40,0%)                 |
| <b>Normal</b>        | 72 (42,9%)                       | 26 (46,4%)                | 5 (50,0%)                 |
| <b>Erhöht</b>        | 16 (9,5%)                        | 4 (7,1%)                  | 1 (10,0%)                 |
| <b>Ansteigend</b>    | 4 (2,4%)                         | 0                         | 0                         |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Bei den Daten der Tumormarker bestand eine hohe Fehlquote, sodass eine Auswertung nicht möglich war.

### 3.6. Therapie des Primärtumors

#### 3.6.1. Operative Therapie

Je nach Tumorlokalisierung ergab sich ein bestimmtes Resektionsvorgehen.

Tabelle 13: Operationsart

| <b>Operationsart</b>           | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Keine</b>                   | 0                                | 0                         | 0                         |
| <b>Hemikolektomie rechts</b>   | 39 (23,2%)                       | 0                         | 10 (100%)                 |
| <b>Hemikolektomie links</b>    | 15 (8,9%)                        | 4 (7,1%)                  | 0                         |
| <b>Transversumresektion</b>    | 3 (1,8%)                         | 1 (1,8%)                  | 0                         |
| <b>Sigmaresektion</b>          | 22 (13,1%)                       | 10 (17,9%)                | 0                         |
| <b>Tiefe ant.Rektumresekt.</b> | 56 (33,3%)                       | 19 (33,9%)                | 0                         |
| <b>Lokale Tumorexzision</b>    | 1 (0,6%)                         | 1 (1,8%)                  | 0                         |
| <b>Endoskop. Abtragung</b>     | 1 (0,6%)                         | 1 (1,8%)                  | 0                         |
| <b>Perianale Vollwandexz.</b>  | 2 (1,2%)                         | 2 (3,6%)                  | 0                         |
| <b>Hartmann-OP</b>             | 4 (2,4%)                         | 2 (3,6%)                  | 0                         |
| <b>Kolonteilresektion</b>      | 5 (3,0%)                         | 5 (8,9%)                  | 0                         |
| <b>Sigmateteilresektion</b>    | 2 (1,2%)                         | 2 (3,6%)                  | 0                         |
| <b>Fehlend</b>                 | 17 (10,1%)                       | 5 (8,9%)                  | 0                         |

Tiefe. ant. Rektumres.: Tiefe anteriore Rektumresektion

Endoskop. Abtragung: Endoskopische Abtragung

Perianale Vollwandexz.: Perianale Vollwandexzision

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Bei allen Patienten mit Verdacht auf HNPCC wurde eine rechtsseitige Hemikolektomie vorgenommen. In der Vergleichsgruppe kamen verschiedene Techniken zur Anwendung. Am häufigsten vertreten war die tiefe anteriore Rektumresektion mit 33,9%. Dies lässt sich durch die Tumorlokalisation erklären, wonach 50,0% aller sporadischen Karzinome im Rektum ansässig waren.

### 3.6.2. Chemo- und Radio-Chemo-Therapie

Tabelle 14: Radio-Chemo-Therapie

| <b>Therapieschema</b>       | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>N=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>N=10</b> |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Keine</b>                | 117 (69,6%)                      | 44 (78,6%)                | 5 (50,0%)                 |
| <b>Neoadjuvant Chemo</b>    | 0                                | 0                         | 0                         |
| <b>Neoadj. Radio-Chemo</b>  | 4 (2,4%)                         | 2 (3,6%)                  | 0                         |
| <b>Adjuvant Chemo</b>       | 35 (20,8%)                       | 7 (12,5%)                 | 5 (50,0%)                 |
| <b>Adj. Radio-Chemo</b>     | 11 (6,5%)                        | 2 (3,6%)                  | 0                         |
| <b>Lasertherapie präop.</b> | 1 (0,6%)                         | 1 (1,8%)                  | 0                         |

Neoadj. Radio-Chemo = neoadjuvante Radio-Chemo-Therapie

Adj. Radio-Chemo = adjuvante Radio-Chemo-Therapie

Lasertherapie präop. = Lasertherapie präoperativ

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

96,6% aller Patienten der Klinik wurden keiner Radio-Chemo-Therapie unterzogen.

Die Hälfte der Patienten mit Verdacht auf HNPCC erhielt eine adjuvante Chemotherapie. Die anderen Hälfte wurde nicht mit einer Radio-Chemo-Therapie behandelt.

Ebenso keine Radio-Chemo-Therapie wurde bei 78,6% der Patienten mit sporadischem Kolonkarzinom angewandt. Bei 21,4% dieser Gruppe kamen sowohl prä- als auch postoperative Therapiemöglichkeiten zur Anwendung.

Als Medikation wurden Zytostatika nach unterschiedlichen Schemata verabreicht. Die häufigste Kombination war 5-FU / Leukoverin. Fast ebenso oft wurde 5 FU / Folinsäure und 5-FU als Einzelpräparat gewählt.

### 3.7. Zweittumor

Für den Zweittumor wurden die gleichen Parameter erhoben, wie für den Primärtumor. Hier sollen nur die relevanten Daten wie Staging, Operationsart, Lokalisation und Therapie wiedergegeben werden.

Ein Zweittumor konnte im Gesamtkollektiv bei insgesamt 11 Patienten gefunden werden, davon 5 mal in der CRC-Gruppe, was einem Prozentsatz von 8,9 entspricht. Die HNPCC-Patienten erlitten keinen Zweit- oder Dritttumor.

CRC-Gruppe:

1. Patient

- 6 Monate nach Erst-OP
- Lokalisation Anus
- OP-Technik perianale Vollwandexzision
- T1N0M0 G2
- Kein Rezidiv

2. Patient

- 15 Monate nach Erst-OP
- Lokalisation Sigmoid
- OP-Technik Hemikolektomie links
- Kein Rezidiv

3. Patient

- 20 Monate nach Erst-OP
- Lokalisation Nierenbecken, Urether
- Rezidiv Vaginalstumpf

4. Patient:

- 4 Monate nach Erst-OP
- Lokalisation Anus
- Kein Rezidiv

5. Patient

- 4 Monate nach Erst-OP
- Lokalisation Anus
- Kein Rezidiv

Ein Zweittumor trat im Median nach 6 Monaten auf.

### **3.8. Dritt-Tumor**

Im Gesamtkollektiv der Klinik erlitt kein Patient einen Dritttumor.

### **3.9. Rezidive**

#### **3.9.1. Erstrezidiv**

Unser Gesamtkollektiv erkrankte zu 16,7% an einem Erstrezidiv (28 Patienten). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Verdacht auf ein sporadisches Kolonkarzinom liessen sich 12 Patienten mit Erstrezidiv evaluieren (21,4%). Die Erstrezidive in der sCRC-Gruppe traten an folgenden Lokalisationen auf:

Anastomose, Rektum/Blase/Prostata, Vaginalstumpf, Coecum, Transversum, Sigmoid, Rektum, Anus jeweils einmal (1,8%), Lokalrezidiv 4 mal (7,1%).

Die Patienten mit Verdacht auf hereditäres CRC entwickelten kein Rezidiv.

#### **3.9.1.1. Therapie**

Die Operationstechnik richtete sich wieder nach Lokalisation und Ausdehnung der Raumforderung.

sCRC-Patienten:

Vier Patienten wurden nicht operiert. Sie wurden mit einer adjuvanten Chemo-Therapie behandelt.

5 mal erfolgte eine tiefe anteriore Rektumresektion.

Folgende Op-Techniken wurden einmal angewandt:

Peranale Vollwandexzision, Sigmateilresektion, Transversumresektion.

#### **3.9.1.2. Zeitliches Auftreten des Erstrezidivs**

Im Median wurde die Diagnose Rezidiv nach 17 Monaten in der sCRC-Gruppe gestellt. Im Gesamtkollektiv lag der Median etwas niedriger bei 13,5 Monaten.

### **3.9.2. Zweitrezidiv**

7 Patienten erlitten insgesamt ein Zweitrezidiv (4,2%). Davon zählten 3 Patienten zur sCRC-Gruppe.

Lokalisation der Rezidive : Lymphknoten, perineal, eine Angabe fehlt

Therapie: adjuvante Radio-Chemo-Therapie in allen Fällen, keine OP

### **3.9.3 Drittrezidiv**

Ein drittes Rezidiv lies sich insgesamt 3 mal diagnostizieren. Die Tumore traten in der Lunge und präsakral auf und wurden bei 2 Patienten palliativ reduziert. Alle Patienten erhielten eine adjuvante Radio-Chemo-Therapie.

### **3.10. Syndrome**

Ein Patient litt an einer Familiären Adenomatösen Polyposis mit einer Polypenzahl von über 100 (FAP>100). Andere Syndrome waren nicht vertreten.

### **3.11. Amsterdam-Kriterien**

Folgende Aufstellung gibt Auskunft über die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Punkte.

Bei 38 Patienten war die Familienanamnese nicht bekannt, da die Patienten entweder verstorben waren oder unbekannt verzogen.

Tabelle 15: Amsterdam I-Kriterien

| <b>Amsterdam I-Kriterien</b> | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>3 CRC Fam</b>             | 5 (3,0%)                         | 2 (3,6%)                  | 1 (10,0%)                 |
| <b>2 Verw Grad 1</b>         | 9 (5,4%)                         | 2 (3,6%)                  | 2 (20,0%)                 |
| <b>2 Generationen</b>        | 10 (6,0%)                        | 1 (1,8%)                  | 3 (30,0%)                 |
| <b>Diagnose &lt; 50</b>      | 4 (2,4%)                         | 1 (1,8%)                  | 1 (10,0%)                 |
| <b>Fehlend</b>               | 38 (22,6%)                       | 10 (17,8%)                | 1 (10,0%)                 |

3 CRC Fam: Mindestens 3 betroffene Familienangehörige mit kolorektalem Karzinom

2 Verw Grad 1: Zwei Betroffene sind erstgradig verwandt

2 Generationen: Erkrankung in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen

Diagnose: Bei mindestens einem Betroffenen Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Tabelle 16: Amsterdam II-Kriterien

| <b>Amsterdam II-Kriterien</b> | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>3 CRC-asso F.</b>          | 48 (28,6%)                       | 11 (19,6%)                | 3 (30,0%)                 |
| <b>2 Verw Grad 1</b>          | 39 (23,2%)                       | 10 (17,6%)                | 2 (20,0%)                 |
| <b>2 Generationen</b>         | 34 (20,2%)                       | 8 (14,3%)                 | 3 (30,0%)                 |
| <b>Diagnose &lt; 50</b>       | 12 (7,1%)                        | 4 (7,1%)                  | 1 (10,0%)                 |
| <b>Fehlend</b>                | 38 (22,6%)                       | 10 (17,8%)                | 1 (10,0%)                 |

3 CRC-asso F.: 3 Familienangehörige mit CRC und/oder HNPCC-assoziertem Karzinom

2 Verw Grad 1: Einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen

2 Generationen: Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Innerhalb der HNPCC-Gruppe ergab sich erstaunlich wenig familiäre Disposition. Auffällig war eine Häufung von positiven Merkmalen im Gesamtkollektiv.



### 3.12. Bethesda-Kriterien

Die nachstehende Tabelle zeigt die statistische Verteilung der Kriterien.

Tabelle 17: Bethesda-Kriterien

| <b>Bethesda-Kriterien</b> | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Amsterdam positiv</b>  | 2 (1,2%)                         | 0                         | 1 (10,0%)                 |
| <b>HNPCC assoz. Tu.</b>   | 168 (100,0%)                     | 56 (100,0%)               | 10 (100,0%)               |
| <b>Verw Grad 1</b>        | 7 (4,2%)                         | 2 (3,6%)                  | 1 (10,0%)                 |
| <b>Cca unter 45</b>       | 7 (4,2%)                         | 0                         | 1 (10,0%)                 |
| <b>Eca unter 45</b>       | 0                                | 0                         | 0                         |
| <b>Adenom unter 40</b>    | 1 (0,6%)                         | 0                         | 0                         |
| <b>Fehlend</b>            | 38 (22,6%)                       | 10 (17,8%)                | 1 (10,0%)                 |

Amsterdam positiv: Patienten in Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen

HNPCC assoz. Tu.: Patienten mit kolorektalen und/oder HNPCC-assoziierten Tumorerkrankungen

Verw Grad 1: Patienten mit kolorektalem Karzinom und einem erstgradig Verwandten mit CRC und/oder HNPCC-assoziiertem Karzinom und/oder kolorektalem Adenom (Karzinom unter 45, Adenom unter 40)

Cca. unter 45: Kolonkarzinom vor dem 45. Lebensjahr

Eca. unter 45: Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr

Adenom unter 40: Adenom vor dem 40. Lebensjahr

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Im Vergleich zu den Amsterdam-Kriterien fiel hier auf, dass bei einigen Kriterien keine Test-positiven Patienten zu finden waren und die weiteren Merkmale spärlich besetzt waren. Die Gruppe der Patienten mit Verdacht auf sCRC waren nur in einem weiteren Bethesda-Punkt positiv. Ein Patient aus der Gruppe mit Verdacht auf hereditäres CRC erkrankte vor seinem 45. Lebensjahr an einem kolorektalen Karzinom. Selbstverständlich hatten alle Patienten einen kolorektalen und/oder HNPCC-assoziierten Tumor.

### 3.13. Vergleich der positiven Amsterdam- / Bethesda-Liste

Wenn man die Frequenz der positiven Amsterdam- bzw. Bethesda-Kriterien betrachtete, so ergab sich folgende Statistik:

Tabelle 18: Häufigkeiten der positiven Bethesda-Kriterien (4 und 5 positive Kriterien nicht vorhanden)

| <b>Positive Bethesda-Kriterien<br/>(38 fehlende Angaben)</b> | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|--|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>0</b>   | 98 (58,3%)                       | 31 (55,4%)                | 4 (40,0%)                 |
| <b>1</b>   | 42 (25,0%)                       | 18 (32,1%)                | 2 (20,0%)                 |
| <b>2</b>   | 25 (14,9%)                       | 7 (12,5%)                 | 3 (30,0%)                 |
| <b>3</b>   | 3 (1,8%)                         | 0                         | 1 (10,0%)                 |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Tabelle 19: Häufigkeit der positiven Amsterdamkriterien

| <b>Positive Amsterdam-Kriterien<br/>(38 fehlende Angaben)</b> | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|---|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>0</b>  | 120 (71,4%)                      | 45 (80,4%)                | 7 (70,0%)                 |
| <b>1</b>  | 39 (23,2%)                       | 9 (16,1%)                 | 0                         |
| <b>2</b>  | 3 (1,8%)                         | 0                         | 2 (20,0%)                 |
| <b>3</b>  | 2 (1,2%)                         | 1 (1,8%)                  | 0                         |
| <b>4</b>  | 3 (1,8%)                         | 1 (1,8%)                  | 1 (10,0%)                 |
| <b>5</b>  | 1 (0,6%)                         | 0                         | 0                         |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Somit wurde deutlich, dass auch außerhalb der Diagnose HNPCC positive Kriterien auftraten. Ein Patient erfüllte sogar alle Amsterdam-Kriterien, erschien aber nicht in der HNPCC-Gruppe. D.h. er hatte möglicherweise keinen Tumor im rechten Kolon oder er erkrankte nach dem 55. Lebensjahr.

Es erschien also interessant, das Patientengut dahingehend aufzuschlüsseln und zu untersuchen.

### 3.14 Vergleich der klinischen HNPCC-Kriterien

In Punkt 1.3.1. werden die klinischen Charakteristika einer hereditären Krebserkrankung des Kolon beschrieben (siehe S.9).

Unser Kollektiv sollte nun auf jene Merkmale hin verglichen werden:

Tabelle 20: HNPCC-Charakteristika

| <b>HNPCC-<br/>Charakteristika</b> | <b>Gesamtkollektiv<br/>n=168</b> | <b>V.a. sCRC<br/>n=56</b> | <b>V.a. hCRC<br/>n=10</b> |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Lokalisation rechts</b>        | 42 (25,0%)                       | 0                         | 10 (100,0%)               |
| <b>Alter&lt;50</b>                | 18 (10,7%)                       | 0                         | 3 (30,0%)                 |
| <b>Extrakolon. Tumore</b>         | 19 (11,3%)                       | 14 (25,0%)                | 1 (10,0%)                 |
| <b>Undiff. Tumore</b>             | 67 (39,9%)                       | 20 (35,7%)                | 5 (50,0%)                 |
| <b>Muzinöse Zellen</b>            | 29 (17,3%)                       | 7 (12,5%)                 | 3 (30,0%)                 |
| <b>Siegelringzellen</b>           | 5 (3,0%)                         | 0                         | 1 (10,0%)                 |
| <b>Peritum. Lymph.</b>            | 5 (3,0%)                         | 1 (1,8%)                  | 0                         |
| <b>Intrat. Lymph.</b>             | 1 (0,6%)                         | 0                         | 0                         |
| <b>G3Tumor rechts</b>             | 22 (13,1%)                       | 0                         | 5 (50,0%)                 |
| <b>CRC/assoz Familie</b>          | 48 (28,6%)                       | 11 (19,6%)                | 3 (30,0%)                 |

Extrakolon. Tumore: Extrakolonische Tumore

Undiff. Tumore: Wenig und undifferenzierte Tumore

Peritum. Lymph.: Peritumorale Lymphozyten

Intrat. Lymph.: Intratumorale Lymphozyten

CRC/assoz. Familie: Kolorektale und/oder HNPCC-assoziierte Tumore in der Familie

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Wenn man hier einen Vergleich der Gruppen anstellte, so wurde klar, dass die meisten Punkte nicht nur HNPCC-spezifisch waren. Im gesamten Patientengut erschienen Charakteristika des hereditären Kolonkarzinoms.

Aus der Betrachtung genommen werden müssen die Merkmale, durch die die HNPCC-Gruppe definiert wurde: rechtsseitige Lokalisation des Tumors, G3-Tumor rechts und Erkrankung vor dem 50 Lebensjahr.

### 3.15 Ermittlung der Validität der Test-Kriterien

#### 3.15.1. Amsterdam-Liste

Im folgenden sollten die einzelnen Amsterdam- Kriterien auf ihre Spezifität und Sensitivität, sowie auf ihre positiven (ppW) und negativen prädiktiven Werte (npW) bezüglich der HNPCC-Diagnostik untersucht werden.

Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testbefundes bei nicht erkrankten Personen an.

Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testbefundes bei erkrankten Personen an.

Die prädiktiven Werte beurteilen das Testergebnis:

Mit Hilfe eines positiven Prädiktivwertes kann man abschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der gesuchten Erkrankung ist.

Mit Hilfe eines negativen Prädiktivwertes kann man abschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die gesuchte Erkrankung nicht vorliegt.

#### Amsterdam I- Kriterien

Tabelle 21: Mindestens 3 Familienmitglieder mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 1                | 2                |
| <b>Test -</b> | 8                | 44               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 95,7%

Sensitivität: 11,1%

ppW: 33,3%

npW: 84,6%

Tabelle 22: Ein Familienmitglied davon erstgradig verwandt mit den beiden anderen

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 1                | 2                |
| <b>Test -</b> | 8                | 44               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 95,7%

Sensitivität: 11,1%

ppW: 33,3%

npW: 84,6%

Tabelle 23: Mindesten 2 aufeinanderfolgende Generationen betroffen

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 3                | 1                |
| <b>Test -</b> | 6                | 45               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 97,8%

Sensitivität: 33,3%

ppW: 75,0%

npW: 88,2%

Tabelle 24: Ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 1                | 1                |
| <b>Test -</b> | 8                | 45               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 97,8%

Sensitivität: 11,1%

ppW: 50,0%

npW: 84,9%

Es konnten hohe negative Prädiktivwerte, hohe Spezifitäts-Werte und niedrige Sensitivitätswerte errechnet werden. Die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer HNPCC-Erkrankung zeigte sich in der Frage nach einer Erkrankung in zwei aufeinanderfolgenden Generationen (Tab. 23) als erhöht. Hier lag der positive prädiktive Wert bei 75,0%. Auch die Frage, ob bei einem Familienmitglied die Diagnose vor dem 50. Lebensjahr gestellt worden war, ergab eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von 50,0% (ppW).

#### Amsterdam II –Kriterien

Tabelle 25: Mindestens 3 Familienangehörige mit kolorektalem und/oder HNPCC-assoziiertem Karzinom

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 3                | 11               |
| <b>Test -</b> | 6                | 35               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 76,1%

Sensitivität: 33,3%

ppW: 21,4%

npW: 85,4%

Tabelle 26: Einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 2                | 10               |
| <b>Test -</b> | 7                | 36               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 78,3%

Sensitivität: 22,2%

ppW: 16,7%

npW: 83,7%

Tabelle 27: Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 3                | 8                |
| <b>Test -</b> | 6                | 38               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 82,6%

Sensitivität: 33,3%

ppW: 27,3%

npW: 86,4%

Tabelle 28: Mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 1                | 4                |
| <b>Test -</b> | 8                | 42               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 91,3%  
 Sensitivität: 11,1%  
 ppW: 20,0%  
 npW: 84,0%

Die Spezifität aller Tests lag im sehr hohen Bereich, ebenso wie die negativen Prädiktwerte. Hinzu kamen eine stets niedrig liegende Sensitivität und niedrige positive Prädiktwerte.

### 3.15.2. Bethesda-Liste

Tabelle 29: Positive Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien

| n=55          | V.a. hCRC | V.a. sCRC |
|---------------|-----------|-----------|
| Test +        | 1         | 0         |
| Test -        | 8         | 46        |
| <b>Gesamt</b> | 9         | 46        |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 100,0%  
 Sensitivität: 11,1%  
 ppW: 100,0%  
 npW: 85,2%

Hier ergab sich natürlich eine Wahrscheinlichkeit von 100% (ppW 100%), dass eine HNPCC-Erkrankung vorliegt bei einer positiven Amsterdam-Anamnese. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Nicht-Erfüllen der Amsterdam-Kriterien alle Nicht-Kranken erfasst werden, liegt ebenfalls bei 100% (Spezifität).



Tabelle 30: CRC oder assoziierte Tumorerkrankungen

| <b>n=66</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 10               | 56               |
| <b>Test -</b> | 0                | 0                |
| <b>Gesamt</b> | 10               | 56               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 0,0%

Sensitivität: 100,0%

ppW: 15,2%

npW: 0,0%

Per Definitionem (siehe Gruppeneinteilung) erlitt jeder unserer Patienten ein kolorektales und/oder HNPCC-assoziiertes Karzinom. Es handelte sich hier also um einen Zirkelschluss.

Tabelle 31: Zwei Familienmitglieder erstgradig verwandt mit CRC od. assoziierten Karzinomen od. Adenomen (Karzinom unter 45, Adenom unter 40)

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 1                | 2                |
| <b>Test -</b> | 8                | 44               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 95,7%

Sensitivität: 11,1%

ppW: 33,3%

npW: 84,6%

Tabelle 32: CRC od. Endometrium-CA vor dem 45. Lebensjahr

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 1                | 0                |
| <b>Test -</b> | 8                | 46               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 100,0%

Sensitivität: 11,10%

ppW: 100,0%

npW: 85,2%

Auch hier zeigte sich ein Zirkelschluss, der auf die Definition der Untersuchungsgruppen zurückzuführen war (Alter bei Diagnose).

Tabelle 33: Patienten mit Adenomen vor dem 40. Lebensjahr

| <b>n=55</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 0                | 0                |
| <b>Test -</b> | 9                | 46               |
| <b>Gesamt</b> | 9                | 46               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 100,0%

Sensitivität: 0,0%

ppW: 0,0%

npW: 83,6%

### 3.15.3. Histopathologie

Tabelle 34: Siegelringförmige Zellen im Tumor

| <b>n=66</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 1                | 0                |
| <b>Test -</b> | 9                | 56               |
| <b>Gesamt</b> | 10               | 56               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 100,0%

Sensitivität: 10,0%

ppW: 100,0%

npW: 86,1%

Tabelle 35: Muzinöse Zellen im Tumor

| <b>n=66</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 2                | 5                |
| <b>Test -</b> | 8                | 51               |
| <b>Gesamt</b> | 10               | 56               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität: 91,1%

Sensitivität: 20,0%

ppW: 28,6%

npW: 86,4%

Tabelle 36: Gesamtanzahl der histopathologisch HNPCC-typischen Zellbilder (Siegelringzelle, muzinöse Zellen, Lymphozyteninfiltrate)

| <b>n=66</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 6                | 12               |
| <b>Test -</b> | 4                | 44               |
| <b>Gesamt</b> | 10               | 56               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität:78,6%

Sensitivität:60,0%

ppW:33,3%

npW:91,6%

Tabelle 37: G3-Karzinom rechtsseitig

| <b>n=66</b>   | <b>V.a. hCRC</b> | <b>V.a. sCRC</b> |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Test +</b> | 6                | 4                |
| <b>Test -</b> | 4                | 52               |
| <b>Gesamt</b> | 10               | 56               |

V.a. sCRC: Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom

V.a. hCRC: Verdacht auf hereditäres kolorektales Karzinom

Spezifität:92,9%

Sensitivität:60,0%

ppW:60,0%

npW:92,2%

Bei der Auswahl eines Tests zur HNPCC-Diagnostik zeigte sich hier die Frage nach der Anwesenheit von HNPCC-typischen Zellanomalien als wertvoll. Tabelle 34 ergab einen positiven Prädiktivwert von 100% (Siegelringzellen), d.h. dass das Vorhandensein von Siegelringzellen auf das wahrscheinliche Vorliegen einer HNPCC-Erkrankung schliessen lässt. Abgeschwächter traf dies auch auf das Ergebnis von Tabelle 36 (HNPCC-typische Zellen) zu. Die Sensitivität dieses Tests lag bei 60%.

Die Anwesenheit von muzinösen Zellen im Tumor (Tab. 33) liess keine hohe Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer HNPCC-Erkrankung zu. Spezifität und negativer Prädiktionswert lagen hoch, Sensitivität und positiver Prädiktionswert niedrig.

#### 4. Diskussion

Die Therapiemöglichkeiten in der Medizin werden immer effizienter. Dem Arzt eröffnen sich ständig neue und verbesserte Methoden, seine Patienten zu heilen. Doch je spezifischer die Therapie angesetzt werden kann, desto genauer muss auch die Diagnostik betrieben werden. In der vorliegenden Arbeit haben wir es mit zwei unterschiedliche Typen von kolorektalen Neoplasmen zu tun: dem sporadischen kolorektalen Karzinom (sCRC) und dem hereditären nicht polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC).

Im Laufe des letzten Jahrhunderts kristallisierten sich bestimmte Merkmale heraus, die mit „vererbten“ kolorektalen Karzinomen in Verbindung gebracht werden konnten:

Die Erkrankung beginnt sehr früh mit einem mittleren Erkrankungsalter im 5. Lebensjahrzehnt oder eher. Die Raumforderungen sind vor allem im rechten Kolon plaziert und in der Regel histopathologisch undifferenziert. Nicht selten enthalten sie muzinöse Anteile und/oder Lymphozyteninfiltrationen. In der Familienanamnese finden sich häufig ebenfalls kolorektale und /oder extrakolonische Tumormanifestationen [7].

Kolorektale Karzinome zählen zu den häufigsten Malignomen weltweit. Ihre Inzidenz wird für westliche Industrienationen auf ungefähr 40 pro 100.000 geschätzt. Das HNPCC-Syndrom nimmt davon einen Prozentsatz von 1% bis 10% ein [7, 23, 24, 38]. Es handelt sich also hier um die am häufigsten vorkommende genetisch determinierte Ursache eines Malignoms und wahrscheinlich auch um die häufigste Erbkrankheit überhaupt [38].

Besonders wichtig erscheint die Tatsache, dass die Prognose für HNPCC-Erkrankte als günstiger angesehen wird als die der sporadischen Fälle [11, 32, 41]. Die finnische Forschergruppe um Aarnio ermittelte in ihrer Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate bei HNPCC von 86%. Die Patienten mit sporadischen kolorektalen Karzinomen hatten dagegen eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 59%. Die gleichen Forscher formulierten die Therapienotwendigkeit einer totalen Kolektomie wegen des hohen Risikos von metachronen Tumoren bei Vorliegen einer HNPCC-Erkrankung [2]. Auch Lynch erwägt diese OP-Form bei Erbgutträgern [23]. Rüschoff et.al. halten die Frage nach Kolektomie für Patienten mit positivem Gentest und CRC nach wie vor für ungeklärt aufgrund vieler ungelöster Fragen, insbesondere zur Penetranz der verschiedenen Organtumoren. Unstreitig seien allerdings engmaschige Vorsorgeuntersuchungen bei Mutationsträgern [36]. Für Wullenweber [47] ist bei positiven Amsterdam- oder Bethesda-Kriterien und einer vorhandenen

Mikrosatelliteninstabilität die Indikation zu einer subtotalen Kolektomie eindeutig gegeben. Ebenso hält er diese Therapie bei Patienten mit identifizierten Mutationen für sinnvoll. Toft et.al. halten eine Pränataldiagnostik und ein Screening von auffälligen Familien mit nachfolgender Kolektomie, bzw. Hysterektomie für zu aufwands- und kostenintensiv. HNPCC hätte zwar eine Penetranz von 70 – 80%, dennoch erkrankten nicht alle Träger von defekten Genen [41].

Wie in der Einleitung dieser Arbeit bereits erwähnt, gibt es einen klinischen und einen molekulargenetischen Ansatz zur Differenzierung von sporadischen und hereditären Neoplasmen. Für die Selektion und Standardisierung der Patienten, die sich einem Gentest unterziehen sollten, hatte man 1991 die Amsterdam- und ab 1997 auch die Bethesda-Richtlinien herangezogen [18]. Allerdings ergaben sich hier Probleme. Die Trefferquote bei Anwendung der Amsterdam-Kriterien war eher niedrig. Kleine Familien hatten gar nicht die Chance als HNPCC-Familie entdeckt zu werden, da sie zu wenige Mitglieder hatten [22]. Auch Farrington schrieb 1998, dass Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen, ungewöhnlich sind. Außerdem wäre es ein Fehler, Patienten ohne positive Familienanamnese, die zu einem frühen Zeitpunkt erkrankten, keinem Gentest zu unterziehen. Würde dies unterlassen, so würde ein Grossteil an Keimbahnmutationen unentdeckt bleiben [14].

Da es noch immer keinen funktionierenden Screeningtest für HNPCC gibt, müsse die Diagnose HNPCC nach wie vor klinisch über die Amsterdam-Kriterien gestellt werden und danach könne eine Verifizierung über die Untersuchung der Mutationen in den verantwortlichen Mismatch-Repair-Genen erfolgen [7, 27]. Dennoch wären für den Arzt im Klinikalltag vereinfachte Kriterien praktikabler. Diese Dissertationsarbeit beschäftigt sich mit der Analyse dieser Parameter.

#### **4.1. Einteilung der Gruppen**

In der vorliegenden Arbeit wurden aus dem Gesamtkollektiv (n=168) zwei Gruppen separiert: 56 Patienten mit Verdacht auf sporadisches kolorektales Karzinom und 10 Patienten mit Verdacht auf HNPCC-Erkrankung. Auswahlkriterien waren hierbei das Erkrankungsalter und die Tumorlokalisation: Bei Patienten mit rechtsseitigem kolorektalem Karzinom und einem Erkrankungsalter unter 55 wurde die Verdachtsdiagnose hereditäres kolorektales Karzinom (hCRC) gestellt. Bei Patienten mit einem linksseitigen kolorektalem Karzinom und einem

Erkrankungsalter über 65 wurde die Verdachtsdiagnose sporadisches kolorektales Karzinom (sCRC) gestellt. Somit konnte die Familienanamnese, die häufig unbekannt bleibt, umgangen werden. Auch in der Literatur wurde das Problem der nicht nachvollziehbaren Familienanamnese diskutiert. Müller et.al. beschrieben, dass die Hauptschwierigkeit darin bestanden hätte, von Familien Informationen über Erkrankungen und Todesursachen Angehöriger in Erfahrung zu bringen [28].

## **4.2. Anwendung der HNPCC-Kriterien auf die Untersuchungsgruppen**

### Demographische und klinische Kriterien

In puncto Alter ergaben sich Unterschiede in unseren beiden Untersuchungsgruppen, die auf die Gruppeneinteilung zurückzuführen waren. Die CRC-Gruppe hatte einen Altersmedian von 73,0 (65,0-90,0) Jahren, die HNPCC-Gruppe von 51,5 (37,0-55,0) Jahren. Im Gesamtkollektiv lag der Altersmedian bei 64,0 (57,0-73,0) Jahren. In unserem Kollektiv ergab sich in der HNPCC-Gruppe eine Geschlechterverteilung von Männern : Frauen = 3:7 (30,0% : 70,0%). Die Gruppe der sCRC-Erkrankten zeigte ein umgekehrtes Bild: Männer : Frauen = 34:22 (60,7% : 39,3%). Im Gesamtkollektiv waren 100 Männer (59,5%) und 68 Frauen (40,5%) vertreten. Lynch und Smyrk [22] erkannten einen Einfluss des Geschlechts auf die Tumorentstehung. In der HNPCC-Gruppe betrug das Erkrankungsrisiko 91% bei Männern und 69% bei Frauen. In der CRC-Gruppe beschrieben sie ein Risiko von 74% bei Männern und 30% bei Frauen ( $p < 0,01$ ). Unser Kollektiv zeigte eine ähnliche Geschlechterverteilung in der CRC-Gruppe. In der HNPCC-Gruppe ergibt sich bei unserem Kollektiv ein genau umgekehrtes Bild, wonach das Erkrankungsrisiko deutlich auf der weiblichen Seite liegt.

### Tumorlokalisation:

Was den Ansiedelungsort der Malignome anging, so befanden sich 80,4% der sporadischen Tumore in Sigma und Rektum und zu geringen Anteilen über das linke Kolon verteilt. Die hereditären Tumore waren zu 40,0% in der rechten Flexur und zu 60,0% in Coecum/Colon ascendens ansässig. Aufgrund der Vorselektionierung der Fälle ergab sich eine typische Anordnung mit rechtsseitigen hereditären und linksseitigen sporadischen Tumoren. Betrachtete man das gesamte Patientengut, so fiel eine eindeutig linksseitige Tumorrhäufung (66,7%) auf.



Sanner et al beschrieben die Tumolokalisationen zu 70% proximal der rechten Flexur [38].

#### Extrakolonische Manifestationen:

Wenn es zu einer extrakolonischen Manifestation – auch eine Erstmanifestation ist hier möglich – käme, so geschähe dies zu 20% im Endometrium (die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 3%). Seltener kämen auch Karzinome des Magens, des Dünndarms, des hepatobiliären Systems, der Ovarien, der Mammae oder der ableitenden Harnwege vor.

Unsere HNPCC-Patienten entwickelten zu 10,0% ein Malignom außerhalb des Kolon ( ein Mamma-Karzinom), während 25,0% (14 Patienten) der sporadischen Fälle extrakolonische Tumormanifestationen aufwiesen. Davon waren 5 Hauttumore, 3 Prostata-Karzinome, zwei Mamma-Karzinome, zwei Tumore an der Cervix uteri und jeweils ein Tumor in Leber und Niere. In der Literatur zählen Endometrium, Bauchraum und Gehirn zu den diskutierten extrakolonischen Manifestationsorten [3, 5, 22, 38, 40]. Eine plausible Erklärung für gerade diese Orte konnte noch nicht gefunden werden. Einen Ansatz hierzu beschrieben Lynch und Smyrk: Sie hatten allgemein über menschliche Krebs syndrome herausgefunden, dass Risikoorte einer Gefahr, ausgehend von der Umgebung, ausgesetzt sein müssen, die eine Mutation oder Inaktivierung eines Allels wahrscheinlich macht [22].

#### Histopathologische Kriterien:

Die Auswertung des TNM-System lieferte in unserer Analyse keine gravierenden Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen. Anders verhielt es sich beim histopathologischen Grading. Während die CRC-Patienten zu 58,9% G2-Tumore entwickelten, waren es bei den HNPCC-Patienten bereits zu 50% undifferenzierte G3- und G4-Malignome. Das Gesamtkollektiv zeigte einen der CRC-Gruppe ähnlichen Wert von 56,5%. Diese Unterschiede schlugen sich auch in der Zellhistologie nieder. Das Gesamtkollektiv zeigte zu 32,1% auffällige Zellbilder. Die Patienten mit Verdacht auf HNPCC wiesen zu 60,0% derartige Zellbilder in den Tumoren auf. Bei den Patienten der CRC-Gruppe war dies nur zu 20,3% der Fall. Analog dazu beschrieben mehrere Studien ebenfalls ein verstärktes Vorhandensein von muzinösen, wenig differenzierten Zellen und vor allem von Lymphozyteninfiltraten. [18, 38, 41].

#### Zweittumor:

Ein Zweittumor entwickelte sich nur in der sCRC-Gruppe bei 5 Patienten (8,9%). Im Mittel wurde er bei allen Gruppen nach 6 Monaten festgestellt. An Lokalisationen waren drei Mal Anus und jeweils einmal Sigma und Nierenbecken zu nennen. Im Gesamtkollektiv wurde bei 11 Patienten ein Zweittumor diagnostiziert.

#### Dritt-Tumor:

Ein Dritttumor kam in unserem Kollektiv nicht vor.

#### Rezidiv:

Insgesamt traten im Kollektiv 28 Erstrezidive auf (16,7%). Davon entwickelten 7 Patienten ein Zweitrezidiv (4,2%) und 3 Patienten noch ein Drittrezidiv (1,8%). 12 sCRC-Patienten erkrankten an einem Erstrezidiv, davon hatten drei Patienten ein Zweitrezidiv und davon zwei Patienten ein Drittrezidiv. Das Erstrezidiv trat im Gesamtkollektiv im Median nach 13,5 Monaten auf, in der sCRC-Gruppe mit 17 Monaten etwas später.

#### Kolorektale und CRC-assoziierte Tumorerkrankungen in der Familie:

Eine familiäre Häufung von kolorektalen und/oder HNPCC-assoziierten Tumorerkrankungen bei unserem Kollektiv folgte den bisherigen Ergebnissen aus der Literatur. Solche Karzinome in der Familie entfielen zu 30,0% auf die HNPCC-Gruppe und zu 19,6% auf die sCRC-Gruppe (Gesamtkollektiv 48 Patienten, 28,6%). Allerdings fehlten 38 Familienanamnesen zur Auswertung.

#### Amsterdam- und Bethesda-Kriterien:

Um die Diagnose HNPCC zu stellen, müssten alle Amsterdam-Kriterien erfüllt sein. In unserem Gesamtkollektiv (n=168) entsprach lediglich ein einziger Patient allen Amsterdam-Kriterien. In unserer Gruppeneinteilung erscheint der Patient in der Gruppe der Patienten mit Verdacht auf HNPCC. Patienten, die alle Bethesda-Kriterien erfüllen, kamen in unserem Kollektiv nicht vor.

In der Literatur diskutieren die Autoren die Frage, ob es sinnvoll sei, die Diagnose HNPCC-Erkrankung rein von der Familienanamnese, also den Amsterdam- und Bethesda-Richtlinien, abhängig zu machen, oder ob diese Richtlinien nur als Filterinstrument für weitere genetische Tests heranzuziehen wären. Momentan wäre ein Screening-Test für HNPCC nicht möglich

und die Diagnosestellung müsste auf rein familienanamnestischem Weg erfolgen, basierend auf den Amsterdam-Kriterien [7]. Diese Meinung vertraten erstmals Bradley und Evers 1997. Jass et al formulierten einen kombinierten Diagnoseansatz, indem sie sowohl die Familienanamnese als auch histopathologische Daten zur Diagnose heranzogen. Sie wollten damit umgehen, dass bei kleinen Familien, die die Richtlinien nicht erfüllten, Träger von Mutationen nicht erkannt würden [17]. Müller et al berichteten ebenfalls von den Schwierigkeiten, Informationen über Krankheiten und Todesursachen von Familienangehörigen der Patienten in Erfahrung zu bringen. Dies könnte durch genetische Untersuchungen, wie z.B. PCR-Analysen auf das Vorliegen von Mikrosatelliteninstabilitäten, umgangen werden [28].

Über eines sind sich wohl alle Autoren einig: Dass bei kleinen Familien niemals eine Diagnose HNPCC über die Amsterdam-Kriterien gestellt werden dürfte, da diese schon rein zahlenmässig die Richtlinien nicht erfüllen könnten [14, 22, 23]. Beck et al fanden in ihrer 1997 erschienenen Studie heraus, dass die Anwendung der Amsterdam-Kriterien als Filter für ein genetisches Screening sehr kritisch zu sehen ist. Er testete 10 Familien, von denen 6 Keimbahnmutationen zeigten. Keine dieser Familien erfüllte die Amsterdam-Kriterien. Dabei wurden Probanden untersucht, die kolorektale und/oder endometriale Neoplasmen in aufeinanderfolgenden Generationen aufweisen konnten [5]. Voskuil et al [46] und auch Sanner et al [38] beschrieben allgemeinere Thesen für das Vorhandensein einer hereditären malignen Darmerkrankung: Lokalisation im proximalen Kolon, frühes Erkrankungsalter, extrakolonische Manifestationen. In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls das Erkrankungsalter und die Lokalisation zur Gruppeneinteilung herangezogen. Die strenge Anwendung der Amsterdam- und Bethesda-Punkte wird also von vielen Autoren angezweifelt. Um Patienten zu identifizieren, die möglicherweise an der hereditären Form von kolorektalen Karzinomen leiden und die sich unter allen Umständen einer molekulargenetischen Untersuchung unterziehen sollten, sind demnach keine Kataloge von Anforderungen nötig. Familienangehörige von fälschlicherweise nicht diagnostizierten HNPCC-Erkrankten haben keinerlei Möglichkeit, vorab von dem um ein vielfaches erhöhtes Erkrankungsrisiko zu erfahren.

#### **4.3 Validität der Test-Kriterien**

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, ist die Aussagekräftigkeit der einzelnen Screening-Punkte der beiden Kataloge von grossem Interesse. Die Validität der Kriterien wurde mit vier

Tests untersucht: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert.

#### Spezifität:

Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testbefundes bei nicht erkrankten Personen an, d.h. eine hohe Spezifität sagt aus, dass der Test sicher die Nichtkranken erfassen kann.

#### Amsterdam-Kriterien:

Alle Amsterdam I-Kriterien hatten eine Spezifität von 95,7% - 97,8%. Die Wahrscheinlichkeit, alle an HNPCC nicht erkrankten Patienten zu fassen, ist demnach bei Anwendung der Amsterdam I-Kriterien sehr hoch.

Bei den Amsterdam II-Kriterien verhielt es sich genauso. Hier bewegte sich die Test-Spezifität zwischen 76,1% und 91,3%.

#### Bethesda-Kriterien:

Zwei der Kriterien wiesen durch die Definition der Gruppen einen Zirkelschluss auf. Auch die Frage nach den positiven Amsterdam-Kriterien konnte nicht real gewertet werden, da der Amsterdam-Katalog die HNPCC-Erkrankung definiert. Zu bewerten waren nur folgende Kriterien: 1. Zwei Familienmitglieder erstgradig verwandt mit CRC und/oder assoziierten Karzinomen/Adenomen (Karzinom vor 45, Adenom vor 40). Hier lag die Spezifität sehr hoch bei 95,7%. 2. Patienten mit einem Adenom vor dem 40. Lebensjahr. Hier zeigte sich eine Spezifität von 100%. Diese Tests konnten mit höchster Wahrscheinlichkeit alle Patienten, die nicht an HNPCC erkrankt waren, erfassen.

Neben den beiden Kriterienkatalogen wurden noch weitere wichtige Tests angestellt.

Höchste Spezifität konnte bei den histopathologischen Tests erzielt werden:

Siegelringzellen im Tumor 100,0% Spezifität, muzinöse Zellen im Tumor 91,1% Spezifität, G3-Karzinom rechtsseitig 92,9% Spezifität. Wenn diese Tests ein negatives Ergebnis hatten, so konnten mit höchster Wahrscheinlichkeit Patienten, die nicht an einer HNPCC-Erkrankung leiden, herausgefiltert werden.

Etwas niedriger fiel die Spezifität des Tests „Gesamtanzahl der histopathologisch HNPCC-typischen Zellbilder (Siegelringzelle, muzinöse Zellen, Lymphozyteninfiltrate)“ mit 78,6% aus.

### Sensitivität:

Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testbefunds bei Erkrankten an, d.h. eine hohe Sensitivität sagt aus, dass der Test sicher die Erkrankten erfasst.

Die Sensitivitätswerte bewegten sich zwischen 0,0% und 33,3% sowohl bei den Amsterdam- als auch bei den Bethesda-Kriterien und auch den histopathologischen Auswertungen, was auf eine sehr niedrige Wahrscheinlichkeit schliessen liess, dass die beiden Kriterienkataloge die wirklich Erkrankten evaluieren können.

Lediglich die „Gesamtanzahl der Zellatypien“ hatte eine Sensitivität von 60%. Dies zeigte, dass das Vorhandensein von typischen histopathologischen Zellbildern ein Mass für HNPCC darstellt und durchaus eine Verdachtsdiagnose zulassen würde.

Bei der Frage nach kolorektalen oder assoziierten Tumorleiden lag die Sensitivität bei 100%. Dieser Test war jedoch per definitionem bei jedem unserer Patienten positiv. Ähnliches war der Fall bei den rechtsseitigen G3-Karzinomen (Sensitivität 60,0%). Alle Patienten, die der Gruppendifinition für HNPCC entsprachen, erkrankten an einem rechtsseitigen Karzinom.

### Positiver prädiktiver Wert:

Mit Hilfe dieses Wertes lässt sich abschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der gesuchten Erkrankung ist (positiver Prädiktivwert bei positivem Test).

Amsterdam I-Kriterien:

Für den Test „Erkrankung in zwei aufeinanderfolgenden Generationen“ konnte ein ppW von 75,0% ermittelt werden, d.h. ein Patient, der hier ein positives Testergebnis hat, erkrankt mit 75% Wahrscheinlichkeit an HNPCC. Hinzu kam ein ppW von 50,0% auf die Frage, ob ein Familienmitglied vor dem 50. Lebensjahr erkrankt war. Für Patienten mit positiven Antworten auf diese beiden Fragen, liess sich mit hoher Wahrscheinlichkeit ein hereditäres Malignom des Kolon ableiten. Die beiden übrigen Tests erreichen einen ppW von 33,3%, was wenig Aussagekraft hatte.

Amsterdam II-Kriterien:

Hier zeigen alle Tests einen geringen Wahrscheinlichkeitsgrad (ppW zwischen 16,7% und 27,3%) für das Vorliegen eines hereditären CRC.

Bethesda-Kriterien:

Eine 100,0%ige Wahrscheinlichkeit zu erkranken haben Patienten mit positiver Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien (ppW 100,0%).

Für die übrigen Bethesda-Kriterien konnten positive prädiktive Werte von 0,0 bis 33,3% errechnet werden. Hieraus liess sich keine Erkrankungswahrscheinlichkeit ableiten.

Histologie:

Der Test der Siegelringzellen im Tumor abfragte, zeigte einen positiven prädiktiven Wert von 100,0%, d.h. bei positivem Test handelt es sich sicher um eine HNPCC-Erkrankung.

Die Frage nach rechtsseitigem G3-Tumor ergab einen ppW von 60,0%. Dieses Ergebnis war allerdings verfälscht, da per definitionem die Gruppe der an hereditärem CRC Erkrankten ein rechtsseitiges Karzinom aufweisen musste, aber es sich nicht um einen G3-Tumor handeln musste.

Die Anwesenheit von muzinösen Zellen im Tumor brachte nur eine Wahrscheinlichkeit von 28,6%.

Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom und zusätzlich an einem assoziierten Tumor litten, hatten eine Wahrscheinlichkeit von 12,5% an einem HNPCC-Syndrom erkrankt zu sein.

Negativer prädiktiver Wert:

Mit Hilfe dieses Wertes lässt sich abschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die gesuchte Erkrankung nicht vorliegt (negativer Prädiktivwert bei negativem Test).

Die Werte variierten zwischen 83,7% und 92,2%. Es liess sich also mit diesen Fragestellungen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit sagen, dass ein negatives Testergebnis eine HNPCC-Erkrankung ausschliessen kann.

Ein Zirkelschluss ergab sich bei „CRC oder assoziierte Tumorerkrankungen (npW=0%), da alle unsere Patienten ein kolorektales oder HNPCC-assoziiertes Karzinom per definitionem aufwiesen.

### **Quintessenz**

Das einzige Auswahlkriterium für die Verdachtsdiagnose HNPCC, könnte nach dieser Auswertung nur das Vorhandensein von histopathologisch HNPCC-typischen Zellen, vor allem Siegelringzellen, im Tumor sein. Dies gäbe einen Hinweis auf nötige weitere molekulargenetische Untersuchungen, die eine Diagnose HNPCC manifestieren könnten. Hiermit liessen sich Patienten einfach und schnell herausfiltern, was für den Arzt in der

Klinik von Bedeutung wäre. Histologische Untersuchungen erfolgen obligat bei jeder Probeentnahme und nach jeder Operation. Der Arzt erhält hier eine eindeutige Aussage über die Anwesenheit oder Nichtanwesenheit bestimmter Zellbilder. Die Familienanamnese dagegen ist immer von der Informationslage des Patienten abhängig und somit nicht mit Sicherheit eindeutig, was sich auch bei der Datensammlung für diese Arbeit gezeigt hat.

Die Patientenzahlen, die zu den höheren Werten in der Histopathologie geführt hatten, waren jedoch nicht prädestiniert, ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzeugen. Ein Einzeltest, der zur Verdachtsdiagnose führen könnte, wurde dadurch sicher nicht generiert.

## 5. Zusammenfassung

Seit Warthin 1913 das erste Mal ein Familien-Krebs-Syndrom beschrieb, sind viele Jahre der Forschung vergangen. Expertengremien einigten sich auf die Amsterdam- und später die Bethesda-Kriterien, um eine standardisierte Diagnose des HNPCC-Syndroms zu erreichen. Die Molekulargenetik entdeckte zudem erbliche Gendefekte, die zur Tumorentstehung führen. Da aber nicht alle Patienten mit kolorektalen Karzinomen molekulargenetisch getestet werden können, zog man bislang die Amsterdam- und Bethesda-Kriterien als Möglichkeit der klinischen Vorauswahl der Patienten heran.

Das Patientenkollektiv der Klinik (n=168) wurde gemäß der Amsterdam- und der weiter gefassten Bethesda-Kriterien retrospektiv untersucht. Zusätzlich wurde durch einen unabhängigen Pathologen das Tumormaterial auf histopathologisch HNPCC-typische Zellen untersucht. Es wurden sämtliche Daten erhoben, die den Tumor betreffen. Außerdem konnte die Familienanamnese mittels Telefongesprächen mit Patienten oder Angehörigen evaluiert werden. Anschliessend wurde die Verdachtsdiagnose hereditäres (hCRC) oder sporadisches kolorektales Karzinom (sCRC) gestellt, indem die Patientengruppen mittels der Kriterien Erkrankungsalter und Tumorlokalisierung separiert wurden. Wir fanden bei 10 Patienten von 168 den Hinweis auf ein hereditäres CRC. Diese Patienten erkrankten vor dem 55. Lebensjahr an einem rechtsseitigen kolorektalen Karzinom. Bei 56 Patienten konnte die Verdachtsdiagnose sporadisches kolorektales Karzinom gestellt werden. Diese Gruppe erkrankte nach dem 65. Lebensjahr an einem linksseitigen CRC. Analysiert wurden nun die Unterschiede zwischen der CRC- und der HNPCC-Gruppe bezüglich der demographischen Daten, der Tumordaten, der pathohistologischen Ergebnisse und der Familienanamnese. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Amsterdam- und Bethesda-Punkte verglichen.

Wie in der Literatur auch gefordert, muss eine Vorauswahl der Probanden für ein Gen-Screening neu überdacht werden. Die Amsterdam- und Bethesda-Richtlinien sind für den täglichen Klinikeinsatz sehr umfangreich, um eine schnelle Selektion zu treffen. Ausserdem entgehen zu viele potentielle HNPCC-Patienten und deren Angehörige dem HNPCC-Raster, Die Familienanamnese wird zum Teil nur spärlich erhoben. Der Hintergrund hierfür ist möglicherweise mangelndes Patientenwissen oder fehlendes Interesse.

Wir haben die Amsterdam- und Bethesda-Kriterien sowie die histopathologischen Besonderheiten der HNPCC-Tumore in ihrer Validität untersucht, um einen einfachen,



aussagekräftigen Test zur Schnelldiagnose herauszufiltern. Es zeigte sich, dass kein Test ein eindeutiges Instrument hierfür darstellte. Das Vorhandensein von HNPCC-typischen Zellarten kann nur einen Hinweis auf eine HNPCC-Erkrankung darstellen. Die Sensitivität des Tests lag bei 60,0%. Dennoch wäre dies ohne Erhebung der Familienanamnese keine sichere Methode, einen erblichen Darmkrebs zu erkennen.

Schlussfolgerung:

Eine Vereinfachung der Diagnose auf ein Kriterium erscheint nicht praktikabel. Der erbliche Darmkrebs kann nur durch das Vorhandensein aller spezifischen Merkmale definiert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. al-Taie O., Mork H., Seufert J., Treis H., Jakob F., Scheurlen M.: Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC). Current review of etiology, clinical aspects, diagnosis and therapie. *Med Klin.* 2001; 96: 529-38
2. Aarnio M., Mustonen H., Mecklin J.-P., Järvinen H.: Prognosis of colorektal cancer varies in different high-risk conditions. *Ann Med.* 1998; 30: 75-80
3. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen L, Mecklin J, Jarvinen H: Features of Gastric Cancer in Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer Syndrome. *Int J Cancer.* 1997; 74: 551-555
4. Baba S: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: An Update. *Dis Colon Rectum.* 1997; 40: S86-S95
5. Beck N, Tomlinson I, Homfray T, Hodgson S, Harocopos C, Bodmer W: Genetic Testing is Important in Families with a Suggestive of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer Even if the Amsterdam Criteria is not Fulfilled. *Br J Surg.* 1997; 84: 233-237
6. Bhatavdekar J, Patel D, Ghosh N, Chikhlikar P, Trivedi T, Suthar T, Doctor S, Shah N, Balar D: Coexpression of Bcl-2, c-Myc, and p53 Oncoproteins as Prognostic Discriminants in Patients with Colorectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1997; 40: 785-790
7. Bradley B, Evers B: Molekular Advances in the etiology and treatment of colorektal cancer. *Surg Oncol.* 1997; 6: 143-156
8. Caplin S, Cerottini J-P, Bosman F, Constanda M, Givel J-C: For Patients with Dukes`B (TNM Stage II) Colorectal Carcinoma, Examination of Six or Fewer Lymph Nodes is Related to Poor Prognosis. *Cancer.* 1998; 83: 666-672
9. Chen W-S, Chen J, Liu J, Lin W, King K, Whang-Peng J, Yang W: Microsatellite Instability in Sporadic-Colon-Cancer Patients wiht and without Liver Metastases. *Int J Cancer.* 1997; 74: 470-474
10. Chung D., Rustgi A.: The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 560-70
11. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, Kullmann F, Fishel R, Rüschoff J: Diagnostic Microsatellite Instability: Definition and Correlation with Mismatch Repair Protein Expression. *Cancer Research.* 1997; 57: 4749-4756

12. Evans D, Walsh S, Jeacock J, Robins C, Hadfield L, Davies D, Kingston R: Incidence of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer in a Population-Based Study of 1137 Consecutive Cases of Colorectal Cancer. *Br J Surg.* 1997; 84: 1281-1285
13. Fante R, Benatti P, di Gregorio C, De Pietri S, Pedroni M, Tamassia M, Percesepe A, Rossi G, Losi L, Roncucci L, Ponz De Leon M: Colorectal Carcinoma in Different Age Groups: A Population-Based Investigation. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 1505-1509
14. Farrington S, Lin-Goerke J, Ling J, Wang Y, Burczak J, Robbins D, Dunlop G: Systematic Analysis of hMSH2 and hMLH1 in Young Colon Cancer Patients and Controls. *Am J Hum Genet.* 1998; 63: 749-759
15. Jakobasch G, Jakobasch K-H: Molekulare Ursachen kolorektaler Kanzerogenese, klinische Manifestation und Therapie. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich.* 1997; 91: 125-133
16. Jarvinen H., Aarnio M.: Surveillance on mutation carriers of DNA mismatch repair genes. *Ann Chir Gynaecol.* 2000; 89:207-10
17. Jass J: Diagnosis of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. *Histopathology.* 1998; 32: 491-497
18. Jass J, Do K-A, Simms L, Iino H, Wynter C, Pillay S, Searle J, Radford-Smith G, Young J, Leggett B: Morphology of Sporadic Colorectal Cancer with DNA Replication Errors. *Gut.* 1998; 42: 673-679
19. Jungck M.: Hereditary carcinoma: pathogenesis and diagnosis. *Zentralbl Chir.* 2000; 125 Suppl 1: 8-11
20. Kastl S., Gunther K., Merkel S., Hohenberger W., Ballhausen W.: Hereditary colonic carcinoma without polyposis (HNPCC) without satisfying the Amsterdam criteria. *Chirurg.* 2000; 71: 44-7
21. Kowalski L, Mutch D, Herzog T, Rader J, Goodfellow P: Mutational Analysis of MLH1 and MSH2 in 25 Prospectively-Acquired RER+ Endometrial Cancers. *Genes, Chromosomes and Cancer.* 1997; 18: 219-227
22. Lynch H, Smyrk T: An Update of Lynch Syndrome. *Curr Opin Oncol.* 1998; 10: 349-356
23. Lynch H, Smyrk T, Lynch J: An Update of HNPCC (Lynch Syndrome). *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 93: 84-99
24. Moslein G.: Clinical implications of molecular diagnosis in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2003; 162: 3-8
25. Moslein G.: Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC): surgical aspects. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2001; 90: 483-9

26. Moslein G, Roche P, Goretzki P, Thibodeau S: Proteinexpression von hMSH2 und hMLH1 in sporadischen, familiären und hereditären colorektalen Tumoren. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1997; 114: 109-12
27. Muller A., Fishel R.: Mismatch repair and the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC). *Cancer Invest.* 2002; 20(1): 102-9
28. Müller A, Gröne J, Boehncke D, Becker H: Bedeutung des Nachweises von Mikrosatelliteninstabilitäten (MIN) in Familien mit HNPCC-Syndrom. *Langenbecks Arch Chir I (Forumbd).* 1997; 145-147
29. Negri E, Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, Filiberti R, Montella M, Falcini F, Conti E, Talamini R: Family History of Cancer and Risk of Colorectal Cancer in Italy. *Br.J.Cancer.* 1998; 77: 174-179
30. Park J., Yuan Y.: Genetic identification and management of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Oncol.* 1998; 12: 947-55
31. Peltomäki P, Vasen H: Mutations Predisposing to Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: Database and Results of a Collaborative Study. *Gastroenterology.* 1997; 113 146-1158
32. Percesepe A, Benatti P, Roncucci L, Sassatelli R, Fante R, Ganazzi D, Bellacosa A, Genuardi M, Neri G, Viel A, Ponz De Leon M: Survival Analysis in Families Affected by Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. *Int J Cancer.* 1997; 71: 373-376
33. Pistorius S., Nagel M., Kruger S., Plaschke J., Kruppa C., Wehrmann X., Schackert H., Saeger H.: Combined molecular and clinical approach for decision making for surgery in HNPCC patients: a report on three cases in two families. *Int J Colorectal Dis.* 2001, 16: 402-7
34. Raedle J., Schaffner M., Esser N., Sahn S., Trojan J., Kriener S., Brieger H., Bockhorn H., Berg P., Frick B., Schafer D., Zeuzem S.: Frequency of the Amsterdam criteria in a regional German cohort of patients with colorectal cancer. *Z Gastroenterol.* 2002; 40: 561-8
35. Rodrigues-Bigas M, Boland C, Hamilton R, Henson D, Jass J, Khan P, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S: A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda Guidelines. *Cancer.* 1997; 89: 1758-1762
36. Rüschoff J, Dietmaier W, Bocker T, Wallinger S, Kullmann F, Beham A, Hofstädter F: Molekulare Krebsdispositionsdiagnostik am Beispiel des kolorektalen Karzinoms: Welchen Beitrag kann die Pathologie leisten? *Pathologe.* 1998; 19: 269-278

37. Rüschoff J, Dietmaier W, Lüttges J, Seitz G, Bocker T, Zirngibl H, Schlegel J, Schackert H, Jauch K, Hofstädter F: Poorly Differentiated Colonic Adenocarcinoma, Medullary Type: Clinical, Phenotypic, and Molekular Characteristics. *Am J Pathol.* 1997; 150: 1815-1825
38. Sanner B, Doberauer C, Wienand B: Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom mit primär extrakolischer Manifestation. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997; 127: 1329-1333
39. Schmiegel W, Adler G, Fölsch U, Layer P, Pox C, Sauerbruch T: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung – Vorsorge bei Risikogruppen. *Dtsch Ärzteblatt* 2000; 97: A2234-2240
40. Suspiro A, Fidalgo P, Cravo M, Albuquerque C, Ramalho E, Nobre Leitão C, Costa Mira F: The Muir-Torre Syndrome: A Rare Variant of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Associated with hMSH2 Mutation. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 1572-1574
41. Toft N, Arends M: DNA Mismatch Repair and Colorektal Cancer. *J Pathol.* 1998; 185: 123-129
42. Tomlinson I, Ilyas M, Johnson V, Davies A, Clark G, Talbot I, Bodmer W: A Comparison of the Genetic Pathways Involved in the Pathogenesis of Three Types of Colorectal Cancer. *J Pathol.* 1998; 184: 148-152
43. Tumorzentrum München: Gastrointestinale Tumoren. *Tumormanual* 1997
44. Tumorzentrum München: Gastrointestinale Tumoren. *Tumormanual* 2001
45. Vogelstein B., Fearon ER., Hamilton SR., Kern SE., Preisinger AC., Leppert M., Nakamura Y., White R., Smits AM., Bos JL.: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988 ;319: 525-32
46. Voskuil D, Vasen H, Kampman E, van't-Veer P: Colorectal Cancer Risk in HNPCC Families: Development during Lifetime and in successive generations. *Int J Cancer.* 1997; 72: 205-209
47. Wullenweber H., Sutter C., Kadmon M., Gebert J., von Knebel-Doeberitz M., Herfarth C.: Modification of surgical strategy in HNPCC by molecular and clinical aspects. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998; 115: 1408-10

## 7. Anhang

### Fragebogen

- 1. Fragen zur Familiengeschichte** ja    nein
- 1.1. Sind mindestens 3 Familienangehörige Ihres Wissens nach von einem Dickdarm-/Enddarmkrebs betroffen?
- 1.2. Sind 2 dieser betroffenen Familienangehörigen erstgradig verwandt (Vater, Mutter, Bruder, Schwester)?
- 1.3. Wurde die Diagnose Dickdarm-/Enddarmkrebs in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Generationen gestellt?
- 1.4. Wurde die Diagnose Dickdarm-/Enddarmkrebs bei einem der Betroffenen vor dem 50. Lebensjahr gestellt?
- 1.5. Gibt es in der Familie Krebsarten, die zu den aufgeführten Formen zu zählen sind:
- Bauchspeicheldrüsenkrebs
  - Nieren-/Harnleiter-/Blasenkrebs
  - Eierstockkrebs
  - Brustdrüsenkrebs
  - Gebärmutterhalskrebs
  - Magenkrebs
  - Leber-/Gallenwegskrebs
  - Bösartiger Gehirntumor
  - Hauttumoren
  - Unterleibskrebs

## **2. Fragen zur eigenen Person**

2.1. Haben Sie selbst bereits Krebsarten erlitten, die zu den aufgeführten Formen zu zählen sind:

Bauchspeicheldrüsenkrebs

Nieren-/Harnleiter-/Blasenkrebs

Eierstockkrebs

Brustdrüsenkrebs

Gebärmutterhalskrebs

Magenkrebs

Leber-/Gallenwegskrebs

Bösartiger Gehirntumor

Hauttumoren

Unterleibskrebs

2.2. Haben Sie eine Krebserkrankung vor dem 45. Lebensjahr erlitten?

2.3. Ist bei Ihnen bereits vor dem 40. Lebensjahr ein Darmpolyp oder ein Adenom diagnostiziert worden?

2.4. Kam es in letzter Zeit zur Gewichtsabnahme?

2.5. Fühlen Sie sich im täglichen Leben durch die Folgen der Operation beeinträchtigt?

## 8. Lebenslauf

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Name                             | Jutta Peterke   |
| Geburt                           | 16.03.1970 in Neuburg a. d. Donau   |
| Eltern                           | Christine Maria Peterke (geb. Kneißl), Buchhalterin und<br>Rudolf Peterke, Dipl.Verwaltungswirt (FH),<br>Mitglied des Bayerischen Landtages |
| <b>Schulbildung</b>              |   |
| 1976 – 80                        | Grundschule in Schrobenhausen   |
| 1980 – 89                        | Neusprachliches Gymnasium in Schrobenhausen   |
| 1989                             | Abitur  |
| 1989 – 1990                      | Freiwilliges Soziales Jahr in den Magnus-<br>Werkstätten für Behinderte in Hohenwart  |
| 1990 – 1991                      | Anstellung als Betreuerin im Wohnbereich der<br>Regens-Wagner-Stiftung für Behinderte   |
| <b>Studium der Zahnheilkunde</b> |   |
| 1991                             | Aufnahme des Studiums im Wintersemester an der Ludwig-<br>Maximilians-Universität München   |
| 1992                             | Naturwissenschaftliche Vorprüfung im Oktober  |
| 1995                             | Zahnärztliche Vorprüfung im April   |
| 1998                             | Zahnärztliche Prüfung im Sommersemester   |
| 1998                             | Approbation als Zahnärztin am 30.07.1998  |
| <b>Zahnärztliche Tätigkeit</b>   |   |
| 1998 bis 2002                    | Anstellung als Assistenz Zahnärztin in München  |
| April 2002                       | Zertifizierung für zahnärztliche Implantologie (DGI)  |
| Januar 2003                      | Niederlassung in eigener Praxis in München  |



## **9. Danksagungen**

Danken möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. Mussack für die Überlassung dieses Themas und die Betreuung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Barreton danke ich für die histologische Unterstützung und die Umwandlung „trockener“ Materie in kurzweilige Sitzungen über dem Mikroskop.

Ein herzliches Dankeschön geht an Herrn Dipl. Ing. Wolfgang Rau für die Bereitstellung der Hardware und den technischen Support.

Meiner Sozietätspartnerin Frau Dr. Claudia Wild danke ich für ihre Durchhalteparolen und ihr stets offenes Ohr.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.Dr. Manfred Gross: Ohne seine Unterstützung und Betreuung wäre diese Dissertation nie zustande gekommen!